

Aus dem Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie
der Universität Würzburg
Direktor: Prof. Dr. med. Thorsten Bley

**Die perkutane transluminale Zangenbiopsie biliärer Strikturen:
Eine neuartige Methode**

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät
der
Julius - Maximilians - Universität Würzburg
vorgelegt von
Marcus Steingrüber
aus Leipzig

Würzburg, Dezember 2022

Referent: Herr Prof. Dr. med. Ralph Kickuth

Korreferent: Herr Priv.-Doz. Dr. med. Florian Reiter

Dekan: Herr Prof. Dr. med. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 14.06.2023

Der Promovend ist Arzt.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	1
2	Material und Methoden	3
2.1	Patientenkollektiv.....	3
2.2	Präinterventionelle Bildgebung	4
2.3	Untersuchungsablauf, Punktions- und Biopsietechnik.....	4
2.4	Follow-up.....	9
2.5	Strahlenschutz.....	9
2.6	Definition der primären und sekundären Studienendpunkte.....	10
2.7	Statistische Analyse.....	12
3	Ergebnisse.....	13
4	Diskussion	26
4.1	Limitationen der nichtinvasiven Diagnostik biliärer Strikturen.....	26
4.2	Anwendung und Limitationen aktueller invasiver Alternativverfahren.....	29
4.3	Strahlenexposition im Rahmen der PTCD-Anlage	48
4.4	Limitationen	48
5	Zusammenfassung	51
6	Literaturverzeichnis.....	52

Appendix

I	Abkürzungsverzeichnis
II	Abbildungsverzeichnis
III	Tabellenverzeichnis
IV	Lebenslauf
V	Eigene Veröffentlichungen

1 Einleitung

Die diagnostische Abklärung biliärer Strikturen stellt eine besondere Herausforderung in der Medizin dar. Von besonderem Interesse ist hierbei die Unterscheidung zwischen benignen und malignen Erkrankungen des Gallengangsystems.

Die Ätiologie einer biliären Striktur kann in ca. 20 % nicht ausreichend mittels Bildgebung, Laborparametern oder endoskopischer retrograder Cholangiopancreatographie (ERCP) bestimmt werden und wird daher als unklar bezeichnet.¹ Unklare biliäre Strikturen sind in ungefähr 70 % maligner Genese.² Zu den häufigsten malignen Ursachen einer Gallengangsstenose zählt das cholangiozelluläre Karzinom (CCC), welches oft erst spät und in fortgeschrittenem Stadium erkannt wird.³ Entscheidend für eine adäquate Patientenversorgung ist die Erarbeitung einer gesicherten Diagnose, um eine medizinische Versorgung gemäß dem aktuellen medizinischen Kenntnisstand beginnen zu können. Maligne Obstruktionen können anhand klinischer Befunde, laborchemischer Parameter wie dem Tumormarker Carbohydrate-Antigen 19-9 (CA 19-9) oder bildgebender Verfahren wie Sonographie, Computertomographie (CT) oder Magnetresonanztomographie (MRT) nur eingeschränkt unterschieden werden.³⁻⁶

Für die fundierte Planung des anschließenden Managements hat deshalb die Gewinnung und Analyse von Gewebeproben eine große Relevanz.⁷

Im Gegensatz zu den sonographisch und computertomographisch gestützten perkutanen Biopsieverfahren des Leberparenchyms haben sich bei suspekten biliären Strikturen in perihilären oder distal davon gelegenen Gallengangsabschnitten endoskopische Methoden etabliert.^{3, 8, 9}

Dazu gehören die ERCP oder der endoskopische Ultraschall mit Feinnadelaspiration (EUS-FNA), welche über eine hohe Sensitivität und Spezifität verfügen.^{10, 11}

Allerdings gibt es Patienten, bei denen unklare biliäre Strikturen durch die endoskopischen Methoden nicht erreicht werden können. Dies kann auf postoperativ abweichende anatomische Verhältnisse oder die technische Umsetzbarkeit der Methodik zurückzuführen sein (siehe Tab. 1).¹² Je nachdem, ob die Striktur weiter proximal oder distal gelegen ist, haben sich für ERCP und EUS-FNA deutliche Unterschiede bei der Sensitivität gezeigt.¹² Zudem ist die Biopsiegewinnung bei CCCs allgemein durch die übliche desmoplastische Umgebungsreaktion erschwert.¹⁰

In Anbetracht dieser Herausforderungen wird aktuell versucht, neue diagnostische Wege zu eröffnen oder bekannte Methoden zu verbessern.

Eine Modifikation der bereits in den 1980er Jahren angewendeten perkutanen endobiliären Zangenbiopsie (percutaneous endoluminal forceps biopsy, PEFB) bietet neben einer verbesserten Gewinnung verwertbarer Biopsate auch die Optimierung ihrer Sensitivität.^{11, 13} Eine im Jahr 2015 veröffentlichte Arbeit beschreibt, wie unter Nutzung interventionell radiologischer Verfahren ein perkutaner Zugang zum Gallengangssystem geschaffen wird und nach der modifizierten „Cross and Push“ Technik mittels Zangenbiopsie erfolgreich Gewebe aus der biliären Strikturen entnommen werden kann.¹³ Bisher finden sich in der Literatur kaum Studien, in denen diese relativ unbekannt, weiterentwickelte Methode erprobt wurde.

In der vorliegenden Arbeit soll die Durchführbarkeit, Effizienz und Sicherheit des perkutanen endobiliären Verfahrens am Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie des Universitätsklinikums Würzburg evaluiert werden. Es erfolgt retrospektiv die Betrachtung der Intervention bei 17 Patient*innen mit Cholestase, die zwischen 2014 bis 2019 im Rahmen der Anlage einer perkutanen transhepatischen Cholangiodrainage (PTCD) die entsprechende Diagnostik erhielten. Zudem soll die Methode in Bezug zu aktuellen alternativen Techniken mit ihren Stärken und Schwächen gesetzt werden, um das potenzielle Anwendungsfeld abzugrenzen.

2 Material und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

Während des Untersuchungszeitraums von fünf Jahren (10/2014 bis 10/2019) wurde am Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie der Universität Würzburg bei insgesamt 17 Patienten und Patientinnen (elf männlich, sechs weiblich) eine PEFB von biliären Strikturen durchgeführt. Das Alter lag zwischen 35 und 90 Jahren (Median 75 Jahre). Bei allen Patienten und Patientinnen bestand die Indikation zur PEFB, welche durch ein interdisziplinäres Tumorboard, bestehend aus einem Gastroenterologen oder Hepatologen oder Onkologen, einem Viszeralchirurgen sowie einem interventionellen Radiologen, empfohlen wurde. Bei vier Patienten und Patientinnen verzichtete man primär auf eine ERCP und führte aufgrund einer erschwerten endoskopischen Erreichbarkeit eine Magnetresonanztomographie (MRCP) durch. Bei den übrigen 13 Patienten und Patientinnen musste die ERCP aufgrund einer nicht erfolgreichen endoskopischen Passage abgebrochen werden (siehe Tab. 1). Alle Betroffenen erhielten eine PTCD im Rahmen ihrer weiteren medizinischen Versorgung.

Relevante bekannte Vorerkrankungen lagen bei zehn Patienten und Patientinnen vor. Ein Patient stellte sich im Zustand nach operativer Versorgung eines CCCs vor. Eine primär sklerosierende Cholangitis (PSC) lag bei drei Patienten und Patientinnen vor, wobei in einem Fall zusätzlich ein Klatskintumor, in einem anderen Fall eine Autoimmunhepatitis Typ 1 bestand. Bei den weiteren malignen Vorerkrankungen handelte es sich um ein Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs, ein Magenkarzinom, ein Pankreaskopfkarzinom, ein Adenokarzinom der Papilla Vateri sowie ein Kolonkarzinom. In einem Fall ging aus der Anamnese ein Non-Hodgkin-Lymphom hervor (siehe Tab. 1).

Der leitende interventionelle Radiologe prüfte die Indikation jeder einzelnen perkutanen transluminalen Zangenbiopsie, und vier zertifizierte Interventionsradiologen (R.K., B.P., A.T., N.R.) führten den Eingriff durch. Die Patienten und Patientinnen wurden mindestens 24 Stunden vor Beginn der perkutanen transluminalen Zangenbiopsie auf „Intention-to-treat“-Basis ausgewählt. Relative Kontraindikationen für das avisierte Procedere waren das Vorliegen von Aszites, eine Cholangitis sowie eine laborchemisch

nachgewiesene Gerinnungsstörung in Form einer Thrombozytopenie ($< 50.000/\mu\text{l}$), eine erhöhte Prothrombinzeit ($> 50\text{ s}$) oder eines erhöhten INR-Wertes (International Normalized Ratio $> 1,3$). Die Patienten und Patientinnen gaben ausnahmslos ihr schriftliches Einverständnis zur perkutanen transluminalen Zangenbiopsie und wurden im Rahmen der täglichen klinischen Routine behandelt. Die Ethikkommission der Universität Würzburg erhob keine ethischen oder rechtlichen Bedenken gegen die retrospektive Auswertung der angeführten Daten (Referenznummer: 20190524 01).

2.2 Präinterventionelle Bildgebung

Präinterventionell konnte bei 15 Patienten und Patientinnen durch bildgebende Verfahren eine Cholestase bzw. biliäre Obstruktion dargestellt werden (siehe Abb. 9, 10, 13). Bei fünf Patienten und Patientinnen erfolgte dies im Rahmen einer MRT, in sechs Fällen durch eine CT sowie in vier Fällen durch eine Sonographie. Bei zwei Betroffenen erfolgte die Indikationsstellung zur PEFB anhand der klinischen Präsentation.

2.3 Untersuchungsablauf, Punktions- und Biopsietechnik

Generell wurden alle Biopsien unter sterilen Kautelen vorgenommen. Unter Nutzung der Angiographieeinheit am Klinikum (Siemens, Axiom Artis Zee, Forchheim) fand der Eingriff in Rückenlage statt. Der Zugang zu einem intrahepatischen Gallengang erfolgte bei 16 Patienten und Patientinnen über den rechten Leberlappen und bei einer Patientin über den linken Leberlappen. Die Neuanlage einer PTCD war bei zehn Patienten und Patientinnen notwendig. Bei den übrigen sieben Betroffenen konnte eine bereits einliegende PTCD als Zugangsweg genutzt werden. Die im Folgenden erläuterte, angewandte Punktions-technik wurde bereits in der Literatur beschrieben.¹⁴

Nachdem die Lokalisation der Stenose mittels zuvor erfolgter Schnittbildgebung evaluiert worden war, folgte zu Beginn der Intervention eine Analgosedierung mittels Pethidin und Midazolam sowie eine Lokalanästhesie an der geplanten Einstichstelle mit Mepivacain 1 %. Bei Zielläsionen im rechten Leberlappen erfolgte die Punktion in der rechten mittleren Axillarlinie, falls der linke Leberlappen avisiert war, direkt kaudal des Xiphoids. Nach Stichinzision, ggf. unter sonographischer Kontrolle, wurde die Punktion eines

Gallenganges mittels 22-Gauge-Chibanadel durchgeführt. Mittels anschließender Kontrastmittelinjektion (KM-Injektion) von Imeron® 300 (Iomeprol, Bracco Imaging Deutschland GmbH, Konstanz) konnte das biliäre System dargestellt werden, ggf. wurden geeignete Gallenwege unter Nadelrückzug bei paralleler KM-Injektion kontrastiert (siehe Abb. 1). Nach Auffinden eines geeigneten peripheren Gallengangs wurde durch die Chibanadel ein 0,018 inch Führungsdraht bis nach transpapillär bzw. jenseits der biliodigestiven Anastomose dirigiert. Die Chibanadel wurde entfernt. Über den einliegenden Draht wurde eine Schleuse (Neff Percutaneous Access Set®, Cook, Bjaeverskov, Dänemark) unter Entfernung der inneren beiden Versteifungskanülen bis in den Ductus hepatocholedochus vorgeführt. Der 0,018 inch Führungsdraht wurde gegen einen hydrophilen 0,035 inch Führungsdraht gewechselt, über den die eigentliche Zugangssicherung erfolgte. Die Schleuse wurde retrahiert, und über den verbliebenen transpapillär bzw. jenseits der biliodigestiven Anastomose platzierten Führungsdraht ein Selektivkatheter geführt. Hierüber erfolgte der Wechsel auf einen 0,035 inch Supportdraht (Amplatz®, Cook, Bjaeverskov, Dänemark) (siehe Abb. 2 b).

Bei einem Patienten nutzte man diesen Führungsdraht nach der PEFB zur Durchführung eines Rendezvous-Verfahrens für die anschließende ERCP (siehe Abb 12).

Bei sieben Patienten und Patientinnen konnte eine bereits einliegende PTCD zur erneuten Sondierung der Gallenwege mittels eines gleichartigen Führungsdrahtes genutzt werden.

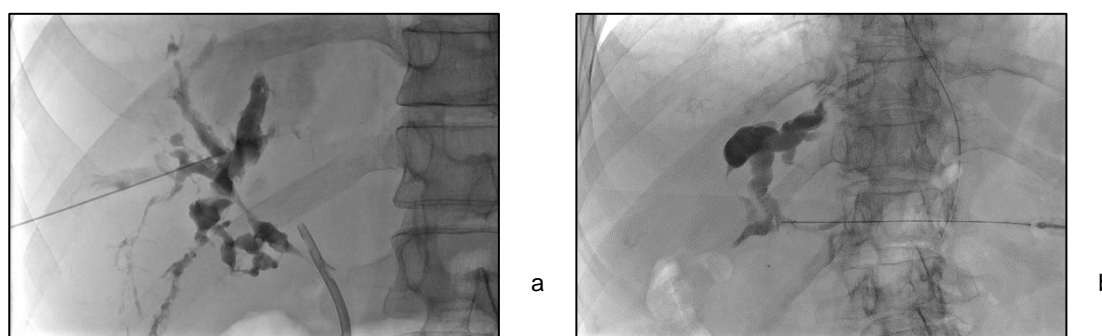


Abb. 1: Technik der transhepatischen Feinnadelpunktion eines peripheren Gallengangs im Seitenvergleich mit iodhaltigem Kontrastmittel (KM) unter Durchleuchtung.

a 48-jähriger Patient mit primär sklerosierender Cholangitis in der Vorgeschichte. Beispiel für den häufiger gewählten Zugangsweg über den rechten Leberlappen. Es zeigen sich nach Applikation von KM über eine Chibanadel starke Gangirregularitäten am Ductus hepaticus dexter und ein KM-Abbruch am Übergang zum Ductus choledochus. **b** 81 Jahre alte Patientin mit Adenokarzinom im Ductus hepaticus sinister. Zugangsweg von links nach Platzierung einer Chibanadel.

Unter Injektion von KM kommt das biliäre System mit Kontrastmittelaussparung im Bereich des Ductus hepaticus sinister sowie schemenhaft des Hilus zur Darstellung.

Das im Folgenden geschilderte Prozedere zur Gewinnung biliärer Gewebeproben orientiert sich an der von Patel et al. als „Cross and Push“ Technik beschriebenen Methode.¹³

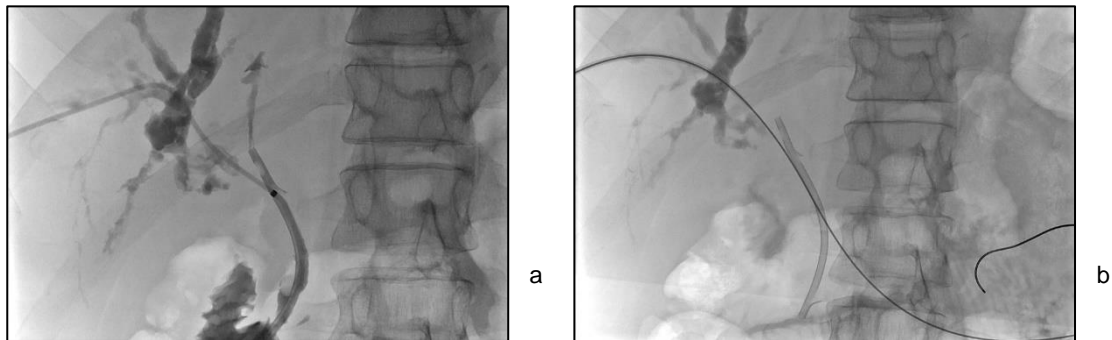


Abb. 2: Darstellung des biliären Systems mit iodhaltigem Kontrastmittel und Vordirigieren eines Führungsdrahtes transpapillär.

a 48-jähriger Patient mit Primär sklerosierender Cholangitis, Darstellung über eine Neffset-Schleuse nach Passage der Striktur zwischen rechtem Gallengang und dem Ductus choledochus. **b** Über einen zuvor eingewechselten C1-Katheter erfolgte der Wechsel des Führungsdrahtes, der bis ins Duodenum vorgeschoben wurde. Ein ehemals links eingebrachter Plastikstent ist nach duodenal disloziert.

Eine armierte 7F Flexor-Schleuse (Flexor, Cook, Bjaeverskov, Dänemark) wurde anschließend bis zur dargestellten Stenose vordirigiert (siehe Abb. 3).



Abb. 3: Transluminales Vordirigieren einer 7F Führungsschleuse unter Durchleuchtung.

Der Führungsdraht, der transpapillär vorgebracht worden war, diente anschließend der Platzierung der Schleuse auf Höhe der biliären Stenose.

Über diese Schleuse erfolgte der Vorschub einer flexiblen 5,2 F Biopsiezange (Cook, Bjaeverskov, Dänemark), welche auch schon von Patel et al. eingesetzt wurde.¹³ Dabei bleibt der Führungsdraht normalerweise positioniert, um eine gewisse Stabilität während des Eingriffs zu gewährleisten. Nach der Platzierung der Biopsiezange auf Höhe der Stenose wurde diese durch leichten Rückzug der Flexor-Schleuse freigegeben und geöffnet (siehe Abb. 4).

Die Zange wurde sodann in geöffnetem Zustand schleusengestützt in Richtung des stenosierenden Gewebes navigiert (siehe Abb. 5).

Zur Probeentnahme wurde die Zange wieder geschlossen und durch die Führungsschleuse retrahiert. Die durch Rückzug der Zange entnommene Biopsie wurde als ausreichend betrachtet, sofern es sich um ein 1 - 2 mm messendes solides Gewebestück handelte. Abschließend konnte das in Formalin fixierte Biopsat dem Pathologischen Institut zur Begutachtung übermittelt werden.



Abb. 4: Die geschlossene Biopsiezange wurde knapp vor die einliegende Führungsschleuse dirigiert.

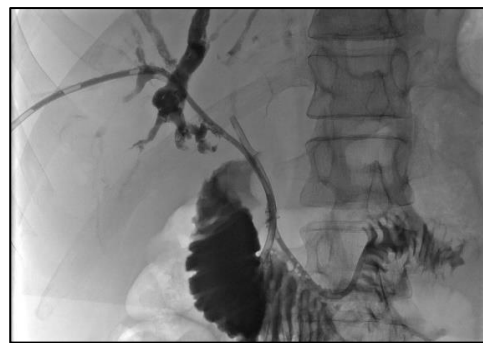


Abb. 5: Biopsiegewinnung unter Stabilisierung mittels Führungsschleuse. Die geöffnete Biopsiezange wurde vorsichtig an das stenosierende Gewebe navigiert.

Im Anschluss an die Biopsie führte man bei 16 Patienten und Patientinnen die Anlage bzw. den Wechsel einer PTCD durch, deren korrekte Lage mit Kontrastmittel kontrolliert wurde (siehe Abb. 6). Danach musste die Drainage mittels subkutaner Hautnaht fixiert werden. Unmittelbar nach der Intervention erhielten die Patienten und Patientinnen eine Antibiotikaphylaxe mit 1 g Ceftriaxon i.v..



a



b

Abb. 6: Versorgung mittels Intern-Extern-Katheters zur Entlastung der Cholestase.

a Vorschub eines 8,5 F Intern-Extern-Katheters über den Führungsdraht.

b Lagekontrolle der endgültigen Drainageposition. Im Bereich des Ductus choledochus überbrückte der Drainagekatheter eine langstreckige Stenose.

2.4 Follow-up

Nach der Zangenbiopsie erfolgte im Verlauf bei 16 Patienten und Patientinnen eine weitere Bildgebung. Die Wahl der Untersuchungsmethode, der Abstand zwischen den Kontrollen und der Zeitraum des Follow-ups war an den individuellen klinischen Verlauf angepasst und somit nicht standardisiert. Als Erstuntersuchung nach der Intervention erhielten acht Patienten und Patientinnen eine CT und weitere vier eine MRT. Vier Patienten und Patientinnen wurden im Rahmen einer perkutanen transhepatischen Cholangiographie (PTC) zur Re-PTCD erneut evaluiert. In zwei Fällen erfolgte postinterventionell zusätzlich eine explorative Laparoskopie. Bei einem Patienten erfolgte kein weiteres Follow-up.

Als Follow-up Zeitraum wurde der Tag der PEFB bis zu einem Maximum von 6 Monaten nach der Intervention gewählt. Der Median des Gesamt-Follow-up-Zeitraums lag bei sechs Monaten mit einer Spannweite zwischen zwei Tagen und sechs Monaten ($p < 0,001$, Anderson-Darling-Test). Bei den sieben Patienten und Patientinnen mit einem Follow-up Zeitraum unter sechs Monaten handelte es sich in sechs Fällen um ein biliäres Malignom, welches mittels PEFB gesichert werden konnte. Eine Patientin mit einem falsch negativen Biopsieergebnis wurde postinterventionell einer explorativen Laparoskopie unterzogen und einer palliativen Behandlung zugeführt, die kurz darauf im Exitus letalis endete.

2.5 Strahlenschutz

Um beim behandelnden Arzt und dem übrigen Personal die Strahlenbelastung zu minimieren, ist die Angiographieeinheit mit einer Bleiacrylglasplatte sowie einem Bleilamellenvorhang an der Tischkante (Bleigleichwert je 0,5 mm) ausgestattet. Zusätzlich legt das anwesende Personal eine Bleischürze (Bleigleichwert ventral 0,35 mm, dorsal 0,25 mm), einen Schilddrüsenschutz sowie eine Bleiglasbrille (Bleigleichwert je 0,5 mm) an.

2.6 Definition der primären und sekundären Studienendpunkte

Zu den primären Studienendpunkten gehörten der technische Erfolg der PEFB sowie die Repräsentativität der gewonnenen Gewebeproben. Die Bewertung der Repräsentativität der Biopsien erfolgte in Abhängigkeit von der Dignität: Beim Nachweis von malignem Gewebe wurde die Biopsie als repräsentativ gewertet. Im Falle eines gutartigen Befundes wurde nur von einem repräsentativen Ergebnis ausgegangen, solange spezifische benigne Veränderungen nachgewiesen wurden. Bei unspezifischen benignen Veränderungen wie Narbengewebe oder einer inflammatorischen Reaktion wurde die Gewebeprobe als nicht repräsentativ gewertet. Darüber hinaus wurde untersucht, ob die Diagnose anhand des histologischen Befundes mit der tatsächlichen Diagnose übereinstimmte. Dazu wurden alle nicht repräsentativen Ergebnisse im Rahmen des 6-monatigen Follow-ups per Bildgebung, mit Hilfe einer erneuten PEFB oder mittels intraoperativer Gewebegewinnung reevaluiert.

Im Rahmen dieser Kategorisierung wurden Parameter der diagnostischen Performance (Sensitivität, Spezifität, Genauigkeit, positiv prädiktiver Wert (PPW) sowie negativ prädiktiver Wert (NPW)) berechnet.

Bei der Dignität als nominalskaliertes Variable wird in dieser Studie nur zwischen maligne und benigne unterschieden.

Die Einteilung der Testergebnisse erfolgte in vier Untergruppen:¹⁵

Richtig positiv (true positive = TP): Im konkreten Fall bedeutet ein richtig positives Biopsieergebnis einen histopathologischen Nachweis von Malignität in Übereinstimmung mit der endgültigen Diagnose. Falsch positiv (false positive = FP): Die histologische Auswertung deutet auf Malignität hin, die untersuchte Erkrankung liegt allerdings nicht vor. Richtig negativ (true negative = TN): In unserer Studie ist dies gleichzusetzen mit der histopathologischen Aufarbeitung der Biopsie ohne Anhalt für Malignität in Übereinstimmung mit der endgültigen Diagnose. Falsch negativ (false negative = FN): Für die bei dem Patienten oder der Patientin vorliegende maligne Erkrankung finden sich in der Biopsie keine Hinweise.

Unter der Sensitivität eines diagnostischen Verfahrens versteht man den Anteil der Betroffenen mit einem richtig positiven Ergebnis von der Gesamtheit aller erkrankten Personen. Der in Prozent angegebene Parameter stellt also die Wahrscheinlichkeit dar,

bei Betroffenen mit der betrachteten Erkrankung ein positives Testergebnis zu erhalten.
($TP/TP+FN$)

Die Spezifität stellt eine demgegenüber komplementäre Größe dar. Sie ist definiert als Anteil der Patienten und Patientinnen ohne Erkrankung, welche ein negatives Testergebnis aufweisen. Der in Prozent angegebene Parameter ist also die Wahrscheinlichkeit, bei einem Betroffenen ohne die betrachtete Erkrankung ein negatives Testergebnis zu erhalten. ($TN/TN+FP$)

Der PPW ist definiert als Anteil der Patienten und Patientinnen mit richtig positivem Testergebnis von allen positiven Testergebnissen. Er beschreibt die Wahrscheinlichkeit, dass bei einem positiven Testergebnis tatsächlich die betrachtete Erkrankung vorliegt.
($TP/TP+FP$)

Der NPW wiederum stellt den Anteil der Patienten und Patientinnen mit richtig negativem Testergebnis von allen negativen Testergebnissen dar. Er beschreibt die Wahrscheinlichkeit, dass bei einem negativen Testergebnis tatsächlich die betrachtete Erkrankung ausgeschlossen werden kann. ($TN/TN+FN$)

Die Genauigkeit als statistischer Parameter ist definiert als der Anteil korrekt klassifizierter Patienten und Patientinnen von allen getesteten Personen.
($(TP+TN)/(TP+TN+FP+FN)$).¹⁵

Einen weiteren primären Endpunkt stellte die Komplikationsrate im Rahmen der durchgeführten Intervention dar. Die Evaluation der Patienten und Patientinnen erfolgte innerhalb eines Zeitraums von einer Woche post interventionem. Nach der Society of Interventional Radiology (SIR) wurde die folgende Klassifikation verwendet:

Unterschieden wurde zwischen Minor-Komplikationen A und B sowie Major-Komplikationen C, D, E und F.

Kategorie A entsprach keiner weiteren Therapiebedürftigkeit, Kategorie B einer Minimaltherapie mit nächtlicher stationärer Beobachtung ohne weitere Konsequenzen für die weitere Behandlung. Unter Kategorie C fiel eine stationäre Anschlussbehandlung von < 48 h (Minorhospitalisation), Kategorie D beschrieb eine notwendige Behandlung > 48 h (Majorhospitalisation) sowie einen unerwartet höheren Bedarf an medizinischer

Pflege. Kategorie E umfasste bleibende Folgeschäden und Kategorie F einen Exitus letalis.¹⁶

Die sekundären Studienendpunkte der Studie umfassten die durchschnittliche Untersuchungszeit (Die Zeit zwischen Beginn der Intervention ab Lokalanästhesie bis zur Gewinnung einer geeigneten Biopsie), die mittlere Anzahl und Größe der gewonnenen Gewebeproben, die durchschnittliche Fluoroskopiezeit sowie das mittlere Dosisflächenprodukt in μGym^2 .

2.7 Statistische Analyse

Die deskriptive Darstellung der Daten erfolgte anhand des Medians bzw. Mittelwertes, ggf. der Standardabweichung und der Spannweite. Für den Test auf Normalverteilung wurde der Anderson-Darling Test verwendet. Dabei wurde die Nullhypothese (Normalverteilung liegt vor) bei einem p-Wert $> 0,05$ akzeptiert und bei $< 0,05$ verworfen. Kategorische Daten wurden in Form von Auszählungen und Prozentangaben wiedergegeben. Zur statistischen Analyse wurde die Software Microsoft Excel Version 2110 vom Autor verwendet.

3 Ergebnisse

Im untersuchten Zeitraum wurden 17 Patienten und Patientinnen einer PEFB unterzogen. Dabei lag die Rate des technischen Erfolgs bei 100 % (17/17).

Die Stenose des biliären Systems bestand bei einem Patienten im Ductus hepaticus dexter (DHD), bei zwei Betroffenen im Ductus hepaticus sinister (DHS). Bei vier Patienten und Patientinnen lag sie auf Höhe der Hepaticusgabel (HG), in vier weiteren Fällen im proximalen Ductus hepatocholedochus (DHC), bei jeweils einem Patienten im mittleren bzw. distalen DHC und bei vier Patienten und Patientinnen war die Stenose in der biliodigestiven Anastomose (BDA) lokalisiert (siehe Abb. 7).

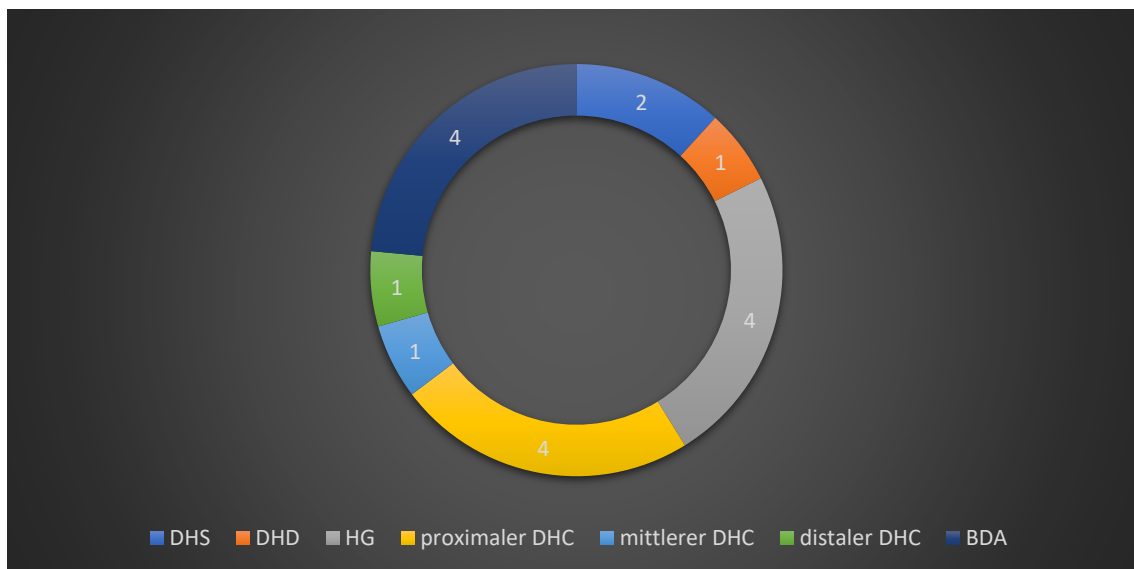


Abb. 7: Verteilung der Stenose Lokalisationen im Patientenkollektiv

DHS – Ductus hepaticus sinister, DHD – Ductus hepaticus dexter, HG – Hepaticusgabel, DHC – Ductus hepatocholedochus, BDA – biliodigestive Anastomose.

Laborchemisch wurde bei den Patienten und Patientinnen eine Cholestase bestätigt. Präinterventionell lag das Gesamtbilirubin zwischen 0,3 mg/dl und 22,6 mg/dl mit einem Median von 3,25 mg/dl ($p = 0,013$, Anderson-Darling-Test), die Gammaglutamyltransferase (GGT) betrug durchschnittlich $456,6 \pm 219,4$ IU/l ($p = 0,182$, Anderson-Darling-Test) und die alkalische Phosphatase (AP) betrug im Mittel $366,94 \pm 184,6$ IU/l. ($p = 0,056$, Anderson-Darling-Test) (siehe Tab. 1).

Tab. 1: Klinische und laborchemische Merkmale der Patienten und Patientinnen

Klinische Charakteristika	
Patientenanzahl	17
Alter im Median (Spannweite) (Jahre)	75 (35 – 90)
Geschlechtsverteilung M:F	11:6
Malignom in Vorgeschichte	
insgesamt	8/17 (47,1 %)
Tumor des gastroösophagealen Übergangs	1/17 (5,9 %)
Magenkarzinom	1/17 (5,9 %)
Pankreaskopfkarzinom	1/17 (5,9 %)
Adenokarzinom der Papilla Vateri	1/17 (5,9 %)
Cholangiozelluläres Karzinom	2/17 (11,2 %)
Kolonkarzinom	1/17 (5,9 %)
Non-Hodgkin-Lymphom	1/17 (5,9 %)
Lage der Stenose	
Ductus hepaticus sinister	2/17 (11,8 %)
Ductus hepaticus dexter	1/17 (5,9 %)
Hepaticusgabel	4/17 (23,5 %)
Proximaler Ductus hepatocholedochus (DHC)	4/17 (23,5 %)
Mittlerer DHC	1/17 (5,9 %)
Distaler DHC	1/17 (5,9 %)
biliodigestive Anastomose	4/17 (23,5 %)
Laborparameter präinterventionell	
Median des Gesamtbilirubin (Spannweite) (mg/dl)	3,25 (0,3 - 22,6)
Mittlere Gammaglutamyltransferase (IU/L)	456,6
Mittlere alkalische Phosphatase (IU/L)	366,9
Präinterventionelle endoskopische retrograde Cholangiopankreatikographie	
Keine Durchführung	4/17 (23,5 %)
Z.n. Whipple-OP	3/17 (17,6 %)
Z.n. Gastrektomie mit Y-Roux Rekonstruktion	1/17 (5,9 %)
vorzeitiger Abbruch bei	13/17 (76,5 %)
Bilroth-II-Situation	1/17 (5,9 %)
Z.n. Gastrektomie mit Y-Roux Rekonstruktion	1/17 (5,9 %)
Geschwollenes Antrum	1/17 (5,9 %)
Z.n. Lebertransplantation	1/17 (5,9 %)
Duodenaldivertikel	1/17 (5,9 %)
Striktur nicht passierbar	7/17 (41,2 %)
Mukosaler Einriss am Ösophagusphinkter	1/17 (5,9 %)

Die benötigte Untersuchungszeit umfasste 10 min bis 139 min bei einem Median von 24 min ($p < 0,001$, Anderson-Darling-Test). Die prozedurale Fluoroskopiedauer betrug 3,7 min bis 47,6 min bei einem Median von 7,6 min ($p < 0,001$, Anderson-Darling-Test). Das Flächendosisprodukt (DAP) für alle Interventionen lag zwischen $496,5 \mu\text{Gym}^2$ und $20.917 \mu\text{Gym}^2$ mit einem Median von $2.593 \mu\text{Gym}^2$ ($p < 0,001$, Anderson-Darling-Test). Unterscheidet man zwischen Eingriffen mit PTCD-Neuanlage und Re-PTCD so ergeben sich für erstere Werte zwischen $1.048,3 \mu\text{Gym}^2$ und $20.917 \mu\text{Gym}^2$ mit einem Median von $2.990,7 \mu\text{Gym}^2$ ($p < 0,001$, Anderson-Darling-Test), für letztere ein mittleres DAP von $1.898,9 \pm 1.270 \mu\text{Gym}^2$ ($p = 0,621$, Anderson-Darling-Test)

Bei allen Patienten und Patientinnen wurden zwischen drei und fünf Biopsien entnommen bei einem Median von vier ($p < 0,001$, Anderson-Darling-Test). Die Biopsiegröße lag zwischen 1 – 2 mm.

Die Gesamtkomplikationsrate lag mit insgesamt drei von 17 Patienten und Patientinnen bei 17,7 %. Bei zwei Betroffenen trat im Anschluss an die Biopsie eine Cholangitis auf, welche mit Meropenem bzw. Tazobactam/ Piperacillin und Metronidazol erfolgreich behandelt wurde (SIR Klassifikation Typ B). Beim dritten Fall handelte es sich um ein subkapsuläres Hämatom der Leber, das die Transfusion von zwei Erythrozytenkonzentraten und die Überwachung auf einer Intensivstation notwendig machte (SIR Klassifikation Typ D). Im weiteren Verlauf stellte sich das Hämatom bei wiederholten CT Verlaufskontrollen als spontan regredient heraus und erforderte keine weiteren therapeutischen Maßnahmen (siehe Abb. 10). (zur Übersicht siehe Tab. 2).

Tab. 2: Untersuchungsablauf, Komplikationsrate und Follow-up

Zugangsweg, Zeitbedarf und Strahlenbelastung	
Zugangsweg linker : rechter Leberlappen	1:16
Eingriffe mit Neuanlage einer perkutanen transhepatischen Cholangiodrainage (PTCD)	10/17 (58,8 %)
Eingriffe mit Re-PTCD	7/17 (41,2 %)
Median der Untersuchungsdauer (Spannweite) (min)	24 (10 – 139)
Median der Fluoroskopiezeit (Spannweite) (min)	7,6 (3,6 – 47,6)
Dosisflächenprodukt (DAP) (μGym^2)	
Median aller Eingriffe (Spannweite)	2.593 (496,5 – 20.917)
Median PTCD Neuanlage (Spannweite)	2.990,7 (1.048,3 – 20.917)
Mittelwert bei Re-PTCD	1.898,9 \pm 1.270
Biopsieentnahme	
Technischer Erfolg	17/17 (100 %)
Median der Biopsiezahl (Spannweite)	4 (3 – 5)
Biopsiegröße (mm)	1 - 2
1 mm	9/17
2 mm	8/17
Komplikationsrate	
insgesamt	3/17 (17,6 %)
davon Minorkomplikation	2/17 (11,8 %)
davon Majorkomplikation	1/17 (5,9 %)
Follow-up	
Follow-up erfolgt	16/17 (94,1 %)

Durch die PEFB konnte in 15 Fällen Gewebe gewonnen werden, welches mit der endgültigen Diagnose übereinstimmte. In elf Fällen konnte eine repräsentative Gewebeprobe gewonnen werden. Bei sechs Patienten und Patientinnen wurden die Voraussetzung für einen repräsentativen histologischen Befund nicht erfüllt. Bei vier Patienten und Patientinnen wurden vom beurteilenden Pathologen „Crush“-Artefakte beschrieben, wobei in einem Fall die Beurteilbarkeit dadurch stark beeinträchtigt wurde.

Von den Gallengangsstenosen präsentierten sich zehn mit Zeichen der Malignität und sieben mit benignen Veränderungen.

Unter den Patienten und Patientinnen mit bösartigen Gallengangsstrikturen lag als endgültige Diagnose in sechs Fällen ein Adenokarzinom des Gallengangs vor, in je

einem Fall ein Adenokarzinom der Gallenblase und eine high-grade intraepitheliale Neoplasie des Gallenganges (IEN). Bei zwei weiteren Betroffenen konnte im Gallengang ein Adenokarzinom des oberen Gastrointestinaltrakts (GIT) nachgewiesen werden, ohne dass eine spezifischere Zuordnung histologisch möglich war.

Unter den sieben Biopsien mit benignen histologischen Befunden wurden bei fünf Patienten und Patientinnen inflammatorische reaktive Veränderungen der Gallenwege diagnostiziert. In je einem weiteren Fall passte der Befund zu einer primär sklerosierenden Cholangitis bzw. zu Narbengewebe auf Höhe der BDA sowie fokale atypischen Drüsen ohne Nachweis auf Malignität.

Bei insgesamt fünf Patienten und Patientinnen stimmte der benigne Zungenbiopsiefund mit der endgültigen Diagnose überein. In diesen Fällen konnten während des Follow-ups mehrheitlich CT-gestützt, aber auch im Rahmen durchgeführter MRT-Untersuchungen und PTCD-Prozeduren keine progrediente Stenosierung der Gallenwege oder neue Tumormanifestationen nachgewiesen werden.

In den beiden übrigen Fällen mit benignen Veränderungen in der Zungenbiopsie, aber mit Malignom als endgültige Diagnose, erbrachte eine explorative Laparotomie den letztendlichen Nachweis. Bei einer Patientin wurde dabei ein Magenkarzinom bestätigt, bei dem anderen Patienten ein CCC.

Die anhand der PEFB gestellte Diagnose war in zehn Fällen richtig positiv, in fünf Fällen richtig negativ, in keinem Fall falsch positiv sowie bei zwei Betroffenen falsch negativ. Daraus ergibt sich für das Verfahren der PEFB eine Sensitivität von 83,3 %, eine Spezifität von 100 %, eine Genauigkeit von 88,2 %, ein PPW von 100 % sowie ein NPW von 71,4 % (siehe Tab. 3).

Tab. 3: Histologische Beurteilung der Biopsien und statistische Auswertung

Histologische Ergebnisse der Zangenbiopsie	
Zangenbiopsie ohne malignen Befund	7/17 (41,2 %)
chronische Inflammation	5/17 (29,4 %)
Primäre sklerosierende Cholangitis	1/17 (5,9 %)
fokal atypische Drüsen	1/17 (5,9 %)
Maligner Befund in der Zangenbiopsie	10/17 (58,8 %)
Adenokarzinom des oberen GIT, nicht spezifiziert	2/17 (11,8 %)
Cholangiozelluläres Karzinom	6/17 (35,3 %)
Gallenblasenkarzinom	1/17 (5,9 %)
IEN (intraepitheliale Neoplasie des Gallengangs)	1/17 (5,9 %)
Repräsentativität der Gewebeproben	
Gewebe repräsentativ	11/17 (64,7 %)
Gewebe nicht repräsentativ	6/17 (35,3 %)
Crush Artefakte	
Zangenbiopsien mit „Crush“- Artefakten	4/17 (23,5 %)
davon mit stark eingeschränkter Beurteilbarkeit	1/17 (5,9%)
Endgültige Diagnose nach Follow-up	
Maligne endgültige Diagnose	12/17 (70,6 %)
Adenokarzinom des oberen Gastrointestinaltrakt	2/17 (11,8 %)
Cholangiozelluläres Karzinom	7/17 (41,2%)
Gallenblasenkarzinom	1/17 (5,9 %)
IEN	1/17 (5,9 %)
Magenkarzinom	1/17 (5,9 %)
Benigne endgültige Diagnose	5/17 (29,4%)
chronische Inflammation	4/17 (23,5 %)
Primäre sklerosierende Cholangitis	1/17 (5,9 %)
Statistische Auswertung	
Richtig positiv	10/17 (58,8 %)
Falsch positiv	0/17 (0 %)
Richtig negativ	5/17 (29,4 %)
Falsch negativ	2/17 (11,8 %)
Sensitivität	83,3 %
Spezifität	100 %
Genauigkeit	88,2 %
Positiv prädiktiver Wert	100 %
Negativ prädiktiver Wert	71,4 %

Die folgenden sieben ausgewählten Fallbeispiele stammen aus unserem Patientenkollektiv. Die Zusammenstellungen aus Kontrollaufnahmen während der Intervention sowie prä- und postinterventioneller Schnittbildgebung sollen verschiedene, teilweise sehr komplexe Befundkonstellationen veranschaulichen. Die Bildbeispiele stellen die Biopsiegewinnung und die sich nahtlos anschließende PTCD-Anlage dar.

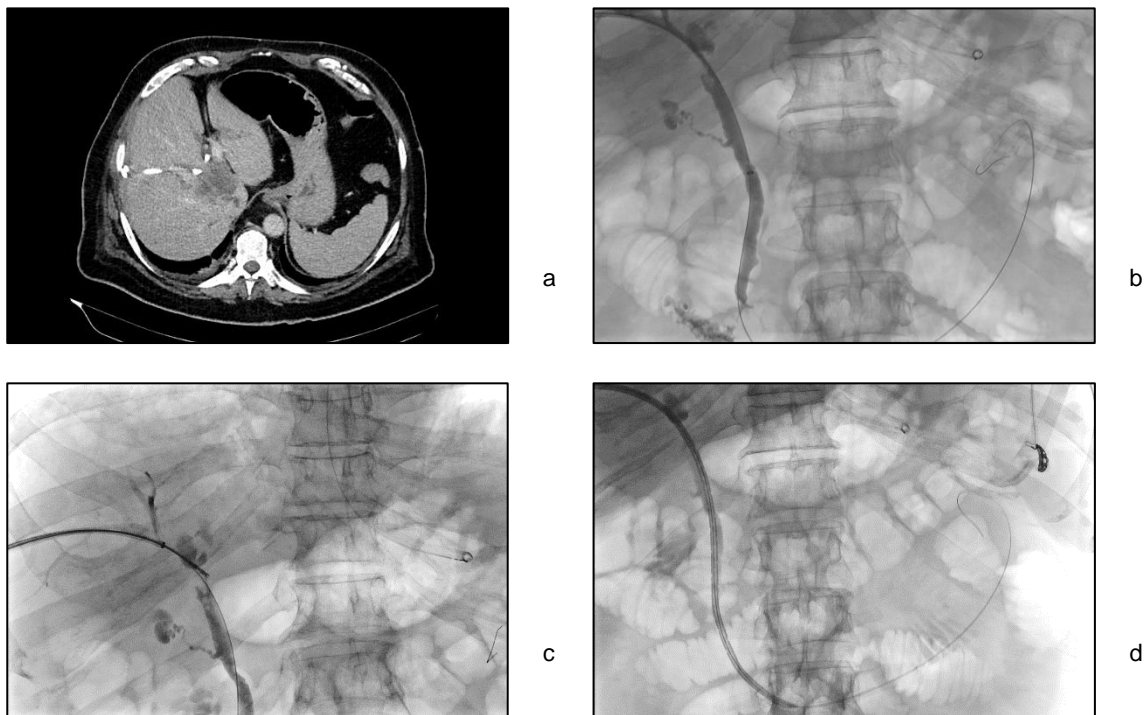


Abb. 8: 63-jähriger Patient mit Nachweis eines cholangiozellulären Karzinoms der Hepaticusgabel.
a Computertomographie in portalvenöser Phase mit malignitätssuspekter zentraler Leberraumforderung. Angeschritten sind Anteile einer bereits einliegenden perkutanen transhepatischen Cholangiodrainage über den rechten Leberlappen zur Entlastung der Cholestase, welche zugleich als Zugang zur Gewinnung der Zangenbiopsie genutzt werden konnte. **b** Passage der Führungsschleuse über eine Kontrastmittelaussparung in Höhe der Hepaticusgabel. An der Spitze der Schleuse befindet sich eine röntgendichte Ringmarkierung. Der Führungsdraht reicht bis in den Dünndarm. **c** Gewebegewinnung aus der Striktur mittels Zangenbiopsie unter Rückzug der Führungsschleuse. **d** Vordirigieren eines neuen 12,4 F Intern-Extern-Katheters.

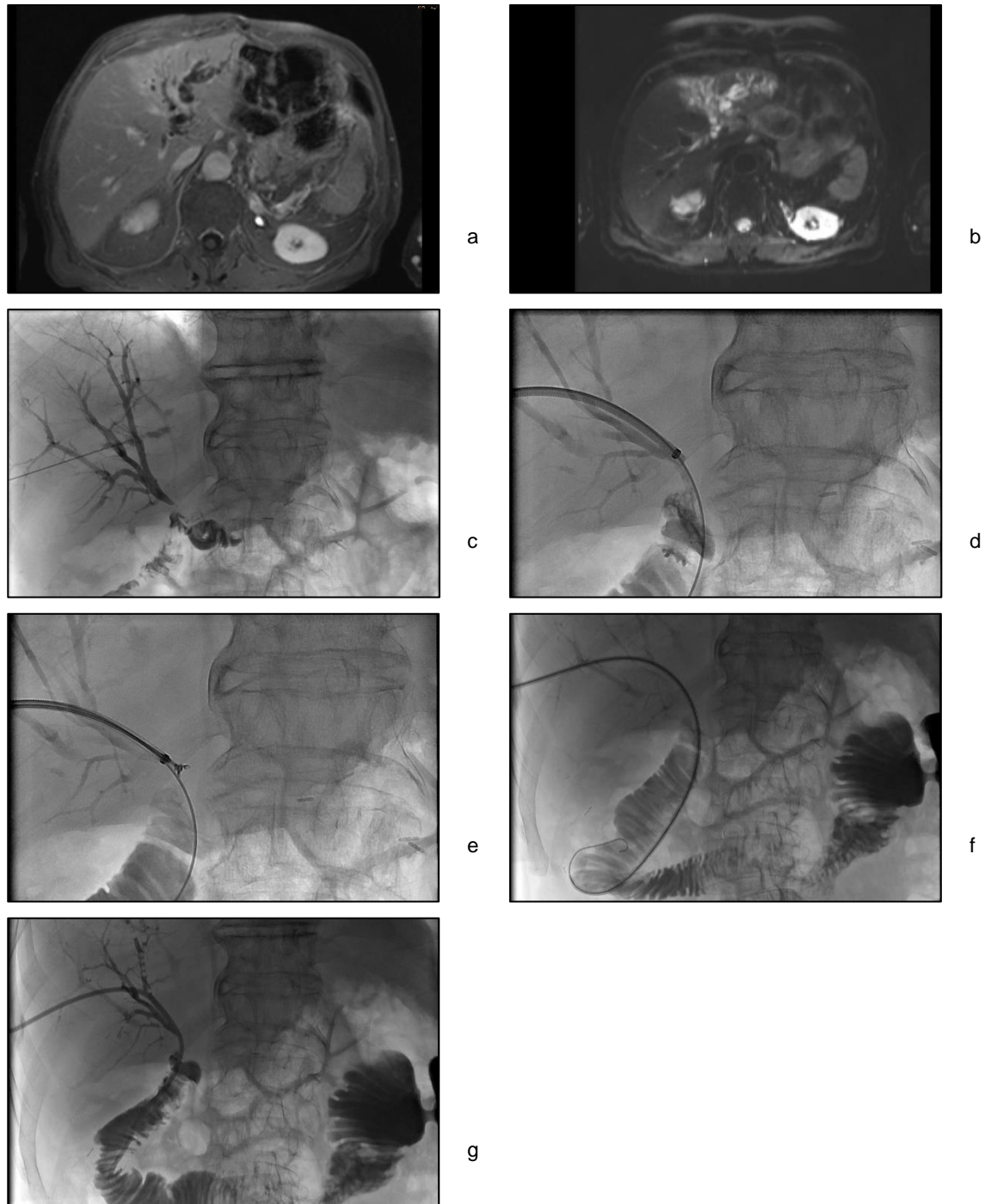


Abb. 9: 75 Jahre alter Patient mit Z.n. pyloruserhaltender Pancreaticoduodenectomie bei cholangiozellulärem Karzinom vor vier Jahren.

Mittels perkutaner endobiliärer Zangenbiopsie konnte ein Rezidiv bestätigt werden. **a** In einer vorangegangenen Magnetresonanztomographie zeigte sich eine Cholestase des linken Leberlappens, wie in der Aufnahme in T1 Wichtung mit Dotarem® (Gadoterat-Meglumin, Guerbet LLC, USA) ersichtlich wird. **b** In der diffusionsgewichteten Sequenz präsentierte sich das umgebende Parenchym mit einer Signalanhebung, was auch auf eine chronisch entzündliche Begleitreaktion hinweisen kann. Eine für die Cholestase ursächliche Raumforderung konnte in dieser Untersuchung nicht nachgewiesen werden.

c Feinnadelpunktion des rechten Leberlappens mit Kontrastmittelaussparung auf Höhe der biliodigestiven Anastomose. (BDA) **d** Vordirigieren der Führungsschleuse bis unmittelbar vor die Kontrastmittelaussparung, der Führungsdraht reicht über die BDA bis in das Duodenum. **e** Die geöffnete Biopsiezange wird unterstützt durch die Führungsschleuse dem stenosierenden Gewebe entgegengeschoben. **f, g** Einlage und Lagekontrolle eines 8,5 F Intern-Extern-Katheters nach erfolgter PEFB.

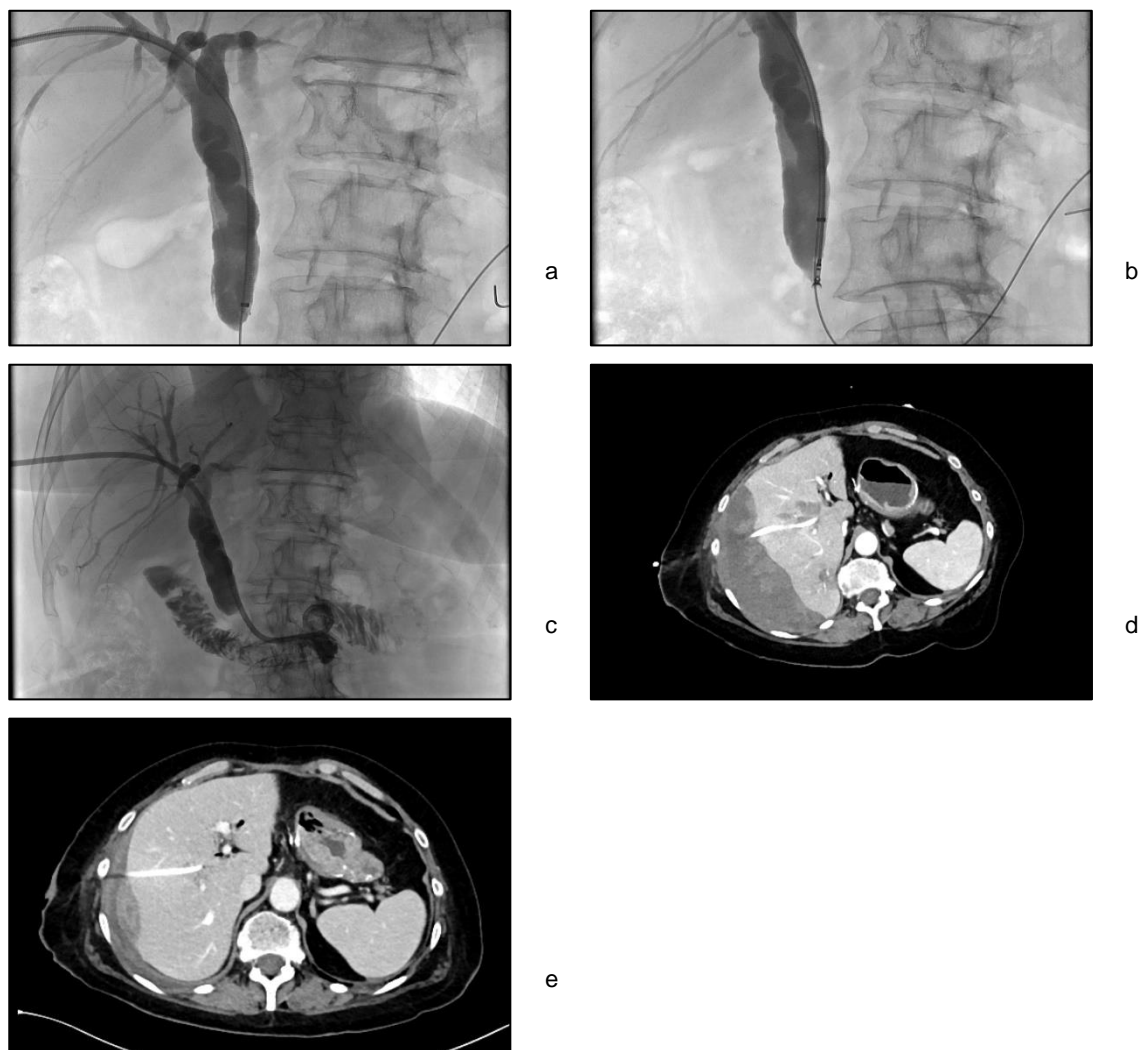


Abb. 10: 80-jährige Patientin mit Cholestase bei Billroth-II-Situation.

Der histologische Befund der perkutanen endobiliären Zangenbiopsie ergab korrespondierend zum Follow-Up einen benignen Befund. **a** Darstellung eines stark dilatierten Ductus choledochus mit Kontrastmittelaussparung im distalen Bereich. Führungsdraht und 8 F Führungsschleuse liegen bereits ein. **b** Biopsiegewinnung mittels Zangenbiopsie. **c** Lagekontrolle der neu eingebrachten PTCD. **d** Am Folgetag traten Oberbauschmerzen rechts, Übelkeit, Erbrechen und laborchemische Blutungszeichen auf, woraufhin eine Computertomographie zur Kontrolle veranlasst wurde. In der arteriellen Phase kommt ein subkapsuläres Leberhämatom rechts lateral sowie am Leberunterrand zur Darstellung. Der Patientin wurden unter intensivmedizinischer Überwachung zwei Erythrozytenkonzentrate transfundiert. **e** Unter konservativem Management zeigte sich das Hämatom in der Nachkontrolle drei Monate später regredient.

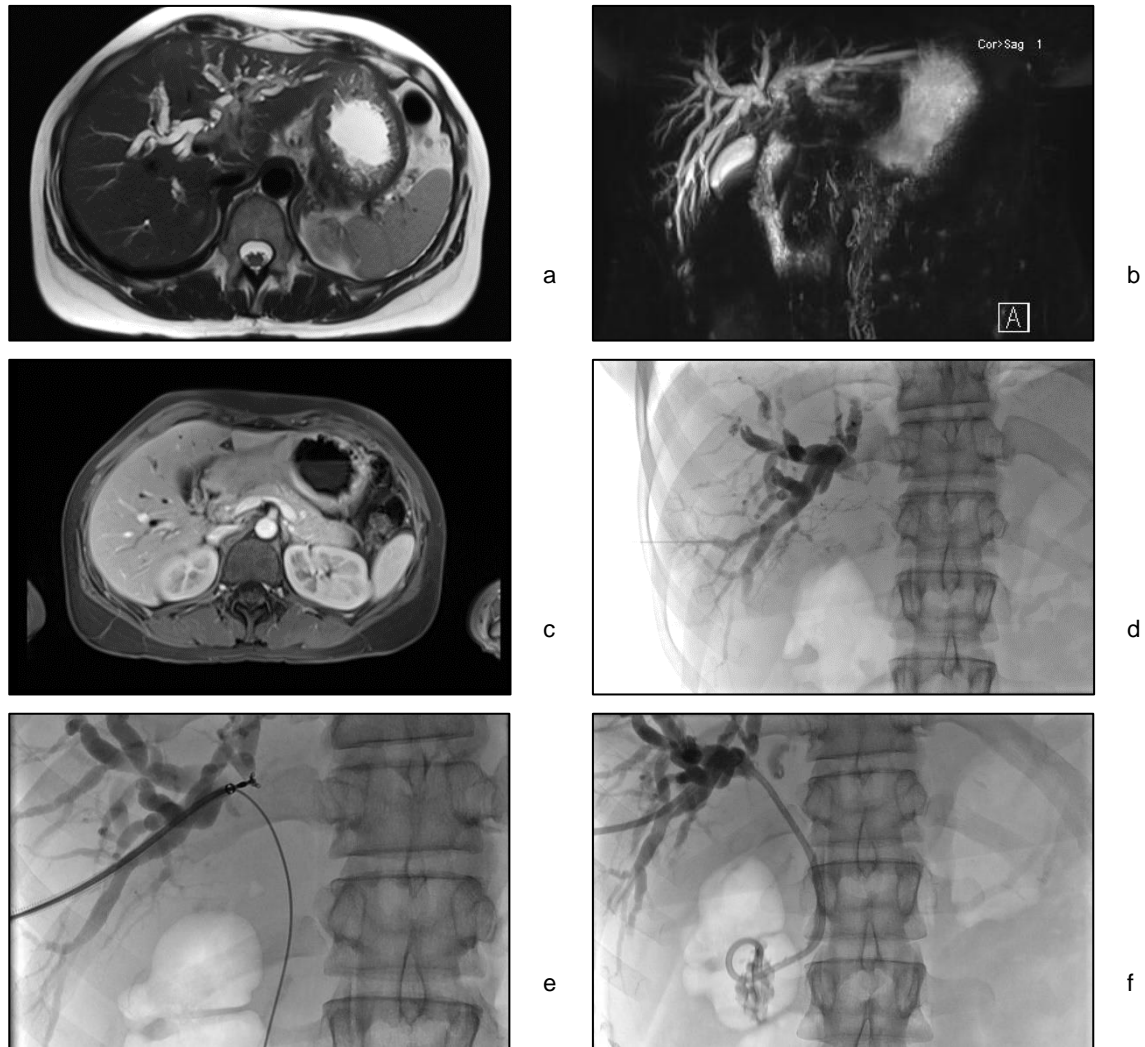


Abb. 11:35-jährige Frau mit biliärer Strikturen auf Höhe der Hepaticusgabel.

Nach Zungenbiopsie ohne sicheren Nachweis eines Malignoms wurde bei einer explorativen Laparotomie ein Magenkarzinom nachgewiesen. **a** In der präinterventionell durchgeführten Magnetresonanztomographie (MRT) zeigte sich in der T2 gewichteten Aufnahme eine deutliche bilaterale Dilatation der Gallenwege bis in die Peripherie. **b** Magnetresonanzcholangiopankreatikographie mit langstreckigem Signalabfall distal der Hepaticusgabel. **c** Verdickung der Magenwand auf Höhe von Pylorus und Antrum bei unspezifischer verzögerter Kontrastmittelaufnahme. In der Diffusionswichtung (Sequenz nicht mit aufgeführt) zeigte sich keine Diffusionsstörung, MR-morphologisch war keine eindeutige Zuordnung der Dignität möglich. **d** Feinnadelpunktion über den rechten Leberlappen. **e** Zungenbiopsiegewinnung auf Höhe der Kontrastmittel-Aussparung. **f** Lagekontrolle der eingebrachten perkutanen transhepatischen Cholangiodrainage.

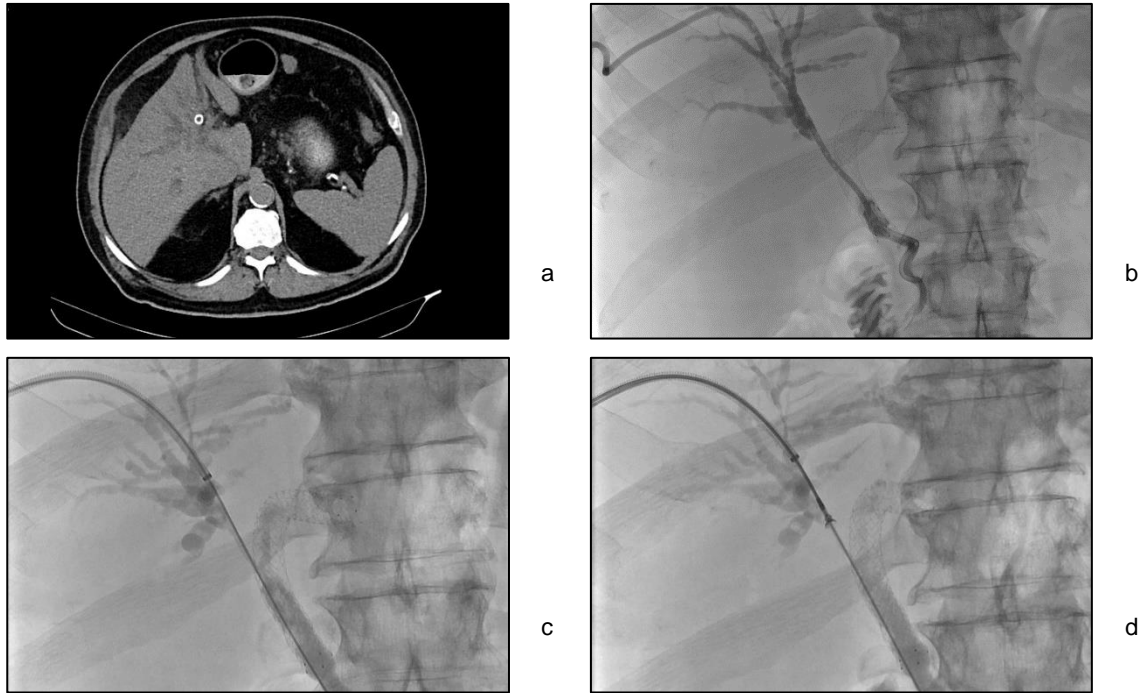


Abb. 12: Histologische Sicherung eines cholangiozellulären Karzinoms bei einem 66-jährigen Patienten. **a** Präinterventionell durchgeführte Computertomographie mit oraler Kontrastmittelgabe (KM-Gabe). Zur Darstellung kommt der bereits einliegende Metallstent im Ductus hepaticus sinister, der linke Leberlappen ist atrophiert. Im rechten und linken Leberlappen sind deutlich dilatierte Gallengänge zu erkennen. **b** Perkutane transhepatische Cholangiographie über den bereits einliegenden rechtsseitigen Intern-Extern-Katheter. Es zeigt sich eine langstreckige KM-Aussparung im Bereich der Hepaticusgabel sowie des proximalen Ductus choledochus. Benachbart ist der Metallstent im linken Gallengang zu erkennen. **c** Einliegende Führungsschleuse proximal der Striktur. **d** Gewinnung der Zangenbiopsie. Danach erfolgte die Einlage eines Führungsdrahtes, welcher zur Durchführung einer anschließenden endoskopischen retrograden Cholangiopancreatographie im Rendezvous-Verfahren temporär fixiert wurde.

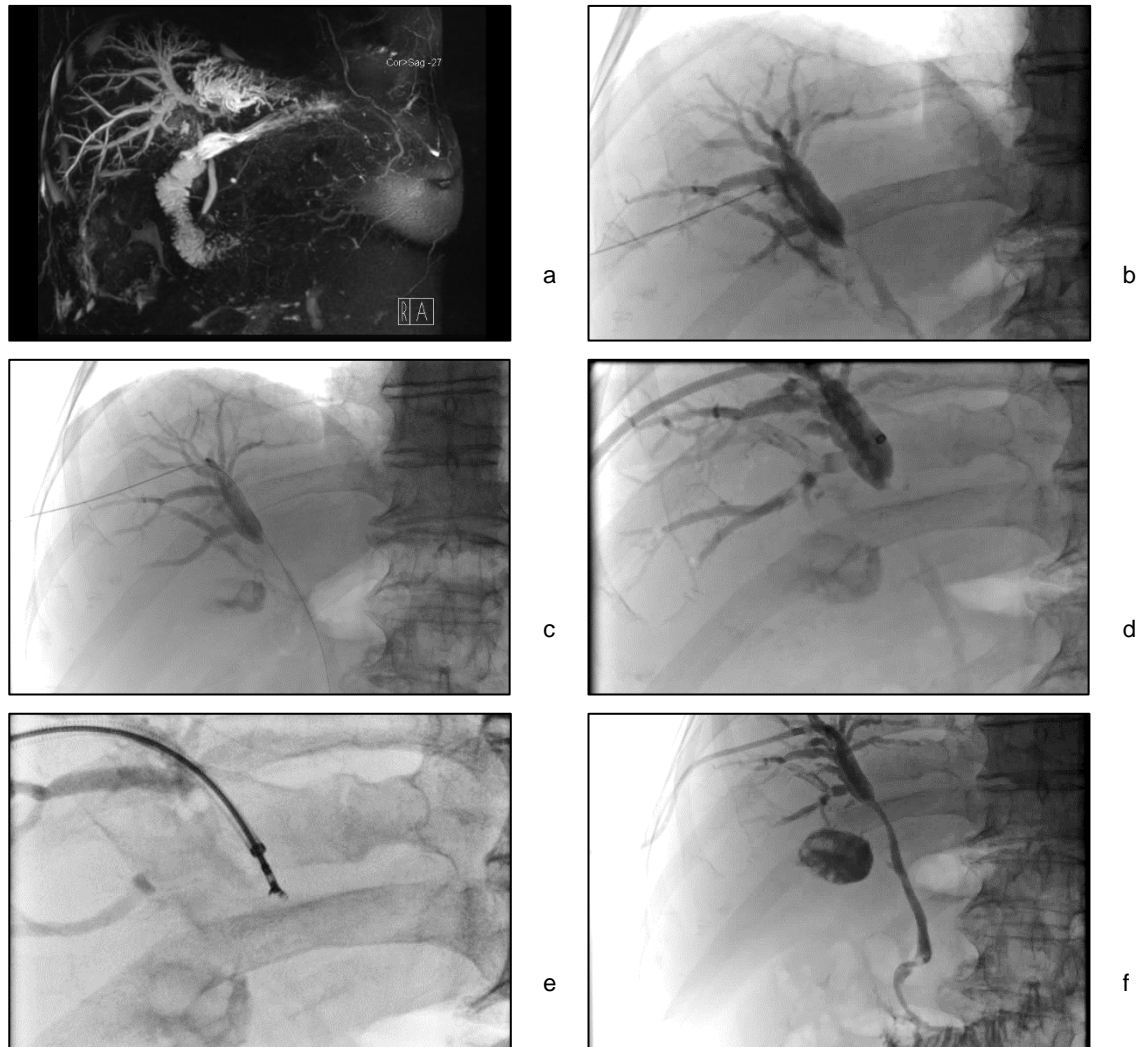


Abb. 13: 82 Jahre alter Patient, bei dem eine endoskopische retrograde Cholangiopancreatographie zur Cholestase-Abklärung im Vorfeld aufgrund einer atypischen Papillenlokalisierung abgebrochen werden musste.

Die perkutane endobiliäre Zangenbiopsie ergab ein cholangiozelluläres Karzinom des proximalen Ductus hepatocholedochus (DHC). **a** Magnetresonanzcholangiopankreatikographie mit beidseits dilatierten Gallengängen bis in die Peripherie sowie Signalverlust ca. 1 cm distal der Hepaticusgabel.

b Feinnadelpunktion über den rechten Leberlappen mit Kontrastmittelaussparung im proximalen DHC.

c Transpapillär vorgebrachter Führungsdraht. **d** Proximal der Strikture vordirigierte Führungsschleuse mit röntgendichter Ringmarkierung der Spitze.

e Zangenbiopsieentnahme aus der Strikture. **f** Lagekontrolle der neu eingelegten perkutanen transhepatischen Cholangiodrainage in Pigtail-Konfiguration.

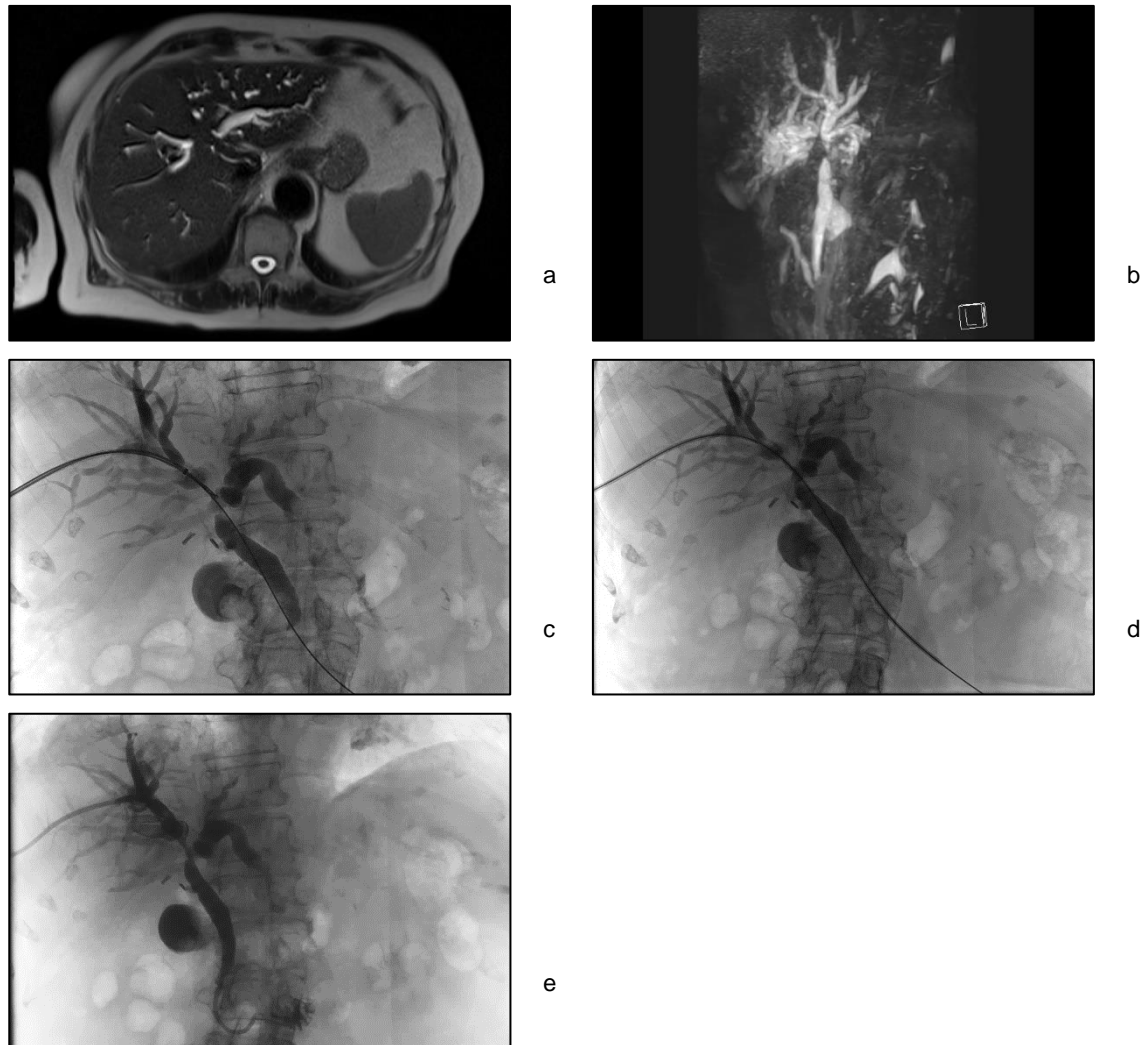


Abb. 14: Histologische Abklärung einer suspekten Raumforderung in der Hepaticusgabel bei einer 78-jährigen Patientin.

Die perkutane endobiliäre Zangenbiopsie ergab ein mäßig differenziertes cholangiozelluläres Karzinom.

a Magnetresonanztomographie in T2 Wichtung, zur Darstellung kommen dilatierte Gallengänge beidseits sowie eine Signalabschwächung auf Höhe der Hepaticusgabel.

b Magnetresonanzcholangiopankreatikographie mit einem zur axialen Schnittbildgebung korrelierenden Befund. **c** Darstellung der Stenose mit iodhaltigem Kontrastmittel (KM), es liegen eine Führungsschleuse, Biopsiezange und ein transpapillär vorgeschobener Führungsdraht ein. Nebenbefundlich Clipmaterial bei Z.n. Cholezystektomie. **d, e** Einlage eines Intern-Extern-Katheters mit folgender Lagekontrolle und KM-Übertritt ins Duodenum.

4 Diskussion

Die Ätiologie biliärer Strikturen ist äußerst vielfältig und ihre Differenzierung ist trotz großer technischer Fortschritte auch weiterhin eine diagnostische Herausforderung. Benigne Strikturen sind oft iatrogener Genese und treten beispielsweise infolge von Operationen am biliären System, wie einer Cholezystektomie oder leberchirurgischen Eingriffen, auf.^{17,18} Weitere benigne Differentialdiagnosen sind unter anderem die PSC, Leberabszesse, sklerosierende Hämangiome, die Immunglobulin-G4-assoziierte Cholangitis (IAC) oder das Mirizzi-Syndrom.^{7, 18-20}

Maligne biliäre Strikturen sind oft auf ein CCC oder ein Adenokarzinom des Pankreas zurückzuführen. Das CCC ist eine der wichtigsten Differentialdiagnosen bei Strikturen des proximalen oder mittleren DHC, während insbesondere bei Obstruktionen des distalen DHC das Pankreaskarzinom in Erwägung zu ziehen ist.⁷ Weitere maligne Differentialdiagnosen sind das hepatozelluläre Karzinom, Gallenblasenkarzinome, Ampullenkarzinome und eine Metastasierung von Leber, Pankreas oder periportalen Lymphknoten.^{7, 18-20} Bei Patienten und Patientinnen mit einer biliären Re-Stenosierung nach operativer Versorgung einer malignen Grunderkrankung kann eine narbige Striktur oder ein Tumorrezidiv ursächlich sein (Abb. 9).

4.1 Limitationen der nichtinvasiven Diagnostik biliärer Strikturen

Biliäre Strikturen, die nicht ausreichend mittels Bildgebung, Laborparametern oder ERCP bestimmt werden können, werden als unklar bezeichnet.¹ Die weiterführende diagnostische Aufarbeitung unklarer biliärer Strikturen ist von großer Relevanz, da sie in 70 % maligner Genese sind.² Der folgende Abschnitt widmet sich der Bildgebung und der Labordiagnostik biliärer Strikturen und soll damit verbundene diagnostische Grenzen veranschaulichen.

Zu den bildgebenden Verfahren gehören die Sonographie, die CT, die MRT/ MRCP sowie die Positronen-Emissions-Tomographie (PET).

Sie dienen der Eingrenzung der Stenoseursache und sind im Falle eines zugrundeliegenden Malignoms wesentlich für das Tumorstaging. Unter den radiologischen Modalitäten hat sich dabei kein einzelnes Verfahren als überlegen herausgestellt. Stattdessen wird ein multimodaler Ansatz entsprechend des Ausgangsbefundes gewählt.¹⁸

Bei den Patienten und Patientinnen dieser Studie erfolgte die präinterventionelle Bildgebung im Rahmen der üblichen Stufendiagnostik. Begonnen wurde zumeist mit einer schnell durchführbaren sonographischen Untersuchung des Abdomens, an die sich in den meisten Fällen eine weiterführende Schnittbilddiagnostik anschloss. Ob dabei die CT und/ oder MRT zur Anwendung kam, wurde anhand individueller Patientenfaktoren entschieden. Dazu gehörten unter anderem der Allgemeinzustand der Betroffenen bzw. die Akuität des Beschwerdebildes, gerätetechnische Kontraindikationen, insbesondere bei der MRT, sowie differentialdiagnostische Erwägungen.

Eine transabdominelle Ultraschalluntersuchung der Leber dient oft der initialen Evaluation einer Cholestase. Die sonographische Sensitivität der Verifizierung einer intrahepatischen Cholestase und der Identifizierung der betroffenen Lebersegmente reicht an 100 % heran.⁷ Die Darstellung der zugrundeliegenden Strikturen oder einer Raumforderung ist bei dieser Methode jedoch eingeschränkt.⁷

Beispielsweise werden Stenosen durch CCCs sonographisch mit einer untersucherabhängigen Sensitivität von 55 – 95 % nachgewiesen.²¹

Zur Standardbildgebung bei biliären Strikturen gehört die CT. Sie steuert bei der Evaluation der Stenoseursache wertvolle Informationen bei. Insbesondere die zeitliche Dynamik des KM-Enhancement in den verschiedenen KM-Phasen sind ätiologische Indizien. Eine abschließende Differenzierung der Dignität einer Strikturen ist jedoch nicht möglich. Die in der Literatur berichtete Sensitivität bzw. Spezifität beträgt 75 - 80 % bzw. 60 - 80 %.⁷ Beispielsweise für CCCs liegt die berichtete Sensitivität bzw. Genauigkeit bei 60 % bzw. 92 %.²¹

Die CT dient im Falle einer malignen Strikturen der Analyse der lokalen Tumorausdehnung, der Gefäßinfiltration, Lymphknotenbeteiligung und Metastasierung. Speziell die intraduktale Tumorausdehnung ist jedoch mittels CT nur eingeschränkt möglich.²¹

Auch die Schnittbildgebung mittels MRT hat sich bei Patienten und Patientinnen mit biliären Strikturen bewährt. Die MRCP stellt eine strahlensparende und nebenwirkungsarme Methode zur Akquisition eines hochauflösenden Cholangiogramms dar.⁷ Anwendung findet dieses Verfahren zur Planung einer ERCP oder einer Drainageanlage.⁷ Die Sensitivität und Spezifität, mit der die Lage und Morphologie von Gallengangsstrikturen beurteilt werden können, entsprechen der ERCP.^{22, 23} In der

Literatur wird bei der Unterscheidung von benignen und malignen Strikturen mittels MRCP von Sensitivitäten bzw. Spezifitäten zwischen 38 - 90 % bzw. 70 - 85 % berichtet.^{7, 24} Die MRCP besitzt bezogen auf die Bestimmung einer etwaigen intraduktalen Tumorausbreitung mit 92 % bzw. 76 % die höchste Sensitivität und Genauigkeit unter den nichtinvasiven bildgebenden Verfahren.²¹

In der MRT kann ein suspekter Befund anhand der Morphologie, der KM-Dynamik und mittels diffusionsgewichteter Sequenzen evaluiert werden. Doch auch bei dieser Modalität überschneiden sich die bildmorphologischen Merkmale benigner und maligner Erkrankungen des biliären Systems und selbst das Erscheinungsbild einer spezifischen Erkrankung kann sehr variabel sein.¹⁸

Indizien für das Vorliegen eines CCCs können beispielsweise ein nodulärer Befund mit peripherer arterieller Kontrastmittelaufnahme, einem homogenen Enhancement in der hepatobiliären Phase sowie eine Diffusionsstörung mit „Target-Sign-Konfiguration“ sein.¹⁸

Ein CCC kann sich aber auch in Form einer längerstreckigen segmentalen Strikturen oder einer irregulären Wandverdickung mit prästenotischer Cholestase präsentieren und ein verzögertes Kontrastmittelenhancement aufweisen (siehe Abb. 8).¹⁸

Zudem ist die MRT technisch durch das Spannungsfeld aus der Akquisitionszeit, der Anfälligkeit für Bewegungsartefakte und möglicher Partialvolumenartefakte begrenzt (siehe Abb. 11).¹⁸

Erschwert wird die bildgebende Diagnostik unter anderem beim Vorliegen von Begleiterkrankungen wie einer Virushepatitis, Leberzirrhose oder PSC, da sich wichtige Differentialdiagnosen in derartigen chronischen Lebererkrankungen gehäuft radiologisch atypisch manifestieren.^{18, 25, 26}

Die PET findet meist erst Anwendung, wenn sich der Verdacht auf Vorliegen eines Malignoms erhärtet, dies in CT und MRT resektabel erscheint und eine potenzielle Metastasierung evaluiert werden soll.^{18, 21}

Als Bestandteil der laborchemischen Diagnostik zählt der CA 19-9 Wert zu den am häufigsten bestimmten Serum-Tumormarkern.²⁷ Er kann bei benignen und malignen Cholangiopathien sowie bei einer Vielzahl gastrointestinaler, pankreatischer und gynäkologischer Malignome erhöht sein.³ Jedoch vermögen 8 % der Bevölkerung unabhängig von der Tumormasse kein CA 19-9 zu exprimieren, da sie Lewis-Antigen

negativ sind.³ Alternative Tumormarker wie carcinoembryonales Antigen (CEA), Carbohydrat-Antigen 125 (CA-125), Cytokeratinfragment 21-1 (CYFRA 21-1) und Carbohydrat-Antigen 242 (CA-242) sind in der Literatur beschrieben, allerdings besteht eine große Variationsbreite bei der diagnostischen Genauigkeit der einzelnen Tumormarker, sodass weitere Studien zur Abschätzung ihres Nutzens notwendig sind.²⁷ Neben der Gewinnung aus dem Serum wurde beispielweise für das CEA die Gewinnung aus Gewebeproben und Gallenflüssigkeit beschrieben, jedoch zeigte sich kein Zusammenhang mit der Tumormarkerkonzentration im Serum.²⁷ Die Kombination der Tumormarker-gestützten Diagnostik mit einem zytologischen Assessment könnte die Sensitivität der primären Diagnostik verbessern, ist aber noch nicht im klinischen Alltag etabliert.²⁷

Eine diagnostische Möglichkeit, um zwischen einer IAC und den symptomatisch ähnlichen benignen und malignen Differentialdiagnosen zu unterscheiden, ist die Bestimmung von IgG4 aus dem Serum. Ein laborchemisch erhöhtes IgG4 bei IAC-Patienten und Patientinnen zeigte in einer Studie eine Sensitivität und Spezifität von 100 % bzw. 87,1 %. Aber auch bei einer malignen Grunderkrankung kann ein erhöhtes IgG4 vorliegen.²⁸

Die Unterscheidbarkeit benigner von malignen Ursachen mittels Bildgebung und laborchemischen Methoden ist eingeschränkt und kann durch eine Biopsiegewinnung verbessert werden.^{7, 29}

4.2 Anwendung und Limitationen aktueller invasiver Alternativverfahren

Die Gewinnung von Gewebeproben ist von zentraler Bedeutung für die Bestätigung der Striktuursache. Bei Vorliegen einer neoplastischen Stenosierung dient sie zudem der Bestimmung eines immunhistochemischen Subtyps, dem Tumorstaging und somit der genauen Planung der weiteren Therapie.^{3, 25, 30}

Die narbige Gewebetextur, die viele biliäre Strikturen auszeichnet, erschwert allgemein die minimal invasive Gewebegewinnung. Die Beschaffenheit des zu biopsierenden Gewebes ist auch eine tumorspezifische Herausforderung beim CCC oder beim Pankreaskarzinom. Das desmoplastische Stroma dieser Tumorentität ist durch eine feste und rigide umgebende Gewebsschicht mit aktivierten Fibroblasten und

Entzündungszellen gekennzeichnet.^{31, 32} Derartiges Gewebe erschwert die Probengewinnung generell und verringert die Aussagekraft durch eine geringe Tumorzelldichte.^{10, 19, 33} Die verwendete „Cross and Push“ Technik soll vor diesem Hintergrund dazu beitragen, einer Verformung und damit einem Abweichen der Biopsiezange bei der Biopsieentnahme vorzubeugen.¹³

Zur diagnostischen Aufarbeitung biliärer Strikturen mittels der Histologiegewinnung existieren vielfältige, unterschiedliche Methoden an der Schnittstelle zwischen Innerer Medizin und interventioneller Radiologie. Einige können zudem zur Drainage des biliären Systems eingesetzt werden.

Zurzeit stellt die ERCP das Verfahren der Wahl für die zytologische bzw. histologische Evaluation suspekter Strikturen des biliären Systems dar.^{10, 19, 33}

Laut der europäischen Gesellschaft für medizinische Onkologie (ESMO) stellt bei Verdacht auf CCCs die ERCP-gestützte Zangenbiopsie oder Bürstenzytologie zur histologischen Abklärung momentan die Methode der Wahl dar.³⁰ Auch am Universitätsklinikum Würzburg fand im Untersuchungszeitraum die ERCP-gestützte Bürstenzytologie standartmäßig Anwendung zur Abklärung biliärer Strikturen. Bei negativen oder nicht eindeutigen Ergebnissen hat sich die EUS-FNA zusätzlich als nützlich erwiesen.³⁰

Alternativ stellt die PEFB mit „Cross and Push“ Technik eine weitere neuartige Methode zur histologischen Ermittlung der zugrundeliegenden Erkrankung dar.¹³

Der folgende Abschnitt dient der Einordnung der PEFB und soll einen Überblick zu den vielfältigen alternativen invasiven Methoden bieten.

Via ERCP ist die Gewinnung von Bürstenzytologien oder Zangenbiopsien möglich. Beide Methoden sind fester Bestandteil der zytologischen bzw. histologischen Aufarbeitung biliärer Strikturen, da es sich um verlässliche, verhältnismäßig leicht umzusetzende und nebenwirkungsarme Verfahren mit einer hohen Spezifität handelt.^{33,}

³⁴

Die Sensitivität beider Verfahren weist in der Literatur eine große Variabilität auf.^{12, 33, 35} In einer Meta-Analyse von Navaneethan et al. zeigte sich für die Bürstenzytologie eine Sensitivität und Spezifität von 45 % bzw. 99 % sowie für die Zangenbiopsie von 48 % bzw. 99 %. Eine Kombination beider Methoden erhöhte die Sensitivität leicht auf 59,4 %

und die Spezifität auf 100 %.³⁵ Auch in danach veröffentlichten Studien ergaben sich Sensitivitäten und Spezifitäten zwischen 39,6 % und 65,3 % bzw. 99,3 % und 100 %.^{12, 36-38}

Die Sensitivität der ERCP ist abhängig von der Lokalisation des Befundes. Das endoluminale Verfahren ist empfindlicher für intraduktale Läsionen als für extraduktale Tumoren.³³ Auch submukös oder periduktal wachsende Malignome sind mit der Bürstenzytologie durch die oberflächliche Gewinnung von Zellmaterial schwieriger nachweisbar.^{19, 33}

Die proximale bzw. distale Position der Strikturen scheint die diagnostische Performance des Verfahrens ebenso zu beeinflussen.³⁹ In einer aktuellen Studie von Chang et al. erwies sich die Gewinnung einer Bürstenzytologie und Zangenbiopsie über den Zugang einer ERCP bei hilären Strikturen als signifikant weniger sensitiv, als wenn eine PTC als Zugangsweg verwendet wurde.³⁹ Das Patientenkollektiv bestand aus zwei Gruppen, von denen 41 bzw. 38 Patienten und Patientinnen eine ERCP bzw. PTC erhielten. Für hiläre Läsionen wies die PTC eine Sensitivität bzw. Genauigkeit von 92,9 % bzw. 93,7 % und die ERCP von 50 % bzw. 53,8 % auf.³⁹

Ist die Stenose auf Höhe der BDA lokalisiert, erschwert die eingeschränkte Visualisierbarkeit die Biopsiegewinnung.⁴⁰

Neben dem diagnostischen Nutzen ist die Drainageanlage im Rahmen der ERCP das Verfahren der Wahl zur Entlastung der Cholestase bei benigner und maligner biliärer Obstruktion.^{41, 42} Dabei kann bei den ERCP-geführten endoskopischen biliären Drainagen (EBD) zwischen endoskopischer nasobiliärer Drainage als externe und endoskopisch biliärem Stenting als interne Drainageform unterschieden werden.⁴³

Die technische Umsetzung der ERCP wird erschwert, wenn, wie bei sieben Patienten und Patientinnen unserer Studie, eine postoperativ veränderte Anatomie vorliegt (siehe Abb. 9, 10, 13). Dies ist auf eine eingeschränkte endoskopische Erreichbarkeit des biliären Systems zurückzuführen.⁴⁴ Bei Patienten und Patientinnen mit postoperativ veränderten anatomischen Verhältnissen, wie beispielsweise einer Billroth-II-Situation oder Roux-en-Y-Rekonstruktion, ist die ERCP sehr anspruchsvoll und erfordert umfassende ärztliche Erfahrung. Der Erfolg des Eingriffs schließt die Berücksichtigung zahlreicher Faktoren wie die der verwendeten Operationsmethode, die Länge des Darmabschnittes, der als afferenter Schenkel dient, die Art des verwendeten Endoskops und die Wahl des Zugangswegs mit ein.⁴⁴ Die Durchführung einer „Device-assisted-

Enteroscopy“ hat höhere Erfolgsraten bei Vorliegen postoperativ veränderter anatomischer Verhältnisse als eine konventionelle ERCP.⁴⁵ Trotzdem ist die berichtete Erfolgsrate mit teilweise nur 50 % niedriger als bei Patienten und Patientinnen mit normaler Anatomie.^{45, 46}

Ein relativ neues Verfahren, das die ERCP auch nach einer Whipple-OP oder einer Roux-en-Y-Rekonstruktion und Hepaticojejunostomie ermöglichen kann, ist die EUS-geführte transenterische ERCP.^{47, 48} Bei dieser Methode wird über einen mittels EUS eingebrachten „Lumen-apposing Metal Stent“ eine entero-enterische Anastomose geschaffen. Über den neu geschaffenen Trakt kann im Verlauf die ERCP durchgeführt werden.⁴⁷ Methodisch eng verwandt ist die Schaffung einer Gastrojejunostomie vor der Durchführung der ERCP, die sogenannte EUS-directed transgastric ERCP.⁴⁸

Doch auch unabhängig davon können weitere, interindividuell verschiedene Patientenfaktoren die ERCP-gestützte Entlastung der Cholestase erschweren oder die Drainage über einen alternativen Zugangsweg nötig machen. (siehe Tab. 1)

Die ERCP stellt ein verhältnismäßig nebenwirkungsarmes Verfahren dar. Zu den Komplikationen zählen die Post-ERCP-Pankreatitis, die postinterventionelle Blutung, Perforationen sowie die postinterventionelle Cholangitis.⁴⁹

In Bezug auf die Post-ERCP-Pankreatitis wurden bereits zahlreiche Risikofaktoren in der Literatur beschrieben.⁴⁹ Die erschwerte selektive Kanülierung des biliären Systems ist ein wesentlicher Faktor, da eine erhöhte Kanülierungszeit > 10 min oder mehr als zehn Anläufe die Pankreatitisrate auf > 10 % anheben.⁵⁰ Demgegenüber stehen Post-ERCP-Pankreatitiden in < 3 % bei erfolgreicher Kanülierung innerhalb von 5 min.⁵⁰ Die erschwerte selektive Kanülierung des biliären Systems tritt im Z.n. Operation des oberen Gastrointestinaltraktes oder einer distalen malignombedingten biliären Obstruktion im betrachteten Patientenkollektiv gehäuft auf.⁴² Das Vorliegen einer postoperativ veränderten Anatomie stellt auch einen Risikofaktor für eine ERCP-assoziierte Perforation dar.^{46, 49}

In einer Studie zeigten sich darüber hinaus vermehrte Post-ERCP-Pankreatitiden nach einer ERCP-gestützten Bürstenzytologie bzw. Zungenbiopsie im Rahmen einer erstmaligen Einlage einer ERCP-geführten EBD.⁵¹ Diese fanden sich ebenso vermehrt bei CCCs im Vergleich zu Pankreaskarzinomen.⁵¹ Ein Erklärungsversuch besteht darin, dass es seltener zur akuten Post-ERCP-Pankreatitis kommt, wenn eine chronische Schädigung des Pankreas durch die Obstruktion des Ductus pancreaticus eingetreten ist.^{49, 51}

Ein mit der Bürstenzytologie eng verbundenes Verfahren zur Analyse suspekter biliärer Läsionen ist die Zytologie aus aspirierter Galle. Diese kann unter anderem im Rahmen einer ERCP oder einer PTC gewonnen werden und stellt basierend auf der Annahme, dass sich Tumorzellen aus ihrem Verband lösen und in der Gallenflüssigkeit vorliegen, eine vielversprechende Möglichkeit zur zytologischen Diagnostik dar. Das Verfahren ist einfach durchführbar und nebenwirkungsarm, hat aber in Studien eine signifikant niedrigere Sensitivität als eine Bürstenzytologie.^{33, 52-54} In einer prospektiven kontrollierten Studie wurde nur eine Sensitivität von 33 % ermittelt, während die Sensitivität in einer Vergleichsgruppe mit zusätzlicher Bürstenzytologie bei 69 % lag.⁵³ Dabei zeigte keine Person mit einer negativen Bürstenzytologie ein positives Ergebnis in der Gallenzytologie. Verbessert werden konnte die Sensitivität, indem die Aspiration von Galle erst im Anschluss an eine Stentimplantation oder Gallengangsspülung durchgeführt wurde. Die Autoren vermuteten, dass durch dieses Vorgehen Tumorzellen abgelöst werden und damit vermehrt in der Galle nachgewiesen werden können.⁵³ Demgegenüber wird die Zytologie dadurch erschwert, dass die Galle selbst sowie Zelltrümmer im Präparat die Beurteilbarkeit zytologischer Details beeinträchtigen.⁵⁴

Die ERCP bietet darüber hinaus die Möglichkeit, zusätzlich einen intraduktalen Ultraschall (IDUS) durchzuführen. Über den Arbeitskanal des Duodenoskopes wird eine 1,1 – 2 mm messende Ultraschallsonde in das biliäre System eingebracht, die die extrahepatischen Gallenwege, die Pfortader, die rechte Leberarterie sowie den Inhalt des Ligamentum hepatoduodenale darstellt.⁵⁵ Im Vergleich zum endoskopischen Ultraschall mit Sondenlage im Dünndarm konnte eine höhere diagnostische Genauigkeit bei der visuellen Differenzierung zwischen benignen und malignen Obstruktionen, der Beurteilung der lokalen Tumorausdehnung sowie der Resektabilität maligner Tumore erreicht werden. Dies gilt insbesondere für das proximale biliäre System. Dennoch ist das Verfahren nur gemeinsam mit einer ERCP möglich und kann nach einer biliären Stentanlage erschwert sein.⁵⁵ Eine Gewebeentnahme und das Lymphknotenstaging im Rahmen des IDUS sind nicht möglich.⁵⁶

Des Weiteren kann während einer ERCP ebenfalls über den Arbeitskanal die Probebasierte konfokale Laserendomikroskopie (pCLE) erfolgen. Hierbei handelt es sich um ein lasergestütztes Verfahren, bei dem die Gallengangswand verdächtiger Strikturen unter Fluoreszeingabe in vivo mit mikroskopischem Auflösungsvermögen und einer Eindringtiefe von 40 – 70 µm analysiert werden kann.^{57, 58} Zur Beurteilung des

Bildbefundes wurde die Paris- bzw. die Miami-Klassifikation entwickelt, durch die sich visuelle Befunde inflammatorischen bzw. malignen Strikturen zuordnen lassen.⁵⁸ Bisherige Studien deuteten bei der alleinigen Nutzung der Miami-Kriterien eine niedrige Spezifität von nur 33 % bis 67 % bei einer hohen Sensitivität von 96 bis 97 % an.^{58, 59} Ursächlich für die hohe Rate an falsch-positiven Ergebnissen waren chronische Inflammationen sowie vorangegangene endoskopische Prozeduren wie Dilatationen und Stentimplantation.⁵⁹ Unter Kombination beider Klassifikationssysteme konnte die Spezifität auf 83 % bei einer Genauigkeit von 82 % gesteigert werden.^{58, 59} Aktuell bleibt offen, wie genau die fluoroskopisch geführte Probe an die Wandveränderung herandirigiert werden kann.⁵⁷ In einer prospektiven Multicenter-Studie mit 59 PSC-Patienten und Patientinnen wies die pCLE bei dominanten Strikturen im DHC und im Ductus hepaticus sinister eine niedrigere Sensitivität auf als bei Läsionen in Höhe der Bifurkation oder des Ductus hepaticus dexter, die Autoren schrieben dies technischen Limitationen des Probe-Einsatzes zu.⁶⁰ Almadi et al. kamen in einem Review zu folgenden Schlüssen: Bei der Kombination von pCLE mit der Biopsiegewinnung zeigte sich gegenüber der ERCP allein eine erhöhte Sensitivität und ein erhöhter NPW bei verringerter Spezifität.⁶¹ Die pCLE beeinflusst das weitere Management bei wahrscheinlichem Vorliegen eines biliären Malignoms kaum.⁶¹ Das Verfahren könnte stattdessen bei Personen mit einer niedrigen bis mittleren Prätestwahrscheinlichkeit zum Ausschluss einer malignen Ursache dienen. Aktuell kann die pCLE die Gewebegewinnung und die histologische Beurteilung nicht ersetzen.⁶¹

Ein alternatives diagnostisches Verfahren bei Gallengangsstenosen und soliden Pankreastumoren ist die EUS-FNA.¹⁰ Dabei wird endoskopisch eine Ultraschallsonde so im Dünndarm positioniert, dass die verdächtige Raumforderung zur Darstellung kommt. Über den Arbeitskanal wird ein Nadel-Katheter-System eingebracht, mit dem unter Sogwirkung und mehrmaligem Vor- und Zurückziehen der Nadel unter sonographischer Kontrolle Gewebematerial gewonnen werden kann.⁶² In der Leitlinie der ESMO wird diese Modalität speziell zur CCC-Diagnostik herangezogen, falls die vorangegangene ERCP negativ war oder uneindeutige Ergebnisse geliefert hat.³⁰

Neben der histopathologischen Evaluation ist die Ermittlung des Nodalbefalls und der Gefäßinfiltration per EUS möglich.^{26, 30} Aktuelle Studien betonen, dass die endosonographisch gestützte Feinnadelbiopsie bei Verwendung im distalen biliären System zur Methode der ersten Wahl avancieren könnte. Dabei führen die Autoren die

kürzere Interventionsdauer bei gleichen technischen und klinischen Erfolgsraten, weniger Post-ERCP-Pankreatitiden und besseren Offenheitsraten der Stents an.^{63, 64}

In einer Metaanalyse von De Moura et al. wurde für die EUS-FNA eine gepoolte Sensitivität und Spezifität von 75 % bzw. 100 % für biliäre Obstruktionen maligner Genese ermittelt.⁶⁵ In weiteren Studien konnte eine signifikant höhere Sensitivität für distale als für proximale Strikturen nachgewiesen werden.⁶⁶⁻⁶⁸

Der rechte Leberlappen ist methodisch bedingt nur begrenzt einsehbar.⁶⁹ Pneumobilie, Fett, Fibrose oder Kalk können die Darstellung der biliären Strukturen erschweren und Gefäßstrukturen die Wahl des potenziellen Punktionspfads limitieren.⁶⁹

Einige Studien deuten darauf hin, dass die EUS-FNA eine größere Sensitivität für pankreatische als für biliäre Malignome aufweist.^{67, 70} In der Literatur wird als Ursache für diesen Umstand auf die Distanz zwischen Schallkopf und Raumforderung verwiesen.⁷⁰ Darüber hinaus könnte das Verfahren für Läsionen < 10 mm und für diffuse Wandverdickungen weniger sensitiv sein.^{10, 65}

Eine aktuelle Studie widerspricht diesen Annahmen teilweise. Bei der kombinierten Durchführung der EUS-FNA und ERCP während einer Untersuchung zeigte sich in einer Metaanalyse mit 497 Patienten und Patientinnen für primär biliäre Läsionen eine vergleichbare Sensitivität beider Biopsieverfahren.⁷¹

In einer aktuellen Studie von Chung et al. wurden 85 Patienten und Patientinnen mit primärem Verdacht auf eine endobiliäre Stenoseursache einer EUS-FNA sowie einer ERCP unterzogen.⁶⁸ Bei keiner Person wurde zuvor eine Raumforderung im umgebendem Gewebe nachgewiesen. Im betrachteten Kollektiv wies die EUS-FNA eine größere Sensitivität und Spezifität auf als die ERCP mit 80,3 % bzw. 83,5 % versus 67,6 % bzw. 72,9 %.⁶⁸ Insbesondere bei Strikturen ohne intraduktale Raumforderung zeigte sich die EUS-FNA gegenüber der ERCP überlegen. Kein relevanter diagnostischer Unterschied ergab sich bei Vorliegen einer intraduktalen Läsion.⁶⁸ Da es sich bisher um die erste Studie handelte, die EUS und ERCP spezifisch bei intraduktalen biliären Läsionen verglich, bedarf es einer größeren, prospektiven Studie, um diese Beobachtungen stützen.⁶⁸

Allerdings hat das Verfahren auch einige Einschränkungen: Bei Vorliegen einer Roux-Y-Rekonstruktion oder nach einer Billroth-II-OP ist die Darstellung des Pankreaskopfes oder des DHC nicht möglich, wenn der afferente Dünndarmschenkel

nicht passierbar ist.⁶⁹ Dies mag eine Ursache dafür sein, dass für das betrachtete Kollektiv keine EUS-FNA dokumentiert ist.

Eine EUS-gestützte EBD wurde zuerst 2001 beschrieben.⁷² Eine EUS-geführte Choledochoduodenostomie (EUS-CDS), eine Hepatikogastrostomie (EUS-HGS) oder eine EUS-geführte transpapilläre Drainage in Rendezvous-Technik sind für Fälle beschrieben, in denen eine ERCP-geführte Drainageanlage nicht möglich war.^{69, 73}

Von der genannten limitierten endoskopischen Erreichbarkeit unbeeinflusst bleibt die EUS-HGS.⁷⁴ Dabei wird der Schallkopf in Höhe der oberen kleinen Krümmung positioniert und ein Gallengang im linken Leberlappen punktiert. In dem so geschaffenen Trakt wird nach Dilatation mittels Ballonkatheter ein Stent platziert. Somit kann beispielweise ein endoskopisch nicht passierbarer afferenter Dünndarmschenkel umgangen werden. Bei sorgfältiger Patientenselektion und Planung wurden technische Erfolgsraten von 90 – 100 % beschrieben.⁷⁴ Dennoch handelt es sich um eine anspruchsvolle Technik mit schwerwiegenden Komplikationen wie der Stentmigration.⁷⁴ Zudem ist bei Personen mit malignen biliären Stenosen noch wenig über die potentiellen Auswirkungen der EUS-HGS bei möglicher nachfolgender operativer Versorgung bekannt.⁷⁵

Eine weitere technische Verfeinerung zur Vereinfachung der Prozedur und mehr Langzeitstudien bleiben bei dieser vielversprechenden neuen Methodik abzuwarten.⁷⁴

In einer Metaanalyse von Kakked et al. wurde 2020 die primäre Drainageanlage mittels EUS ohne vorherige ERCP verglichen.⁴² Betrachtet wurden 171 Patienten und Patientinnen, bei denen eine EUS-CDS bzw. EUS-HGS durchgeführt wurde, sowie 190 Patienten und Patientinnen mit ERCP-geführter EBD. Die technische Erfolgsrate, das Reinterventionsrisiko sowie das Outcome unterschieden sich zwischen den Methoden nicht.⁴² Dabei konnte jedoch die postinterventionelle Pankreatitis als Komplikation der ERCP bei der EUS-geführten EBD vermieden werden.⁴²

Zu den möglichen Komplikationen der EUS-FNA zählen Perforation, Blutung, Cholangitis, akute Pankreatitis, Galleleckage, biliäre Peritonitis und Sepsis.⁷⁶ Bisherige Studien ergaben allerdings niedrige Komplikationsraten, wobei die EUS-FNA im Vergleich zur EUS dennoch ein 10-fach höheres Komplikationsrisiko von 0,3 – 6,3 % hat.⁷⁶⁻⁷⁸ In der Literatur wurde weiterhin von einer Tumorzellaussaat infolge einer EUS-FNA berichtet, besonders bei perihilären CCCs bzw. Malignomen des proximalen und mittleren DHC.¹⁰ Das hat an einigen Zentren dazu geführt, dass eine EUS-FNA eine

Kontraindikation zur kurativen Resektion oder Lebertransplantation darstellt.^{10, 79} In einer anderen Studie von El Chafic et al. korrelierte die präoperative EUS-FNA nicht signifikant mit der Überlebenszeit.⁸⁰ Weitere Studien sind nötig, um diesen Sachverhalt zu klären.

Ein weiteres endoskopisches Verfahren, welches seit den 1970er Jahren beständig weiterentwickelt wurde, ist die Cholangioskopie. Diese Untersuchungsmethode erfolgte unter duodenoskopischer Kontrolle, konnte sich aber unter anderem aufgrund der anspruchsvollen Handhabung durch wenigstens zwei Ärzte oder Ärztinnen nicht im klinischen Alltag durchsetzen.⁸¹ Meilensteine in der folgenden Entwicklung markierten das Jahr 2007 mit der Veröffentlichung eines fiberoptischen Endoskops (SpyGlass® direct cholangioscopy system, Boston Scientific, Marlborough, Massachusetts) für einen Untersuchenden (single operator cholangioscopy, SOC) sowie das Jahr 2015, in dem neben anderen technischen Verbesserungen eine digitale Bildgewinnung (SpyGlass DS®, Boston Scientific Corp, Natick, Massachusetts, USA) implementiert wurde (digital single operator cholangioscopy, D-SOC), was die Bildqualität deutlich verbesserte.⁸² D-SOC wird meist peroral im Rahmen einer ERCP durchgeführt, wobei ein Einweg-Katheter samt Kamerasystem mit speziellem Biopsiesystem transpapillär vordirigiert wird.^{83, 84} Aktuelle Studien gehen von vielfältigen diagnostischen und therapeutischen Anwendungsmöglichkeiten aus.⁸⁵⁻⁸⁷ Dazu gehören auch die direkte Visualisierung und gezielte Biopsie unklarer biliärer Strikturen mit Hilfe der SpyBite® Zangenbiopsie (Boston Scientific, El Coyol, Alajuela, Costa Rica).⁸⁶

Ein in der Literatur besonders häufig beschriebener visueller cholangioskopischer Befund ist das „Tortuous Vessel Sign“ als häufige neoplastische Veränderung der biliären Mukosa.^{82, 86, 88, 89} Weitere makroskopische Veränderungen sind infiltrative Strikturen und polypoide oder papilläre Gewebsvermehrungen der Gallengangswand.^{82, 90} Aktuell besteht jedoch kein Konsens über die Terminologie und Deskription der visuellen Befunde.⁹¹ Wie entscheidend dieser für die Beurteilung der Strikturen ist, zeigte sich in einer Studie von Sethi et al. aus dem Jahr 2014: Basierend auf Filmaufnahmen von SOC-Prozeduren und verblindet für sonstige klinische Informationen ergaben sich geringe Inter-observer-Agreements zwischen SOC-erfahrenen Ärzten und Ärztinnen bei der Deskription des Befunds sowie bei der Einteilung nach benigner, maligner oder unklarer Ursache.⁹² Für die Implementierung validierter cholangioskopischer Kriterien für Malignität wird aktuell an unterschiedlichen Klassifikationssystemen gearbeitet.⁹³⁻⁹⁶

Auch im Hinblick auf die noch relativ wenigen Studien zu D-SOC im überwiegenden Single-Center-Setting würde ein solches Klassifikationssystem die Vergleichbarkeit verbessern.

Die hohe Sensitivität, mit der bei der visuellen Beurteilung des biliären Systems neoplastische Veränderungen entdeckt werden, ist Gegenstand derzeitiger Studien.⁹⁷ Wiederholt beobachtet wurde die dazu relativ geringe Sensitivität der D-SOC geführten Biopsie.^{1, 98, 99} In einer Metaanalyse von De Oliveira et al. ergaben sich für die visuelle Begutachtung unklarer biliärer Strikturen mittels D-SOC eine gepoolte Sensitivität bzw. Spezifität von 94% bzw. 95%.⁸² Die aktuelle Metaanalyse von Kulpatcharapong et al. ermittelte für D-SOC eine visuelle Sensitivität und Spezifität von 94 % bzw. 86 % sowie für die D-SOC geführte Biopsie eine Sensitivität und Spezifität von 79 % bzw. 100 %.⁹⁸ Laut einer aktuellen Studie von Weigand et. al. mit 117 Patienten und Patientinnen konnte mittels visueller Beurteilung und D-SOC geführter Biopsie eine Sensitivität und Spezifität für biliäre Malignome von 87 % bzw. 88 % sowie ein PPW von 63 % und ein hoher NPW von 97 % erreicht werden, der unter ähnlichen Studien und im Vergleich zu Alternativmethoden hervorsticht.¹⁰⁰ Dieser hohe NPW kann auf der neuen Methode basieren. Er wird jedoch ebenso durch die Malignomprävalenz im untersuchten Patientenkollektiv beeinflusst, in dem präprozedural nur in 12 % Malignomverdacht bestand.¹⁰⁰

Eine Studie von de Vries et al. betrachtete ein diagnostisch anspruchsvolles, hoch selektiertes Kollektiv von 80 Patienten und Patientinnen mit einem PSC-Anteil von 40 % und Stententfernung im Vorfeld der SOC bei 55 % der Betroffenen.¹⁰¹ Die berichtete deutlich niedrigere visuelle Sensitivität und Spezifität von 64 % bzw. 62 % war laut den Autoren bedingt durch die reaktive Neovaskularisation in Umgebung des ehemaligen Stents sowie durch den hohen Anteil an PSC-Patienten und Patientinnen an der Kohorte.¹⁰¹ Die Datenlage zur Auswirkung von Stents auf die visuelle Beurteilbarkeit der Striktur wurde als unzureichend bezeichnet, und weitere Studien wurden als erforderlich erachtet.¹⁰¹

Eine mögliche Erweiterung des heute üblichen Stagings mittels Schnittbildgebung bietet D-SOC mit der endobiliären Ausbreitungsdiagnostik z.B. bei potenziellen mukosalen Ausläufern von CCCs.^{1, 102} Erste Pilotstudien deuten darauf hin, dass die präoperative D-SOC anhand visueller makroskopischer Befunde eine Reevaluation der Resektabilität bzw. Anpassung des Resektionsumfangs ermöglicht.¹ Damit könnten zukünftig sowohl

die R0-Resektionsraten optimiert werden als auch die postoperative Morbidität bei nicht resektablen CCC verhindert werden.

Die bereits in Zusammenhang mit der ERCP betrachtete pCLE findet inzwischen auch SOC-gestützt Anwendung, wobei eine parallele, verlässliche Zuordnung der visuellen SOC-Befunde und der pCLE-Befunde gezeigt werden konnte.⁵⁷

Die Entnahme von Biopsien mittels SpyBite® unter visueller Kontrolle zeigte in aktuellen Studien eine Sensitivität und Spezifität zwischen 57,7 % bis 86 % bzw. 62,5 % bis 100 %.^{18, 85, 98, 99} Die optimale Anzahl entnommener Proben ist bisher nicht standardisiert, eine Tatsache, die die uneinheitlich berichtete Sensitivität der Zangenbiopsie ebenfalls beeinflussen könnte.⁹⁴ Bang et al. empfahlen auf Basis ihrer randomisierten Studie die Entnahme von drei Biopsien, sofern keine Schnellzytologie verfügbar ist.¹⁰³

In Bezug auf die Biopsieentnahme via SOC wurden einige Einschränkungen beschrieben. Bei der retrograden SOC sind Läsionen des proximalen biliären Systems besser erreichbar, da die Stabilisierung des Endoskops im distalen Abschnitt erschwert ist.^{100, 104, 105} Zudem ist die zielgerichtete Biopsiegewinnung im distalen DHC sowie hinter der biliären Strikturen oder nach einer Gallengangskurvatur erschwert, was durch die eingeschränkte Flektierbarkeit der Cholangioskopspitze bedingt sein könnte.¹⁰⁶

Von Schwierigkeiten bei der histologischen Auswertung mittels SpyBite® gewonnener Biopsate wurde berichtet.¹⁰⁶⁻¹⁰⁸

Die Gewinnung multipler Mapping-Biopsien zur bereits angesprochenen erweiterten endobiliären Ausbreitungsdiagnostik erwies sich in einer Pilotstudie als ungenügend, da die Gewebeproben nur in 78,1 % Epithel zur histopathologischen Analyse enthielten.¹⁰⁷

Die Autoren vermuteten eine methodisch bedingte Ablösung des biliären Epithels durch die Biopsiezange.¹⁰⁷

Eine vorangegangene Stentanlage kann ebenso ein Störfaktor bei der Biopsiegewinnung sein, Onoyama et al. vermuteten dahinter beispielweise die stentbedingte Epithelablösung des Gallengangs.¹⁰⁶

Das Zangenvolumen bei der SOC ist technisch durch den geringen Durchmesser des Arbeitskanals von 1,2 mm limitiert und bedingt eine geringe Gewebemenge.^{88, 97} Studien über die Auswirkung der Biopsiegröße bleiben jedoch noch abzuwarten.^{109, 110}

Zuletzt ist auch bei der SOC anzumerken, dass die Sensitivität für extrinsische Malignome aufgrund der endoluminalen Arbeitsweise verringert ist.

Zu den potentiellen Nebenwirkungen und Komplikationen gehören Cholangitis, postinterventionelle Pankreatitis sowie ein Blutungs- und Perforationsrisiko.⁸⁵ In einer Studie von Sethi et al. wurden die Komplikationen einer ERCP mit SOC (SpyGlass® oder konventionellem Cholangioskop) mit der ERCP allein verglichen.¹¹¹ Bei ERCP mit SOC traten Komplikationen in 7 % auf, bei der isolierten ERCP nur in 2,9 %. Die Odds Ratio für postinterventionelle Cholangitiden lag in der SOC Gruppe im Vergleich zur ERCP bei 4,98. Als Ursache vermuteten die Autoren die übliche prozedurale Spülung der Gallengänge mittels Wasser zur Verbesserung der Sichtverhältnisse.¹¹¹ In einer anderen Studie von Turowski et al. lag die Komplikationsrate in 250 SOC-Prozeduren insgesamt bei 13,2 %, wobei Cholangitiden in 8 % der Fälle zu den häufigsten Komplikationen gehörten.⁸⁵ Eine vergleichbare Cholangitisrate zeigte sich auch in der aktuellen Studie von Weigand et al. mit 117 Patienten.¹⁰⁰ Allerdings waren größtenteils Patienten betroffen, bei denen auf eine prophylaktische Antibiotikagabe verzichtet wurde.^{85, 100} In der ersten randomisierten kontrollierten Studie aus dem Jahr 2020 zum Vergleich von ERCP gestützter Bürstenzytologie mit der D-SOC ergab sich kein signifikanter Unterschied der Komplikationsraten.¹⁰⁹ Weitere randomisierte kontrollierte Studien sind nötig, um die Komplikationsraten von ERCP und SOC zu vergleichen. Die prophylaktische Antibiotikagabe scheint aber einen wichtigen Beitrag zur Vermeidung der postinterventionellen Cholangitis zu leisten.

Alternativ kann zur Cholangioskopie auch ein perkutaner Zugangsweg verwendet werden. Das Verfahren der perkutanen, transhepatischen Cholangioskopie (PTCS) ist eine Option bei Patienten, bei denen der perorale Zugangsweg bei postoperativ veränderter Anatomie nicht möglich ist.¹¹² Kürzlich berichteten Tripathi et al. in einer Fallserie vom Einsatz des SpyGlass® mit perkutanem Zugangsweg zur visuellen Evaluation und Biopsiegewinnung biliärer Strikturen.¹¹³ Der Zugangsweg ist eine zentrale Gemeinsamkeit der antegraden D-SOC und der PEFB. Auch die damit verbundene Anlage einer PTCD erfolgte im Zuge beider Verfahren. Anders als bei zehn Patienten der Universitätsklinik Würzburg mit PEFB erfolgte die PTCD-Anlage bei D-SOC nicht während derselben Intervention. In der Fallserie von Tripathi et al. wurde die PTCD mindestens zwei Wochen im Vorfeld der D-SOC vorgenommen und zusätzlich wurde der de-novo-Trakt bis zur Durchführung der PTCS auf 12 F dilatiert, um das Instrument vordirigieren zu können.¹¹³ Dieses Vorgehen dient zur Reduktion der Komplikationsrate.^{113, 114} Die meisten Komplikationen treten im Rahmen der PTCD-Anlage und der Traktdilatation auf, weniger bei der Cholangioskopie.¹¹⁵

Der zeitliche Abstand zwischen PTCD-Anlage und Cholangioskopie garantiert außerdem eine bessere Visualisierung der Gallengänge, indem einer nicht therapierellevanten Hämobilie Zeit gegeben wird, spontan zu sistieren.¹¹⁶

Da bisher in der Literatur nur wenige Studien mit geringen Patientenzahlen beschrieben wurden, die D-SOC mit antegradem Zugangsweg verwenden, sind weitere Untersuchungen nötig, um den diagnostischen Nutzen dieser Methode weiter zu evaluieren.^{113, 117}

Unter Verwendung des bereits im Rahmen der PEFB geschaffenen Zugangsweges könnte das antegrade cholangioskopische Verfahren bei unklaren histologischen Befunden der PEFB zur weiteren Diagnosesicherung Anwendung finden.

Die PTC erfolgt heutzutage hauptsächlich mit therapeutischer Indikation.¹¹⁸ Wie bei dem Würzburger Patientenkollektiv kann die cholangiographisch gestützte PEFB zusammen mit einer PTCD-Neuanlage oder Re-PTCD erfolgen.¹¹⁹ Die PTCD ist ein bevorzugtes Verfahren zur Therapie der Cholestase bei Patienten, bei denen eine ERCP nicht ausreichend oder nicht möglich war. Die Indikationsstellung zur Entlastung der Cholestase kann sowohl präoperativ als auch bei palliativem Behandlungskonzept erfolgen.²⁶ Im Gegensatz zur ERCP stellt unter anderem eine postoperativ veränderte Anatomie dafür keine Limitation dar.¹²⁰

In einer kürzlich von Chen et al. veröffentlichten Metaanalyse betrachteten die Autoren die präoperative Rolle der PTCD im Fall hilärer CCCs.¹²¹ Die Autoren kamen beim Vergleich des klinischen Outcomes der EBD und der PTCD zum Ergebnis, dass die PTCD ein verlässliches Drainageverfahren darstellt.¹²¹ Die Studie ergab eine signifikant höhere drainagebezogene Komplikationsrate für die EBD; insbesondere Pankreatitiden traten in Folge der EBD deutlich häufiger auf. Außerdem war die Konversionsrate von EBD zu PTCD in den betrachteten Studien deutlich höher als umgekehrt.¹²¹

Inamdar et al. dagegen ermittelten in einer nationalen Kohorte in den USA eine signifikant höhere Komplikationsrate bei der PTCD im Vergleich zur ERCP-geführten Drainage mit 12,3 % vs. 8,6 %.¹²² Bei der isolierten Betrachtung von Zentren mit häufigen PTCD-Interventionen ergab sich jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen ERCP und PTCD.¹²²

Weiterhin berichteten einige Studien von einer höheren Wahrscheinlichkeit für das Entstehen von Implantationsmetastasen durch eine PTCD.^{123, 124} Komaya et al. vermuteten die Ursache dafür im intraperitonealen Verlauf des Drainagekatheters,

entlang dessen sich beim Austritt von Galle Tumorzellen absiedeln können.¹²⁴ Insgesamt ist die Datenlage widersprüchlich, inwieweit bei PTCD das onkologische Outcome gegenüber der EBD verändert ist.^{121, 123, 125, 126} Eine bisher noch nicht erfolgte prospektive, randomisierte kontrollierte Studie könnte mehr Klarheit bei dieser Frage schaffen. Bis dahin ist eine regelmäßige Kontrolle des Bereichs um den PTCD-Punktionstrakt für zwei Jahre, wie von Sataka et al. empfohlen, sicherlich erwägenswert.¹²⁷

Anstelle der Drainageanlage wäre alternativ die Versorgung der Stenose mittels Stent denkbar. Dieser im Anschluss an die PEFB platzierte Stent würde allerdings eine eventuell notwendige Rebiopsie erschweren.¹²⁸

Für die PEFB am Universitätsklinikum Würzburg zeigte sich eine technische Erfolgsrate von 100 %, in Konkordanz zu weiteren Studien.^{129, 130} Die Spezifität von 100 % betont die Bedeutsamkeit der PEFB für die Bestätigung von Malignomen im biliären System im Einklang mit weiteren Studien.^{129, 131, 132} Die Sensitivität von 83,3 % und die Genauigkeit von 88,2 % entsprechen ebenfalls den Ergebnissen aktueller Studien.^{13, 119, 130, 133, 134} Der PPW von 100 % macht, gestützt durch ähnliche Ergebnisse in weiteren Veröffentlichungen, den hohen diagnostischen Wert des Verfahrens deutlich.^{130, 135} Der relativ niedrige NPW von 71,4 % korreliert mit den Ergebnissen einiger aktueller Studien.^{13, 128, 130} Niedrigere NPWs berichteten Tapping et al. mit 30 %, Fohlen et al. von lediglich 22 %, Jung et al. sogar von nur 15,6 %.^{129, 131, 135} Die Autoren vermuteten als Ursache den hohen Anteil von Patienten mit extrabiliar gelegenen Pankreaskarzinomen im jeweiligen Kollektiv sowie den Einfluss der Lernkurve auf die Biopsieergebnisse.^{129, 131, 135}

Bei einem der Patienten des Uniklinikums Würzburg wurde eine IEN diagnostiziert, wobei das klinische Bild dem eines fortgeschrittenen CCC entsprach. In der Auswertung wurde das IEN zu den Malignomen gezählt. Auch in der Literatur wurde dieses Vorgehen beschrieben und zeigt keinen negativen Einfluss auf die Spezifität der Methode.^{128, 136}

Da es sich bei der PEFB um ein endoluminales Verfahren mit begrenzter Eindringtiefe handelt, können Läsionen endoluminalen Ursprungs besser erfasst werden als Läsionen, die von außen auf die Gallengänge einwirken.^{137, 138} Dies zeigte sich auch bei dem Patientenkollektiv, das Gegenstand dieser Dissertation ist. Den per PEFB

bestätigten malignen Erkrankungen lag zumeist ein Karzinom des biliären Epithels zugrunde. Ein falsch-negatives Biopsieergebnis bestand bei einem Magenkarzinom, welches den DHC von außen komprimierte.

Eine weitere Studie nennt generell die vorbekannte intraduktale Invasion als prädiktiven Faktor einer richtig-positiven Histologie.¹²⁹ Passend dazu infiltrierte das Gallenblasenkarzinom bei einer Patientin dieser Studie mit richtig-positivem Testergebnis den DHC, ein Befund, der in einer präinterventionell durchgeführten MRT bereits zur Darstellung gekommen war. Bei extraduktalen Malignomen ist vermehrt mit nicht repräsentativen histologischen Ergebnissen zu rechnen, solange keine Infiltration des Gallenganges stattgefunden hat. Weitere Studien konnten dies ebenfalls belegen.^{13,}

135-137

Wie sich die Lokalisation der Stenose genau auf die Sensitivität der PEFB auswirkt, ist bei der meist geringen Größe der Studienkollektive noch nicht abschließend geklärt. Die Studien mit den bisher größten Patientenzahlen kamen zu folgenden Ergebnissen: Während Park et al. die periampulläre und intrahepatische Position als unabhängigen prädiktiven Faktor für ein falsch-negatives Biopsieergebnis auffassen, bezeichnen Fohlen et al. und Jung et al. die intrahepatische bzw. hilusnahe Lage als positive Faktoren.^{129, 131, 137}

Sie stimmen darin überein, dass die starke Angulation der Gallenwege periampullär verantwortlich für die geringere Sensitivität sein könnte.^{131, 137} Im Fall der intrahepatisch erniedrigten Sensitivität wurde eine extrabiliäre Kompression durch gewebeverdrängend wachsende Malignome anstelle einer Gallengangsinvasion vermutet.¹³⁷ In unserem Kollektiv befand sich kein Patient mit dieser Befundkonstellation. Für Stenosen mit Malignomverdacht in der BDA findet sich in der Literatur eine Studie, die eine hohe Sensitivität der PEFB in Höhe der BDA nahelegt.¹³³

Neben einer PEFB im Rahmen einer PTCD-Anlage wurde von einem zytologischen Assessment berichtet. Dabei wurde die Biopsiezange in einer Studie von Tapping et al. nach Probenentnahme in einer Testlösung geschwenkt und diese auf suspekte Zellen untersucht.¹³⁵ In einer anderen Arbeit von Boos et al. erfolgte die zytologische Untersuchung mittels perkutaner Bürstenzytologie.¹³⁹ Dabei waren die Sensitivität und der Anteil verwertbarer Proben bei der PEFB höher als bei der Zytologie.¹³⁹ Die Autoren vermuteten die unterschiedliche Erfassung tieferer Wandschichten als wesentlichen Faktor. Dies ist bei den verschiedenen Techniken und der fibrotischen Beschaffenheit

vieler biliären Strikturen naheliegend.¹³⁵ Die gemeinsame Durchführung einer PEFB und einer Bürstenzytologie in einer Intervention hat eine höhere Sensitivität als die Zangenbiopsie allein, was einen diagnostischen Vorteil der Kombination beider Verfahren nahelegt.¹³⁹

Das Vorliegen einer Dilatation des biliären Systems, eventuell mit einer entzündlichen Komponente, kann sich auf den technischen Erfolg oder die Repräsentativität der Gewebeprobe auswirken. So ist es in erweiterten Gallengängen erschwert, den Führungsdraht zu stabilisieren, um ihn durch die Striktur zu dirigieren.¹⁴⁰ In diesem Fall sollte die eigentliche Biopsie zweizeitig erst nach Dekompression der Gallenwege durch eine PTCD erfolgen. Dies war bei den 17 hier betrachteten Patienten und Patientinnen unter anderem der Grund für ein zweizeitiges Vorgehen.

Interessanterweise waren in einer Studie von Tapping et al. die Parameter Bilirubin, GGT und die Leukozytenzahl im Blut zum Zeitpunkt der Untersuchung prädiktiv für die Aussagekraft der Biopsie.¹³⁵ Eine Erhöhung der Laborwerte schien mit einer niedrigeren Rate repräsentativer Biopsien einherzugehen. Die Autoren vermuteten dabei, dass eine hohe Leukozytose Ausdruck eines entzündlichen/ infektiösen Prozesses der Gallenwege sein könnte, welcher wiederum vermehrt zum histologischen Befund entzündlichen Gewebes beiträgt.¹³⁵ Dies könnte sich negativ auf die Repräsentativität der Histologie auswirken. Somit erscheint es sinnvoll, eine Entlastung der Cholestase mittels PTCD und ggf. eine antibiotische Therapie in ausreichendem zeitlichem Abstand vor der PEFB vorzunehmen.

Außerdem wurde eine zu geringe Anzahl von Biopsaten als unabhängiger prädiktiver Faktor für falsch-negative Ergebnisse diskutiert.¹³⁷ Dabei ist naheliegend, dass bei der geringen Größe der Biopsate ausreichend viele Proben gewonnen werden müssen, um ein repräsentatives histologisches Ergebnis zu erreichen. In der vorliegenden Arbeit lag der Median der entnommenen Biopsien bei 4 (3 - 5). Die Biopsiezahl pro Patient bzw. Patientin ist damit in etwa so groß wie in einigen vergleichbaren Studien.^{13, 104, 129, 137} In einer aktuellen Studie von Yang et al. empfahlen die Autoren jedoch die Entnahme von fünf oder mehr Gewebeproben zur Verbesserung der Sensitivität bei infiltrierenden, periduktalen CCCs.¹⁴¹

Die Biopsiegröße lag bei den betrachteten 17 Patienten und Patientinnen zwischen 1 und 2 mm, wurde aber in vielen aktuellen Studien nicht dokumentiert.^{29, 132, 139} Dabei ist

die Abmessung der Gewebeproben ein potentieller Faktor des diagnostischen Erfolgs und entscheidend für die Vergleichbarkeit der Studien.¹⁴² In den wenigen Kollektiven, für die dieser Parameter aufgezeichnet wurde, wurden für die mittlere Biopsiegröße 2 mm bis 2,5 mm angegeben.^{13, 129, 136} Ein wichtiger Einflussfaktor ist dabei die verwendete Zange, die wiederum von der angewandten Methode und deren technischen bzw. anatomischen Limitationen abhängt.

Die histologische Beurteilung der Biopsate kann durch sogenannte „Crush-Artefakte“ erschwert werden. Dabei wird das Gewebe durch die aufgewendete Kraft während der Zangenbiopsie gequetscht, was dazu führen kann, dass das Material histologisch schwerer zu beurteilen ist.^{139, 143} In unserer Studie wurde von derartigen Artefakten in vier Fällen (23,5 %) berichtet, wobei die Beurteilbarkeit bei einer Patientin dadurch stark eingeschränkt war. In der betroffenen Biopsie konnten fokal atypische Drüsen nachgewiesen werden, wobei das Material nicht ausreichend zum Nachweis eines malignen Geschehens war und sich der histologische Befund letztendlich als falsch-negativ herausstellte. Patel et al. berichteten von „Crush-Artefakten“ in 8 % der Patienten und Patientinnen.¹³ Fohlen et al. beschrieben „Crush-Artefakte“ in 16 % der Patienten und Patientinnen, wobei diese in 4 % eine definitive Diagnose unmöglich machten.¹²⁹

Komplikationen im Rahmen der PEFB, von denen in der Literatur berichtet wurde, beinhalten Blutungen und Hämobilie, Cholangitis, Pneumoperitoneum, Perforation des Gallengangs bei der Biopsie, Biliome sowie ein Pseudoaneurysma der Arteria hepatica.^{13, 129, 130}

Das Auftreten der Cholangitis post interventionem ist wahrscheinlich auf den perkutanen Zugangsweg und nicht auf die Zangenbiopsie zurückzuführen.^{114, 144}

Das subkapsuläre Hämatom bei einer in Würzburg behandelten Patientin ist höchstwahrscheinlich nicht durch die Zangenbiopsie bedingt, sondern durch die PTCD-Neuanlage. Zu den Komplikationen beim diagnostischen und therapeutischen Einsatz von PTC bzw. PTCD gehören Cholangitis, Sepsis, Galleleckage, Hämobilie, Blutung, Pneumothorax, Pseudoaneurysma der Arteria hepatica, arterielle Gallengangsfistel und arteriell-portale Fistel.¹¹⁴

Obwohl die Komplikationsraten in der Literatur sehr verschieden sind, kann bei diagnostischen PTC-Prozeduren wie der Zangenbiopsie jedoch allgemein von einer geringeren Komplikationsrate ausgegangen werden als bei therapeutischen Eingriffen.¹¹⁴ Nichtsdestotrotz ist es in manchen Fällen unmöglich zu unterscheiden, ob

eine Komplikation auf den Zugangsweg, die PEFB oder eine kombinierte Drainageanlage zurückgeht.¹⁴⁴

Bei der Schaffung eines De-novo-Traktes besteht ein erhöhtes Risiko für kapsuläre Verletzungen als bei der Passage eines Tage- oder Wochen alten Zugangs.^{114, 144} Somit ist zur Vermeidung von Komplikationen bei einer PTCD auf eine ausreichend lange Reifungsperiode vor einem weiteren Eingriff oder einem Drainagewechsel von ca. 3 – 5 Tagen zu achten.¹¹⁴ Wie bereits erläutert, ist auch beim perkutanen Einsatz von D-SOC eine ausreichende Reifungsperiode entscheidend für die Reduktion der Komplikationsrate.¹¹³

Die recht häufig berichteten Biliome post interventionem traten in unserer Studie nicht auf. Das könnte darauf zurückzuführen sein, dass bei den meisten Patienten und Patientinnen anschließend eine PTCD-Neuanlage, ein Drainagewechsel oder die Stichkanalembolisation erfolgte.

Die Komplikationsrate bei dem Würzburger Patientenkollektiv ist mit 17,7 % in etwa so groß wie in vergleichbaren aktuellen Studien mit PTCD-Anlage und „Cross-and-push“ Technik.^{128, 145} Die Studie mit dem bisher größten Kollektiv zeigte allerdings eine niedrigere Komplikationsrate von 4 %.¹³⁷

Das Verfahren der PEFB bleibt auch weiterhin eine wichtige diagnostische Alternative, wenn der perorale Zugangsweg nicht möglich ist, insbesondere dann, wenn eine PTCD indiziert ist.⁶² Da proximale biliäre Strikturen mit retrograden endoskopischen Methoden schwieriger evaluierbar sind, kann die PEFB als Methode der ersten Wahl für Läsionen des proximalen biliären Systems in Betracht gezogen werden.^{12, 26, 62, 76, 146}

Die kombinierte Durchführung der PEFB zusammen mit einer zusätzlichen Gewinnung einer Zytologie wurde in einzelnen Studien beschrieben und könnte ein diagnostischer Vorteil sein.¹⁴⁷ Dabei kann jedoch die geringe Zellmenge, die zur zytologischen Aufarbeitung zur Verfügung steht, hinderlich sein.¹⁴⁷

Kürzlich beschriebene Ergänzungen für die konventionelle Bürstenzytologie, welche immunhistochemische oder molekulargenetische Untersuchungen des zytologischen Materials umfassen, könnten zukünftig auch im Rahmen der perkutanen transluminalen Biopsie oder Bürstenzytologie angewandt werden, um die Sensitivität für biliäre Malignome bei wenig Zellmaterial zu erhöhen. Zu den evaluierten Markern gehören Fragmente von nicht kodierender Ribonukleinsäure (microRNA), bzw. von Transfer-RNA und der Nachweis von chromosomalen Aberrationen durch die Fluoreszenz-in-situ-

Hybridisierung.¹⁴⁷ Eine weitere Methode, die die Sensitivität der Bürstenzytologie erhöhen kann, ist das sogenannte „Mutation Profiling“, bei dem der Überstand des Probenröhrchens auf freie DNA und etwaige Mutationen untersucht wird.¹⁴⁸ Kürzlich wurde von Hung et al. die Verwendung eines Mikrofluidiksystems zum Screening von Galle auf maligne Zellen beschrieben.¹⁴⁹ Bestandteile der diagnostischen Aufarbeitung stellten hier der Nachweis CCC-typischer Biomarker, ein Zellfänger, ein Immunfluoreszenzmodul und ein Modul zur optischen Detektion von Tumorzellen dar. Die Methode wurde erfolgreich an wenigen Patienten mit CCC getestet, ist aber noch nicht im klinischen Alltag implementiert. Sie könnte perspektivisch jedoch zu einem sensitiven, automatisierten und ressourcenschonenden Arbeitsprozess beitragen.

Als ebenfalls richtungsweisend herausstellen könnte sich die bisher größte prospektive Studie zur Anwendung von „Next Generation Sequencing“ (NGS) von Singhi et al. in der ERCP-gestützten Zangen- und Bürstenzytologie biliärer Strikturen.¹⁵⁰ In der besagten Studie wurden Gewebeproben auf 28 malignomsuspekte genetische Alterationen untersucht. Mit der Kombination von NGS und dem histologischen bzw. zytologischen Befund konnte die Sensitivität des Tumornachweises erhöht werden. Allerdings ist das analysierte Genpanel noch nicht optimiert. Eine weitere Verfeinerung der Methodik wäre nötig, bis das Verfahren breite Anwendung finden kann.¹⁵⁰

Die endobiliären bzw. endoskopischen Verfahren spielen eine zentrale Rolle in der Diagnostik unklarer biliärer Strikturen und der Therapie einer konsekutiven Cholestase im kurativen und palliativen Setting. Die PEFB im Rahmen einer PTCD ist dabei eines von mehreren vielversprechenden Werkzeugen.

Die Diagnostik unklarer biliärer Strikturen erfordert ein individualisiertes Vorgehen, wobei die heutigen, hier aufgezeigten diagnostischen und therapeutischen Methoden vielfältig sind und eine dynamische Entwicklung aufweisen. Die interdisziplinäre Zusammenarbeit von Chirurgen, Internisten, Onkologen und interventionellen Radiologen sichert eine auf den jeweiligen Patienten abgestimmte Diagnostik und Therapie.

4.3 Strahlenexposition im Rahmen der PTCD-Anlage

Der Bereich der interventionellen radiologischen Verfahren umfasst viele verschiedene, unterschiedlich komplexe Prozeduren, bei denen die Patienten und Patientinnen und das medizinische Personal gleichermaßen einer Strahlenbelastung ausgesetzt sind. Die Aktualisierung Diagnostischer Referenzwerte (DRW) 2016 und 2018 sind Ausdruck der kontinuierlichen Arbeit, um die Strahlenexposition weiter zu minimieren.¹⁵¹ Der DRW ist als 75. Perzentile des mittleren Dosisflächenprodukts (DAP) eines spezifischen Eingriffs definiert. Das mediane DAP für sämtliche Interventionen dieser Studie betrug $2.593 \mu\text{Gym}^2$ ($496,5 - 20.917 \mu\text{Gym}^2$). Dies entspricht in etwa dem DAP ähnlicher Studien.^{129,}
¹⁵² In einer deutschen Multicenterstudie von Schmitz et al. wurde 2019 erstmals ein DRW für perkutane biliäre Interventionen unter fluoroskopischer Kontrolle empfohlen.¹⁵³ Dabei wurde zwischen initialen- und Follow-up-Interventionen unterschieden, um der unterschiedlichen Komplexität der Eingriffe gerecht zu werden. Schmitz et al. empfahl für initiale Interventionen einen DRW von $4.300 \mu\text{Gym}^2$ und $1.400 \mu\text{Gym}^2$ für Follow-up-Interventionen.¹⁵³ Unterteilt man das Kollektiv unserer Studie in Gruppen mit PTCD-Neuanlage und Re-PTCD, so ergeben sich für erstere ein medianes DAP von $2.990,7 \mu\text{Gym}^2$ ($1.048,3 - 20.917 \mu\text{Gym}^2$), für letztere ein mittleres DAP von $1.898,9 \mu\text{Gym}^2$. Letzteres liegt lediglich gering oberhalb dem von Schmitz et al. empfohlenen DAP, was auf das kleine Patientenkollektiv und damit den Einfluss einzelner, besonders komplexer Interventionen zurückgeführt werden kann. Zudem wird das DAP von weiteren Faktoren wie Patientenhabitus, Pulsrate, Zahl zusätzlich erstellter Aufnahmen, Detektor-Patienten-Abstand und der Angulation der Angiographieeinheit beeinflusst.¹⁵³ Der DRW sollte außerdem generell nicht mit Dosisgrenzwerten gleichgesetzt werden. Die Fluoroskopiezeit ist kein idealer Parameter bei der Betrachtung der Strahlendosis, da er nicht zwangsläufig mit dem DAP korrelieren muss.¹⁵⁴

4.4 Limitationen

Die hier präsentierte Single-Center-Studie weist einige Limitationen auf. Durch das kleine Patientenkollektiv und den retrospektiven Studiencharakter sind die statistischen Ergebnisse eingeschränkt repräsentativ.¹⁴⁴ Das kleine Patientenkollektiv ist insgesamt

auf die zahlreichen konkurrierenden Alternativverfahren und auf die relative Unbekanntheit des Verfahrens unter klinischen Kollegen zurückzuführen. Somit handelt es sich bei den von uns untersuchten Patienten und Patientinnen um ein hoch selektiertes Patientenkollektiv. Weitere Untersuchungen mit größeren Patientenzahlen, optimalerweise als Multi-Center-Studien, könnten dazu beitragen, den diagnostischen Wert dieser Methode detaillierter abzubilden.

Dazu kommt die Tatsache, dass es keine Kontrollgruppe in diesem Kollektiv gibt. Da lediglich Patienten und Patientinnen herangezogen wurden, bei denen Endoskopie-basierte Techniken zum Großteil nicht erfolgreich waren, ist in der Studie die Vergleichbarkeit der PEFB mit diesen Methoden nicht gewährleistet. Eine randomisierte kontrollierte Studie zum Vergleich der PEFB mit den in Frage kommenden ERCP-Alternativen wäre erstrebenswert.

Die 2015 erstbeschriebene und hier angewandte „Cross-and-push“ Technik stellt eine modifizierte Variante der bisher angewandten Methode dar und wurde nur zum Teil in hier zitierten Arbeiten zur PEFB verwendet.¹³ Damit besteht eine eingeschränkte Vergleichbarkeit mit den betreffenden Quellen.

Weitere Limitationen basieren auf dem Fehlen der Standardisierung der Anzahl gewonnener Biopsien pro Patient bzw. Patientin. Da die Biopsiezahl bereits als potenzieller Faktor für falsch-negative Biopsieergebnisse identifiziert wurde, empfiehlt sich eine standartmäßige Dokumentation, um die Vergleichbarkeit zukünftiger Studien zu verbessern.

Ein Schema zur strukturierten prä- und postinterventionellen Bildgebung hat betrachteten Zeitraum nicht vorgelegen. Da die individuelle Bildgebung bei teils sehr unterschiedlichen Krankheitsverläufen sehr variabel sein kann, wäre ein allgemeines Schema für die präinterventionelle Bildgebung sowie den postinterventionellen Zeitraum wünschenswert.

Als Einschränkung muss ebenfalls angesehen werden, dass durch das gewählte Prozedere die PEFB und die PTCD nicht isoliert betrachtet werden können und Patienten mit vorbestehender PTCD sowie PTCD-Neuanlage gemeinsam betrachtet werden. Die Bestimmung eines möglichen attributalen Risikos der PEFB bei Neuanlage einer PTCD in derselben Intervention wäre ein interessanter Gegenstand einer Folgestudie.

Bei der Betrachtung der Untersuchungszeit sowie der Fluoroskopiezeit fallen hohe Spannweiten auf, die auf das Vorliegen weiterer potenziell limitierender Faktoren hinweisen. Zum einen handelt es sich um ein kleines Kollektiv mit Prozeduren unterschiedlicher Komplexität. Zum anderen wurden von den 17 durchgeführten Interventionen 14 (82,4 %) von einem interventionellen Radiologen (R.K.) zum überwiegenden Anteil und jeweils eine Untersuchung von drei anderen interventionell tätigen radiologischen Kollegen (B.P., A.T. und N.R.) übernommen. Diese Tatsache dürfte Einfluss auf eine standardisierte Vorgehensweise ausgeübt haben.

Als potenzielle Biopsiemethode der ersten Wahl bei unklaren Stenosen des proximalen biliären Systems sollte bei zukünftigen Multi-Center-Studien das Vorliegen einer Inter-Observer-Variabilität für die PEFB evaluiert werden.

Der Verlauf der Lernkurve für die PEFB/ PTCD stellt sicherlich auch einen interessanten Studieninhalt dar. Denn trotz des hohen technischen Anspruchs der Methode hat eine nationalweite Studie von Inamdar et al. in spezialisierten Zentren keinen signifikanten Unterschied in den Komplikationsraten zwischen PTC und ERCP festgestellt.¹²²

5 Zusammenfassung

Das Ziel der Studie bestand darin, die Durchführbarkeit, Effizienz und Sicherheit der perkutanen transluminalen Zangenbiopsie bei biliären Strikturen nach „Cross and push“ Technik am Universitätsklinikum Würzburg zu evaluieren.

Die Gewinnung der Zangenbiopsie bei den insgesamt 17 Patienten erfolgte an den baugleichen Angiographieeinheiten der interventionellen radiologischen Abteilung.

Die Schaffung des biliären Zugangsweges wurde per Feinnadelpunktion oder über einen bereits einliegenden Drainagekatheter durchgeführt. Nach Vordirigieren einer armierten Führungsschleuse bis unmittelbar vor die Stenose wurden die Gewebeproben mittels Biopsiezange entnommen. Auf diese Weise sollte ein Abknicken des Instrumentariums durch die fibrotische Beschaffenheit der Striktur vermieden und so die Gewebegewinnung erleichtert werden. Im Anschluss folgten die PTCD-Neuanlage bzw. der Katheterwechsel sowie die histologische Auswertung der Zangenbiopsie. Die Dokumentation umfasste den technischen Erfolg, die Biopsieanzahl sowie -größe, die Untersuchungs- und die Fluoroskopiezeit, das Dosisflächenprodukt, die Repräsentativität der Biopsien und die Komplikationsrate.

Die technische Erfolgsrate lag bei 100 %. Bei zehn Patienten und Patientinnen (58,8 %) wurde in der Zangenbiopsie ein Malignom bestätigt. Bei sieben Betroffenen (41,2 %) ergab die Zangenbiopsie einen benignen Befund, wobei dieser in zwei Fällen (11,8 %) falsch negativ war. Die Kriterien der Repräsentativität wurden bei elf Patienten und Patientinnen (64,7 %) erfüllt. Die mediane Biopsiezahl betrug 4 und die Biopsiegröße war 1 - 2 mm. Bei einer medianen Untersuchungszeit von 24 min betrug die mediane Fluoroskopiezeit auf 7,6 min. Das mediane DAP für alle Interventionen betrug $2.593 \mu\text{Gym}^2$. Zu einer Majorkomplikation kam es bei einer Patientin (5,9 %).

Bei der perkutanen transluminalen Zangenbiopsie nach „Cross and push“ Technik handelt es sich um ein effektives und sicheres Verfahren zur histologischen Beurteilung biliärer Strikturen mit einer moderaten Komplikationsrate. Die Anwendung sollte besonders bei proximalen Strikturen in Betracht gezogen werden, wenn die ERCP oder alternative Verfahren nicht erfolgreich waren und parallel eine Entlastung der Cholestase via PTCD intendiert oder bereits vorhanden ist. Zur weiteren Evaluation der Methode ist zukünftig die Betrachtung eines größeren Patientenkollektives nötig. Um das Verfahren mit Alternativmethoden vergleichen zu können, bedarf es randomisierter kontrollierter Studien.

6 Literaturverzeichnis

1. Pereira P, Santos S, Morais R, et al. Role of Peroral Cholangioscopy for Diagnosis and Staging of Biliary Tumors. *Dig Dis*. 2020;38(5):431-440.
2. Tummala P, Munigala S, Eloubeidi MA, et al. Patients With Obstructive Jaundice and Biliary Stricture±Mass Lesion on Imaging: Prevalence of Malignancy and Potential Role of EUS-FNA. *J Clin Gastroenterol*. 2013;47(6).
3. Blechacz B. Cholangiocarcinoma: Current Knowledge and New Developments. *Gut and liver*. 2017;11(1):13-26.
4. Hann LE, Greatrex KV, Bach AM, et al. Cholangiocarcinoma at the hepatic hilus: sonographic findings. *AJR Am J Roentgenol*. 1997;168(4):985-989.
5. Magnuson TH, Bender JS, Duncan MD, et al. Utility of magnetic resonance cholangiography in the evaluation of biliary obstruction. *J Am Coll Surg*. 1999;189(1):63-71; discussion 71-62.
6. Tse F, Barkun JS, Romagnuolo J, et al. Nonoperative imaging techniques in suspected biliary tract obstruction. *HPB (Oxford)*. 2006;8(6):409-425.
7. Singh A, Gelrud A, Agarwal B. Biliary strictures: diagnostic considerations and approach. *Gastroenterol Rep (Oxf)*. 2015;3(1):22-31.
8. Schiavon LHdO, Tyng CJ, Travesso DJ, et al. Computed tomography-guided percutaneous biopsy of abdominal lesions: indications, techniques, results, and complications. *Radiol Bras*. 2018;51(3):141-146.
9. Parente FVC, Moura EA, Santos J, et al. US-GUIDED PERCUTANEOUS CORE LIVER BIOPSY: ANALYSIS OF 171 CASES FROM A SINGLE ONCOLOGY SERVICE. *Arq Gastroenterol*. 2018;55(3):208-211.
10. Lee YN, Moon JH, Choi HJ, et al. Diagnostic approach using ERCP-guided transpapillary forceps biopsy or EUS-guided fine-needle aspiration biopsy according to the nature of stricture segment for patients with suspected malignant biliary stricture. *Cancer medicine*. 2017;6(3):582-590.

11. Elyaderani MK, Gabriele OF. Brush and forceps biopsy of biliary ducts via percutaneous transhepatic catheterization. *Radiology*. 1980;135(3):777-778.
12. Moura DTH, de Moura EGH, Matuguma SE, et al. EUS-FNA versus ERCP for tissue diagnosis of suspect malignant biliary strictures: a prospective comparative study. *Endoscopy International Open*. 2018;6(6):E769-E777.
13. Patel P, Rangarajan B, Mangat K. Improved Accuracy of Percutaneous Biopsy Using "Cross and Push" Technique for Patients Suspected with Malignant Biliary Strictures. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2015;38(4):1005-1010.
14. Zorger N, Feuerbach S. Technik der perkutanen transhepatischen Cholangio-Drainage (PTCD). *Journal für Gastroenterologische und Hepatologische Erkrankungen*. 2010;8(4):21-26.
15. Šimundić A-M. Measures of Diagnostic Accuracy: Basic Definitions. *EJIFCC*. 2009;19(4):203-211.
16. Saad WEA, Wallace MJ, Wojak JC, et al. Quality Improvement Guidelines for Percutaneous Transhepatic Cholangiography, Biliary Drainage, and Percutaneous Cholecystostomy. *J Vasc Interv Radiol*. 2010;21(6):789-795.
17. Ney A, Garcia-Sampedro A, Goodchild G, et al. Biliary Strictures and Cholangiocarcinoma - Untangling a Diagnostic Conundrum. *Front Oncol*. 2021;11:699401.
18. Joo I, Lee JM, Yoon JH. Imaging Diagnosis of Intrahepatic and Perihilar Cholangiocarcinoma: Recent Advances and Challenges. *Radiology*. 2018;288(1):7-13.
19. Kendall T, Verheij J, Gaudio E, et al. Anatomical, histomorphological and molecular classification of cholangiocarcinoma. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver*. 2019;39 Suppl 1:7-18.
20. Levy MJ, Vazquez-Sequeiros E, Wiersema MJ. Evaluation of the pancreaticobiliary ductal systems by intraductal US. *Gastrointest Endosc*. 2002;55(3):397-408.

21. Dondossola D, Ghidini M, Grossi F, et al. Practical review for diagnosis and clinical management of perihilar cholangiocarcinoma. *World J Gastroenterol*. 2020;26(25):3542-3561.
22. Rösch T, Meining A, Frühmorgen S, et al. A prospective comparison of the diagnostic accuracy of ERCP, MRCP, CT, and EUS in biliary strictures. *Gastrointest Endosc*. 2002;55(7):870-876.
23. Lopera JE, Soto JA, Múnera F. Malignant hilar and perihilar biliary obstruction: use of MR cholangiography to define the extent of biliary ductal involvement and plan percutaneous interventions. *Radiology*. 2001;220(1):90-96.
24. Park MS, Kim TK, Kim KW, et al. Differentiation of extrahepatic bile duct cholangiocarcinoma from benign stricture: findings at MRCP versus ERCP. *Radiology*. 2004;233(1):234-240.
25. Rizvi S, Khan SA, Hallemeier CL, et al. Cholangiocarcinoma - evolving concepts and therapeutic strategies. *Nat Rev Clin Oncol*. 2018;15(2):95-111.
26. Huguet JM, Lobo M, Labrador JM, et al. Diagnostic-therapeutic management of bile duct cancer. *World J Clin Cases*. 2019;7(14):1732-1752.
27. Tshering G, Dorji PW, Chaijaroenkul W, et al. Biomarkers for the Diagnosis of Cholangiocarcinoma: A Systematic Review. *Am J Trop Med Hyg*. 2018;98(6):1788-1797.
28. Du S, Liu G, Cheng X, et al. Differential Diagnosis of Immunoglobulin G4-associated Cholangitis From Cholangiocarcinoma. *J Clin Gastroenterol*. 2016;50(6):501-505.
29. Li TF, Ren KW, Han XW, et al. Percutaneous transhepatic cholangiobiopsy to determine the pathological cause of anastomotic stenosis after cholangiojejunostomy for malignant obstructive jaundice. *Clin Radiol*. 2014;69(1):13-17.
30. Valle JW, Borbath I, Khan SA, et al. Biliary cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2016;27(suppl 5):v28-v37.

31. Cadamuro M, Stecca T, Brivio S, et al. The deleterious interplay between tumor epithelia and stroma in cholangiocarcinoma. *Biochimica et biophysica acta Molecular basis of disease*. 2018;1864(4 Pt B):1435-1443.
32. Pandol S, Edderkaoui M, Gukovsky I, et al. Desmoplasia of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2009;7(11 Suppl):S44-S47.
33. Korc P, Sherman S. ERCP tissue sampling. *Gastrointest Endosc*. 2016;84(4):557-571.
34. Inchingolo R, Acquafredda F, Posa A, et al. Endobiliary biopsy. *World J Gastrointest Endosc*. 2022;14(5):291-301.
35. Navaneethan U, Njei B, Lourdasamy V, et al. Comparative effectiveness of biliary brush cytology and intraductal biopsy for detection of malignant biliary strictures: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc*. 2015;81(1):168-176.
36. Mehmood S, Loya A, Yusuf MA. Biliary Brush Cytology Revisited. *Acta Cytol*. 2016;60(2):167-172.
37. Han S, Tatman P, Mehrotra S, et al. Combination of ERCP-Based Modalities Increases Diagnostic Yield for Biliary Strictures. *Dig Dis Sci*. 2020.
38. Jung ES, Park SW, Kim JH, et al. Comparison of the Diagnostic Performance of Novel Slim Biopsy Forceps with Conventional Biopsy Forceps for Biliary Stricture: A Multicenter Retrospective Study. *J Pers Med*. 2021;11(1).
39. Chang HY, Liu B, Wang YZ, et al. Percutaneous transhepatic cholangiography versus endoscopic retrograde cholangiography for the pathological diagnosis of suspected malignant bile duct strictures. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(11):e19545.
40. Oh HC. Percutaneous Transhepatic Cholangioscopy in Bilioenteric Anastomosis Stricture. *Clin Endosc*. 2016;49(6):530-532.

41. Sharaiha RZ, Khan MA, Kamal F, et al. Efficacy and safety of EUS-guided biliary drainage in comparison with percutaneous biliary drainage when ERCP fails: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc.* 2017;85(5):904-914.
42. Kakked G, Salameh H, Cheesman AR, et al. Primary EUS-guided biliary drainage versus ERCP drainage for the management of malignant biliary obstruction: A systematic review and meta-analysis. *Endosc Ultrasound.* 2020;9(5):298-307.
43. Mukai S, Itoi T, Baron TH, et al. Indications and techniques of biliary drainage for acute cholangitis in updated Tokyo Guidelines 2018. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2017;24(10):537-549.
44. Krutsri C, Kida M, Yamauchi H, et al. Current status of endoscopic retrograde cholangiopancreatography in patients with surgically altered anatomy. *World J Gastroenterol.* 2019;25(26):3313-3333.
45. Moreels TG. Techniques for endoscopic retrograde cholangiopancreatography in altered gastrointestinal anatomy. *Curr Opin Gastroenterol.* 2017;33(5):339-345.
46. Takano S, Fukasawa M, Shindo H, et al. Risk factors for perforation during endoscopic retrograde cholangiopancreatography in post-reconstruction intestinal tract. *World J Clin Cases.* 2019;7(1):10-18.
47. Ichkhanian Y, Yang J, James TW, et al. EUS-directed transenteric ERCP in non-Roux-en-Y gastric bypass surgical anatomy patients (with video). *Gastrointest Endosc.* 2020;91(5):1188-1194.e1182.
48. Chin J, Storm AC. Endoscopic Ultrasound-Guided Gastrojejunostomy and Rescue Technique to Simplify Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography in Surgically Altered Anatomy. *ACG Case Rep J.* 2020;7(11):e00482.
49. Talukdar R. Complications of ERCP. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2016;30(5):793-805.
50. Halttunen J, Meisner S, Aabakken L, et al. Difficult cannulation as defined by a prospective study of the Scandinavian Association for Digestive Endoscopy (SADE) in 907 ERCPs. *Scand J Gastroenterol.* 2014;49(6):752-758.

51. Matsubayashi H, Fukutomi A, Kanemoto H, et al. Risk of pancreatitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography and endoscopic biliary drainage. *HPB (Oxford)*. 2009;11(3):222-228.
52. Kurzawinski T, Deery A, Dooley J, et al. A prospective controlled study comparing brush and bile exfoliative cytology for diagnosing bile duct strictures. *Gut*. 1992;33(12):1675-1677.
53. Kurzawinski TR, Deery A, Dooley JS, et al. A prospective study of biliary cytology in 100 patients with bile duct strictures. *Hepatology*. 1993;18(6):1399-1403.
54. dePeraltaVenturina MN, Wong DK, Purslow MJ, et al. Biliary tract cytology in specimens obtained by direct cholangiographic procedures: A study of 74 cases. *Diagn Cytopathol*. 1996;14(4):334-348.
55. Dawwas MF, Oppong KW, Webster GJ. Endoscopic assessment and management of biliary strictures. *Frontline Gastroenterol*. 2016;7(3):170-175.
56. J. Menzel CPKHDWD. Preoperative Diagnosis of Bile Duct Strictures- Comparison of Intraductal Ultrasonography with Conventional Endosonography. *Scand J Gastroenterol*. 2000;35(1):77-82.
57. Tanisaka Y, Ryozaawa S, Nonaka K, et al. Diagnosis of Biliary Strictures Using Probe-Based Confocal Laser Endomicroscopy under the Direct View of Peroral Cholangioscopy: Results of a Prospective Study (with Video). *Gastroenterol Res Pract*. 2020;2020:6342439.
58. Karia K, Kahaleh M. A Review of Probe-Based Confocal Laser Endomicroscopy for Pancreaticobiliary Disease. *Clinical endoscopy*. 2016;49(5):462-466.
59. Caillol F, Filoche B, Gaidhane M, et al. Refined probe-based confocal laser endomicroscopy classification for biliary strictures: the Paris Classification. *Dig Dis Sci*. 2013;58(6):1784-1789.
60. Han S, Kahaleh M, Sharaiha RZ, et al. Probe-based confocal laser endomicroscopy in the evaluation of dominant strictures in patients with primary sclerosing cholangitis: results of a U.S. multicenter prospective trial. *Gastrointest Endosc*. 2021;94(3):569-576.e561.

61. Almadi MA, Neumann H. Probe based confocal laser endomicroscopy of the pancreatobiliary system. *World J Gastroenterol*. 2015;21(44):12696-12708.
62. Mohkam K, Malik Y, Derosas C, et al. Percutaneous transhepatic cholangiographic endobiliary forceps biopsy versus endoscopic ultrasound fine needle aspiration for proximal biliary strictures: a single-centre experience. *HPB (Oxford)*. 2017;19(6):530-537.
63. Canakis A, Baron TH. Relief of biliary obstruction: choosing between endoscopic ultrasound and endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *BMJ Open Gastroenterol*. 2020;7(1).
64. Logiudice FP, Bernardo WM, Galetti F, et al. Endoscopic ultrasound-guided vs endoscopic retrograde cholangiopancreatography biliary drainage for obstructed distal malignant biliary strictures: A systematic review and meta-analysis. *World J Gastrointest Endosc*. 2019;11(4):281-291.
65. De Moura D, Moura E, Bernardo W, et al. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography versus endoscopic ultrasound for tissue diagnosis of malignant biliary stricture: Systematic review and meta-analysis. *Endoscopic Ultrasound*. 2018;7(1):10-19.
66. Mohamadnejad M, DeWitt JM, Sherman S, et al. Role of EUS for preoperative evaluation of cholangiocarcinoma: a large single-center experience. *Gastrointest Endosc*. 2011;73(1):71-78.
67. Rösch T, Hofrichter K, Frimberger E, et al. ERCP or EUS for tissue diagnosis of biliary strictures? a prospective comparative study. *Gastrointest Endosc*. 2004;60(3):390-396.
68. Chung HG, Chang JI, Lee KH, et al. Comparison of EUS and ERCP-guided tissue sampling in suspected biliary stricture. *PLoS One*. 2021;16(10):e0258887.
69. Hammoud GM, Almashhrawi A, Ibdah JA. Usefulness of endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration in the diagnosis of hepatic, gallbladder and biliary tract Lesions. *World J Gastrointest Oncol*. 2014;6(11):420-429.

70. Lee JH, Salem R, Aslanian H, et al. Endoscopic ultrasound and fine-needle aspiration of unexplained bile duct strictures. *Am J Gastroenterol.* 2004;99(6):1069-1073.
71. de Moura DTH, Ryou M, de Moura EGH, et al. Endoscopic Ultrasound-Guided Fine Needle Aspiration and Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography-Based Tissue Sampling in Suspected Malignant Biliary Strictures: A Meta-Analysis of Same-Session Procedures. *Clin Endosc.* 2020;53(4):417-428.
72. Giovannini M, Moutardier V, Pesenti C, et al. Endoscopic ultrasound-guided bilioduodenal anastomosis: a new technique for biliary drainage. *Endoscopy.* 2001;33(10):898-900.
73. Baars JE, Kaffes AJ, Saxena P. EUS-guided biliary drainage: A comprehensive review of the literature. *Endosc Ultrasound.* 2018;7(1):4-9.
74. Chantarojanasiri T, Ratanachu-Ek T, Pausawasdi N. What You Need to Know Before Performing Endoscopic Ultrasound-guided Hepaticogastrostomy. *Clin Endosc.* 2021;54(3):301-308.
75. Koutlas NJ, LePage EM, Lucioni T, et al. Preoperative Endoscopic Ultrasound-Guided Hepaticogastrostomy Facilitates Decompression and Diagnosis in Patients With Suspected Malignant Biliary Obstruction: A Case Series. *Cureus.* 2022;14(3):e23209.
76. DeWitt J, Misra VL, LeBlanc JK, et al. EUS-guided FNA of proximal biliary strictures after negative ERCP brush cytology results. *Gastrointest Endosc.* 2006;64(3):325-333.
77. Williams DB, Sahai AV, Aabakken L, et al. Endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration biopsy: a large single centre experience. *Gut.* 1999;44(5):720-726.
78. Jenssen C, Alvarez-Sánchez MV, Napoléon B, et al. Diagnostic endoscopic ultrasonography: assessment of safety and prevention of complications. *World J Gastroenterol.* 2012;18(34):4659-4676.

79. Cazacu IM, Luzuriaga Chavez AA, Saftoiu A, et al. A quarter century of EUS-FNA: Progress, milestones, and future directions. *Endoscopic ultrasound*. 2018;7(3):141-160.
80. El Chafic AH, Dewitt J, Leblanc JK, et al. Impact of preoperative endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration on postoperative recurrence and survival in cholangiocarcinoma patients. *Endoscopy*. 2013;45(11):883-889.
81. Nakajima M, Akasaka Y, Fukumoto K, et al. Peroral cholangiopancreatocopy (PCPS) under duodenoscopic guidance. *Am J Gastroenterol*. 1976;66(3):241-247.
82. de Oliveira P, de Moura DTH, Ribeiro IB, et al. Efficacy of digital single-operator cholangioscopy in the visual interpretation of indeterminate biliary strictures: a systematic review and meta-analysis. *Surg Endosc*. 2020;34(8):3321-3329.
83. Salerno R, Mezzina N, Ardizzone S. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography, lights and shadows: Handle with care. *World J Gastrointest Endosc*. 2019;11(3):219-230.
84. Chen YK. Preclinical characterization of the Spyglass peroral cholangiopancreatocopy system for direct access, visualization, and biopsy. *Gastrointest Endosc*. 2007;65(2):303-311.
85. Turowski F, Hugle U, Dormann A, et al. Diagnostic and therapeutic single-operator cholangiopancreatocopy with SpyGlassDS: results of a multicenter retrospective cohort study. *Surg Endosc*. 2018;32(9):3981-3988.
86. Karagoyozov P, Boeva I, Tishkov I. Role of digital single-operator cholangioscopy in the diagnosis and treatment of biliary disorders. *World J Gastrointest Endosc*. 2019;11(1):31-40.
87. Bokemeyer A, Gross D, Brückner M, et al. Digital single-operator cholangioscopy: a useful tool for selective guidewire placements across complex biliary strictures. *Surg Endosc*. 2019;33(3):731-737.
88. Baars JE, Keegan M, Bonnicksen MH, et al. The ideal technique for processing SpyBite tissue specimens: a prospective, single-blinded, pilot-study of histology and cytology techniques. *Endosc Int Open*. 2019;7(10):E1241-e1247.

89. Kim HJ, Kim MH, Lee SK, et al. Tumor vessel: a valuable cholangioscopic clue of malignant biliary stricture. *Gastrointest Endosc.* 2000;52(5):635-638.
90. Angsuwatcharakon P, Kulpatcharapong S, Moon JH, et al. Consensus guidelines on the role of cholangioscopy to diagnose indeterminate biliary stricture. *HPB (Oxford).* 2021.
91. Shah RJ, Rajjman I, Brauer B, et al. Performance of a fully disposable, digital, single-operator cholangiopancreatoscope. *Endoscopy.* 2017;49(7):651-658.
92. Sethi A, Doukides T, Sejpal DV, et al. Interobserver agreement for single operator choledochoscopy imaging: can we do better? *Diagn Ther Endosc.* 2014;2014:730731.
93. Sethi A, Tyberg A, Slivka A, et al. Digital Single-operator Cholangioscopy (DSOC) Improves Interobserver Agreement (IOA) and Accuracy for Evaluation of Indeterminate Biliary Strictures: The Monaco Classification. *J Clin Gastroenterol.* 2020.
94. Robles-Medranda C, Valero M, Soria-Alcivar M, et al. Reliability and accuracy of a novel classification system using peroral cholangioscopy for the diagnosis of bile duct lesions. *Endoscopy.* 2018;50(11):1059-1070.
95. Kahaleh M, Gaidhane M, Shahid HM, et al. 432 DIGITAL SINGLE-OPERATOR CHOLANGIOSCOPY INTEROBSERVER STUDY USING A NEW AND PRACTICAL SCORING SYSTEM: THE MENDOZA CLASSIFICATION. *Gastrointest Endosc.* 2020;91(6, Supplement):AB41-AB42.
96. Lenze F, Bokemeyer A, Gross D, et al. Safety, diagnostic accuracy and therapeutic efficacy of digital single-operator cholangioscopy. *United European gastroenterology journal.* 2018;6(6):902-909.
97. Mellemggaard F, Strandby RB, Blockmann J, et al. Single-operator cholangioscopy is useful for visual assessment of bile duct pathology. *Dan Med J.* 2018;65(8).
98. Kulpatcharapong S, Pittayanon R, Kerr SJ, et al. Diagnostic performance of digital and video cholangioscopes in patients with suspected malignant biliary strictures: a systematic review and meta-analysis. *Surg Endosc.* 2021.

99. Wen LJ, Chen JH, Xu HJ, et al. Efficacy and Safety of Digital Single-Operator Cholangioscopy in the Diagnosis of Indeterminate Biliary Strictures by Targeted Biopsies: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Diagnostics (Basel)*. 2020;10(9).
100. Weigand K, Küchle M, Zuber-Jerger I, et al. Diagnostic Accuracy and Therapeutic Efficacy of Digital Single-Operator Cholangioscopy for Biliary Lesions and Stenosis. *Digestion*. 2021;102(5):776-782.
101. de Vries AB, van der Heide F, Ter Steege RWF, et al. Limited diagnostic accuracy and clinical impact of single-operator peroral cholangioscopy for indeterminate biliary strictures. *Endoscopy*. 2020;52(2):107-114.
102. Hajer J, Havlůj L, Whitley A, et al. The role of single-operator cholangioscopy (SpyGlass) in the intraoperative diagnosis of intraductal borders of cholangiocarcinoma proliferation - pilot study. *Cas Lek Cesk*. 2019;158(2):68-72.
103. Bang JY, Navaneethan U, Hasan M, et al. Optimizing Outcomes of Single-Operator Cholangioscopy-Guided Biopsies Based on a Randomized Trial. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18(2):441-448.e441.
104. Lee YN, Moon JH, Choi HJ, et al. Tissue acquisition for diagnosis of biliary strictures using peroral cholangioscopy or endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration. *Endoscopy*. 2018.
105. Pouw RE, Barret M, Biermann K, et al. Endoscopic tissue sampling - Part 1: Upper gastrointestinal and hepatopancreatobiliary tracts. *European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline*. *Endoscopy*. 2021;53(11):1174-1188.
106. Onoyama T, Takeda Y, Kawata S, et al. Adequate tissue acquisition rate of peroral cholangioscopy-guided forceps biopsy. *Ann Transl Med*. 2020;8(17):1073.
107. Onoyama T, Hamamoto W, Sakamoto Y, et al. Peroral Cholangioscopy-Guided Forceps Mapping Biopsy for Evaluation of the Lateral Extension of Biliary Tract Cancer. *J Clin Med*. 2021;10(4).

108. Hoffman A, Rey JW, Kiesslich R. Single operator choledochoscopy and its role in daily endoscopy routine. *World J Gastrointest Endosc.* 2013;5(5):203-210.
109. Gerges C, Beyna T, Tang RSY, et al. Digital single-operator peroral cholangioscopy-guided biopsy sampling versus ERCP-guided brushing for indeterminate biliary strictures: a prospective, randomized, multicenter trial (with video). *Gastrointest Endosc.* 2020;91(5):1105-1113.
110. Subhash A, Abadir A, Iskander JM, et al. Applications, Limitations, and Expansion of Cholangioscopy in Clinical Practice. *Gastroenterol Hepatol (N Y).* 2021;17(3):110-120.
111. Sethi A, Chen YK, Austin GL, et al. ERCP with cholangiopancreatography may be associated with higher rates of complications than ERCP alone: a single-center experience. *Gastrointest Endosc.* 2011;73(2):251-256.
112. Peck JR, Spain J, Al Taani J, et al. Percutaneous antegrade digital cholangioscopy in the management of biliary disorders. *VideoGIE.* 2017;2(6):145-146.
113. Tripathi N, Mardini H, Koirala N, et al. Assessing the utility, findings, and outcomes of percutaneous transhepatic cholangioscopy with Spyglass(TM) Direct visualization system: a case series. *Transl Gastroenterol Hepatol.* 2020;5:12.
114. Wolkersdörfer G, Berr F. Perkutane transhepatische Cholangiografie und -drainage. *Gastroenterologie Up2date.* 2008;4:323-333.
115. Oh HC, Lee SK, Lee TY, et al. Analysis of percutaneous transhepatic cholangioscopy-related complications and the risk factors for those complications. *Endoscopy.* 2007;39(8):731-736.
116. Ahmed S, Schlachter TR, Hong K. Percutaneous Transhepatic Cholangioscopy. *Tech Vasc Interv Radiol.* 2015;18(4):201-209.
117. Chon HK, Choi KH, Seo SH, et al. Efficacy and Safety of Percutaneous Transhepatic Cholangioscopy with the Spyglass DS Direct Visualization System in Patients with Surgically Altered Anatomy: A Pilot Study. *Gut and liver.* 2021.

118. Young M, Mehta D. Percutaneous Transhepatic Cholangiogram. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing

Copyright © 2020, StatPearls Publishing LLC. 2020.

119. Lutz HH, Trautwein C, Tischendorf JJW. [Diagnostic quality of transluminal biopsy in undetermined biliary duct stenosis by primary PTCD with "cross and push" technique - a prospective monocentric pilot study]. *Z Gastroenterol.* 2020;58(10):939-944.

120. Funaki B. Percutaneous biliary drainage. *Semin Intervent Radiol.* 2007;24(2):268-271.

121. Chen GF, Yu WD, Wang JR, et al. The methods of preoperative biliary drainage for resectable hilar cholangiocarcinoma patients: A protocol for systematic review and meta analysis. *Medicine (Baltimore).* 2020;99(21):e20237.

122. Inamdar S, Slattery E, Bhalla R, et al. Comparison of Adverse Events for Endoscopic vs Percutaneous Biliary Drainage in the Treatment of Malignant Biliary Tract Obstruction in an Inpatient National Cohort. *JAMA Oncol.* 2016;2(1):112-117.

123. Hirano S, Tanaka E, Tsuchikawa T, et al. Oncological benefit of preoperative endoscopic biliary drainage in patients with hilar cholangiocarcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2014;21(8):533-540.

124. Komaya K, Ebata T, Yokoyama Y, et al. Verification of the oncologic inferiority of percutaneous biliary drainage to endoscopic drainage: A propensity score matching analysis of resectable perihilar cholangiocarcinoma. *Surgery.* 2017;161(2):394-404.

125. Wiggers JK, Groot Koerkamp B, Coelen RJ, et al. Percutaneous Preoperative Biliary Drainage for Resectable Perihilar Cholangiocarcinoma: No Association with Survival and No Increase in Seeding Metastases. *Ann Surg Oncol.* 2015;22 Suppl 3:S1156-1163.

126. Zhang XF, Beal EW, Merath K, et al. Oncologic effects of preoperative biliary drainage in resectable hilar cholangiocarcinoma: Percutaneous biliary drainage has no adverse effects on survival. *J Surg Oncol.* 2018;117(6):1267-1277.

127. Sakata J, Shirai Y, Wakai T, et al. Catheter tract implantation metastases associated with percutaneous biliary drainage for extrahepatic cholangiocarcinoma. *World J Gastroenterol*. 2005;11(44):7024-7027.
128. Warnken EM, Uder M, Stein H, et al. Transhepatic forceps biopsy after PTCD for histological assessment of bile duct stenoses or occlusions. *Z Gastroenterol*. 2019;57(2):133-138.
129. Fohlen A, Bazille C, Menahem B, et al. Transhepatic forceps biopsy combined with biliary drainage in obstructive jaundice: safety and accuracy. *Eur Radiol*. 2019;29(5):2426-2435.
130. Rossi M, Cantisani V, Salvatori FM, et al. Histologic assessment of biliary obstruction with different percutaneous endoluminal techniques. *BMC Med Imaging*. 2004;4(1):3.
131. Jung GS, Huh JD, Lee SU, et al. Bile duct: analysis of percutaneous transluminal forceps biopsy in 130 patients suspected of having malignant biliary obstruction. *Radiology*. 2002;224(3):725-730.
132. Ierardi AM, Mangini M, Fontana F, et al. Usefulness and safety of biliary percutaneous transluminal forceps biopsy (PTFB): our experience. *Minim Invasive Ther Allied Technol*. 2014;23(2):96-101.
133. Li TF, Ren KW, Han XW, et al. Percutaneous transhepatic cholangiobiopsy to determine the pathological cause of anastomotic stenosis after cholangiojejunostomy for malignant obstructive jaundice. *Clin Radiol*. 2014;69(1):13-17.
134. Jeon TY, Choi MH, Yoon SB, et al. Systematic review and meta-analysis of percutaneous transluminal forceps biopsy for diagnosing malignant biliary strictures. *Eur Radiol*. 2021.
135. Tapping CR, Byass OR, Cast JE. Cytological sampling versus forceps biopsy during percutaneous transhepatic biliary drainage and analysis of factors predicting success. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2012;35(4):883-889.

136. Walter D, Peveling-Oberhag J, Schulze F, et al. Intraductal biopsies in indeterminate biliary stricture: Evaluation of histopathological criteria in fluoroscopy- vs. cholangioscopy guided technique. *Dig Liver Dis.* 2016;48(7):765-770.
137. Park JG, Jung GS, Yun JH, et al. Percutaneous transluminal forceps biopsy in patients suspected of having malignant biliary obstruction: factors influencing the outcomes of 271 patients. *Eur Radiol.* 2017;27(10):4291-4297.
138. Sato M, Inoue H, Ogawa S, et al. Limitations of percutaneous transhepatic cholangioscopy for the diagnosis of the intramural extension of bile duct carcinoma. *Endoscopy.* 1998;30(3):281-288.
139. Boos J, Yoo RJ, Steinkeler J, et al. Fluoroscopic percutaneous brush cytology, forceps biopsy and both in tandem for diagnosis of malignant biliary obstruction. *Eur Radiol.* 2018;28(2):522-529.
140. Madhusudhan KS, Gamanagatti S, Srivastava DN, et al. Radiological interventions in malignant biliary obstruction. *World J Radiol.* 2016;8(5):518-529.
141. Yang MJ, Hwang JC, Lee D, et al. Factors affecting the diagnostic yield of endoscopic transpapillary forceps biopsy in patients with malignant biliary strictures. *J Gastroenterol Hepatol.* 2021;36(8):2324-2328.
142. Hartman DJ, Slivka A, Giusto DA, et al. Tissue yield and diagnostic efficacy of fluoroscopic and cholangioscopic techniques to assess indeterminate biliary strictures. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2012;10(9):1042-1046.
143. Chatterjee S. Artefacts in histopathology. *Journal of oral and maxillofacial pathology : JOMFP.* 2014;18(Suppl 1):S111-S116.
144. Augustin AM, Steingrüber M, Fluck F, et al. Percutaneous endobiliary forceps biopsy of biliary strictures for histopathologic examination. *Diagn Interv Radiol.* 2020;26(4):339-344.
145. Inchingolo R, Spiliopoulos S, Nestola M, et al. Outcomes of percutaneous transluminal biopsy of biliary lesions using a dedicated forceps system. *Acta Radiol.* 2019;60(5):602-607.

146. Ponchon T, Gagnon P, Berger F, et al. Value of endobiliary brush cytology and biopsies for the diagnosis of malignant bile duct stenosis: results of a prospective study. *Gastrointest Endosc.* 1995;42(6):565-572.
147. Dorrell R, Pawa S, Zhou Y, et al. The Diagnostic Dilemma of Malignant Biliary Strictures. *Diagnostics (Basel).* 2020;10(5).
148. Kushnir VM, Mullady DK, Das K, et al. The Diagnostic Yield of Malignancy Comparing Cytology, FISH, and Molecular Analysis of Cell Free Cytology Brush Supernatant in Patients With Biliary Strictures Undergoing Endoscopic Retrograde Cholangiography (ERC): A Prospective Study. *J Clin Gastroenterol.* 2019;53(9):686-692.
149. Hung L-Y, Chiang N-J, Tsai W-C, et al. A Microfluidic Chip for Detecting Cholangiocarcinoma Cells in Human Bile. *Sci Rep.* 2017;7(1):4248-4248.
150. Singhi AD, Nikiforova MN, Chennat J, et al. Integrating next-generation sequencing to endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP)-obtained biliary specimens improves the detection and management of patients with malignant bile duct strictures. *Gut.* 2020;69(1):52-61.
151. Schegerer A, Loose R, Heuser LJ, et al. Diagnostic Reference Levels for Diagnostic and Interventional X-Ray Procedures in Germany: Update and Handling. *Rofo.* 2019;191(8):739-751.
152. Hart D, Wall B. NRPB-W4 Radiation Exposure of the UK Population from Medical and Dental X-ray Examinations. 2002.
153. Schmitz D, Vogl T, Nour-Eldin NA, et al. Patient radiation dose in percutaneous biliary interventions: recommendations for DRLs on the basis of a multicentre study. *Eur Radiol.* 2019;29(7):3390-3400.
154. Heilmaier C, Niklaus Z, Berthold C, et al. Improving Patient Safety: Implementing Dose Monitoring Software in Fluoroscopically Guided Interventions. *J Vasc Interv Radiol.* 2015;26(11):1699-1709.

Appendix

I Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
AP	Alkalische Phosphatase
BDA	biliodigestive Anastomose
bzw.	beziehungsweise
CA 19-9	Carbohydrate-Antigen 19-9
CA-125	Carbohydrat-Antigen 125
CA-242	Carbohydrat-Antigen 242
CCC	cholangiozelluläres Karzinom
CDS	Choledochoduodenostomie
CEA	carcinoembryonales Antigen
cGy	Centigray
CT	Computertomographie
CYFRA 21-1	Cytokeratinfragment 21-1
DAP	Dosisflächenprodukt
DHC	Ductus hepatocholedochus
DHD	Ductus hepaticus dexter
DHS	Ductus hepaticus sinister
DNA	Desoxyribonucleinsäure
DRW	Diagnostischer Referenzwert
DWI	Diffusion Weighted Imaging
EBD	endoskopische biliäre Drainage
ERCP	endoskopische retrograde Cholangiopankreatikographie
ESMO	Europäische Gesellschaft für medizinische Onkologie
et al.	et alia
EUS	endoskopischer Ultraschall
F	French
FN	false negative
FP	false positive
FNA	Feinnadelaspiration
g	Gramm
ggf.	gegebenenfalls

GGT	Gamma-Glutamyltransferase
GIT	Gastrointestinaltrakt
h	Stunden
HG	Hepaticusgabel
HGS	Hepatikogastrostomie
IAC	Immunglobulin G4 assoziierte Cholangitis
IDUS	intraduktaler Ultraschall
IEN	Intraepitheliale Neoplasie
IgG4	Immunglobulin G4
INR	International Normalized Ratio
IU	international unit
i.v.	intravenös
KM	Kontrastmittel
L	Liter
min	Minuten
RNA	Ribonukleinsäure
mm	Millimeter
MRCP	Magnetresonanzcholangiopankreatikographie
MRT	Magnetresonanztomographie
mSv	Millisievert
μGy	Mikrogray
μm	Mikrometer
NGS	Next Generation Sequencing
NPW	negativ prädiktiver Wert
pCLE	konfokale Laserendomikroskopie
PEFB	percutaneous endobiliary forceps biopsy
PET	Positronenemissionstomographie
PPW	positiv prädiktiver Wert
PSC	Primär sklerosierende Cholangitis
PTC	perkutane transhepatische Cholangiographie
PTCD	perkutane transhepatische Cholangiodrainage
PTCS	perkutane transhepatische Cholangioskopie
s	Sekunden
SIR	Society of Interventional Radiology
SOC	single operator cholangioscopy

D-SOC	digital single operator cholangioscopy
Tab.	Tabelle
TN	true negative
TP	true positive
tRNA	transfer RNA
z.B.	zum Beispiel
Z.n.	Zustand nach

II Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Technik der transhepatischen Feinnadelpunktion eines peripheren Gallengangs im Seitenvergleich mit iodhaltigem Kontrastmittel (KM) unter Durchleuchtung	5
Abb. 2: Darstellung des biliären Systems mit iodhaltigem Kontrastmittel und Vordirigieren eines Führungsdrahtes transpapillär	6
Abb. 3: Transluminales Vordirigieren einer 7F Führungsschleuse unter Durchleuchtung.....	6
Abb. 4: Die geschlossene Biopsiezange wurde knapp vor die einliegende Führungsschleuse dirigiert.....	7
Abb. 5: Biopsiegewinnung unter Stabilisierung mittels Führungsschleuse. Die geöffnete Biopsiezange wurde vorsichtig an das stenosierende Gewebe navigiert.....	8
Abb. 6: Versorgung mittels Intern-Extern-Katheters zur Entlastung der Cholestase.....	8
Abb. 7: Verteilung der Stenose lokalisationen im Patientenkollektiv.....	13
Abb. 8: 63-jähriger Patient mit Nachweis eines cholangiozellulären Karzinoms der Hepaticusgabel.....	19
Abb. 9: 75 Jahre alter Patient mit Z.n. pyloruserhaltender Pancreaticoduodenectomie bei cholangiozellulärem Karzinom vor vier Jahren.....	20
Abb. 10: 80-jährige Patientin mit Cholestase bei Billroth-II-Situation.....	21
Abb. 11: 35-jährige Frau mit biliärer Striktur auf Höhe der Hepaticusgabel.....	22
Abb. 12: Histologische Sicherung eines cholangiozellulären Karzinoms bei einem 66-jährigen Patienten.....	23
Abb. 13: 82 Jahre alter Patient, bei dem eine endoskopische retrograde Cholangiopancreatographie zur Cholestase-Abklärung im Vorfeld aufgrund einer atypischen Papillenlokalisation abgebrochen werden musste.....	24
Abb. 14: Histologische Abklärung einer suspekten Raumforderung in der Hepaticusgabel bei einer 78-jährigen Patientin.....	25

III Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Klinische und laborchemische Merkmale der Patienten und Patientinnen.....	14
Tab. 2: Untersuchungsablauf, Komplikationsrate und Follow-up.....	16
Tab. 3: Histologische Beurteilung der Biopsien und statistische Auswertung	18

V Eigene Veröffentlichungen

Augustin AM, Steingrüber M, Fluck F, Goetze O, Bley TA, Kickuth R. Percutaneous endobiliary forceps biopsy of biliary strictures for histopathologic examination. *Diagn Interv Radiol.* 2020;26(4):339-344.