5. Endoskopische palliative Verfahren bei Gallengangs- und Pankreaskarzinom

ORTNER, M.

Division Gastroenterologie, Centre Universitaire, Vaŭdois, Rue de Bŭgnon 32, CH-1011 Lausanne

Einleitung

Das duktale Adenokarzinom des Pankreas zählt mit 27 000 neu diagnostizierten Fällen/Jahr zu den häufigen Karzinomen des Gastrointestinaltrakts, während das Gallengangskarzinom seltener vorkommt (2000 Neuerkrankungen/Jahr). Beiden gemeinsam ist der Erkrankungsgipfel im 6.–7. Lebensjahrzehnt, sowie die schlechte Prognose, bedingt durch die geringe Chance auf kurative Resektion durch späte Diagnosestellung. Daher ist bei den Pankreaskarzinomen die Mortalität fast so hoch wie die Inzidenz der Erkrankung. Die mediane Überlebenszeit nicht resektabler Karzinome ist einerseits abhängig vom Tumorstadium (Pankreaskarzinom: ohne Metastasen 9–12 Monate; Metastasen: 2,5–6 Monate), bei Gallengangskarzinomen auch von der Lokalisation (Gallengangskarzinom allgemein: 3–6 Monate; Bismuth Typ III und IV Stenose: 45–74 Tage).

Eine Prognoseverbesserung dieser Erkrankung ist nur durch frühzeitige Diagnose möglich. Hierbei spielt die endoskopisch retrograde Cholangio-Pankreatikographie (ERCP) trotz neuerer Methoden eine zentrale Rolle, da sie die Möglichkeit zur histologischen Klärung und zur sofortigen palliativen Intervention bietet. Außerdem können durch Cholangio/Pankreatikoskopie oder intraluminalen Ultraschall wertvolle Zusatzinformationen gewonnen werden [1-5].

Indikation

Die Indikation zur ERCP ist großzügig zu stellen. Bei klinischer Symptomatik mit Oberbauchbeschwerden, Ikterus, Gewichtsabnahme, laborchemischen oder sonographischen Hinweisen auf eine Gallenwegs- oder Pankreaserkrankung sollte wegen des hohen diagnostischen Stellenwertes unverzüglich eine ERCP durchgeführt werden. Eindeutige Indikationen sind:

- Ikterus und/oder laborchemische Cholestasekonstellation
- Erhöhte Tumormarker (z.B. CA 19-9, CEA) ohne anderweitigen Tumornachweis, Gewichtsabnahme
- Operationsvorbereitung bei Tumoren der Gallenwege oder des Pankreas
- Palliative endoskopische Therapie bei Gallenwegs- oder Pankreaskarzinomen
- Differentialdiagnostische Abgrenzungen zu benignen Erkrankungen wie:
  - chronische Pankreatitis
  - Choledocholithiasis
  - Stenosen im Bereich der Gallenwege

Kontraindikationen

Bei Verdacht auf Malignome ergeben sich für die ERCP die gleichen relativen Kontraindikationen wie bei anderen diagnostischen Endoskopien: z.B. frischer Herzinfarkt, Kreislaufinstabilität, Ateminsuffizienz, unkooperativer Patient, fehlendes Einverständnis.

Wenn gleichzeitig therapeutische Maßnahmen wie eine Papillotomie durchgeführt werden sollen, muss eine ausreichende Blutgerinnung vorausgesetzt werden. Quickwert > 50%, PTT < 50 sec, Thrombozyten > 50 000/µl.

Voruntersuchungen

Die Reihenfolge diagnostischer Maßnahmen bei V.a. ein Gallenwegs-oder Pankreaskarzinom kann wie folgt empfohlen werden.

- Anamnese
- Klinische Untersuchung
- Laborstatus (Bili, ASAT, ALAT, AP, GGT, Amylase, Lipase, Hb, Hk, L-Diff, Thrombo, CRP, LDH, PT, PTT) einschließlich CA19-9
- Sonographie der Abdominalorgane (US) und/oder Computertomographie (CT)
- Magnetresonanzcholangiopancreaticographie (MRCP)
- Endosonographie
- Ösophagogastroduodenoskopie: bei anderen möglichen Erkrankungen des GI-Traktes, Ausschluss einer Magenausgangs/Duodenalstenose

Die MRCP ist ein attraktive neue Untersuchungstechnik. Sie ist nicht invasiv, führt zu keiner Strahlen- oder Kontrastmittelbelastung und erlaubt auch eine Beurteilung der Umgebung. Durch die Unmöglichkeit der Gewebsentnahme und der therapeutischen Intervention dient die MRCP derzeit jedoch nur als Voruntersuchung zur ERCP. Ob die MRCP als Methode bezüglich Indikationsstellung zur ERCP gegenüber US oder CT Vorteile bringt und kosteneffektiv ist muss noch geklärt werden [8-17].

Vorbereitung und Überwachung des Patienten

(Vergleiche Leitlinien „Patientenüberwachung“). Nach entsprechender Aufklärung mindestens 24 Stunden vor geplanter Untersuchung und Vorliegen der Einverständniserklärung wird die ERCP am nüchternen Patienten vorgenommen. Wie bei ERCP aus anderer Indikation ist eine Rachenanästhesie routinemäßig nicht erforderlich. Eine Sedierung wird in der Regel mit Midazolam 2,5–5 mg oder Diazepam 5–10 mg i.v. durchgeführt. Bei schmerzhaften Eingriffen wie Bougierungsmaßnahmen oder Stenteinlage bei derben Tumoren kann zusätzlich eine Analgesierung mit z.B. Pethidin (25–50 mg), oder Pentazocin (10–30 mg) erfolgen. Bei langen Interventionen, unkooperativen Patienten, oder statt Midazolam kann alternativ auch Propofol (Einleitung 0,5–1,0 mg/kg über 1–5 Minuten; Aufrechterhaltung 1,5–4,5 mg/kg KG/h i.v.) verabreicht werden. Ob dazu ein Anaesthesist anwesend sein muss oder ein in der Reanimation geübter 2. Kollege, wird kontrovers diskutiert (siehe Empfehlung Patientenüberwachung). Eine Dreifachkombination (Midazolam, Analgetika, Propofol) sollte jedoch vermieden werden. Bei schwieriger Papillenkanülierung kann eine Spasmolyse erfolgen: Buscopan 20–40 mg i.v. oder 0,5–1,0 mg Glucagon i.v. (bei Glaukompatienten). Zur Relaxation der Papille kann auch Nitroglycerin verabreicht werden (z.B. 1–2 Hübe Nitrolingual). Sollte eine Entschäumung notwendig sein, können 20 ml Endoparactol durch den Arbeitskanal des Duodenoskops in das Duodenum instilliert werden.
Ein intravenöser Zugang und ein Pulsoximeter zum Monitoring der vitalen Funktionen sollten grundsätzlich während der Untersuchung vorhanden sein.
Bei bekannter Jodallergie: Prämedikation mit H1-plus H2 Rezeptorblockern (z.B. Fenistil 1 Amp. i.v. plus Tagamet 200 mg i.v., 15 Min. vor ERCP), Prednisolon 100 mg i.v. Außerdem sollte wenn möglich ein nichtionisches Kontrastmittel verabreicht werden.

Bei Kindern kann die Untersuchung in Vollnarkose in Absprache mit dem betreuenden Pädiater erfolgen.

Antibiotika

(Vergleiche Kapitel I.4)
Bei Patienten mit Verschlussikterus sollte wegen erhöhten Risikos einer ERCP-assoziierten Cholangitis eine Antibiotikaprophylaxe durchgeführt werden. Die Antibiotikagabe sollte fortgeführt werden bis eine optimale Drainage erreicht ist. Am effektivsten ist Ciprofloxacin, alternativ können Piperacillin, Cefazolin, Cefuroxime, oder Cefotaxime verabreicht werden. Vor allem ist jedoch wichtig, dass bei der ERCP von Patienten mit Gangstenosen nur gerade soviel Kontrastmittel injiziert wird, um den Gang mit einer Endoprothese zu versorgen. Auf ein diagnostisches Cholangiogramm mit dem Risiko undrainierte Segmente zu füllen, sollte verzichtet werden. Eine Durchführung der ERCP mit adäquat desinfizierten Endoskopen ist selbstverständlich.

Ob als Zubehör Einmalmaterial verwendet werden muss, oder ob eine Resterilisierung ausreichend ist, wir derzeit kontrovers diskutiert (siehe auch Leitlinien „Gerätedesinfektion bei der gastroenterologischen Endoskopie“) [18-33].

Zusätzliche diagnostische Techniken

Neben der Bildgebung von Gallenwegen, Gallenblase und Pankreasgang nach direkter Kontrastmittelinjektion in Durchleuchtung und Röntgenbild können eine Reihe zusätzlicher diagnostischer Techniken angewendet werden

- Aspiration von Galle/Pankreassaft zur zytologischen Untersuchung
- Bürstenzytologie
- Biopsie
- Choledocho/Pankreatikoskopie
- Intraluminaler US

Es gibt zahlreiche unterschiedliche endoskopische Methoden um Gewebsproben von suspekten Gallengangsstrikturen zu gewinnen.

Zytologie: Nach Kanülierung der Papilla Vateri kann Gallen- bzw. Pankreassaft für zytologische Untersuchungen aspiriert werden. Für diese Aspirationszytologie wurde eine Sensitivität von 33% bei malignen Gallenwegs- und Pankreaserkrankungen beschrieben. Die Sensitivität der auf gleichem Wege durchgeführten Bürstenzytologie liegt bei Gallengangsprozessen zwischen 40–52% und im Pankreas bei 45%.

Biopsie: Die Zangenbiopsie ist der Bürstenzytologie im Gallengang überlegen, mit einer Sensitivität von 65%, jedoch nicht im Pankreas (Sensitivität 45%). Die besten Ergebnisse werden durch die Kombination von Bürstenzytologie und Biopsieentnahme erreicht mit einer Sensitivität von 80% im Gallengang und 59% im Pankreas.

Die Spezifität all dieser Verfahren ist bei positivem Ausfall nahezu 100%. Daher kann eine positive Zytologie oder Histologie eine Malignität zwar bestätigen, aber durch die niedrigen prädektiven Werte (Saft 34%, Bürste 45%, Biopsie 52%) kann diese nicht ausgeschlossen werden.

Cholangio/Pancreatikoskopie: Bei unklaren Stenosen kann die direkte Inspektion von Gallengang und Pankreasgang mittels dünner Endoskope, die über den Instrumentierkanal des

Trägerendoskops eingeführt werden, zur Klärung beitragen. Hiermit können auch gezielt Biopsien entnommen werden, allerdings sind die gewonnen Proben deutlich kleiner als bei der transpapillären Biopsieentnahme.

Intraluminaler Ultraschall: Über das Duodenoskop können auch Miniultrasonographiegeräte von ca. 2 mm Durchmesser in den Gallengang und Pankreasgang eingeführt werden. Im Vergleich zur Standardendosonographie scheint der intraluminale Ultraschall die diagnostische Treffsicherheit und die Bestimmung des T-Stadiums signifikant zu erhöhen.

Molekulare Marker: Möglicherweise kann in Zukunft die Bestimmung molekularer Tumormarker wie Ki-ras und p53 Mutationen aus Gallensaft und Pankreassekret die Frühdiagnose von Malignomen erleichtern [34-46].

Diagnostische Wertigkeit und Komplikationen der ERCP

Die ERCP ist unverändert der Goldstandard in der Diagnostik von Gallengangs- und Pankreaskarzinomen. Bei beiden Erkrankungen liegt die Sensitivität der ERCP zwischen 91–97%. Falsch positive und falsch negative Ergebnisse finden sich gleichermaßen zu je 4–7%. Schwierigkeiten kann die Differentialdiagnose Pankreaskarzinom/chronische Pankreatitis und Gallengangskarzinom/primär sklerosierenden Cholangitis, sowie die Entdeckung kleiner pankreatischer neuroendokriner Tumore bereiten (siehe Diagnostik und Therapie von benignen Pankreaserkrankungen).

Komplikationen:
Die Komplikationen der diagnostischen ERCP schließen zum einen die allgemeinen Risiken der Endoskopie ein (Morbidität durch Prämedikation etwa 0,1–0,6%, Darmwandverletzungen 0,2%). Die Pankreatitis ist die häufigste ERCP-assoziierte Komplikation. Die Inzidenz liegt zwischen 0% bis 39,5%. Diese große Variation ist einerseits durch unterschiedliche Definition der Pankreatitis, unterschiedliche Patientkollektive (hohes Risiko: Sphinkter of Oddi Dysfunktion oder Manometrie, jugendlicher Patient, bekannte Kontrastmittelallergie) und unterschiedliche Datenerhebung bedingt. Die Erfahrung des Untersuchers spielt zusätzlich eine erhebliche Rolle. Die meisten Pankreatitiden verlaufen mild und von kurzer Dauer. Jedoch gibt es auch schwer verlaufende Formen (0,02–0,13%) und die Mortalität liegt bei 0,02%. Derzeit gibt es keine medikamentöse Prophylaxe, die die Entstehung einer ERCP assoziierte Pancreatitis verhindern kann. Wichtig ist es, die Amylase und Lipasewerte 2 Stunden nach ERCP zu bestimmen und die Patienten bis zur Normalisierung des klinischen Bildes stationär zu behandeln (Milde Verlaufsform: Nahrungskarenz, i.v. Flüssigkeit, Analgesierung; schwerere Verlaufsform: Ernährungstherapie, Antibiotika bei Nekrose oder Kontamination bei ERCP). Eine weitere Komplikation die Cholangitis mit eventuell nachfolgender Sepsis tritt vor allem bei vorliegenden Stenosen auf (siehe oben). Eine Bakteriämie nach ERCP wurde in bis zu 16% der Untersuchungen beobachtet [47-51].

Palliative Therapiemöglichkeiten

- Papillotomie
- Endoprothesen
- Metallstents
- Intraluminale Radiotherapie
- Photodynamische Therapie

Papillotomie

Vor therapeutischen Eingriffen wie Bougierung/Ballondilatation, Endoprotheseneinlage, endoluminaler Bestrahlung und photodynamischer Therapie sollte eine Papillotomie erfolgen. Palliativ kann sie auch bei inoperablen Papillenkarzinomen erfolgen. Bei der Choledocho/Pankreatikoskopie hängt es von dem Durchmesser der Endoskope ab, ob eine Sphinkterotomie notwendig ist, beim intraduktalen Ultraschall ist sie nur in ca 20% notwendig. Die Erfolgsrate in erfahrenen Händen liegt zwischen 80 und 90%, die Komplikationsrate in Abhängigkeit von der Häufigkeit der durchgeführten Papillotomien zwischen 6% und 11% (Pankreatitis 5,4%, Perforation 0,3%, Blutung 2%, Cholangitis 0,5%, Cholezystitis 0,5%).
Bei Papillenprozessen und erschwerter Kanülierung des Gallengangsystems kann der distale Ductus choledochus mit einem Nadelpapillotom eröffnet werden. Der Erfolg dieser Methode und die Komplikationen hängen von der Erfahrung des Untersuchers ab (Erfolgsrate: 63–99%, Komplikationen 7,3–16%, Pankreatitis 3–8%, Perforation 4%, Blutung 4%). Das Komplikationsrisiko ist größer, wenn ein weiterer Risikofaktor wie z.B. eine Sphinkter Oddi Dysfunktion vorliegt (Pankreatitisrate 35%). Die Komplikationen sind geringer, wenn die Eröffnung der Papille in der gleichen Sitzung wie die verfehlte Kanülierung gelingt. Die Perforation ist meist retroperitoneal und zeigt sich durch abnorme Gasansammlung am Röntgenbild bzw. im CT. Wenn eine Perforartion auftritt, sollte die Prozedur komplettiert werden und eine Endoprothese eingelegt werden, um eine adäquate biliäre Drainage zu erreichen. Die Indikation und der optimale Zeitpunkt zum Einsatz der Nadelmesserpapillotomie ist derzeit noch nicht bekannt, hängt aber von der lokalen Expertise ab. Diese Technik sollte jedoch nur angewandt werden, wenn ein therapeutisches Manöver geplant ist und konventionelle Methoden versagt haben [52-62].

Endoprothesen:

Bei nicht resektablen Gallengangs- und Pankreaskarzinomen steht die Beseitigung der Gallengangsstenose mit ihren assoziierten Komplikationen wie Ikterus, Pruritus und Leberversagen meist im Vordergrund. Dies kann durch einen chirurgischen Bypass oder eine endoskopische oder perkutane Drainage erreicht werden. Da die endoskopische Methode eine geringere Frühmorbidität und Mortalität als die Chirurgie aufweist, und kosteneffektiver ist, ist ihr bei den kurzen Überlebenszeiten der Vorzug zu geben. Technisch gelingt die Einlage von ein bis zwei Endoprothesen in 84–96% unabhängig von der Stenoselokalisation. Gelegentlich ist jedoch eine perkutane Sondierung oder eine Kombination beider Methoden (Rendezvousverfahren) notwendig. Primär sollte jedoch wegen der niederen Komplikationsrate bei endoskopisch plazierten Stents diese Methode versucht werden. Eine erfolgreiche Endoprotheseneinlage ist bei bei Stenosen im distalen und mittleren Drittel, sowie bei Bismuth Typ I + II Stenosen praktisch immer mit einer effektiven Drainage assoziiert, bei Bismuth Typ III oder IV kann diese jedoch nicht immer erreicht werden, bedingt durch intrahepatale Segmentstenosen. Bei Bismuth Typ III oder IV Tumoren sollten nach Möglichkeit mindestens zwei Endoprothesen eingelegt werden. Ob hierdurch das Überleben verbessert wird, ist allerdings fraglich (22). Sollte dies technisch nicht möglich sein, ist eine Kontrastierung des nicht drainierten Ganges zu vermeiden. Anzustreben ist die Einlage von Prothesen mit mindestens 10 French Durchmesser, wobei dies bei derben Tumorstenosen oft nur in mehreren Schritten erfolgen kann. Bei hochgradigen Stenosen wird die Endoprothesen-Einlage nach vorheriger Bougierung oder Ballondilatation möglich. Zum Eröffnen derber Tumorstenosen kann nach Platzierung eines Führungsdrahtes auch der Soehendra Retriever sehr hilfreich sein. Da der konventionelle Polyäthylenstent üblicherweise nach 3 bis 6 Monaten occludiert, wurde versucht die Endoprothesen zu verbessern. Jedoch weder die Verwendung von hydrophilem polymeren Polyurethan, Teflon, noch die Ent-

wicklung von Prothesen ohne Seitenlöcher und mit Flaps, die nicht die Prothesenwand perforieren oder Lage der Prothese oberhalb der Papille konnten die Occlusionsraten signifikant verbessern. Auch Versuche, Endoprothesen durch eine systemische Behandlung mit Acetylsalicylsäure, Acetylcystein, Antibiotika oder Ursodeoxycholsäure länger funktionstüchtig zu erhalten, haben zu keinem Erfolg geführt.

Obwohl das primäre Ziel der Palliation mit Endoprothesen die Verbesserung der Cholestase Symptome ist (Ikterus, Pruritus, Übelkeit), konnten einige Studien zeigen, dass auch andere Symptome (Schmerzen, Appetit, Maldigestion, Schlaf) und die Lebensqualität (sozial, emotionell) verbessert wird. Zu den zusätzlichen Komplikationen durch Endoprotheseneinlage zählen die Cholangitis (7–38%) und die Stentmigration (4,7%) [63-83].

Metallstents

Selbstexpandierende Metallstents verbessern die Occlusionsrate, Tumorinfiltration durch oder über das Maschendrahtgitter können jedoch den Galleabfluss behindern. Gecoatete Metallstents konnten bisher dies nicht verbessern, führten allerdings zu einer höheren Migrationsrate (10,5%). Die Metallmaschen könnten bei hilären Strikturen von Vorteil sein, weil damit eine Drainage auch von Seitästen möglich ist. Eine mögliche Schwierigkeit kann die Platzierung eines 2. Stents nach primärer Platzierung nur eines Metallstents sein. Dies kann durch Eröffnung der Tumorstenose mittels intraluminaler Bestrahlung oder über Platzierung eines Führungsdraht durch die Metallmaschen gelöst werden. Allerdings wäre es bei hilären Stenosen besser, primär zwei Metallstents über vorher platzierte Führungsdrähte zu legen. Die Überlebenszeit der Patienten wird durch die Einlage von Metallstents nicht verbessert, jedoch eventuell die 30-Tagesmortalität.

Wegen des primär höheren Preises der Metallstents stellt sich die Frage der Stentselektion: bei Patienten mit einer Lebenserwartung über 6 Monaten ist der Metallstent am kosteneffektivsten, bei Patienten mit kürzerer Überlebenszeit Plastikprothesen mit Wechsel alle 3 Monate. Bei occludierten Metallstents ist die zusätzliche Einlage eines Plastikstents zu empfehlen.

Einer von 3 Patienten mit Pankreaskarzinom präsentiert sich mit Symptomen, die durch eine Magenausgangsstenose bedingt sind (vor allem bei Lokalisation des Tumors im Kopfbereich). Obwohl es keinen Zweifel gibt, dass eine symptomatische Duodenalobstruktion durch eine Gastroenteroanastomose korrigiert werden soll, ist die Einlage einer duodenalen Metallprothese bei Patienten mit infauster Prognose eine Alternative [84-97].

Intraluminale Bestrahlung

Eine intraluminale Bestrahlung kann über endoskopisch in den Gallengang eingelegte nasobiliäre Sonden oder perkutan-transhepatisch, -cholangioskopisch platzierte Drainagen erfolgen. Auf diesem Wege kann eine kurzzeitige lokale Strahlenbehandlung in hoher Dosis z.B. mit Iridium-192 durchgeführt werden. Obwohl dadurch das Tumorwachstum theoretisch beeinflusst wird, scheint die Überlebenszeit durch diese Maßnahme nicht signifikant verlängert zu werden. Als Komplikationen ist eine Cholangitisrate von bis zu 61% beschrieben, Hämobilie in 4% und vereinzelt Magenausgangsstenosen [98-100].

Photodynamische Therapie (PDT)

Die photodynamische Therapie scheint eine neue vielversprechende Therapie bei Gallengangs-und Pankreaskarzinomen zu sein. Bei der photodynamischen Therapie wird ein Photo-

sensitizer verabreicht, der keine Dunkeltoxizität aufweist und sich vermehrt im malignen Gewebe anreichert. Durch Bestrahlung mit Licht einer definierten Wellenlänge wird Energie auf molekularen Gewebssauerstoff übertragen, resultierend in Tumorzelltod und Tumorthrombose. Nebenwirkungen treten seltener als bei Chemo-radiotherapie auf. Die Hauptkomplikation ist eine gesteigerte Lichtempfindlichkeit durch die Ablagerung des Photosensitizers in der Haut. Am Gallengang wurde bisher mit Erfolg ein Hämatiporphyrinderivat (Photofrin®) eingesetzt und am Pankreas nach bisher unveröffentlichten Studien ein Chlorinderivat (Foscan®). Die Lichtapplikation kann am Gallengang entweder über ein Cholangioskop oder einen Führungskatheter erfolgen. Beim Pankreas wird eine Bestrahlung mittels perkutan platzierter Laserstrahler durchgeführt. In nicht randomisierten Studien bei inoperablen Gallengangskarzinomen zeigte sich eine signifikante Verbesserung der Bilirubinwerte und der Lebensqualität. Die 30-Tagesmortalität von Patienten mit Bismuth Typ III und IV Stenosen war mit 0–4% deutlich geringer als üblich, die mediane Überlebenszeit lag bei 439 Tagen, die 6-Monatüberlebenszeit bei 91% und die 1-Jahresüberlebenszeit bei 77%. Als Nebenwirkung ist eine Phototoxizität in 0% bis 13% aufgetreten, 1 Biliom und 1 Paraesthesie.
Beim Pankreaskarzinom konnte damit in allen Fällen eine komplette Tumornekrose erzielt werden, als Nebenwirkungen sind kurzzeitiger paralytischer Ileus, sowie Duodenalwandnekrosen beschrieben. Die Überlebenszeiten scheinen nach ersten Berichten sehr gut.
Es ist jedoch notwendig, diese ersten erfolgversprechenden Daten in randomisierten Studien zu überprüfen [101-110].

Nachsorge des Patienten

Die unkompliziert verlaufende diagnostische ERCP kann auch bei Malignomen ambulant durchgeführt werden, vorausgesetzt die Gänge sind ausreichend drainiert. Nach therapeutischen Eingriffen ist eine risikoadaptierte Überwachung des Patienten erforderlich.

Verlaufsuntersuchungen

Ein Endoprothesenwechsel alle 3 Monate reduziert die Komplikationsrate (Cholangitis) und ist am kosteneffektivsten.

Literatur

Einleitung:

1 Greenlee RT, Murray T, Bolden et al. Cancer statistics 2000. CA Cancer J Clin 2000; 50: 7-33 II-2
2 Baumel H, Huguier M, Manderscheid JC et al. Results of resection for cancer of the exocrine pancreas: a study from the French Association of Surgery. Br J Surg 1994; 81: 102-107 II-2
3 Burke EC, Jarnagin WR, Hochwald SN et al. Hilar cholangiocacrinoma: patterns of spread, the importance of hepatic resection for curative operation, and a presurgical clinical staging system. Ann Surg 1998; 228: 385-394
4 Bhuiya MR, Nimuiay, Kamiyaj. Clinicopathologic factors influencing survival of patients with bile duct carcinoma. World J Surg 1993; 17: 653-657 II-2
5 Pereira-Lima JC, Jakobs R, Maier M et al. Endoscopic biliary stenting for pallation of pancreatic cancer: results, survival predictive factors, and comparison of 10 French with 11.5 French gauge stents. Am J Gastroenterol 1996; 91: 2179-2184 II-2, B

Voruntersuchungen:

6 Adamek HE, Albert J, Breer H et al. Pancreatic cancer detection with magnetic resonance cholangiopancreaticography and endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a prospective controlled study. Lancet 2000; 356: 190-193 II-1

7 Yeh TS, Jan YY, Tseng JH et al. Malignant perihilar biliary obstruction: magnetic resonance cholangiopancreaticographic findings. Am J Gastroenterol 2000; 95: 432-440 II-2
8 Hintze RE, Adler A, Veltzke W et al. Clinical significance of magnetic resonance cholangiopancreaticography (MRCP) compared to endosocpic retrograde cholangiopancreatography (ERCP). Endoscopy 1997; 29: 182-187 II-1
9 Zidi SH, Prat F, Le Guen O et al. Performance characteristics of magnetic resonance cholangiography in the staging of malignant hilar strictures. Gut 2000; 46: 103-106 II-2
10 Fulcher AS, Turner MA: Pitfalls of MR cholangiopancreatography (MRCP). J Comput Assist Tomogr 1998; 22: 845-850 III
11 Menzel J, Domschke W. Intraductal Ultrasound in the biliary tract. Current Gastroenterology Reports 2001; 3: 141-146 II-2
12 Ponchon T. Diagnostic endoscopic retrograde cholangiopancreaticography. Endoscopy 2000; 32: 200-208 III
13 Devereaux Ce, Binnmoeller KF. Endoscopic retrograde cholangiopancreaticography in the next millenium. Gastrointest Endosc Clin N Am 2000; 10: 117-133 III
14 Boyle P, Maisonneuve P, Bueno de Mesquita B et al. Cigarette smoking and pancreas cancer: a case control study of the search programme of the IARC. Int J Cancer 1996; 67: 63-71 II-2
15 Hruban RH, Petersen GM, Ha PK et al. Genetics of pancreatic cancer: from genes to families. Surg Oncol Clin N Am 1998; 7: 1-23 III
16 Holzinger F, Zgraggen K, Buchler MW. Mechanisms of biliary carcinogenesis: a pathogenic multistage cascade toward cholangiocarcinoma. Ann Oncol 1999; 10 (suppl4): 122-126 III
17 Khan ZR, Neugut AI, Ahsan H et al. Risk factors for biliary tract cancers. Am J Gastroenterol 1999, 94: 149-152 II-2

Vorbereitung und Überwachung:

18 Canard JM, Cellier C, Houcke P et al. Prospective muticenter study comparing a standardreusable sphincterotome with a disposable triple-lumen sphincterotome. Gastrointest Endosc 2000; 51: 704-707 I-2, A
19 Wolfsen HC. Adventages of reusable accessories. Gastrointest Endosc Clin N Am 2000; 10: 349-359 III
20 Petersen BT. Advantages of disposable endoscopic accessories. Gastrointest Endosc Clin N Am 2000; 10: 341-348 III
21 Raltz SL, Kozarek RA. Gastrointest Endosc Clin N Am. Overview of the problem: reprocessing versus disposal of endoscopic accessories. Gastrointest Endosc Clin N Am 2000; 10: 329-339 III
22 Seifert H, Schmitt TH, Gultekin T et al. Sedation with propofol plus midazolam versus propofol alone for interventional endoscopic procedures: a prospective randomized study. Aliment Pharmacol Ther 2000; 14: 1207-1214 I-2, A
23 Vargo JJ, Zuccaro G Jr, Dumot JA et al. Gastroenterologists administered propofol for therapeutic upper endoscopy with graphic assessment of respiratory activity. a case series Gastrintest Endosc 2000; 52: 250-255 II-2, B
24 Cordruwitsch W, Doroschko M, Wurbs D. Deep sedation in gastrointestinal endoscopic interventions: safety and value of a combination of midazolam and propofol. Dtsch Med Wschr 2000; 125: 619-622 II-2, B
25 Jung M, Hofmann C, Kiesslich R et al. Improved sedation in diagnostic and therapeutic ERCP: propofol is an alternative to midazolam. Endoscopy 2000; 32: 233-238 I-2, A
26 Bell GD. Premedication, preparation, and surveillance. Endoscopy 2000; 32: 92-100 III
27 Westphal JF, Brogard JM. Biliary tract infection: a guide to drug treatment. Drugs 1999; 57: 81-91 III
28 Davis AJ, Kolios G, Alveyn CG et al. Antibiotic prophylaxis for ERCP: a comparison of oral ciprofloxacin with intravenous cephazolin in the prophylaxis of high-risk patients. Aliment Pharmacol Ther 1998; 12: 207-211 II-1, A
29 Van den Hazel SJ, de Vries XH, Speelman P et al. Antimicrob Agents Chemother 1996; 40: 2658-2660 III
30 Van den Hazel SJ, Speelman P, Dankert J et al. Piperacillin to prevent cholangitis after endoscopic retrograde cholangiopancreaticography. A randomized, controlled trial. Ann Intern Med 1996; 125: 442-447 II-1, A
31 Van den Hazel SJ, Speelman P, Tytgat GN et al. Role of antibiotics in the treatment and prevention of acute and recurrent cholangitis. Clin Infect Dis 1994; 19: 279-286 III
32 Polydorou A, Cairns SR, Dowsett J et al. Palliation of proximal malignant biliary obstruction by endoscopic endoprosthesis insertion . Gut 1991, 32: 685-689 II-2
33 Chang WH, Kortan P, Haber GB, Outcome in patients with bifurcation tumors who undergo unilateral vs. bilateral hepatic duct drainage. Gastrointest Endosc 1998, 47: 354-362 II-2, B

Zusätzliche diagnostische Techniken:

34 Foutch PG: Endobiliary cytotechniques for cancer diagnosis. Endoscopy 1996; 28: 712-717 III
35 Wiersema MJ, Lehman GA, Sherman S et al: Endoscopic Brush Cytology, Fine Needle Aspiration and Forceps Biopsy in the Evaluation of Malignant Strictures. Gastrointest Endosc 1993; 39: 336 A II-1
36 Nimura Y, Kamiya JJ. Cholangiography an Cholangioscopy. endoscopy 1993; 25: 76-80. II-2
37 Rösch W, Koch H, Demling L. Peroral Cholangioscopy. Endoscopy 1976; 172-175 II-2
38 Kawai K, Nakajiima M, Akasaka Y et al. A new endoscopic method: the peroral choledocho-pancreaticoscopy. Leber-Magen-Darm 1976; 6: 121-124 II-2
39 Neuhaus H. Perorale und perkutan-transhepatische Cholangioskopie. Bildgebung 1993; 60: 190-194 III
40 Riemann JF. Die transpapilläre Cholangioskopie. Dtsch med. Wschr 1989; 114: 1775-1779 II-2
41 Siddique I, Galati J, Ankoma-Sey V et al. The role of choledochoscopy in the diagnosis and management of biliary tract diseases. Gastrointest Endosc 1999; 50: 67-73 II-2
42 Menzel J, Poremba C, Dietl KH et al: Preoperative diagnosis of bile duct strictures: comparison of intraductal ultrasonography with conventional endosonography. Scand J Gastroenterol 2000; 35: 77-82 II-1
43 Tamada K, Ido K, Ueno N et al: Assessment of portal vein invasion by bile duct cancer using intraductal ultrasonography. Endoscopy 1995; 27: 573-578 II-2
44 Tamada K, Ido K, Ueno N et al.: Assessment of hepatic artery invasion by bile duct cancer using intraductal ultrasonography. Endoscopy 28: 579-583 II-2
45 Pellegata S, Sessa F, Renaoult B et al. K-ras and p53 gene mutations in pancreatic cancer: ductal and non-ductal tumors progress through different genetic lesions. Cancer Res 1994; 54: 1556-1560 II-2
46 Itoi-T, Takei-K, Shinohara Y et al. K-ras codon 12 and p53 mutations in biopsy specimens and bile from biliary tract cancers. Pathoe Int 1999, 49: 30-37 II-2

Diagnostische Wertigkeit und Komplikationen:

47 Pasanen PA, Partanen KP, Pikkarainen PH et al. A comparison of ultrasound, computed tomography, and endoscopic retrograde cholangiopancreaticography in the differential diagnosis of benign and malignant jaundice and cholestasis. Eur J Surg 1993; 159: 223-229 II-1
48 Hall-Craggs MA, Allen CM, Owens CM et al. MR cholangiography: clinical evaluation in 40 cases. Radiology 1993; 189: 423-427 II-2
49 Tittobello A. Diagnosis and prevention of post-ERCP pancreatitis. Endoscopy 1997; 29: 285-287
50 Gottlieb K, Sherman S: ERCP and endoscopic biliary shincterotomy-induced pancreatitis. Gastrointest Endosc Clin N Am 1998; 8: 87-115 III
51 Freeman Ml, Nelson DB, Disario JA et al. Risk factors for post-ERCP pancreatitis: a prospective multicenter study . Gastrointest Endosc 1999; 49: A 72 II-1

Palliative Therapie:

Papillotomie:

52 Freeman ML, Nelson DB, Sherman S et al. Complications of endoscopic biliary sphincerotomy. N Engl J Med 1996; 335: 909-918 II-2, A
53 Huibregtse K. Complications of endosocpic shincterotomy and their prevention. N Engl J Med 1996; 335: 961-963 III
54 Rollhauser C, Johnson M, Al-Kawas FH. Needle-knife papillotomy: a helpful and safe adjunct to endoscopic retrograde cholangiopancreaticography in a selected population. Endoscopy 1998; 30: 691-696 II-3, B
55 Kasmin FE, Cohen D, Batra S et al. Needle knife shincterotomy in a tertial referral center: efficacy and complications. Gastrointestinal Endosc 1996; 44: 48-53 II-2, B
56 Bruins Slot W, Schoemann MN, Disario JA et al. Needle knife sphincterotomy as a precut procedure: a retrospective evaluation of efficacy and complications. Endoscopy 1996; 28: 334-339 II-3, B
57 Foutch P: A prospective assessment of results for needle-knife papillotomy and standard endoscopic sphincterotomy. Gastrointest Endosc 1995; 41: 25-32 II-2, B
58 Mavrogiannis C, Liatsos C, Romanos A et al. Needle knife fistulotomy versus needle-knife precut sphincterotomy for the treatment of common bile duct stones. Gastrointest Endosc 1999; 50: 334-339 I-2, A
59 Rabenstein T, Ruppert T, Schneider HAT et al: Benefits and risks of needle-knife papillotomy. Gastrointest Endosc 1997; 46: 207-211 II-3, B
60 O`Connor HJ, Bhutta AS, Redmond PL et al. Suprapapillary fistulosphincterotomy at ERCP: a prospective study. Endoscopy 1997; 29: 266-270 II-2, A
61 Goff JS. Long-term experience with the transpancreatic sphincter pre-cut approach to biliary sphincterotomy. Gastrointest Endosc 1999; 50: 642-645 II-3, B
62 Baillie J: Needle knife papillotomy revisited. Gastrointest Endosc 1997; 46: 282-284 III

Endoprothese:
63 Raikar GV, Melin MM, Ress A et al. Cost-effectiv analysis of surgical palliation versus endosocpic stenting in the management of unresectable pancreatic cancer. Ann Surg Oncol 1996; 3: 470-475 II-3, B
64 Smith AC, Dowsett JF, Russell RCG et al. Randomized trial of endoscopic stenting versus surgical bypass in malignant low bile duct obstruction. Lancet 1994, 344: 1655-1660 I-2, A
65 Speer AG, Cotton PB, Russell RC et al. Randomized trial of endoscopic versus percutaneous stent insertion in malignant obstructive jaundice. Lancet 1987; 2: 57-62 I-2, A
66 Soehendra N, Reynders-Frederix V. Palliative Gallengangsdrainage. Eine neue Methode zur endoskopischen Einführung eines inneren Drains. Dtsch Med Wschr 1979; 104: 206-207 III
67 Hagenmüller F, Soehendra N. Non-surgical biliary drainage. Clinics in Gastroenterology 1983; 12: 297-316 III
68 Bismuth H, Nakache R, Diamond T. Management strategies in resection for hilar cholangiocarcinoma. Ann Surg 1992, 215: 31-38 II-3, B
69 Ducreux M, LiguoryCL, Lefebre F et al. Management of malignant hilar biliary obstruction by endoscopy. Dig Dis Sci 1992, 37: 778-783 II-3, B
70 Van Someren RNM, Benson MJ, Glynn MJ et al. A novel technique for dilating difficult malignant biliary strictures during therapuetic ERCP. Gastrointest Endosc 1996; 43: 495-498 III
71 Costamagna G, Mutignani M, Rotondano G et al. Hydrophilic hydromer coated polyurethreane stents versus uncoated stents in malignant biliary obstruction: a randomized trial. Gastrointest Endosc 2000; 51: 8-11 I-2, A
72 Teruzzi V, Comin U, DeGrazia F et al. Prospective randomized trial comparing Tannenbaum Teflon and standard polyethylene stents in distal malignant biliary stenosis. Gastrointest Endosc 2000; 51: 23-27 I-2, A
73 Van Berkel AM, Boland C, Redekop WK et al. A prospective randomized trial of Teflon versus polyethylene stents for distal malignant biliary obstruction. Endoscopy 1998; 30: 681-686 I-2, A
74 Martin DF, Frost R, Sheridan M et al. A prospective randomized trial comparing 10 Fr Tannenbaum stents with 10 Fr Cotton-Leung stents in patients with malignant common duct strictures. Endoscopy 1997; 29: E51 I-2, A
75 Pederson FM, Lassen AT, Schaffalitzky de Muckadell OB. Placement of stents above or across the sphincter of Oddi: a randomised controlled trial. Endoscopy 1996; 28: S 37 I-2, A
76 Barrioz T, Ingrad P, Besson I et al. Randomized trial of prevention of biliary stent occlusion by ursodeoxycholic acid plus norfloxacin I-2, A
77 Luman W, Cull A, Palmer KR. Quality of life in patients stented for malignant biliary obstructions. Eur J Gastroenterol Hepatol 1997, 9: 481-484 II-1
78 Ballinger AB, McHugh M, Catnach SM et al. Symptom relief and quality of life after stenting for malignant bile duct obstruction. Gut 1994, 35: 467-470 II-2
79 Deviere J, Baize M, de Tour J et al. Long-term follow-up of patients with hilar malignant stricture treated by endoscopic internal biliary drainage. Gastrointest Endosc 1988; 34: 95-101 II-3, B
80 Wiersema MJ, Wiersema LM. Endosonography-guided celiac plexus neurolysis. Gastrointest Endosc 1996; 44: 656-662 II-2, B
81 Harrison MA, Hamilton JW. Palliation of pancreatic cancer pain by endoscopic stent placement. Gastrointest Endosc 1989; 35: 443-445 III
82 Costamagna G, Gabbrielli A, Mutignani M et al. Treatment of obstructive pain by endoscopic drainage in patients with pancreatic head carcinoma. Gastrointest Endosc 1993; 39: 774-777 II-2, B
83 Costamagna G, Alevras P, Palladino F et al. Endoscopic pancreatic stenting in pancreas cancer. Can J Gastroenterol 1999; 13: 481-487 III

Metallstents:
84 Davids PHP, Groen AK, Tytgat GN et al. Randomized trial of self-expanding metal stents versus polyethylen stents for distal malignant biliary obstruction. Lancet 1992, 340: 1488 – 1492 I-2, A
85 Shim CS, Lee YH, Cho YD et al. Preliminary results of a new covered biliary metal stent for malignant biliary obstruction. Endoscopy 1998; 30: 345-349 II-3, B
86 Lammer J, Hausegger KA, Fluckiger F et al. Common bile duct obstruction due to malignancy: treatment with plastic versus metal stents. Radiology 1996; 201: 167-172 I-2, A
87 Schmassmann A, Vonguntern E, Knuchel J et al. Wallstent versus plastic stents in malignant biliary obstruction: effects of stent patency of the first and second stent on patient compliance and survival. Am J Gastroenterol 1996; 91: 654-659 II-3, C
88 Peters RA, Williams SG, Lombard M et al. The management of high-grade hilar strictures by endoscopic insertion of self-expanding metal endoprostheses. Endoscopy 1997; 29: 10-16 II-2, C
89 Adam A, Chetty N, Roddie M et al. Self-expandable stainless steel endoprostheses for treatment of malignant bile duct obstruction. AM J Roentgenol 1991; 156: 321-325 II-3, C

90 Neuhaus H, Gottlieb K, Classen M. The stent through wire mesh technique for complicated biliary strictures. Gastrointest Endosc 1993; 39: 553-556 III, B
91 Silverman W, Slivka A. New technique for bilateral metal mesh stent insertion to treat hilar cholangiocarcinoma. Gastrointest Endosc 1996; 43: 61-63 III
92 Knyrim K, Wagner HJ; Pausch J et al. A propsective, randomized, controlled trial of metal stents for malignant obstruction of the common bile duct. Endoscopy 1993; 25: 207-212 I-2, A
93 Prat F, Chapat O, Ducot B et al. A randomized trial of endoscopic drainage methods for inoperable malignant strictures of the common bile duct. Gastrointest Endosc 1998, 47: 1-7 I-2, A
94 Tham TCK, Carr Locke DL, Vandervoort J et al. Management of occluded biliary Wallstents. Gut 1998; 42: 703-707 II-3, B
95 Feretis C, Benakis P, Dimopoulos C et al. Palliation of malignant gastric outlet obstruction with self-expanding metal stents. Endoscopy 1996, 28: 225-228 II-3, B
96 Nevitt AW, Vida F, Kozarek RA et al. Expandable metallic prostheses for malignant obstruction of gastric outlet and proximal small bowel. Gastrointest Endosc 1998; 47: 271-276 II-2, B
97 Yates MR, Morgan DE, Baron TH. Palliation of malignant gastric and small intestinal strictures with self-expandable metal stents. Endoscopy 1998; 30: 266-272 II-2, B

Intraluminale Bestrahlung:

98 Tsujino K, Landry JC, Smith RG et al. Definitive radiation therapy for extrahepatic bile duct carcinoma. Radiology 1995; 196: 275-280 II-3, B
99 Leung JT, Kuan R. Intraluminal brachytherpay in the treatment of bile duct carcinomas. Australas Radiol 1997; 41: 151-154 II-3, C
100 Bowling TE, Galbraith SM, Hatfield ARW et al. A retrospective comparison of endoscopic stenting alone with stenting and radiotherapy in non-resectable cholangiocarcinoma. Gut 1996; 39: 852-855 II-3, B

Photodynamische Therapie:

101 Foote C . Definition of type I and type II photosensitized oxidation. Photochem Photobiol 1991; 54: 659 II-3
102 Fingar VH, Wiemann TJ. Studies on the mechanism of photodynamic therapy induced tumor destruction. Proc. SPIE: Photodynamic Therapy mechanism II. 1990; 1203: 168-177 II-3
103 Henderson BW, Donovan JM. Release of prostaglandin E2 from cells by photodynamic treatment in vitro. Cancer Res 1989; 49: 6869-6890 II-3
104 Nseyo UO, Whalen RK, Duncan MR et al. Urinary cytokines following photodynamic therapy of bladder cancer. A preliminary report. Urology 1990; 36: 167-171 II-3
105 Mc Caughan JS, Mertens BF, Cho Chet et al. PDT to treat tumors of the extrahepatic biliary ducts. Arch Surg 1991; 126: 111-113 II-2, B
106 Ortner MA, Liebetruth J, Schreiber ST et al. Photodynamic therapy of non-resectable cholangiocarcinoma. Gastroenterol 1998; 114: 536-542 II-1, B
107 Ortner MA: Photodynamic therapy of cholangiocarcinoma cancer. Gastrointest Endosc Clin N Am 2000; 10 (3): 481-486 III
108 Berr F, Wiedmann M, Tannapfel A et al. Photodynamic therapy for advanced bile duct cancer: Evidence for improved palliation and extended survival. Hepatology 2000; 31: 291-298 II-1, B
109 Zoepf TH, Jakobs R, Arnold J et al. Photodynamic therapy (PDT) for palliation of non-resectable bile duct cancer – first results with a new diode laser system. Gastroenterol 1999; 116: A 536 II-1, B
110 Rogowska A, Whitelaw DE, Lees WR et al. Photodynamic therapy for palliation of unresectable pancreatic cancer. Gastroenterology 1999; 116: A 1159 II-2, B

Empfehlungen zum Einsatz endoskopisch palliativer Verfahren beim Gallengangs- und Pankreaskarzinom.

1. Indikation zur ERCP

- Indikationen zur ERC sind cholestatischer Ikterus, erhöhte Tumormarker und unklare Gewichtsabnahme, OP-Vorbereitung bei Tumoren der Gallenwege oder des Pankreas, geplante endoskopische Therapie, differentialdiagnostische Abgrenzung maligner versus benigner Erkrankungen des Pankreas und der Gallenwege (Evidenzgrad III C).

2. Diagnostische Techniken

- Neben der ERCP können die Aspirationszytologie von Gallen- oder Pankreassaft, die Bürstenzytologie und die Zangenbiopsie eingesetzt werden. Die besten Ergebnisse werden durch eine Kombination der verschiedenen Techniken erreicht (Evidenzgrad II-2 B).
- Eine Cholangio- oder Pankreatikoskopie sowie der intraluminale Ultraschall können zusätzlich zur Klärung der Diagnose beitragen (Evidenzgrad II-2 B).

3. Palliative Therapiemöglichkeiten

- Eine Papillotomie sollte nur erfolgend, sofern sie für geplante diagnostische (Choledocho- oder Pankreatikoskopie, intraduktaler Ultraschall) oder therapeutische Maßnahmen (Stenteinlage, Brachytherapie, PDT) erforderlich ist (Evidenzgrad III C).
- Die Einlage von Endoprothesen sollte wegen der – relativ zu anderen Verfahren – geringen Morbidität und Mortalität primär endoskopisch erfolgen. Bei Versagen dieser Methode kann eine perkutan Sondierung oder eine chirurgische Intervention notwendig sein (Evidenzgrad I-2 B).
- Selbstexpandierende Metallstents weisen möglicherweise eine geringere Reokklusionsrate auf und sollten bei ausgewählten Patienten zum Einsatz kommen (Evidenzgrad II-3 B).
- Die intraluminale Bestrahlung von Gallengangsstenosen oder die Photodynamische Therapie sind bei ausgewählten Patienten eine zusätzliche therapeutische Option (Evidenzgrad II-3 B).