Aus der Klinik für Gastroenterologie und Endokrinologie
(Kommissarischer Direktor Prof. Dr. med. T. Sauerbruch)
im Zentrum Innere Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

Therapiestrategien bei Patienten mit cholangiozellulärem Karzinom an der Universitätsmedizin Göttingen: Eine retrospektive Analyse von Therapieergebnissen und Überlebenszeiten

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät
der Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von
Ina Gaudig
aus
Berlin

Göttingen 2013

Dekan:	Prof. Dr. rer. nat. H. K. Kroemer
1. Berichterstatter:	Prof. Dr. Harald Schwörer
2. Berichterstatter/in:	PD Dr. Thomas Lorf
3. Berichterstatter/in:	Prof. Dr. Margarete Schön

Tag der mündlichen Prüfung: 02.07.2014

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis V
1. Einleitung 7
1.1 Epidemiologie, Therapie und Diagnostik des cholangiozellulären Karzinoms 7
1.1.1 Epidemiologie des cholangiozellulären Karzinoms 7
1.1.2 Ätiologie und Risikofaktoren des cholangiozellulären Karzinoms 8
1.1.3 Anatomische Klassifikation des cholangiozellulären Karzinoms 11
1.1.4 Pathologie des cholangiozellulären Karzinoms 11
1.1.5 Klinik des cholangiozellulären Karzinoms bei Erstdiagnose 12
1.1.6 Diagnose des cholangiozellulären Karzinoms 13
1.1.7 Tumorstaging des cholangiozellulären Karzinoms 16
1.1.8 Therapiemöglichkeiten bei cholangiozellulären Karzinomen 20
1.2 Fragestellung 28
2. Material und Methoden 29
2.1 Patientenkollektiv und Datenerhebung 29
2.2 Statistische Methoden 30
3. Ergebnisse 32
3.1 Geschlecht 32
3.2 Alter 32
3.3 Body-Mass-Index (BMI) 32
3.4 Vorerkrankungen 33
3.5 Risikofaktoren 35
3.6 Klinik bei Erstdiagnose 36
3.7 Bildgebende Verfahren zur Diagnose des cholangiozellulären Karzinoms 36
3.7.1 Sonographie 37
3.7.2 Computertomographie 38
3.7.3 Endoskopisch retrograde Cholangiopankreatikographie (ERCP) 39
3.7.4 Magnetresonanztomographie (MRT) 39
3.7.5 Magnetresonanz-Cholangiopankreatikographie (MRCP) 40

3.7.6 Endoskopischer Ultraschall (EUS) 40
3.7.7 Internistische Minilaparoskopie 40
3.7.8 Staginguntersuchungen 40
3.7.9 Laborparameter bei Erstdiagnose 41
3.8 Lokalisation des Primärtumors 43
3.9 Histologie des Primärtumors 44
3.10 Differenzierungsgrad 47
3.11 Metastasen 49
3.12 Therapieverfahren 52
3.12.1 Kurativer Therapieansatz 52
3.12.2 Lokale Ausbreitung des Tumors 53
3.12.3 Rezidiv 55
3.13 Palliative Therapieverfahren 55
3.13.1 Gallengangdrainage 55
3.13.2 Chemotherapie bei Patienten mit palliativem Therapieansatz 56
3.14 Überlebenszeiten 61
4. Diskussion 70
5. Zusammenfassung 95
6. Literaturverzeichnis 97
Veröffentlichung 118

Abkürzungsverzeichnis

AFP	Alpha Fetoprotein
AJCC/UICC	American Joint Commitee on Cancer/ Union for International Cancer Control
ALT	Alanin-Aminotransferase
AP	Alkalische Phosphatase
AST	Aspartat-Aminotransferase
BMI	Body-Mass-Index
CA 19-9	Carbohydrate-Antigen 19-9
CA 125	Cancer-Antigen 125
CCC	cholangiozelluläres Karzinom
CEA	Karzinoembryonales Antigen
CK 7	Zytokeratin 7
CK 19	Zytokeratin 19
CT	Computertomographie
ECCC	extrahepatisches cholangiozelluläres Karzinom
EGFR	Epidermaler Wachstumsfaktor
ERCP	endoskopisch retrograde Cholangiopankreatikographie
EUS	endoskopischer Ultraschall (Endosonographie)
FA	Familienanamnese
FDG-PET	Fluor-Desoxy-Glukose-Positronenemissionstomographie
5-FU	5-Fluorouracil
G	Differenzierungsgrad
γ-GT	Gamma-Glutamyltransferase
GBC	Gallenblasenkarzinom
Gy	Gray
HCC	hepatozelluläres Karzinom
ICCC	intrahepatisches cholangiozelluläres Karzinom
JÜL	Jahresüberleben
k.A.	keine Angaben
KI	Konfidenzintervall
LK	Lymphknoten
M	Fernmetastasenstatus
MRCP	Magnetresonanz-Cholangiopankreatikographie
MRT	Magnetresonanztomographie
N	Lymphknotenstatus
n	Anzahl
o.	oder

PET/PET-CT	Positronenemissionstomographie/-Computertomographie
PSC	primär sklerorisierende Cholangitis
PTC	perkutane transhepatische Cholangiographie
Quick	Prothrombinzeit
SD	Standardabweichung
SIRT	selektive interne Radiotherapie
T	Tumorstadium
TACE	transarterielle Chemoembolisation
UAW	unerwünschte Arzneimittelnebenwirkung
ÜLZ	Überlebenszeit
u.	und
vs.	versus
wg.	wegen

1. Einleitung

Das folgende Kapitel beschäftigt sich mit den Grundlagen des cholangiozellulären Karzinoms (CCC).

1.1 Epidemiologie, Therapie und Diagnostik des cholangiozellulären Karzinoms

Gallenblasenkarzinome (GBC) und Gallengangskarzinome sind seltene, bösartige Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts. Man unterscheidet die intrahepatischen cholangiozellulären Karzinome (ICCC), welche von den intrahepatischen Gallengängen ausgehen, von den extrahepatischen cholangiozellulären Karzinomen (ECCC), welche von den extrahepatischen Gallengängen ausgehen (Aljiffry et al. 2009).

1.1.1 Epidemiologie des cholangiozellulären Karzinoms

Das CCC ist mit einem Anteil von 3% der fünft häufigste Tumor des Gastrointestinaltrakts (Farhat et al. 2008) und nach dem hepatozellulären Karzinom (HCC) der häufigste Tumor der Leber (Yoon & Gores 2003). Die Inzidenz der Erkrankung variiert von Land zu Land und ist vor allem für das ICCC weiterhin steigend (Sandhu & Roberts 2008). In Ländern wie China und Südafrika, in denen das HCC endemisch ist, macht das CCC nur einen kleinen Teil der Lebererkrankungen aus. In Ländern, in denen das HCC selten ist, tritt das CCC in seiner Inzidenz häufiger auf (Okuda et al. 2002a).

Wie in der Abbildung 1 veranschaulicht, erkranken Männer 1,2- bis 2,7-mal häufiger an Gallengangskarzinomen als Frauen (Chalasani et al. 2000; Leelawat et al. 2012; Shin et al. 1996), während Frauen 2- bis 6-mal häufiger von GBC betroffen sind (Misra et al. 2003; Witjes et al. 2012). Das mittlere Erkrankungsalter liegt zwischen dem 60. und 70. Lebensjahr (Talreja & Kahaleh 2010).

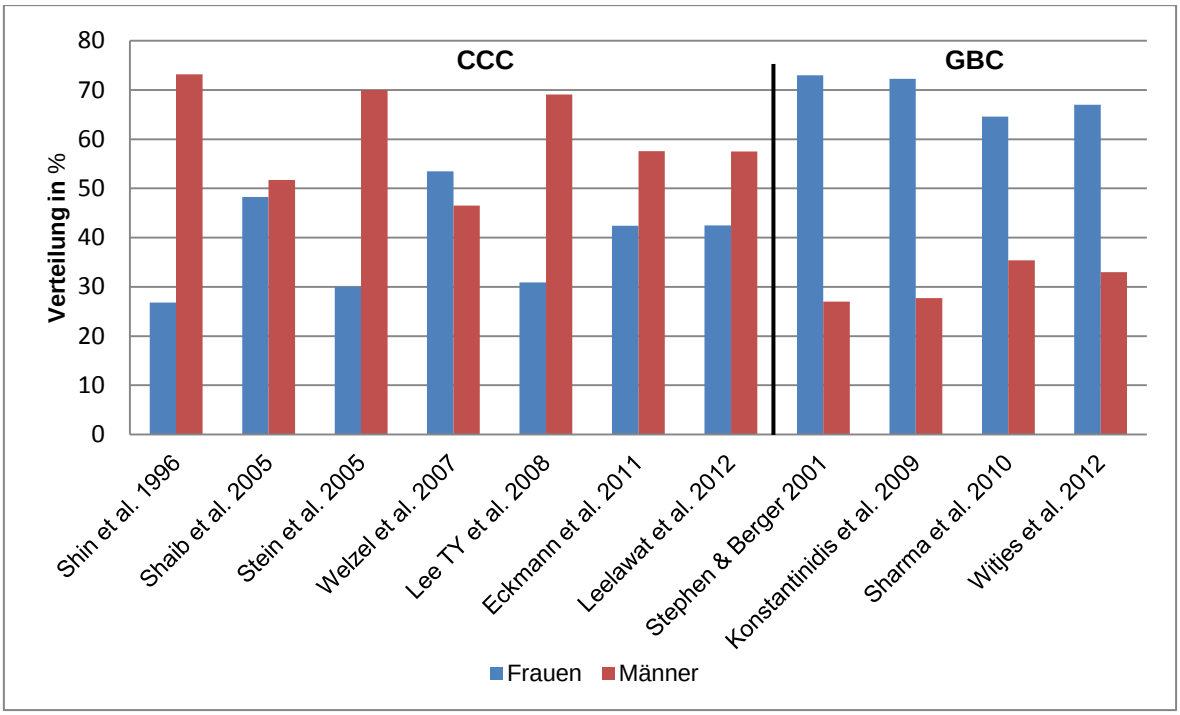

Abbildung 1: Übersicht der Geschlechterverteilung verschiedener Studien für CCC u. GBC

1.1.2 Ätiologie und Risikofaktoren des cholangiozellulären Karzinoms

CCC treten bevorzugt bei Patienten mit chronischen Entzündungen der Gallenwege auf und können mittlerweile mit einigen Risikofaktoren assoziiert werden.

Die primär sklerorisierende Cholangitis (PSC) stellt einen der wichtigsten Risikofaktoren für die Entstehung des CCC dar (Chalasani et al. 2000). Es handelt sich um eine progressiv verlaufende Erkrankung, die sich vorwiegend im 4. Lebensjahrzehnt manifestiert und bevorzugt beim männlichen Geschlecht auftritt (Boberg et al. 2002; Burak et al. 2004; De Valle et al. 2012). Circa 5 bis 36% der Patienten erkranken im Verlauf an einem CCC (Burak et al. 2004). Gegenüber der Normalbevölkerung ist das relative Risiko für die Entwicklung eines CCC um den Faktor 868 erhöht (De Valle et al. 2012). Weiterhin leiden 58 bis 72% der Patienten mit PSC an einer Colitis ulcerosa und 7 bis 15% an einem Morbus Crohn (Broomé et al. 1996; Feldstein et al. 2003). Beide Erkrankungen haben als eigenständiger Risikofaktor einen signifikanten Einfluss auf die Ausbildung des CCC, welches bei diesen Patienten 2,2- bis 4,6-fach häufiger auftritt als in der gesunden Kontrollgruppe (Shaib et al. 2005; Welzel et al. 2007).

Eine chronische Cholezystitis führt über einen längeren Zeitraum zu der Entstehung einer Porzellangallenblase. Ohne chirurgische Intervention entwickelt sich mit einer Inzidenz von 0 bis 15% ein GBC (Khan ZS et al. 2011; Stephen & Berger 2001). Das relative Risiko, ein GBC zu entwickeln, ist 13,9-mal höher als bei Patienten ohne Verkalkungen in der Gallenblasenwand (Stephen & Berger 2001).

Darüber hinaus ist eine Cholezystolithiasis mit GBC assoziiert. Das relative Risiko steigt proportional zur Steingröße. Es ist bei Gallenblasensteinen unter 3 cm 2- bis 4-fach und bei Gallenblasensteinen über 3 cm um das 10-fache erhöht (Misra et al. 2003). Betrachtet man diesbezüglich die Choledocholithiasis, so ergibt sich ein 4- bis 24-fach erhöhtes Risiko, an einem CCC zu erkranken (Shaib et al. 2005, Welzel et al. 2007).

Ein weiterer Risikofaktor ist die pankreatikobiliäre Maljunktion, bei der sich der Ductus pancreaticus außerhalb des Duodenums mit dem Gallengang vereint. Der dadurch bedingte Rückfluss der Pankreasenzyme in die Gallengänge führt zu einer chronisch inflammatorischen Reaktion, die präkanzeröse Veränderungen hervorrufen kann (Misra et al. 2003). Die Inzidenz für die Ausbildung eines CCC beträgt 18,5% mit einer Steigerung des relativen Risikos um den Faktor 285 (Funabiki et al. 2009).

Choledochuszysten stellen einen weiteren eigenständigen Risikofaktor dar (Tyson & El-Serag 2011). Die Lebenszeitinzidenz für die Entwicklung eines CCC steigt von 1,3% zwischen dem 21. bis 30. Lebensjahr auf 23,5% zwischen dem 71. bis 80. Lebensjahr (Lee SE et al. 2011). Gegenüber der gesunden Bevölkerung tritt das CCC bei Patienten mit Choledochuszysten 10- bis 50-mal häufiger auf (Lee TY et al. 2008; Tyson & El-Serag 2011).

In Südostasien kommt es durch Parasiten zu einem bevorzugten Auftreten von CCC. Zu den wichtigsten Erregern zählen Opisthorchis viverrini und Clonorchis sinensi (Sithithaworn et al. 1994). Circa 30 Millionen Menschen sind in Asien mit diesen Erregern infiziert. Die Aufnahme erfolgt über rohen Fisch (Aljiffry et al. 2009). Die Prävalenz für die Entstehung eines CCC steigt von 0,2 bis 0,7 pro 100.000 Einwohner ohne Infektion auf 84,6 pro 100.000 Einwohner in Gebieten, in denen die Erreger endemisch sind, wie z.B. Thailand (Lim et al. 2011). Es ergibt sich ein 2,7- bis 27-fach erhöhtes Risiko gegenüber nicht infizierten Personen (Shin et al. 1996; Stain et al. 1995; Tyson & El-Serag 2011).

Überdies kommt es, vor allem in Südostasien, zu intrahepatischen Gallensteinen, die eine Cholangitis hervorrufen und die Gefahr, an einem ICCC zu erkranken, um den Faktor 50 steigern (Lee TY et al. 2008; Okuda et al. 2002a).

Auch kongenitale Gallengangerkrankungen, wie zum Beispiel das Caroli-Syndrom, gehen mit einem erhöhten Risiko einher (Kuang & Wang 2010). Es handelt sich um eine autosomal-rezessive Erbkrankheit, die zu zystischen Erweiterungen der Gallengänge und zu einer Fibrosierung der Leber führt (Lefere et al. 2011). Die Inzidenz für die Entwicklung von malignem Gewebe beträgt 10 bis 20% (Kuang & Wang 2010). Das Erkrankungsrisiko für das CCC ist 100-mal höher als in der normalen Population (Steinbruck et al. 2011).

Bei der biliären Papillomatose kommt es zu multiplen papillären Adenomen, die sich in jedem Teil der Gallengänge ausbilden können (Ludwig et al. 2010). Es handelt sich um eine Neoplasie mit hoher Entartungstendenz (Vassiliou et al. 2006). Eine maligne

Transformation in ein CCC findet in 41 bis 83% der Fälle statt (Braeye & Vanheste 2010; Lam et al. 1996; Lee SS et al. 2004).

Des Weiteren spielen zahlreiche Stoffe sowie Chemikalien, wie Asbest, Nitrosamine, Radon, Radionukleotide und das Kontrastmittel Thorotrast, als Karzinogene bei der Entstehung des CCC eine Rolle (Kuang & Wang 2010). Thorotrast ist ein Kontrastmittel, welches in den Jahren von 1920-1950 eingesetzt wurde (Imai et al. 1988). Es hat eine lange Halbwertzeit und erhöht das Risiko, an einem CCC zu erkranken, um den Faktor 300 (Tyson & El-Serag 2011).

Chronische Hepatits B und C Infektionen spielen bei der Entstehung des ICCC eine weitere Rolle. Eine Erhöhung des Erkrankungsrisikos um das 5-fache im Rahmen einer chronischen Hepatitis C Infektion (Shaib et al. 2005) und um das 2,3-fache für Patienten mit einer chronischen Hepatitis B Infektion (Lee TY et al. 2008) wird in der Literatur geschildert.

Einen weiteren Einfluss auf die Entstehung des ICCC hat die Leberzirrhose (Shaib et al. 2007). Die Gefahr, ein ICCC zu entwickeln, ist 13,6- bis 75,9-mal höher als in der Normalbevölkerung (Lee TY et al. 2008; Shaib et al. 2005; Welzel et al. 2007).

Überdies wird ein signifikanter Einfluss auf die Entstehung von CCC bei Patienten mit vorbestehendem Diabetes mellitus beschrieben. Gegenüber der gesunden Kontrollgruppe ergibt sich ein 2- bis 3,2-fach erhöhtes Risiko, an einem CCC zu erkranken (Lee TY et al. 2008; Shaib et al. 2005).

Der jahrelange und vermehrte Alkoholkonsum führt ebenfalls zu einer erhöhten Inzidenz der CCC. Bei dieser Patientengruppe tritt das CCC 2- bis 19-mal häufiger auf (Kuper et al. 2001; Welzel et al. 2007).

Trotz der zahlreichen belegten und bekannten Risikofaktoren sind bei vielen Patienten, die an einem CCC erkrankt sind, keine Risikofaktoren zu identifizieren (Chahal & Baron 2005). Die Tabelle 1 fasst die oben genannten Risikofaktoren mit der jeweiligen Risikoerhöhung nochmals zusammen.

Tabelle 1: Risikofaktoren und das jeweilige erhöhte Risiko, an einem CCC zu erkranken

Risikofaktor	Faktor Erkrankungsrisiko	Referenz
PSC	868	(De Valle et al. 2012)
Chronisch inflammatorische Darmerkrankungen	2,2-4,6	(Shaib et al. 2005; Welzel et al. 2007)
Porzellangallenblase	13,9	(Stephen & Berger 2001)
Cholezystolithiasis	2-10	(Misra et al. 2003)
Choledocholithiasis	4-24	(Shaib et al. 2005; Welzel et al. 2007)
Pankreatikobiliäre Maljunktion	285	(Funabiki et al. 2009)
Choledochuszysten	10-50	(Lee TY et al. 2008; Tyson & El-Serag 2011)
Ophisthorchis viverrini, Clonorchis sinensi	4-27	(Stain et al. 1995; Tyson & El-Serag 2011)
Hepatolithiasis	50	(Lee TY et al. 2008)
Caroli-Syndrom	100	(Steinbruck et al. 2011)
Thorotrast	300	(Aljiffry et al. 2009)
Chronische Hepatitis C Infektion	5	(Shaib et al. 2005)
Chronische Hepatitis B Infektion	2,3	(Lee TY et al. 2008)
Leberzirrhose	13,6-75,9	(Lee TY et al. 2008; Welzel et al. 2007)
Diabetes mellitus	3,2	(Lee TY et al. 2008; Shaib et al. 2005)
Alkoholabusus	2-19	(Kuper et al. 2001; Welzel et al. 2007)

1.1.3 Anatomische Klassifikation des cholangiozellulären Karzinoms

Anatomisch unterscheidet man das GBC, das ICCC, welches sich entlang der intrahepatischen Gallengänge ausbreitet und das ECCC, welches sich entlang der Gallengänge des Ligamentums hepatoduodenale bis zur Ampulla Vateri ausbreitet. Das ECCC kann weiter unterteilt werden in einen distalen und in einen hilären Klatskin-Tumor (Sandhu & Roberts 2008). Der Klatskin-Tumor wurde erstmals 1965 als ein Adenokarzinom der Gabel des Ductus hepaticus communis beschrieben (Klatskin 1965).
Bei 40% der CCC handelt es sich um Klatskin-Tumore, 28% sind distale ECCC mit Befall der Ampulla Vateri, 24% der Tumore sind intrahepatisch lokalisiert und 8% im Bereich der Gallenblase (Lee YG et al. 2011).

1.1.4 Pathologie des cholangiozellulären Karzinoms

Sowohl das Epithel der Gallengänge als auch das Epithel der Gallenblase sind in der Lage, sich über Jahrzehnte in malignes Gewebe zu transformieren (Kuang & Wang 2010). Circa 90 bis 95% der CCC sind gut bis mäßig differenzierte Adenokarzinome. Andere, sehr seltene, histologische Typen sind das adenosquamöse Karzinom, das kleinzellige

Karzinom, das Leiomyosarkom, das papilläre Karzinom und das Zystadenokarzinom (Kuang & Wang 2010).

Zur Unterscheidung des CCC vom HCC und von sekundären Lebertumoren erfolgt neben den klinisch-radiologischen und den histologischen Untersuchungen eine immunhistochemische Analyse der Gewebeprobe (Porcell et al. 2000).

Zur Abgrenzung des HCC von Adenokarzinomen kann der Antikörper MOC31 verwendet werden (Al-Muhannadi et al. 2011). Dieser monoklonale Antikörper führt bei 93 bis 100% der Adenokarzinompräparate zu einer positiven Immunreaktion (Porcell et al. 2000), während die HCC auf den Antikörper MOC31 nicht reagieren (Al-Muhannadi et al. 2011; Porcell et al. 2000).

Die immunhistochemische Unterscheidung des HCC vom CCC erfolgt unter Zuhilfenahme des Antikörpers HepPar1. Dieser führt bei den HCC zu starken Immunreaktionen, während die Präparate des CCC nur selten oder gar nicht darauf reagieren (Al-Muhannadi et al. 2011; Leong AS et al. 1998; Park HS et al. 2011).

Weitere wichtige Marker für die Diagnose des CCC sind das Zytokeratin 7 (CK 7) und das Zytokeratin 19 (CK 19). CK 19 wird in den duktalen Epithelien der Gallengänge, des Pankreas und der Nierentubuli gebildet und wird zudem von den Tumorzellen des CCC exprimiert (Leelawat et al. 2012). Eine positive Immunreaktion erfolgt bei 45 bis 100% der histologischen Präparate des CCC (Al-Muhannadi et al. 2011; Leelawat et al. 2012; Leong AS et al. 1998; Park HS et al. 2011; Yu XH et al. 2011), während lediglich 12,5 bis 13,6% der HCC auf diesen immunhistochemischen Marker reagieren (Al-Muhannadi et al. 2011; Leong AS et al. 1998). Vergleichbare Ergebnisse werden für den Marker CK 7 beschrieben (Al-Muhannadi et al. 2011; Park HS et al. 2011; Porcell et al. 2000). Die Tabelle 2 fasst die Ergebnisse der immunhistochemischen Untersuchung zusammen.

Tabelle 2: Immunreaktion immunhistochemischer Marker bei CCC, HCC u. sekundären Lebertumoren

Lokalisation	CK 19	CK 7	MOC31	HepPar 1
CCC	45-100% (1)(3)	62-100% (1)(5)	93% (6)	0-13% (1)(4)
HCC	13-14% (1)(4)	9-31% (2)(6)	0% (6)	82-94% (1)(4)
Lebermetastase	77-87% (1)(4)	33-56% (1)(6)	100% (6)	0% (1)(4)

Referenzen: (1) Al-Muhannadi et al. 2011 (2) Chu et al. 2000 (3) Leelawat et al. 2012 (4) Leong AS et al. 1998 (5) Park HS et al. 2011 (6) Porcell et al. 2000

1.1.5 Klinik des cholangiozellulären Karzinoms bei Erstdiagnose

Die klinischen Symptome bei Erstdiagnose sind unspezifisch und treten erst in fortgeschrittenen Tumorstadien auf. Zu den Krankheitszeichen zählen Übelkeit, Oberbauchschmerzen, allgemeine körperliche Schwäche und Gewichtsverlust. Bei Verschluss des Ductus choledochus durch Tumorinfiltration kann es zu einem schmerzlosen Ikterus, Pruritus, dunklem Urin und hellem Stuhl kommen (Miyakawa et al.

2008). Die Häufigkeiten der unterschiedlichen Symptome bei Erstdiagnose werden in der Tabelle 3 verdeutlicht.

Tabelle 3: Klinische Symptome der CCC bei Erstdiagnose nach Literaturangaben

Lokalisation (Referenzen)	Oberbauch-schmerzen	Übelkeit/ Erbrechen	Gewichts-verlust	Ikterus	Pruritus
GBC (2)	82%	68%	72%	44%	20%
CCC (1)	27%	k.A.	7%	46%	k.A.
CCC (3)	38%	k.A.	k.A.	7%	k.A.
ICCC (5)	24%	k.A.	49%	19%	k.A.
ECCC (4)	47%	12%	93%	100%	72%

Referenzen: (1) Chung MJ et al. 2011 (3) Singh et al. 2011 (5) Yedibela et al. 2009
(2) Misra et al. 2003 (4) Smith et al. 1994

1.1.6 Diagnose des cholangiozellulären Karzinoms

Die Diagnose des CCC erfolgt meist im fortgeschrittenen Stadium. Im Labor kann es bei Obstruktion der großen Gallengänge zum Anstieg der Cholestaseparameter, wie der Alkalischen Phosphatase (AP), der Gamma-Glutamyltransferase (γ-GT) und des Bilirubins, kommen. Bei einseitiger Obstruktion kann der Bilirubinanstieg ausbleiben (Uchiyama et al. 2011).

Der Tumormarker Carbohydrate-Antigen 19-9 (CA 19-9) ist unspezifisch, da er auch bei anderen Tumor- und gutartigen Lebererkrankungen mit Cholestase erhöht sein kann. Er dient indessen als guter Verlaufsparameter (Boberg & Schrumpf 2004). Insbesondere bei persistent ansteigendem Level sollte eine maligne Ursache ausgeschlossen werden, da ein CA 19-9-Wert von über 100 U/ml (Normwert: 55 U/ml) mit einer Sensitivität von 59% und einer Spezifität von 82% mit dem Vorhandensein eines CCC oder eines Pankreaskarzinoms assoziiert ist (Singh et al. 2011). Insgesamt zeigen 58 bis 76% der Patienten mit CCC einen Anstieg des CA 19-9 über den Normalwert (Chung MJ et al. 2011; Kim HJ et al. 2006; Saxena et al. 2010b). Darüber hinaus sind die erhöhten CA 19-9-Werte bei Erstdiagnose oftmals mit einer signifikanten Verschlechterung des Patientenüberlebens assoziiert (Chung MJ et al. 2011; Eckmann et al. 2011; Liu et al. 2010).

Des Weiteren können die Tumormarker Karzinoembryonales Antigen (CEA) und Cancer-Antigen 125 (CA 125) bei Patienten mit CCC erhöht sein und als Verlaufs- und Rezidivparameter dienen (Chen MF 1999). Das CEA ist ein Parameter, der sowohl beim CCC als auch bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen, Verletzungen der Leber, beim kolorektalen Karzinom und anderen Tumorerkrankungen pathologisch verändert sein kann. 17 bis 70% der Patienten mit CCC weisen erhöhte Werte auf (Khan SA et al.

2002; Miyakawa et al. 2008; Saxena et al. 2010b), während das CA 125 bei 40 bis 50% der Patienten mit CCC von der physiologischen Norm abweicht (Khan SA et al. 2002).

Die Sonographie ist die initiale Bildgebung bei Verdacht auf ein CCC. Es ist eine kostengünstige, nichtinvasive Methode zur Erfassung von Veränderungen in den Gallengängen und in der Leber (Nicolau & Biú 2004). ICCC, intrahepatische Metastasen und dilatierte Gallengänge lassen sich mit diesem Diagnoseverfahren gut darstellen (Choi et al. 2008). Die Unterscheidung der benignen von malignen Strukturen kann mit einer Sensitivität von 63 bis 80,8% und einer Spezifität von 50% erfolgen (Böhm et al. 2004; Guo et al. 2003). Ein Nachteil des transabdominellen Ultraschalls besteht darin, dass die Läsionen nicht genauer charakterisiert werden können und die Zuordnung zu einer bestimmten Tumorentität in der Regel nicht möglich ist (Nicolau & Biú 2004). Auch detaillierte Aussagen über extrahepatische, perihiläre und periampulläre Tumoren sind in der Regel eingeschränkt (Khan SA et al. 2002).

Die Computertomographie (CT) ist ein Verfahren, welches zur Diagnose, zum Staging und zur Überprüfung der Resektabilität eines CCC geeignet ist und in der Klinik häufig angewendet wird (Choi et al. 2008). Die Sensitivität zur Erfassung von CCC beträgt 71 bis 76%, während die Spezifität bei 44 bis 63% liegt (Böhm et al. 2004; Feydy et al. 1999; Kim MJ et al. 2010; Lee YG et al. 2011). Gute Resultate werden überdies bei der Detektion von portalvenösen Gefäßinfiltrationen (71,4 bis 94%) und von Gallengangsdilatationen (100%) erzielt (Feydy et al. 1999; Kim MJ et al. 2010). Des Weiteren eignet sich die CT zum Staging der CCC. Bei 77% der Patienten kann unter Zuhilfenahme dieses Verfahrens das Tumorstadium (T), bei 61 bis 63% der Lymphknotenstatus (N) und bei 78 bis 97% der Fernmetastasenstatus (M) radiologisch ermittelt werden (Kim MJ et al. 2010).

Die Magnetresonanztomographie (MRT) gibt Auskunft über die Anatomie von Gallengängen und Leber, über das lokale Ausmaß des Tumors, über Lebermetastasen und über den Gefäßstatus (Yoon & Gores 2003). Mit einer Sensitivität von 83% und einer Spezifität von 57% werden maligne von benignen Veränderungen unterschieden (Böhm et al. 2004). Des Weiteren können 73% der Gefäßinvasionen und 80% der Leberparenchyminfiltrationen richtig erkannt werden (Masselli et al. 2008). In Bezug auf die Detektion von Gefäßinfiltrationen ist die Sensitivität der MRT vergleichbar mit der Sensitivität der Angiographie (Manfredi et al. 2003).

Die Magnetresonanz-Cholangiopankreatikographie (MRCP) ist eine nichtinvasive Methode, die Aussagen über die Anatomie und das Ausmaß des CCC im Gallengangsystem erlaubt (Khan SA et al. 2007). Einschränkungen ergeben sich in der Beurteilung des extraduktalen Tumorverhaltens (Masselli et al. 2008). Maligne Veränderungen können mit einer Sensitivität von 81 bis 88% und einer Spezifität von 70

bis 95% von benignen Läsionen abgegrenzt werden (Park MS et al. 2004; Romagnuolo et al. 2003). In Kombination mit der MRT zeigt sich eine signifikante Verbesserung des präoperativen Stagings des CCC (Manfredi et al. 2003). Die Ausbreitung des Tumors im Gallengangsystem, der Befall von hepatischen Gefäßen und der Befall des Leberparenchyms können durch dieses kombinierte Verfahren veranschaulicht werden. Hilfreich kann dies bei der Bestimmung der Resektabilität des CCC sein (Choi et al. 2008).

Die endoskopisch retrograde Cholangiopankreatikographie (ERCP) und die perkutane transhepatische Cholangiographie (PTC) zählen zu den dynamischen Untersuchungen, die Auskunft über die Ausbreitung und die Lokalisation des Tumors im Gallengangsystem geben. Die Entscheidung über die Untersuchungsmethode wird in Abhängigkeit von der anatomischen Lage, dem Ausmaß der Raumforderung sowie der Expertise der jeweiligen Klinik im Zusammenhang mit dem entsprechenden bildgebenden Verfahren getroffen (Sandhu & Roberts 2008). Die Sensitivität der ERCP-Diagnostik für die Detektion von ECCC beträgt 74%, die Spezifität 70% (Park MS et al. 2004). Der Vorteil dieser Untersuchungen liegt in der Möglichkeit der Stenteinlage bei biliärer Obstruktion (Boberg & Schrumpf 2004) und in der Entnahme von Biopsien und Zytologien (Parnaby et al. 2008). Aufgrund des desmoplastischen Charakters der meisten CCC sind die Ergebnisse der Probebiopsien und der Zytologie allerdings eingeschränkt (Chahal & Baron 2005). Die Sensitivität der zytologischen Untersuchung wird in der Literatur mit 40 bis 47%, die der Biopsie mit 52 bis 67% angegeben (Domagk et al. 2002; Schoefl et al. 1997; Stewart et al. 2001). Eine signifikante Verbesserung der Sensitivität unter der Kombination von Biopsie und Zytologie konnte bisher nicht erzielt werden (Schoefl et al. 1997).

Unter Zuhilfenahme des endoskopischen Ultraschalls (EUS) kann die Lokalisation, das Ausmaß des Tumors und das Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen untersucht werden. Die Sensitivität dieser Untersuchung liegt zwischen 93 und 97%, die Spezifität zwischen 97 und 100% (Parnaby et al. 2008). Zudem sind während der Untersuchung Feinnadelaspirationen und Gewebebiopsien möglich (Ajiffry et al. 2009). Aufgrund der Gefahr der peritonealen Streuung ist bei Patienten mit kurativer Zielsetzung allerdings Vorsicht geboten (Sandhu & Roberts 2008).

Die Fluor-Desoxy-Glukose-Positronenemissionstomographie bzw. -CT (FDG-PET/PET-CT) ist eine nichtinvasive Methode, welche die vermehrte 18-Fluor-Desoxy-Glukoseaufnahme in neoplastischen Zellen sichtbar macht. Die Sensitivität der Untersuchung zur Abgrenzung von malignen gegenüber benignen Läsionen liegt bei 82 bis 92,3%, die Spezifität bei 92,9% (Böhm et al. 2004; Kluge et al. 2001). Einschränkungen ergeben sich bei der Erfassung von Lymphknotenmetastasen, die lediglich mit einer Sensitivität von 13,3% eruiert werden können, während

Fernmetastasen mit einer Sensitivität von 66% detektiert werden (Kluge et al. 2001). Kombiniert man die PET-Untersuchung mit der CT (PET-CT), kann die Sensitivität und Spezifität im Vergleich zur alleinigen CT (76% und 44%) auf 88% und 69% gesteigert werden (Lee YG et al. 2011). Im Rahmen der Auswertung der PET- und PET-CT-Ergebnisse ist zu beachten, dass biliäre inflammatorische Reaktionen zu falsch positiven Ergebnissen führen können (Sandhu & Roberts 2008). Die Tabelle 4 fasst die unterschiedlichen diagnostischen Methoden in Bezug auf die Sensitivität und Spezifität zur Detektion von CCC nochmals zusammen.

Tabelle 4: Sensitivität und Spezifität der Diagnoseverfahren zur Erfassung des CCC

Diagnoseverfahren	Sensitivität	Spezifität	Referenz
CA 19-9	64%	69%	(10)
Sonographie	63%	50%	(1)
CT	71-94%	44-100%	(1)(3)(5)
MRT	83%	57%	(1)
MRCP	81-88%	70-95%	(6)(8)
ERCP	74%	70%	(1)
- Biopsie	52-67%	100%	(2)(9)(11)
- Zytologie	40-47%	100%	(2)(9)(11)
- Biopsie+Zytologie	70%	100%	(9)
EUS	93-97%	97-100%	(7)
PET	76-92%	44-93%	(4)(5)(7)
PET/CT	88%	69%	(5)

Referenzen:
(1) Böhm et al. 2004
(2) Domagk et al. 2002
(3) Kim MJ et al. 2010
(4) Kluge et al. 2001
(5) Lee YG et al. 2011
(6) Park MS et al. 2004
(7) Parnaby et al. 2008
(8) Romagnuolo et al. 2003
(9) Schoefl et al. 1997
(10) Singh et al. 2011
(11) Stewart et al. 2001

1.1.7 Tumorstaging des cholangiozellulären Karzinoms

Mit Hilfe der klinischen und diagnostischen Ergebnisse kann das Staging des Tumors durchgeführt werden. Klassifiziert werden die CCC nach der American Joint Commitee on Cancer/ Union for International Cancer Control TNM (AJCC/UICC TNM). Das TNM-System gibt Auskunft über die Tumorausbreitung (T), den Lymphknotenstatus (N) und über den Fernmetastasenstatus (M). Im Anschluss an diese Klassifikation kann die Einteilung des Tumors in bestimmte Staginggruppen erfolgen. Die AJCC/UICC TNM-Klassifikation, 7. Edition für das ICCC und die hilären Klatskin-Tumore kann der nachfolgenden Tabelle 5 sowie der Tabelle 6 entnommen werden. Veränderungen von der 6. zur 7. Auflage der AJCC/UICC TNM-Klassifikation ergeben sich insbesondere für das ICCC. In der aktuellen Auflage wurde dem ICCC erstmals eine eigene Klassifikation zuteil. Zuvor erfolgte die Einteilung der ICCC in die jeweiligen TNM-Stadien nach der

Gliederung für das HCC. Das ECCC wird in der 7. Auflage erstmals in perihiläre und distale ECCC aufgegliedert, während das ECCC in der 6. Auflage nicht weiter unterteilt wird (Sobin & Compton 2010).

Tabelle 5: UICC/AJCC TNM-Klassifikation 2010 für ICCC, 7. Edition (Ribero et al. 2011)

T-Primär Tumor			
Tx	Primärtumor nicht beurteilbar		
T0	Kein Anhalt für Primärtumor		
Tis	Karzinom in situ		
T1	Solitärer Tumor ohne Gefäßinfiltration		
T2a	Solitärer Tumor mit Gefäßinfiltration		
T2b	Multipler Tumor mit/ohne Gefäßinfiltration		
T3	Tumor infiltriert das viszerale Peritoneum o. extrahepatische Gallengangstrukturen		
T4	Tumor infiltriert periduktales Gewebe/ Nachbarstrukturen		
N-regionale Lymphknoten			
Nx	Lymphknoten nicht beurteilbar		
N0	Keine regionalen Lymphknotenmetastasen		
N1	Regionale Lymphknotenmetastasen		
M-distale Metastasen			
M0	Keine Fernmetastasen		
M1	Fernmetastasen vorhanden		
Staginggruppe			
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T3	N0	M0
IVA	T4	N0	M0
IVB	Jedes T	Jedes N	M1

Tabelle 6: UICC/AJCC TNM-Klassifikation 2010 für Klatskin-Tumore, 7. Edition (Deoliveira et al. 2011)

T-Primär Tumor			
Tx	Primärtumor nicht beurteilbar		
T0	Kein Anhalt für Primärtumor		
Tis	Karzinom in situ		
T1	Tumor auf den Gallengang beschränkt		
T2a	Tumor infiltriert das periduktale Fettgewebe		
T2b	Tumor infiltriert das angrenzende hepatische Gewebe		
T3	Tumor infiltriert unilateral einen Zweig der Pfortadervene oder die A. hepatica		
T4	Tumor infiltriert bilateral die Zweige der Pfortadervene oder die A. hepatica Tumor infiltriert bilateral sekundäre Gallengangäste Tumor infiltriert unilateral sekundäre Gallengangäste mit kontralateralem Befall der Pfortadervene oder der A. hepatica		
N-regionale Lymphknoten			
Nx	Lymphknoten nicht beurteilbar		
N0	Keine regionalen Lymphknotenmetastasen		
N1	Regionale Lymphknotenmetastasen		
N2	Periaortale, perikavale und Lymphknotenmetastasen um die A. mesenterica superior		
M-distale Metastasen			
M0	Keine Fernmetastasen		
M1	Fernmetastasen vorhanden		
Staginggruppe			
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
IIIA	T3	N0	M0
IIIB	T1-3	N1	M0
IVA	T4	Jedes N	M0
IVB	Jedes T	Jedes N	M1

Die Einteilung gibt Auskunft über die Tumorausbreitung im Abdomen und über den Gefäßstatus. Sie hilft, die Resektabilität des CCC zu prüfen und die entsprechenden Therapiemaßnahmen (kurativ vs. palliativ) für die Patienten einzuleiten (Chung YE et al. 2008; Farges et al. 2011). Eine hohe klinische Relevanz zeigt die Klassifikation bei der Prognosebeurteilung der Betroffenen, da die verschiedenen Tumorstadien der AJCC/UICC TNM-Klassifikation für das CCC mit signifikant unterschiedlichen Überlebenszeiten einhergehen. Ist der Primärtumor lokal begrenzt (T1) liegt die 5-

Jahresüberlebenszeit für ICCC bei 62%, während die 5-Jahresüberlebenszeit bei Voranschreiten des Tumorwachstums (T3) auf 14% fällt (Farges et al. 2011).
Ein weiteres System, um die hilären Klatskin-Tumore zu evaluieren, stellt die modifizierte Klassifikation nach Bismuth und Corlette dar. Es handelt sich um eine von Bismuth und Corlette eingeführte Einteilung der hilären Tumore in vier verschiedene Stadien aus dem Jahr 1975 (Bismuth & Corlette 1975). Die Abbildung 2 soll diese Einteilung veranschaulichen. Der Klatskin-Tumor im Stadium I reicht bis an die Hepatikusgabel heran, während der Tumor im Stadium II die Hepatikusgabel befällt. Im Bismuth-Stadium IIIIa reicht der Tumor bis in die Hepatikusgabel und befällt zusätzlich den Ductus hepaticus dexter, während beim Stadium IIIb zusätzlich der Ductus hepaticus sinister befallen ist. Sind die Segmentabgänge in beiden Leberlappen betroffen, spricht man von einem Bismuth-Stadium IV (Kuang & Wang 2010).

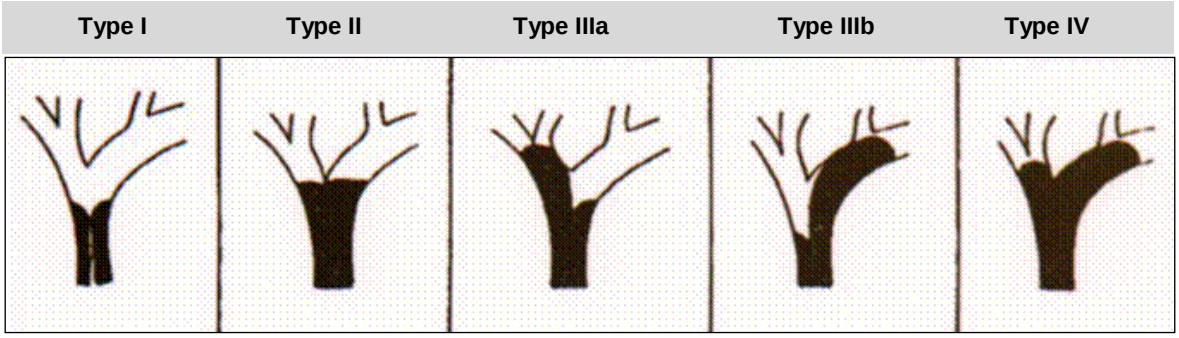

Abbildung 2: Einteilung der Klatskin-Tumore nach Bismuth u. Corlette (Kondo et al. 2008)

Auswirkung hat diese Einteilung auf das jeweilige Operationsverfahren. Im Bismuth-Stadium I ist eine lokale Exzision des Gallengangs im Allgemeinen ausreichend. Im Stadium II wird diese durch die Resektion des Lobus caudatus der Leber ergänzt. Beim Bismuth-Stadium III erfolgt die lokale Exzision des Gallengangs inklusive der Resektion von Segment I sowie einer linken oder rechten Hepatektomie, während das Stadium IV in der Regel palliativ behandelt wird. Lediglich in Ausnahmefällen, wenn das CCC lokal auf die Leber beschränkt ist, kann das Stadium IV nach Bismuth durch eine Lebertransplantation kurativ behandelt werden (Chung YE et al. 2008; Deoliveira et al. 2011; Yubin et al. 2008). Einschränkungen ergeben sich dadurch, dass diese Einteilung keinerlei Rückschlüsse über den Gefäßbefall, die Lymphknotenbeteiligung, distale Metastasen oder über Atrophien im Leberlappen zulässt (Deoliveira et al. 2011). Aussagen über die Operabilität des Tumors sind dementsprechend mit Hilfe der Klassifikation nach Bismuth und Corlette nicht möglich (Chung YE et al. 2008).

1.1.8 Therapiemöglichkeiten bei cholangiozellulären Karzinomen

Den einzigen kurativen Ansatz zur Behandlung des CCC stellt die chirurgische R0-Resektion dar (Pandey et al. 2007). Da der Tumor häufig in fortgeschrittenen Stadien diagnostiziert wird, ist die Resektionsrate gering. Sie liegt zwischen 36 und 80% (Igami et al. 2010; Otani et al. 2008; Saxena et al. 2010b; Uchiyama et al. 2011; Yedibela et al. 2009).

Die Art der Operation hängt von der Lage des Tumors ab. Bei Klatskin-Tumoren und ICCC sind in der Regel eine partielle Hepatektomie und die Resektion des extrahepatischen Gallengangs notwendig.

Um ein distales ECCC oder ein Karzinom der Papilla Vateri R0 zu resezieren, muss oftmals eine komplette Pankreatikoduodenektomie durchgeführt werden. Eine segmentale Gallengangexzision stellt lediglich in Ausnahmefällen eine Option dar, wenn sich der Tumor in der Mitte des Ductus hepaticus communis befindet und sich nicht periduktal ausgebreitet hat (Aljiffry et al. 2009).

Bei GBC wird eine offene Cholezystektomie empfohlen, da so die Gefahr der intraoperativen Gallenblasenperforation reduziert und somit die postoperative Rezidivrate gesenkt wird. Je nach Tumorausbreitung muss gegebenenfalls zusätzlich zu der Entfernung der Gallenblase eine partielle Hepatektomie sowie eine Resektion der extrahepatischen Gallengänge erfolgen (Kondo et al. 2008).

Für CCC, die nicht resektabel, aber noch nicht metastasiert sind, kann eine Lebertransplantation in Betracht gezogen werden (Okuda et al. 2002b). Diesbezüglich sind die Richtlinien für Organtransplantationen zu berücksichtigen. Daraus ergibt sich nach den aktuellen Leitlinien der Bundesärztekammer lediglich dann eine Indikation, wenn das CCC durch die Lebertransplantation erfolgreich behandelt werden kann und sich für den Patienten eine Verlängerung der Überlebenszeit sowie eine Verbesserung der Lebensqualität ergibt. Eine extrahepatische Ausbreitung des CCC stellt eine Kontraindikation für eine Lebertransplantation dar (Bundesärztekammer 2012).

Ziel der kurativen Operation ist die R0-Resektion mit mikroskopisch tumorfreien Tumorrändern. Diese gelingt bei circa 70 bis 80% der Patienten (Igami et al. 2010; Otani et al. 2008; Saxena et al. 2010b; Yedibela et al. 2009; Yubin et al. 2008). Kann der Tumor R0 reseziert werden, liegen die 5-Jahresüberlebenszeiten zwischen 15 und 40% (Andrašina et al. 2010; Chen MF 1999; Farhat et al. 2008; Kim JH et al. 2011; Talreja & Kahaleh 2010). Das mediane Überleben steigt von neun bis 12 Monate ohne kurative Resektion auf 20 bis 33 Monate (Otani et al. 2008; Saxena et al. 2010b; Uchiyama et al. 2011; Yedibela et al. 2009). Aufgrund der oft sehr ausgedehnten Operationen ergeben sich relativ hohe postoperative Komplikationsraten. Die Mortalitätsraten liegen zwischen 0 bis 7%, (Murakami et al. 2009; Otani et al. 2008; Uchiyama et al. 2011; Yedibela et al.

2009), während die postoperativen Morbiditätsraten zwischen 28 und 52% betragen (Murakami et al. 2009; Otani et al. 2008; Saxena et al. 2010b; Uchiyma et al. 2011; Yedibela et al. 2009). Häufige Komplikationen stellen die Anastomoseninsuffizienz, Wundinfektionen, Leberversagen, Aszites, Cholangitis, Pleuraergüsse und die Hyperbilirubinämie dar (Uchiyama et al. 2011; Yedibela et al. 2009; Yubin et al. 2008).

Trotz kurativer R0-Resektion kommt es bei 70 bis 86% der Patienten nach einer medianen Zeit von 10,1 bis 21 Monaten zu Rezidiven (Saxena et al. 2010b; Uchiyama et al. 2011; Yedibela et al. 2009). Diese verkürzen das 5-Jahresüberleben der Patienten signifikant von 42% auf 0% (Yedibela et al. 2009).

Einen weiteren Einfluss auf die Patientenprognose stellt der präoperative Lymphknotenstatus dar. Circa 25 bis 45% der Patienten weisen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose Lymphknotenmetastasen auf (Igami et al. 2010; Murakami et al. 2009; Nelson et al. 2009). Sind die Lymphknoten befallen, sinkt das postoperative 5-Jahresüberleben von 44 bis 62% auf 0 bis 21% (Igami et al. 2010; Yedibela et al. 2009). Weitere Faktoren, welche die Prognose des Patienten und das Überleben beeinflussen, sind in der Tabelle 7 dargestellt.

Tabelle 7: Beeinflussende Faktoren für das postoperative Patientenüberleben beim CCC

Beeinflussungsfaktoren	Medianes Überleben (Monate)	5-JÜL	P-Wert	Referenz
R0 vs. R1	43 vs. 11	42% vs. 0%	p<0,05	(3)
	44 vs. 15	k.A.	p<0,05	(2)
	23 vs. 22	34% vs. 0%	p>0,05	(1)
T1 vs. T2-4	48 vs. 36	39% vs 40%	p>0,05	(3)
T1-2 vs. T3-4	44 vs. 23	k.A.	p>0,05	(2)
T1-2 vs. T3-4	125 vs. 22	50% vs. 0%	p>0.05	(1)
N0 vs. N1	44 vs. 11	44% vs. 0%	p<0,05	(3)
	38 vs. 15	k.A.	p<0,05	(2)
	42 vs. 22	33% vs. 0%	p<0,05	(1)
UICC I-II vs. III-IV (6th Edition)	46 vs. 39	37% vs. 34%	p>0,05	(3)
UICC I-II vs. III (6th Edition)	67 vs. 23	k.A.	p<0,05	(2)
UICC I vs. II-IV (6th Edition)	23 vs. 24	28% vs. 23%	p>0,05	(1)
Gefäßinfiltration vs. keine Gefäßinfiltration	8 vs. 35	0% vs. 36%	p<0,05	(3)
G1-2 vs. G3	42 vs. 30	45% vs. 24%	p>0,05	(3)
G1-2 vs. G3	24 vs. 42	31% vs. 0%	p>0,05	(1)
G2 vs. G3	44 vs. 15	k.A.	p<0,05	(2)
Befall Portalvene vs. kein Befall Portalvene	23 vs. 23	0% vs. 28%	p>0,05	(1)
Befall A. hepatica vs. kein Befall A. hepatica	0 vs. 23	0% vs. 28%	p>0,05	(1)

Referenzen: (1) Otani et al. 2008 (2) Saxena et al. 2010b (3) Yedibela et al. 2009

Adjuvante Therapiemaßnahmen haben sich bisher in der Behandlung des CCC nicht etabliert (Aljiffry et al. 2009). In einigen Studien werden mit Hilfe der adjuvanten Chemotherapie Überlebensvorteile erzielt (Murakami et al. 2009; Yubin et al. 2008), während diese Ergebnisse in anderen Untersuchungen nicht bestätigt werden können (Uchiyama et al. 2011; Woo et al. 2007). Auch die Bedeutung der adjuvanten Radiotherapie ist umstritten. In einigen klinischen Studien zeigen sich keine Vorteile oder sogar ein verschlechtertes Patientenüberleben (Kim WS et al. 2010; Vern-Gross et al. 2011; Yu JB et al. 2008), während andere Untersuchungen eine signifikante Überlebenszeitverbesserung von fünf Monaten dokumentieren (Shinohara et al. 2008). Ähnliche Resultate zeigen klinische Studien zur adjuvanten Radiochemotherapie. Zum Teil können lokoregionale Kontrollen des Tumorwachstums für fünf Jahre bei 48,3% der Patienten und 5-Jahresüberlebenszeiten von 61,4% registriert werden (Bonet et al. 2011), während weitere Untersuchungen keinen signifikanten Einfluss einer adjuvanten Radiochemotherapie auf die Prognose des Patientenüberlebens ermitteln konnten (Nelson et al. 2009).
Ziel der neoadjuvanten Behandlung ist das Down-Staging des Tumors, um trotz eines fortgeschrittenen Tumorstadiums eine kurative Operation zu ermöglichen (Skipworth et al. 2011). Neoadjuvante Radiochemotherapien sind beim CCC vor allem im Rahmen der kurativen Lebertransplantation bei stark fortgeschrittenen Tumorstadien von Bedeutung (Aljiffry et al. 2009). Mediane Überlebenszeiten von 39 Monaten können eruiert werden, (Panjala et al. 2012), während sich die mediane Überlebenszeit bei der alleinigen orthotopen Lebertransplantation ohne neoadjuvante Radiochemotherapie auf 31 Monate beläuft (Schüle et al. 2013). Auch außerhalb der Behandlung des CCC durch Lebertransplantationen kann die neoadjuvante Behandlung zum erfolgreichen Down-Staging des Tumors beitragen und zu Verbesserungen der 5-Jahresüberlebensraten von 23 auf 53% führen (Nelson et al. 2009).

Ein Großteil der Patienten kann aufgrund des fortgeschrittenen Tumorstadiums oder anderer Komorbiditäten nicht operiert werden. Das mediane Überleben sinkt dann von 37 Monaten bei kurativer Operation auf 12 Monate, da für diese Patienten lediglich eine palliative Therapie in Betracht kommt (Yedibela et al. 2009). Ziel dieser palliativen Therapie ist der Erhalt der Lebensqualität und die Verlängerung der Überlebenszeit. Hauptgrund für Komorbitäten und erhöhte Mortalität ist die Gallengangsobstruktion, die mit Ikterus, Pruritus, Schmerzen, Malabsorptionsstörungen, Koagulopathien, Cholangitis und fortschreitender hepatischer und renaler Dysfunktion einhergehen kann (Andrašina et al. 2010; Katsinelos et al. 2006).

Bei Patienten mit Obstruktion der Gallengänge können endoskopisch, chirurgisch oder perkutan Stents zur Verbesserung der biliären Drainage eingesetzt werden. Diese Drainagen können aus Metall oder aus Polyethylen bestehen sowie beschichtet oder unbeschichtet sein (Tsuyuguchi et al. 2008). Die Entscheidung über den Drainagetyp hängt individuell vom Gesundheitszustand des Patienten ab. Bei Patienten mit einer Überlebenserwartung von mehr als sechs Monaten werden tendenziell eher Metallstents verwendet. Diese sind kostenintensiver als Polyethylenstents, haben allerdings eine längere Durchgängigkeit (5,6 Monate vs. 1,9 Monate) und müssen somit seltener gewechselt werden (Katsinelos et al. 2006; Leelawat et al. 2012; Mukai et al. 2013; Raju et al. 2011). Patienten mit einer geringeren Überlebenserwartung werden bevorzugt endoskopisch mit Plastikstents versorgt, die kostengünstiger sind, aber häufiger ersetzt werden müssen (Tsuyuguchi et al. 2008). Signifikante Unterschiede im Gesamtüberleben sowie in der Komplikationsrate ergeben sich zwischen den Patientengruppen mit Plastik- oder Metallstents nicht (Katsinelos et al. 2006; Mukai et al. 2013; Raju et al. 2011).

Perkutane Stents können intern, extern oder in einer Kombination aus beiden gelegt werden. Externe Drainagen werden generell bei fortgeschrittenen Tumoren und totaler Obstruktion eingesetzt, da sie die Lebensqualität reduzieren und die Gallenflüssigkeit nicht enterisch abgebaut werden kann (Aljiffry et al. 2009). Des Weiteren erfolgt eine PTC mit Stentimplantation in der Regel nur, wenn der endoskopische Eingriff via ERCP nicht möglich ist, da der perkutane Eingriff mit höheren Komplikationsraten assoziiert ist (Mukai et al. 2013). Die Komplikationsraten und die 30-Tage-Mortalität der PTC mit Stentimplantation liegen bei 8 bis 42% und 0 bis 20%, während sich im Rahmen der ERCP Komplikationsraten von 5 bis 10% ergeben und die Mortalität der Patienten bei 0 bis 1% liegt (Brountzos et al. 2007; Li et al. 2012; Raju et al. 2011; Tapping et al. 2011).

Beschichtete Metallstents sollen die Tumorinfiltration in das Stentsystem verhindern und somit die Durchgängigkeit der Drainage im Vergleich zu unbeschichteten Drainagen verlängern (257 vs. 162 Tage). Ein signifikanter Überlebensvorteil ergibt sich dadurch nicht (372 vs. 356 Tage). Zudem wird eine vermehrte Stentmigration der beschichteten Drainage mit Einwachsen in das umgebende Gewebe beobachtet (Li et al. 2012).

Bei der chirurgischen Gallenwegsdrainage handelt es sich um eine biliäre Enteroanastomose. Da die Endoprothesen einen ähnlichen therapeutischen Erfolg zeigen wie die chirurgische Gallengangdrainage (97% vs. 98%) und dabei mit einer geringeren Morbiditäts- und Mortalitätsrate sowie verkürzten Krankenhausaufenthalten einhergehen, wurde die chirurgische Gallenwegsdrainage durch die endoskopischen Verfahren weitestgehend abgelöst (Shepherd et al. 1988; Smith et al. 1994).

Tabelle 8: Vergleich biliäre Enteroanastomose vs. Plastikstent beim CCC

Vergleichsfaktoren	Biliäre Entero-anastomose	Plastikstent	P-Wert*	Referenz
Erfolgsquote	98% 92%	97% 82%	p>0,05 p>0,05	(3) (2)
Krankenhausaufenthalt	13 Tage 13 Tage 27 Tage	8 Tage 8 Tage 26 Tage	k.A. p<0,05 p>0.05	(3) (2) (1)
Komplikationen	29% 14%	11% 7%	p<0,05 k.A.	(3) (2)
Mortalität	10% 20%	3% 9%	p<0,05 p>0,05	(3) (2)
Medianes Überleben	6,1 Monate 4,1 Monate 3,3 Monate	4,9 Monate 5,1 Monate 2,8 Monate	p>0,05 p>0,05 p>0,05	(3) (2) (1)

*P-Wert für Vergleich Plastikstent vs. biliäre Enteroanastomose

Referenzen: (1) Andersen et al. 1989 (2) Shepherd et al. 1988 (3) Smith et al. 1994

Die palliative Radiotherapie dient der Schmerzlinderung, der Verbesserung des biliären Durchgangs und der Verlängerung des Patientenüberlebens (Saito et al. 2008). Im Rahmen dessen werden entweder extern bis zu 50 Gray (Gy) oder intraluminal 10 bis 25 Gy appliziert (Ghafoori et al. 2011). Ansprechraten von 37,1% und lokale Kontrollraten von 85,7% können ermittelt werden (Chen YX et al. 2010). Die medianen Überlebenszeiten werden von drei bis neun Monaten mit alleiniger symptomorientierter Therapie auf sieben bis 12 Monate gesteigert (Fuller et al. 2009; Shinohara et al. 2008).

Auch bei der Anwendung der Brachytherapie können in einigen klinischen Studien Tendenzen zu verbesserten Überlebenszeiten ermittelt werden. Eine Kontrolle des Tumorwachstums für zehn Monate und mediane Überlebenszeiten von sieben bis 14 Monaten wurden eruiert (Schnapauff et al. 2012; Shinohara et al. 2010). In einer anderen Studie konnte der Einfluss der Brachytherapie auf das Patientenüberleben nicht bestätigt werden (Brunner et al. 2004).

Da für die lokale Tumorkontrolle eine Dosis von bis zu 80 Gy notwendig ist, wird in einigen Untersuchungen eine Kombination aus externer Radiotherapie und intraduktaler Brachytherapie verwendet, um so die maximale Strahlendosis zu steigern und das mediane Überleben zu verlängern (Saito et al. 2008). Signifikant verbesserte Überlebenszeiten gegenüber den rein symptomatisch behandelten Patienten (12 Monate vs. vier Monate) können nachgewiesen werden (Shinohara et al. 2010). Um ein besseres Überleben der Patienten zu ermöglichen, wären allerdings höhere und somit toxische Dosen notwendig (Saito et al. 2008).

Die Radiochemotherapie ist eine weitere palliative Therapiealternative. Progressionsfreie Überlebenszeiten von 9,6 Monaten und mediane Überlebenszeiten von 20,4 bis 22,7 Monaten können erfasst werden. An Komplikationen treten bei den Patienten lediglich

leichte Übelkeit und leichte hämatotoxische Veränderungen auf (Brunner et al. 2004; Leong E et al. 2012).

Im Rahmen der palliativen Chemotherapie gilt es bei Patienten mit starker Tumorausbreitung, aber relativ guter körperlicher Verfassung, die Krankheit zu kontrollieren und das Überleben zu verbessern (Aljiffry et al. 2009).

Die Kombination aus Gemcitabine mit Platinderivaten hat sich in den letzten Jahren als Standard in der Erstlinienchemotherapie bewährt (Lee J et al. 2012). Eine Kontrolle des Tumorwachstums für drei bis 4,2 Monate bei 53 bis 72% der Patienten kann im Median nach Beginn der Chemotherapie erzielt werden (André et al. 2004; Cho et al. 2005; Kim MJ et al. 2008; Kim ST et al. 2006; Lee J et al. 2012; Verderame et al. 2006). Aufgrund dessen werden in der Literatur Steigerungen der Überlebenszeit auf 9,5 bis elf Monate beschrieben (Kim ST et al. 2006; Lee J et al. 2012).

Eine weitere Kombinationschemotherapie, die beim CCC eingesetzt wird, ist die Kombination aus Gemcitabine und Capecitabine. Die klinische Ansprechrate beläuft sich auf 59 bis 66%. Die mediane Zeit bis zum Fortschreiten der Erkrankung beträgt neun Monate und das mediane Überleben des Patientenkollektivs 14 Monate (Cho et al. 2005; Iyer et al. 2007).

Die Behandlung mit Gemcitabine als Monotherapie liefert kontroverse Ergebnisse. Trotz Tumorkontrollraten von 21 bis 50% kommt es zum Fortschreiten des Tumorwachstums nach 1,6 bis 3,7 Monaten. Die medianen Überlebenszeiten belaufen sich auf 4,1 bis 7,7 Monate (Eng et al. 2004; Oh et al. 2011; Okusaka et al. 2010).

Trotz der relativ schlechten Ansprechraten der Patienten mit CCC auf die Chemotherapie und des frühen Fortschreitens des Tumorwachstums hat die Chemotherapie als palliative Therapiemaßnahme einen signifikanten Einfluss auf das Patientenüberleben (Yonemoto et al. 2007). Die mediane Überlebenszeit kann von drei bis vier Monaten, bei rein symptomorientierter Behandlung, auf sieben bis 15 Monate gesteigert werden (André et al. 2004; Gallardo et al. 2001; Okusaka et al. 2006; Park I et al. 2009; Sharma et al. 2010; Verderame et al. 2006; Yonemoto et al. 2007). Unerwünschte schwere Nebenwirkungen werden im Zuge dessen bei 50% der Patienten registriert (Eng et al. 2004). Die häufigsten toxischen Effekte zeigen sich klinisch in einer Myelosuppression und in einer Erhöhung der Leberenzyme (Lee J et al. 2012). Weitere Chemotherapieregime mit den entsprechenden Ansprechraten und Überlebenszeiten können der Tabelle 9 entnommen werden.

Tabelle 9: Ansprechen der verschiedenen Chemotherapieregime bei der Behandlung des CCC

Chemotherapie	Tumor-kontrolle	Mediane progressionsfreie Zeit (Monate)	Medianes Überleben (Monate)	Referenz
Gemcitabine	53%	4,0	7,8	(7)
	21%	2,1	4,7	(3)
	28%	1,6	4,1	(11)
	50%	3,7	7,7	(12)
Gemcitabine, Capecitabine	59%	9,0	14,0	(4)
Gemcitabine, S-1	87%	k.A.	12,7	(5)
Gemcitabine, Cisplatin	73%	8,1	15,2	(2)
	60%	3,0	11,0	(6)
	72%	4,3	8,0	(7)
	71%	5,0	9,3	(9)
	68%	5,8	11,2	(12)
Oxaliplatin, Capecitabine	69%	6,6	13,9	(2)
Gemcitabine, Oxaliplatin	67%	4,2	9,5	(10)
5-FU, Cisplatin	92%	4,6	8,1	(7)
5-FU, Oxaliplatin	50%	3,7	7,0	(1)
Gemcitabine, 5-FU	63%	3,7	5,3	(8)
Gemcitabine, Carboplatin	76%	7,8	10,6	(14)
Gemcitabine, Oxaliplatin, 5-FU	73%	6,2	10,0	(13)

Referenzen:
(1) Chen JS et al. 2009
(2) Eckmann et al. 2011
(3) Eng et al. 2004
(4) Iyer et al. 2007
(5) Kanai et al. 2011
(6) Kim MJ et al. 2008
(7) Kim ST et al. 2006
(8) Knox et al. 2004
(9) Lee GW et al. 2006
(10) Lee J et al. 2012
(11) Oh et al. 2011
(12) Okusaka et al. 2010
(13) Wagner et al. 2009
(14) Williams et al. 2010

Ein neuer Behandlungsansatz des CCC besteht in der photodynamischen Therapie. Bei der photodynamischen Behandlung akkumulieren photosensitive Substanzen in malignen Zellen. Anschließend werden diese mit einem Laser bestrahlt und führen im Idealfall zu einer Nekrose des Tumors (Ortner 2001). In Kombination mit Gallengangdrainagen im Rahmen einer Stenose der Gallengänge kann eine Verbesserung der Lebensqualität, der Lebenserwartung und der biliären Drainage nachgewiesen werden (Harewood et al. 2005). Mediane Überlebenszeiten von 14,2 bis 16,4 Monaten und 1-Jahresüberlebenszeiten von 75% können eruiert werden (Ortner et al. 2003; Quyn et al. 2009). Bei lediglich geringen Nebenwirkungen ergeben sich signifikante Überlebensvorteile der Patienten mit photodynamischer Therapie und Stentimplantation gegenüber Patienten mit Chemotherapie und Stentimplantation (493 Tage vs. 98 Tage) (Ortner et al. 2003; Quyn et al. 2009).

Ein relativ neues Therapiekonzept stellt die selektive interne Radiotherapie (SIRT) mit Yttrium 90–Mikrosphären dar. Yttrium-90 ist ein reiner Betastrahler, der in das stabile Zirkonium-90 zerfällt. Dabei wird eine Energie von 0,94 MeV freigesetzt. Die mittlere Gewebepenetration beträgt 2,5 bis 11 mm (Hoffmann et al. 2012). Eine lokale Tumorkontrolle des ICCC kann bei 72 bis 88% der Patienten beobachtet werden. Das mediane Überleben der Patienten nach der ersten Behandlung beträgt 9,3 bis 14,9 Monate, das mediane Überleben nach Diagnosestellung 20,4 bis 30,2 Monate (Hoffmann et al. 2012; Ibrahim et al. 2008; Saxena et al. 2010a). Ein signifikant verbessertes Überleben mit der SIRT konnte bei Patienten mit guter körperlicher Verfassung gegenüber Patienten mit einem schlechten klinischen Zustand festgestellt werden (31,8 bis 18,3 Monate vs. 1 bis 2,4 Monate) (Hoffmann et al. 2012; Ibrahim et al. 2008; Saxena et al. 2010a). Aufgrund der geringen klinisch relevanten akuten und verspäteten Toxizitäten stellt dieses neue Therapieverfahren eine effektive und sichere Behandlung für das ICCC dar (Hoffmann et al. 2012).

Eine weitere lokoregionale Therapie ist die transarterielle Chemoembolisation (TACE), die sich in der Therapie des HCC bereits etabliert hat (Gusani et al. 2008). Auch bei der palliativen Behandlung von ICCC kann die Effektivität der Behandlung und ein Überlebensvorteil der Patienten festgestellt werden (Kuhlmann et al. 2012). Die TACE kombiniert die Gabe eines Chemotherapeutikums mit der gleichzeitigen Embolisation von kleinen, den Tumor versorgenden Arterien (Aliberti et al. 2008). Die Embolisation soll zur Hypoxie des CCC und damit zur Erzeugung von Tumornekrosen führen (Gusani et al. 2008). Lokale Tumorkontrollraten von 66 bis 91% werden dokumentiert (Aliberti et al. 2008; Kuhlmann et al. 2012). Das mediane Überleben der Patienten beträgt 9,1 bis 13 Monate. Besonders bei unifokalen und kleinen intrahepatischen Herdsetzungen können mit der TACE Überlebenszeitverbesserungen von 28 Monaten dokumentiert werden (Herber et al. 2007). Ein Großteil der Patienten entwickelt im Rahmen der Behandlung ein mildes „Postembolisationssyndrom“ mit Übelkeit, Erbrechen, abdominellen Schmerzen und Fieber. Schwerwiegende Komplikationen können bei 9 bis 33% der Patienten als unerwünschte Nebenwirkung des Chemotherapeutikums festgestellt werden (Aliberti et al. 2008; Gusani et al. 2008; Herber et al. 2007; Kuhlmann et al. 2012). Die Tabelle 10 fasst die Ergebnisse für die lokale Tumorkontrolle, das mediane Überleben und die Komplikationsraten für die photodynamische Therapie, die SIRT und die TACE nochmals zusammen.

Tabelle 10: Vergleich verschiedener palliativer Therapiekonzepte des CCC

Therapie	Tumor-kontrolle	medianes Überleben (Monate)	Komplikationen Grad 3-4	Referenz
SIRT	72-89%	9,3-14,9	0-52%	(4)(5)(9)
TACE	46-67%	9,1-16,3	7-33%	(1)(2)(3)(6)
Photodynamische Therapie	k.A.	14,1-16,4	35-48%	(7)(8)

Referenzen: (1) Aliberti et al. 2008 (2) Gusani et al. 2008 (3) Herber et al. 2007 (4) Hoffmann et al. 2012 (5) Ibrahin et al. 2008 (6) Kuhlmann et al. 2012 (7) Ortner et al.2003 (8) Quyn et al.2009 (9) Saxena et al. 2010a

Bei Patienten, die aufgrund eines fortgeschrittenen oder progredienten Krankheitsstadiums erhöhte Bilirubinwerte aufweisen oder sich in einer schlechten körperlichen Verfassung befinden, steht die symptomatische Schmerzkontrolle im Vordergrund der Behandlung (Furuse et al. 2008).

1.2 Fragestellung

Ziel dieser retrospektiven Untersuchung ist die Erfassung des Krankheitsverlaufs von internistischen Patienten mit CCC an der Universitätsmedizin Göttingen. Es sollen epidemiologische, diagnostische und therapeutische Daten von 105 Patienten, die im Zeitraum von 2000 bis 2010 in der Abteilung Gastroenterologie & Endokrinologie wegen eines CCC behandelt wurden, analysiert und bezüglich der therapeutischen Maßnahmen und des Überlebens detailliert ausgewertet werden. Dabei sollen folgende Fragestellungen bei dem vorliegenden Patientenkollektiv mit CCC erörtert werden:

- Welche Vorerkrankungen und Risikofaktoren bestanden bei den Patienten?
- Welche klinischen Charakteristika wiesen Patienten mit einem CCC auf?
- Welche laborchemischen Veränderungen boten Patienten mit einem CCC?
- Welche histopathologischen Charakteristika zeigten Patienten mit einem CCC?
- Welche Maßnahmen wurden zur Diagnostik der CCC eingesetzt?
- Welche Therapiestrategien wurden bei dem Patientenkollektiv angewendet?
- Welche Ansprechraten wurden mit den jeweiligen Therapien erzielt?
- Wie lange war der Patient unter der Therapie progressions-/ rezidivfrei?
- Wie lange überlebten die Patienten?
- Wie waren die 1-, 3-, 5-Jahresüberlebensraten?
- Welche Faktoren wirkten sich signifikant auf das Patientenüberleben aus

2. Material und Methoden

2.1 Patientenkollektiv und Datenerhebung

Die vorliegende retrospektive Analyse umfasst die Auswertung von Daten aus den internistischen Krankenakten von Patienten, die in den Jahren von 2000 bis 2010 in der gastroenterologischen Abteilung der Universitätsmedizin Göttingen aufgrund eines CCC behandelt wurden. Die Identifikation der internistischen Patienten und der Patientennummern erfolgte durch das Tumorzentrum des Universitätsklinikums Göttingen mit Hilfe der Aufnahmediagnosen gemäß den ICD-10 Kodierungen. In die Datenerfassung einbezogen wurden ausschließlich internistische Akten der Abteilung für Gastroenterologie und Endokrinologie. Suchkriterien waren:

- ICD-10 22.1 ICCC
- ICD-10 24.0 ECCC
- ICD-10 23.0 GBC

Anhand der Patientennummer wurden im Archiv des Universitätsklinikums Göttingen die entsprechenden Patientenakten herausgesucht. Anschließend wurden diese mittels Handsuche einzeln detailliert durchgelesen und sorgfältig ausgewertet.

Folgende Kriterien wurden hinsichtlich der vorgenannten Fragestellung erfasst und in eine Microsoft-Excel-Tabelle eingefügt:

- Alter bei Erstdiagnose
- Jahr der Erstdiagnose
- Geschlecht
- Gewicht/ Größe/ Body-Mass-Index
- Vorerkrankungen
- Familienanamnese
- Nikotin- und Alkoholabusus
- Symptome bei Erstdiagnose
- klinisch-chemische Parameter bei Erstdiagnose: Gamma-GT, AP, Bilirubin gesamt, AST, ALT, Protein, Albumin, Quickwert, Leukozyten, Thrombozyten
- Tumormarker bei Erstdiagnose: CA 19-9, CEA, CA 125
- Diagnostik: Sonographie, CT, MRT, ERCP, MRCP, EUS, internistische Minilaparoskopie, Röntgen-Thorax, FDG-PET, Skelettszintigraphie
- Lokalisation des Tumors
- Histologische Beurteilung von Gewebestanzen
- TNM-Klassifikation, Malignitätsgrad

- Kurativer Therapieansatz
  - Auswertung der Operationsverfahren
  - R0- oder R1-Resektion
  - Abbruch der Operation bei zu starkem Tumorprogress
  - Erfassung der progressions- und rezidivfreien Zeiten
- Palliativer Therapieansatz
  - Chemotherapieverfahren (Pharmaka, Anzahl der Zyklen)
  - Erstlinien-, Zweitlinien-, Drittlinien-, Viertlinienchemotherapie
  - Ansprechraten unter Chemotherapie
  - Drainage der Gallenwege
- Therapieergebnisse
- Überlebenszeiten

Im Mittelpunkt der Untersuchung stand die Betrachtung der Patientenüberlebenszeiten in Abhängigkeit von der jeweiligen Therapie. Informationen über die kurativen Therapieverfahren wurden Entlassungsbriefen aus den internistischen Patientenakten entnommen. Die Einteilung der pathologisch gesicherten Tumorstadien (37/105) erfolgte unter Zuhilfenahme der 5. und 6. Auflage der UICC/AJCC TNM-Klassifikation. Bei den verbliebenen Patienten ohne pathologisch gesicherte Tumorstadien erfolgte die Einteilung der Tumorstadien anhand klinisch-radiologischer Befunde aus der Patientenakte unter Anwendung der 6. Auflage der UICC/AJCC TNM-Klassifikation. Bei 77 Patienten (77/105) sind nach dem Auswerten der Akten Fragen bezüglich der Überlebenszeiten offen geblieben. In diesen Fällen konnte über das entsprechende Einwohnermeldeamt schriftlich Auskunft eingeholt werden, wann die Patienten verstorben sind.

2.2 Statistische Methoden

Mit den Angaben aus den internistischen Akten der Abteilung Gastroenterologie/Endokrinologie wurde eine Datenbank erstellt. Häufigkeiten, Mittelwerte und Medianberechnungen wurden mit Hilfe von Microsoft Excel 2007 bestimmt.

Die Mittelwerte erfassen das arithmetische Mittel der jeweiligen Variablen für das Patientenkollektiv. Von diesen Durchschnittswerten wurde die Standardabweichung (SD) als Maß für die Streuung der Testwerte um den Mittelwert bestimmt. Sie stellt einen Parameter für die Homogenität bzw. Heterogenität der Stichprobe dar.

Als Maß der zentralen Tendenz wurde der Medianwert erfasst. Er teilt die jeweiligen Ergebnisse in zwei gleich große Hälften. Im Vergleich zum Mittelwert ist der Medianwert weniger anfällig für einzelne, extrem abweichende Werte des Patientenkollektivs, während der Mittelwert von Ausreißern stark beeinflusst wird und bei schiefen Verteilungen ein verzerrtes Bild der Verteilung wiedergibt (Weiß 2010).

Die Erstellung der Überlebenszeitkurven, der Überlebenszeiten mit dem jeweiligen 95%-Konfidenzintervall (95%-KI) und die Prüfung der einzelnen Stichproben auf Signifikanz (Logrank-Test) erfolgte unter Zuhilfenahme des Statistikprogramms STATISTIKA (www.statsoft.de), das von der Universität Göttingen zur Verfügung gestellt wurde. Die grafische Darstellung der Überlebenszeit erfolgte mit Hilfe von Kaplan-Meier-Überlebenszeitkurven.

Die Kaplan-Meier Methode berücksichtigt die Überlebenszeitinformationen aller Patienten, auch wenn diese innerhalb des Beobachtungszeitraums unvollständig sind. Es wird der Zeitraum zwischen einem definierten Anfang (Erstdiagnose des CCC) und einem Endereignis (Tod des Patienten mit CCC oder Ende der Aktenrecherche) untersucht (Weiß 2010).

Unter Zuhilfenahme des Logrank-Tests werden die Überlebensfunktionen zweier unverbundener Stichproben miteinander verglichen. Es wird überprüft, ob sich beispielsweise eine Therapie oder ein prognostischer Faktor auf die Überlebenszeit der Patienten auswirkt. Ein signifikanter Unterschied gibt Hinweise darauf, dass die untersuchte Variable prognostisch relevant sein könnte (Weiß 2010).

Die Konfidenzintervalle entsprechen einem Vertrauensbereich. Dieser wird in einem Intervall angegeben, in dem mit einer vorgegebenen Wahrscheinlichkeit (1-α; 95%) die Überlebenszeit für die Grundgesamtheit aller Erkrankten liegt (Hilgers et al. 2007).

Die Erstellung der univariaten und multivariaten Regressionsanalyse erfolgte mit Hilfe des Statistikprogramms SPSS (Software-Version 20.0). Ein p-Wert kleiner 0,05 wurde als statistisch signifikant angesehen. Alle signifikanten Ergebnisse der univariaten Überlebenszeitanalysen wurden im Anschluss einer multivariaten Analyse unterzogen und erneut auf Signifikanz geprüft.

Die Regressionsanalysen geben Auskunft über die Art und den Grad der Abhängigkeit zwischen zwei Merkmalen. Die univariate Überlebenszeitanalyse untersucht den Einfluss einer unabhängigen Variablen auf eine abhängige Variable. Werden mehrere statistische Variablen zugleich untersucht, liegt eine multivariate Analyse vor.

Die aus dieser Analyse hervorgehende Hazard Ratio ist eine Schätzung für das relative Risiko einer Behandlungsgruppe gegenüber einer Vergleichsgruppe. Es handelt sich um einen statistischen Test, der beispielsweise die Überlebenszeit einer Patientengruppe zu einer anderen Gruppe der Studie in Relation setzt. Die Wirksamkeit verschiedener Therapiemaßnahmen oder der Einfluss bestimmter Faktoren auf das Patientenüberleben können so objektiviert werden (Spruance et al. 2004).

3. Ergebnisse

3.1 Geschlecht

Im Zeitraum von 2000 bis 2010 wurden in der internistischen Abteilung für Gastroenterologie und Endokrinologie des Universitätsklinikums Göttingen 105 Patienten mit CCC behandelt. 42,9% der Patienten (45/105) waren Frauen und 57,1% der Patienten (60/105) waren Männer.

3.2 Alter

Der Altersdurchschnitt der 105 Patienten bei Diagnosestellung lag bei 63,4 Jahren. Betrachtet man die Geschlechter getrennt, dann erkrankten Frauen im Durchschnitt mit 65,5 Jahren und Männer mit 61,9 Jahren. Der älteste Patient war 87 Jahre alt, während der jüngste Patient im Alter von 33 Jahren erkrankte. Wie die Abbildung 3 zeigt, lag der Erkrankungsgipfel zwischen dem 50. und 70. Lebensjahr.

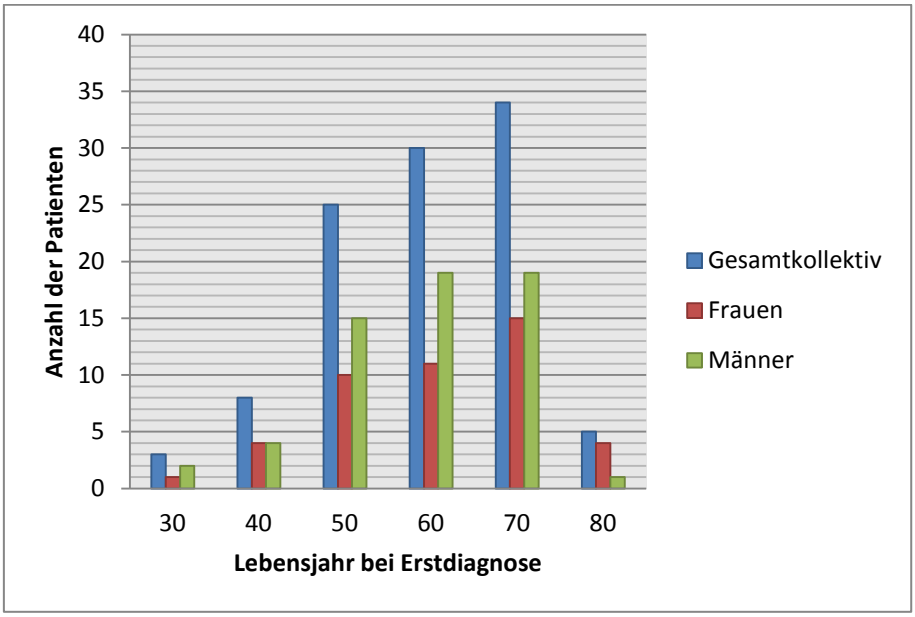

Abbildung 3: Altersverteilung der Patienten mit CCC (n=105) bei Erstdiagnose

3.3 Body-Mass-Index (BMI)

Der BMI dient der Bewertung des Körpergewichts und wird aus der Körpergröße und dem Körpergewicht nach folgender Formel berechnet:

BMI = Körpergewicht (kg)/ Körpergröße ^{2} (m^2)

Gemäß der WHO-Klassifikation liegen die BMI-Werte bei normalgewichtigen Menschen unter 25 kg/m^2. BMI-Werte zwischen 25 und 30 kg/m^2 werden als Übergewicht bezeichnet, Werte über 30 kg/m^2 als Adipositas (Classen et al. 2004). Bei 102 Patienten (102/105) konnte der BMI-Wert berechnet werden, während bei drei Patienten keine

Angaben zu Körpergröße und Körpergewicht in der Patientenakte enthalten waren. Der mediane BMI aller Patienten lag bei 26 kg/m², der Mittelwert bei 26,6 kg/m². Der durchschnittliche BMI der Frauen belief sich auf 25,7 kg/m² und der der Männer auf 27,2 kg/m². Während der Maximalwert 45 kg/m² betrug, lag der Minimalwert bei 18,3 kg/m².
Wie die Abbildung 4 veranschaulicht, waren 43,8% der Patienten (46/105) normalgewichtig, 33,3% der Patienten (35/105) hatten Übergewicht, 20% der Patienten (21/105) waren adipös und bei 2,9% der Patienten (3/105) konnte der BMI nicht berechnet werden.

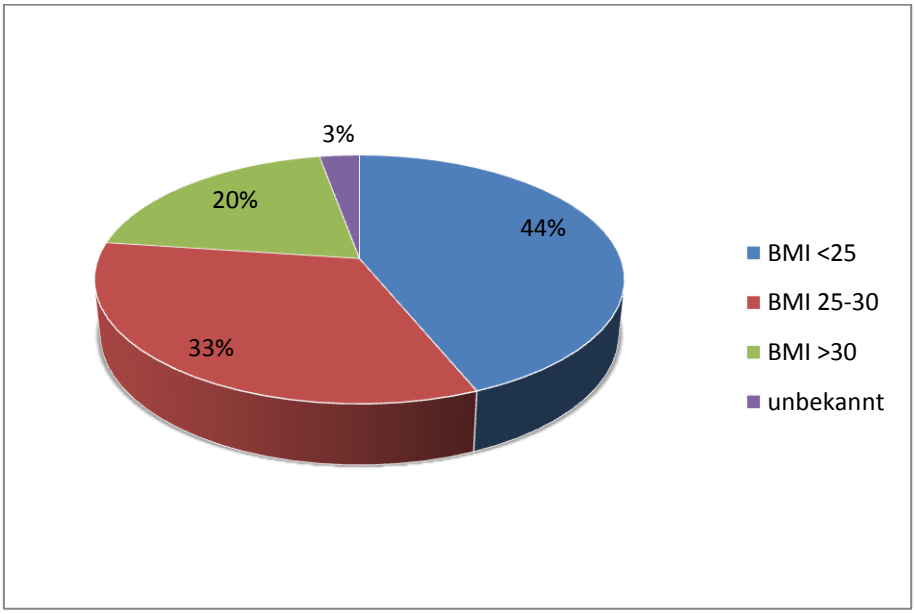

Abbildung 4: Verteilung der Patienten mit CCC (n=105) nach dem BMI in Prozent

3.4 Vorerkrankungen

Insgesamt wiesen 98 Patienten (98/105; 93,3%) zum Zeitpunkt der Erstdiagnose Vorerkrankungen auf. Am häufigsten wurde in den Patientenakten ein arterieller Hypertonus (61/105; 58,1%) und/oder ein Diabetes mellitus (23/105; 21,9%) beschrieben. Bei 52,4% der Patienten (55/105) konnten anamnestisch Vorerkrankungen in den Gallenwegen und bei 39% der Patienten (41/105) Vorerkrankungen in der Leber eruiert werden. Tumore anderer Genese traten bei 22,9% der Patienten (24/105) in der Anamnese auf. Die oben aufgeführten Ergebnisse sind in der Tabelle 11 zusammengefasst.

Tabelle 11: Vorerkrankungen bei Erstdiagnose von Patienten mit CCC (n=105)

	Arterieller Hypertonus	Diabetes mellitus	Erkrankung Gallenwege	Erkrankung Leber	Tumore
Anzahl	61/105	23/105	55/105	41/105	24/105
Prozent	58,1%	21,9%	52,4%	39,0%	22,9%

Wie bereits im oberen Abschnitt aufgeführt, wiesen 39% der Patienten (41/105) Vorerkrankungen an der Leber auf. Bei neun der 41 Patienten konnten mehrere Lebererkrankungen in der Vorgeschichte evaluiert werden. Diesbezüglich ergeben sich im folgenden Text Abweichungen von der Gesamtzahl (n=41). Spezifiziert man die Vorerkrankungen der Leber, so wurden bei 21% der Patienten (22/105) eine früher abgelaufene Hepatitis A Infektion, bei 6,7% der Patienten (7/105) eine chronische Hepatitis B Infektion und bei 2,9% der Patienten (3/105) eine chronische Hepatitis C Erkrankung diagnostiziert. Des Weiteren konnte bei 14,3% der Patienten (15/105) eine Leberzirrhose ermittelt werden. Weitere fünf Patienten (5/105; 4,8%) beschrieben eine Lebererkrankung, auf dessen Ätiologie jedoch nicht näher eingegangen wurde. Die bei den Patienten aufgetretenen Lebererkrankungen sind in der Tabelle 12 aufgeführt.

Tabelle 12: Vorerkrankungen der Leber bei Erstdiagnose des CCC (n=105)

Lebererkrankung	Anzahl	Prozent
Hepatitis A	22/105	21,0%
Leberzirrhose	15/105	14,3%
Chronische Hepatitis B	7/105	6,7%
Ätiologie unbekannt	5/105	4,8%
Chronische Hepatitis C	3/105	2,9%

55 Patienten (55/105; 52,4%) litten an Vorerkrankungen des Gallengangsystems. Ein Großteil dieser Patienten (19/105; 18,1%) gab anamnestisch eine bekannte Cholezystolithiasis an. Zusätzlich wurden im Rahmen der Diagnostik des CCC bei weiteren 17 Patienten (17/105; 16,2%) Gallenblasensteine festgestellt. Eine weitere häufige Vorerkrankung der Gallenwege stellte bei diesem Patientenkollektiv die Cholezystitis dar, die bei 13 Patienten (13/105; 12,4%) evaluiert wurde. Eine operative Entfernung der Gallenblase erfolgte in der Vorgeschichte bei 12 Patienten (12/105; 11,4%). Weitere Vorerkrankungen an den Gallenwegen in absteigender Häufigkeit können der Tabelle 13 entnommen werden.

Tabelle 13: Vorerkrankungen an den Gallengängen bei Erstdiagnose des CCC (n=105)

Gallenwegserkrankung	Anzahl	Prozent
Cholezystolithiasis	36/105	34,3%
Cholezystitis	13/105	12,4%
Cholezystektomie	12/105	11,4%
Porzellangallenblase	6/105	5,7%
Choledocholithiasis	5/105	4,8%
Operation Gallenwege	2/105	1,9%
Ätiologie unbekannt	2/105	1,9%
Cholangitis	1/105	1,0%

22,9% der Patienten (24/105) hatten in der Vorgeschichte einen Tumor anderer Genese. Von diesen 24 Patienten waren fünf zum Zeitpunkt der Erstdiagnose zeitgleich an einem CCC und an einem Tumor anderer Genese erkrankt.

3.5 Risikofaktoren

Inzwischen sind einige Risikofaktoren bekannt, die mit der Entstehung von CCC assoziiert werden. Ein Nikotinabusus wurde anamnestisch von 36,2% der Patienten (38/105) angegeben, während ein Alkoholabusus bei 17,1% der Patienten (18/105) evaluiert wurde. Eine positive Familienanamnese (FA) in Bezug auf Krebserkrankungen wiesen 27,6% der Patienten (29/105) auf. Betrachtete man diese spezifischer, boten die Patienten am häufigsten familiäre Krebserkrankungen des Magen-Darm-Trakts (17/105; 16,2%). Weitere Risikofaktoren, die bereits im Kapitel 3.4 beschrieben wurden, sind in absteigender Häufigkeit zusammenfassend in der Tabelle 14 aufgeführt.

Tabelle 14: Risikofaktoren bei Erstdiagnose der Patienten mit CCC (n=105)

Risikofaktor	Anzahl	Prozent
Gallenwegserkrankungen	55/105	52,4%
Nikotinabusus	38/105	36,2%
FA Krebserkrankungen	29/105	27,6%
Diabetes mellitus	23/105	21,9%
Alkoholabusus	18/105	17,1%
Leberzirrhose	15/105	14,3%
Chronische Hepatitis B	7/105	6,7%
Chronische Hepatitis C	3/105	2,9%

3.6 Klinik bei Erstdiagnose

Die klinischen Symptome der 105 Patienten bei Erstdiagnose waren unspezifisch. Die am häufigsten auftretenden Symptome waren Gewichtsverlust (49/105; 46,7%), Oberbauchschmerzen (41/105; 39%) und Ikterus (38/105; 36,2%). Bei 19 Patienten mit Oberbauchschmerzen (19/41) strahlten diese gürtelförmig in den Rücken aus. Zudem berichteten die Patienten von Übelkeit und Erbrechen (16/105; 15,2%), Nachtschweiß (15/105; 14,3%), Müdigkeit und einem Leistungsknick (28/105; 26,7%).

Im Rahmen der Cholestase (AP und γ-GT erhöht), die 64,8% der Patienten (68/105) bei Erstdiagnose aufwiesen, kam es bei 8,6% der Patienten (9/105) zu Pruritus, bei 23,8% der Patienten (25/105) zu einer Hellfärbung des Stuhls und bei 18,1% (19/105) zu einer Dunkelfärbung des Urins. Zusätzlich boten 18 von 38 Patienten mit Ikterus (18/38; 47,4%) einen hellen Stuhlgang und 16 von 38 Patienten mit Ikterus (16/38; 42,1%) eine Dunkelfärbung des Urins. Lediglich 20% der Patienten (21/105) waren bei Erstdiagnose beschwerdefrei. Die oben beschriebenen Ergebnisse sind in der Tabelle 15 aufgeführt.

Tabelle 15: Klinische Symptome bei Erstdiagnose des CCC (n=105)

Klinische Symptome	Anzahl	Prozent
Gewichtsverlust	49/105	46,7%
Oberbauchschmerzen	41/105	39,0%
Ikterus	38/105	36,2%
Müdigkeit/Leistungsknick	28/105	26,7%
Heller Stuhlgang	25/105	23,8%
Keine Symptome	21/105	20,0%
Dunkler Urin	19/105	18,1%
Heller Stuhlgang bei Ikterus	18/105	17,1%
Übelkeit/Erbrechen	16/105	15,2%
Dunkler Urin bei Ikterus	16/105	15,2%
Nachtschweiß	15/105	14,3%
Pruritus	9/105	8,6%

3.7 Bildgebende Verfahren zur Diagnose des cholangiozellulären Karzinoms

Für die Diagnose des CCC, für die Bestimmung der Tumorausbreitung und zur Verlaufsbeurteilung wurden als bildgebende Verfahren die Sonographie, die CT, der EUS, die ERCP, die MRT, die MRCP, die FDG-PET-Untersuchung, die Skelettszintigraphie, die internistische Minilaparoskopie und das Röntgen-Thorax eingesetzt.

3.7.1 Sonographie

Die Sonographie wurde im Rahmen der Diagnostik des CCC bei 95 von 105 Patienten (95/105; 90,5%) angewendet. Davon boten 79 Patienten (79/95; 83,2%) eine sichtbare Raumforderung. Wie die Tabelle 16 veranschaulicht, waren 13,9% (11/79) von den sonographisch sichtbaren Raumforderungen im linken Leberlappen, 35,4% (28/79) im rechten Leberlappen, 27,8% (22/79) in beiden Leberlappen und 10,1% (8/79) im Leberhilusbereich lokalisiert. Bei weiteren 10,1% der Patienten (8/79) konnten Raumforderungen extrahepatisch und in der Gallenblase lokalisiert werden. Bei zwei Patienten wurde in der Akte vermerkt, dass eine Raumforderung sonographisch sichtbar war, detaillierte Informationen über die Lokalisation des CCC konnten allerdings nicht entnommen werden.

Tabelle 16: Lokalisationen der sonographisch sichtbaren Raumforderungen beim CCC (n=79)

Lokalisation der Raumforderung	Linker Leberlappen	Rechter Leberlappen	Beide Leberlappen	Leberhilus	Extrahepatisch
Anzahl	11/79	28/79	22/79	8/79	8/79
Prozent	13,9%	35,4%	27,8%	10,1%	10,1%

Insgesamt boten 44,2% der Patienten (42/95) sonographisch dilatierte Gallengänge. Davon zeigten 35,8% der Patienten (34/95) dilatierte intrahepatische Gallenwege. Bei acht von diesen 34 Patienten (8/34; 23,5%) war in der Sonographie keine Raumforderung sichtbar. 25,3% der Patienten (24/95) wiesen sonographisch gestaute extrahepatische Gallenwege auf. Davon hatten vier Patienten (4/24) in der Vorgeschichte eine Cholezystektomie, die eine Dilatation des Ductus hepaticus communis unabhängig des CCC bewirken kann. Abweichungen von der Gesamtzahl (n=42) ergeben sich dadurch, dass bei 16 Patienten (16/42) sowohl eine intra- als auch eine extrahepatische Dilatation des Gallengangs zu eruieren war.

Des Weiteren erfolgte bei 21,1% der Patienten (20/95) der sonographische Nachweis von intrahepatischen Satellitenknoten und bei 10,5% der Patienten (10/95) die Detektion von vergrößerten Lymphknoten (LK). Eine pathologisch veränderte Gallenblase wurde bei 22,1% der Patienten (21/95) festgestellt. Die Tabelle 17 fasst die wichtigsten der oben beschriebenen Befunde nochmals zusammen.

Tabelle 17: Sonographische Befunde beim CCC (n=95)

Befunde	Intrahepatische Gallengangsdilatation	Extrahepatische Gallengangsdilatation	Vergrößerte LK	Satellitenknoten
Anzahl	34/95	24/95	10/95	20/95
Prozent	35,8%	25,3%	10,5%	21,1%

3.7.2 Computertomographie

Eine computertomographische Untersuchung erhielten 85,7% aller Patienten (90/105). Bei 90% der Patienten (81/90) waren im Rahmen der CT eine oder mehrere Raumforderungen sichtbar. 39,5% dieser sichtbaren Raumforderungen (32/81) traten in einem Leberlappen auf, 35,8% (29/81) waren in beiden Leberlappen lokalisiert, 8,6% (7/81) konnten computertomographisch dem Hilusbereich zugeordnet werden und 9,9% (8/81) den extrahepatischen Gallenwegen. Weitere 6,2% der Raumforderungen (5/81) waren in der Gallenblase lokalisiert. Multiple Raumforderungen traten bei 40,7% der Patienten (33/81) auf. Im direkten Vergleich mit der Sonographie konnten unter Zuhilfenahme der CT acht Raumforderungen detektiert werden, die in der Sonographie nicht sichtbar waren. Davon waren vier im Bereich der Ampulla Vateri (4/8; 50%), weitere zwei im Bereich des Leberhilus (2/8; 25%) und jeweils eine Raumforderung (1/8; 12,5%) in der Gallenblase und intrahepatisch lokalisiert.

Tabelle 18: Lokalisationen der in der CT-Untersuchung sichtbaren Raumforderungen beim CCC (n=81)

Lokalisation der Raumforderung	Linker Leberlappen	Rechter Leberlappen	Beide Leberlappen	Leberhilus	Extra-hepatisch	Gallenblase
Anzahl	7/81	25/81	29/81	7/81	8/81	5/81
Prozent	8,6%	30,9%	35,8%	8,6%	9,9%	6,2%

Von den computertomographisch untersuchten Patienten zeigten 28 Patienten (28/90; 31,1%) gestaute Gallenwege. Davon wiesen zehn Patienten (10/28; 35,7%) sowohl intrahepatisch als auch extrahepatisch gestaute Gallenwege, 15 Patienten (15/28; 53,6%) ausschließlich intrahepatisch und drei Patienten (3/28; 10,7%) lediglich extrahepatisch gestaute Gallenwege auf. Bei fünf von 25 Patienten (5/25; 20%) mit einem intrahepatischen Stau der Gallengänge konnte computertomographisch keine Raumforderung erfasst werden. Zwei Patienten (2/13) mit extrahepatischer Dilatation des Gallengangs wurden vor der Erkrankung an einem CCC cholezystektomiert, wodurch eine extrahepatische Gallengangsdilatation ohne Krankheitswert bedingt sein kann. Vergrößerte abdominale Lymphknoten boten 57,8% der Patienten (52/90), während Fernmetastasen bei 18,9% der Patienten (17/90) computertomographisch eruiert wurden. Die oben beschriebenen Untersuchungsergebnisse sind in Tabelle 19 zusammengefasst.

Tabelle 19: Befunde der computertomographischen Untersuchung bei Patienten mit CCC (n=90)

Befunde	Intrahepatische Gallengangsdilatation	Extrahepatische Gallengangsdilatation	Vergrößerte LK	Fern-metastasen
Anzahl	25/90	13/90	52/90	17/90
Prozent	27,8%	14,4%	57,8%	18,9%

3.7.3 Endoskopisch retrograde Cholangiopankreatikographie (ERCP)

Eine ERCP-Untersuchung erhielten 45,7% der Patienten (48/105) im Rahmen der Diagnosesicherung und des Stagings des CCC. Unter Zuhilfenahme dieses Verfahrens konnte bei 24 von 48 Patienten (24/48; 50%) eine Raumforderung diagnostiziert werden. 54,2% der Patienten (26/48) wiesen erweiterte intrahepatische Gallengänge auf. Bei sechs Patienten (6/26; 23,1%) mit erweiterten intrahepatischen Gallengängen war keine Raumforderung mittels ERCP sichtbar. 23 von 48 Patienten (23/48; 47,9%) zeigten eine Stenose in den extrahepatischen Gallengängen. Insgesamt 21 der 23 Patienten (21/23; 91,3%) mit einer Stenose in den extrahepatischen Gallengängen boten zudem erweiterte intrahepatische Gallengänge. Ein auffälliger Papillenbereich wurde bei 13 Patienten (13/48; 27,1%) diagnostiziert. Die wichtigsten Befunde der ERCP-Untersuchung sind in Tabelle 20 zusammengefasst.

Tabelle 20: Befunde der ERCP-Untersuchung bei Patienten mit CCC (n=48)

Befund	Sichtbare Raumforderung	Intrahepatische Gallengangsdilatation	Extrahepatische Stenose	Auffällige Papille
Anzahl	24/48	26/48	23/48	13/48
Prozent	50,0%	54,2%	47,9%	27,1%

Im Rahmen der ERCP-Untersuchung erhielten 17 Patienten (17/48; 35,4%) eine Biopsie. Bei 16 Patienten (16/17; 94,1%) konnte durch diese Gewebeentnahme Tumorgewebe nachgewiesen werden. Bei einem Patienten (1/17; 5,9%) war die Histologie falsch negativ. Weiteren sechs Patienten (6/48; 12,5%) wurde eine Bürstenzytologie entnommen. Bei zwei Patienten (2/6; 33,3%) konnten unter Anwendung dieser Untersuchung Tumorzellen nachgewiesen werden. Von den übrigen vier Patienten mit negativer Zytologie erfolgte bei zwei Patienten eine erneute Zytologie, in der das CCC zytologisch gesichert werden konnte (2/6; 33,3%).

3.7.4 Magnetresonanztomographie (MRT)

23,8% der Patienten (25/105) des Patientenkollektivs unterzogen sich einer MRT. Unter Anwendung dieser Bildgebung konnte bei 23 Patienten (23/25; 92%) eine Raumforderung festgestellt werden. Acht Patienten (8/25; 32%) zeigten erweiterte intrahepatische Gallengänge. Bei allen acht Patienten konnte in der MRT eine Raumforderung diagnostiziert werden. Jeweils vier Patienten (4/25; 16%) boten vergrößerte Lymphknoten und Satellitenherde in der Leber. Alle Raumforderungen, die in der MRT sichtbar waren, konnten überdies in der CT detektiert werden.

3.7.5 Magnetresonanz-Cholangiopankreatikographie (MRCP)

5,7% aller Patienten (6/105) erhielten eine MRCP. Vier dieser sechs Patienten (4/6; 66,7%) zeigten eine Raumforderung in den Gallengängen. Davon waren drei im Bereich der Hepatikusgabel und ein Tumor im rechten Leberlappen lokalisiert. Vier Patienten (4/6; 66,7%) wiesen dilatierte intrahepatische Gallengänge auf. Insgesamt erfolgte bei vier Patienten sowohl eine MRCP als auch eine ERCP. Bei allen vier Patienten (4/4) konnte das CCC mittels MRCP dargestellt werden, während das CCC unter Zuhilfenahme der ERCP bei drei Patienten (3/4) detektierbar war.

3.7.6 Endoskopischer Ultraschall (EUS)

Einen EUS erhielten 25 Patienten (25/105; 23,8%) im Rahmen der Diagnostik und des Stagings des CCC. Eine Raumforderung konnte in Folge dessen bei 16 Patienten (16/25; 64%) festgestellt werden. Jeweils elf Patienten (11/25; 44%) wiesen vergrößerte Lymphknoten und gestaute intrahepatische Gallengänge auf. Bei sechs Patienten (6/25; 24%) waren die Gallenwege gestaut, jedoch keine Raumforderung endosonographisch nachweisbar. Vergrößerte Lymphknoten ohne sichtbare Raumforderung wurden bei drei Patienten (3/25; 12%) festgestellt. Lediglich ein Patient (1/25; 4%) wies einen unauffälligen EUS auf.

21 Patienten (21/105; 20%) erhielten einen EUS sowie eine ERCP. Bei neun Patienten (9/21; 42,9%) konnte sowohl im Rahmen der ERCP als auch im Rahmen des EUS eine Raumforderung diagnostiziert werden. Bei vier Patienten (4/21; 19%) war das CCC in der ERCP-Untersuchung sichtbar, während es sich unter Zuhilfenahme des EUS nicht darstellte. Drei Patienten (3/21; 14,3%) zeigten sowohl in der ERCP als auch im EUS kein Tumorgewebe, während sich bei einem Patienten (1/21; 4,8%) das CCC lediglich unter Zuhilfenahme des EUS darstellte. Vier Patienten (4/21; 19%), die eine ERCP und einen EUS erhielten, konnten aufgrund mangelnder Akteninformation bezüglich einer sichtbaren Raumforderung nicht beurteilt werden.

3.7.7 Internistische Minilaparoskopie

Insgesamt erfolgte bei elf Patienten (11/105; 10,5%) des Patientenkollektivs eine internistische Minilaparoskopie. Bei fünf Patienten (5/11; 45,5%) konnte unter Anwendung dieses Verfahrens eine Raumforderung im Bereich der Leber und des Leberhilus diagnostiziert werden. Weitere drei Patienten (3/11; 27,3%) boten im Rahmen der internistischen Minilaparoskopie Metastasen des CCC im Bereich des Peritoneums.

3.7.8 Staginguntersuchungen

Zum Staging des Tumors und vor allem zur Diagnose von Fernmetastasen wurden 15 Patienten (15/105; 14,3%) mittels Skelettszintigraphie untersucht. Bei sieben Patienten (7/15; 46,7%) wurden im Rahmen dieser Untersuchung Skelettmetastasen festgestellt.

Elf Patienten (11/105; 10,5%) erhielten eine FDG-PET-Untersuchung. Sieben dieser elf Patienten (7/11; 63,6%) zeigten eine Mehranreicherung im Sinne einer Metastasierung. Ein Patient (1/7) wies eine Mehranreicherung in drei verschiedenen Organen auf. Zu den betroffenen Organen zählten der Magen (1/7), der Ösophagus (1/7), die Lunge (1/7), der Knochen (1/7), der Kopf (1/7) und die regionalen und paratrachealen Lymphknoten (4/7).
Während der Erstdiagnose und im Krankheitsverlauf wurden wiederholt Röntgen-Thorax-Untersuchungen am Patientenkollektiv durchgeführt. Bei zehn Patienten (10/105; 9,5%) konnten im Rahmen dieser Bildgebung Lungenmetastasen diagnostiziert werden. Diese traten bei sieben Patienten (7/10) nach einer medianen Zeit von vier Monaten nach Erstdiagnose auf (Mittelwert: 6,7 Monate). Zwei Patienten (2/10) boten Lungenmetastasen bereits bei Erstdiagnose des CCC, während bei einem Patienten (1/10) anhand der Akteninformation nicht ermittelt werden konnte, wann die Lungenmetastasen in der Röntgen-Thorax-Untersuchung erstmals sichtbar waren.

3.7.9 Laborparameter bei Erstdiagnose

Bei 85,7% der Patienten (90/105) waren die Blutwerte für den Zeitraum der Erstdiagnose bekannt. Für 15 Patienten konnten keine Aussagen über die Laborparameter bei Erstdiagnose erfolgen, da sich diese Patienten erstmals in einem fortgeschrittenen Stadium des CCC in der gastroenterologischen Abteilung der Universitätsmedizin Göttingen vorstellten. Darüber hinaus wurden im Rahmen der Erstdiagnose nicht bei allen Patienten einheitlich gleiche Laborparameter erhoben. Diesbezüglich ergeben sich im nachfolgenden Text für die einzelnen Blutparameter Abweichungen von der Gesamtzahl (n=90).
Die AP wurde bei 86 Patienten (86/90) bestimmt und war bei 72 Patienten (72/86; 83,7%) erhöht. Die Erfassung der γ-GT erfolgte bei 87 Patienten (87/90). Davon zeigten 78 Patienten (78/87; 89,7%) pathologisch veränderte Werte. Eine Cholestase (erhöhte AP und γ-GT) konnte bei 68 Patienten (68/86; 79,1%) diagnostiziert werden. Im Rahmen dessen boten 32 Patienten (32/68; 47,1%) klinisch einen Ikterus. Die AST (Aspartat-Aminotransferase) wurde bei 85 Patienten (85/90) eruiert und wich bei 58 Patienten (58/85; 68,2%) vom physiologischen Wert ab, während die ALT (Alanin-Aminotransferase) bei 43 von 85 Patienten (43/85; 50,6%) eine Erhöhung aufwies. Die Bestimmung des Gesamtbilirubins erfolgte bei 82 Patienten (82/90). Davon boten 37 Patienten (37/82; 45,1%) pathologische Werte im Sinne einer Erhöhung. Von diesen 37 Patienten entwickelten 26 Patienten (26/37; 70,3%) klinisch einen Ikterus.
Als Parameter für Lebersynthesestörungen wurden die Prothrombinzeit (Quick), das Gesamtprotein, die Thrombozytenzahl und der Albuminwert bestimmt. Die Analyse der Prothrombinzeit erfolgte bei 79 Patienten (79/90). Davon boten elf Patienten (11/79; 13,9%) eine Erniedrigung dieses Parameters. Das Gesamtprotein wurde bei 62 Patienten

(62/90) erfasst und war bei zehn Personen unterhalb der Norm (10/62; 16,1%), während der Albuminwert bei 18 der 43 getesteten Patienten (18/43; 41,9%) im Blut erniedrigt war. Die Bestimmung der Thrombozytenzahl im Blut erfolgte bei 83 Patienten (83/90). Abweichungen vom physiologischen Wert zeigten 12 Patienten (12/83; 14,5%).

Der Tumormarker CA 19-9 wurde bei 69 Patienten gemessen (69/90) und war bei 54 Patienten (54/69; 78,3%) pathologisch erhöht. Der Parameter für CA 125 wurde bei 15 Patienten (15/90) getestet und war bei 13 Patienten (13/15; 86,7%) pathologisch erhöht, während der CEA-Wert bei 42 Patienten (42/90) bestimmt wurde und bei 26 Erkrankten (26/42; 61,9%) vom physiologischen Wert abwich. Insgesamt boten 44 Patienten (44/54; 81,5%) mit erhöhtem CA 19-9-Wert gleichzeitig eine Cholestase (AP und γ-GT erhöht) und 26 Patienten (26/54; 48,1%) einen cholestatischen Ikterus (AP, γ-GT und Bilirubin erhöht). Ein klinisch fassbarer Ikterus konnte bei 18 der 26 Patienten (18/26; 69,2%) mit cholestatischem Ikterus diagnostiziert werden. Erhöhte AST- und ALT-Werte bei pathologisch verändertem CA 19-9-Wert ohne gleichzeitig bestehende Cholestase traten bei einem Patienten auf.

Betrachtet man diesbezüglich den CA 125-Wert, bestand bei elf Patienten (11/13; 84,6%) mit erhöhtem CA 125 eine Cholestase (AP und γ-GT erhöht) und bei drei Patienten (3/13; 23,1%) ein cholestatischer Ikerus (AP, γ-GT und Bilirubin erhöht). Klinisch konnte bei einem der drei Patienten (1/3; 33,3%) mit cholestatischem Ikterus ein Ikterus diagnostiziert werden. Isoliert erhöhte AST- und ALT-Werte bei erhöhtem CA 125 ohne Cholestase wurden bei keinem Patienten erhoben.

Eine Cholangitis (Leukozyten, CRP, γ-GT und AP erhöht) konnte laborchemisch bei 16 von 80 Patienten (16/80; 20%) mit bekannten Blutwerten bei Erstdiagnose eruiert werden. Die Laborparameter der Patienten mit CCC bei Erstdiagnose können der Tabelle 21 entnommen werden.

Tabelle 21: Laborparameter der Patienten mit CCC bei Erstdiagnose (n=90)

Laborparameter	Normwerte	Pathologische Werte	Prozent	Mittelwert	SD
γ-GT	<55 U/l	78/87	89,7%	400 U/l	372U/l
AP	40-129 U/l	72/86	83,7%	326 U/l	280U/l
AST	<35 U/l	58/85	68,2%	76 U/l	73U/l
ALT	<45 U/l	43/85	50,6%	90 U/l	107U/l
Gesamtbilirubin	<1,2 mg/dl	37/82	45,1%	3,9 mg/dl	5,7mg/dl
Thrombozyten	150-350x10³/µl	12/83	14,5%	269x10³/µl	116x10³/µl
Quick	70-130%	11/79	13,9%	93%	24%
Protein	6,6-8,3 g/dl	10/62	16,1%	7,2 g/dl	0,87 g/dl
Albumin	3,4-4,8 g/dl	18/43	41,9%	3,5 g/dl	0,87g/dl
CA 19-9	<37 kU/l	54/69	78,3%	14967 kU/l	50606kU/l
CA 125	<25 kU/l	13/15	86,7%	1263 kU/l	1748kU/l
CEA	<3,4µg/l	26/42	61,9%	42 kU/l	107 kU/l

3.8 Lokalisation des Primärtumors

Das CCC kann in jedem Abschnitt des Gallengangsystems auftreten und wird je nach Lokalisation des Tumors in ICCC, ECCC und in GBC unterteilt. Wie die Abbildung 5 zeigt, war der Tumor bei 53 Patienten (53/105; 50,5%) in den extrahepatischen Gallengängen lokalisiert, 40% der CCC (42/105) traten intrahepatisch auf und 9,5% der Tumore (10/105) hatten ihren Ursprung in der Gallenblase.

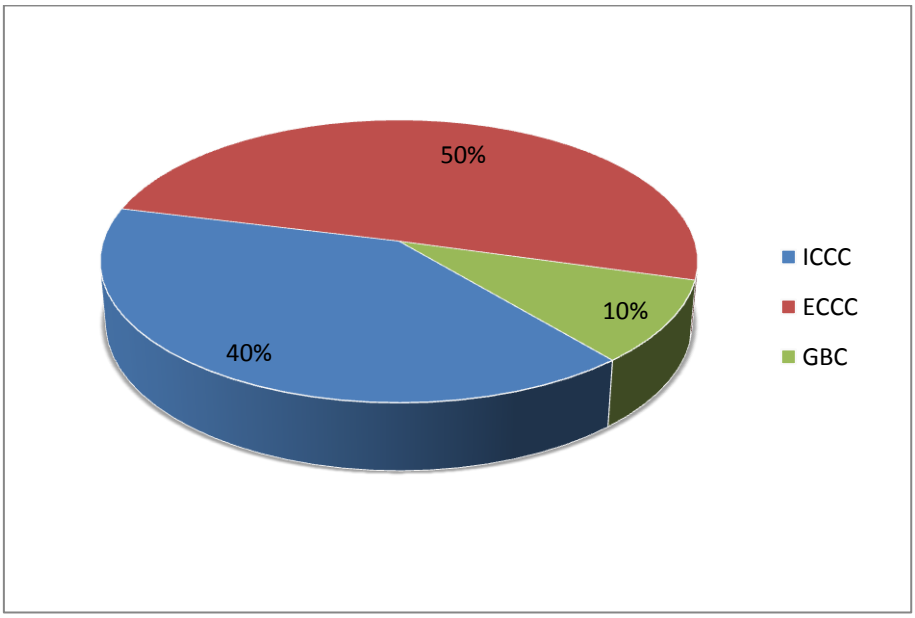

Abbildung 5: Prozentuale Verteilung der Patienten mit CCC nach der Tumorlokalisation (n=105)

Die extrahepatischen Gallengänge lassen sich in drei Tumorlokalisationen unterteilen. Im Bereich der Bifurkation des Ductus hepaticus communis befinden sich die hilären Tumore (Klatskin-Tumore). Sie werden dem oberen Drittel der ECCC zugeordnet und wurden bei 29 Patienten diagnostiziert (29/105; 27,6%). Der Ductus hepaticus communis und der obere Bereich des Ductus choledochus werden dem mittleren Drittel zugewiesen. In diesem Bereich waren in der vorliegenden Untersuchung keine CCC lokalisiert. Im distalen Ductus choledochus traten 6,7% der Tumore (7/105) auf, während im periampullären Bereich 16,2% (17/105) der CCC eruierbar waren. Beide Abschnitte werden zum unteren Drittel der Gallengänge gezählt. Die beschriebenen Ergebnisse wurden in der Abbildung 6 zusammenfassend dargestellt.

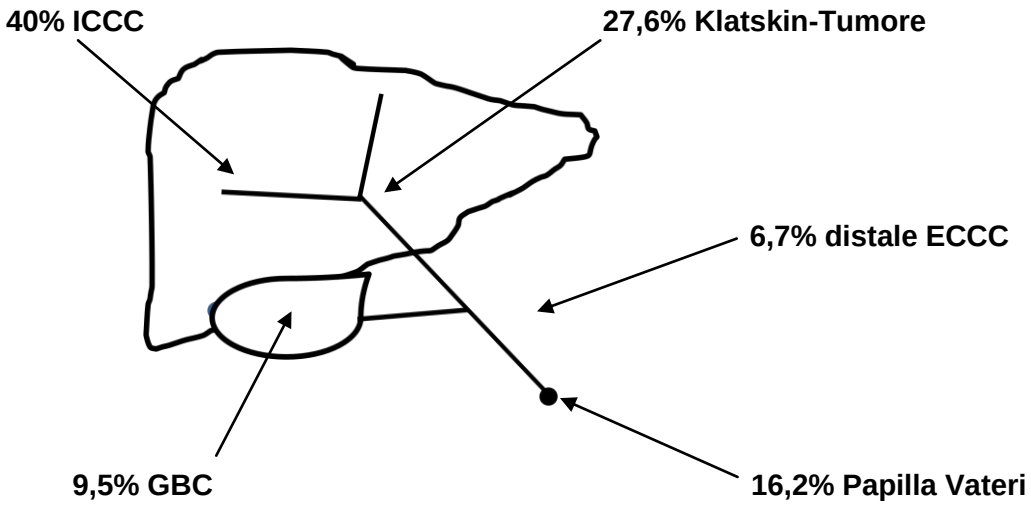

Abbildung 6: Lokalisationen des CCC (n=105) in Prozent

3.9 Histologie des Primärtumors

91,4% der Patienten (96/105) wiesen histologisch ein Adenokarzinom vom cholangiozellulären Typ auf. Bei jeweils einem Patienten (1/105; 1%) erfolgte der Nachweis eines kleinzelligen und eines Karzinoms vom Spindelzelltyp. Bei sieben Patienten (7/105; 6,7%) erfolgte keine histologische Sicherung des Primärtumors.

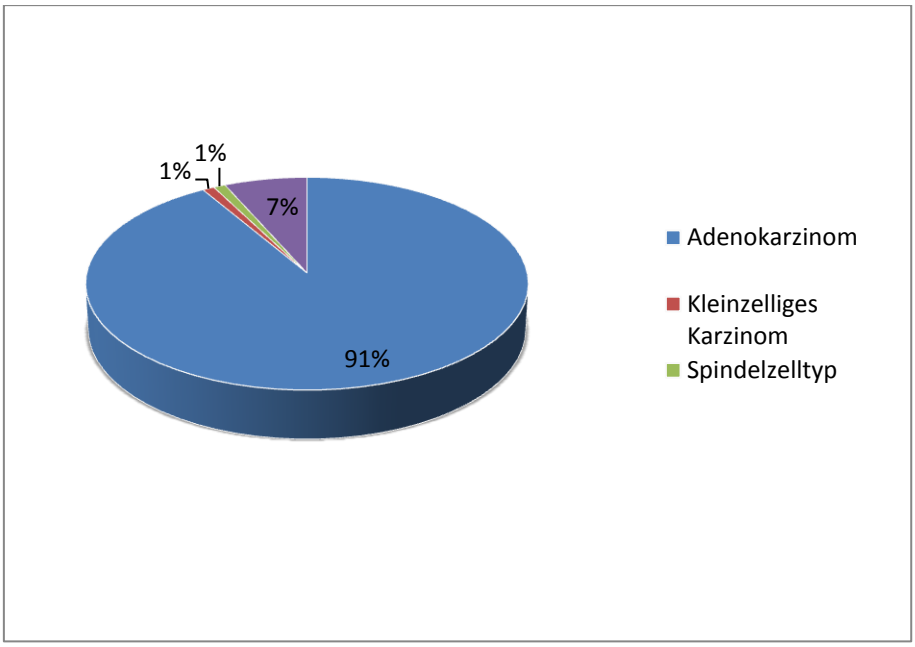

Abbildung 7: Prozentuale Verteilung der histologischen Typen des CCC (n=105)

Um ein CCC histologisch zu sichern, wurde bei 60% der Patienten (63/105) eine sonographiegesteuerte Punktion des Tumorgewebes vorgenommen. Bei jedem dieser 63 Patienten konnte das CCC unter Zuhilfenahme dieser Methode nachgewiesen werden. Weitere 16,2% der Patienten (17/105) erhielten im Rahmen der ERCP eine Biopsie und 5,7% der Patienten (6/105) eine Zytologie. Wie bereits im Kapitel 3.7.3. beschrieben, konnte durch die Biopsie bei 94,1% der Patienten (16/17) Tumorgewebe nachgewiesen werden, während mittels der Zytologie bei 33,3% der Patienten (2/6) der zytologische Nachweis des von Tumorzellen gelang. Darüber hinaus erhielten sechs Patienten (6/105; 5,7%) unter Zuhilfenahme der diagnostischen Laparoskopie eine Probeentnahme. Eine histologische Sicherung erfolgte bei 5 dieser 6 Patienten (5/6; 83,3%). Im Rahmen der kurativen Patientenversorgung bekamen 35,2% der Patienten (37/105) eine postoperative Gewebeanalyse. Der Nachweis des CCC gelang unter Einsatz dieser Gewebeuntersuchung mit einer Sensitivität von 100% (37/37; 100%).

Insgesamt 88 der 98 histologisch untersuchten Patienten (88/98; 89,8%) zeigten in der Gewebeanalyse ein CCC, während 9,2% der Patienten (9/98) einen Mischtumor aus einem CCC und einem HCC boten. Die am häufigsten aufgetretenen histologischen Eigenschaften des CCC waren ein infiltrierendes Wachstum (73/98; 74,5%), ein fibrorisierender (48/98; 49%), desmoplastischer (30/98; 30,6%) und solider (23/98; 23,5%) Charakter des Tumors. Weitere histologische Eigenschaften in absteigender Häufigkeit sind der Tabelle 22 zu entnehmen.

Tabelle 22: Histologische Charakteristika der CCC (n=98)

Histologische Charakteristika	Anzahl	Prozent
Infiltrierend	73/98	74,5%
Fibrorisierend	48/98	49,0%
Desmoplastisch	30/98	30,6%
Nekrosen	28/98	28,6%
Solide	23/98	23,5%
Gefäßinvasion	21/98	21,4%
Mitosen	14/98	14,3%
Trabekulär	13/98	13,2%
Muzinös	6/98	6,1%
Perineurale Invasion	4/98	4,1%

Unterschiede in der Histologie zwischen ICCC, ECCC und GBC sind der Tabelle 23 zu entnehmen. Das ICCC definiert sich im Vergleich zum ECCC und dem GBC vor allem durch seinen desmoplastischen (20/42; 47,6%) und fibrorisierenden Charakter (27/42; 64,3%). Des Weiteren zeichnet sich das ICCC durch ein infiltrierendes (36/42; 85,7%) und trabekuläres Wachstum aus (11/42; 26,2%). Darüber hinaus sind Mitosen häufiger in der Histologie des ICCC zu eruieren (8/42; 19%). Gegenüberstellend traten beim ECCC Gefäßinvasionen (12/46; 26,1%), ein muzinöser Charakter (4/46; 8,7%) und perineurale Invasionen (3/46; 6,5%) häufiger auf als beim ICCC und GBC.

Tabelle 23: Histologische Charakteristika der ICCC (n=42), ECCC (n=46) und GBC (n=10)

Histologische Charakteristika	ICCC Anzahl (Prozent)	ECCC Anzahl (Prozent)	GBC Anzahl (Prozent)
Infiltrierend	36/42 (85,7%)	31/46 (67,4%)	6/10 (60%)
Fibrorisierend	27/42 (64,3%)	18/46 (39,1%)	3/10 (30%)
Desmoplastisch	20/42 (47,6%)	8/46 (17,4%)	2/10 (20%)
Nekrosen	14/42 (33,3%)	10/46 (21,7%)	4/10 (40%)
Trabekulär	11/42 (26,2%)	0/46 (0,0%)	2/10 (20%)
Solide	10/42 (23,8%)	12/46 (26,1%)	1/10 (10%)
Gefäßinvasion	8/42 (19,0%)	12/46 (26,1%)	1/10 (10%)
Mitosen	8/42 (19,0%)	5/46 (10,9%)	1/10 (10%)
Muzinös	2/42 (4,8%)	4/46 (8,7%)	0/10 (0%)
Perineurale Invasion	1/42 (2,4%)	3/46 (6,5%)	0/10 (0%)

Bei 65 der 98 histologisch untersuchten Patienten (65/98; 66,3%) erfolgte zusätzlich die immunhistochemische Analyse des Tumorgewebes. Zu beachten ist, dass nicht alle 65 Patienten auf jeden unten aufgeführten immunhistochemischen Marker überprüft wurden. Aufgrund dessen ergeben sich für die einzelnen analysierten Marker Abweichungen von der Gesamtzahl (n=98). Charakteristisch für das CCC war eine starke positive Reaktion auf die Marker CK 7 (59/61; 96,7%), CK 19 (50/54; 92,6%) und den epidermalen Wachstumsfaktor (EGFR) (20/22; 90,9%). Weitere immunhistochemische Marker und deren Immunreaktion beim CCC sind der Tabelle 24 zu entnehmen.

Tabelle 24: Ergebnisse der immunhistochemischen Untersuchung der CCC

Immunhisto-chemische Marker	CK7	CK19	EGFR	CEA	AFP
Anzahl positiv	59/61	50/54	20/22	13/22	3/16
Prozent	96,7%	92,6%	90,9%	59,1%	18,8%

Differenziert man die obige Darstellung in ICCC, ECCC und GBC, ergibt sich für die ICCC eine positive Immunreaktion für das CK 7 bei 94,7% (36/38), für das CK 19 bei 100% (33/33) und für den EGFR bei 91,7% (11/12) der histologischen Präparate. Bei den ECCC zeigten 100% (20/20) der Präparate eine positive Immunreaktion für den Marker CK 7, 78,9% (15/19) für den Marker CK 19 und 100% (6/6) für den Marker EGFR an. Beim GBC konnte für das CK 7 (3/3) und das CK 19 (2/2) bei jeweils allen Präparaten eine positive Immunreaktion verzeichnet werden und für den Marker EGFR in 75% (3/4) der Fälle. Weitere Ergebnisse der immunhistochemischen Untersuchung, unterteilt nach ICCC, ECCC und GBC, sind in der Tabelle 25 aufgeführt.

Tabelle 25: Ergebnisse der immunhistochemischen Untersuchung beim ICCC, ECCC und GBC

Lokalisation	ICCC positiv Anzahl (Prozent)	ECCC positiv Anzahl (Prozent)	GBC positiv Anzahl (Prozent)
CK 7	36/38 (94,7%)	20/20 (100%)	3/3 (100%)
CK 19	33/33 (100%)	15/19 (78,9%)	2/2 (100%)
EGFR	11/12 (91,7%)	6/6 (100%)	3/4 (75,0%)
CEA	7/12 (58,3%)	4/8 (50,0%)	2/2 (100%)
AFP	1/11 (9,1%)	2/5 (40,0%)	

3.10 Differenzierungsgrad

Der Differenzierungsgrad (G) der CCC konnte anhand der Akteninformation bei 91,4% der Patienten (96/105) ermittelt werden. Er gibt Auskunft über die gewebespezifische zelluläre, histoarchitektonische und funktionelle Ausreifung des Tumors im Vergleich zum Normalgewebe. So zeigt ein gut differenzierter (G1) Tumor histologische und funktionelle

Merkmale des Normalgewebes, während bei den mäßig (G2) und schlecht (G3) differenzierten Tumoren die gewebliche Differenzierung zunehmend verloren geht (Böcker et al. 2004). Des Weiteren hat der Differenzierungsgrad einen bedeutenden Einfluss auf die Prognose des Patienten. Je schlechter der Tumor differenziert ist, umso infauster ist diese (Murakami et al. 2011). Wie die folgende Abbildung 8 zeigt, hatten 67,6% der Patienten des Patientenkollektivs (71/105) ein mäßig differenziertes, 6,7% der Patienten (7/105) ein gut und 17,1% (18/105) ein niedrig differenziertes CCC. Bei 8,6% der Patienten (9/105) wurde kein Differenzierungsgrad (Gx) angegeben.

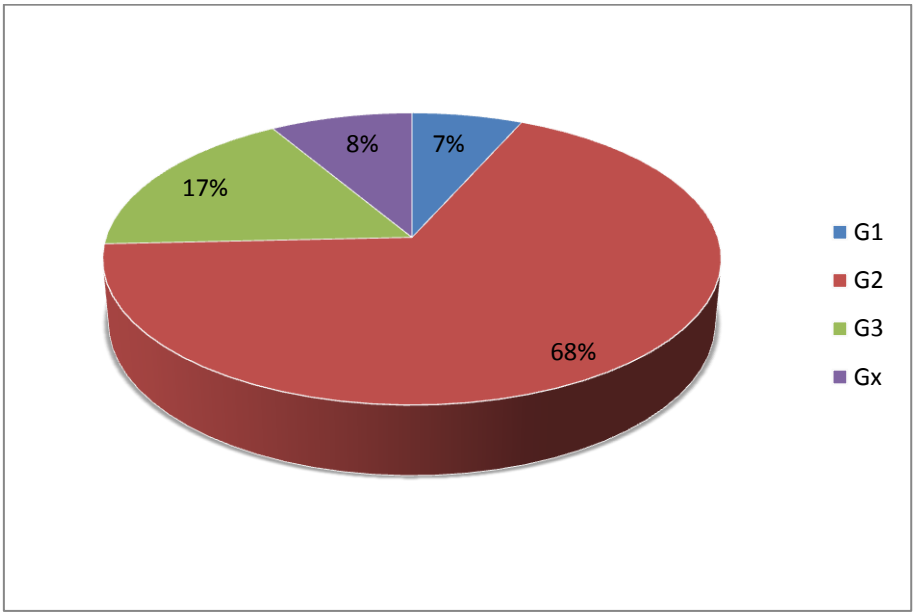

Abbildung 8: Prozentuale Verteilung der histologischen Differenzierungsgrade des CCC (n=105)

Betrachtet man die Differenzierungsgrade für das ICCC (42/105), wiesen 35 der 42 Patienten (35/42; 83,3%) ein mäßig differenziertes, vier Patienten (4/42; 9,5%) ein schlecht differenziertes und drei Patienten (3/42; 7,1%) ein gut differenziertes ICCC auf. Beim ECCC überwog mit 58,5% (31/53) der mäßig differenzierte G2 Tumor, während 18,9% der Patienten (10/53) ein schlecht und 5,7% der Patienten (3/53) ein gut differenziertes ECCC boten. Bei neun Patienten mit ECCC (9/53; 17%) war der Differenzierungsgrad anhand der Akteninformation nicht zu ermitteln (Gx).

Von den zehn Patienten mit GBC zeigten fünf Patienten (5/10; 50%) ein mäßig differenziertes, vier Patienten (4/10; 40%) ein schlecht differenziertes und ein Patient (1/10; 10%) ein gut differenziertes GBC. Das oben Beschriebene kann zusammengefasst der folgenden Tabelle 26 entnommen werden.

Tabelle 26: Differenzierungsgrade des ICCC (n=42), ECCC (n=53) u. GBC (n=10)

Differenzierungs-grad	ICCC Anzahl (Prozent)	ECCC Anzahl (Prozent)	GBC Anzahl (Prozent)
G1	3/42 (7,1%)	3/53 (5,7%)	1/10 (10,0%)
G2	35/42 (83,3%)	31/53 (58,5%)	5/10 (50,0%)
G3	4/42 (9,5%)	10/53 (18,9%)	4/10 (40,0%)
Gx		9/53 (17,0%)	

3.11 Metastasen

Insgesamt konnten bei 57,1% der Patienten (60/105) zum Zeitpunkt der Erstdiagnose Metastasen ermittelt werden. Davon boten 18,1% der Erkrankten (19/105) bei Erstdiagnose sowohl Lymphknoten- als auch Fernmetastasen. Weitere 28,6% der Patienten (30/105) zeigten im Rahmen der Erstdiagnose ausschließlich Lymphknotenmetastasen und 10,5% der Patienten (11/105) ausschließlich Fernmetastasen. Die Erfassung der Metastasen erfolgte hauptsächlich anhand klinisch-radiologischer Untersuchungen. Eine histologische Sicherung der Metastasen wurde lediglich bei 16 von 49 Patienten (16/49; 32,7%) mit Lymphknotenmetastasen und bei drei von 30 Patienten (3/30; 10%) mit Fernmetastasen durchgeführt.

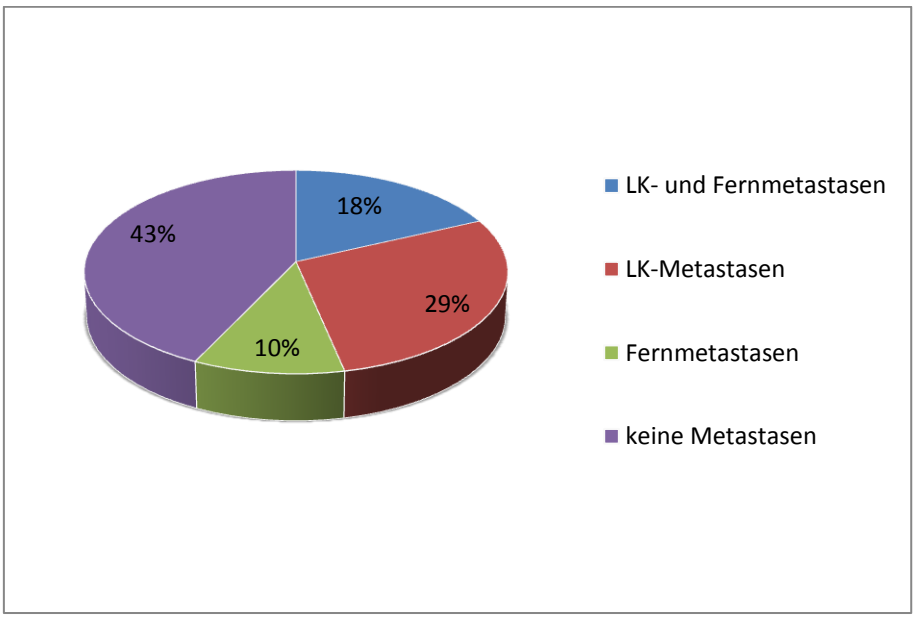

Abbildung 9: Prozentuale Verteilung der Metastasen bei Erstdiagnose des CCC (n=105)

Somit hatten 46,7% der Patienten (49/105) bei Erstdiagnose Metastasen in den Lymphknoten. Weitere 7,6% der Erkrankten (8/105) entwickelten im Krankheitsverlauf Lymphknotenmetastasen. Lediglich 45,7% der Patienten (48/105) wiesen im Krankheitsverlauf keine Lymphknotenmetastasen auf. Überdies entwickelten weitere

21,9% der Patienten (23/105) im Krankheitsverlauf Fernmetastasen, so dass diese insgesamt bei 50,5% der Erkrankten (53/105) nachgewiesen werden konnten. Lediglich 30,5% der Patienten (32/105) hatten in der Patientenakte keine Hinweise auf eine Lymphknoten- und/oder Fernmetastasierung. Die Metastasenentwicklung im Krankheitsverlauf wurde in der Abbildung 10 dargestellt.

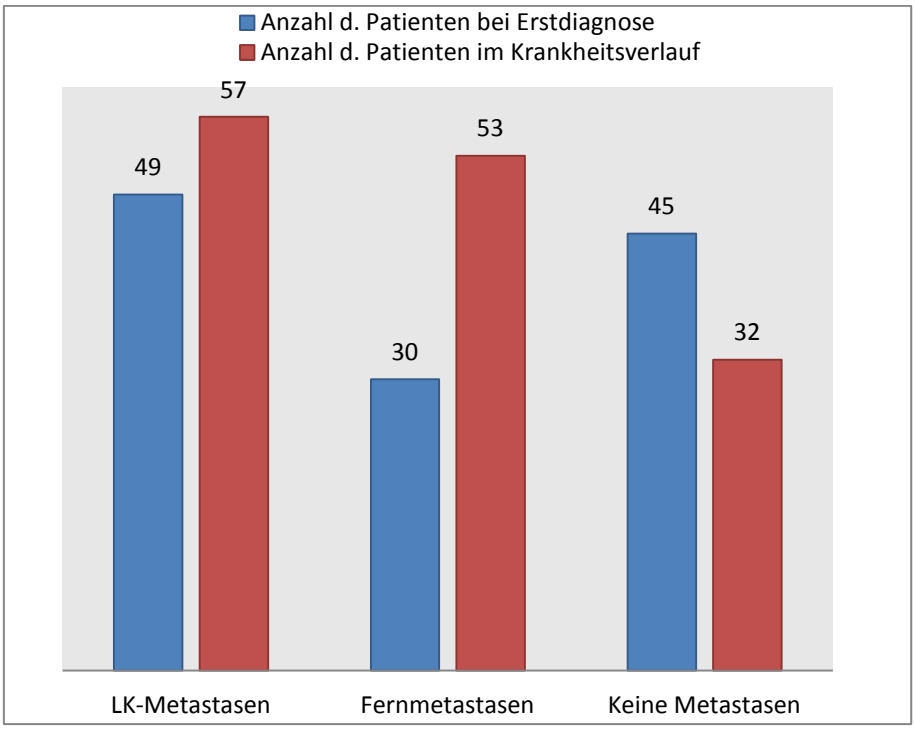

Abbildung 10: Metastasenentwicklung im Krankheitsverlauf des CCC (n=105)

Insgesamt konnten bei 26 von 42 Patienten mit ICCC (26/42; 61,9%) bei Erstdiagnose Metastasen diagnostiziert werden. Von den 53 Patienten mit ECCC wiesen 28 Patienten (28/53; 52,8%) zum Zeitpunkt der Erstdiagnose Metastasen auf. Ähnliche Ergebnisse ergeben sich für das GBC (6/10; 60%). Die Metastasierung des CCC, entsprechend der verschiedenen Lokalisationen, kann der Tabelle 27 entnommen werden.

Tabelle 27: Prozentuale Verteilung der Metastasen bei Erstdiagnose für ICCC, ECCC u. GBC (n=105)

Metastasen bei Erstdiagnose	ICCC Anzahl (Prozent)	ECCC Anzahl (Prozent)	GBC Anzahl (Prozent)
LK-Metastasen	13/42 (31,0%)	12/53 (22,6%)	5/10 (50,0%)
Fernmetastasen	5/42 (11,9%)	5/53 (9,4%)	1/10 (10,0%)
LK- und Fernmetastasen	8/42 (19,0%)	11/53 (20,8%)	

Wie in der Abbildung 11 dargestellt, sind die CCC am häufigsten in die Leber (21/105, 20%) und in die Lunge (20/105; 19%) metastasiert. Auch Peritonealkarzinosen (12/105; 11,4%) und Knochenmetastasen (11/105; 10,5%) konnten vermehrt festgestellt werden.

Jeweils zwei Patienten (2/105; 1,9%) hatten Fernmetastasen im Pankreas und im Gehirn. Weitere elf Patienten (11/105; 10,5%) zeigten Metastasen in anderen Organen (Haut, Pleura, Bauchwand, Magen).

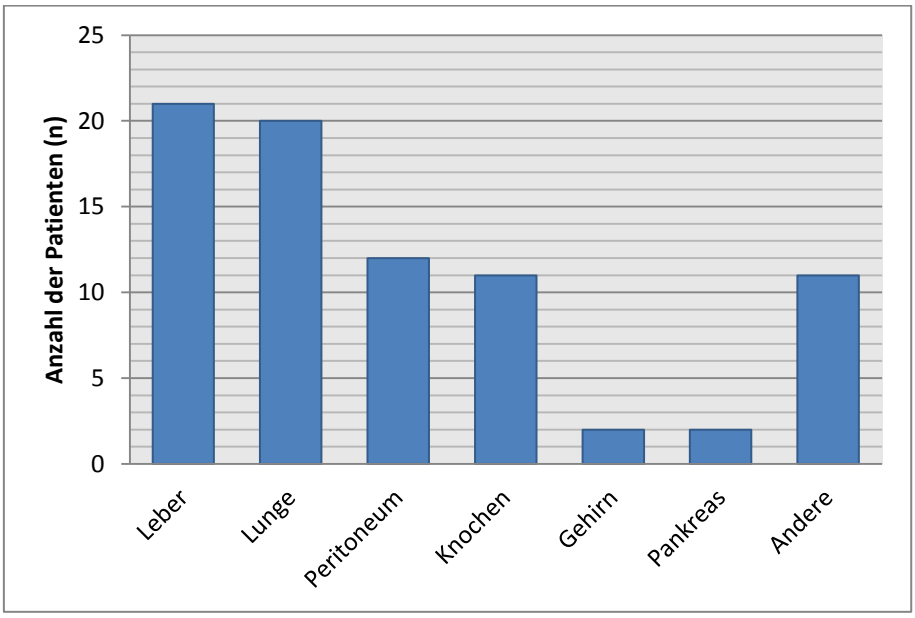

Abbildung 11: Lokalisationen der Fernmetastasen beim CCC (n=105)

Wie die Abbildung 12 verdeutlicht, traten Fernmetastasen bei 22 Patienten (22/105; 21%) nicht ausschließlich in einem, sondern in mehreren Organen auf. Insgesamt 17,1% der Patienten (18/105) boten Fernmetastasen in zwei Organen und 3,8% der Erkrankten (4/105) zeigten Fernmetastasen in drei Organen. Die Mehrzahl der Patienten (31/105; 29,5%;) hatte Fernmetastasen in einem Organ.

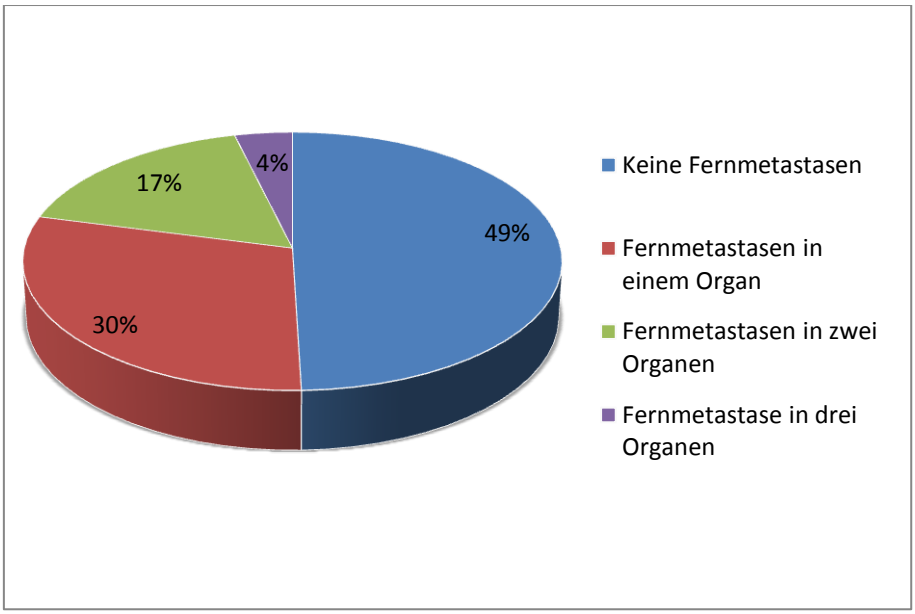

Abbildung 12: Anzahl der von Fernmetastasen betroffenen Organe des CCC in Prozent (n=105)

3.12 Therapieverfahren

3.12.1 Kurativer Therapieansatz

Wie die Abbildung 13 zeigt, bestand bei 54,3% der Patienten (57/105) nach Erstdiagnose ein primär kurativer Therapieansatz. Bei 22,8% dieser 57 Patienten (13/57) erwies sich der Tumor intraoperativ als inoperabel. Des Weiteren kam es bei drei Patienten mit primär palliativem Therapieansatz durch die Chemotherapie mit Gemcitabine, Gemcitabine/Oxaliplatin und Sorafenib zu einem Regress des Tumors, so dass dieser im Anschluss durch eine kurative Operation versorgt werden konnte. Dementsprechend erfolgte bei insgesamt 44,8% der Patienten (47/105) eine Operation unter kurativem Therapieansatz.

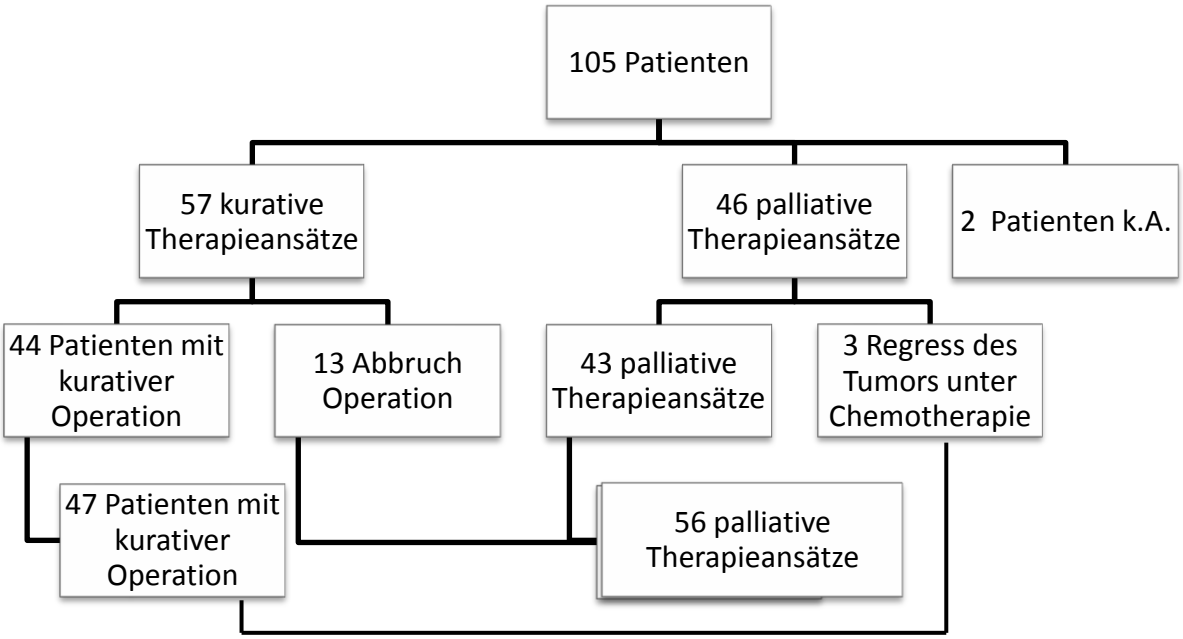

Abbildung 13: Verteilung der Patienten mit palliativem oder kurativem Therapieansatz (n=105)

Wie die Tabelle 28 veranschaulicht, erhielten 21,3% der kurativ versorgten Patienten (10/47) eine erweiterte Hemihepatektomie, 19,1% der Patienten (9/47) eine Duodeno-pankreatektomie nach Traverso-Longmire und 17% (8/47) eine Hemihepatektomie. Bei weiteren 12,8% der Patienten (6/47) erfolgte eine Operation nach Kausch-Whipple. 10,6% der Patienten (5/47) wurden aufgrund eines GBC cholezystektomiert. Bei einem Patienten mit GBC erfolgte zusätzlich eine Hemihepatektomie. Eine endoskopische Papillen-abtragung wurde bei 8,5% der Erkrankten (4/47) durchgeführt, während weitere 4,3% der kurativ versorgten Patienten (2/47) eine Lebertransplantation erhielten. Das Operationsverfahren von zwei Patienten (2/47; 4,3%) war anhand der Akteninformation nicht zu ermitteln.

Tabelle 28: Operationsverfahren des CCC unter kurativem Ansatz (n=47)

Operationsverfahren	Anzahl	Prozent
Erweiterte Hemihepatektomie	10/47	21,3%
Operation nachTraverso-Longmire	9/47	19,1%
Hemihepatektomie	8/47	17,0%
Operation nach Kausch-Whipple	6/47	12,8%
Cholezystektomie	5/47	10,6%
Endoskopische Papillenabtragung	4/47	8,5%
Lebertransplantation	2/47	4,3%
Unbekannt	2/47	4,3%
Cholezystektomie u. Hemihepatektomie	1/47	2,1%

Von den 47 kurativ Operierten konnte bei 83% (39/47) das CCC im Gesunden entfernt werden (R0), während bei 14,9% der Patienten (7/47) lediglich eine R1-Resektion möglich war. Bei einem Patienten (1/47; 2,1%) wurden im Rahmen der Aktenrecherche keine Informationen über die postoperativen Resektionsränder gefunden (Rx).

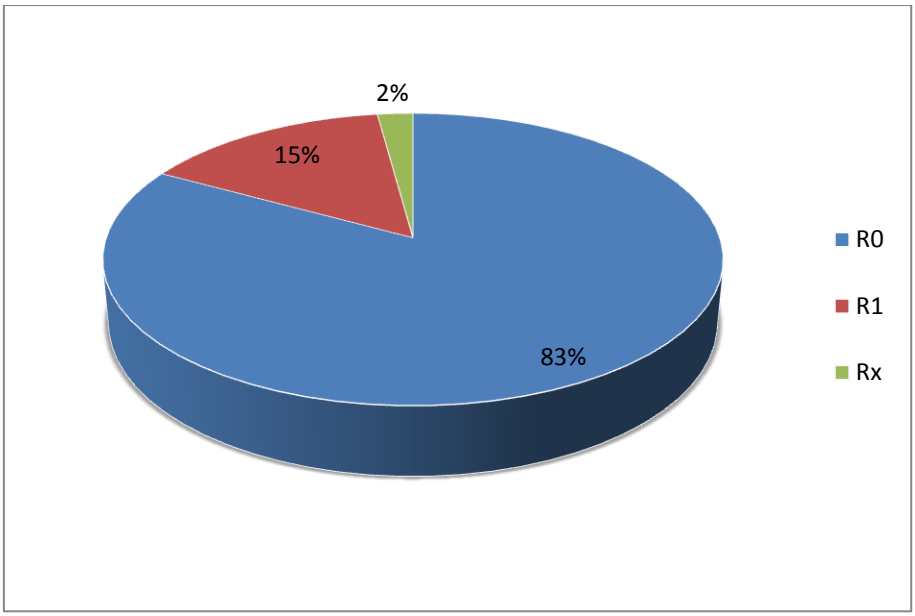

Abbildung 14: Prozentuale Verteilung der postoperativen Resektionsränder des CCC (n=47)

3.12.2 Lokale Ausbreitung des Tumors

Insgesamt konnten die Tumorstadien bei 99 von 105 Patienten bestimmt werden. Wie bereits im Kapitel 2.1. beschrieben, wurden die postoperativ pathologisch gesicherten Tumorstadien den Patientenakten entnommen (37/105). Bei 62 Patienten (62/105) erfolgte die Einteilung der Tumorstadien anhand klinisch-radiologischer Befunde aus der Patientenakte unter Zuhilfenahme der 6. Auflage der UICC/AJCC TNM-Klassifikation. Die

verschiedenen Tumorstadien geben Auskunft über die lokale Ausbreitung des Tumors im Gallengangsystem und der Umgebung. Die Abbildung 15 veranschaulicht die Häufigkeit der verschiedenen Tumorstadien.

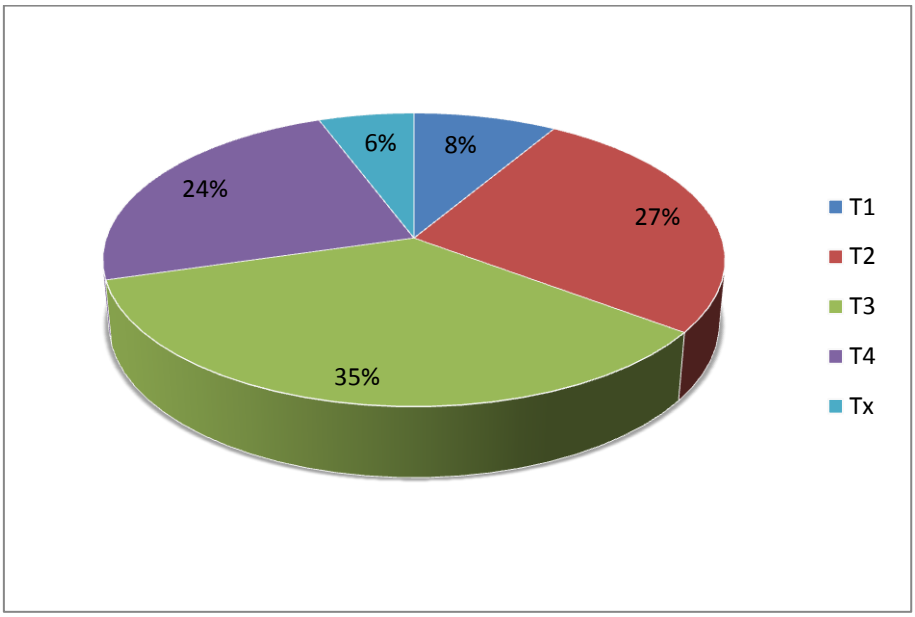

Abbildung 15: Prozentuale Verteilung der Tumorstadien beim CCC (n=105)

Am häufigsten wird mit 35,2% (37/105) das Tumorstadium T3 beschrieben. In diesem Stadium ist das CCC bereits in Nachbarstrukturen oder Gefäße eingedrungen und nicht mehr auf die Gallenblase oder den Gallengang begrenzt. Das Tumorstadium T2 tritt mit einer Häufigkeit von 26,7% (28/105) auf. Der Tumor infiltriert in diesem Fall das perifibromuskuläre Bindegewebe der Gallengänge, tritt jedoch nicht auf Nachbarstrukturen über. Bei 23,8% der Patienten (25/105) wurde ein Tumorstadium T4 festgestellt. In diesem Stadium ist das Tumorwachstum weit fortgeschritten. Mehrere Nachbarorgane, wie Pankreas, Leber, Duodenum und die Pfortader, werden infiltriert. Im Tumorstadium T1 ist der Tumor lokal begrenzt und bleibt auf den Gallengang oder die Gallenblase beschränkt. Dieses Tumorstadium wurde bei 8,6% der Patienten (9/105) beschrieben. Bei 5,7% der Patienten (6/105) konnte aufgrund fehlender Akteninformation kein Tumorstadium erhoben werden.

Wie bereits beschrieben, konnte die lokale Ausbreitung des CCC bei 37 Patienten (37/47; 78,7%) postoperativ pathologisch gesichert werden. Im Rahmen dessen wurde bei 34% der Patienten (16/47) das Tumorstadium pT3, bei 23,4% (11/47) das Tumorstadium pT2, bei 12,8% (6/47) das Tumorstadium pT4 und bei 8,5% (4/47) das Tumorstadium pT1 beschrieben.

3.12.3 Rezidiv

Von den operierten Patienten erlitten 76,6% (36/47) nach einer medianen Zeit von acht Monaten (Mittelwert: 11,9 Monate; SD: 13,3 Monate) ein Rezidiv. Dies betrifft alle Patienten mit einer R1-, und Rx-Resektion (8/8) und 28 Patienten (28/39) mit einer R0-Resektion. Lediglich 23,4% der Patienten (11/47) blieben rezidivfrei. Das mediane rezidivfreie Überleben nach einer R0-Resektion betrug 11,5 Monate (Mittelwert: 14,4 Monate; SD: 13,8 Monate) mit einem Maximum von 67 Monaten und einem Minimum von einem Monat. Konnte der Tumor nicht im Gesunden entfernt werden, sank das mediane rezidivfreie Überleben auf 1,5 Monate (Mittelwert: 1,8 Monate; SD: 1,2 Monate) mit einem Maximum von vier Monaten und einem Minimum von einem Monat. Bei sechs Patienten mit Rezidiv konnte nicht erhoben werden, nach welcher postoperativen Zeit dieses auftrat.

3.13 Palliative Therapieverfahren

Von den 105 Patienten des Patientenkollektivs bestand bei 53,3% (56/105) ein primär palliativer Therapieansatz, bei 44,8% der Patienten (47/105) ein primär kurativer Therapieansatz und bei 1,9% der Patienten (2/105) war der Therapieansatz und –verlauf unbekannt. Im Rahmen der kurativen Operation erlitten 76,6% der Patienten (36/47) ein Rezidiv und wurden anschließend nach einem palliativen Therapiemodell behandelt. Im folgenden Abschnitt werden die palliativen Therapieverfahren, die bei diesem Patientenkollektiv angewendet wurden, dargestellt und ausgewertet.

3.13.1 Gallengangdrainage

Die palliative Drainage der Gallengänge wurde entweder mittels ERCP, PTC oder chirurgisch durchgeführt und erfolgte anhand der Akteninformation bei insgesamt 37,1% der Patienten (39/105). 37 dieser 39 Patienten (37/39; 94,9%) wurden mit Plastikstents oder Yamakawa-Drainagen versorgt. Bei zwei Patienten (2/39; 5,1%) ergab sich im präoperativen Staging ein primär kurativer Therapieansatz. Intraoperativ zeigte sich eine Inoperabilität des CCC. Aufgrund dessen erfolgte der Abbruch der Operation unter kurativer Intention und stattdessen die Versorgung der Patienten mit einer chirurgischen Gallengangdrainage.

Bei 19 der 37 Patienten (19/37; 51,4%) mit Plastikstents oder Yamakawa-Drainagen musste die Drainage ein- oder mehrmals gewechselt werden, mit einem Maximum von sechs Stentwechsel bei zwei Patienten. Im Mittel wurde die Drainage 1,1-mal pro Patient gewechselt. Die Anzahl der Drainagewechsel im Krankheitsverlauf sind der nachfolgenden Tabelle 29 zu entnehmen.

Tabelle 29: Häufigkeit der Drainagewechsel im Krankheitsverlauf

Drainagewechsel	Anzahl	Prozent
Kein Wechsel	18/37	48,6%
1 Wechsel	10/37	27,0%
2 Wechsel	3/37	8,1%
3 Wechsel	3/37	8,1%
4 Wechsel	1/37	2,7%
6 Wechsel	2/37	5,4%

Die Einlage der Gallengangdrainage erfolgte bei 23 Patienten (23/37; 62,2%) unter Zuhilfenahme der ERCP und bei acht Patienten (8/37; 21,6%) mittels PTC. Sechs Patienten (6/37; 16,2%) erhielten eine Gallengangdrainage per ERCP, die im Krankheitsverlauf jedoch nicht suffizient drainieren konnte und im Anschluss durch eine perkutane Drainage ersetzt werden musste. Bei allen Patienten, die einen Wechsel der Drainage erhielten, konnten diese zeitlich nachvollzogen werden. Innerhalb der vorliegenden Patientengruppe mussten die Drainagewechsel im Mittel nach 2,4 Monaten (Median: 1,5 Monate) erfolgen. Hauptgrund der Stentwechsel war die Okklusion der Gallengangdrainage.

3.13.2 Chemotherapie bei Patienten mit palliativem Therapieansatz

Im folgenden Unterkapitel werden die einzelnen Chemotherapien betrachtet und hinsichtlich ihres Ansprechens ausgewertet. Das Ansprechen der Patienten auf die Chemotherapien wurde mittels Bildgebung erhoben (Sonographie und CT). Eine Verkleinerung des CCC unter der Therapie wurde als Regress angesehen, ein fehlendes Tumorwachstum als Stabilisierung der Erkrankung und eine Vergrößerung des Tumors unter Chemotherapie als Progress. Von einem partiellen Ansprechen wurde ausgegangen, wenn es im Rahmen der Chemotherapie zu einem Regress oder einer Stabilisierung der Erkrankung gekommen ist.

66 Patienten (66/105; 62,9%) erhielten eine Erstlinienchemotherapie. Die Anzahl der Zyklen war bei 51 der 66 Patienten bekannt (51/66; 77,3%) und belief sich im Rahmen der Erstlinienchemotherapie auf einen bis maximal 19 Zyklen (Mittelwert: 3,5 Zyklen; Median: 2 Zyklen). Insgesamt wurden 14 verschiedene Chemotherapien/Chemotherapie-kombinationen angewendet. Die am häufigsten verabreichte Chemotherapie war die Monotherapie mit Gemcitabine, die insgesamt bei 43 Patienten (43/66; 65,2%) unter palliativem Therapiekonzept durchgeführt wurde. Die Zyklusanzahl dieser Chemotherapie betrug ein bis maximal 19 Zyklen (Mittelwert: 3,8 Zyklen; Median: 3 Zyklen). Die

zweithäufigste Erstlinienchemotherapie bestand aus der Kombination von Oxaliplatin und 5-Fluorouracil (5-FU), die insgesamt bei sechs (6/66; 9,1%) Patienten angewendet wurde. Die Zyklusanzahl belief sich auf zwei bis acht Zyklen (Mittelwert: 4,2 Zyklen; Median: 3 Zyklen). Weitere Erstlinientherapien sind in der Tabelle 30 nach absteigender Häufigkeit aufgelistet. Zudem veranschaulicht die Tabelle das Ansprechen der Patienten auf die jeweiligen Chemotherapeutika bzw. auf die Chemotherapiekombinationen nach dem Beginn der Chemotherapie bis zur Beendigung des letzten Zyklus.

Tabelle 30: Ansprechen der Patienten auf die Erstlinienchemotherapeutika beim CCC (n=66)

Chemo-therapeutikum	Anzahl	Prozent	Progress Anzahl	Regress Anzahl	Krankheits-stabilisierung Anzahl	Abbruch UAW Anzahl
Gemcitabine	43/66	65,2%	26	4	4	8
Oxaliplatin; 5-FU; Folinsäure	6/66	9,1%	3	1	2	2
5-FU+Folinsäure	3/66	4,5%	2		1	
Gemcitabine; Cisplatin	3/66	4,5%	2			
Gemcitabine; Doxorubicin	1/66	1,5%				1
Gemcitabine; Erlotinib	1/66	1,5%				1
5-FU; Mitomycin; Erlotinib	1/66	1,5%	1			
5-FU; Cisplatin, Leukovorin	1/66	1,5%	1			
Oxaliplatin; Capecitabine	1/66	1,5%				
Gemcitabine; Oxaliplatin	1/66	1,5%	1			
Sorafenib	1/66	1,5%				1
Gefitinib	1/66	1,5%		1		
Idarubicin	1/66	1,5%	1			
Removab	1/66	1,5%	1			
Unbekannt	1/66	1,5%				
Summe	66		38	6	7	13

Acht von 43 Patienten (8/43; 18,6%) zeigten ein Ansprechen auf die Chemotherapie mit Gemcitabine als Monotherapie. Bei diesen Patienten konnten progressionsfreie Zeiten von fünf bis 50 Monaten (Mittelwert: 15,5 Monate; Median 8,5 Monate) registriert werden. Ein Ansprechen auf die Therapie mit Oxaliplatin, 5-FU und Folinsäure konnte bei 50% der Patienten (3/6) dokumentiert werden. Die progressionsfreien Zeiten beliefen sich auf zwei

bis vier Monate (Mittelwert: 3,3 Monate; Median: 4 Monate). Einer von drei Patienten (1/3; 33,3%) mit 5-FU und Folinsäure als Therapieschema zeigte eine Krankheitsstabilisierung mit einem progressionsfreien Überleben von vier Monaten, während unter der Therapie mit Gefitinib (1/1) bei einem Patienten ein Regress zu verzeichnen war.

Insgesamt kam es bei 13 der 66 Patienten (13/66; 19,7%) im Rahmen der Erstlinienchemotherapie zu einem partiellen Ansprechen. Sieben dieser 13 Patienten zeigten eine Krankheitsstabilisierung mit einer progressionsfreien Zeit von vier bis 16 Monaten (Mittelwert: 7,2 Monate; Median: 4,5 Monate). Sechs Patienten (6/13) wiesen einen partiellen Regress des Tumors und progressionsfreie Zeiten von zwei bis 50 Monate (Mittelwert: 13,4 Monate; Median: 5 Monate) auf. Bei drei dieser sechs Patienten konnte anschließend eine Operation unter kurativem Ansatz erfolgen. Eine komplette Remission konnte bei keinem Patienten erzielt werden. Insgesamt mussten 13 Patienten (13/66; 19,7%) die Chemotherapie wegen unerwünschten Nebenwirkungen (UAW) abbrechen. Fünf Patientenakten (5/66; 7,6%) wiesen keine Informationen über den Verlauf und das Ansprechen auf die Chemotherapie auf. Das Gesamtansprechen der Patienten auf die Erstlinienchemotherapie wird in der Tabelle 31 verdeutlicht.

Tabelle 31: Gesamtansprechen der Patienten auf die Erstlinienchemotherapie beim CCC (n=66)

Gesamtansprechen	Anzahl	Prozent
Partielle Remission	6/66	9,1%
Krankheitsstabilisierung	7/66	10,6%
Progress	38/66	57,6%
Abbruch wg. UAW	13/66	19,7%
Ansprechen unbekannt	5/66	7,6%

Aufgrund von unerwünschten Nebenwirkungen oder einem fehlenden Ansprechen der Erstlinienchemotherapie erfolgte der Wechsel des Chemotherapeutikums im Sinne einer Zweitlinienchemotherapie. 19 der ursprünglich 66 Patienten (19/66; 28,8%) mit Erstlinienchemotherapie erhielten eine Zweitlinienchemotherapie. Insgesamt wurden elf unterschiedliche Chemotherapeutika/-kombinationen eingesetzt. Die Zyklusanzahl betrug einen bis maximal 18 Zyklen (Mittelwert: 3,8 Zyklen; Median: 2 Zyklen). Am häufigsten (5/19; 26,3%) wurden Gemcitabine als Monotherapie verabreicht. Unter dieser Therapie kam es bei vier Patienten (4/5; 80%) zu einem Voranschreiten der Krankheit und bei einem Patienten zu einem Regress des CCC mit einer progressionsfreien Zeit von 18 Monaten. Die Kombination aus Gemcitabine und Oxaliplatin wurde vier Patienten (4/19; 21,1%) als Zweitlinientherapie substituiert. Bei allen vier Patienten sprach die Therapie an. Der progressionsfreie Zeitraum belief sich auf fünf bis acht Monate. Ein Patient (1/4) war nach fünf Zyklen Gemcitabine und Oxaliplatin bei Beendigung der Aktenrecherche

weiterhin progressionsfrei. Ein Patient musste die Therapie aufgrund von unerwünschten Nebenwirkungen nach einem Zyklus beenden. Die Behandlung mit Sorafenib (1/19; 5,3%) führte zu einem Regress des Tumorgeschehens mit einer progressionsfreien Zeit von vier Monaten. Alle weiteren Chemotherapeutika und Chemotherapiekombinationen führten zu einem Progress des CCC. Die angewendeten Chemotherapeutika und deren Ansprechen sind in der Tabelle 32 dargestellt.

Tabelle 32: Ansprechen der Patienten auf die Zweitlinienchemotherapeutika beim CCC (n=19)

Chemo-therapeutikum	Anzahl	Prozent	Progress Anzahl	Regress Anzahl	Krankheits-stabilisierung Anzahl	Abbruch UAW Anzahl
Gemcitabine	5/19	26,3%	4	1		2
Gemcitabine; Oxaliplatin	4/19	21,1%		2	2	1
Capecitabine	2/19	10,5%	2			1
Gemcitabine; 5-FU	1/19	5,3%	1			
Cetuximab	1/19	5,3%	1			
Sorafenib	1/19	5,3%		1		
Oxaliplatin; 5-FU; Folinsäure	1/19	5,3%				1
5-FU; Folinsäure	1/19	5,3%	1			
Irinotecan; 5-FU; Folinsäure	1/19	5,3%	1			
Gemcitabine; Cisplatin	1/19	5,3%	1			1
Oxaliplatin; Capecitabine	1/19	5,3%	1			1
Summe	19		12	4	2	7

Insgesamt konnte bei sechs von 19 Patienten (6/19; 31,6%) ein Ansprechen auf die Zweitlinientherapie festgestellt werden. Bei 63,2% der Patienten (12/19) kam es trotz der Therapie zu einem Progress des Tumorgeschehens. Bei einem Patienten (1/19; 5,3%) konnte das Ansprechen der Zweitlinientherapie aufgrund fehlender Akteninformation nicht ermittelt werden. Das Gesamtansprechen der Patienten auf die Zweitlinientherapie ist in der Tabelle 33 zusammengefasst.

Tabelle 33: Gesamtansprechen der Patienten auf die Zweitlinientherapie beim CCC (n=19)

Gesamtansprechen	Anzahl	Prozent
Partielle Remission	4/19	21,1%
Krankheitsstabilisierung	2/19	10,5%
Progress	12/19	63,2%
Abbruch wg. UAW	7/19	36,8%
Ansprechen unbekannt	1/19	5,3%

Von den 19 Patienten mit Zweitlinienchemotherapie erhielten sechs Patienten (6/19; 31,6%) im Anschluss eine Drittlinienchemotherapie. Diese wurde bei Patienten mit ausreichender körperlicher Verfassung (Karnofsky-Index>50%) bei Erfolglosigkeit oder unerwünschten Nebenwirkungen der Zweitlinienchemotherapie durchgeführt. Die mediane Zyklusdauer betrug 3,5 Zyklen (Mittelwert: 3,5 Zyklen) mit einem Maximum von sieben Zyklen und einem Minimum von einem Zyklus. Insgesamt wurden fünf verschiedene Chemotherapeutika angewendet. Keines der Drittlinienchemotherapeutika, welche in der Tabelle 34 aufgeführt sind, konnte eine Verbesserung des Krankheitsverlaufs bewirken.

Tabelle 34: Ansprechen der Patienten auf die Drittlinienchemotherapeutika beim CCC (n=6)

Chemotherapeutikum	Anzahl	Prozent	Progress Anzahl	Abbruch UAW Anzahl
Gemcitabine	2/6	33,3%	2	
Capecitabine	1/6	16,7%	1	
Cetuximab	1/6	16,7%	1	
5-FU	1/6	16,7%		1
Gemcitabine; Cetuximab	1/6	16,7%	1	

Zwei der sechs Patienten (2/6; 33,3%) mit einer Drittlinienchemotherapie erhielten einen Zyklus lang eine Viertlinienchemotherapie. Ein Patient erhielt Bevacizumab, der andere Patient Cetuximab. Unter beiden Therapieregimen kam es zu einem Progress der Erkrankung.

3.14 Überlebenszeiten

Für 101 Patienten (101/105; 96,2%) des Patientenkollektivs konnten die Überlebenszeiten ermittelt werden. Für drei Patienten konnten keine Informationen bezüglich des Überlebens eingeholt werden. Eine Patientin verstarb im Verlauf nicht an den Folgen des CCC, sondern an einem Rektumkarzinom. Unter Ausschluss dieser vier Patienten erfolgte die Analyse der Überlebenszeiten somit für insgesamt 101 Patienten.

Das mediane Überleben der 101 Patienten betrug 12 Monate (Mittelwert: 18,8 Monate). Bis zum Ende der Aktenrecherche verstarben insgesamt 88 Patienten (88/101; 87,1%) an den Folgen des CCC. Davon verstarben acht Patienten (8/88; 9,1%) bereits im ersten Monat nach Diagnosestellung. Von den verstorbenen Patienten belief sich das längste Überleben auf 87 Monate, während das längste Überleben nach Diagnosestellung 155 Monate betrug. Dieser Patient konnte kurativ behandelt werden und erlitt bis zum Abschluss der Aktenrecherche kein Rezidiv. Bis zum Ende des Erfassungszeitraums der vorliegenden Arbeit lebten 13 Patienten (13/101; 12,9%). In der Abbildung 16 wird das Gesamtüberleben des Kollektivs grafisch verdeutlicht.

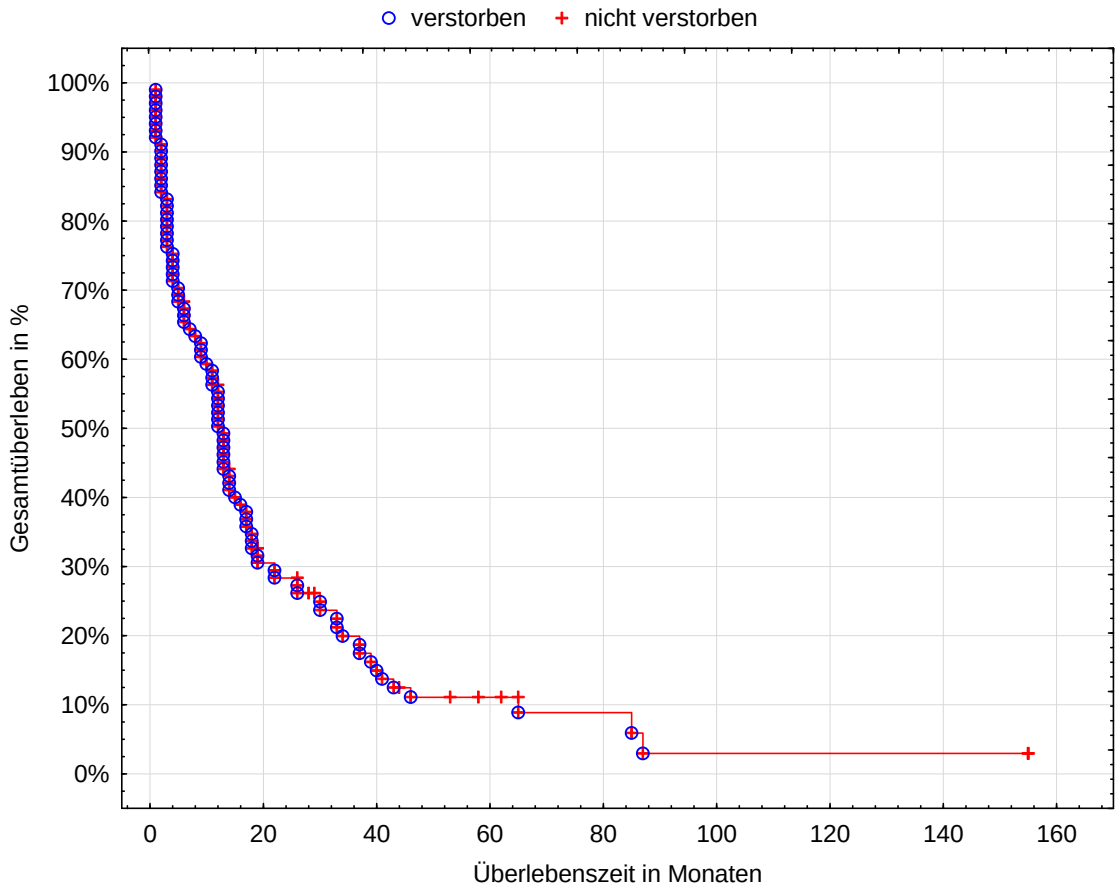

Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurve Gesamtüberleben der Patienten mit CCC (n=101)

Wie die Tabelle 35 zeigt, betrug das 1-, 3-, und 5-Jahresüberleben der 101 Patienten 50,3%, 19,9%, und 11,1%.

Tabelle 35: Jahresüberlebenszeiten des Gesamtpatientenkollektivs beim CCC (n=101)

JÜL	Prozent	95%-KI
1-JÜL	50,3%	40,5-60,1%
2-JÜL	28,3%	19,3-37,3%
3-JÜL	19,9%	11,7-28,1%
4-JÜL	11,1%	4,4-17,8%
5-JÜL	11,1%	4,4-17,8%

Insgesamt konnten 47 Patienten mit kurativem Therapieansatz und 56 Patienten mit einem palliativen Therapieansatz behandelt werden. Von 45 Patienten mit kurativem Therapieansatz konnten die Überlebenszeiten ermittelt werden. Von den 56 palliativ behandelten Patienten waren die Überlebenszeiten bei 54 Patienten bekannt. Der Überlebensvorteil der Patienten mit Operation wird in der Abbildung 17 verdeutlicht.

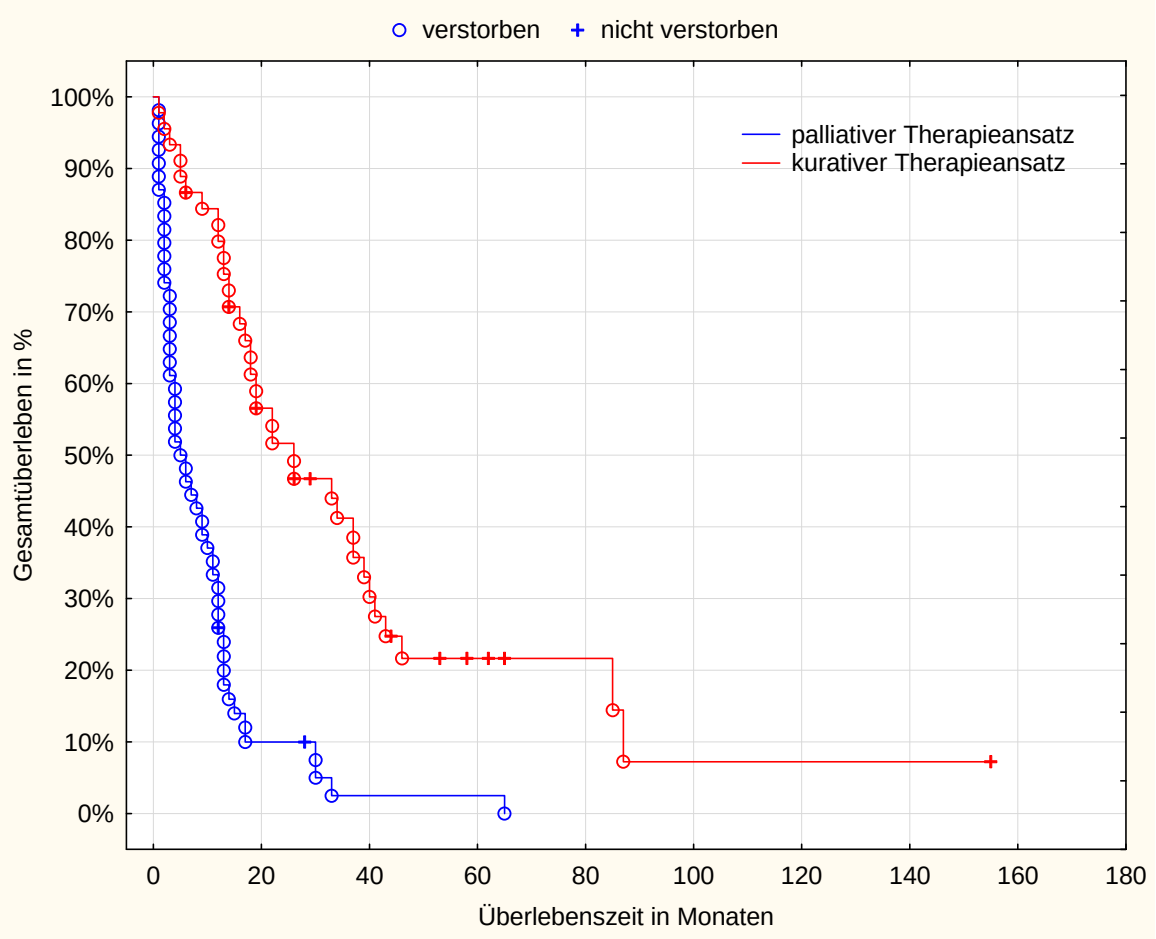

Abbildung 17: Vergleich Kaplan-Meier-Kurven der palliativ (n=54) u. kurativ (n=45) therapierten Patienten mit CCC

Das mediane Überleben der palliativ therapierten Patienten betrug 5,5 Monate, das der kurativ operierten Patienten 22 Monate. Es ergibt sich ein signifikanter Überlebensvorteil

für die kurativ operierten Patienten gegenüber den palliativ behandelten Patienten (p<0,01; Hazard Ratio: 0,257; 95%-KI: 0,16-0,414). Die 1-, 3- und 5-Jahresüberlebensraten der kurativ operierten Patienten betrugen 79,8%, 41,2% und 21,6%, die der palliativ behandelten Patienten lagen bei 25,9%, 2,5% und 2,5%. Die Überlebensraten für die unterschiedlichen Therapieverfahren sind der Tabelle 36 zu entnehmen.

Tabelle 36: Überlebenszeiten bei kurativer Therapie (n=45) vs. palliativer Therapie (n=54) beim CCC

ÜLZ	Kurative Therapie	95%-KI kurative Therapie	Palliative Therapie	95%-KI palliative Therapie
1-JÜL	79,8%	68-91,6%	25,9%	14,2-37,6%
2-JÜL	51,6%	33,6-66,6%	10,0%	1,8-18,2%
3-JÜL	41,2%	26,1-56,3%	2,5%	-2,2-7,6%
4-JÜL	21,6%	34,8-8,4%	2,5%	-2,2-7,6%
5-JÜL	21,6%	34,8-8,4%	2,5%	-2,2-7,6%

Einen signifikanten Einfluss (p<0,01) auf das Überleben der kurativ operierten Patienten stellten die Resektionsränder dar. Die Überlebenszeiten der 39 Patienten mit R0-Resektion waren für 37 Patienten bekannt (37/39). Die Überlebenszeiten für die Patienten mit R1-Resektion waren für alle sieben Patienten bekannt (7/7). Konnte der Patient R0 reseziert werden, stieg die 1-Jahresüberlebensrate auf 89,1% (95%-KI: 79-99,2%), während sich das mediane Überleben der Patienten auf 26 Monate belief. Konnte der Tumor nicht im Gesunden entfernt werden, sank die 1-Jahresüberlebensrate auf 28,6% (95%-KI: -4,9-62,1%) und das mediane Überleben betrug zwölf Monate.

Wie bereits oben beschrieben, waren bei 54 der 56 primär palliativ versorgten Patienten die Überlebenszeiten bekannt. Von den 54 primär palliativ behandelten Patienten erhielten 36 (36/54; 66,7%) eine Chemotherapie, während 16 Patienten (16/54; 29,6%) eine rein symptomorientierte Behandlung des CCC bekamen. Bei weiteren zwei Patienten (2/54) konnte anhand der Akteninformation nicht eruiert werden, ob sich diese einer palliativen Chemotherapie unterzogen. Vergleicht man das Gesamtüberleben der primär palliativen Patienten mit Chemotherapie (36/54) und das der primär palliativen Patienten ohne Chemotherapie (16/54), zeigt sich ein signifikanter (p<0,01) Überlebensvorteil für die Patienten mit Chemotherapie. Die mediane Überlebenszeit der Patienten, die eine Chemotherapie erhielten, betrug neun Monate, das der palliativen Patienten ohne Chemotherapie zwei Monate. Betrachtet man die 1-Jahresüberlebensrate, lebten 12 von 36 Patienten (33,3%; 95%-KI: 17,9-48,7%) mit palliativer Chemotherapie nach einem Jahr

und einer von 16 Patienten (6,3%; 95%-KI:-5,6-18,2%) ohne Chemotherapie. Die Abbildung 18 verdeutlicht den Überlebensvorteil der Patienten mit Chemotherapie.

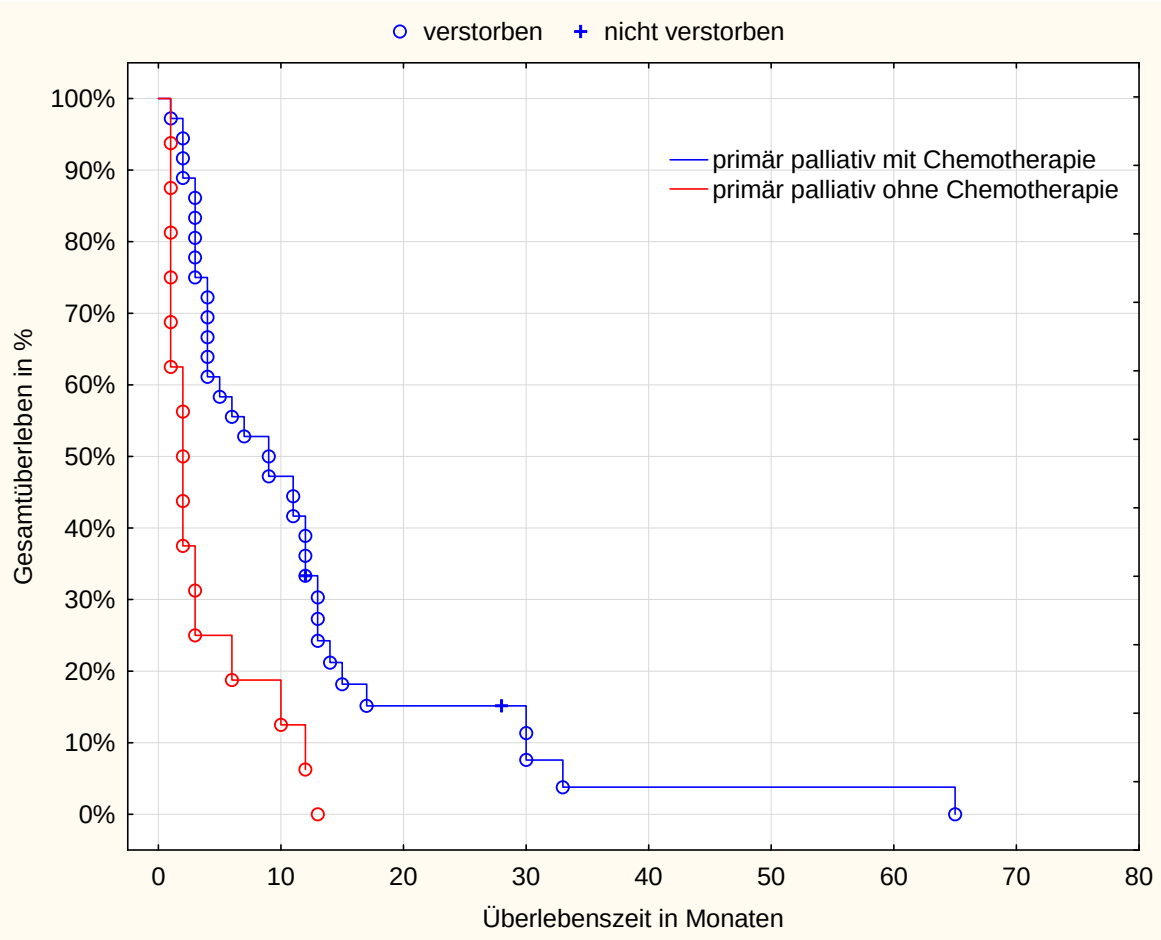

Abbildung 18: Vergleich Kaplan-Meier-Kurven palliativer Patienten mit (n=36) u. ohne Chemotherapie (n=16) beim CCC

Mittels univariater Cox-Regressionsanalyse wurde überprüft, ob das Alter (p=0,42), das Geschlecht (p=0,42), Lymphknotenmetastasen (p=0,01), Fernmetastasen (p<0,01), die Tumorlokalisation (p=0,02), der Differenzierungsgrad (p=0,7), die Tumorausbreitung (p<0,04) und die bei Erstdiagnose erhobenen Blutwerte einen signifikanten Einfluss auf die Überlebenszeiten hatten. Von den genannten Faktoren wirkten sich das Vorhandensein von Lymphknoten- und Fernmetastasen, die Tumorlokalisation und die Tumorausbreitung signifikant auf das Patientenüberleben aus (p<0,05).

Insgesamt 49 Patienten (49/105) litten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose an Lymphknotenmetastasen. Von diesen 49 Patienten waren die Überlebenszeiten für 48 Patienten bekannt und wurden in die Überlebenszeitanalyse einbezogen. Von den 56 Patienten (56/105), die zum Zeitpunkt der Erstdiagnose keine Lymphknotenmetastasen aufwiesen, waren die Überlebenszeiten für 53 Patienten bekannt.

Die mediane Überlebenszeit bei Patienten mit Lymphknotenmetastasen betrug 7,5 Monate, die bei Patienten ohne Lymphknotenmetastasen 14 Monate. In der Cox-

Regressionsanalyse ergab sich ein signifikanter Überlebensnachteil bei dem Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen (Hazard Ratio: 1,726; 95%-KI: 1,119-2,66) gegenüber den Patienten ohne Lymphknotenmetastasen. Die 1-, 3- und 5-Jahresüberlebensraten betrugen bei Patienten ohne Lymphknotenmetastasen 60,4% (95%-KI: 47,2-73,6%), 26,8% (95%-KI: 14,5-39,1%) und 19,5% (95%-KI: 8,1-30,9%), während sie bei Patienten mit Lymphknotenmetastasen bei Erstdiagnose 39,1% (95%-KI: 25,2-53%), 12,8% (95%-KI: 2,7-22,9%) und 0% betrugen. Die oben beschriebenen Ergebnisse werden in der Abbildung 19 verdeutlicht.

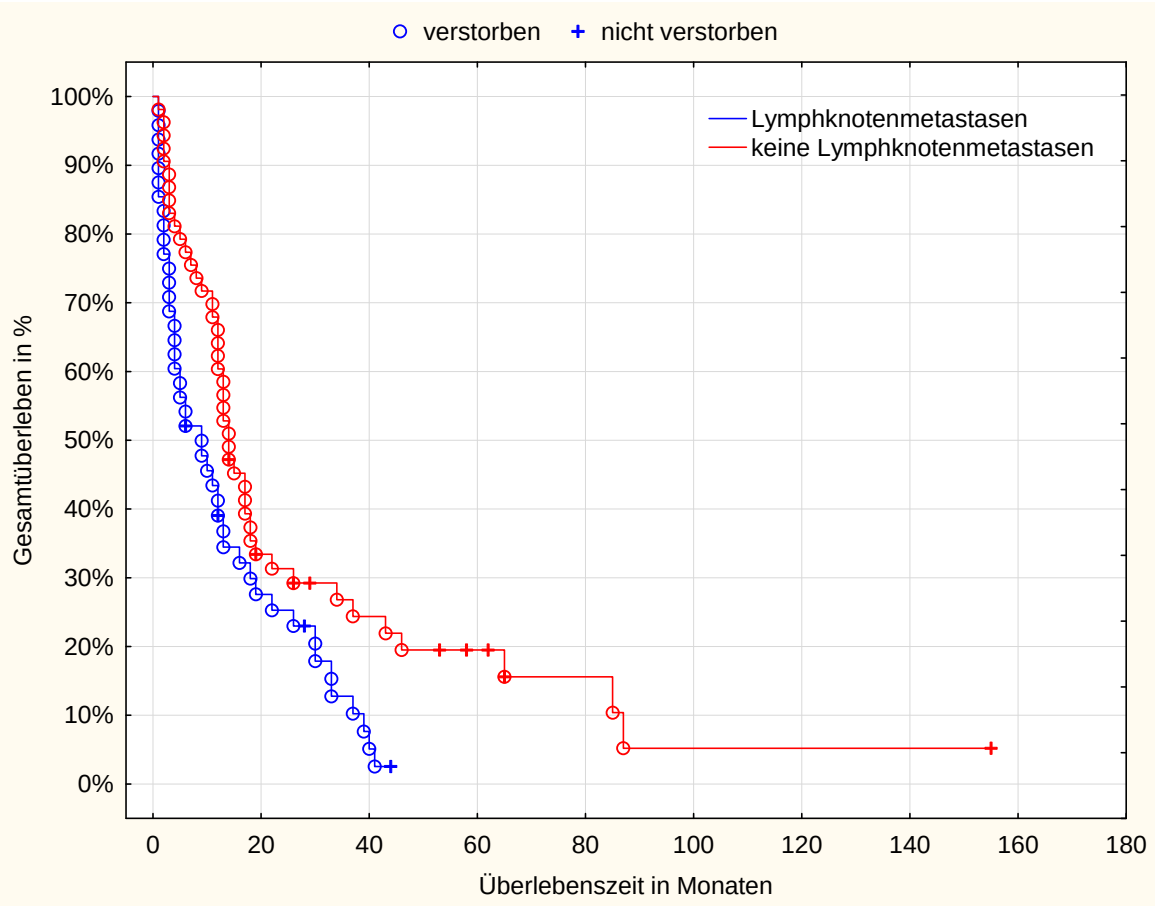

Abbildung 19: Vergleich Kaplan-Meier-Kurven von Patienten mit (n=48) u. ohne (n=53) Lymphknotenmetastasen beim CCC

Des Weiteren wirkte sich das Vorhandensein von Fernmetastasen signifikant auf die Überlebenszeit aus (Hazard Ratio: 2,576; 95%-KI: 1,616-4,104). Bei 29 von 30 Patienten mit Fernmetastasen bei Erstdiagnose konnten die Überlebenszeiten ermittelt werden. Von den 75 Patienten (75/105), die zum Zeitpunkt der Erstdiagnose keine Fernmetastasen aufwiesen, waren die Überlebenszeiten von 72 Patienten bekannt. Die 1-,3- und 5-Jahresüberlebensraten betrugen bei dem Vorhandensein von Fernmetastasen 20,7% (95%-KI: 6-35,4%), 5,2% (95%-KI: -3,9-14,3%) und 0% und stiegen bei den Patienten ohne Fernmetastasen auf 62,3% (95%-KI: 51,1-73,5%), 25,7% (95%-KI: 15,1-36,3%) und 15,2% (95%-KI: 6,2-24,2%). Die mediane Überlebenszeit belief sich auf 14 Monate bei

Patienten ohne Fernmetastasen und auf 4 Monate bei Patienten mit Fernmetastasen. Der Überlebensnachteil durch Fernmetastasen wird in der Abbildung 20 verdeutlicht.

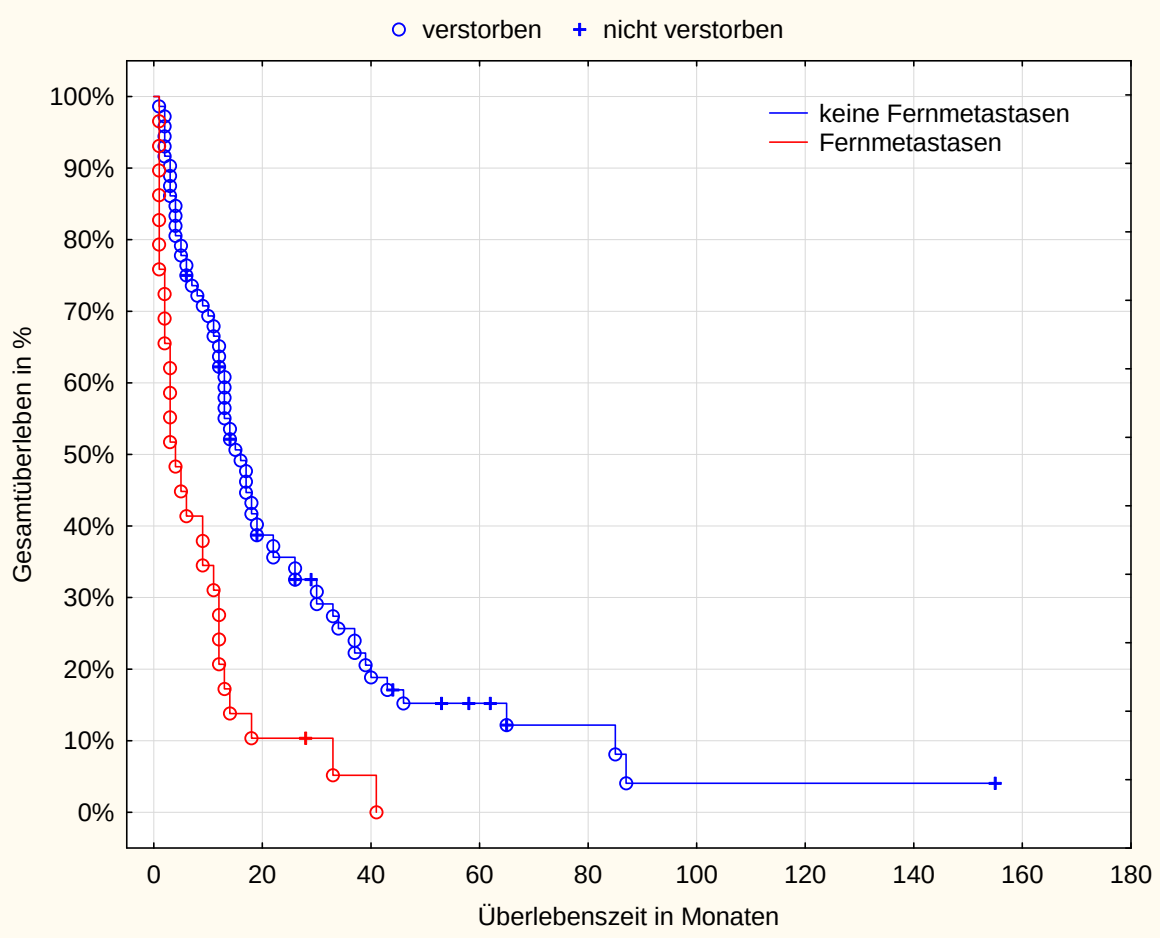

Abbildung 20: Vergleich Kaplan-Meier-Kurven von Patienten mit (n=29) u. ohne (n=72) Fernmetastasen beim CCC

Das Tumorstadium hatte ebenfalls einen signifikanten Einfluss auf die Überlebenszeiten der Patienten. Von den neun Patienten mit dem Tumorstadium T1 waren bei sieben Patienten (7/9) die Überlebenszeiten bekannt. Für die 37 Patienten mit dem Tumorstadium T3 konnten die Überlebenszeiten bei 36 Patienten (36/37) ermittelt werden. Die Überlebenszeiten für die Patienten mit dem Tumorstadium T2 (28/28) und für die Patienten mit dem Tumorstadium T4 (25/25) waren bei allen Patienten bekannt. Das mediane Überleben und die 1-Jahresüberlebenszeiten für die verschiedenen Tumorstadien können der Tabelle 37 entnommen werden. Die besten Überlebenszeiten wurden für das Tumorstadium T1 (1-JÜL: 100%; mediane ÜLZ: 26 Monate) ermittelt, während die schlechtesten Überlebenszeiten bei Patienten mit stark fortgeschrittener Tumorausbreitung (T4) festgestellt wurden (1-JÜL: 24%; mediane ÜLZ: 5 Monate).

Tabelle 37: Tumorstadienabhängiges 1-Jahresüberleben beim CCC

Tumorstadium	1-JÜL	95%-KI	Mediane ÜLZ
T1	100%		26 Monate
T2	60,7%	42,6-78,8%	13,5 Monate
T3	47,2%	35,8-68,8%	12 Monate
T4	24%	7,3-40,7%	5 Monate

Einen weiteren signifikanten Einfluss auf das Patientenüberleben hatte die Tumorlokalisation. Die Abbildung 21 zeigt ein besseres Überleben von Patienten, die an einem Tumor der Papilla Vateri erkrankten, gegenüber Patienten, bei denen das CCC an einer anderen Position des Gallengangs lokalisiert war.

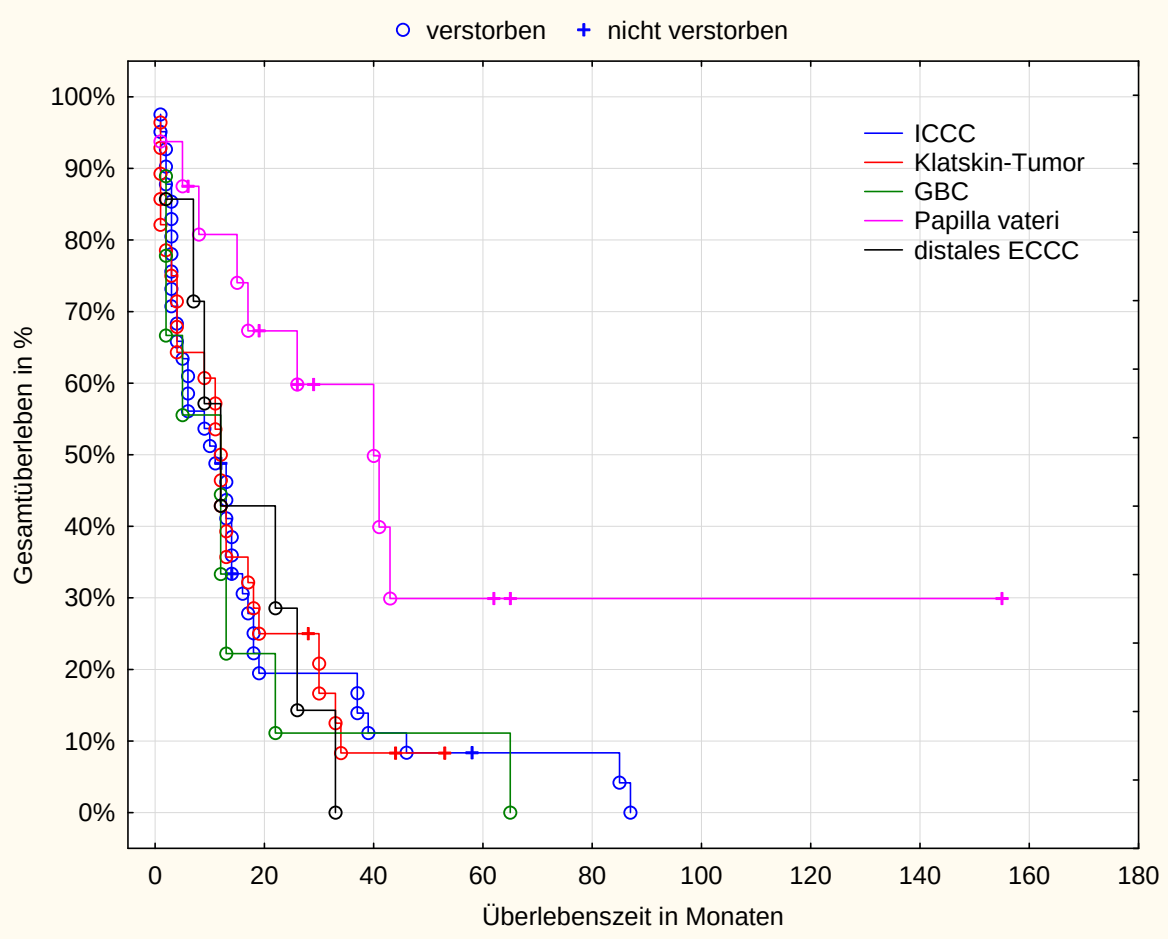

Abbildung 21: Vergleich Kaplan-Meier-Kurven der unterschiedlichen Tumorlokalisationen des CCC (n=101)

Die 1-Jahresüberlebensrate lag bei CCC, die im Bereich der Papille lokalisiert waren, bei 80,8% (95%-KI: 61,2-100,4%). CCC, die in der Gallenblase lokalisiert waren, wiesen mit einer 1-Jahresüberlebensrate von 33,3% (95%-KI: 12,8-53,8%) die schlechteste Prognose auf. Weitere Tumorlokalisationen mit dem entsprechenden 1-Jahresüberleben und der medianen Überlebenszeit können der Tabelle 38 entnommen werden.

Tabelle 38: 1-Jahresüberleben in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation beim CCC

Lokalisation	1-JÜL	95%-KI	Mediane ÜLZ
Papille	80,8%	61,2-100%	26 Monate
ICCC	48,8%	33,5-64,1%	10 Monate
Klatskin-Tumor	42,9%	24,6-61,2%	12 Monate
ECCC distal	42,9%	6,2-79,6%	12 Monate
Gallenblase	33,3%	-5,1-71,8%	12 Monate

Mittels univariater Überlebenszeitanalyse wurde der Einfluss der bei Erstdiagnose erhobenen Blutwerte auf das Patientenüberleben überprüft. Ein signifikanter Einfluss auf das Patientenüberleben ($p<0,05$) konnte bei keinem Patienten erhoben werden. Die Ergebnisse der univariaten Überlebenszeitanalyse können der folgenden Tabelle entnommen werden.

Tabelle 39: Univariate Cox-Regressionsanalyse der Blutparameter bei Erstdiagnose des CCC

Blutwert	Anzahl	P-Wert	Hazard Ratio	95%-KI
CA 19-9	68	0,197	0,656	0,346-1,244
CA 125	15	0,622	0,678	0,145-3,172
CEA	41	0,449	0,778	0,406-1,490
γ-GT	85	0,602	0,810	0,367-1,787
AP	84	0,348	0,734	0,385-1,400
AST	83	0,193	0,705	0,416-1,194
ALT	83	0,379	0,811	0,507-1,299
Bilirubin	80	0,277	0,765	0,472-1,240
Protein	61	0,060	0,479	0,223-1,031
Albumin	42	0,181	0,640	0,333-1,231
Quick	77	0,759	0,900	0,458-1,768
Thrombozyten	80	0,424	0,739	0,393-1,550
Leukozyten	79	0,125	0,580	0,385-1,123

Alle Faktoren, die im Log-Rank Test und in der univariaten Cox-Regressionsanalyse einen signifikanten Einfluss ($p<0,05$) auf das Patientenüberleben hatten, wurden anschließend in einer multivariaten Cox-Regressionsanalyse nochmals auf Signifikanz geprüft. Insgesamt erfolgte die Analyse von 94 Patienten. Die postoperativen Resektionsränder der kurativ operierten Patienten konnten aufgrund zu geringer Fallzahlen in die multivariate Analyse nicht einbezogen werden.

Ein signifikanter Einfluss auf das Überleben der Patienten konnte weiterhin bei Patienten mit einem kurativen Therapieansatz, bei primär palliativen Patienten, die eine Chemotherapie erhielten sowie bei Patienten mit dem Tumorstadium T2 beobachtet werden. Alle weiteren Einflussfaktoren, die in der Tabelle 40 aufgelistet sind, hatten keine signifikanten Auswirkungen auf das Patientenüberleben in der multivariaten Cox-Regressionsanalyse.

Tabelle 40: Multivariate Cox-Regressionsanalyse beim CCC bezogen auf das Überleben (n=94)

Einflussfaktor	Hazard Ratio	95%-KI	P-Wert
Kurative Operation	9,252	4,171-20,525	<0,01
Primär palliative Chemotherapie	0,268	0,128-0,559	<0,01
Fernmetastasen	0,629	0,353-1,123	0,12
LK-Metastasen	0,839	0,503-1,398	0,50
ICCC	0,957	0,371-2,464	0,93
Klatskin-Tumor	0,740	0,264-2,073	0,57
GBC	1,331	0,420-4,215	0,63
Papille	0,560	0,187-1,679	0,30
T1	0,188	0,051-0,697	0,12
T2	0,353	0,178-0,699	0,03
T3	0,634	0,354-1,135	0,13
T4	1,000		0,09

4. Diskussion

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Analyse zum Thema CCC. Untersucht wurden 105 Patienten, die in den Jahren von 2000 bis 2010 in der Abteilung für Gastroenterologie und Endokrinologie der Universitätsmedizin Göttingen wegen eines CCC behandelt wurden. Zu beachten ist, dass diese retrospektive Untersuchung im Vergleich zu prospektiven Studien einige Einschränkungen in der Aussagekraft der Ergebnisse aufweist und das Follow-up der Patienten zum Teil unvollständig war. Zudem wurden die Laborparameter und die Diagnostik nicht zu einheitlich festgelegten Zeitpunkten erhoben, sondern nach individuellem Bedarf im Krankheitsverlauf.

Geschlecht

Männer (60/105; 57,1%) erkrankten in der vorliegenden Arbeit 1,3-mal häufiger an einem CCC als Frauen (45/105; 42,9%). Dies entspricht den Angaben aus der Literatur, in denen das CCC insbesondere bei Männern auftritt (Guglielmi et al. 2009; Murakami et al. 2011; Shaib et al. 2007). Das überwiegende Auftreten des CCC beim männlichen Geschlecht kann im Zusammenhang mit der PSC gewertet werden. Die PSC stellt einen der Hauptrisikofaktoren für die Entwicklung eines CCC dar und tritt bevorzugt beim männlichen Geschlecht auf (Boberg et al. 2002; De Valle et al. 2012). In dem vorliegenden Patientenkollektiv konnte dieser Zusammenhang jedoch nicht bestätigt werden, da kein Patient (0/105) anamnestisch an einer PSC erkrankt war, so dass auch andere Ursachen für die Dominanz des männlichen Geschlechts in Erwägung gezogen werden sollten.

Während Männer vermehrt von CCC betroffen sind, erkranken Frauen häufiger an GBC (Konstantinidis et al. 2009; Sharma et al. 2010; Witjes et al. 2012). Die Dominanz des weiblichen Geschlechts bei der Entstehung von GBC kann mit dem Überwiegen von Gallenblasensteinen bei Frauen assoziiert sein. Gallenblasensteine wiederum stellen einen weiteren Hauptrisikofaktor für die Entstehung von Tumoren in der Gallenblase dar (Konstantinidis et al. 2009; Misra et al. 2003). Das Vorwiegen des weiblichen Geschlechts bei GBC konnte in dieser Arbeit nicht bestätigt werden. Von zehn Patienten mit GBC (10/105) traten sechs beim männlichen (6/10) und vier beim weiblichen Geschlecht (4/10) auf. Beurteilungseinschränkungen ergeben sich allerdings aufgrund der geringen Größe des Patientenkollektivs mit GBC (10/105).

Alter

Das mittlere Alter des Patientenkollektivs (n=105) bei Diagnosestellung lag bei 63,4 Jahren, wobei Männer in dieser Arbeit durchschnittlich etwas früher erkrankten (61,9

Jahre) als Frauen (65,5 Jahre). Dieses Alter entspricht den Angaben in der Literatur, in denen das mittlere Erkrankungsalter zwischen dem 60. und 70. Lebensjahr liegt (André et al. 2004; Eckmann et al. 2011; Kim MJ et al. 2008; Okusaka et al. 2006; Verderame et al. 2006). Lediglich in einigen Arbeiten weicht das mittlere Erkrankungsalter mit 50 bis 56 Jahren von den obigen Aussagen ab (Jan et al. 2005; Thongprasert et al. 2005).

Risikofaktoren

Mittlerweile sind einige Faktoren bekannt, die mit einem erhöhten Risiko für die Entstehung des CCC einhergehen. Die PSC stellt in den westlichen Industrieländern den wichtigsten Risikofaktor dar (Khan SA et al. 2007; Miyakawa et al. 2008; Miyazaki et al. 2008; Yeh et al. 2005). 5 bis 36% der Erkrankten entwickeln im Verlauf ein CCC (Burak et al. 2004; Miyazaki et al. 2008). Das relative Risiko, ein CCC zu entwickeln, ist um den Faktor 868 gegenüber der Normalbevölkerung erhöht (De Valle et al. 2012). In der vorliegenden Arbeit war kein Patient (0/105) an einer PSC erkrankt.

In zahlreichen Untersuchungen wurde belegt, dass CCC gehäuft bei Patienten mit chronischen Entzündungen der Gallenwege auftreten (Miyazaki et al. 2008; Okuda et al. 2002a; Talreja & Kahaleh 2010). Die chronische Cholezystitis führt über einen längeren Zeitraum zu einer Porzellangallenblase. Diese wiederum wird zu den Risikofaktoren für die Entstehung eines GBC gezählt (Misra et al. 2006; Miyazaki et al. 2008). Die Inzidenz für die Entwicklung eines GBC beträgt 0 bis 15% (Khan ZS et al. 2011; Stephen & Berger 2001).

Darüber hinaus stellen Gallenblasensteine einen weiteren Risikofaktor für die Ausbildung eines GBC dar. In der Studie von Konstantinidis et al., die sich ausschließlich mit GBC beschäftigte, wiesen 90% der Erkrankten Gallensteine in der Gallenblase auf (Konstantinidis et al. 2009). Das relative Risiko, an einem GBC zu erkranken, steigt proportional zur Steingröße und ist ab einer Größe von über 3 cm um das 10-fache erhöht (Misra et al. 2003). Insgesamt wiesen 43 Patienten (43/105; 41%) der vorliegenden Arbeit Vorerkrankungen an der Gallenblase auf. Lediglich sieben dieser 43 Patienten (7/43; 16,3%) entwickelten ein GBC, während bei 36 Patienten (36/43; 83,7%) ein CCC in einem anderen Abschnitt des Gallengangsystems diagnostiziert wurde. Betrachtet man diese Ergebnisse kritisch, kann die Entstehung des CCC des vorliegenden Patientenkollektivs mit Vorerkrankungen der Gallenwege assoziiert werden, es lässt sich jedoch nicht, wie in vergleichbaren Studien, vom Ort des Entzündungs- oder des Gallensteinnachweises auf den Ort des Tumorgeschehens schließen (Konstantinidis et al. 2009, Misra et al. 2006; Miyazaki et al. 2008). In zahlreichen Untersuchungen wurden Gallenblasensteine und entzündliche Veränderungen der Gallenblase ausschließlich mit einem bevorzugten Auftreten von GBC assoziiert, allerdings nicht mit dem vermehrten Auftreten von ICCC oder ECCC (Grainge et al. 2009; Konstantinidis et al. 2009; Miyazaki et al. 2008).

Lediglich für die Choledocholithiasis konnte in mehreren Untersuchungen ein Einfluss auf die Entstehung von ICCC und ECCC nachgewiesen werden. In diesen ergab sich eine Risikoerhöhung um das 4- bis 24-fache, an einem CCC zu erkranken (Shaib et al. 2005; Welzel et al. 2007). In der vorliegenden Analyse wiesen fünf Patienten (5/105; 4,8%) Gallensteine in den Gallenwegen auf. Keiner dieser Patienten entwickelte ein GBC. Wie in den oben erwähnten Studien waren die CCC intrahepatisch (1/5) oder extrahepatisch (4/5) lokalisiert.

Einen weiteren Risikofaktor für die Ausbildung des ICCC stellt die chronische Hepatitis C Infektion dar (Okuda et al. 2002a). In einer amerikanischen Untersuchung von Shaib et al. litten 6% der Patienten mit ICCC an einer chronischen Hepatitis C Infektion und 0,8% aus der gesunden Kontrollgruppe (Shaib et al. 2007). Das Risiko, an einem ICCC zu erkranken, war in dieser Publikation um den Faktor fünf erhöht. Ein signifikanter Einfluss konnte allerdings nicht evaluiert werden (Shaib et al. 2007). Vergleichbare Ergebnisse erzielte eine Untersuchung von Shin et al.. In dieser konnte eine chronische Hepatitis C Infektion mit einem signifikant gehäuften Auftreten von ICCC assoziiert werden (Shin et al. 1996). Eine chronische Hepatitis C Infektion wurde in der vorliegenden Analyse bei drei Patienten (3/105; 2,9%) eruiert. Zwei dieser drei Patienten erkrankten an einem ICCC. Ein kausaler Zusammenhang kann anhand der geringen Patientenanzahl und der fehlenden Kontrollgruppe nicht beschrieben werden. Andere Untersuchungen bestätigen die Korrelation einer chronischen Hepatits C Infektion mit der Entstehung des ICCC nicht (Kuper et al. 2001; Lee TY et al. 2008). Darüber hinaus wurde in diesen Untersuchungen eine chronische Hepatitis B Infektion als eigenständiger Risikofaktor für die Ausbildung eines ICCC beschrieben. In einer koreanischen Fall-Kontroll-Studie ergab sich ein 2,3-fach erhöhtes Risiko für Patienten mit einer chronischen Hepatitis B Infektion, an einem ICCC zu erkranken (Lee TY et al. 2008). In der Analyse von Shaib et al. litten 9,6% der Patienten mit einem ICCC an einer chronischen Hepatitis B Infektion und kein Patient aus der gesunden Kontrollgruppe (Shaib et al. 2007). Auch andere Untersuchungen konnten den Einfluss einer chronischen Hepatitis B Infektion auf die Entstehung des ICCC bestätigen (Farhat et al. 2008; Okuda et al. 2002a). In der vorliegenden retrospektiven Untersuchung wurde bei sieben Patienten (7/105; 6,7%) eine chronische Hepatitis B Infektion erfasst. Davon wiesen vier Patienten (4/7; 57,1%) ein ICCC und drei Patienten (3/7; 42,9%) ein ECCC auf.

Einen weiteren unabhängigen Risikofaktor für die Entstehung des ICCC stellt die Leberzirrhose dar (Farhat et al. 2008; Okuda et al. 2002a; Shaib et al 2007). Gegenüber den gesunden Kontrollgruppen wird in verschiedenen Untersuchungen ein 13,6- bis 75,9-mal erhöhtes Risiko, an einem ICCC zu erkranken, beschrieben (Lee TY et al. 2008; Shaib et al. 2005; Welzel et al. 2007). Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wiesen 15

Patienten (15/105; 14,3%) eine Leberzirrhose auf. Von diesen 15 Patienten entwickelten 12 Patienten ein ICCC und drei Patienten ein ECCC.

Wie bereits oben aufgeführt, konnten einige Studien einen Zusammenhang von Vorerkrankungen der Leber auf die Entstehung des ICCC nachweisen (Kuper et al. 2001; Lee TY et al. 2008; Shaib et al. 2005; Shaib et al. 2007; Welzel et al. 2007). Beobachtungen über die Auswirkung dieser Risikofaktoren auf die Ausbildung eines ECCC wurden in der Literatur bisher nicht geschildert.

Darüber hinaus tritt das CCC bevorzugt bei Patienten mit einer positiven Nikotin- und Alkoholanamnese auf (Khan SA et al. 2002; Kuang & Wang 2010; Shaib et al. 2007). Der jahrelange und vermehrte Konsum von Alkohol erhöht die Gefahr, an einem CCC zu erkranken, um den Faktor 2 bis 19 (Kuper et al. 2001; Lee TY et al. 2008; Shaib et al. 2005; Welzel et al. 2007). Eine weitere Arbeit zum Thema CCC konnte keinen Einfluss eines Alkoholabusus auf die Entstehung des CCC nachweisen. Stattdessen wurde in dieser Untersuchung ein erhöhtes Risiko für Raucher dokumentiert (Grainge et al. 2009). Dieses Resultat konnte in der Fall-Kontroll-Studie von Shaib et al. bestätigt werden (Shaib et al. 2005). In der vorliegenden retrospektiven Arbeit hatten 36,2% der Patienten (38/105) einen Nikotinabusus und 17,1% der Patienten (18/105) einen Alkoholabusus. Ein Zusammenhang zwischen den extern zugeführten Noxen und der Erkrankung kann somit nicht ausgeschlossen werden. Definitive Aussagen über diese beiden Noxen als unabhängige Risikofaktoren für die Entstehung des CCC lassen sich aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe nicht ableiten.

Ein BMI von über 30 kg/m² konnte in der Untersuchung von Grainge et al. mit einem 1,5-fach erhöhten Risiko für CCC assoziiert werden (Grainge et al. 2009), während sich in der Fall-Kontroll-Studie von Welzel et al. ein 2-fach erhöhtes Erkrankungsrisiko feststellen ließ (Welzel et al. 2007). Bei dem vorliegenden Patientenkollektiv wiesen 20% der Patienten (21/105) einen BMI von über 30kg/m² auf. Betrachtet man diesbezüglich die Angaben des deutschen Bundesamts für Statistik, so waren für den analysierten Zeitraum von 2000 bis 2010 zwischen 11,5% (1999) und 14,7% (2009) der deutschen Bevölkerung adipös (Statistisches Bundesamt 2012). Bezogen auf die Datenlage in Deutschland traten in dem vorliegenden Patientengut überdurchschnittlich viele CCC bei adipösen Personen auf. Dies unterstützt die Ergebnisse von Grainge und Welzel et al. und lässt vermuten, dass CCC vermehrt bei Patienten mit Adipositas auftreten (Grainge et al. 2009; Welzel et al. 2007).

Einen vorbestehenden Diabetes mellitus boten im vorliegenden Patientenkollektiv 21,9% der Patienten (23/105). Somit liegt der Anteil der Patienten mit Diabetes mellitus in der vorliegenden Untersuchung deutlich über dem Querschnitt der deutschen Bevölkerung. Dieser wird in einer Analyse des Robert-Koch-Instituts in Deutschland mit 7,2%

angegeben (Kurth 2012). Ein Zusammenhang zwischen der bevorzugten Entstehung des CCC bei Patienten mit Diabetes mellitus kann entsprechend angenommen werden und wird in weiteren Untersuchungen bestätigt. Sowohl in der Arbeit von Kuper et al. als auch in der Analyse von Welzel et al. konnte bei vorbestehendem Diabetes mellitus ein signifikanter Einfluss auf die Entstehung von CCC nachgewiesen werden. Eine Risikoerhöhung gegenüber der gesunden Kontrollgruppe um den Faktor 2 bis 3,2 wurde ermittelt (Kuper et al. 2001; Welzel et al. 2007).
Wie bereits zuvor erwähnt, wies das vorliegende Patientenkollektiv eine große Anzahl der in der Literatur erhobenen Risikoprofile des CCC auf. Adäquate Aussagen, ob es durch diese Vorerkrankungen zu einer begünstigten Entstehung des CCC kommen konnte, können aufgrund einer fehlenden Kontrollgruppe nicht gemacht werden.

Klinische Symptome bei Erstdiagnose

Die klinischen Symptome bei Erstdiagnose sind unspezifisch und treten oftmals erst in fortgeschrittenen Stadien auf (Jan et al. 2005). Die in der vorliegenden Arbeit am häufigsten erfassten Beschwerden bei Erstdiagnose waren Gewichtsverlust (49/105; 46,7%), Oberbauchschmerzen (41/105; 39%) und Ikterus (38/105; 36,2%). Diese klassischen Leitbefunde werden zudem in weiteren Studien als Hauptsymptome des CCC beschrieben (Guo et al. 2003; Konstantinidis et al. 2009; Rea et al. 2004). In der Untersuchung von Yedibela et al., in der 107 Patienten mit ICCC untersucht wurden, klagten 24% der Patienten (26/107) bei Erstdiagnose über Oberbauchschmerzen, 49% (52/107) über Gewichtsverlust und 19% (20/107) über einen Ikterus (Yedibela et al. 2009). In einer weiteren Arbeit, in der ausschließlich Patienten mit ECCC analysiert wurden, standen die Entwicklung eines Ikterus (201/201; 100%) und der damit verbundene Pruritus (145/201; 72%) bei Erstdiagnose im Vordergrund. Des Weiteren beklagten 93% der Patienten (186/201) einen Gewichtsverlust und 47% der Patienten (94/201) gaben Oberbauchschmerzen an (Smith et al. 1994). Ähnliche Ergebnisse ermittelte eine retrospektive koreanische Studie, in der 81% der Patienten (74/91) an einem Ikterus und 23% (21/91) an Oberbauchschmerzen litten (Woo et al. 2007). Aufgrund der großen Anzahl von ICCC (42/105; 40%) in unserer retrospektiven Analyse und der dadurch bedingten Obstruktion von lediglich kleinen intrahepatischen Gallengängen trat der Ikterus mit seinen Begleiterscheinungen (Pruritus: 9/105; 8,6%, Hellfärbung des Stuhlgangs: 18/105; 17,1%, Dunkelfärbung des Urins: 16/105; 15,2%) seltener in Erscheinung als bei den oben aufgeführten retrospektiven Arbeiten zu ECCC.

Blutwerte bei Erstdiagnose

Insgesamt konnten in der vorliegenden Arbeit für 90 Patienten (90/105; 85,7%) die Blutwerte zum Zeitpunkt der Erstdiagnose erhoben werden. Bei 83,7% der Patienten

(72/86) war die AP erhöht, bei 89,7% (78/87) die γ-GT und bei einem Großteil der Patienten die ALT (43/85; 50,6%) und AST (58/85; 68,2%). Erhöhte Bilirubinwerte boten 45,1% der Patienten (37/82) zum Zeitpunkt der Erstdiagnose. Als Parameter für Lebersynthesestörungen wurden bei 13,9% der Patienten (11/79) erniedrigte Quickwerte, bei 16,1% (10/62) ein erniedrigtes Gesamtprotein, bei 41,9% (18/43) erniedrigte Albuminwerte und bei 14,5% der Patienten (12/83) erniedrigte Thrombozytenwerte festgestellt. In der univariaten Cox-Regressionsanalyse konnte kein signifikanter Einfluss der Blutparameter bei Erstdiagnose auf das Gesamtüberleben der Patienten mit CCC ermittelt werden.

Übereinstimmend mit den vorliegenden Daten waren in zahlreichen weiteren Untersuchungen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des CCC die Laborparameter für die AST, ALT, γ-GT und AP erhöht (Fu et al. 2004; Jan et al. 2005; Miyakawa et al. 2008; Park I et al. 2009; Uchiyama et al. 2011). In der Untersuchung von Jan et al. wiesen die Blutwerte in der univariaten Cox-Regressionsanalyse, wie auch in unserer Arbeit, keine Signifikanz bezüglich der Überlebenszeit auf (Jan et al. 2005). Diese Resultate decken sich nicht mit denen anderer Arbeiten (Brountzos et al. 2007; Knüppel et al. 2012; Oh et al. 2011). In einer Überlebenszeitanalyse von 76 Patienten mit CCC korrelierten erhöhte Bilirubinwerte (>4mg/dl) mit einem signifikant schlechteren Überleben (Brountzos et al. 2007). Des Weiteren konnten im Rahmen einer prospektiven Studie mit 32 palliativ behandelten Patienten verminderte Albuminwerte als negativer prognostischer Faktor bezüglich des Patientenüberlebens gewertet werden (Oh et al. 2011). Vergleichbare Ergebnisse eruierte eine retrospektive Überlebenszeitanalyse von ICCC und ECCC. Darüber hinaus korrelierten in dieser Publikation erhöhte γ-GT-Werte mit einer signifikanten Verschlechterung des Patientenüberlebens (Knüppel et al. 2012). Sowohl erniedrigte Albumin- als auch erhöhte γ-GT- und Bilirubinparameter hatten in unserer Untersuchung keinen signifikanten Einfluss auf die Überlebenszeit des Patientenkollektivs.

CA 19-9 ist ein Serum Tumormarker, der als Verlaufs- und Rezidivparameter geeignet ist (Khan SA et al. 2007). Circa 58 bis 76% der Patienten mit CCC zeigen einen Anstieg dieses Parameters über den Normalwert von 37 U/ml (Chung MJ et al. 2011; Kim HJ et al. 2006; Saxena et al. 2010b). Diese Angaben decken sich mit den Ergebnissen aus unserer Analyse, in der der CA 19-9-Wert bei 78,3% der getesteten Patienten mit CCC (54/69) erhöht war. Ein signifikanter Einfluss des CA 19-9 auf die Prognose der Patienten, wie in mehreren Arbeiten beschrieben (Eckmann et al. 2011; Kim WS et al. 2010; Liu et al. 2010), konnte in der vorliegenden Analyse allerdings nicht bestätigt werden. In der retrospektiven Untersuchung von Chung et al. ergab sich eine signifikant höhere postoperative Rezidivrate für Patienten mit präoperativen CA 19-9-Werten über 55 U/l,

gegenüber den Patienten mit niedrigeren Werten (Chung MJ et al. 2011). In einer weiteren retrospektiven Untersuchung von 107 Patienten sanken die 3- und 5-Jahresüberlebenszeiten bei einer CA 19-9 Erhöhung über 135 U/ml von 59,1% und 50,9% auf 21,3% und 13,3%. Sowohl in der univariaten als auch in der multivariaten Analyse ergab sich ein signifikanter Einfluss des erhöhten Tumormarkers auf das Patientenüberleben (Uchiyama et al. 2011). Ähnliche Schlussfolgerungen wurden in einer Analyse von 88 Patienten mit CCC beschrieben. In dieser korrelierten CA 19-9-Level von über 37 U/ml signifikant mit einem verschlechterten medianen Überleben (44 Monate vs. 16 Monate) und einer verminderten rezidivfreien Zeit nach kurativer Operation (31 Monate vs. 10 Monate) (Saxena et al. 2010b). Wie bereits im Abschnitt oben beschrieben, konnte dieser signifikante Einfluss auf das Patientenüberleben in unserer Arbeit in der univariaten Cox-Regressionsanalyse nicht bestätigt werden. Analoge Resultate erzielten weitere Untersuchungen, in denen eine signifikante Auswirkung erhöhter CA 19-9-Parameter auf die Prognose der Patienten ebenfalls nicht evaluiert werden konnte (Herber et al. 2007; Knüppel et al. 2012; Leelawat et al. 2012).

Des Weiteren kann der Tumormarker CEA als Verlaufs- und Rezidivparameter beim CCC eingesetzt werden. Insgesamt 40 bis 70% der Patienten mit CCC zeigen einen Anstieg dieses Parameters über den Normwert von über 5 µg/l (Miyakawa et al. 2008). Ein signifikanter Einfluss auf das Patientenüberleben konnte diesbezüglich in einer koreanischen Publikation über Klatskin-Tumore (Park J et al. 2009) und in einer australischen Untersuchung über ICCC (Saxena et al. 2010b) ermittelt werden. Die medianen Überlebenszeiten sanken bei pathologisch erhöhten Werten von über 5 µg/l von 38 auf fünf Monate (Saxena et al. 2010b). In der retrospektiven Überlebenszeitanalyse von Knüppel et al. konnte der oben beschriebene Einfluss der erhöhten CEA-Parameter in der univariaten Überlebenszeitanalyse für ICCC als auch für ECCC nochmals bestätigt werden (Knüppel et al. 2012). In der vorliegenden retrospektiven Analyse wiesen 61,9% der Patienten (26/42) einen CEA-Wert von über 5 µg/l auf. Ein signifikanter Einfluss auf die Überlebenszeit bei einer Erhöhung des CEA-Parameters konnte in der univariaten Überlebenszeitanalyse allerdings nicht bestätigt werden.

Diagnoseverfahren

Im Rahmen der Erstdiagnose des CCC wird als initiale Bildgebung die Sonographie eingesetzt (Konstantinidis et al. 2009; Miyakawa et al. 2008; Murakami et al. 2011; Tsukada et al. 2008). Die Sonographie erweist sich als gutes Verfahren zur Detektion von ICCC, intrahepatischen Metastasen, GBC und zur Erfassung von erweiterten Gallengängen (Boberg & Schrumpf 2004; Chen MF 1999; Choi et al. 2008; Konstantinidis et al. 2009). In der vorliegenden Arbeit wurde die Ultraschalluntersuchung bei 95

Patienten angewendet (95/105; 90,5%). Davon boten 83,2% der Patienten (79/95) eine sichtbare Raumforderung. Diese Ergebnisse decken sich mit der Analyse von Guo et al., in der 80,8% der intrahepatischen Herdsetzungen unter Zuhilfenahme der Sonographie erfasst werden konnten (Guo et al. 2003). In einer weiteren Arbeit erfolgte die sonographische Abgrenzung von benignen und malignen intrahepatischen Läsionen mit einer Sensitivität von 63% und einer Spezifität von 50% (Böhm et al. 2004).
Die sonographische Detektion von vergrößerten Lymphknoten erwies sich in der vorliegenden Untersuchung als schwierig. Lediglich bei zehn Patienten (10/95; 10,5%) konnten vergrößerte abdominale Lymphknoten mit Hilfe des Ultraschalls eruiert werden, während sich in der CT bei 52 von 90 computertomographisch untersuchten Patienten (52/90; 57,8%) auffällige Lymphknoten darstellen ließen.
Einschränkungen ergaben sich zudem in unserer als auch in weiteren Untersuchungen für die Detektion von ECCC (Khan SA et al 2002). Lediglich 16 der 53 (16/53; 30,2%) extrahepatisch lokalisierten CCC ließen sich mit Hilfe der Sonographie erfassen. Einen indirekten Hinweis für eine extrahepatische Lokalisation des CCC stellen Gallengangsdilatationen dar (Kubicka & Manns 2000). Gallengangsdilatationen waren sonographisch in der vorliegenden Arbeit bei 42 Patienten (42/95; 44,2%) nachweisbar. Davon wiesen 29 Patienten (29/42; 69%) ein ECCC auf.
Zusammenfassend stellte die Sonographie in dieser als auch in weiteren Untersuchungen ein kostengünstiges und nicht-invasives Verfahren für die Erfassung von intrahepatischen Raumforderungen und Dilatationen des Gallengangs dar (Choi et al. 2008). Nachteile ergeben sich bei der Zuordnung der Raumforderung zu einer bestimmten Tumorentität und bei der geringen Erfassung von ECCC (Nicolau & Biu 2004; Khan SA et al. 2002). Diesbezüglich ist die Sonographie der CT, der MRT, der MRCP und den invasiven diagnostischen Verfahren unterlegen. Des Weiteren ergeben sich Einschränkungen in der Beurteilung von Lymphknoten- und Fernmetastasen. Aufgrund dessen sollte die Komplettierung des Stagings durch weitere diagnostische Maßnahmen ergänzt werden.

Mit Hilfe der CT-Diagnostik konnte bei 90% der computertomographisch untersuchten Patienten (81/90) ein CCC nachgewiesen werden. Diese Angaben decken sich mit den Ergebnissen weiterer Untersuchungen, in denen die CCC mit einer Sensitivität von 71,4 bis 92,3% erfasst wurden (Böhm et al. 2004; Feydy et al. 1999; Guo et al. 2003; Rea et al. 2004; Watadani et al. 2008). Im Vergleich zum Ultraschall konnten in der vorliegenden Untersuchung acht Raumforderungen computertomographisch dokumentiert werden, die in der sonographischen Untersuchung nicht sichtbar waren. Diese waren vorwiegend extrahepatisch lokalisiert (6/8). Die Angaben decken sich mit denen aus anderen Untersuchungen, in denen der direkte Nachweis von ECCC im Ultraschall eingeschränkt

war (Khan SA et al. 2002). Daraus ergibt sich für den computertomographischen Nachweis von CCC eine erhöhte Sensitivität (71,4 bis 92,3%) gegenüber der Sonographie (63 bis 80,8%) (Böhm et al. 2004; Feydy et al. 1999; Guo et al. 2003; Rea et al. 2004; Watadani et al. 2008).

Überdies konnten in der vorliegenden Untersuchung unter Zuhilfenahme der CT vergrößerte Lymphknoten (52/90; 57,8%), dilatierte Gallengänge (28/90; 31,1%) und Fernmetastasen (17/90; 18,9%) nachgewiesen werden und somit im Anschluss an die Untersuchung das Staging nach der TNM-Klassifikation erfolgen. Vergleichbare Resultate ergaben weitere Untersuchungen. In diesen konnte die Tumorausbreitung bei 77 bis 91% der Patienten (Kim HJ et al. 2006; Kim MJ et al. 2010), der Lymphknotenstatus bei 35 bis 60% und der Fernmetastasenstatus bei 78 bis 97% der Patienten computertomographisch diagnostiziert werden (Kim MJ et al. 2010).

Zusammenfassend stellte die CT in unserer Untersuchung als auch in weiteren Studien ein gutes Verfahren zur Tumordetektion, zum Staging des Tumors und zur Planung des therapeutischen Vorgehens dar (Miyakawa et al. 2008; Rea et al. 2004; Tsukada et al. 2008).

Die MRT-Untersuchung und die MRCP werden in der Literatur als suffiziente Diagnosetechniken beschrieben, um das lokale Ausmaß des Tumorwachstums zu erfassen (Chahal & Baron 2005; Khan SA et al. 2007; Tsukada et al. 2008; Yoon & Gores 2003). Beide Untersuchungen wurden in der vorliegenden retrospektiven Arbeit lediglich selten angewendet (MRT: 25/105; 23,8%, MRCP: 6/105; 5,7%).

Der Nachweis eines CCC gelang mit Hilfe der MRT mit einer Sensitivität von 92% (23/25). Diese Angaben decken sich mit denen anderer Arbeiten, in denen Raumforderungen in den Gallengängen mit einer Sensitivität von 83 bis 93% eruiert werden konnten (Böhm et al. 2004; Masselli et al. 2008). Dementsprechend ist die Sensitivität der MRT vergleichbar mit der Sensitivität der CT. Beide Verfahren eignen sich für die Erfassung von ECCC, ICCC und für das Staging des CCC. Darüber hinaus wird in der Literatur eine mit der Angiographie vergleichbare Sensitivität der MRT von 73%, bezüglich der Erfassung von Gefäßinvasionen, beschrieben (Manfredi et al. 2003; Masselli et al. 2008). Auch die CT zeigt suffiziente Ergebnisse in der Beurteilung von portalvenösen Gefäßinfiltrationen. Diese können mit einer Sensitivität von 71,4 bis 94% ermittelt werden (Feydy et al. 1999; Kim MJ et al. 2010). Des Weiteren eignen sich beide Untersuchungsmethoden für die Bestimmung des Lymphknoten- und Fernmetastasenstatus (Aljiffry et al. 2009). Aufgrund dessen kann unter Zuhilfenahme dieser diagnostischen Verfahren die Resektabilität des CCC geprüft und das weitere therapeutische Vorgehen festgelegt werden.

Die MRCP dient der Detektion von ECCC. Bezüglich der Sensitivität ist die MRCP vergleichbar mit der ERCP und etwas sensitiver als der EUS (Rösch et al. 2002). Vorteile gegenüber der ERCP und PTC ergeben sich aufgrund des nicht-invasiven Charakters der Untersuchung. Nachteile resultieren aus der fehlenden Interventionsmöglichkeit im Rahmen der Untersuchung (Aljiffry et al. 2009). Die Sensitivität der MRCP zur Erfassung von CCC beläuft sich auf 70 bis 96% und die Spezifität auf 70 bis 95% (Aljiffry et al. 2009; Miyakawa et al. 2008; Park MS et al. 2004; Romagnuolo et al. 2003). Einschränkungen ergeben sich in der Beurteilung des extraduktalen Tumorverhaltens (Masselli et al. 2008). Hier empfiehlt es sich, ergänzend eine CT, MRT oder einen EUS durchzuführen. In der vorliegenden Analyse konnten CCC mit einer Sensitivität von 66,7% (4/6) erfasst werden. Diese Angaben decken sich in etwa mit den oben genannten Studien.

Eine ERCP-Untersuchung wurde bei 45,7% der Patienten des Patientenkollektivs (48/105) durchgeführt. Sie dient ebenfalls der Detektion von ECCC und gibt Auskunft über die Lokalisation des Tumors im Gallengangsystem (Rea et al. 2004). Der direkte Nachweis einer Raumforderung im Gallengangsystem erfolgte in der vorliegenden Untersuchung unter Zuhilfenahme der ERCP bei 24 von 48 untersuchten Patienten (24/48; 50%). Anderen Arbeiten gelang der Nachweis eines ECCC unter Zuhilfenahme der ERCP mit einer Sensitivität von 74 bis 85% (Park MS et al. 2004; Rösch et al. 2002). Der Vorteil der invasiven Diagnostik liegt in der Möglichkeit, während des Eingriffs per Biopsie und Bürstenzytologie Gewebeproben zu entnehmen (Boberg & Schrumpf 2004; Doycheva & Levy 2010; Sandhu & Roberts 2008). Insgesamt erhielten 17 der 48 untersuchten Patienten (17/48; 35,4%) im Rahmen der ERCP eine Biopsie und sechs Patienten (6/48; 12,5%) eine Zytologie. Im Sinne der Diagnosesicherung des CCC zeigte sich ein deutlicher Vorteil der Biopsie gegenüber der Zytologie. Der histologische Nachweis des CCC gelang mit Hilfe der Biopsie bei 94,1% der Patienten (16/17) und mit Hilfe der Zytologie bei 33,3% der Patienten (2/6). Eine eingeschränkte Sensitivität der Zytologie und der Biopsie wird in zahlreichen weiteren Publikationen beschrieben (Aljiffry et al. 2009; Chahal & Baron 2005; Yoon & Gores 2003). Während die Sensitivität der Biopsie in der Literatur mit 30 bis 67% angegeben wird, liegt die Sensitivität der Zytologie im Bereich von 20 bis 47% (Domagk et al. 2002; Doycheva & Levy 2010; Schoefl et al. 1997; Stewart et al. 2001). Die Ergebnisse der zytologischen Untersuchung in unserer Arbeit entsprechen den Angaben in der Literatur, während die Sensitivität der Biopsie deutlich über den ermittelten Werten anderer Studien liegt. Da die ERCP von der Expertise der jeweiligen Klinik mit dem bildgebenden Verfahren abhängt, können sich hieraus Abweichungen in der Sensitivität der Biopsie des CCC ergeben.

Ein weiterer Vorteil der ERCP-Untersuchung besteht in der gleichzeitigen therapeutischen Interventionsmöglichkeit bei Vorliegen einer biliären Obstruktion, die mit Ikterus, Pruritus, Schmerzen, Malabsorptionsstörungen, Cholangitis und fortschreitender hepatischer und renaler Dysfunktion einhergehen kann (Andrašina et al. 2010; Boberg & Schrumpf 2004; Choi et al. 2008; Katsinelos et al. 2006; Khan SA et al. 2002). Ziel dieser Intervention mittels Plastik- oder Metallstent ist die Verbesserung der Lebensqualität sowie die Verlängerung des Patientenüberlebens (Andrašina et al. 2010; Katsinelos et al. 2006; Mihalache et al. 2010; Tsuyuguchi et al. 2008). Welche Drainage eingesetzt wird, hängt individuell vom Gesundheitszustand des Patienten ab. Bei Patienten mit einer Überlebenserwartung von mehr als sechs Monaten werden tendenziell Metallstents verwendet. Diese sind kostenintensiver als Polyethylenstents (Katsinelos et al. 2006), haben allerdings eine längere Durchgängigkeit von bis zu 12 Monaten gegenüber 3 Monaten und müssen somit seltener gewechselt werden. Als kosteneffektiv erweisen sich die Metallstents ab einer Patientenüberlebenszeit von über vier Monaten (Khan SA et al. 2012).

In der vorliegenden Untersuchung wurde die Drainage der Gallengänge entweder mittels ERCP oder PTC durchgeführt. Eine PTC erfolgte lediglich, wenn der endoskopische Eingriff nicht möglich war. Insgesamt erhielten 35,2% der Patienten (37/105) aufgrund einer Obstruktion der Gallengänge eine Drainage. Die Versorgung erfolgte mittels Plastikstent oder Yamakawa-Drainage. Lediglich 19 der 37 Patienten erhielten im Krankheitsverlauf einen Wechsel der Drainage. Dieser musste durchschnittlich nach 2,4 Monaten (Median: 1,5 Monate) erfolgen, mit einer mittleren Anzahl von 1,1 Drainagen pro Patient. Ähnliche Resultate lieferte die retrospektive Analyse von Raju et al., in der die Stentwechsel nach 1,9 Monaten erfolgten. Durchschnittlich erhielt in der Studie jeder Patient 4,6 Drainagen (Raju et al. 2011). Die geringe Anzahl von Reinterventionen (19/37; 51,4%) in unserer vorliegenden Untersuchung ergibt sich aus dem stark fortgeschrittenen Tumorstadium eines Großteils der Patienten (18/37) und dem Versterben dieser vor dem Auftreten einer Stentokklusion.

Signifikant bessere Ergebnisse bezüglich der Drainagedurchgängigkeit wurden mit Metallstents erzielt. Ein Verschluss dieser Drainagen trat durchschnittlich nach 5,6 Monaten auf. Die Anzahl der Reinterventionen konnte auf 1,5 Drainagen pro Patient reduziert werden (Raju et al. 2011). Diese geringere Reinterventionsnotwendigkeit, aufgrund einer längeren Durchgängigkeit der Metalldrainagen gegenüber der Plastikdrainagen, konnte in weiteren Studien bestätigt werden (Katsinelos et al. 2006; Mukai et al. 2013; Tsuyuguchi et al. 2008). Signifikante Unterschiede im Sinne von geringeren Komplikationsraten oder von Überlebenszeitverlängerungen ergeben sich

zwischen den beiden Patientengruppen mit Metall- oder Plastikstent nicht (Mihalache et al. 2010; Mukai et al. 2013; Raju et al. 2011; Tsuyuguchi et al. 2008).
Um die Durchgängigkeit von Metalldrainagen nochmals zu verbessern, wurden beschichtete Metallstents entwickelt. Signifikante Überlebenszeitvorteile konnten dadurch nicht erzielt werden. Allerdings wurden eine vermehrte Stentmigration in das umgebende Gewebe und damit höhere Komplikationsraten der beschichteten Drainagen beobachtet (Li et al. 2012).

Insgesamt erhielten 25 Patienten (25/105; 23,8%) der vorliegenden Untersuchung im Rahmen der Erstdiagnose und des Stagings des CCC einen EUS. Lediglich ein Patient (1/25; 4%) mit CCC wies einen unauffälligen EUS auf. Der direkte Nachweis einer Raumforderung gelang bei 16 Patienten (16/25; 64%) unter Zuhilfenahme dieses diagnostischen Verfahrens. Des Weiteren ergaben sich im Zuge der Untersuchung indirekte Hinweise auf das Vorhandensein eines CCC, wie beispielsweise dilatierte Gallengänge (11/25; 44%) und vergrößerte Lymphknoten (11/25; 44%).
Der EUS wird in der Literatur als gutes Verfahren für die Detektion von ECCC, vergrößerten Lymphknoten und Gallengangsdilatationen beschrieben (Boberg & Schrumpf 2004; Khan SA et al. 2002; Sandhu & Roberts 2008). Die Sensitivität dieser Untersuchung für die Erfassung von ECCC wird mit 79 bis 97% angegeben (Parnaby et al. 2008; Rösch et al. 2002). Damit weist der EUS für die Erfassung von ECCC eine vergleichbare Sensitivität wie die MRCP und ERCP auf (Rösch et al. 2002). Ein weiterer Vorteil des EUS besteht in der Möglichkeit, während der Untersuchung Feinnadelaspirationen und Gewebebiopsien zu entnehmen. Diese ermöglichen die histologische und zytologische Sicherung des CCC mit einer Sensitivität und Spezifität von 86% und 100% (Aljiffry et al. 2009). Diesbezüglich zeigt sich ein deutlicher diagnostischer Vorteil gegenüber der ERCP-Untersuchung, in der das CCC lediglich mit einer Sensitivität von 30 bis 67% histologisch gesichert werden kann (Domagk et al. 2002; Doycheva & Levy 2010; Schoefl et al. 1997; Stewart et al. 2001). Aufgrund der Gefahr der peritonealen Streuung des CCC im Rahmen der Feinnadelaspiration und Gewebebiopsie ist bei Patienten mit kurativer Zielsetzung allerdings Vorsicht geboten (Aljiffry et al. 2009; Sandhu & Roberts 2008).

Tumorlokalisation

Bei dem vorliegenden Patientenkollektiv hatten 40% der Tumore (42/105) ihren Ursprung in der Leber, 27,6% (29/105) waren am Leberhilus (Klatskin-Tumor), 22,9% (24/105) an den distalen extrahepatischen Gallengängen und 9,5% (10/105) in der Gallenblase lokalisiert. Die Mehrzahl der CCC tritt an der Hepatikusgabel auf (Fuks et al. 2009; Khan SA et al. 2002; Mihalache et al. 2010). Selten findet man in der Literatur Angaben, die von

diesen Aussagen abweichen (Furuse et al. 2008; Hong et al. 2011; Murakami et al. 2011). In der Arbeit von Park et al. beispielsweise wies der Großteil der Patienten ICCC (85/213; 39,9%) auf, während lediglich 18,3% (39/213) der CCC am Leberhilus lokalisiert waren (Park I et al. 2009). In einer weiteren retrospektiven Analyse mit 85 Patienten hatten 78,8% (67/85) der CCC einen intrahepatischen und 21,2% (18/85) einen Ursprung im Bereich des Leberhilus (Eckmann et al. 2011). Da das ICCC im Gegensatz zum ECCC in der Inzidenz weiterhin steigend ist (Aljiffry et al. 2009), kann angenommen werden, dass sich die Tumorlokalisation in Zukunft zugunsten des ICCC entwickeln wird.

Die Tumorlokalisation wirkte sich bei dem vorliegenden Patientenkollektiv signifikant auf das Gesamtüberleben aus. Die beste Prognose zeigten Patienten mit Tumorbefall im Bereich der Papilla Vateri (17/105; 1-JÜL: 80,8%; Mediane ÜLZ: 26 Monate), da diese Lokalisation des CCC frühzeitig zum Ikterus führte und somit eher diagnostiziert werden konnte. Die Überlebenszeiten für das ICCC (42/105; 1-JÜL: 48,8%; Mediane ÜLZ: 10 Monate), die Klatskin-Tumore (29/105; 1-JÜL: 42,9%; Mediane ÜLZ: 12 Monate) und die distalen ECCC (7/105; 1-JÜL: 42,9%; Mediane ÜLZ: 12 Monate) zeigten keine relevanten Differenzen. Das GBC war bezüglich des 1-Jahresüberlebens der Tumor mit der schlechtesten Prognose (10/105; 1-JÜL 33%; Mediane ÜLZ: 12 Monate). Ähnliche Resultate wurden in einer japanischen Untersuchung mit 304 Patienten beschrieben. In dieser konnte für GBC die schlechteste Prognose nachgewiesen werden (147/304; Mediane ÜLZ: 6,5 Monate), während die besten Überlebenszeiten für ECCC ermittelt wurden (Yonemoto et al. 2007). In einer koreanischen Analyse, in der bei 243 Patienten palliative Chemotherapieregime getestet wurden, wiesen die ICCC (92/243) die schlechteste Prognose auf (Mediane ÜLZ: 7,6 Monate). Das beste Überleben wurde, wie in unserer Arbeit, bei Tumoren der Papilla Vateri beschrieben (21/243; Mediane ÜLZ: 11,7 Monate) (Kim MJ et al. 2008). Übereinstimmende Resultate zeigte die Untersuchung von Kondo et al., in der Patienten mit einer Tumorlokalisation an der Papilla Vateri (1272/7653) ebenso die beste Prognose (5-JÜL: 51%) boten (Kondo et al. 2008). Im Vergleich dazu konnten bei Hong et al. für ICCC (37/57) und ECCC (20/57) lediglich 5-Jahresüberlebenszeiten von 34% und 29% dokumentiert werden (Hong et al. 2011).

Histologie

In der vorliegenden Untersuchung wiesen 91,4% der Patienten (96/105) histologisch ein Adenokarzinom auf. Lediglich bei jeweils einem Patienten traten ein kleinzelliges (1/105) und ein Karzinom vom Spindelzelltyp (1/105) auf. Diese histologische Dominanz der Adenokarzinome deckt sich mit den Angaben aus vielen weiteren Untersuchungen. In diesen waren 90% bis 100% der CCC Adenokarzinome (André et al. 2004; Jan et al. 2005; Murakami et al. 2011; Rea et al. 2004). Andere histologische Typen, wie z.B. das squamöse, das kleinzellige, das undifferenzierte Karzinom, die Leiomyosarkome und die

embryonalen Rhabdomyosarkome treten selten auf (Kuang & Wang 2010; Yu et al. 2008). Yu et al. beschreibt in seiner Untersuchung bei 93,8% der Patienten (897/956) histologisch ein Adenokarzinom, bei 3,9% der Patienten (37/956) ein muzinöses Karzinom und bei jeweils unter 1% der Patienten ein Karzinosarkom (3/956; 0,3%), ein kleinzelliges Karzinom (5/956; 0,5%), ein adenosquamöses Karzinom (7/956; 0,7%), ein klarzelliges Karzinom (2/956; 0,2%) und ein Siegelzellringkarzinom (5/956; 0,5%) (Yu et al. 2008).
Im Rahmen unserer retrospektiven Untersuchung hatten 74,3% der Patienten (78/105) einen gut bis mäßig differenzierten Tumor (G1: 7/105; 6,7% und G2: 71/105; 67,6%) und lediglich 17,1% (18/105) ein niedrig differenziertes CCC. Bei einem Großteil der Studien überwiegen die mäßig differenzierten G2 Tumore, gefolgt von den niedrig differenzierten G3 Tumoren (Fu et al. 2004; Ghafoori et al. 2011; Park J et al. 2009; Shinohara et al. 2010). Lediglich selten dominieren die gut differenzierten CCC, wie beispielsweise in der Arbeit von Murakami et al.. In dieser hatten 48% der Patienten (20/42) ein gut differenziertes, 45% (19/42) ein mäßig differenziertes und 7% (3/42) ein schlecht differenziertes CCC (Murakami et al. 2009).
Im Rahmen der vorliegenden Arbeit hatte der Differenzierungsgrad in der univariaten Überlebenszeitanalyse keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben des Patientenkollektivs. Übereinstimmende Ergebnisse konnten in einigen weiteren retrospektiven Untersuchungen beobachtet werden (Ghafoori et al. 2011; Otani et al. 2008). Allerdings gibt es ebenso Studien, die diese Resultate nicht bestätigen (Murakami et al. 2011; Nelson et al. 2009; Uchiyama et al. 2011). Nelson et al. beispielsweise berichtet über verbesserte 5-Jahresüberlebenszeiten bei Patienten mit kurativer Operation und gut differenziertem CCC (G1: 8/45; 5-JÜL: 42%) gegenüber kurativ operierten Patienten mit mäßig (G2: 26/45; 5-JÜL: 33%) bzw. schlecht (G3: 11/45; 5-JÜL: 27%) differenzierten Tumoren (Nelson et al. 2009). Eine japanische retrospektive Analyse von 270 Patienten mit CCC ermittelte ähnliche Ergebnisse. Die 5-Jahresüberlebenszeiten betrugen bei den Patienten mit gut differenzierten CCC 39,8% (56/270), bei den Patienten mit mäßig differenzierten CCC 29,1% (177/270) und bei dem Vorhandensein eines schlecht differenzierten Tumor 22,4% (37/270) (Uchiyama et al. 2011).

Lymphknoten- und Fernmetastasen

Die Diagnose des CCC erfolgt meist in einem fortgeschrittenen Stadium (Mihalache et al. 2010). Dies spiegelt sich in der Anzahl der Metastasen bei Erstdiagnose wider. Insgesamt boten in der vorliegenden Untersuchung 46,7% der Patienten (49/105) zum Zeitpunkt der Erstdiagnose Lymphknotenmetastasen und 28,6% der Patienten (30/105) Fernmetastasen. Im Krankheitsverlauf entwickelten weitere Patienten Metastasen. Lediglich 30,5% der Erkrankten (32/105) des vorliegenden Patientenkollektivs blieben metastasenfrei.

In zahlreichen Arbeiten wird die frühzeitige Metastasierung des CCC in die Lymphknoten bestätigt. In verschiedenen Untersuchungen mit Patientenkollektiven von 24 bis 330 Patienten wiesen 30 bis 50% der Patienten im Krankheitsverlauf Lymphknotenmetastasen auf (Fu et al. 2004; Gallardo et al. 2001; Hong et al. 2011; Murakami et al. 2011; Park J et al. 2009; Verderame et al. 2006). Diese Angaben decken sich mit den Ergebnissen des vorliegenden Patientenkollektivs. Abweichungen von den oben genannten Angaben eruierte eine retrospektive Analyse von 85 Patienten, die unter palliativem Therapieansatz behandelt wurden. Trotz des fortgeschrittenen Tumorstadiums waren lediglich 22% der Patienten (19/85) von Lymphknotenmetastasen betroffen (Eckmann et al. 2011).

Die hämatogene Metastasierung in die Leber, die Lunge und das Peritoneum wird, wie bei unserem Patientenkollektiv, bei stark fortgeschrittenen Tumorstadien beobachtet (André et al. 2004; Chen JS et al. 2009; Park J et al. 2009) und tritt im Rahmen von weiteren Untersuchungen zum Thema CCC mit 15 bis 428 Patienten bei circa 14 bis 69% der Patienten auf (Eckmann et al. 2011; Eng et al. 2004; Igami et al. 2010; Okusaka et al. 2006).

Das Vorhandensein von Lymphknoten- und Fernmetastasen wirkte sich in der vorliegenden Arbeit in der univariaten Überlebenszeitanalyse signifikant auf das Patientenüberleben aus. Patienten mit Lymphknoten- oder Fernmetastasen hatten eine deutlich schlechtere Prognose als Patienten ohne Metastasen. Die 1-Jahresüberlebenszeit bei Patienten mit Lymphknotenbefall bei Erstdiagnose (49/105) betrug 39,1%, während sie sich bei Erkrankten ohne Lymphknotenbeteiligung (56/105) auf 60,4% belief (Mediane ÜLZ: 7,5 vs. 14 Monate). Ein signifikanter Überlebensnachteil bei einem Tumorbefall der Lymphknoten wurde ebenso in weiteren Arbeiten mit 33 bis 341 Patienten beschrieben (Murakami et al. 2011; Park J et al. 2009; Raju et al. 2011; Saxena et al 2010b; Uchiyama et al. 2011; Yubin et al. 2008). In einer retrospektiven Analyse von 341 Patienten war bei 280 Patienten der Lymphknotenstatus bekannt. Von diesen 280 Patienten wiesen 49,6% der Patienten (139/280) Lymphknotenmetastasen auf. Bei diesen 139 Patienten sanken die 3-Jahresüberlebenszeiten von 52,9% auf 13,6% (Uchiyama et al. 2011). In weiteren retrospektiven Untersuchungen mit 45 bis 115 Patienten hatte der positive Lymphknotenstatus sowohl in der univariaten als auch in der multivariaten Analyse einen signifikanten Einfluss auf die Patientenprognose (Yedibela et al. 2009; Yubin et al. 2008). Beispielsweise sanken in einer Untersuchung von 45 kurativ operierten Patienten die 5-Jahresüberlebenszeiten bei einem Tumorbefall der Lymphknoten (6/45) von 44 auf 0% und das mediane Überleben der Patienten von 44 auf elf Monate (Yedibela et al. 2009). Auch der Fernmetastasenstatus wirkte sich in zahlreichen Analysen (24 bis 428 untersuchte Patienten) auf das Patientenüberleben aus (Ibrahim et al. 2008; Igami et al. 2010; Raju et al. 2011). In der prospektiven Studie von 24

Patienten von Ibrahim et al. reduzierte sich die mediane Überlebenszeit bei dem Vorhandensein von distalen Metastasen (8/24; 33%) von 31,8 Monaten auf 6,1 Monate (Ibrahim et al. 2008). Ähnliche Ergebnisse zeigten sich in der prospektiven Studie von Katsinelos et al.. In dieser sank das mediane Überleben der 47 untersuchten Patienten aufgrund von Lebermetastasen von 329 auf 80 Tage (Katsinelos et al. 2006). Ähnliche Resultate wurden in der vorliegenden Untersuchung registriert. Für die Patienten mit Fernmetastasen bei Erstdiagnose (30/105) ergaben sich signifikant verschlechterte Überlebenszeiten gegenüber den Patienten ohne Fernmetastasen (1-JÜL: 20,7 vs. 62,3%; Mediane ÜLZ: 4 vs. 14 Monate).

Tumorstadium

Das Tumorstadium konnte in der vorliegenden Untersuchung bei 37 Patienten (37/105) postoperativ histologisch und bei 62 Patienten (62/105) mittels klinisch-radiologischer Verfahren bestimmt werden. Es beschreibt die lokale Ausbreitung des Tumors und ging in der vorliegenden Untersuchung bei lokal begrenzten CCC mit einer signifikanten Überlebenszeitverbesserung einher. Das Tumorstadium T2 (28/105; 26,7%) trat zusammen mit dem Tumorstadium T3 (37/105; 35,2%) am häufigsten auf. Das Tumorstadium T1 war mit 8,6% (9/105) am seltensten zu beobachten, während 23,8% der Patienten (25/105) ein stark fortgeschrittenes Tumorstadium T4 zeigten. In der retrospektiven Analyse von Murakami et al. wiesen 49,6% der Patienten (63/127) das Tumorstadium T2, 37,8% der Patienten (48/127) das Tumorstadium T3 und 12,6% (16/127) das Tumorstadium T1 auf (Murakami et al. 2011). Abweichungen zu unserem Patientenkollektiv ergeben sich vorrangig dadurch, dass die Patienten der oben beschriebenen Untersuchung unter einem kurativen Therapieansatz behandelt wurden. Eine lokal stark fortgeschrittene Tumorausbreitung (T4) wurde dementsprechend in der Untersuchung von Murakami et al. nicht beobachtet. Die geringe Anzahl der T1 Tumoren in unserer als auch in der oben erwähnten Untersuchung verdeutlicht, dass die CCC lediglich selten in frühen Tumorstadien diagnostiziert werden.

Ein signifikanter Einfluss in der univariaten Überlebenszeitanalyse konnte sowohl in unserer Arbeit als auch in anderen Untersuchungen mit Patientenkollektiven von 40 bis 254 Patienten nachgewiesen werden (Murakami et al. 2011; Rea et al. 2004; Saxena et al. 2010b; Woo et al. 2007). Bei dem vorliegenden Patientenkollektiv wurden für das Tumorstadium T1 mediane Überlebenszeiten von 26 Monaten, für das Tumorstadium T2 von 13,5 Monaten, für das Tumorstadium T3 von 12 Monaten und für das stark fortgeschrittene Tumorstadium T4 von fünf Monaten ermittelt. In einer retrospektiven australischen Untersuchung von 40 kurativ behandelten Patienten mit CCC stieg die mediane Überlebenszeit bei Patienten mit lokal begrenztem Tumorwachstum (T1 und T2; 13/40) auf 44 Monate und sank bei Patienten mit fortgeschrittenem Tumorstadium (T3

und T4; 26/40) auf 23 Monate ab (Saxena et al. 2010b). Ähnliche Ergebnisse werden von Murakami et al. beschrieben. In dessen Untersuchung ergeben sich sowohl in der uni- als auch in der multivariaten Überlebenszeitanalyse signifikante Überlebensvorteile für Patienten im Tumorstadium T1 und T2a (53/127; 5-JÜL: 57%) gegenüber den Patienten im Tumorstadium T2b und T3 (74/127; 5-JÜL: 28%) (Murakami et al. 2011). Es existieren allerdings auch Untersuchungen, in denen ein fortgeschrittenes Tumorstadium keinen signifikanten Einfluss auf die Patientenüberlebenszeit der 27 bis 67 analysierten Patienten hatte (Murakami et al. 2009; Otani et al. 2008; Yedibela et al. 2009). Tendenzen zu besseren Überlebenszeiten bei lokal begrenzt wachsenden CCC (T1 und T2) werden jedoch auch im Rahmen dieser Untersuchungen beobachtet (Murakami et al. 2009; Otani et al. 2008). In der retrospektiven Untersuchung von Otani et al. konnte von 20 der 27 postoperativ analysierten Patienten mit Klatskin-Tumor das Tumorstadium erfasst werden. Davon wiesen acht Patienten (8/20) ein Tumorstadium T1 oder T2 und 12 Patienten (12/20) ein Tumorstadium T3 oder T4 auf. Signifikante Unterschiede bezüglich der Überlebenszeiten konnten zwischen den Patientengruppen nicht erfasst werden. Allerdings belief sich die mediane Überlebenszeit bei Patienten im Tumorstadium T1 oder T2 auf 125 Monate (5-JÜL: 50%) und sank bei fortgeschrittenen Klatskin-Tumoren auf 22 Monate ab (5-JÜL: 0%) (Otani et al. 2008).

Kurativer Therapieansatz

Voraussetzung für eine kurative Operation ist die Abwesenheit von Metastasen und das Fehlen von Gefäß- und Organinfiltrationen. Lediglich wenn diese Voraussetzungen gegeben sind, kann eine Operation unter kurativer Absicht erfolgen. Da die CCC in der Regel in fortgeschrittenen Stadien diagnostiziert werden, ist die Resektionsrate niedrig (Jan et al. 2005; Leong E et al. 2012; Mihalache et al. 2010). Sie beträgt in den verschiedenen Untersuchungen mit Patientenkollektiven von 79 bis 428 Patienten zwischen 25,3 und 69,6% (Fu et al. 2004; Fuks et al. 2009; Guglielmi et al. 2009; Hong et al. 2011; Igami et al. 2010; Yedibela et al. 2009). In der vorliegenden Arbeit wurden 44,8% der Patienten (47/105) unter kurativer Zielsetzung operiert. Als Operationsverfahren wurden die Operationen nach Kausch-Whipple und Traverso-Longmire bei distalen CCC und die erweiterte und totale Hemihepatektomie bei intrahepatischen und Klatskin-Tumoren angewendet. Diese Operationsverfahren haben sich als Standardmethoden in der operativen Versorgung des CCC etabliert (Aljiffry et al. 2009; Miyakawa et al. 2008; Murakami et al. 2011).

In der vorliegenden retrospektiven Analyse konnten 83% der kurativ operierten Patienten (39/47) R0 reseziert werden. Diese Angaben decken sich mit den Ergebnissen aus weiteren Untersuchungen mit 46 bis 127 Patienten, in denen die CCC in 70 bis 80% der Fälle R0 reseziert werden konnten (Guglielmi et al. 2009; Jan et al. 2005; Murakami et al.

2011; Rea et al. 2004). Die Entfernung des Tumors im Gesunden hatte sowohl in unserer Arbeit als auch in anderen Untersuchungen signifikante Auswirkungen auf das Gesamtüberleben der Patienten (Jan et al. 2005; Murakami et al. 2011; Rea et al. 2004). In der Literaturrecherche können 5-Jahresüberlebenszeiten zwischen 15 und 40% bei einer R0-Resektion ermittelt werden (Andrašina et al. 2010; Chen MF et al. 1999; Farhat et al. 2008; Kim JH et al. 2011; Talreja & Kahaleh 2010). Betrachtet man diesbezüglich die medianen Überlebenszeiten, so können diese im Rahmen von Untersuchungen mit 40 bis 341 Patienten von neun bis 12 Monaten bei einer R1-Resektion auf 20 bis 33 Monate bei einer R0-Resektion gesteigert werden (Otani et al. 2008; Saxena et al. 2010b; Uchiyama et al. 2011; Yedibela et al. 2009). Die 1-Jahresüberlebenszeiten im vorliegenden Patientengut stiegen bei einer R0-Resektion (39/47) auf 89,1% (Mediane ÜLZ: 26 Monate) und sanken bei einer R1-Resektion (7/47) auf 28,6% (Mediane ÜLZ: 12 Monate). Ähnliche Resultate wurden in einer retrospektiven Analyse von 46 Patienten beschrieben. In dieser konnten 80,4% der Patienten (37/46) mikroskopisch tumorfrei operiert werden. Die 1- und 5-Jahresüberlebenszeiten stiegen bei diesen Patienten auf 84% und 30% und reduzierten sich bei einer R1-Resektion (9/46) auf 67% und 11% (Rea et al. 2004). In einer weiteren retrospektiven Analyse von 341 Patienten mit ICCC konnten 80% der Patienten (273/341) R0 reseziert werden. Das 3- und 5-Jahresüberleben betrug 41,7% und 33,9% und sank bei einer R1- oder R2-Resektion auf 12,4% und 7,4% (Uchiyama et al. 2011).

Insgesamt erlitten 76,6% der Patienten (36/47) des vorliegenden Patientenkollektivs nach einer medianen Zeit von acht Monaten ein Rezidiv (Mittelwert: 11,9 Monate). Lediglich 23,4% der operierten Patienten (11/47) blieben rezidivfrei. Gleichermaßen zeigten weitere Untersuchungen hohe postoperative Rezidivraten. Lediglich 14 bis 30% der 40 bis 341 analysierten Patienten entwickelten innerhalb der ersten fünf postoperativen Jahre kein Rezidiv. Die mediane rezidivfreie Überlebenszeit betrug bei diesen Patienten zwischen 10,1 und 21 Monaten (Konstantinidis et al. 2009; Saxena et al. 2010b; Uchiyama et al. 2011; Yedibela et al. 2009). Diese Angaben entsprechen den Ergebnissen aus der vorliegenden Untersuchung.

Trotz der geringen Resektions- und der hohen postoperativen Rezidivraten sollte eine kurative Operation bei Patienten mit CCC angestrebt werden, da in dieser Therapieoption die einzige Heilungsmöglichkeit des CCC besteht. Des Weiteren trug dieses Therapieregime in der vorliegenden Untersuchung, trotz frühzeitig auftretender Rezidive, zu signifikanten Überlebenszeitverlängerungen bei. Mediane Überlebenszeiten von 22 Monaten wurden eruiert. Waren die Patienten aufgrund eines fortgeschrittenen Tumorleidens inoperabel (56/105; 53,3%), so konnten lediglich mediane Überlebenszeiten von 5,5 Monaten ermittelt werden. Dieser signifikante Überlebensvorteil konnte sowohl in

der univariaten als auch in der multivariaten Überlebenszeitanalyse bestätigt werden. Ähnliche Ergebnisse beschrieb die Untersuchung von Yedibela et al.. Für die 36 kurativ und R0 resezierten Patienten dieser Untersuchung (36/107) ergaben sich mediane Überlebenszeiten von 43 Monaten, die im Rahmen einer primär palliativen Therapiemaßnahme (40/107) auf 12 Monate abfielen (Yedibela et al. 2009). In einer weiteren Arbeit wurden 74 Patienten mit CCC retrospektiv analysiert. Auch in dieser Untersuchung ergaben sich für die 27 kurativ operierten Patienten signifikant bessere Überlebenszeiten (22 vs. 9 Monate) gegenüber den 47 palliativ therapierten Patienten. Die 3- und 5-Jahresüberlebenszeiten konnten aufgrund der kurativen Operation von 3,5% und 0% auf 44% und 27% gesteigert werden (Otani et al. 2008). Vergleichbare Resultate wurden in weiteren Arbeiten mit 26 bis 341 Patienten ermittelt. Erfolgte eine kurative Resektion des CCC, so lagen die medianen Überlebenszeiten zwischen 20 und 40 Monaten (Guglielmi et al. 2009; Murakami et al. 2011; Rea et al. 2004; Uchiyama et al. 2011), während bei fortgeschrittenen inoperablen CCC das mediane Patientenüberleben auf zwei bis 15 Monate reduziert wurde (André et al. 2004; Cho et al. 2005; Eckmann et al. 2011; Gallardo et al. 2001; Okusaka et al. 2006; Sharma et al. 2010; Verderame et al. 2006; Yonemoto et al. 2007). Unter Einbeziehung der 1-, 3- und 5-Jahresüberlebenszeiten wird der Überlebensvorteil der kurativ operierten Patienten gegenüber den palliativ Behandelten nochmals verdeutlicht. In der vorliegenden Untersuchung betrugen die 1-,3- und 5-Jahresüberlebenszeiten der kurativ operierten Patienten 79,8%, 41,2% und 21,6%, während sie bei den palliativ behandelten Patienten auf 25,9%, 2,5% und 2,5% abfielen. Diese Ergebnisse konnten in weiteren Analysen mit 52 bis 133 Patienten bestätigt werden (Guglielmi et al. 2009; Jan et al. 2005; Mihalache et al. 2010; Yedibela et al. 2009). In der retrospektiven Studie von Yedibela et al. mit 107 Patienten ergaben sich für die Patienten mit R0-Resektion (36/107; 33,6%) 2- und 5-Jahresüberlebenszeiten von 67% und 41%, während diese im Rahmen einer primär palliativen Patientenversorgung (40/107; 37,4%) auf 22% und 5% abfielen (Yedibela et al. 2009). In der retrospektiven Analyse von Saxena et al. sanken die 1-, 3- und 5-Jahresüberlebenszeiten von 79%, 48% und 28% bei kurativer Operation (40/57; 70%) auf 14%, 7% und 0% (17/57; 30%) ohne operative Versorgung des CCC (Saxena et al. 2010b). In weiteren retrospektiven Analysen mit 74 bis 428 Patienten wurden 1-,3- und 5-Jahresüberlebensraten von 77 bis 84,9%, 23 bis 51% und 15 bis 42% bei kurativ operierten Patienten ermittelt (Igami et al. 2010; Jan et al. 2005; Murakami et al. 2011; Otani et al. 2008), während im Rahmen einer palliativen Therapie lediglich 1-,3- und 5-Jahresüberlebenszeiten von 20 bis 34%, 0 bis 3,5% und 0% dokumentiert wurden (Igami et al. 2010; Otani et al. 2008).

Palliativer Therapieansatz

Ein Großteil der Patienten mit CCC kann aufgrund des fortgeschrittenen Tumorstadiums oder anderer Komorbiditäten nicht kurativ operiert werden. Infolge dessen erfolgt bei diesen Patienten die Behandlung unter einem palliativen Therapiemodell. In der vorliegenden Arbeit bestand bei 53,3% der Patienten (56/105) zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des CCC ein primär palliativer Therapieansatz. Zusätzlich erlitten 36 der 47 kurativ operierten Patienten (36/47; 76,6%) ein Rezidiv und konnten anschließend lediglich unter palliativen Absichten behandelt werden. Zu den Therapiestrategien zählen verschiedene Chemotherapieregime, Maßnahmen zur Symptomkontrolle und zur Verbesserung der Lebensqualität.

Insgesamt erhielten in der vorliegenden Arbeit 66 Patienten (66/105) eine Chemotherapie. Das Ansprechen auf dieses Therapieregime war eingeschränkt. Bei keinem Patienten (0/66) kam es unter der Chemotherapie zu einer kompletten Remission des Tumors. Eine zeitweise Stabilisierung der Erkrankung für fünf Monate im Median (Mittelwert: 10 Monate) konnte im Rahmen der Erstlinienchemotherapie bei 19,7% der Patienten (13/66) eruiert werden. Bei fehlendem Ansprechen der Erstlinienchemotherapie und/oder aufgrund von unerwünschten Nebenwirkungen erfolgte bei 19 Patienten die Durchführung einer Zweitlinienchemotherapie. Eine Krankheitsstabilisierung erfolgte im Rahmen dessen bei 10,5% der Patienten (2/19) und eine partielle Remission des CCC bei 21,1% der Patienten (4/19). Die mediane Zeit bis zum Voranschreiten des Tumorwachstums belief sich auf fünf Monate (Mittelwert: 8 Monate). Im Anschluss an die Zweitlinientherapie erfolgte bei sechs Patienten eine Drittlinientherapie. Kein Patient (0/6) sprach auf diese Therapie an.

Bisher hat sich in der Behandlung des CCC keine Chemotherapie etabliert. In den verschiedenen Untersuchungen wurden unterschiedliche Chemotherapeutika mit verschiedenen Dosierungen als Monotherapie oder als Kombinationstherapie getestet. Die Ansprechraten variieren in der Literatur von 0 bis 72% (Okusaka et al. 2006; Yonemoto et al. 2007).

Das bei dem vorliegenden Patientenkollektiv am häufigsten verabreichte Chemotherapeutikum war Gemcitabine als Monotherapie (50/66). Vier Patienten zeigten unter dieser Therapie eine Stabilisierung der Erkrankung (4/50; 8%) und fünf Patienten (5/50; 10%) eine partielle Remission. Bei einem Patienten konnte im Anschluss an die Chemotherapie mit Gemcitabine eine Operation unter kurativer Intention erfolgen. Die mediane progressionsfreie Zeit unter der Chemotherapie mit Gemcitabine betrug 8,5 Monate. Bei dem Großteil der Patienten (41/50; 82%) kam es unter dieser Therapie allerdings zu einem Progress der Erkrankung. Kontroverse Ergebnisse über die Behandlung des CCC mit Gemcitabine als Monotherapie liefert indessen die Literatur.

Bezogen auf die Ergebnisse unserer Arbeit konnten in einer japanischen Untersuchung von 40 Patienten deutlich bessere Ansprechraten auf die Therapie mit Gemcitabine eruiert werden. Bei 17,5% der Patienten (7/40) kam es zu einer Verkleinerung des Tumors und bei 37,5% der Patienten (15/40) zu einer Konsolidierung der Erkrankung. Mediane progressionsfreie Zeiten von 9,4 Monaten konnten erzielt werden (Okusaka et al. 2006). Noch bessere Ansprechraten unter der Monotherapie mit Gemcitabine wurden im Rahmen einer Phase-II-Studie erfasst. Untersucht wurden 25 Patienten mit GBC. Insgesamt zeigten 36% der Patienten (9/25) eine partielle Remission und 24% (6/25) eine Krankheitsstabilisierung. Das progressionsfreie Überleben belief sich auf 21,3 Wochen. Die mediane Überlebenszeit betrug 30 Wochen (Gallardo et al. 2001). Relativ gute Tumorkontrollraten konnten überdies in weiteren Untersuchungen ermittelt werden (Kim MJ et al. 2008; Verderame et al. 2000). Trotz zum Teil relativ guter Ansprechraten zu Beginn der Gemcitabintherapie kommt es in verschiedenen Analysen innerhalb kurzer Zeit zum Voranschreiten des Tumorwachstums. In der Untersuchung von Oh et al. beispielsweise konnte bei 27,6% der Patienten (8/29) ein Ansprechen auf die Chemotherapie registriert werden. Die progressionsfreie Zeit und die mediane Überlebenszeit der Patienten belief sich jedoch auf lediglich 1,6 und 4,1 Monate (Oh et al. 2011). Ähnliche Resultate wurden in einer weiteren Phase-II-Studie ermittelt, in der 14 Patienten mit CCC eine Behandlung mit Gemcitabine als Monotherapie erhielten. Die Tumorkontrolle betrug 21%, die mediane progressionsfreie Zeit 2,1 Monate und das mediane Überleben 4,7 Monate (Eng et al. 2004).

In dem vorliegenden Patientenkollektiv wurden acht Patienten (8/66) mit 5-FU und einem Platinderivat behandelt. Bei einem dieser Patienten (1/8; 12,5%) kam es zu einem Regress des Tumors. Dieser Patient konnte im Anschluss an die Chemotherapie unter kurativem Therapieansatz R0 reseziert werden. Bei weiteren zwei Patienten (2/8; 25%) führte die Kombinationsbehandlung zu einer Konsolidierung der Erkrankung. Die mediane progressionsfreie Zeit der Patienten belief sich auf 8,5 Monate. In einer koreanischen Studie konnten wesentlich bessere Ansprechraten registriert werden. Insgesamt erhielten 83 Patienten eine Kombinationsbehandlung von Fluoropyrimidinen und einem Platinderivat. Daraufhin konnte bei 24,3% der Patienten eine partielle Remission und bei 67,6% der Patienten eine Stabilisierung der Erkrankung registriert werden. Das progressionsfreie Überleben betrug 4,6 Monate und das mediane Überleben 8,1 Monate (Kim MJ et al. 2008). Etwas schlechtere Ergebnisse wurden bei 32 Patienten mit CCC in einer Untersuchung aus Taiwan erzielt. Ein Ansprechen auf die Chemotherapie mit Oxaliplatin und 5-FU wurde in dieser Arbeit bei 50% der Patienten (16/32) für eine mediane Zeit von 3,7 Monaten eruiert (Chen JS et al. 2009).

Die Kombination aus Gemcitabine und Oxaliplatin wurde im vorliegenden Patientenkollektiv bei fünf Patienten (5/66) angewendet. Bei vier Patienten (4/5; 80%) konnte im Rahmen dessen das Fortschreiten der Erkrankung verlangsamt werden. Zwei Patienten (2/5; 40%) zeigten unter der Chemotherapie eine partielle Remission und bei weiteren zwei Patienten konnte eine Krankheitskonsolidierung festgestellt werden. Die progressionsfreie Zeit betrug fünf Monate. Ähnlich gute Ansprechraten werden in der Literatur beschrieben, so dass sich die Kombinationstherapie aus Gemcitabine und Oxaliplatin mittlerweile als Standard in der Erstlinienchemotherapie des CCC bewährt hat (Lee J et al. 2012). Überdies konnten auch im Rahmen der Zweitlinienchemotherapie unter dieser Kombinationsbehandlung gute Ergebnisse registriert werden (André et al. 2004). André et al. untersuchte 23 Patienten mit stark fortgeschrittener Erkrankung und reduziertem Allgemeinbefinden, die Gemcitabine und Oxaliplatin als Kombinationstherapie erhielten. Bei 30,4% der Patienten (7/23) konnte eine Konsolidierung des Krankheitsgeschehens und bei 22% der Patienten (5/23) eine Verkleinerung des CCC unter der Therapie eruiert werden. Progressionsfreie Zeiten von 3,9 Monaten und eine mediane Überlebenszeit des Patientenkollektivs von 7,6 Monaten wurden berichtet. Des Weiteren erfolgte im Rahmen derselben Untersuchung die Analyse von 33 Patienten mit gutem Allgemeinbefinden, die diese Kombinationschemotherapie als Erstlinientherapie erhielten. Ein Ansprechen auf die Therapie konnte bei 57,6% der Patienten (19/33; Partielle Remission: 11/33; Stabilisierung der Erkrankung: 8/33) beobachtet werden. Die mediane Zeit bis zum Progress der Erkrankung betrug 5,7 Monate und die mediane Überlebenszeit 15,4 Monate (André et al. 2004). Gute Resultate wurden des Weiteren in einer koreanischen Phase-III-Studie mit 133 analysierten Patienten beschrieben. Insgesamt zeigten 2% der Patienten (3/133) eine komplette Remission, 14% (18/133) eine partielle Remission und bei 51% der Erkrankten (68/133) konnte eine Stabilisierung der Erkrankung evaluiert werden. Das Voranschreiten des Tumorwachstums erfolgte im Median nach 4,2 Monaten, während die mediane Überlebenszeit auf 9,5 Monate verlängert werden konnte (Lee J et al. 2012). Vergleichbare Ergebnisse wurden darüber hinaus in weiteren Untersuchungen mit 44 und 94 Patienten ermittelt. In diesen ergaben sich Tumorkontrollraten von 66% (29/44) und 72,3% (68/94) mit progressionsfreien Zeiten von 4,3 bis 6 Monaten durch die Behandlung mit Gemcitabine und Platinderivaten (Cho et al. 2005; Kim MJ et al. 2008).

In der vorliegenden Untersuchung erhielten vier Patienten (4/66) eine Kombinationstherapie mit Gemcitabine und Cisplatin. Kein Patient sprach auf diese Therapie an. Jeder Patient (4/4) entwickelte einen Progress des Tumorgeschehens. Deutlich bessere Resultate lieferte die Phase-II-Studie von Kim et al., in der bei 29 Patienten mit CCC der Einfluss der Kombinationsbehandlung aus Gemcitabine und

Cisplatin auf das Patientenüberleben analysiert wurde. Eine partielle Remission konnte bei 34,5% der Patienten (10/29) und eine Krankheitsstabilisierung bei 13,8% der Patienten (4/29) beobachtet werden. Die mediane Zeit bis zum Progress der Erkrankung betrug drei Monate, während sich die mediane Überlebenszeit des Patientenkollektivs auf elf Monate belief (Kim ST et al. 2006). In einer thailändischen Untersuchung wurden vergleichbare Ansprechraten für die Therapie des CCC mit Gemcitabine und Cisplatin beschrieben. In dieser zeigten 27,5% der Patienten (11/40) eine partielle Remission und 32,5% (13/40) eine Konsolidierung der Erkrankung für eine mediane Zeit von 20,6 Wochen. Die mediane Überlebenszeit betrug 8,4 Monate (Thongprasert et al. 2005). In einer retrospektiven Analyse von 85 Patienten wurden 62% der Patienten (53/85) mit dieser Kombinationschemotherapie behandelt. Ein partielles Ansprechen und eine Stabilisierung der Erkrankung wurde bei 73% der Erkrankten (39/53) erfasst. Aufgrund dessen konnte das Tumorwachstum für 8,1 Monate kontrolliert und die mediane Überlebenszeit dieser Patientengruppe auf 15,2 Monate gesteigert werden (Eckmann et al. 2011).

Capecitabine wurden im vorliegenden Patientenkollektiv insgesamt fünfmal (5/66) eingesetzt. Zweimal in der Kombination mit Oxaliplatin und dreimal als Monotherapie. Bei vier Patienten kam es zu einem Progress der Erkrankung. Ein Patient musste die Behandlung aufgrund von unerwünschten Nebenwirkungen abbrechen. In der Untersuchung von Cho et al. wurden 44 Patienten mit einer Kombination aus Gemcitabine und Capecitabine behandelt. 32% der Patienten (14/44) zeigten darunter eine partielle Remission und 34% der Patienten (15/44) keinen Progress der Erkrankung. Die mediane Zeit bis zum Fortschreiten des Tumorwachstums und das mediane Überleben der Patienten betrug sechs und 14 Monate (Cho et al. 2005). In weiteren Untersuchungen wurden relativ gute Ergebnisse mit der Kombinationsbehandlung aus Gemcitabine und Capecitabine evaluiert. In einer Phase-II-Studie von Iyer et al. erhielten 12 Patienten diese Kombinationschemotherapie. Die klinische Ansprechrate belief sich auf 59% (7/12). Genauer betrachtet konnte bei 17% der Patienten (2/12) eine partielle Remission und bei 42% der Patienten (5/12) eine Stabilisierung der Erkrankung eruiert werden. Eine kurative Operation konnte im Anschluss bei einem Patienten erfolgen. Die mediane Zeit bis zum Fortschreiten der Erkrankung betrug neun Monate und das mediane Überleben des Patientenkollektivs 14 Monate (Iyer et al. 2007). In der retrospektiven Untersuchung von Eckmann et al. wurden 16% der Patienten (14/85) mit der Kombinationsbehandlung Capecitabine und Oxaliplatin therapiert. Im Rahmen dieser Analyse konnten nochmals bessere Ansprechraten registriert werden. Zu einem Progress der Erkrankung kam es unter der Therapie bei lediglich 28% der Patienten (4/14). Das mediane Überleben dieses Patientenkollektivs belief sich auf 15,2 Monate (Eckmann et al. 2011).

In weiteren Untersuchungen wurden Gemcitabine mit 5-FU kombiniert. Unter diesem Therapieregime registrierte eine kanadische Studie mit 27 Patienten bei 33% der Patienten (9/27) eine partielle Remission und bei 30% (8/27) eine Konsolidierung der Erkrankung (Knox et al. 2004). Progressionsfreie und mediane Überlebenszeiten von 3,7 und 5,3 Monaten konnten erfasst werden. Diese Kombinationschemotherapie wurde in unserer vorliegenden Untersuchung bei einem Patienten (1/66) eingesetzt und führte zu einem Progress der Erkrankung.
Fünf Patienten des vorliegenden Patientenguts wurden mit 5-FU als Monotherapie behandelt. Das Ansprechen auf diese Therapie war schlecht. Bei lediglich einem Patienten (1/5) konnte eine Krankheitsstabilisierung erzielt werden. Bei den weiteren Patienten (4/5) kam es zu einem Progress des Tumorwachstums. Analog schlechte Resultate wurden bei den jeweils 30 Patienten des Patientenkollektivs von Falkson et al. und Yonemoto et al. registriert, die eine Monotherapie mit 5-FU erhielten. Das objektive Ansprechen des CCC auf diese Chemotherapie belief sich auf 0 bis 10% (Falkson et al. 1984; Yonemoto et al. 2007).

Zusammengefasst ist die Prognose bei Erkrankung an einem CCC schlecht. Die einzige Möglichkeit der Heilung besteht in der kurativen R0-Resektion. Aufgrund des oft fortgeschrittenen Tumorstadiums bei Erstdiagnose ist diese bei dem Großteil der Patienten allerdings nicht möglich. In diesem Fall tritt die palliative Behandlung in den Vordergrund. Das Ansprechen des CCC auf die verschiedenen Chemotherapieregime war in der vorliegenden Untersuchung relativ schlecht. Dennoch konnte ein signifikant besseres Gesamtüberleben für die primär palliativ behandelten Patienten mit Chemotherapie (36/56) gegenüber den primär palliativen Patienten (16/56), die keine Chemotherapie erhielten, ermittelt werden. Betrachtet man die mediane Überlebenszeit der primär palliativ behandelten Patienten, so betrug diese 5,5 Monate. Neun Monate (1-JÜL: 33%) bei Patienten mit Chemotherapie und zwei Monate (1-JÜL: 6,3%) bei rein symptomatisch behandelten Patienten. Dieser signifikante Einfluss auf das Patientenüberleben konnte sowohl in der univariaten als auch in der multivariaten Überlebenszeitanalyse bestätigt werden. Ähnliche Resultate, mit Überlebenszeitverlängerungen von vier Monaten bei Durchführung einer palliativen Chemotherapie, werden in der Literatur beschrieben (Khan SA et al. 2002). Eine retrospektive Analyse von 304 Patienten bestätigt nochmals den signifikanten Überlebensvorteil der Patienten mit palliativer Chemotherapie (179/304) gegenüber denen mit rein supportiver Behandlung des CCC (125/304). Überlebenszeitverlängerungen von 3,12 Monaten auf 7,38 Monate im Rahmen der Chemotherapie wurden dokumentiert (Yonemoto et al. 2007). In einer weiteren Untersuchung mit 3839 Patienten mit CCC

konnten für die 2209 symptomorientiert behandelten Patienten (2209/3839; 58%) mediane Überlebenszeiten von 3 Monaten erfasst werden (Shinohara et al. 2008). Aufgrund des signifikanten Überlebensvorteils der primär palliativ behandelten Patienten mit Chemotherapie gegenüber den primär palliativen Patienten ohne Chemotherapie sollte bei Patienten, die aufgrund eines fortgeschrittenen Tumorstadiums keinem kurativen Therapieschema unterzogen werden können, die sich aber körperlich in einer stabilen Verfassung befinden (Karnofsky-Index>50%), eine Chemotherapie angestrebt werden.

5. Zusammenfassung

In der vorliegenden retrospektiven Analyse wurden die Daten von 105 Patienten (45 Frauen, 60 Männer, medianes Alter 64 Jahre), die im Zeitraum von 2000 bis 2010 in der gastroenterologischen Abteilung des Universitätsklinikums Göttingen wegen eines cholangiozellulären Karzinoms (CCC) behandelt wurden, erfasst und hinsichtlich der Epidemiologie, Diagnostik, Therapie und der Überlebenszeiten ausgewertet.

Die klinischen Symptome bei Erstdiagnose waren unspezifisch. Die häufigsten Symptome waren Gewichtsverlust (49/105; 46,7%), Oberbauchschmerzen (41/105; 39%) und Ikterus 38/105; 36,2%). Im Rahmen der Erstdiagnose wurden als initiale Bildgebung die Sonographie (95/105) und die CT (90/105) eingesetzt. Sonographisch konnte bei 83,2% (79/95), computertomographisch bei 90% der Patienten (81/90) eine Raumforderung nachgewiesen werden. Die ERCP führte bei 50% der Patienten (24/48) zum Nachweis einer Raumforderung. Die im Rahmen der ERCP entnommenen Zytologien und Biopsien führten mit einer Sensitivität von 33,3% (2/6) und 94,1% (16/17) zur histologischen Sicherung des CCC. Weitere diagnostische Verfahren, wie beispielsweise die MRT, die MRCP und der EUS, wurden bei diesem Patientenkollektiv lediglich selten angewendet. Die Laborparameter γ-GT, AP, ALT, AST, Bilirubin und die Tumormarker CA 19-9, CA 125 und CEA waren bei einem Großteil der Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose pathologisch erhöht. Eine signifikante Auswirkung auf das Überleben der Patienten konnte jedoch nicht ermittelt werden. Die meisten CCC waren extrahepatisch (53/105; 50,5%) lokalisiert, während lediglich zehn Patienten (10/105; 9,5%) eine Raumforderung in der Gallenblase aufwiesen. Bezüglich der Tumorlokalisation konnte für Tumore der Papilla Vateri die längsten (1-JÜL: 80,8%) und für Gallenblasenkarzinome (GBC) die kürzesten 1-Jahresüberlebenszeiten ermittelt werden (1-JÜL: 33%). Histologisch ergab sich bei 91,4% der Patienten (96/105) ein Adenokarzinom vom cholangiozellulären Typ. Diese waren vorwiegend mäßig (G2: 71/105; 67,6%) und niedrig (G3: 18/105; 17,1%) differenziert.

Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose wiesen 57,1% der Patienten (60/105) Metastasen auf. Die Fernmetastasen waren vorwiegend in der Leber, in der Lunge, im Peritoneum und den Knochen lokalisiert. Das Vorhandensein von Metastasen wirkte sich signifikant auf das Patientenüberleben aus. Die 1-Jahresüberlebenszeit sank bei dem Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen (49/105; 46,7%) von 60,4% auf 39,1% und bei der Feststellung von Fernmetastasen (30/105; 28,6%) von 62,3% auf 20,7%.

Insgesamt wurden 47 Patienten (47/105; 44,8%) kurativ operiert. Bei 83% der Patienten (39/47) konnte der Tumor im Gesunden entfernt werden. Dies wirkte sich signifikant auf das Überleben der Patienten aus. Histologisch ergab sich bei 34% der Patienten (16/47) ein Tumorstadium pT3, bei 23,4% der Patienten (11/47) ein Tumorstadium pT2, bei

12,8% der Patienten (6/47) ein Tumorstadium pT4 und bei 8,5% der Patienten ein Tumorstadium pT1. Das Tumorstadium wirkte sich signifikant auf das Überleben der Patienten aus. Die mediane rezidivfreie Zeit betrug nach einer R0-Resektion 11,5 Monate und fiel bei einer R1-Resektion auf 1,5 Monate. Der Großteil der Patienten (56/105; 53,3%) wurde palliativ behandelt. Weitere 36 Patienten mit primär kurativem Therapieansatz (36/47; 76,6%) erlitten im Krankheitsverlauf ein Rezidiv und wurden im Anschluss unter einem palliativen Therapieregime geführt. Insgesamt erhielten 66 Patienten (66/105; 62,9%) eine Erstlinienchemotherapie, 19 Patienten (19/105; 18,1%) eine Zweitlinien-, sechs Patienten (6/105; 5,7%) eine Drittlinien- und zwei Patienten (2/105; 1,9%) eine Viertlinienchemotherapie. Unter der Erstlinientherapie zeigten sechs Patienten (6/66; 9,1%) eine partielle Remission und sieben Patienten (7/66; 10,6%) eine Tumorstabilisierung. Unter der Zweitlinientherapie konnte bei vier Patienten (4/19; 21,1%) eine partielle Remission und bei zwei Patienten (2/19; 10,5%) eine Stabilisierung der Erkrankung erreicht werden. Im Rahmen der Drittlinienchemotherapie und Viertlinienchemotherapie konnte kein Ansprechen im Sinne einer Stabilisierung oder eines Regress eruiert werden. Das in dieser Untersuchung am regelmäßigsten verabreichte Chemotherapeutikum war Gemcitabine als Monotherapie. Insgesamt 50 der 66 Patienten (50/66; 75,8%), die chemotherapeutisch behandelt wurden, erhielten diese Monotherapie. Trotz der schlechten Ansprechraten der Chemotherapeutika wirkten sich diese signifikant auf das Patientenüberleben aus. Die mediane Überlebenszeit mit Chemotherapie betrug neun Monate, die ohne Chemotherapie zwei Monate. Die 1-Jahresüberlebenszeit mit Chemotherapie lag bei 33,3%, die ohne Chemotherapie bei 6,3%.

Das mediane Überleben des Patientenkollektivs betrug zwölf Monate. Die 1-,3- und 5-Jahresüberlebenszeiten lagen bei 50,3%,19,9% und 11,1%. In den univariaten und multivariaten Überlebenszeitanalysen ergab sich ein signifikanter Überlebensvorteil für die Patienten mit Operation (47/105) gegenüber den Patienten ohne Operation (56/105). Die mediane Überlebenszeit der kurativ operierten Patienten betrug 22 Monate, die der palliativ therapierten Patienten 5,5 Monate. Die 1-,3- und 5- Jahresüberlebenszeiten der kurativ operierten Patienten belief sich auf 79,8%, 41,2% und 21,6%, die der palliativ behandelten Patienten auf 25,9%, 2,5% und 2,5%.

Zusammengefasst ist die Prognose des CCC schlecht. Die einzige Heilungsmöglichkeit besteht in der chirurgischen R0-Resektion. Aufgrund des meist fortgeschrittenen Tumorstadiums bei Erstdiagnose ist diese bei dem Großteil der Patienten nicht mehr möglich. Die Ansprechraten der verschiedenen Chemotherapeutika sind relativ schlecht. Trotzdem führt der Einsatz der Chemotherapie zu einer signifikant verbesserten Überlebenszeit und sollte bei Patienten mit guter körperlicher Verfassung (Karnofsky-Index>50%) angestrebt werden.

6. Literaturverzeichnis

Aliberti C, Benea G, Tilli M, Fiorentini G, (2008): Chemoembolization (TACE) of unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma with slow-release doxorubicin-eluting beads: preliminary results. Cardiovasc Intervent Radiol 31, 883-888

Aljiffry M, Walsh MJ, Molinari M (2009): Advances in diagnosis, treatment and palliation of cholangiocarcinoma: 1990-2009. World J Gastroenterol 15, 4240-4262

Al-Muhannadi N, Ansari N, Brahmi U, Satir AA (2011): Differential diagnosis of malignant epithelial tumours in the liver: an immunohistochemical study on liver biopsy material. Ann Hepatol 10, 508-515

Andersen JR, Sørensen SM, Kruse A, Rokkjaer M, Matzen P (1989): Randomised trial of endoscopic endoprosthesis versus operative bypass in malignant obstructive jaundice. Gut 30, 1132-1135

Andrašina T, Válek V, Pánek J, Kala Z, Kiss I, Tuček S, Slampa P (2010): Multimodal oncological therapy comprising stents, brachytherapy, and regional chemotherapy for cholangiocarcinoma. Gut Liver 4, 82-88

André T, Tournigand C, Rosmorduc O, Provent S, Maindrault-Goebel F, Avenin D, Selle F, Paye F, Hannoun L, Houry S et al. (2004): Gemcitabine combined with oxaliplatin (GEMOX) in advanced biliary tract adenocarcinoma: a GERCOR study. Ann Oncol 15, 1339-1343

Bismuth H und Corlette MB (1975): Intrahepatic cholangioenteric anastomosis in carcinoma of the hilus of the liver. Surg Gynecol Obstet 140, 170-178

Boberg KM und Schrumpf E (2004): Diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma. Curr Gastroenterol Rep 6, 52-59

Boberg KM, Bergquist A, Mitchell S, Pares A, Rosina F, Broomé U, Chapman R, Fausa O, Egeland T, Rocca G et al. (2002): Cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis: risk factors and clinical presentation. Scand J Gastroenterol 37, 1205-1211

Böcker W, Denk H, Heitz PH: Pathologie. (ISBN-13: 978-3-437-44470-8), 3. Auflage; Urban & Fischer Verlag, München 2004

Böhm B, Voth M, Geoghegan J, Hellfritzsch H, Petrovich A, Scheele J, Gottschild D (2004): Impact of positron emission tomography on strategy in liver resection for primary and secondary liver tumors. J Cancer Res Clin Oncol 130, 266-272

Bonet BM, Roth AD, Mentha G, Allal AS (2011): Adjuvant radio-chemotherapy for extrahepatic biliary tract cancers. BMC Cancer 11, 267

Braeye L und Vanheste R (2010): Biliary papillomatosis. Hepatology 52, 1512-1514

Broomé U, Olsson R, Lööf L, Bodemar G, Hultcrantz R, Danielsson A, Prytz H, Sandberg-Gertzén H, Wallerstedt S, Lindberg G (1996): Natural history and prognostic factors in 305 Swedish patients with primary sclerosing cholangitis. Gut 38, 610-615

Brountzos EN, Ptochis N, Panagioutou I, Malagari K, Tzavara C, Kelekis D (2007): A survival analysis of patients with malignant biliary strictures treated by percutaneous metallic stenting. Cardiovasc Intervent Radiol 30, 66-73

Brunner TB, Schwab D, Meyer T, Sauer R (2004): Chemoradiation may prolong survival of patients with non-bulky unresectable extrahepatic biliary carcinoma. A retrospective analysis. Strahlenther Onkol 180, 751-757

Bundesärztekammer (2012): Richtlinien zur Organtransplantation gem. § 16 Abs. 1 S. 1 Nrn. 2 u. 5 TPG (Allgemeiner Teil Leber), unter: http://www.bundesaerztekammer.de/downloads/RiliOrgaLeber20130308.pdf (abgerufen am 12.05.2013)

Burak K, Angulo P, Pasha TM, Egan K, Petz J, Lindor KD (2004): Incidence and risk factors for cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis. Am J Gastroenterol 99, 523-526

Chahal P und Baron TH (2005): Cholangiocarcinoma. Curr Treat Options Gastroenterol 8, 493-502

Chalasani N, Baluyut A, Ismail A, Zaman A, Sood G, Ghalib R, Mc Cashland TM, Reddy KR, Zervos X, Anbari MA et al. (2000): Cholangiocarcinoma in patients with primary sclerosing cholangitis: a multicenter case-control study. Hepatology 31, 7-11

Chen JS, Chao Y, Yang TS, Chou WC, Chen LT, Lee KD, Lin YC (2009): A phase II trial of biweekly oxaliplatin with simplified schedule of 48-h infusion of high-dose 5-fluorouracil and leucorvin for advanced biliary tract carcinoma. Cancer Chemother Pharmacol 65, 151-157

Chen MF (1999): Peripheral cholangiocarcinoma (cholangiocellular carcinoma): clinical features, diagnosis and treatment. J Gastroenterol Hepatol 14, 1144-1149

Chen YX, Zeng ZC, Tang ZY, Fan J, Zhou J, Jiang W, Zeng MS, Tan YS (2010): Determing the role of external beam radiotherapy in unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma: a retrospective analysis of 84 patients. BMC Cancer 10, 492

Cho JY, Paik YH, Chang YS, Lee SJ, Lee DK, Song SY, Chung JB, Park MS, Yu JS, Yoon DS (2005): Capecitabine combined with gemcitabine (CapGem) as first-line treatment in patients with advanced/metastatic biliary tract carcinoma. Cancer 104, 2753-2758

Choi JY, Kim MJ, Lee JM, Kim KW, Lee JY, Han JK, Choi BI (2008): Hilar cholangiocarcinoma: role of preoperative imaging with sonography, MDCT, MRI, and direct cholangiography. AJR Am J Roentgenol 191, 1448-1457

Chu P, Wu E, Weiss LM (2000): Cytokeratin 7 and cytokeratin 20 expression in epithelial neoplasms: a survey of 435 cases. Mod Pathol 13, 962-972

Chung MJ, Lee KJ, Bang S, Park SW, Kim KS, Lee WJ, Song SY, Chung JB, Park JY (2011): Preoperative serum CA 19-9 level as a predictive factor for recurrence after curative resection in biliary tract cancer. Ann Surg Oncol 18, 1651-1656

Chung YE, Kim MJ, Park YN, Lee YH, Choi JY (2008): Staging of extrahepatic cholangiocarcinoma. Eur Radiol 18, 2182-2195

Classen M, Diehl V, Kochsiek K, Berdel WE, Schmiegel W: Innere Medizin. (ISBN 3-437-42830-6), 5. Auflage; Urban & Fischer Verlag, München 2004

Deoliveira ML, Schulick RD, Nimura Y, Rosen C, Gores G, Neuhaus P, Clavien PA (2011): New staging system and a registry for perihilar cholangiocarcinoma. Hepatology 53, 1363-1371

De Valle MB, Björnsson E, Lindkvist B (2012): Mortality and cancer risk related to primary sclerosing cholangitis in a Swedish population-based cohort. Liver Int 32, 441-448

Domagk D, Poremba C, Dietl KH, Senninger N, Heinecke A, Domschke W, Menzel J (2002): Endoscopic transpapillary biopsies and intraductal ultrasonography in the diagnostics of bile duct strictures: a prospective study. Gut 51, 240-244

Doycheva I und Levy C (2010): Advances in diagnosis and treatment of cholangiocarcinomas. Gastroenterol Hepatol (N Y) 6, 765-767

Eckmann KR, Patel DK, Landgraf A, Slade JH, Lin E, Kaur H, Loyer E, Weatherly JM, Javle M (2011): Chemotherapy outcomes for the treatment of unresectable intrahepatic and hilar cholangiocarcinoma: a retrospective analysis. Gastrointest Cancer Res 4, 155-160

Eng C, Ramanathan RK, Wong MK, Remick SC, Dai L, Wade-Oliver KT, Mani S, Kindler HL (2004): A Phase II trial of fixed dose rate gemcitabine in patients with advanced biliary tree carcinoma. Am J Clin Oncol 27, 565-569

Falkson G, MacIntyre JM, Moertel CG (1984): Eastern Cooperative Oncology Group experience with chemotherapy for inoperable gallbladder and bile duct cancer. Cancer 54, 965-969

Farges O, Fuks D, Le Treut YP, Azoulay D, Laurent A, Bachellier P, Nuzzo G, Belghiti J, Pruvot FR, Regimbeau JM (2011): AJCC 7th edition of TNM staging accurately discriminates outcomes of patients with resectable intrahepatic cholangiocarcinoma: By the AFC-IHCC-2009 study group. Cancer 117, 2170-2177

Farhat MH, Shamseddine AI, Tawil AN, Berjawi G, Sidani C, Shamseddeen W, Barada KA (2008): Prognostic factors in patients with advanced cholangiocarcinoma: role of surgery, chemotherapy and body mass index. World J Gastroenterol 14, 3224-3230

Feldstein AE, Perrault J, El-Youssif M, Lindor KD, Freese DK, Angulo P (2003): Primary sclerosing cholangitis in children: a long-term follow-up study. Hepatology 38, 210-217

Feydy A, Vilgrain V, Denys A, Sibert A, Belghiti J, Vullierme MP, Menu Y (1999): Helical CT assessment in hilar cholangiocarcinoma: correlation with surgical and pathologic findings. AJR Am J Roentgenol 172, 73-77

Fu XH, Tang ZH, Zong M, Yang GS, Yao XP, Wu MC (2004): Clinicopathologic features, diagnosis and surgical treatment of intrahepatic cholangiocarcinoma in 104 patients. Hepatobiliary Pancreat Dis Int 3, 279-283

Fuks D, Bartoli E, Delcenserie R, Yzet T, Celice P, Sabbagh C, Chatelain D, Joly JP, Cheron N, Dupas JL et al. (2009): Biliary drainage, photodynamic therapy and chemotherapy for unresectable cholangiocarcinoma with jaundice. J Gastroenterol Hepatol 24, 1745-1752

Fuller CD, Wang SJ, Choi M, Czito BG, Cornell J, Welzel TM, McGlynn KA, Luh JY, Thomas CR Jr. (2009): Multimodality therapy for locoregional extrahepatic cholangiocarcinoma: a population-based analysis. Cancer 115, 5175-5183

Funabiki T, Matsubara T, Miyakawa S, Ishihara S (2009): Pancreaticobiliary maljunction and carcinogenesis to biliary and pancreatic malignancy. Langenbecks Arch Surg 394, 159-169

Furuse J, Takada T, Miyazaki M, Miyakawa S, Tsukada K, Nagino M, Kondo S, Saito H, Tsuyuguchi T, Hirata K et al. (2008): Guidelines for chemotherapy of biliary tract and ampullary carcinomas. J Hepatobiliary Pancreat Surg 15, 55-62

Gallardo JO, Rubio B, Fodor M, Orlandi L, Yáñez M, Gamargo C, Ahumada M (2001): A phase II study of gemcitabine in gallbladder carcinoma. Ann Oncol 12, 1403-1406

Ghafoori AP, Nelson JW, Willet CG, Chino J, Tyler DS, Hurwitz HI, Uronis HE, Morse MA, Clough RW, Czito BG (2011): Radiotherapy in the treatment of patients with unresectable extrahepatic cholangiocarcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 81, 654-659

Grainge MJ, West J, Solaymani-Dodaran M, Aithal GP, Card TR (2009): The antecedents of biliary cancer: a primary care case-control study in the United Kingdom. Br J Cancer 100, 178-180

Guglielmi A, Ruzzenente A, Campagnaro T, Pachera S, Valdegamberi A, Nicoli P, Cappellani A, Malfermoni G, Iacono C (2009): Intrahepatic cholangiocarcinoma: prognostic factors after surgical resection. World J Surg 33, 1247-1254

Guo ZJ, Li Q, He K (2003): Diagnosis and treatment of hepatic cholangiocarcinoma: report of 52 cases. Hepatobiliary Pancreat Dis Int 2, 62-65

Gusani NJ, Balaa FK, Steel JL, Geller DA, Marsh JW, Zajko AB, Carr BI, Gamblin TC (2008): Treatment of unresectable cholangiocarcinoma with gemcitabine-based transcatheter arterial chemoembolization (TACE): a single-institution experience. J Gastrointest Surg 12, 129-137

Harewood GC, Baron TH, Rumalla A, Wang KK, Gores GJ, Stadheim LM, de Groen PC (2005): Pilot study to assess patient outcomes following endoscopic application of photodynamic therapy for advanced cholangiocarcinoma. J Gastroenterol Hepatol 20, 415-420

Herber S, Otto G, Schneider J, Manzl N, Kummer I, Kanzler S, Schuchmann A, Thies J, Düber C, Pitton M (2007): Transarterial chemoembolization (TACE) for inoperable intrahepatic cholangiocarcinoma. Cardiovasc Intervent Radiol 30, 1156-1165

Hilgers RD, Bauer P, Schreiber V: Einführung in die medizinische Satistik. (ISBN 978-3-540-33943-4), 2. Auflage; Springer-Verlag, Heidelberg 2007

Hoffmann RT, Paprottka PM, Schön A, Bamberg F, Haug A, Dürr EM, Rauch B, Trumm CT, Jakobs TF, Helmberger TK et al. (2012): Transarterial hepatic yttrium-90 radioembolization in patients with unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma: factors associated with prolonged survival. Cardiovasc Intervent Radiol 35, 105-116

Hong JC, Jones CM, Duffy JP, Petrowsky H, Farmer DG, French S, Finn R, Durazo FA, Saab S, Tong MJ, et al. (2011): Comparative analysis of resection and liver transplantation for intrahepatic and hilar cholangiocarcinoma: a 24-year experience in a single center. Arch Surg 146, 683-689

Ibrahim SM, Mulcahy MF, Lewandowski RJ, Sato KT, Ryu RK, Masterson EJ, Newman SB, Benson A 3rd, Omary RA, Salem R (2008): Treatment of unresectable cholangiocarcinoma using yttrium-90 microspheres. results from a pilot study. Cancer 113, 2119-2128

Igami T, Nishio H, Ebata T, Yokoyama Y, Sugawara G, Nimura Y, Nagino M (2010): Surgical treatment of hilar cholangiocarcinoma in the "new era": the Nagoya University experience. J Hepatobiliary Pankreat Sci 17, 449-454

Imai H, Kiyosawa K, Nakamura M, Gibo Y, Sodeyama T, Furuta S (1988): A case of cholangiocarcinoma detected after follow-up for seven years for thorotrast deposition. Gastroenterol Jpn 23, 570-575

Iyer RV, Gibbs J, Kuvshinoff B, Fakih M, Kepner J, Soehnlein N, Lawrence D, Javie MM (2007): A phase II study of gemcitabine and capecitabine in advanced cholangiocarcinoma and carcinoma of the gallbladder: a single-institution prospective study. Ann Surg Oncol 14, 3202-3209

Jan YY, Yeh CN, Yeh TS, Hwang TL, Chen MF (2005): Clinicopathological factors predicting long-term overall survival after hepatectomy for peripheral cholangiocarcinoma. World J Surg 29, 894-898

Kanai M, Yoshimura K, Tsumura T, Asada M, Suzuki C, Niimi M, Matsumoto S, Nishimura T, Nitta T, Yasuchika K, et al. (2011): A multi-institution phase II study of gemcitabine/S-1 combination chemotherapy for patients with advanced biliary tract cancer. Cancer Chemother Pharmacol 67, 1429-1434

Katsinelos P, Paikos D, Kountouras J, Chatzimavroudis G, Paroutoglou G, Moschos I, Gatoupoulou A, Beltsis A, Zavos C, Papaziogas B (2006): Tannenbaum and metal stents in the palliative treatment of malignant distal bile duct obstruction: a comparative study of patency and cost effectiveness. Surg Endosc 20, 1587-1593

Khan SA, Davidson BR, Goldin R, Pereira SP, Rosenberg WM, Taylor-Robinson SD, Thillainayagam AV, Thomas HC, Thursz MR, Wasan H (2002): Guidelines for the diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma: consensus document. Gut 51, 1-9

Khan SA, Miras A, Pelling M, Taylor-Robinson SD (2007): Cholangiocarcinoma and its management. Gut 56, 1755-1756

Khan SA, Davidson BR, Goldin RD, Heaton N, Karani J, Pereira SP, Rosenberg WMC, Tait P, Taylor-Robinson SD, Thillainayagam AV et al. (2012): Guidelines for the diagnosis and treatment of cholangiocarcinome: an update. Gut 61, 1657-1669

Khan ZS, Livingston EH, Huerta S (2011): Reassessing the need for prophylactic surgery in patients with porcelain gallbladder: case series and systematic review of the literature. Arch Surg 146, 1143-1147

Kim HJ, Kim AY, Hong SS, Kim MH, Byun JH, Won HJ, Shin YM, Kim PN, Ha HK, Lee MG (2006): Biliary ductal evaluation of hilar cholangiocarcinoma: three-dimensional direct multi-detector row CT cholangiographic findings versus surgical and pathologic results-feasibility study. Radiology 238, 300-308

Kim JH, Won HJ, Shin YM, Kim KA, Kim PN (2011): Radiofrequency ablation for the treatment of primary intrahepatic cholangiocarcinoma. AJR Am J Roentgenol 196, 205-209

Kim MJ, Oh DY, Lee SH, Kim DW, Im SA, Kim TY, Heo DS, Bang YJ (2008): Gemcitabine-based versus fluoropyrimidine-based chemotherapy with or without platinum in unresectable biliary tract cancer: a retrospective study. BMC Cancer 8, 374

Kim MJ, Choi JY, Chung YE (2010): Evaluation of biliary malignancies using multidetector-row computed tomography. J Comput Assist Tomogr 34, 496-505

Kim ST, Park JO, Lee J, Lee KT, Lee JK, Choi SH, Heo JS, Park YS, Kang WK, Park K (2006): A Phase II study of gemcitabine and cisplatin in advanced biliary tract cancer. Cancer 106, 1339-1346

Kim WS, Choi DW, You DD, Ho CY, Heo JS, Choi SH (2010): Risk factors influencing recurrence, patterns of recurrence, and the efficacy of adjuvant therapy after radical resection for gallbladder carcinoma. J Gastrointest Surg 14, 679-687

Klatskin G (1965): Adenocarcinoma of the hepatic duct at its bifurcation within the porta hepatis. An unusual tumor with distinctive clinical and pathological features. Am J Med 38, 241-256

Kluge R, Schmidt F, Caca K, Barthel H, Hesse S, Georgi P, Seese A, Huster D, Berr F (2001): Positron emission tomography with [(18)F]fluoro-2-deoxy-D-glucose for diagnosis and staging of bile duct cancer. Hepatology 33, 1029-1035

Knox JJ, Hedley D, Oza A, Siu LL, Pond GR, Moore MJ (2004): Gemcitabine concurrent with continuous infusional 5-fluorouracil in advanced biliary cancers: a review of the Princess Margaret Hospital experience. Ann Oncol 15, 770-774

Knüppel M, Kubicka S, Vogel A, Malek NP, Schneider M, Papendorf F, Greten T, Wedemeyer J, Schneider A (2012): Combination of Conservative and Interventional Therapy Strategies for Intra- and Extrahepatic Cholangiocellular Carcinoma: A Retrospective Survival Analysis. Gastroenterol Res Pract 2012, 190708

Kondo S, Takada T, Miyazaki M, Miyakawa S, Tsukada K, Nagino M, Furuse J, Saito H, Tsuyuguchi T, Yamamoto M, et al. (2008): Guidelines for the management of biliary tract and ampullary carcinomas: surgical treatment. J Hepatobiliary Pancreat Surg 15, 41-54

Konstantinidis IT, Deshpande V, Genevay M, Berger D, Fernandez-del Castillo C, Tanabe KK, Zheng H, Lauwers GY, Ferrone CR (2009): Trends in presentation and survival for gallbladder cancer during a period of more than 4 decades: a single-institution experience. Arch Surg 144, 441-447

Kuang D und Wang GP (2010): Hilar cholangiocarcinoma: pathology and tumor biology. Front Med China 4, 371-377

Kubicka S, Manns MP (2000): Das Gallenblasen- und Gallengangskarzinom. Internist 41, 841-847

Kuhlmann JB, Euringer W, Spangenberg HC, Breidert M, Blum HE, Harder J, Fischer R (2012): Treatment of unresectable cholangiocarcinoma: conventional transarterial chemoembolization compared with drug eluting bead-transarterial chemoembolization and systemic chemotherapy. Eur J Gastroenterol Hepatol 24, 437-443

Kuper H, Ye W, Broomé U, Romelsjö A, Mucci LA, Ekbom A, Adami HO, Trichopoulos D, Nyrén O (2001): The risk of liver and bile duct cancer in patients with chronic viral hepatitis, alcoholism, or cirrhosis. Hepatology 34, 714-718

Kurth BM (2012): Erste Ergebnisse aus der "Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland" (DEGS). Bundesgesundheitsbl 55, 980-990, unter: http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Studien/Degs/BGBL_2012_55_BM_Kurth.pdf?__blob=publicationFile (abgerufen am 12.05.2013)

Lam CM, Yuen ST, Yuen WK, Fan ST (1996): Biliary papillomatosis. Br J Surg 83, 1715-1716

Lee GW, Kang JH, Kim HG, Lee JS, Lee JS, Jang JS (2006): Combination chemotherapy with gemcitabine and cisplatin as first-line treatment for immunhistochemically proven cholangiocarcinoma. Am J Clin Oncol 29, 127-131

Lee J, Chang HM, Kim JS, Choi HJ, Lee MA, Jang JS, Jeung HC, Kang JH, Lee HW, Shin DB et al. (2012): Gemcitabine and oxaliplatin with or without erlotinib in advanced biliary-tract cancer: a multicentre, open label, randomised, phase 3 study. Lancet Oncol 13, 181-188

Lee SE, Jang JY, Lee YJ, Choi DW, Lee WJ, Cho BH, Kim SW (2011): Choledochal cyst and associated malignant tumors in adults: a multicenter survey in South Korea. Arch Surg 146, 1178-1184

Lee SS, Kim MH, Lee SK, Jang SJ, Song MH, Kim KP, Kim HJ, Seo DW, Song DE, Yu E et al. (2004): Clinicopathologic review of 58 patients with biliary papillomatosis. Cancer 100, 783-793

Lee TY, Lee SS, Jung SW, Jeon SH, Yun SC, Oh HC, Kwon S, Lee SK, Seo DW, Kim MH et al. (2008): Hepatitis B virus infection and intrahepatic cholangiocarcinoma in Korea: a case-control study. Am J Gastroenterol 103, 1716-1720

Lee YG, Han SW, Oh DY, Chie EK, Jang JY, Im SA, Kim TY, Kim SW, Ha SW, Bang YJ (2011): Diagnostic performance of contrast enhanced CT and 18F-FDG PET/CT in suspicious recurrence of biliary tract cancer after curative resection. BMC Cancer 11, 188

Leelawat K, Narong S, Udomchaiprasertkul W, Wannaprasert J, Treepongkaruna SA, Subwongcharoen S, Ratanashu-ek T (2012): Prognostic relevance of circulating CK 19 mRNA in advanced malignant biliary tract diseases. World J Gastroenterol 18, 175-181

Lefere M, Thijs M, De Hertogh G, Verslype C, Laleman W, Vanbeckevoort D, Van Steenbergen W, Claus F (2011): Caroli disease review of eight cases with emphasis on magnetic resonance imaging features. Eur J Gastroenterol Hepatol 23, 578-585

Leong AS, Sormunen RT, Tsui WM, Liew CT (1998): Hep Par 1 and selected antibodies in the immunhistological distinction of hepatocellular carcinoma from cholangiocarcinoma, combined tumours and metastatic carcinoma. Histopathology 33, 318-324

Leong E, Chen WW, Ng E, Van Hazel GV, Mitchell A, Spry N (2012): Outcomes from combined chemoradiotherapy in unresectable and locally advanced resected cholangiocarcinoma. J Gastrointest Canc 43, 50-55

Li F, Wang F, Yang X, Ji D, Li J, Wang N, Liu Y, Li C, Zhang T, Li K (2012): Covered stents versus uncovered stents for the palliation of malignant extrahepatic biliary obstruction caused by direct tumor invasion: a cohort comparative study. Med Oncol 29, 2762-2770

Lim JH (2011): Liver Flukes: the Malady Neglected. Korean J Radiol 12, 269-279

Liu SL, Song ZF, Hu QG, Shan D, Hu SB, Li J, Zheng QC (2010): Serum carbohydrate antigen (CA) 19-9 as a prognostic factor in cholangiocarcinoma: a meta-analysis. Front Med China 4, 457-462

Ludwig L, Büchler P, Kleef J, Gaa J, Stangl M, Prinz C, Langer R, Friess H, Schmid RM, Algül H (2010): Multidisciplinary treatment of aggressive and rapidly progressing biliary papillomatosis. Dig Dis Sci 55, 3627-3629

Manfredi R, Masselli G, Maresca G, Brizi MG, Vecchioli A, Marano P (2003): MR imaging and MRCP of hilar cholangiocarcinoma. Abdom Imaging 28, 319-325

Masselli G, Manfredi R, Vecchioli A, Gualdi G (2008): MR imaging and MR cholangiopancreatography in the preoperative evaluation of hilar cholangiocarcinoma: correlation with surgical and pathologic findings. Eur Radiol 18, 2213-2221

Mihalache F, Tantau M, Diaconu B, Acalovschi M (2010): Survival and quality of life of cholangiocarcinoma patients: a prospective study over a 4 year period. J Gastrointestin Liver Dis 19, 285-290

Misra S, Chaturvedi A, Misra NC, Sharma ID (2003): Carcinoma of the gallbladder. Lancet Oncol 4, 167-176

Misra S, Chaturvedi A, Misra NC (2006): Gallbladder cancer. Curr Treat Options Gastroenterol 9, 95-106

Miyakawa S, Ishihara S, Takada T, Miyazaki M, Tsukada K, Nagino M, Kondo S, Furuse J, Saito H, Tsuyuguchi T et al. (2008): Flowcharts for the management of biliary tract and ampullary carcinomas. J Hepatobiliary Pancreat Surg 15, 7-14

Miyazaki M, Takada T, Miyakawa S, Tsukada K, Nagino M, Kondo S, Furuse J, Saito H, Tsuyuguchi T, Chijiiwa K, et al. (2008): Risk factors for biliary tract and ampullary carcinomas and prophylactic surgery for these factors. J Hepatobiliary Pancreat Surg 15, 15-24

Mukai T, Yasuda I, Nakashima M, Doi S, Iwashita T, Iwata K, Kato T, Tomita E, Moriwaki H (2013): Metallic stents are more efficacious than plastic stents in unresectable malignant hilar biliary strictures: a randomized controlled trial. J Hepatobiliary Pancreat Sci 20, 214-222

Murakami Y, Uemura K, Sudo T, Hayashidani Y, Hashimoto Y, Nakamura H, Nakashima A, Sueda T (2009): Gemcitabine-based adjuvant chemotherapy improves survival after aggressive surgery for hilar cholangiocarcinoma. J Gastrointest Surg 13, 1470-1479

Murakami Y, Uemura K, Sudo T, Hashimoto Y, Nakashima A, Kondo N, Sakabe R, Ohge H, Sueda T (2011): Prognostic factors after surgical resection for intrahepatic, hilar, and distal cholangiocarcinoma. Ann Surg Oncol 18, 651-658

Nelson JW, Ghafoori AP, Willet CG, Tyler DS, Pappas TN, Clary BM, Hurwitz HI, Bendell JC, Morse MA, Clough RW et al. (2009): Concurrent chemoradiotherapy in resected extrahepatic cholangiocarcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 73, 148-153

Nicolau C und Biú C (2004): Focal liver lesions: evaluation with contrast-enhanced ultrasonography. Abdom Imaging 29, 348-359

Oh SY, Jeong CY, Hong SC, Kim TH, Ha CY, Kim HJ, Lee GW, Hwang IG, Jang JS, Kwon HC et al. (2011): Phase II study of second line gemcitabine single chemotherapy for biliary tract cancer patients with 5-fluorouracil refractoriness. Invest New Drugs 29, 1066-1072

Okuda K, Nakanuma Y, Miyazaki M (2002a): Cholangiocarcinoma: recent progress. Part 1: epidemiology and etiology. J Gastroenterol Hepatol 17, 1049-1055

Okuda K, Nakanuma Y, Miyazaki M (2002b): Cholangiocarcinoma: recent progress. Part 2: molecular pathology and treatment. J Gastroenterol Hepatol 17, 1056-1063

Okusaka T, Ishii H, Funakoshi A, Yamao K, Ohkawa S, Saito S, Saito H, Tsuyuguchi T (2006): Phase II study of single-agent gemcitabine in patients with advanced biliary tract cancer. Cancer Chemother Pharmacol 57, 647-653

Okusaka T, Nakachi K, Fukutomi A, Mizuno N, Ohkawa S, Funakoshi A, Nagino M, Kondo S, Nagaoka S, Funai J et al. (2010): Gemcitabine alone or in combination with cisplatin in patients with biliary tract cancer: a comparative multicentre study in Japan. Br J Cancer 103, 469-474

Ortner ME (2001): Photodynamic therapy for cholangiocarcinoma. J Hepatobiliary Pancreat Surg 8, 137-139

Ortner ME, Caca K, Berr F, Liebetruth J, Mansmann U, Huster D, Voderholzer W, Schachschal G, Mössner J, Lochs H (2003): Successful photodynamic therapy for nonresectable cholangiocarcinoma: a randomized prospective study. Gastroenterology 125, 1355-1363

Otani K, Chijiiwa K, Kai M, Ohuchida J, Nagano M, Tsuchiya K, Kondo K (2008): Outcome of surgical treatment of hilar cholangiocarcinoma. J Gastrointest Surg 12, 1033-1040

Pandey D, Lee KH, Tan KC (2007): The role of liver transplantation for hilar cholangiocarcinoma. Hepatobiliary Pancreat Dis Int 6, 248-253

Panjala C, Ngyen JH, Al-Hajjaj AN, Rosser BA, Nakhleh RE, Bridges MD, Ko SJ, Buskirk SJ, Kim GP, Harnois DM (2012): Impact of neoadjuvant chemoradiation on the tumor burden before liver transplantation for unresectable cholangiocarcinoma. Liver Transpl 18, 594-601

Park HS, Bae JS, Jang KY, Lee JH, Yu HC, Jung JH, Cho BH, Chung MJ, Moon WS (2011): Clinicopathologic study on combined hepatocellular carcinoma and cholangiocarcinoma: with emphasis on the intermediate cell morphology. J Korean Med Sci 26, 1023-1030

Park I, Lee JL, Ryu MH, Kim TW, Sook Lee S, Hyun Park D, Soo Lee S, Wan Seo D, Koo Lee S, Kim MH (2009): Prognostic factors and predictive model in patients with advanced biliary tract adenocarcinoma receiving first-line palliative chemotherapy. Cancer 115, 4148-4155

Park J, Kim MH, Kim KP, Park do H, Moon SH, Song TJ, Eum J, Lee SS, Seo DW, Lee SK (2009): Natural History and Prognostic Factors of Advanced Cholangiocarcinoma without Surgery, Chemotherapy, or Radiotherapy: A Large-Scale Observational Study. Gut Liver 3, 298-305

Park MS, Kim TK, Kim KW, Park SW, Lee JK, Kim JS, Lee JH, Kim KA, Kim AY, Kim PN et al. (2004): Differentiation of extrahepatic bile duct cholangiocarcinoma from benign stricture: findings at MRCP versus ERCP. Radiology 233, 234-240

Parnaby CN, Jenkins JT, Ferguson JC, Williamson BW (2008): Prospective validation study of an algorithm for triage to MRCP or ERCP for investigation of suspected pancreatico-biliary disease. Surg Endosc 22, 1165-1172

Porcell AI, De Young BR, Proca DM, Frankel WL (2000): Immunhistochemical analysis of hepatocellular and adenocarcinoma in the liver: MOC31 compares favorably with other putative markers. Mod Pathol 13, 773-778

Quyn AJ, Ziyaie D, Polignano FM, Tait IS (2009): Photodynamic therapy is associated with an improvement in survival in patients with irresectable hilar cholangiocarcinoma. HPB (Oxford) 11, 570-577

Raju RP, Jaganmohan SR, Ross WA, Davila ML, Javle M, Raju GS, Lee JH (2011): Optimum palliation of inoperable hilar cholangiocarcinoma: comparative assessment of the efficacy of plastic and self-expanding metal stents. Dig Dis Sci 56, 1557-1564

Rea DJ, Munoz-Juarez M, Farnell MB, Donohue JH, Que FG, Crownhart B, Larson D, Nagorney DM (2004): Major hepatic resection for hilar cholangiocarcinoma: analysis of 46 patients. Arch Surg 139, 514-523

Ribero D, Nuzzo G, Amisano M, Tomatis M, Guglielmi A, Giulini SM, Aldrighetti L, Calise F, Gerunda GE, Pinna AD et al. (2011): Comparison of the prognostic accuracy of the sixth and seventh editions of the TNM classification for intrahepatic cholangiocarcinoma. HPB (Oxford) 13, 198-205

Romagnuolo J, Bardou M, Rahme E, Joseph L, Reinhold C, Barkun AN (2003): Magnetic resonance cholangiopancreatography: a meta-analysis of test performance in suspected biliary disease. Ann Intern Med 139, 547-557

Rösch T, Meining A, Frühmorgen S, Zillinger C, Schusdziarra V, Hellerhoff K, Classen M, Helmberger H (2002): A prospective comparison of the diagnostic accuracy of ERCP, MRCP, CT, and EUS in biliary strictures. Gastrointest Endosc 55, 870-876

Saito H, Takada T, Miyazaki M, Miyakawa S, Tsukada K, Nagino M, Kondo S, Furuse J, Tsuyuguchi T, Kimura F, et al. (2008): Radiation therapy and photodynamic therapy for biliary tract and ampullary carcinomas. J Hepatobiliary Pancreat Surg 15, 63-68

Sandhu DS und Roberts LR (2008): Diagnosis and management of cholangiocarcinoma. Curr Gastroenterol Rep 10, 43-52

Saxena A, Bester L, Chua TC, Chu FC, Morris DL (2010a): Yttrium-90 radiotherapy for unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma: a preliminary assessment of this novel treatment option. Ann Surg Oncol 17, 484-491

Saxena A, Chua TC, Sarkar A, Chu F, Morris DL (2010b): Clinicopathologic and treatment-related factors influencing recurrence and survival after hepatic resection of intrahepatic cholangiocarcinoma: A 19-Year experience from an established Australian hepatobiliary unit. J Gastrointest Surg 14, 1128-1138

Schnapauff D, Denecke T, Grieser C, Collettini F, Seehofer D, Sinn M, Banzer J, Lopez-Hänninen E, Hamm B, Wust P et al. (2012): Computed tomography-guided interstitial HDR brachytherapy (CT-HDRBT) of the liver in patients with irresectable intrahepatic cholangiocarcinoma. Cardiovasc Intervent Radiol 35, 581-587

Schoefl R, Haefner M, Wrba F, Pfeffel F, Stain C, Poetzi R, Gangl A (1997): Forceps biopsy and brush cytology during endoscopic retrograde cholangiopancreatography for the diagnosis of biliary stenoses. Scand J Gastroenterol 32, 363-368

Schüle S, Altendorf-Hofmann A, Uteß F, Rauchfuß F, Fressmeyer M, Knösel T, Dittmar Y, Settmacher U (2013): Liver transplantation for hilar cholangiocarcinoma-a single-centre experience. Langenbecks Arch Surg 398, 71-77

Shaib YH, El-Serag HB, Davila JA, Morgan R, McGlynn KA (2005): Risk factors of intrahepatic cholangiocarcinoma in the United States: a case-control study. Gastroenterology 128, 620-626

Shaib YH, El-Serag HB, Nooka AK, Thomas M, Brown TD, Patt YZ, Hassan MM (2007): Risk factors for intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma: a hospital-based case-control study. Am J Gastroenterol 102, 1016-1021

Sharma A, Mohanti B, Raina V, Shukla N, Pal S, Dwary A, Deo S, Sahni P, Garg P, Thulkar S et al. (2010): A phase II study of gemcitabine and oxaliplatin (Oxigem) in unresectable gall bladder cancer. Cancer Chemother Pharmacol 65, 497-502

Shepherd HA, Royle G, Ross AP, Diba A, Arthur M, Colin-Jones D (1988): Endoscopic biliary endoprosthesis in the palliation of malignant obstruction of the distal common bile duct: a randomized trial. Br J Surg 75, 1166-1168

Shin HR, Lee CU, Park HJ, Seol SY, Chung JM, Choi HC, Ahn YO, Shigemastu T (1996): Hepatitis B and C Virus, Clonorchis sinensis for the risk of liver cancer: a case-control study in Pusan, Korea. Int J Epidemiol 25, 933-940

Shinohara ET, Mitra N, Guo M, Metz JM, (2008): Radiation therapy is associated with improved survival in the adjuvant and definitive treatment of intrahepatic cholangiocarcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 72, 1495-1501

Shinohara ET, Guo M, Mitra N, Metz JM (2010): Brachytherapy in the treatment of cholangiocarcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 78, 722-728

Singh S, Tang SJ, Sreenarasimhaiah J, Lara LF, Siddiqui A (2011): The clinical utility and limitations of serum carbohydrate antigen (CA 19-9) as a diagnostic tool for pancreatic cancer and cholangiocarcinoma. Dig Dis Sci 56, 2491-2496

Sithithaworn P, Haswell-Elkins MR, Mairiang P, Satarug S, Mairiang E, Vatanasapt V, Elkins DB (1994): Parasite-associated morbidity: liver fluke infection and bile duct cancer in northeast Thailand. Int J Parasitol 24, 833-843

Skipworth JR, Olde Damink SW, Imber C, Bridgewater J, Pereira SP, Malagó M (2011): Review article: surgical, neo-adjuvant and adjuvant management strategies in biliary tract cancer. Aliment Pharmacol Ther 34, 1063-1078

Smith AC, Dowsett JF, Russel RC, Hatfield AR, Cotton PB (1994): Randomised trial of endoscopic stenting versus surgical bypass in malignant low bileduct obstruction. Lancet 344, 1655-1660

Sobin LH, Compton CC (2010): TNM seventh edition: what´s new, what´s changed: communication from the international union against cancer and the American Joint Committee on Cancer. Cancer 116, 5336-5339

Spruance SL, Reid JE, Grace M, Samore M (2004): Hazard ratio in clinical trials. Antimicrob Agents Chemother 48, 2787-2792

Stain SC, Guthrie CR, Yellin AE, Donovan AJ (1995): Choledochal cyst in the adult. Ann Surg 222, 128-133

Statistisches Bundesamt (2012): Nachhaltige Entwicklung in Deutschland, Indikatorenbericht 2012, unter: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/UmweltoekonomischeGesamtrechnungen/Umweltindikatoren/IndikatorenPDF_0230001.pdf?__blob=publicationFile (abgerufen am 12.05.2013)

Stein DE, Heron DE, Rosato EL, Anné PR, Tropham AK (2005): Positive microscopic margins alter outcome in lymph node-negative cholangiocarcinoma when resection is combined with adjuvant radiotherapy. Am J Oncol 28, 21-23

Steinbruck K, Enne M, Martinho JM, Fernandes R, Pacheco-Moreira LF (2011): Living donor liver transplantation as treatment for diffuse Caroli´s disease. J Gastrointestin Liver Dis 20, 214-215

Stephen AE und Berger DL (2001): Carcinoma in the porcelain gallbladder: a relationship revisited. Surgery 129, 699-703

Stewart CJ, Mills PR, Carter R, O´Donohue J, Fullarton G, Imrie CW, Murray WR (2001): Brush cytology in assesment of pancreatico-biliary strictures: a review of 406 cases. J Clin Pathol 54, 449-455

Talreja JP und Kahaleh M (2010): Photodynamic therapy for cholangiocarcinoma. Gut Liver 4, 62-66

Tapping CR, Byass OR, Cast JE (2011): Percutaneous transhepatic biliary drainage (PTBD) with or without stenting-complications, re-stent rate and a new risk stratification score. Eur Radiol 21, 1948-1955

Thongprasert S, Napapan S, Charoentum C, Moonprakan S (2005): Phase II study of gemcitabine and cisplatin as first-line chemotherapy in inoperable biliary tract carcinoma. Ann Oncol 16, 279-281

Tsukada K, Takada T, Miyazaki M, Miyakawa S, Nagino M, Kondo S, Furuse J, Saito H, Tsuyuguchi T, Kimura F et al. (2008): Diagnosis of biliary tract and ampullary carcinomas. J Hepatobiliary Pancreat Surg 15, 31-40

Tsuyuguchi T, Takada T, Miyazaki M, Miyakawa S, Tsukada K, Nagino M, Kondo S, Furuse J, Saito H, Suyama M et al. (2008): Stenting and interventional radiology for obstructive jaundice in patients with unresectable biliary tract carcinomas. J Hepatobiliary Pancreat Surg 15, 69-73

Tyson GL und El-Serag HB (2011): Risk factors for cholangiocarcinoma. Hepatology 54, 173-184

Uchiyama K, Yamamoto M, Yamaue H, Ariizumi S, Aoki T, Kokudo N, Ebata T, Nagino M, Ohtsuka M, Miyazaki M et al. (2011): Impact of nodal involvement on surgical outcomes of intrahepatic cholangiocarcinoma: a multicenter analysis by the Study Group for Hepatic Surgery of the Japanese society of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery. J Hepatobiliary Pancreat Sci 18, 443-452

Vassiliou I, Kairi-Vassilatou E, Marinis A, Theodosopoulos T, Arkadopoulos N, Smyrniotis V (2006): Malignant potential of intrahepatic biliary papillomatosis: a case report and review of the literature. World J Surg Oncol 4, 71

Verderame F, Mandina P, Abruzzo F, Scarpulla M, Di Leo R (2000): Biliary tract cancer: our experience with gemcitabine treatment. Anticancer Drugs 11, 707-708

Verderame F, Russo A, Di Leo R, Badalamenti G, Santangelo D, Cicero G, Valerio MR, Gulotta G, Tomasello G, Gebbia N et al. (2006): Gemcitabine and oxaliplatin combination chemotherapy in advanced biliary tract cancers. Ann Oncol 17, 68-72

Vern-Gross TZ, Shivnani AT, Chen K, Lee CM, Tward JD, MacDonald OK, Crane CH, Talamonti MS, Munoz LL, Small W Jr. (2011): Survival outcomes in resected extrahepatic cholangiocarcinoma: effect of adjuvant radiotherapy in a surveillance, epidemiology, and end results analysis. Int J Radiat Oncol Biol Phys 81, 189-198

Wagner AD, Buechner-Steudel P, Moehler M, Schmalenberg H, Behrens R, Fahlke J, Wein A, Behl S, Kuss O, Kleber G et al.(2009): Gemcitabine, oxaliplatin and 5-FU in advanced bile duct and gallbladder carcinoma: two parallel, multicentre phase-II trials. Br J Cancer 101, 1846-1852

Watadani T, Akahane M, Yoshikawa T, Ohtomo K (2008): Preoperative assessment of hilar cholangiocarcinoma using multidetector-row CT: correlation with histopathological findings. Radiat Med 26, 402-407

Weiß C: Basiswissen medizinische Satistik. (ISBN 978-3-642-11336-9), 5. Auflage; Springer Medizin Verlag, Heidelberg 2010

Welzel TM, Mellemkjaer L, Gloria G, Sakoda LC, Hsing AW, El Ghormli L, Olsen JH, McGlynn KA (2007): Risk factors for intrahepatic cholangiocarcinoma in a low-risk population: a nationwide case-control study. Int J Cancer 120, 638-641

Williams KJ, Picus J, Trinkhaus K, Fournier CC, Suresh R, James JS, Tan BR (2010): Gemcitabine with carboplatin for advanced biliary tract cancers: a phase II single institution study. HPB (Oxford) 12, 418-426

Witjes CD, van den Akker SA, Visser O, Karim-Kos HE, de Vries E, Ijzermans JN, de Man RA, Coebergh JW, Verhoef C (2012): Gallbladder cancer in the Netherlands: incidence, treatment and survival patterns since 1989. Dig Surg 29, 92-98

Woo SM, Ryu JK, Lee SH, Yoo JW, Park JK, Kim YT, Jang JY, Kim SW, Kang GH, Yoon YB (2007): Recurrence and prognostic factors of ampullary carcinoma after radical resection: comparison with distal extrahepatic cholangiocarcinoma. Ann Surg Oncol 14, 3195-3201

Yedibela S, Demir R, Zhang W, Meyer T, Hohenberger W, Schönleben F (2009): Surgical treatment of mass-forming intrahepatic cholangiocarcinoma: an 11-year Western single-center experience in 107 patients. Ann Surg Oncol 16, 404-412

Yeh TS, Tseng JH, Chen TC, Liu NJ, Chiu CT, Jan YY, Chen MF (2005): Characterization of intrahepatic cholangiocarcinoma of the intraductal growth-type and its precursor lesions. Hepatology 42, 657-664

Yonemoto N, Furuse J, Okusaka T, Yamao K, Funakoshi A, Ohkawa S, Boku N, Tanaka K, Nagase M, Saisho H et al. (2007): A multi-center retrospective analysis of survival benefits of chemotherapy for unresectable biliary tract cancer. Jpn J Clin Oncol 37, 843-851

Yoon JH, Gores GJ (2003): Diagnosis, Staging, and Treatment of Cholangiocarcinoma. Curr Treat Options Gastroenterol 6, 105-112

Yu JB, Decker RH, Knisely JP (2008): The role of postoperative radiation therapy (PORT) in the treatment of extrahepatic bile duct cancer: a surveillance, epidemiology, and end results (SEER) population-based investigation. J Gastrointest Cancer 39, 11-21

Yu XH, Xu LB, Zeng H, Zhang R, Wang J, Liu C (2011): Clinicopathological analysis of 14 patients with combined hepatocellular carcinoma and cholangiocarcinoma. Hepatobiliary Pancreat Dis Int 10, 620-625

Yubin L, Chihua F, Zhixiang J, Jinrui O, Zixian L, Jianghua Z, Ye L, Haosheng J, Chaomin L (2008): Surgical management and prognostic factors of hilar cholangiocarcinoma: experience with 115 cases in China. Ann Surg Oncol 15, 2113-2119

Veröffentlichung

Teile dieser Arbeit wurden in folgendem Beitrag vorab veröffentlicht:

Gaudig I, Schwoerer H, Ramadori G: Treatment of cholangiocarcinoma: Retrospective analysis of a single-center experience. J Clin Oncol 30, 2012 (suppl 4; abstr 376)

Danksagung

Ich möchte mich bei Prof. Dr. Dr. G. Ramadori für die Bereitstellung des Themas bedanken.
Mein ganz besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Prof. Dr. H. Schwörer, insbesondere für die Ermöglichung der Weiterführung meiner wissenschaftlichen Arbeit und die freundliche Betreuung.
Des Weiteren möchte ich mich bei Frau Eisenmann und Frau Sandkuhl für die Unterstützung bei jeglichen organisatorischen Belangen bedanken.
Für die geduldige Beantwortung zahlreicher Fragen über die Histologie des CCC möchte ich Frau Dr. I. Schaefer, Institut für Pathologie, danken.
Weiterhin möchte ich mich bei Rita Ladenthin, Matthias Gaudig, Tariq Siddiqui, Dr. Hans-Jürgen Gaudig und dem Institut für medizinische Statistik der UMG bedanken, die mir immer mit Rat und Tat sowie zahlreichen konstruktiven Vorschlägen bei der Bearbeitung der Daten zur Seite standen. Ohne diese Personen wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen!

Lebenslauf

Ich, Ina Gaudig, wurde am 11.10.1985 als zweites Kind des Bauingenieurs Dr. Hans-Jürgen Gaudig und der Bauingenieurin Rita Gaudig geborene Kowollik in Berlin geboren. Von 1992-1998 besuchte ich die Grundschule in der Gartenstadt in Berlin Hohenschönhausen und wechselte anschließend auf das Coubertin-Gymnasium in Berlin, wo ich 2005 meine allgemeine Hochschulreife erwarb. Im April 2006 begann ich mit dem Studium der Humanmedizin an der Georg-August-Universität Göttingen. Im April 2008 absolvierte ich erfolgreich den ersten Abschnitt der ärztlichen Prüfung. Die wissenschaftliche Arbeit begann ich im Oktober 2009 in der Abteilung für Gastroenterologie und Endokrinologie unter der Betreuung von Prof. Dr. Dr. h. c. G. Ramadori. Im Frühjahr 2012 übernahm Prof. Dr. H. Schwörer die Weiterbetreuung meiner Dissertation als Doktorvater. Im Herbst 2012 legte ich erfolgreich den zweiten Abschnitt der ärztlichen Prüfung ab. Im Februar 2013 begann ich meine Facharztausbildung für Gynäkologie im Klinikum Herzberg/Osterode.