

Aus der Klinik für Hepatobiliäre Chirurgie und  
Transplantationschirurgie des Universitätsklinikums Hamburg-  
Eppendorf

Direktor: Prof. Dr. med. Björn Nashan FACS, FRCSC, FEBS

## **Chirurgie des intrahepatischen Cholangiokarzinoms**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

vorgelegt von

Jörg Weyer

aus Winsen/Luhe

Hamburg 2013

Angenommen von der Medizinischen Fakultät

der Universität Hamburg am: 08.10.13

Veröffentlicht mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. B. Nashan

Prüfungsausschuss: 2. Gutachter/in: Prof. Dr. H.-J. Schäfer

Prüfungsausschuss: 3. Gutachter/in: PD Dr. D. Benten

# Inhaltsverzeichnis

1. Arbeitshypothese und Fragestellung .....	1
2. Einleitung.....	1
2.1 Geschichte .....	1
2.2 Epidemiologie .....	2
2.3 Risikofaktoren.....	4
2.4 Klinischer Befund.....	6
2.5 Histopathologie .....	9
2.5.1 Anatomie der intrahepatischen Gallenwege.....	9
2.5.2 Pathologie.....	9
2.6 Histomorphologie, Grading, Tumorklassifikation/Staging .....	10
2.7 Chirurgische Therapie.....	12
2.8 Palliative Therapie .....	20
3. Patienten und Methoden .....	22
3.1 Patientencharakteristika: Ein- und Ausschlußkriterien für die retrospektive Analyse .....	22
3.2 Datenquelle .....	23
3.3 Parameter der Datenerhebung .....	23
3.4 Statistische Auswertungen .....	23
4. Ergebnisse.....	24
4.1 Einleitung.....	24
4.1.1 Demographie .....	24
4.2 Diagnostik.....	24
4.2.1 Tumormarker bei Diagnosestellung .....	24
4.2.2 Sensitivität und Spezifität des Tumormarkers CA 19-9 .....	25
4.3 Chirurgische Therapie.....	25
4.3.1 kurativ intendierte Resektion .....	25
4.4 Analyse des Resektionsstatus.....	28
4.4.1 Einleitung.....	28
4.4.2 Beurteilung durch den Operateur .....	29
4.4.3 Beurteilung durch das Institut für Pathologie .....	30
4.4.4 Resektionsmindestabstand .....	31
4.5 Inoperabilität.....	32

4.5.1 Intraoperativ diagnostizierte Inoperabilität .....	32
4.5.2 Präoperativ diagnostizierte Inoperabilität .....	32
4.6 Grading .....	33
4.7 Einteilung der Tumore nach TNM-Klassifikation (Staging).....	34
4.7.1 Beurteilung des Primärtumors .....	34
4.7.2 Beurteilung regionaler Lymphknoten .....	35
4.7.3 Perineuralinfiltration .....	36
4.7.4 Gefäßinfiltration .....	36
4.7.5 Klinisches Tumorstaging .....	36
4.8 Morbidität (Komplikationen).....	37
4.8.1 Komplikation in Bezug auf das OP-Verfahren .....	38
4.9 Palliative Therapie .....	39
4.9.1 Chemotherapie.....	39
4.10 Überlebensanalyse .....	40
4.10.1 Überleben im Gesamtkollektiv .....	40
4.10.2 Geschlecht .....	42
4.10.3 Resektionsergebnis.....	43
4.10.4 Lokalrezidiv der Grunderkrankung .....	46
4.10.5 Alter .....	46
4.10.6 OP-Verfahren.....	47
4.10.7 Grading .....	48
4.10.8 Nodalstatus nach TNM .....	49
4.10.9 Metastasierung.....	51
4.10.10 Klinisches Staging nach UICC.....	52
4.10.11 Perineuralinfiltration .....	53
4.10.12 Gefäßinfiltration .....	53
4.10.13 Chemotherapie.....	54
4.10.14 Tumormarker CA 19-9 .....	54
5. Diskussion.....	57
5.1. Studiendesign .....	57
5.2. Epidemiologie .....	57
5.3 Alter .....	58
5.4 Tumormarker.....	58
5.5 Resektionsergebnis.....	59
5.6 Grading .....	63

5.7 Nodalstatus.....	63
5.8 Metastasierung.....	64
5.9 Staging nach UICC.....	64
5.10 Perineuralinfiltration .....	66
5.11 Gefäßinfiltration .....	66
5.12 Chemotherapie.....	67
6. Zusammenfassung.....	67
7. Literaturverzeichnis.....	71
8. Danksagung .....	75
9. Lebenslauf .....	75
10. Eidesstattliche Versicherung .....	76

## 1. Arbeitshypothese und Fragestellung

Die vorliegende Arbeit besteht aus einer retrospektiven Untersuchung der zwischen 1996 und 2009 im Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf 76 behandelten Patienten mit intrahepatischen Cholangiokarzinom zur Beantwortung folgender Fragestellungen:

- Vergleich der Operationsmethoden: Unterscheiden sich verschiedene chirurgisch behandelte Patienten hinsichtlich des Resektionsergebnisses in Bezug auf Morbidität und Mortalität
- Patientenüberleben: Unterscheiden sich Patienten im Gesamtüberleben je nach Therapieverfahren, z.B. kurative chirurgische Resektion vs. palliative Behandlung
- Prognosefaktoren: Existieren prognostische Faktoren für das Gesamtüberleben bei Patienten mit Cholangiokarzinom
- Wertigkeit der Tumormarker CA 19-9 und CEA: Besitzen die Tumormarker eine prognostische Aussagekraft

### **Arbeitshypothese:**

Kann die R1 Resektion bei Patienten mit intrahepatischem Cholangiokarzinom ein ähnlich gutes Überleben liefern, wie die R0-Resektion?

## 2. Einleitung

### 2.1 Geschichte

Eine Einteilung nach anatomisch pathologischen Gesichtspunkten wurde für die primären Lebertumoren erstmalig im Jahre 1911 von Yamagiwa durchgeführt. Entsprechend ihres Ursprungs unterschied er Hepatome von Cholangiomen (Yamagiwa 1911).

Die auch heute noch gebräuchlichen Terminologien für epitheliale Malignome der Leber wurden ebenfalls im Jahre 1911 von Goldzieher und Bokay eingeführt: Die Autoren benannten das Hepatozelluläre Karzinom (HCC) und das Cholangiozelluläre Karzinom (CCC) (Goldzieher et al. 1911). Dabei hat sich die Anwendung des Begriffs HCC in den letzten hundert Jahren uneingeschränkt etabliert. Für das CCC hingegen trifft dies nur eingeschränkt zu. Derzeit existiert keine international einheitliche Nomenklatur für die Unterscheidung zwischen intra- und extrahepatischen Cholangiokarzinomen.

1976 hat die IASL (International Association for the Study of the Liver) die „Standardization of Nomenclature of Liver Diseases“ veröffentlicht. Darin wurde zur Beschreibung von Karzinomen, deren Ursprung von Gallengangsepithelien ausgeht, die Verwendung des Begriffs Cholangiokarzinom empfohlen. Entsprechend ihrer Lokalisation erfolgte eine weitere Einteilung in intrahepatische bzw. periphere Cholangiokarzinome und in extrahepatische Cholangiokarzinome. Man findet jedoch nach wie vor in vielen Publikationen die Verwendung des Begriffs cholangiozelluläres Karzinom für das intrahepatische Cholangiokarzinom (ICC).

Die exakte Grenze zwischen intra- und extrahepatischer Lokalisation der Tumoren ist nicht explizit festgelegt. Als intrahepatisch gelegen gelten in der Regel Tumore der Gallengänge zweiter Ordnung proximal ihres Zusammenflusses. An dieser Stelle ist der peritoneale Überzug der Leber fixiert und reicht als Capsula fibrosa perivascularis oder als sog. Glisson-Gewebe in das Innere des Organs. Ein hiläres Gallengangskarzinom im Bereich der Gallengangsbifurkation ist daher per definitionem extrahepatisch lokalisiert (Siewert et al. 2010). Klatskin beschrieb das hiläre Gallengangskarzinom erstmals 1965 als eigene Entität (Klatskin 1965).

## 2.2 Epidemiologie

In industrialisierten Ländern beträgt die Inzidenz des ICC weniger als 2/100.000 Einwohnern, wobei Männer etwas häufiger betroffen sind als Frauen. In Entwicklungsländern liegt die Inzidenz des ICC etwas höher. Man unterscheidet dabei aus ätiologischen Gesichtspunkten zwei Typen von intrahepatischen Cholangiokarzinomen. Der erste Typ geht häufig mit den

identifizierten Risikofaktoren einher und tritt weltweit auf. Ein zweiter Typ ist eng an die Zoonose mit den parasitären Leberegel *Opisthorchis viverrini* (*O. viverrini*) und *Clonorchis sinensis* (*C. sinensis*) geknüpft, welche vor allem in Südostasien und Ostasien vorkommen. Das Verbreitungsgebiet für *O. viverrini* ist Thailand, Vietnam und Laos, wo in bestimmten endemischen Regionen Prävalenzen bis zu 85% erreicht werden. *C. sinensis* kommt in den Ländern Ostasiens China, Korea, Taiwan, Japan, Vietnam und Indonesien vor. 15 - 20 Millionen Menschen sind infiziert. Wo Leberegel vorkommen, ist eine wesentlich höhere Inzidenz und Mortalität des ICC festzustellen. So beträgt die Inzidenz des ICC in Südost-China, Süd-Korea und Thailand bis 4/100.000 Einwohner. In Teilen von Nordost- und Ost-Thailand findet man sogar eine Inzidenz von bis zu 100/100.000 Einwohnern (de Martel, Plummer et al. 2010).

Der Infektionsweg ist vor allem oral. Die infektiösen Metazerkarien werden z.B. durch unzureichend gegarten Fisch aufgenommen, im Dünndarm freigesetzt und gelangen über die papilla Vateri retrograd in die Gallenwege. Dort haften sie sich mit ihrem Bauch- und Mundsaugnapf an. Adulte Würmer können eine Größe von 20x5mm erreichen und parasitieren zwischen 10 und 25 Jahren. Es kann in Wirten zu einer erheblichen Wurmlast bis zu 15.000 kommen. Durch die parasitäre Besiedlung mit *C. sinensis* oder *O. viverrini* wird eine chronische Entzündungsreaktion in der Leber ausgelöst, die zur sequenziellen Transformation des Gallengangsepithels führt. Wie in Tierversuchen gezeigt wurde, ist Hyperplasie, adenomatöse Proliferation und lokale Cholangiofibrose des Gallenwegepithels die Folge. Außerdem konnte gezeigt werden, dass das den Tumor umgebende, nicht neoplastische, Gallengangsepithel atypische Hyperplasien aufwies, die die Autoren als Carcinoma in situ bezeichneten (Tannapfel und Wittekind 2001).

Für Intrahepatische Cholangiokarzinome, die ätiologisch nicht mit Leberegel in Verbindung gebracht werden können, zeigt sich in den USA in den letzten Jahren eine jährliche Steigerung der Inzidenz von 4% über einen Zeitraum von 1992 bis 2000. Auch in Europa lässt sich diese Tendenz ausmachen. Aus umfangreichen Daten des Italienischen Nationalen Krebsregisters zeigte sich zwischen 1988 und 2002 ein Anstieg der Inzidenz des ICC von 5 auf 12 Fälle pro Million, was einem durchschnittlichen jährlichen Anstieg der Inzidenz von 6% entspricht (Cardinale, Semeraro et al. 2010)

## 2.3 Risikofaktoren

In einer Übersichtsarbeit veröffentlichten Cardinale et al. 2010 die Ergebnisse aus 10 Studien zu Risikofaktoren von Cholangiokarzinomen, die sie differenziert in die Odds Ratio für intrahepatische und extrahepatische Cholangiokarzinome aufschlüsselten. So wurden eine ganze Reihe vermutlicher Risikofaktoren für das ICC evaluiert. Dazu gehörten Erkrankungen der Gallenwege (Choledochuszyste, Cholangitis, primär sklerosierende Cholangitis (PSC), primär biliäre Zirrhose (PBC), Cholelithiasis, Choledocholithiasis, Hepatolithiasis, Cholezystitis), Operationen (Cholezystektomie), Leberegel, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (chronisch entzündliche Darmerkrankungen, Ulcus duodenale, chronische Pankreatitis), Typ II Diabetes, Nikotinabusus, Alkoholabusus, Adipositas und parenchymatöse Lebererkrankungen (alkoholische Lebererkrankung, unspezifische Zirrhose, Hämochromatose, HCV Infektion, HBV Infektion). So zeigte sich, dass Erkrankungen der Gallenwege, wie Choledochuszysten, Cholangitis, PSC, Choledocholithiasis, Hepatolithiasis, Cholezystitis und Leberegel, die ursächlich sind für eine Erweiterung der Gallenwege, vermutlich einen karzinogenen Effekt auf die Zellen der Gallenwege haben. In jedem Fall zeigen sie sich als Risikofaktor von Bedeutung. Ebenfalls als Risikofaktoren von Bedeutung zeigen sich parenchymatöse Lebererkrankungen, die vor allem die Ductus biliferi interlobulares und Ductuli biliferi (Hering-Kanälchen) befallen. Dazu gehören sowohl die viralen (HCV, HBV) als auch die nicht viralen parenchymatösen Lebererkrankungen. Es zeigt sich, dass besonders die Kombination aus einer Hepatitis B Infektion (HBsAg +) mit einer Leberzirrhose ein Risikofaktor ist.

Als wichtigster unabhängiger Risikofaktor mit einer Odds Ratio für erhöhtes Risiko von 64,2 zeigt sich die PSC/Cholangitis. Für Patienten, die unter schwerem Alkoholabusus über 80g Alkohol/d leiden, liegt ein erhöhtes Krankheitsrisiko vor, für Patienten, die weniger als 12g Alkohol/d konsumieren, konnte dies nicht nachgewiesen werden. Die ethyltoxische Leberzirrhose und die Leberzirrhose unklarer Ätiologie gelten als Risikofaktor für ein ICC.

Hepatolithiasis, Cholezystektomie, Adipositas, Nikotinabusus, Hämochromatose, die nicht alkoholbedingte Fettleber und Typ II Diabetes werden als Prädiktoren für die Entwicklung eines ICC beschrieben, während die Cholelithiasis keinen Prädiktor darstellt.

HCV Infektionen erhöhen signifikant das Risiko, ein HCC oder ein ICC zu entwickeln, wohingegen dies für das extrahepatische Cholangiokarzinom nicht gezeigt werden konnte (Cardinale, Semeraro et al. 2010).

Obwohl verschiedene Risikofaktoren für die Entstehung eines ICC identifiziert worden sind, ist es doch Tatsache, dass ein Teil der ICC-Patienten keinen der Risikofaktoren aufweist. Aus diesem Grund ist es sinnvoll eine Identifizierung von Risikopatienten zu ermöglichen, um durch frühere Diagnosestellung die Prognose der Erkrankung zu beeinflussen. Dazu wurde die Rolle von Hepatitis B Infektion in der Entstehung von intrahepatischen Cholangiokarzinomen untersucht. Es wurden unter 154.814 gesunden Blutspendern retrospektiv Patienten identifiziert, die ein ICC entwickelten. Weiterhin ist ein Zusammenhang mit einer HBV Infektion geprüft worden. Die Resultate legen einen Zusammenhang zwischen HBV-Infektion und der damit verbundene Leberentzündungsreaktionen nahe, da HBsAg-positiv getestete Patienten ein signifikant höheres Risiko für ein ICC hatten. Dennoch ist eine große Kohortenstudie nötig, um diesen Risikofaktor zu verifizieren, da trotz der großen Gruppe nur 11 ICC-Patienten in die Risikofaktorbetrachtung eingeschlossen werden konnten (Tanaka et al. 2010).

In einer Untersuchung von Zhou, Wang et al. wird der Zusammenhang zwischen Alter und Risikofaktoren analysiert. Von 317 in die Studie aufgenommenen Patienten sind 40 Patienten unter 40 Jahren alt. Davon bieten 34 (85%) Seropositivität für HBsAg und 16 (40%) zeigen eine HBV assoziierte Leberzirrhose. In der Vergleichsgruppe über 40 Jahren bieten nur 120 (43,3%) Patienten ein positives HBsAg und 68 Patienten (24,5%) eine HBV assoziierte Leberzirrhose. Zusammenfassend stellen die Autoren einen Unterschied bei den Risikofaktoren von jungen und älteren Patienten fest. So sind die wichtigsten Risikofaktoren bei jungen Patienten die Hepatitis-B Infektion und die HBV assoziierte Zirrhose. (Zhou, Wang et al. 2010)

Aus histopathologischer Sicht werden mehrere Faktoren diskutiert, die zur Karzinogenese führen. Neben Risiko- und Umweltfaktoren könnte auch genetische Disposition eine Rolle spielen. Es wird angenommen, dass mehrere aufeinanderfolgende Genmutationen, im Sinne der Adenom-Dysplasie-Karzinom-Sequenz, für die Transformation zu malignem Gewebe verantwortlich sind (Sirica 2005). Dabei wird normales Gewebe durch Toxine oder Entzündungsreaktionen zur Proliferation angeregt. Über die Ausschüttung von

proinflammatorischen Zytokinen wie Interleukin-6, welches die induzierbare Stickstoffmonoxid Synthase (iNOS) hochreguliert, entstehen reaktive Sauerstoffradikale wie NO, welche die Cholangiozyten schädigen. So entstehen zwangsläufig DNA-Schäden, die auch Schäden im DNA-Reparatursystem beinhalten und die Bildung von Gallengangsadenomen begünstigen. Auf molekularer Ebene scheint eine Beteiligung von Mutationen im K-ras-Onkogen und p53 Tumorsuppressorgen wahrscheinlich. Es kommt zur Bildung von Gallengangsadenomen mit Dysplasien. An der Bildung eines Karzinoms ist das  $\beta$ -Catenin-Gen beteiligt, welches über die Bindung an E-Cadherin Morphogenese und invasives Wachstum beeinflusst. (Tannapfel und Wittekind 2001)

## 2.4 Klinischer Befund

Patienten mit einem intrahepatischen Cholangiokarzinom präsentieren sich meist mit unspezifischen Symptomen wie vermindertem Allgemeinzustand, Leistungsknick, Gewichtsverlust (30%-50%) oder abdominellen Schmerzen (30%-50%). Einige Patienten klagen über Fieber (20%) (Nagorney, Donohue et al. 1993) und Nachtschweiß. Typischerweise ist bei fortgeschrittener Erkrankung ein schmerzloser Ikterus oder Aszites erstes klinisches Zeichen der Erkrankung. Im Allgemeinen ist die Anamnese der Patienten eher kurz. (Wiedmann, Schoppmeyer et al. 2005)

Die Laborbefunde von Cholangiokarzinomen sind unspezifisch. Wenn eine Obstruktion der Gallenwege vorliegt, können Billirubin, alkalische Phosphatase (AP),  $\gamma$ -GT, ALT und AST erhöht sein. Jedoch deutet keiner dieser Werte direkt auf ein Cholangiokarzinom hin. Im Übrigen müssen diese Werte nicht außerhalb des Normbereichs liegen. Noch immer ist kein spezifischer Tumormarker für ein Cholangiokarzinom identifiziert. Trotzdem können die Tumormarker CA 19-9 und Carcinogenes Embryonales Antigen (CEA) einen Hinweis auf die Erkrankung geben. Allerdings können diese auch bei anderen Tumorentitäten wie dem kolorektalen Karzinom und dem Magenkarzinom erhöht sein. Auch im Rahmen einer Cholangitis können Patienten erhöhte Werte dieser Marker aufweisen. Die Spezifität des Tumormarkers CA 19-9 wird mit 53% angegeben (Patel, Harnois et al. 2000).

Bei bestehender PSC kann die Bestimmung des Tumormarkers CA 19-9 bei Patienten zum Monitoring eines Cholangiokarzinoms hilfreich sein. Die Sensitivität des Tumormarkers CA 19-9 für Werte  $>100$  U/ml wird hierbei mit 89% und die Spezifität mit 86% angegeben. (Nichols, Gores et al. 1993).

In einer retrospektiven Studie von Patel, Harnois et al. konnte eine ähnlich hohe Sensitivität für Patienten mit fortgeschrittenem Cholangiokarzinom ohne PSC als Begleiterkrankung gezeigt werden. Die Autoren unterscheiden hierbei nicht zwischen intra- und extrahepatisch lokalisierten Cholangiokarzinomen. Die Serumkonzentration von CA 19-9 beträgt bei Patienten mit Cholangiokarzinom im Mittel 15076 U/ml. Die Vergleichsgruppe mit benignen Lebererkrankungen zeigt ein CA 19-9 Level von durchschnittlich 76 U/ml. Für einen CA 19-9 Grenzwert von  $\leq 100$  U/ml ist die Spezifität für Cholangiokarzinome 76%. Wenn der Referenzwert für CA 19-9 auf 200 U/ml erhöht wird, steigt die Spezifität auf 93%.

Um eine Aussage über die Sensitivität des Tumormarkers machen zu können, ist eine Einteilung der Patienten mit Cholangiokarzinom in zwei Gruppen vorgenommen worden. Gruppe 1 unterzieht sich einer kurativen Resektion, Gruppe 2 weist einen irresektablen Tumor auf. In der resektablen Gruppe liegt der CA 19-9 Wert im Mittel bei 344 U/ml, in der irresektablen Gruppe bei 15,653 U/ml. Es zeigen also Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung wesentlich höhere Werte von CA 19-9 als Patienten mit resektabler Erkrankung. Die Sensitivität von CA 19-9 für die Diagnose eines Cholangiokarzinoms liegt für den Referenzwert von 100 U/ml in Gruppe 1 bei 33%, in Gruppe 2 bei 72%. Für den Referenzwert von 200 U/ml Serumkonzentration fällt die Sensitivität auf 22% in der resektablen Gruppe und auf 61% in Gruppe 2. Patienten mit frühem Tumorstadium lassen sich also nur eingeschränkt detektieren. (Patel, Harnois et al. 2000).

Klinisch von Bedeutung ist CA 19-9 auch in der Tumornachsorge. Unabhängig von dem Therapieverfahren (Resektion vs. Chemotherapie) kann die Bestimmung des Tumormarkers hilfreich in der Einschätzung des Verlaufs des Tumorwachstums sein. In der Chemotherapie kann neben dem Tumorregress auch der CA 19-9-Wert Aufschluss über die Wirksamkeit der Zytostatikatherapie geben. Auch postoperativ wird die Bestimmung von CA 19-9 eingesetzt, um den Krankheitsverlauf besser einschätzen zu können.

In der Diagnostik wird als erstes bildgebendes Verfahren üblicherweise die nicht-invasive, kostengünstige Ultraschalldiagnostik verwendet. Mit diesem Verfahren lassen sich unter

anderem Leberraumforderungen, Gallenwege und Gallensteine darstellen. Zur genaueren Darstellung von fokalen Läsionen in der Leber sind Untersuchungen mit unterschiedlichen bildgebenden Verfahren sinnvoll um die Diagnose besser einzugrenzen. Mit Hilfe von Echosignalverstärkern, wie der Kontrastmittelsonographie, lässt sich die Durchblutung von parenchymatösen Organen beurteilen. Die Leber ist neben Pankreas, Milz und Nieren für diese Diagnostik besonders geeignet. Krankhafte Organveränderungen lassen sich durch den Nachweis charakteristischer Durchblutungsmuster besser detektieren. Außerdem erlaubt die Kontrastmittelsonographie eine Dignitätsbeurteilung und ist so bei vergleichsweise geringem Aufwand ein diagnostischer Zugewinn im klinischen Alltag. Für intrahepatische Cholangiokarzinome verbessert die Kontrastmittelsonographie die Sicherheitswahrscheinlichkeit des Untersuchers die Läsion korrekt zu charakterisieren auf 94,4% (Xu, Lu et al. 2006).

Um ein genaueres Bild der vorliegenden Raumforderung zu erhalten, wird die Magnetresonanztomographie (MRT) als Goldstandard eingesetzt. Ein Cholangiokarzinom erscheint in T1 Wichtung hypointens und bei T2 gewichteten Bildern hyperintens. In Aufnahmen des Kontrastmittel-MRT's zeigen Cholangiokarzinome zunächst eine leichte periphere Anreicherung. Im Verlauf folgt eine mittige Anreicherung von Kontrastmittel im Tumor. Starke Anreicherung von Kontrastmittel im Tumorgewebe in der (delayed) venösen Phase weist auf ein ICC hin. Da aufgrund des hohen Gewebekontrasts alle beteiligten Strukturen, wie Gallengänge, Blutgefäße und Leberparenchym beurteilt werden können, ist die MRT-Untersuchung ein sehr gutes Mittel ein präoperatives Staging für Patienten mit Cholangiokarzinom durchzuführen (Manfredi, Barbaro et al. 2004).

Die Anwendung der Positronen-Emissionstomographie per CT (PET-CT) kann sinnvoll sein, um sowohl den Primärtumor, als auch Fernmetastasen auffindig zu machen. Die 2-Fluoro-2-desoxy-D-Glucose (FDG) PET ermöglicht dabei deren Identifikation. Das Verfahren detektiert Gewebe, welches einen erhöhten Glucosestoffwechsel aufweist. Dabei macht man sich zunutze, dass maligne Tumore einen erhöhten Glucosestoffwechsel aufweisen, der, verglichen zum umgebenden Gewebe, mit einer erhöhten Expressierung von Glucosetransportern und einer erhöhten Hexokinaseaktivität vergesellschaftet ist. ICC's können eine intensive Aufnahme von FDG zeigen und lassen sich im PET-CT nachweisen. Allerdings müssen nicht alle Läsionen zwangsläufig Kontrastmittel mehranreichern oder es

entziehen sich Läsionen der Darstellung. Man muss zur Kenntnis nehmen, dass das FDG PET durchaus geeignet ist, auch Fernmetastasen zu detektieren, allerdings bei hohem Kostenaufwand. Für das Staging von Patienten mit ICC kann dieses Verfahren also eine Rolle spielen (Kim, Yun et al. 2003).

Zusätzlich sollte immer ein extrahepatischer Primarius mittels einer Ösophagoduodenoskopie (ÖGD) und einer Coloskopie ausgeschlossen werden. In der Regel stellt sich die Tumormorphologie im CT/MRT typisch dar, sodass eine Biopsie des Tumorgewebes gerade wegen der Stichkanalkontamination entbehrlich ist.

## 2.5 Histopathologie

### 2.5.1 Anatomie der intrahepatischen Gallenwege

Die intrahepatischen Gallenwege beginnen als Canaliculi biliferi (Gallenkanälchen) zwischen benachbarten Leberepithelzellen. Die Hepatozyten stellen die epitheliale Auskleidung dieser Kanälchen dar. Die Gallenkanälchen setzen sich am Rand der Leberläppchen in kurze, von einschichtigem Epithel ausgekleidete Schaltstücke (Hering-Kanälchen) fort. Sie münden in Ductuli biliferi interlobulares, die zusammen mit den Gefäßen in den Periportalfeldern verlaufen. Diese interlobulären Gallenwege werden ebenfalls von einschichtigem Epithel ausgekleidet. Im weiteren Verlauf münden die Ductus biliferi interlobulares in den rechten und linken Ductus hepaticus. (Schiebler Anatomie 2007)

### 2.5.2 Pathologie

Das ICC stellt sich makroskopisch in solitären, grauweißen Herden dar. Teilweise, vor allem in fortgeschrittenen Stadien, erkennt man Satelliten. Typisch für das ICC ist, dass man mit bloßem Auge den hohen Bindegewebsanteil des Tumors sehen kann, wobei das umgebende Lebergewebe in weniger als 20% der Fälle zirrhotisch umgebaut ist. Hepatische Fibrose oder zystische Erweiterungen der Gallengänge in unmittelbarer Nähe zum Tumor können allerdings vorkommen. Bei Patienten mit PSC kann bei hilusnahen CC die makroskopische Differenzierung zwischen Fibrose und Karzinom erschwert sein. In diesem Fall ist eine

ausführliche histologische Untersuchung nötig, um eine korrekte Diagnose zu erhalten. Lange vorbestehende obstruktionsbedingte Cholestase führt häufig zu Cholangitis und begleitender Fibrose des Lebergewebes, was die Diagnosestellung ebenfalls erschweren kann. CC's infiltrieren seltener als HCC's portalvenöse Gefäße, metastasieren jedoch häufiger lymphogen und hämatogen in Lunge und Knochen, sowie Peritoneum. (Tannapfel und Wittekind 2001)

Cholangiokarzinome sind Adenokarzinome. Typischerweise weisen sie eine glanduläre Differenzierung aus kuboidalen epithelialen Zellgebilden auf, die Gallengangsepithelien morphologisch ähnlich sind und zumeist in ein bindegewebiges Tumorstroma eingebettet sind. CC sezernieren Muzin. Außerdem können solide Anteile vorkommen, die keine drüsige Struktur aufweisen. Häufig sind auch diffuse Abschnitte nachweisbar, die in das Bindegewebe eingebaut sind und makroskopisch als Satelliten imponieren können. Besonders die diffusen Anteile eines CC zeigen deutliche polymorphe Atypien und Mitosen. Es sind häufig Kernnukleolen nachweisbar.

In Bezug auf die Terminologie gilt die Empfehlung, ähnlich den Tumoren des Gastrointestinaltrakts die hochgradige Dysplasie dem Carcinoma in situ der Gallenwege gleichzusetzen. Die Dysplasie ist als intraepitheliale Neoplasie zu begreifen. Das Entartungsrisiko von intraepithelialen Neoplasien ist wesentlich höher als von normalem Gewebe. Diese Epithelveränderungen erfüllen somit die Kriterien einer präkanzerogenen Läsion. Dabei ist die Ausprägung von nukleären Atypien und die Anzahl von Mitosen entscheidend. Es ist anzunehmen, dass ein Karzinom der Gallengänge im Sinne einer Dysplasie-Karzinom-Sequenz entsteht. Dabei gilt eine Zeitdauer vom Auftreten der Dysplasie bis zur Manifestation eines Karzinoms von etwa 15 Jahren. (Tannapfel und Wittekind 2001)

## **2.6 Histomorphologie, Grading, Tumorklassifikation/Staging**

Das intrahepatische Cholangiokarzinom zeigt einige morphologische und histochemische Charakteristika. Es präsentiert vor allem ein tubulär, glanduläres Wachstumsmuster. Oft sezernieren Cholangiokarzinome Schleim. Galle hingegen wird sehr selten sezerniert, die sich bei Vorliegen als Gallethromben in den duktilären Tumorproliferaten manifestiert, jedoch

nicht in den Tumorzellen selbst. Gallesekretion zeichnet eher hepatozelluläre Karzinome aus (Wittekind 2006). Immunhistochemisch ist für Cholangiokarzinome meistens Zytokeratin 7 und 19 nachweisbar, was für eine biliäre Differenzierung spricht, jedoch nicht immer sicher eine pankreatische Differenzierung ausschliesst. Zytokeratin 7 und 19 werden auch während der malignen Transformation von Cholangiozyten exprimiert. Mit Hilfe eines polyklonalen Antikörpers gegen Carcino Embryonales Antigen (CEA) kann eine biliäre Differenzierung untermauert werden. Um Lebermetastasen von Adenokarzinomen des Gastrointestinaltrakts von einem primären CC abzugrenzen, kann ein positiver Nachweis von Zytokeratin 20 helfen ein CC zumindest unwahrscheinlich zu machen, da dieser Nachweis eher typisch für ein Kolon- oder Magenkarzinom ist (Tannapfel und Wittekind 2001).

Nach WHO-Klassifikation gilt für das ICC ein Drei-Stufen-Grading. Liegen unterschiedliche Differenzierungsgrade innerhalb eines Tumors vor, so gilt der geringste Differenzierungsgrad.

**G 1: gut differenziert**

**G 2: mäßiggradig differenziert**

**G3: gering differenziert**

Das Staging der Gallengangskarzinome erfolgt zunächst nach Größe und Ausdehnung des Tumors, nach Lymphknotenstatus und vorhandenen oder fehlenden Fernmetastasen gemäß dem TNM-System. Eine Stadieneinteilung, welche die TNM-Klassifikation in 6 Hauptgruppen (6. Edition) zusammenfasst, wird nach Vorgabe der Union internationale contre le cancer vorgenommen.

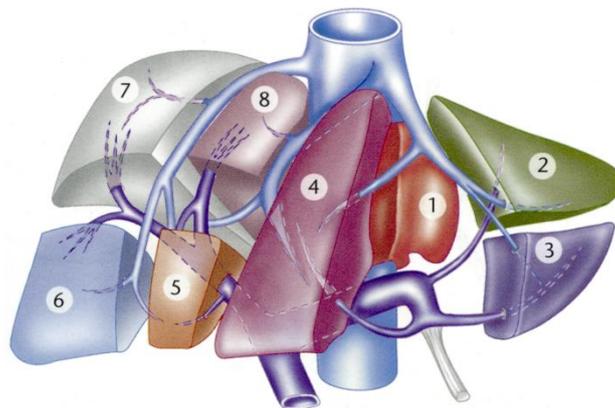
Tabelle 1: UICC/AJCC Einteilung des intrahepatischen Cholangiokarzinoms in der 6. Edition

UICC Stadium	Tumor	Lymphknoten	Metastasen
<b>I</b>	T1	N0	M0
<b>II</b>	T2	N0	M0
<b>IIIA</b>	T3	N0	M0
<b>IIIB</b>	T4	N0	M0
<b>IIIC</b>	Jedes T	N1	M0
<b>IV</b>	Jedes T	Jedes N	M1

**T1:** Solitärer Tumor ohne Gefäßinvasion. **T2:** solitärer Tumor mit Gefäßinvasion ODER multiple Tumore  $\leq 5\text{cm}$ . **T3:** Multiple Tumore  $> 5\text{cm}$  ODER Gefäßinvasion eines Pfortaderastes oder einer Lebervene. **T4:** Infiltration in ein Nachbarorgan außer Gallenblase oder Perforation des viszeralen Peritoneums.

## 2.7 Chirurgische Therapie

Abbildung 1 zeigt die schematische, aufgespreizte Darstellung der Leber. Die Verzweigung der Portalgefäße mit den dazwischenliegenden Lebervenen unterteilt die Leber in acht unabhängige Segmente. Die linke Leber wird von den Segmenten 2, 3 und 4 gebildet. Der rechte Leberanteil besteht aus den Segmenten 5, 6, 7 und 8. Segment 1 nimmt einen Sonderstatus ein, da seine Grenzen unscharf sind und von seinen Portalgefäßen her zur linken und rechten Leber gehört.

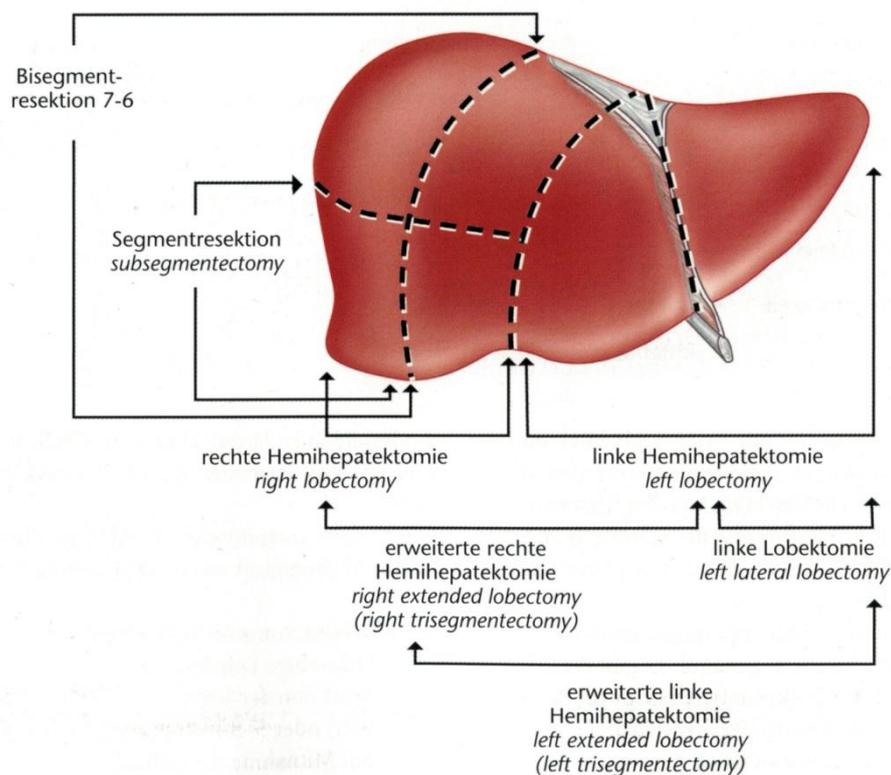


(Leberchirurgie, Castaing, Azoulay et al.)

Nur die vollständige operative Entfernung (R0-Resektion) des Tumorgewebes ist geeignet, um Patienten mit einem ICC potentiell heilen zu können. Die Resektion stellt das einzige Therapieverfahren dar, mit dem eine Heilung erreicht werden kann. Die chirurgische Therapie von intrahepatischen Cholangiokarzinomen richtet sich nach der segmentorientierten Resektion mit einem anzustrebenden Sicherheitsabstand von 10mm. Dabei unterscheidet man eine anatomisch segmentale Resektion von der atypischen

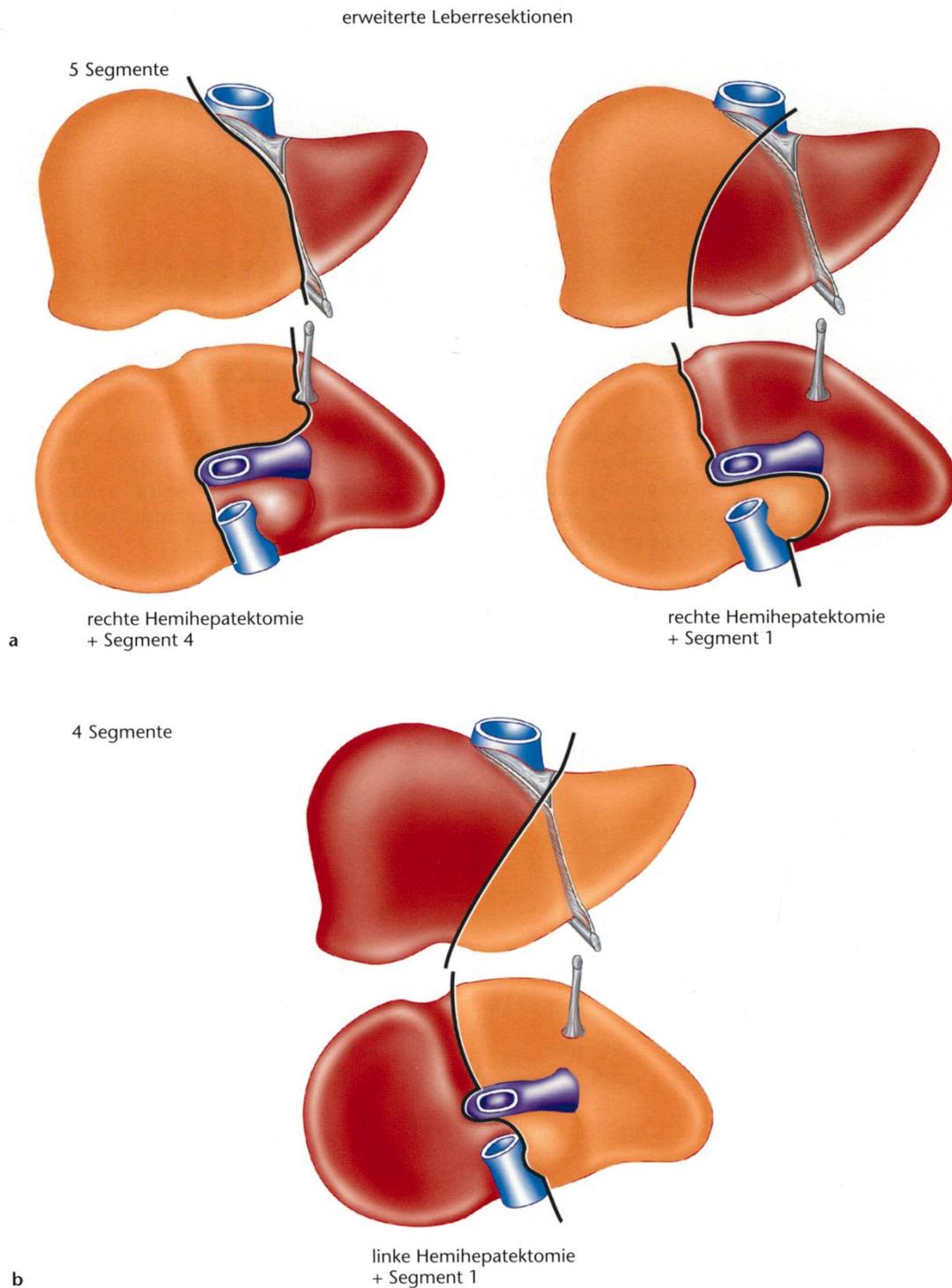
Leberteilresektion, die sich nicht an den anatomischen Segmentstrukturen der Leber orientiert. Bei den anatomischen Resektionen wird das Parenchym entweder in der Hauptgrenzspalte oder entlang der linken intersektorialen Fissur durchtrennt. Die Hemihepatektomie links beinhaltet die Resektion des linken (Segmente II-IV) Leberlappens. Die erweiterte Hemihepatektomie links beinhaltet zusätzlich die Segmente V und VIII bzw. Segment I. Bei der Hemihepatektomie rechts werden die Segmente V-VIII reseziert. Die erweiterte Hemihepatektomie rechts umfasst die Segmente IV-VIII, bzw. Segment I. Weiterhin zählt die Lobektomie links zu den anatomischen Resektionen, bei der die Segmente II und III entfernt werden.

Abb. 2: Anatomische Chirurgie: die unterschiedlichen Nomenklaturen der Hepatektomien



(Leberchirurgie, Castaing, Azoulay et al.)

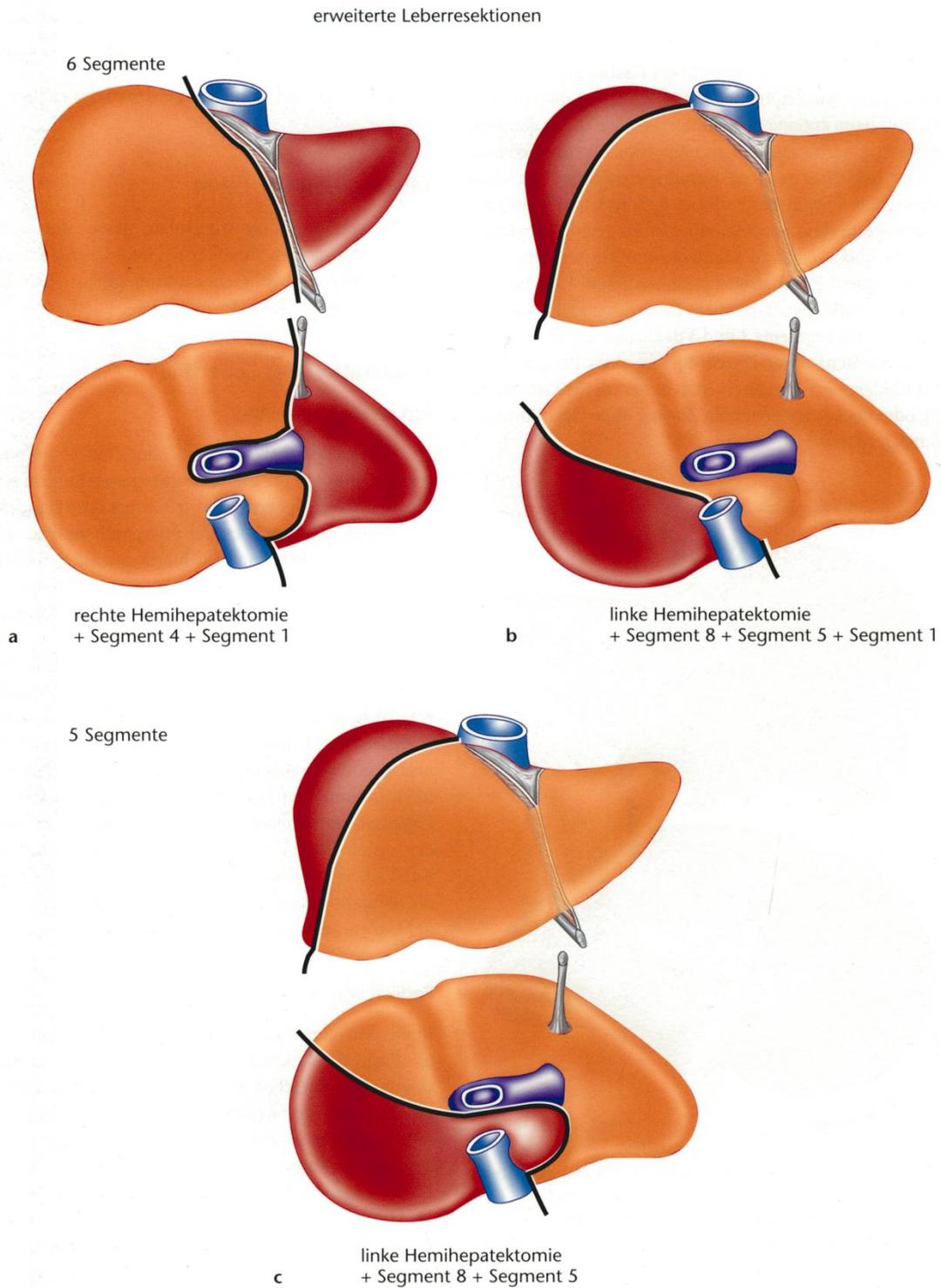
Abb. 3: Erweiterte Leberresektionen.



a: Erweiterte rechte Hemihepatektomie mit Einschluss von Segment 4 oder Segment 1

b: Erweiterte linke Hemihepatektomie mit Einschluss von Segment 1 (Leberchirurgie, Castaing, Azoulay et al.)

## Abb 4: Erweiterte Leberresektionen



- a: Erweiterte rechte Hemihepatektomie mit Einschluss von Segment 4 und 1
- b: Erweiterte linke Hemihepatektomie mit Einschluss von Segment 1, 5 und 8
- c: Erweiterte linke Hemihepatektomie mit Einschluss von Segment 5 und 8  
(Leberchirurgie, Castaing, Azoulay et al.)

Unter onkologischen Gesichtspunkten der kontinuierlicher Tumorausbreitung und Bildung von intrahepatischen Satelliten stellt eine Resektion, die sich an anatomischen Grenzflächen orientiert, ein sicheres Mittel dar eine möglichst radikale Entfernung des Tumors, mit vertretbarem Risiko, durchzuführen. Dabei sollte so viel Gewebe entnommen werden wie nötig ist, um einen tumorfreien Resektionsrand sicherzustellen, das prospektive Restlebergewebe darf dabei jedoch nicht in einen unnötig geringen Risikobereich gelangen.

Es ergeben sich weitere Indikationen, atypische Leberresektionen durchzuführen. Im Wesentlichen gehören dazu die Gewinnung von Tumorgewebe zu diagnostischen Zwecken bei eindeutiger R2-Situation, die erneute Resektion bei einem Tumorrezidiv und die zusätzliche kontralaterale Exzision bei z.B. einer rechtsseitigen Hemihepatektomie mit Läsionen der Gegenseite. Atypische Resektionen beinhalten eher das Risiko chirurgischer Komplikationen (z.B. Galleleck), da sie sich nicht an den chirurgisch, anatomischen Segmenten orientieren. Große atypische Resektionen stellen in der Regel eine Kombination aus anatomischen und atypischen Resektionen dar. Aus diesem Grund kann die Resektionsebene mittels intraoperativer Sonographie bestimmt und im Operationsverlauf kontrolliert werden. Da die R0-Resektion in der Regel mit einer günstigeren Prognose einhergeht und für die Therapie des ICC keine anderen kurativen Verfahren als die Resektion vorliegen, wird intraoperativ versucht, die Grenzen des Eingriffs so stark wie möglich zu erweitern, um kein Tumorgewebe zu belassen (Scheele 2001).

Leider kann nur ein geringer Anteil der Patienten einer potentiell kurativen R0-Resektion zugeführt werden, da bei Diagnosestellung häufig lokoregionale Metastasen in der Leber oder den Lymphknoten vorliegen.

In der Literatur finden sich unterschiedliche Angaben in Bezug auf die Überlebensraten von Patienten mit intrahepatischem Cholangiokarzinom. Dort werden für das 1-Jahres-Gesamtüberleben 35%-86%, für das 3-Jahres-Gesamtüberleben 20%-52% und für das 5-Jahres-Gesamtüberleben 20%-40% angegeben. Das 5-Jahres-Rezidiv-freie Überleben beträgt bis zu 41% nach kurativer R0-Resektion. Die mittlere Überlebensdauer beläuft sich auf 12-37,4 Monate (Morise, Sugioka et al. 2010). Es wird der Stellenwert der R0-Resektion betont, da in einer anderen Studie für 44 Patienten (R0) 5-Jahres-Überlebensraten von 63% und eine mittlere Überlebensdauer von 80 Monaten erreicht werden konnte (DeOliveira, Cunningham et al. 2007).

Wenn man die chirurgische Therapie mit der nicht-chirurgischen vergleicht, liegt das 5-Jahres-Überleben ohne Resektion bei 0% und die mittlere Überlebensdauer bei 7 Monaten. Dem gegenüber steht in der Untersuchung von Nakeeb ein 5-Jahres-Überleben von 44% und ein mittleres Überleben von 26 Monaten für Patienten, die erfolgreich einer R0 reseziert werden konnten. Es liegt also ein deutlicher Überlebensvorteil für Patienten vor, die sich einer kurativen Resektion unterziehen (Nakeeb, Pitt et al. 1996).

Entscheidend von Bedeutung ist dabei der Zustand des Resektionsrandes als unabhängiger signifikanter Indikator für das Überleben. Der tumorfreie Resektionsrand ist mit deutlich besserem Outcome für den Patienten verbunden. Dabei wird eine 5-Jahres-Überlebensrate für Patienten mit R0-Resektion und R1-Resektion von 38% und 14% angegeben. Diese Zahlen deuten auf längeres Überleben für Patienten mit R0-Resektion hin (Nakagohri, Kinoshita et al. 2008).

Es gilt allerdings keinesfalls als sicher, dass sich für Patienten mit Gefäßinvasion, die sich einer Resektion von Teilen der Pfortader oder Teilen der A. hepatica unterziehen, ein Überlebensvorteil ergibt. Die R0-Resektion mag durch die erweiterten chirurgischen Maßnahmen erreicht werden, doch ist davon auszugehen, dass eine Gefäßinfiltration mit hämatogener Metastasierung einhergeht. Es wird von 12 ICC Patienten mit Resektion der Pfortader bei Gefäßinfiltration berichtet. Die Rezidivrate dieser Patienten ist trotz ausgedehnter Resektion wesentlich höher als für die Vergleichsgruppe ohne Gefäßinfiltration. Die 5-Jahres-Überlebensrate der Gruppe ohne Gefäßinfiltration liegt bei 30%, dem gegenüber stehen 10% für die Gruppe mit Pfortaderresektion. Die 1-Jahres-Mortalität ist für Patienten mit Gefäßinfiltration wesentlich höher als für Patienten ohne Gefäßinfiltration. Folglich scheint die ausgedehnte Resektion von tumorinfiltrierten Gefäßen wie der Pfortader keine Verbesserung der chirurgischen Therapie zu sein und bietet keinen Überlebensvorteil für Patienten mit fortgeschrittenem Tumorstadium (Yamamoto, Takasaki et al. 1999).

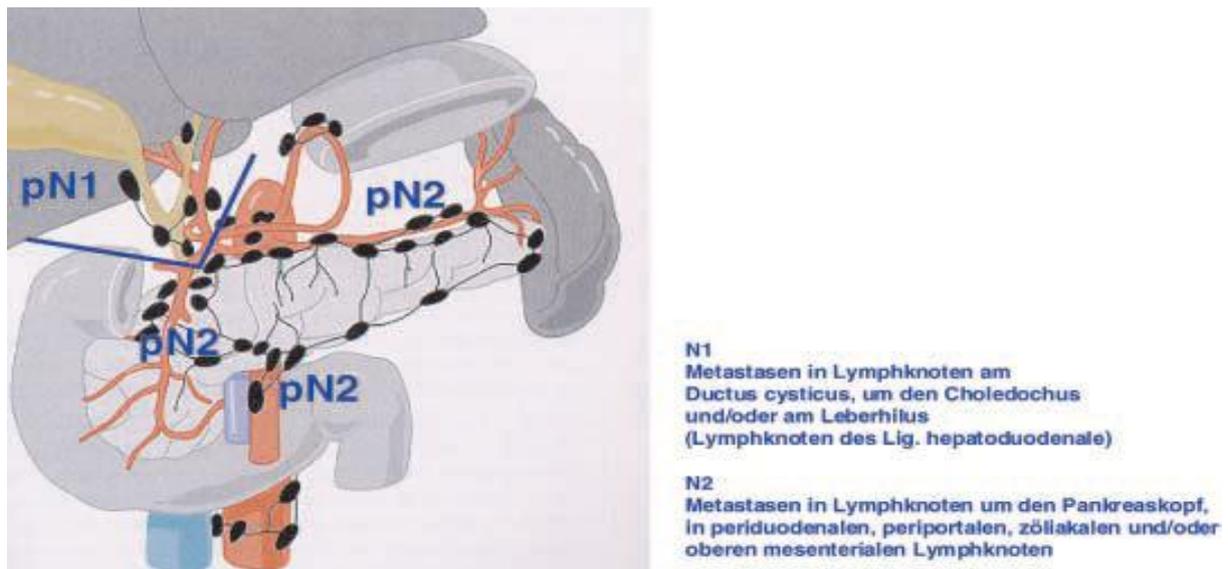
Zusammenfassend gelten eine Infiltration von Lymphknoten, eine R1-Resektion, multilokuläres Tumorwachstum, Gefäßinvasion, Tumorgröße, kapsuläre Invasion und ein hohes CA 19-9 als Indikatoren für eine schlechte Prognose. In einer Untersuchung an 33 Patienten beträgt die Rezidivrate nach 12,4 Monaten 61%. Gefolgt von Knochen, Lymphknoten und der Lunge war dabei die Leber der häufigste Ort der Rezidivlokalisation.

Die Rezidivlokalisierung von Patienten mit ICC nach R0-Resektion wird von Miwa, Miyagawa et al. untersucht. Als häufigste Lokalisation geben sie mit 74,1% die Leber selbst an, gefolgt von peritonealer Aussaat mit 22,2%. Seltene Rezidivlokalisationen sind Knochen mit 11,1%, Haut mit 7,4% und Lunge mit 3,7%. Alle Patienten, die ein intrahepatisches Rezidiv entwickelten, zeigen fortgeschrittene Tumorstadien mit initialem CA 19-9 >37 U/ml, Tumorgröße >4,5 cm und Lymphknoteninfiltration vor der Hepatektomie. Alle 7 Patienten mit präoperativem Ikterus hatten ein intrahepatisches Rezidiv (Miwa, Miyagawa et al. 2006).

Die mittlere Dauer ein Rezidiv zu entwickeln, wird für Patienten, die sich einer kurativen Resektion unterzogen haben mit 12,4 Monaten angegeben (Weber, Jarnagin et al. 2001).

Es wird derzeit kontrovers diskutiert, ob die ausgedehnte Lymphadenektomie bei Patienten mit Lymphknotenmetastasen einen Überlebensvorteil bietet. Obwohl sich in den letzten Jahren die Kombination aus Hepatektomie und ausgedehnter Lymphadenektomie für ICC als Standard Operationsverfahren entwickelt hat, findet dieses jedoch nicht in allen Zentren Anwendung. Alternativ wird eine selektive Lymphadenektomie durchgeführt, bei der verdächtige Lymphknoten entfernt werden und per Schnellschnitt durch den Pathologen begutachtet werden. Es gibt zurzeit keine evidenzbasierten Daten, die die Effektivität der ausgedehnten Lymphadenektomie beweisen. Es wurden von Uchiyama, Yamamoto et al. 341 Patienten analysiert, die sich einer Hepatektomie unterzogen haben. Bei 111 Patienten bestand präoperativ kein Anzeichen für eine Invasion der Lymphknoten, weshalb keine Lymphadenektomie indiziert war. Bei 228 Patienten ist eine ausgedehnte Lymphadenektomie durchgeführt worden. Es wurden die Lymphknoten des Ligamentum duodenale, die Lymphknoten entlang der Arteria hepatica propria und pankreatische Lymphknoten entnommen. Pathologische Lymphknoten stellten sich als signifikanter Faktor für das Überleben dar. Patienten, die sich einer ausgedehnten Lymphadenektomie über das Ligamentum hepatoduodenale hinaus unterziehen, haben eine mittlere Überlebensdauer von 12,2 Monaten. 139 Patienten mit positivem Lymphknotenbefall zeigten 3-, bzw. 5-Jahresüberlebensraten von 13% und 7%. 141 Patienten in der Gruppe ohne Lymphknotenbeteiligung zeigte mit 3-, und 5-Jahresüberlebensraten von 53% und 46% ein signifikant besseres Überleben ( $p < 0,001$ ) (Uchiyama, Yamamoto et al. 2010).

Abbildung 2: Lokalisation von Lymphknotenmetastasen (Tannapfel und Wittekind 2001)



Die Errechnung der ‚lymph node ratio‘ (LNR) kann ein geeignetes Mittel sein, um das Outcome für ICC Patienten mit positiven Lymphknoten einzuschätzen. Als lymph node ratio bezeichnet man dabei das Verhältnis von positiven Lymphknoten zu entnommenen Lymphknoten. Die LNR hat sich als prognostischer Faktor für Ösophagus-, Magen-, Kolorektal- und Pankreas-Karzinome erwiesen. Sie erlaubt eine Aussage darüber zu treffen, welchen Vorhersagewert die Lymphknotenmetastasen für den Krankheitsverlauf haben werden, wenn einige der entnommenen Lymphknoten keine Tumorbeteiligung zeigen.

Im Falle des ICC differenzieren die internationalen Staging Systeme UICC (International Union against Cancer 6.Edition) und AJCC (American Joint Committee on Cancer 6.Edition) lediglich zwischen positivem und negativem Lymphknotenstatus. Eine Untersuchung von Tamandl, Kaczirek et al. ergibt allerdings, dass eine Entnahme vieler Lymphknoten das Rezidiv-freie Überleben nicht verlängert. Bei Patienten mit positiven Lymphknoten ist eine erhöhte Anzahl von infiltrierten Lymphknoten mit kürzerem Überleben und früherem Rezidiv verbunden. Patienten mit hoher LNR haben eine verminderte Prognose in Bezug auf Überlebenszeit und Rezidiv. Eine LNR > 0,2 ist mit einer schlechten Prognose verbunden. So zeigen Patienten mit einer LNR von 0 eine mittlere Überlebensdauer von 33,6 Monaten, wohingegen Patienten mit einer LNR bis 0,2 eine mittlere Überlebensdauer von 31,2 Monaten, Patienten mit einer LNR >0,2 jedoch nur noch eine mittlere Überlebensdauer von 10,4 Monaten aufweisen (Tamandl, Kaczirek et al. 2009).

Die Indikation zur Leberresektion bei Patienten, die bereits bei Diagnosestellung intrahepatische Satelliten aufweisen, sollte zurückhaltend gestellt werden. In der Untersuchung von Nakagohri, Kinoshita et al. zeigen sich intrahepatische Metastasen als unabhängiger Prädiktor für kürzeres Überleben. Kein Patient mit kurativer Resektion bei intrahepatischen Metastasen lebt in dieser Untersuchung länger als 10 Monate (Nakagohri, Kinoshita et al. 2008). Im Vergleich zu oben genannten 7 Monaten Überlebenszeit von Patienten, die sich keiner Resektion unterziehen, ist die aggressive Resektion für Patienten mit intrahepatischen Metastasen also nur mit einem geringen Überlebensvorteil verbunden.

Zusammenfassend ist für das ICC die chirurgische Therapie das einzige kurative Verfahren, bei dem die 5-Jahres-Überlebensrate bei rund 30% und das mittlere Gesamtüberleben bei 2-3 Jahren liegt. (Morise, Sugioka et al. 2010)

## 2.8 Palliative Therapie

Da das intrahepatische Cholangiokarzinom häufig erst im fortgeschrittenen Stadium ernsthafte Symptome verursacht, liegt bei Diagnosestellung in einer Reihe der Fälle ein inoperabler Tumor vor. Dennoch gibt es keine allgemein anerkannte Therapie für inoperable ICC. Das mag zum einen daran liegen, dass bisher kein nennenswerter Überlebensvorteil durch die zurzeit angewandten Chemotherapie-Regime erzielt werden konnte. Zum anderen mangelt es an alternativen Therapieverfahren. Denn auch die palliative Resektion in Kombination mit Chemotherapie konnte sich trotz teilweise guter Ergebnisse bisher nicht nachhaltig durchsetzen.

Die gängigen Chemotherapeutika sind zurzeit die Zytostatika Gemcitabin, Cisplatin und 5-Fluorouracil (5-FU). Gemcitabin wird als Monotherapie oder als Kombinationstherapie in Verbindung mit Cisplatin oder 5-FU angewendet. Die zytostatische Wirkung von Gemcitabin beruht auf dem Einbau des Wirkstoffs Gemcitabintriphosphat an Stelle des Nukleosids Cytidin in die DNA. Die DNA-Synthese wird unterbrochen und es kommt zur Apoptose der Zelle. Um die Effektivität der Chemotherapie zu erhöhen, kann eine Kombination mit Cisplatin erfolgen. Cisplatin wirkt vor allem durch Querverknüpfung von DNA-Strängen. Dabei reagiert das elektrophile Cisplatin bevorzugt mit den Nukleinbasen Guanin und

Adenin. Da auch die Mechanismen der Zellreparatur gehemmt werden, kommt es ebenfalls zur Apoptose der Zellen. Der Wirkmechanismus von 5-FU beruht auf der molekularen Strukturähnlichkeit von Fluorouracil mit den Pyrimidinbasen Cytosin und Thymin beziehungsweise Uracil. Es kommt zum Einbau von 5-FU anstatt der Nukleotidbasen in die DNA, welches das Wachstum hemmt.

Es liegen keine Evidenz-basierten Daten für die Effektivität der Chemotherapie für Patienten mit ICC vor. Studien, die die Wirksamkeit der Chemotherapie untersuchen, schließen auch extrahepatische Cholangiokarzinome ein und sind daher isoliert betrachtet für das ICC nur eingeschränkt Aussagekräftig.

In einer Übersichtsarbeit beschreiben Morise, Sugioka et al. die Wirksamkeit verschiedener Chemotherapieregime. Seit 1999 wird Gemcitabin als Monotherapie bei inoperablen Gallengangskarzinomen eingesetzt. Die Ansprechrate variiert von 0% bis 36%. Die Überlebensdauer liegt zwischen 4,6 und 14 Monaten. In Kombination mit Cisplatin steigt die Ansprechrate auf 28%-38%, die Überlebensdauer steigt auf 8,4-15,4 Monate. Palliative Chemotherapie mit dem Wirkstoff 5-FU (+ Folsäure) hat die Überlebensdauer von 2 Monaten ohne Chemotherapie auf 6,5 Monate mit Chemotherapie erhöht. Hier konnte sogar ein signifikanter Unterschied in der Bewertung der Verbesserung der Lebensqualität gezeigt werden. Gruppe mit Chemotherapie 36% vs. Gruppe ohne Chemotherapie 10%. Die Ansprechrate von 5-FU liegt bei 4-37%. Andere Studien nennen eine mittlere Überlebensdauer von 6-14,8 Monaten, wenn 5-FU als Monotherapie eingesetzt wird. Es konnte allerdings hierbei kein Überlebensvorteil gegenüber der begleitenden palliativen Therapie ohne Chemotherapie beschrieben werden. Zusammenfassend liegt die Ansprechrate für alle Substanzen bei ca. 30%. Es wird durch Chemotherapie eine Überlebensdauer von ca. 1 Jahr erreicht, was durchschnittlich einem Überlebensvorteil von ca. 5 Monaten gegenüber palliativer Behandlung entspricht. (Morise, Sugioka et al. 2010)

### 3. Patienten und Methoden

#### 3.1 Patientencharakteristika: Ein- und Ausschlusskriterien für die retrospektive Analyse

Für die retrospektive Untersuchung wurden zunächst 281 Patienten, die zwischen 1996 und 2009 mit der ICD-10-Kodierung C22.1 für intrahepatisches Cholangiokarzinom und den ICD-10-Kodierungen C22.7 und C22.9 für andere Gallenwegserkrankungen anhand der histologischen Begutachtung, des Operationsberichtes und des Entlassungsbriefes auf die Diagnose Intrahepatisches Cholangiokarzinom hin überprüft.

In einem ersten „Revisionschritt“ erfolgte der Ausschluss von 205 Patienten, bei denen kein intrahepatisches Cholangiokarzinom vorlag. Dabei galten folgende Ausschlusskriterien:

- Lokalisation des Tumors: Klatskin-Tumore und weiter distal gelegene Cholangiokarzinome
- Vorliegen eines anderen Primärtumors (z.B. intestinale Tumore) mit hepatischen Metastasen
- Patienten mit einer positiven Anamnese für ein vorangegangenes Malignom ohne positive Histologie für ein Gallengangskarzinom

Die verbleibenden 76 Patienten wurden in die retrospektive Studie aufgenommen, für die folgende Einschlusskriterien galten:

- Intrahepatisch Lokalisation des Tumors
- Histologische Bestätigung für ein Adenokarzinom mit ggf. ergänzender immunhistochemischer Markerkonstellation, welche vereinbar mit der Diagnose eines Cholangiokarzinoms ist.

Die mediane Nachbeobachtungszeit beläuft sich auf 26,6 Monate (Range 0,97 – 161,4 Monate).

### 3.2 Datenquelle

Für die 76 Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllten, fand die Datenerhebung größtenteils anhand der Patientenakten aus den entsprechenden Zentralarchiven statt, bzw. wurde auch durch elektronische Archive und durch Informationen aus der hepatobiliären Ambulanz ergänzt.

Weiterhin wurden mittels eines standardisierten Fragebogens über die Hausärzte gezielt Informationen über den weiteren Verlauf eingeholt. Hier wurde um Informationen zu Rezidiv (inkl. Lokalisation), Chemotherapie und eventuellem Todesdatum (mit Todesursache) gebeten.

Um Datenlücken zu schließen, erfolgte in Einzelfällen über die entsprechenden Standesämter eine schriftliche Anfrage in Bezug auf das Überleben einiger Patienten.

### 3.3 Parameter der Datenerhebung

- Geschlecht, Alter bei Diagnose/Therapie, Behandlungsdatum
- Operationsverfahren
- Resektionsergebnis (Beurteilung durch Operateur und durch Pathologen)
- Mindestresektionsabstand
- Staging mittels TNM-Klassifikation nach UICC 6. Edition inklusive Grading
- Anzahl der untersuchten Lymphknoten
- Lymphangiosis/Perineuralinfiltration/Gefäßinfiltration
- Klinisches Tumorstaging
- Morbidität/Komplikation post-OP
- Tumormarker CA 19-9 und CEA
- Rezidiv mit Zeitpunkt
- Chemotherapie
- Gesamtüberleben

### 3.4 Statistische Auswertungen

Die statistische Auswertung erfolgt unter Zuhilfenahme der Excel- (Microsoft, Mountain View, CA, USA) sowie der SPSS- (SPSS Worldwide, Chicago, IL, USA) Software Vers. 20.0. Die

vergleichende Analyse des Patientenüberlebens wird nach der Kaplan-Meier-Methode berechnet, wobei die statistische Signifikanz mit dem Log-Rank-Test ermittelt wird. Die Univarianz-Multivarianzanalyse erfolgt nach der COX-Regressionsanalyse. p-Werte kleiner 0,05 werden als statistisch signifikant angegeben. Die statistische Auswertung der erhobenen Daten erfolgte durch die medistat GmbH, Geibelallee 12, 24116 Kiel.

## **4. Ergebnisse**

### **4.1 Einleitung**

Insgesamt sind 76 Patienten in unsere Studie aufgenommen worden, von denen die erhobenen Daten analysiert werden. Dabei erfüllen alle Patienten bei positiver Histologie eines Adenokarzinoms vereinbar mit einem primären Cholangiokarzinom, sowie intrahepatischer Lokalisation beide Einschlußkriterien.

#### **4.1.1 Demographie**

Die Geschlechterverteilung beträgt 37 weibliche (48,7%) und 39 männliche (51,3%) Patienten. Das mediane Alter bei Diagnosestellung liegt bei 65 Jahren (Range: 34 – 88 Jahre). Männliche Patienten sind im Median 65 Jahre alt (Range: 43-88). Frauen sind im Median 64,5 alt. (Range: 46-84)

### **4.2 Diagnostik**

#### **4.2.1 Tumormarker bei Diagnosestellung**

Die Tumormarker CA 19-9 und CEA sind als Parameter der Datenerhebung aufgenommen worden. Die Analyse dieser Marker findet Beachtung, um sie auf ihre Aussagekraft hin zu überprüfen.

Tabelle 2 stellt die statistische Verteilung (Mittelwert, Median etc.) der präoperativen Tumormarker CA 19-9 und CEA bei Patienten mit ICC, berechnet nach der COX-Regressionsanalyse, dar. Der mediane Wert des CA 19-9 ist mit 69,5 U/ml (Range 0,6 –

89310) 1,88-fach gegenüber dem Normwert erhöht. Der mediane Wert des CEA liegt mit 2,8 µg/l noch unterhalb des Normwertes.

Tabelle 2: Tumormarker bei Diagnosestellung

	CA 19-9 (U/ml)	CEA (µg/l)
<b>Anzahl</b>	60	55
<b>Mittelwert</b>	3493,6	111,3
<b>Standardabweichung</b>	12005,4	701,7
<b>Median</b>	69,5	2,8
<b>Minimum</b>	0,6	0,5
<b>Maximum</b>	89310	5212

Es konnte für 39 Patienten ein CA 19-9 Wert oberhalb des Normwertes von 37 U/ml festgestellt werden. Da der präoperative CEA-Wert in unserer Untersuchung im Median nicht erhöht gewesen ist, wurde von einer weiteren Analyse in Bezug auf Sensitivität und Spezifität abgesehen, da kein weiterer Nutzen davon zu erwarten ist.

#### 4.2.2 Sensitivität und Spezifität des Tumormarkers CA 19-9

Es ist ein Zusammenhang zwischen Höhe des Tumormarkers CA 19-9 und dessen Wertigkeit als prognostischem Faktor geprüft worden. Dazu ist die jeweilige Spezifität und Sensitivität in Bezug auf die Höhe des Tumormarkers berechnet worden. Diese Analyse ergab eine bei einem CA 19-9 Cut-off-Level von 92,65 U/ml eine gleichzeitig maximale Sensitivität von 56,1% und Spezifität von 81,2%.

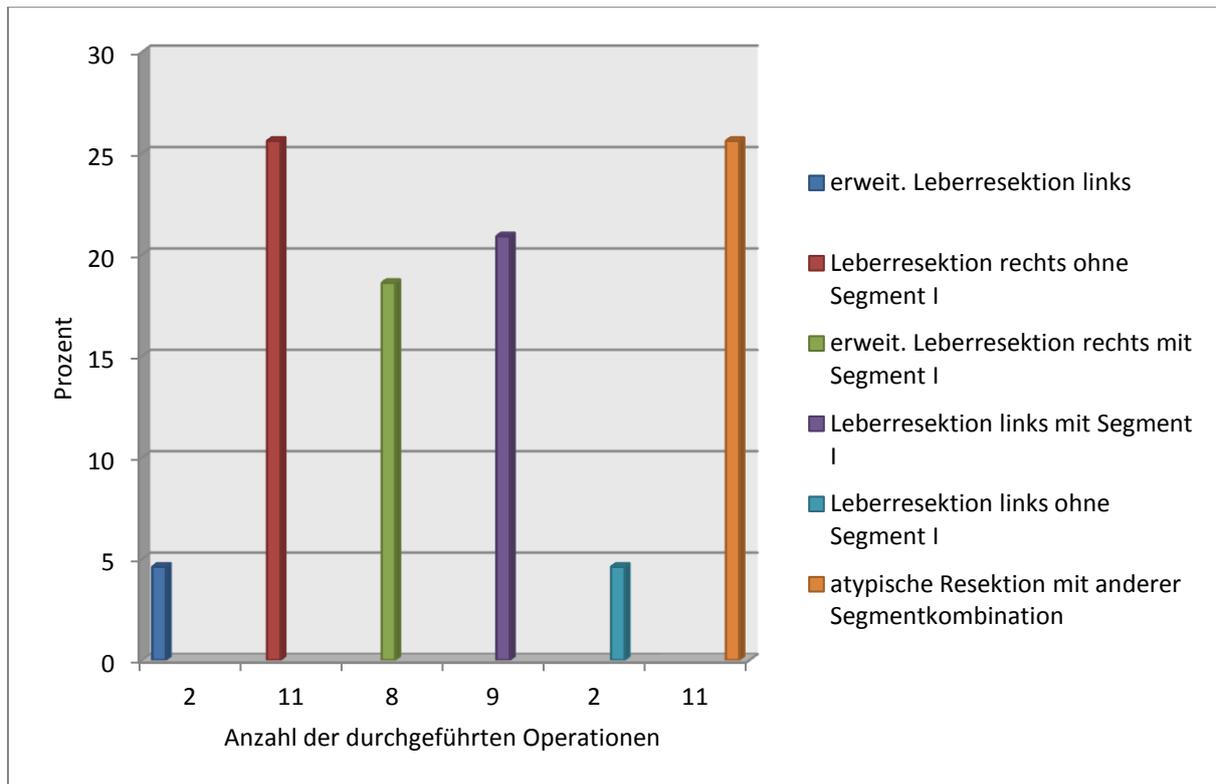
### 4.3 Chirurgische Therapie

#### 4.3.1 kurativ intendierte Resektion

Von insgesamt 76 Patienten mit einem intrahepatischen Cholangiokarzinom konnten 43 Patienten (57%) kurativ (R0) operiert werden. Das durchschnittliche Alter dieser Gruppe betrug 62,6 Jahre. Es kamen zur Erzielung von kurativen Resektionen sechs verschiedene Resektionsverfahren zum Einsatz. Neben der Leberresektion rechts (Segmente IV-VIII oder Segmente V-VIII) und der erweiterten Leberresektion rechts (Segmente I, IV-VIII) kamen

dabei die Leberresektion links (Segmente I-IV), die Leberresektion links ohne Segment I (Segment II,III oder II-IV) und die erweiterte Leberresektion links (Segmente I-IV, V, VIII) vor. Die alleinige atypische Resektion oder mit anderer Segmentkombination war ebenfalls ein häufig durchgeführtes Verfahren (siehe Diagramm 1).

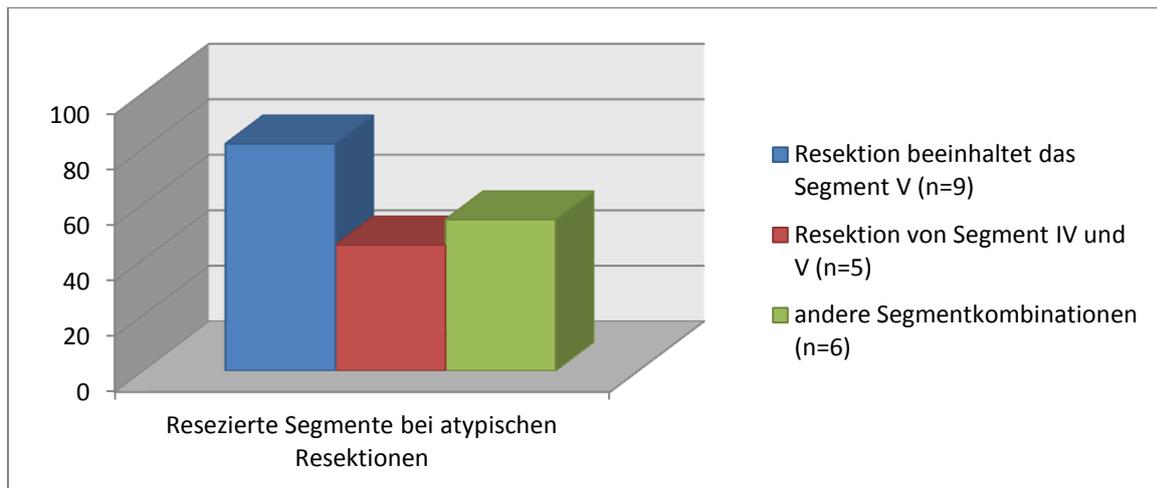
Diagramm 1: eingesetzte kurative Operationsverfahren



Bei der Mehrzahl der 43 Patienten wurde entweder eine Leberresektion rechts (n=11, 25,6%) oder eine atypische Leberresektion durchgeführt (n=11, 25,6%). Die erweiterte Leberresektion rechts wurde bei 8 Patienten (18,6%) durchgeführt. Eine Leberresektion links ohne Segment I erhielten 9 Patienten (20,9%). Jeweils 2 Patienten (4,6%) sind per Leberresektion links ohne Segment I und per erweiterter Leberresektion links operativ behandelt worden.

Die Analyse der Segmentkombinationen, die bei den atypischen Resektionen (n=11) entfernt worden sind, ist in Diagramm 2 dargestellt.

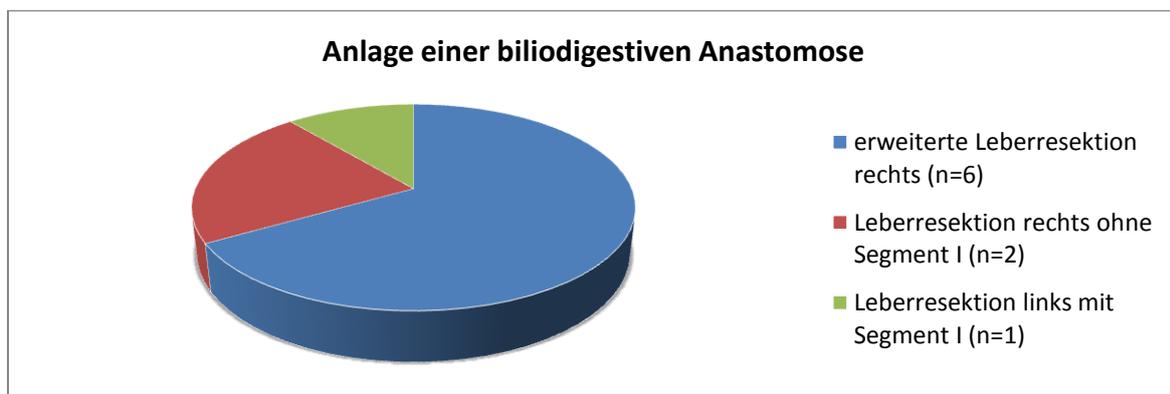
Diagramm 2: resezierte Segmente bei atypischen Resektionen



Die häufigste Segmentkombination mit 45,5% (n=5) war die Entfernung von Segment IV und V en bloc. In der Spalte „andere Segmentkombination“ kamen verschiedene Kombinationen wie die Entfernung von Segment VI und VII, oder V und VI zum Einsatz. Bei den atypischen Resektionen ist in der Mehrzahl der Fälle das Segment V beteiligt, sei es in Kombination mit der Resektion eines zweiten Segments oder als alleinige Segmententfernung.

Bei 9 Patienten war eine Teilentfernung der zentralen Gallengänge mit Anlage einer biliodigestiven Anastomose notwendig.

Diagramm 3: Anlage einer biliodigestiven Anastomose und Y-Roux-Rekonstruktion einschließlich zentraler Gallengänge



Bei 6 der 9 Patienten, bei denen durch die ausgedehnte Tumorentfernung eine Y-Roux-Rekonstruktion und die Anlage einer biliodigestiven Anastomose nötig war, erfolgte die erweiterte Leberresektion rechts (Segmente I, IV-VIII). So war bei insgesamt 8 durchgeführten erweiterten Rechtsresektionen 6-mal die Anlage einer biliodigestiven

Anastomose und einer Y-Roux-Rekonstruktion notwendig. Lediglich 2 erweiterte Rechtsresektionen konnten unter Erhalt der Gallengänge erfolgen. Bei 2 weiteren Patienten wurde die Tumorentfernung mit einer Hemihepatektomie rechts (Segm. V-VIII) mit Teilentfernung der Gallengänge durchgeführt, 1 Patient erhielt eine Leberresektion links (Segmente I-IV) mit Teilentfernung der Gallengänge.

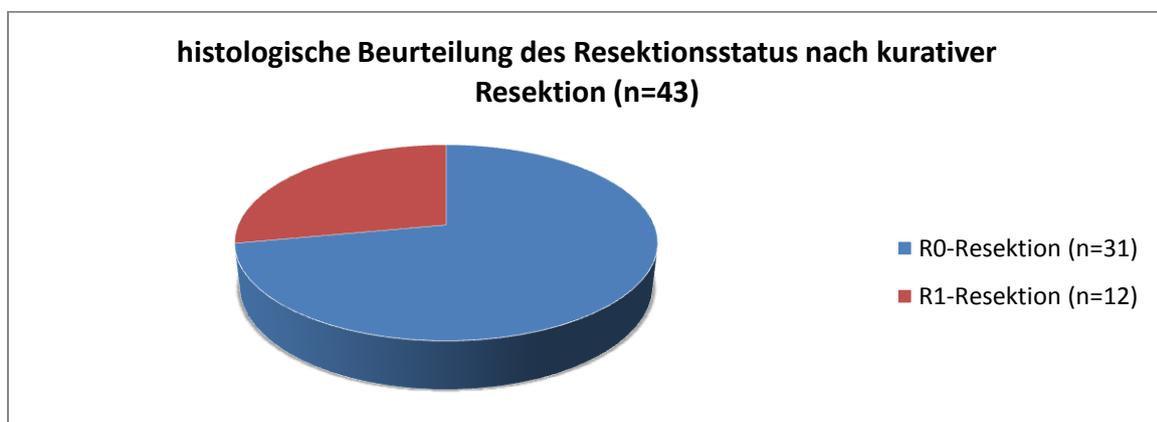
#### 4.4 Analyse des Resektionsstatus

##### 4.4.1 Einleitung

Von den 76 Patienten der Untersuchung sind 67 operativ behandelt worden. 43 dieser Patienten sind in kurativer Intention reseziert worden. Wiederum 31 der 43 Patienten (72%) galten dabei histologisch gesichert als R0-Resektion, welche als prognostischer Wert für das Langzeitüberleben angesehen wird. 12 Patienten sind mit R1-Status beurteilt worden (siehe Diagramm 4).

24 Operationen konnten aufgrund massiver Tumorausdehnung nicht erfolgreich in kurativer Intention durchgeführt werden und mussten als explorative Laparotomie beendet werden. Diese Patienten wurden mit R2-Status eingestuft. Für 9 Patienten kam keine kurativ intendierte Therapie in Frage, da bereits mit Hilfe von bildgebenden Verfahren wie der Computertomographie eine Resektion als Behandlungsoption ausgeschlossen werden konnte.

Diagramm 4: Resektionsstatus nach kurativer Resektion

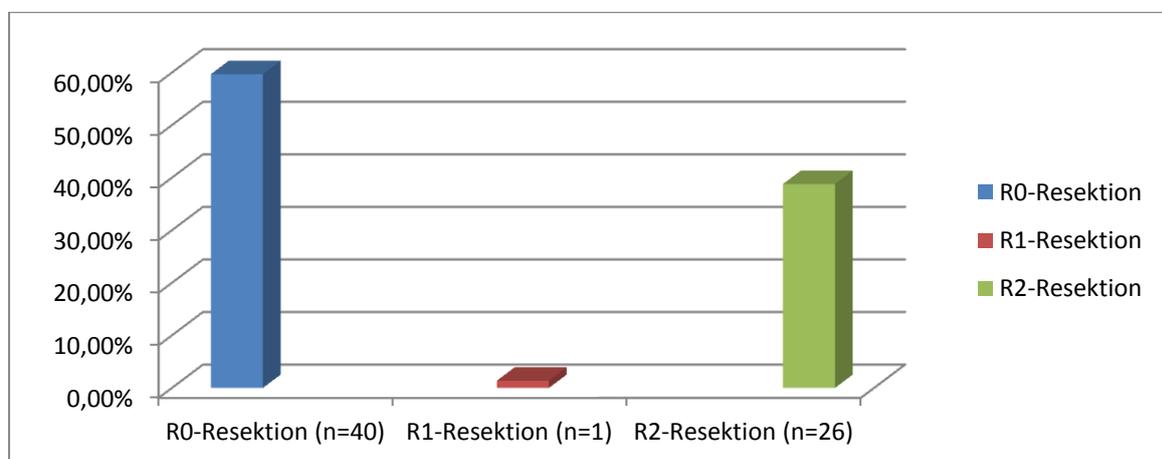


#### 4.4.2 Beurteilung durch den Operateur

Es erfolgte die Aufnahme des erhobenen Resektionsstatus sowohl durch den Operateur, als auch durch das Institut für Pathologie. Dabei galt für den Operateur vor allem der makroskopisch vollständig entfernte Tumor als Kriterium für einen R0-Status. Ein R1-Status wurde vergeben bei Patienten, die zwar in kurativer Absicht operiert worden sind, bei denen jedoch intraoperativ möglicherweise Tumorreste verblieben sind. Einen R2-Status erhielten Patienten, bei denen intraoperativ eine Kontraindikation zur Resektion gestellt werden musste und somit keine vollständige Tumorentfernung möglich war (siehe Kap. 4.6). Insgesamt konnte für 67 Patienten ein Resektionsstatus durch den Chirurgen festgelegt werden.

Das jeweils zum Institut für Pathologie gesandte Operationsmaterial, welches meist einem Leberteileresektat entsprach, ist auf den Resektionsrand hin untersucht worden. Dabei galt für einen R0-Status ein vollständig tumorfreier Resektionsrand als obligat. Der R1-Status wurde für Patienten mit nicht tumorfreiem Resektionsrand vergeben. Ein R2-Status ist durch das Institut für Pathologie bei keinem unserer Patienten vergeben worden.

Diagramm 5: Beurteilung des Resektionsergebnisses durch den Operateur

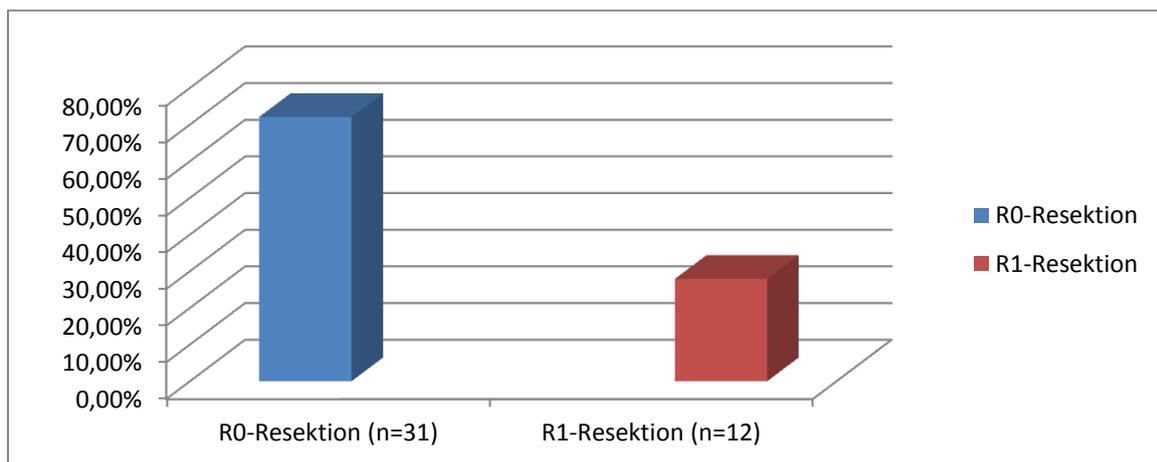


Von 67 operierten Patienten sind 40 (59,7%) durch den Operateur als vollständig Tumorfrei (R0) beurteilt worden. 1 Patient wurde R1 eingestuft. 26 weitere sind als R2-Resektion beurteilt worden. Gründe für technisch-onkologische Inoperabilität sind in Kap. 4.5.1. erläutert. Knapp 40% der für eine kurative Operation explorierten Patienten konnten nicht erfolgreich chirurgisch behandelt werden.

#### 4.4.3 Beurteilung durch das Institut für Pathologie

Es liegen insgesamt 43 histologische Beurteilungen im Hinblick auf den Resektionsgrad vor. So wurden dem Institut für Pathologie 43 Präparate zugänglich gemacht, die unter anderem auf den Resektionsgrad hin beurteilt worden sind.

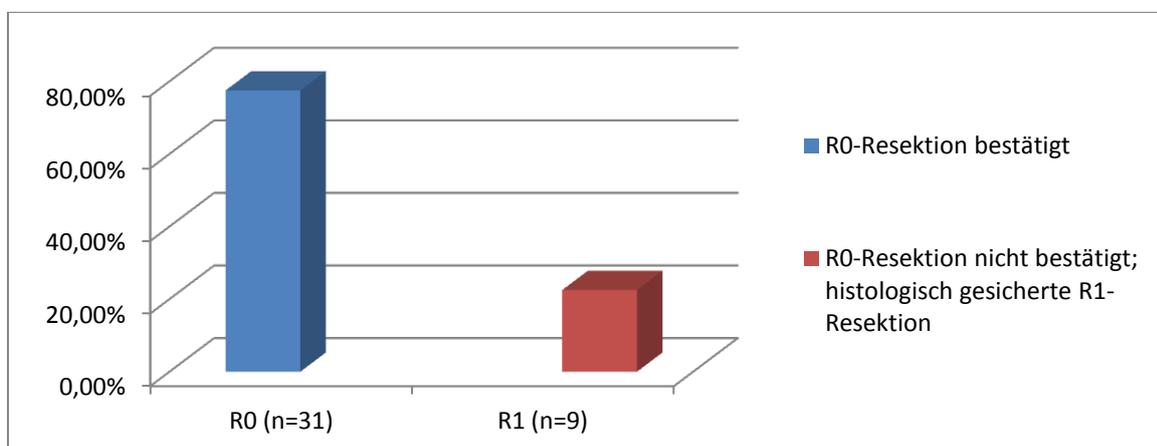
Diagramm 6: Resektionsstatus. Festgelegt durch die histologische Untersuchung



Von 43 Präparaten waren 31 (72,1%) Tumorfrei. 12 Operationspräparate (27,9%) wurden als R1-Resektion eingestuft. Es konnten also von den 76 Patienten unserer Studie schlussendlich bei 31 Patienten (40,8 %) eine vollständige, histologisch gesicherte, Tumorentfernung konstatiert werden.

Im Vergleich des Resektionsstatus von intraoperativer Beurteilung durch den Operateur und der Beurteilung durch das Institut für Pathologie konnten >75% der Resektionsbeurteilungen des Operateurs auch vom Pathologen bestätigt werden. (siehe Diagramm 7)

Diagramm 7: Einschätzung des Resektionsstatus, intraoperativ vs. Pathologie



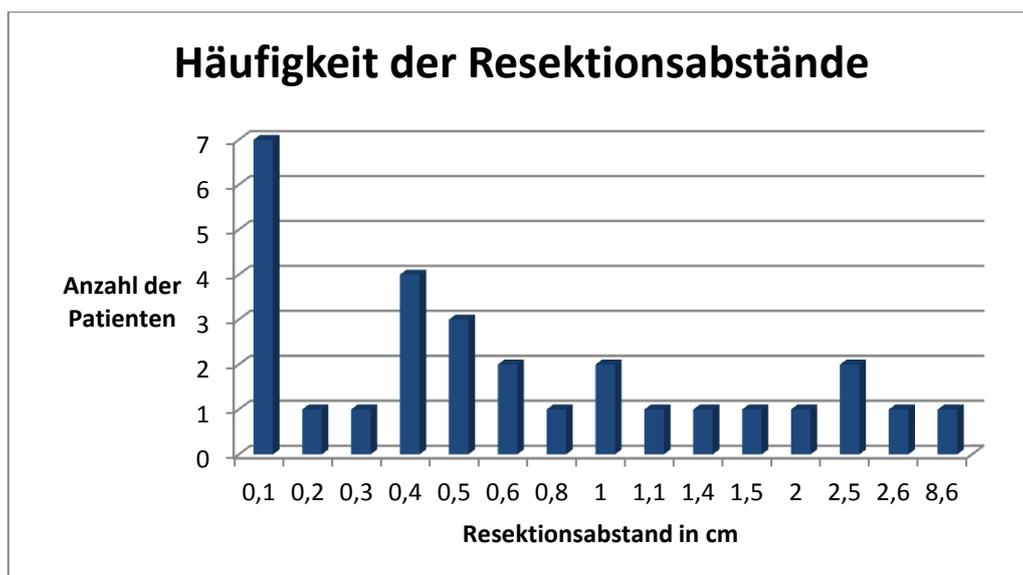
Für 40 Patienten lag eine R0 Einstufung durch den Operateur vor. Diese intraoperative Einschätzung konnte für 31 Patienten durch das Institut für Pathologie bestätigt werden. Bei 9 Patienten konnte die intraoperative Bewertung nicht bestätigt werden; für diese Patienten lag histologisch ein R1-Status vor. Die intraoperative Beurteilung war also in mehr als 75% der Fälle korrekt.

#### 4.4.4 Resektionsmindestabstand

Um eine Aussage darüber machen zu können, ob die Breite des Resektionsabstandes für das Überleben unserer Patienten eine Rolle gespielt hat, ist der Resektionsmindestabstand als Parameter in die Studie aufgenommen worden. Als Mindestabstand wird die geringste Strecke in cm bezeichnet, die zwischen der Tumorgrenze und dem Resektionsrand gemessen werden kann. Die Strecke kann auch als Pufferzone zwischen Tumorgewebe und gesundem Lebergewebe gesehen werden. Der Resektionsabstand ist durch den untersuchenden Pathologen festgelegt worden.

Insgesamt sind von 32 R0-Resektionen 30 Daten zum Resektionsabstand vorhanden. Der mediane Resektionsabstand beträgt 0,4 cm (Range: 0,1-8,6)

Diagramm 8: Resektionsabstand



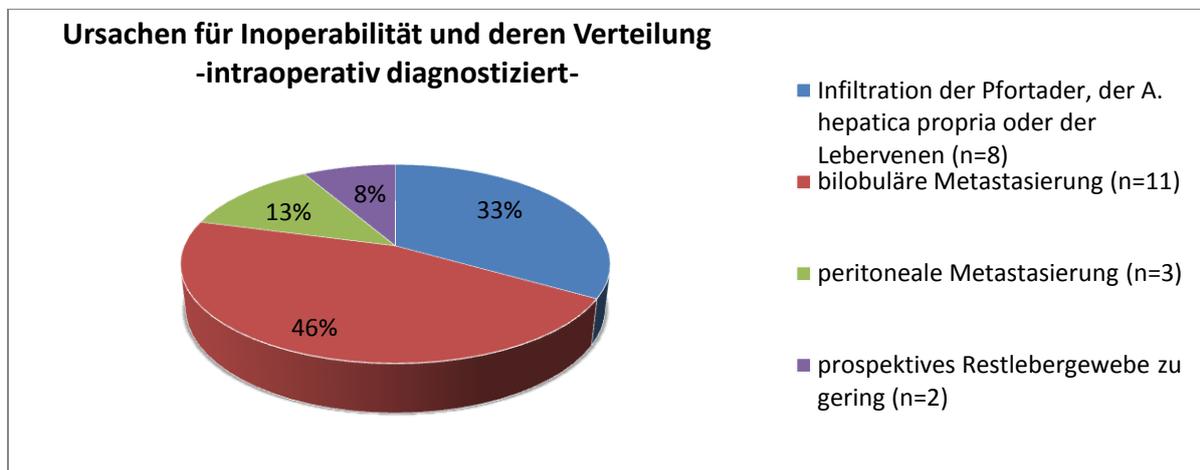
Bei einem medianen Resektionsabstand von 0,4 cm liegt bei 7 Patienten ein Resektionsabstand von 0,1 cm vor. Bei einem Patient liegt ein Abstand von 8,6 cm vor.

## 4.5 Inoperabilität

### 4.5.1 Intraoperativ diagnostizierte Inoperabilität

24 Patienten (31%) waren für eine kurative Resektion vorgeschlagen, intraoperativ stellte sich der Tumor jedoch als technisch-onkologisch Inoperabel dar, sodass der jeweilige Eingriff als explorative Laparotomie beendet werden musste. Das durchschnittliche Alter dieser Patientengruppe betrug 66,6 Jahre. Die genauen Ursachen für Inoperabilität und deren Verteilung sind in Diagramm 9 gezeigt.

Diagramm 9: Ursachen für Inoperabilität und deren Verteilung

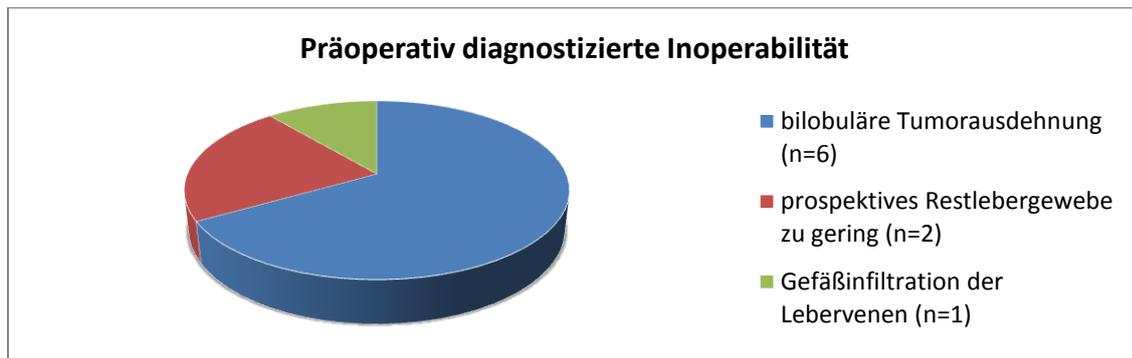


Am häufigsten lag als Grund für die erst intraoperativ festgestellte Inoperabilität eine bilobuläre Tumormanifestation vor (n=11, 46%). Zu einem Drittel verhinderte die Infiltration der zentralen Lebergefäße die vollständige Resektion. Weitere Gründe waren eine extrahepatische Metastasierung in das Peritoneum oder ein zu geringes prospektives Restlebergewebe nach vollständiger Entfernung des Karzinoms, was zu einer insuffizienten Lebersyntheseleistung führen würde.

### 4.5.2 Präoperativ diagnostizierte Inoperabilität

Für 9 Patienten kam keine kurativ intendierte Therapie in Frage, da bereits mit Hilfe von bildgebenden Verfahren wie der Computertomographie eine operative Resektion als Behandlungsoption ausgeschlossen werden konnte.

Diagramm 10: Präoperativ diagnostizierte Inoperabilität

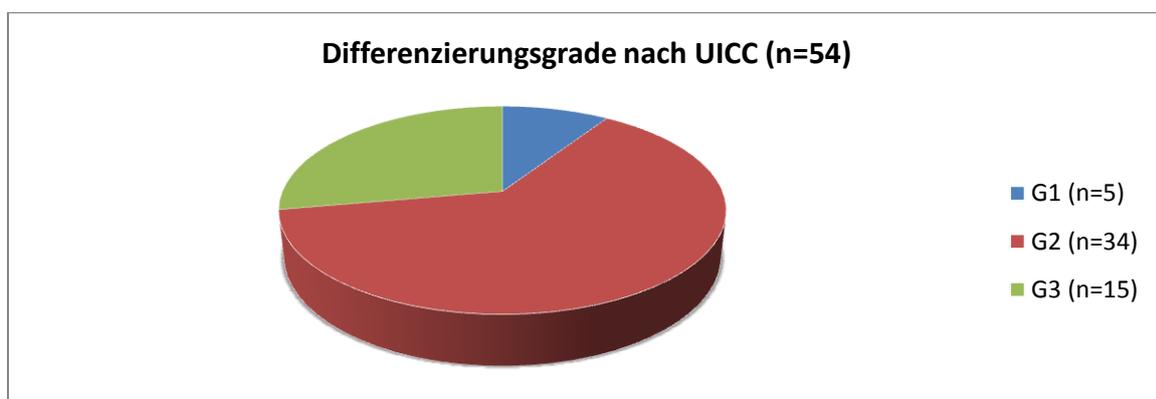


6 Patienten konnten nach erfolgter Diagnostik keiner Resektion zugeführt werden, da bereits präoperativ eine bilobuläre Metastasierung gesehen worden ist. Für 2 Patienten war das zu erwartende postoperative Restlebergewebe zu gering, 1 Patient wies eine massive Infiltration der Lebervenen auf.

#### 4.6 Grading

Für 54 Patienten konnte der Differenzierungsgrad des intrahepatischen Cholangiokarzinoms festgelegt werden. Diese Festlegung erfolgte durch das Institut für Pathologie. Die Einteilung erfolgte gemäß UICC-Richtlinien in Grad 1 (gut differenziert), Grad 2 (mäßig differenziert) und Grad 3 (niedrig differenziert).

Diagramm 11: Differenzierungsgrade nach UICC 6th Edition.



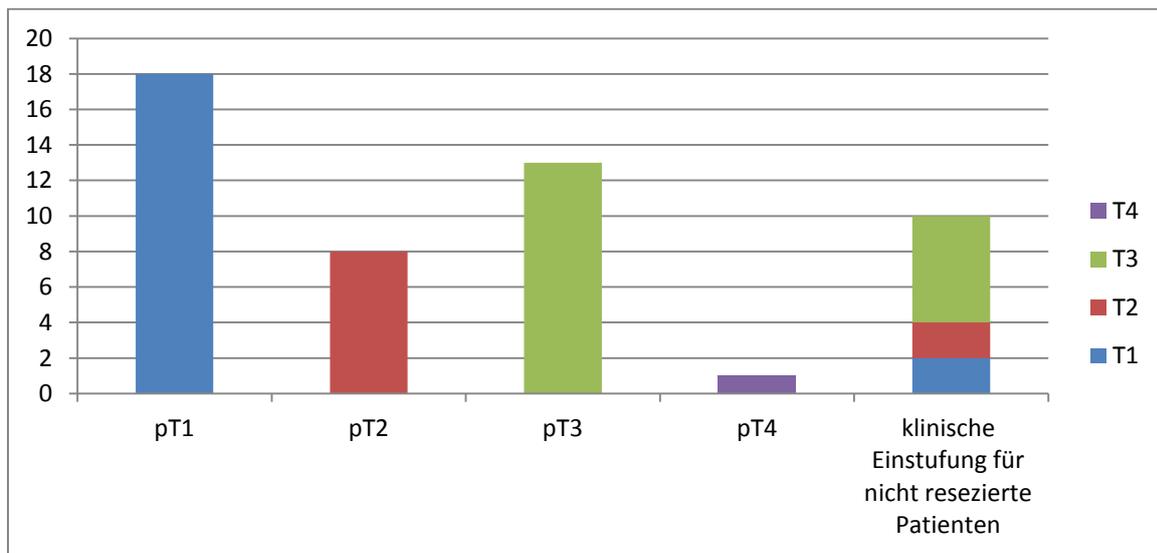
Am häufigsten kam mit 34 Patienten (62,9%) der mäßige Differenzierungsgrad G2 vor. 14 Patienten (25,9%) wiesen einen niedrig differenzierten Tumor auf, wohingegen 5 Patienten (9,2%) eine gute Differenzierung des Tumorgewebes zeigten. 1 Patient wurde G2-3 eingestuft, da beide Differenzierungsgrade im Tumorgewebe vorhanden waren.

## 4.7 Einteilung der Tumore nach TNM-Klassifikation (Staging)

### 4.7.1 Beurteilung des Primärtumors

Die lokale Ausbreitung des Tumors wird anhand der TNM-Klassifikation definiert. Hierbei ist zwischen den resezierten Patienten, bei denen der Pathologe am Operationspräparat eine Einstufung vornimmt (Präfix „p“) und den nicht resezierten Patienten, bei denen anhand der Diagnostik eine Einstufung vorgenommen wurde (Präfix „c“), zu unterscheiden.

Diagramm 12: Tumorstadium (Staging)



Es konnte ein Tumorstadium für insgesamt 50 Patienten festgelegt werden. Für 17 Patienten konnte kein Tumorstadium ermittelt werden (Tx). 40 Patienten wurden durch das Institut für Pathologie eingestuft. Dabei zeigten 18 Patienten (45%) einen solitären Tumor ohne Gefäßinvasion (pT1). 8 Patienten (20%) wiesen einen solitären Tumor mit Gefäßinvasion oder multiple Tumoren < 5cm auf (pT2). Als zweithäufigste Einstufung zeigten 13 Patienten (32,5%) multiple Tumoren > 5cm oder einen Tumor mit Infiltration eines größeren Astes der Vena hepatica oder Vena portae (pT3). Bei 1 Patienten wurde ein pT4-Stadium diagnostiziert (Tumor mit Invasion eines Nachbarorgans ausgenommen Gallenblase oder Perforation des viszeralen Peritoneums).

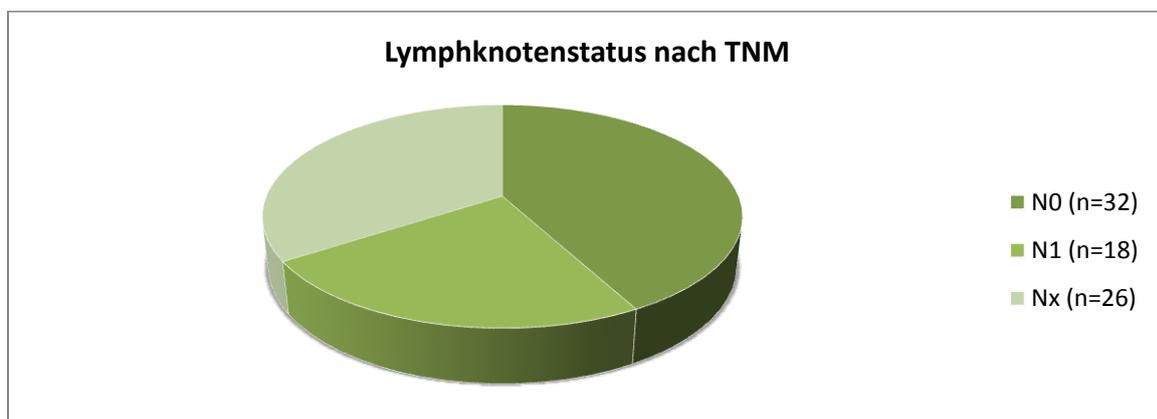
Für 10 Patienten, bei denen aufgrund massiver Tumorausdehnung keine kurative Resektion möglich war, lagen klinische (intraoperative) Einstufungen gemäß der TNM-Klassifikation vor. Jeweils 2 Patienten wurden T1 oder T2 eingestuft, 6 weitere hatten mit Stadium T3 eine fortgeschrittene Tumorerkrankung.

#### 4.7.2 Beurteilung regionaler Lymphknoten

Um die lymphogene Metastasierung zu analysieren, ist zum einen die Anzahl der untersuchten Lymphknoten als Parameter aufgenommen worden, zum anderen galt die TNM-Klassifikation, um den Status der Lymphknoten zu bewerten. Als N0 werden dabei Lymphknoten bezeichnet, die keine Tumorzellen aufweisen. Der N1-Status zeigt regionäre Lymphknotenmetastasen an.

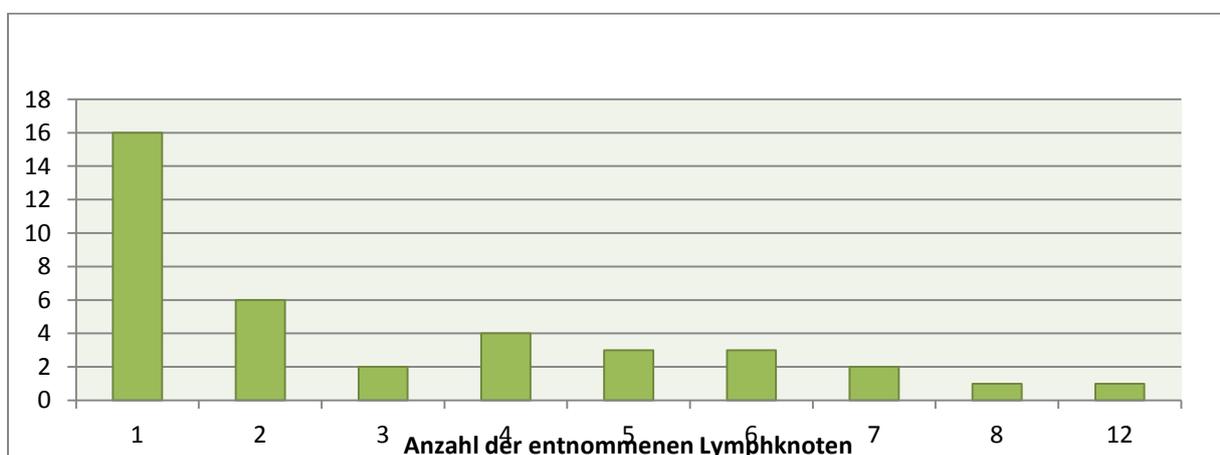
Es konnte bei 38 Patienten histologisch ein Lymphknotenstatus verifiziert werden. Diagramm 12 zeigt den Lymphknotenstatus an. Diagramm 13 erläutert, wie viele Lymphknoten den Patienten jeweils entnommen und begutachtet wurden.

Diagramm 13: Lymphknotenstatus nach TNM



Bei 18 Patienten (23,7%) konnten Tumorzellen in den resezierten Lymphknoten nachgewiesen werden (N1). 32 Patienten (42,1%) zeigten keinen Befall der regionären Lymphknoten (N0). 26 Patienten wurden keine Lymphknoten entnommen (Nx).

Diagramm 14: Anzahl der entnommenen Lymphknoten



Bei 16 Patienten erfolgte eine diagnostische, solitäre Lymphknotenextirpation. Bei 6 Patienten gelangten 2 Lymphknoten zur Untersuchung. Bei den Übrigen Patienten wurden bei 2n = 3 Lymphknoten (LK), 4n = 4 LK, bei jeweils 3n = 5, bzw. 6 LK, bei 2n = 8 LK und 1n = 12 Lymphknoten entfernt.

#### 4.7.3 Perineuralinfiltration

Es konnte für 7 Patienten (9,2%) histologisch eine Perineuralinfiltration nachgewiesen werden. Für die übrigen Patienten wurde im histopathologischen Bericht des Resektates dieser Parameter nicht explizit erwähnt.

#### 4.7.4 Gefäßinfiltration

Neben oben genannten Faktoren kann die Gefäßinvasion durch Tumorgewebe eine wichtige Rolle in der hämatogenen Metastasierung von intrahepatischen Cholangiokarzinomen spielen und somit als prognostischer Faktor von Bedeutung. Die Infiltration von Gefäßen beinhaltet sowohl die makroskopisch sichtbare Invasion großer Lebergefäße wie auch die histologisch nachweisbare Infiltration kleinerer Lebergefäße.

18 Patienten (23,7%) wiesen histologisch eine Gefäßinfiltration auf.

#### 4.7.5 Klinisches Tumorstaging

Gemäß der UICC/AJCC Einteilung des intrahepatischen Cholangiokarzinoms in der 6. Edition lassen sich 6 verschiedene Tumorstadien entsprechend ihrer TNM-Einstufung einteilen. In der vorliegenden Arbeit wurde dieses klinische Tumorstaging für 74 Patienten vorgenommen. Diagramm 13 gibt Aufschluss über die Verteilung der Stadien.

Diagramm 15: Verteilung der UICC-Stadien

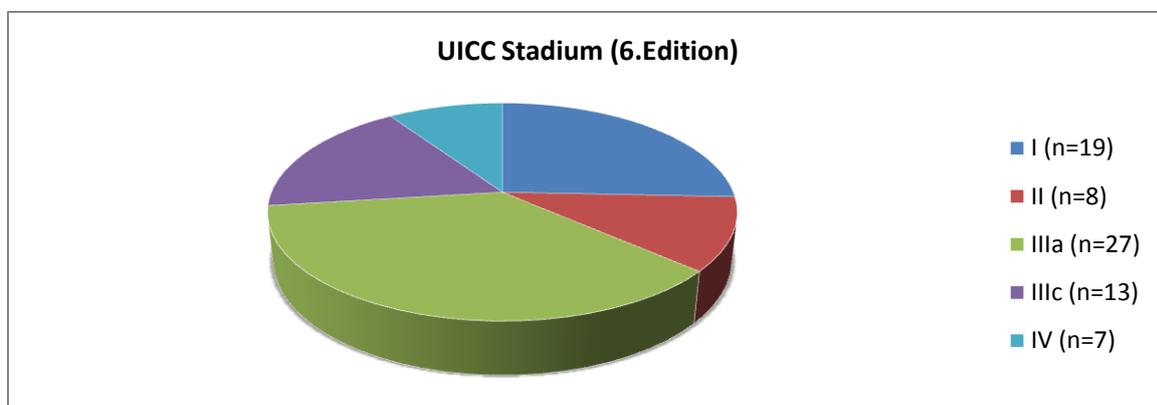


Tabelle 1: UICC-Stadien

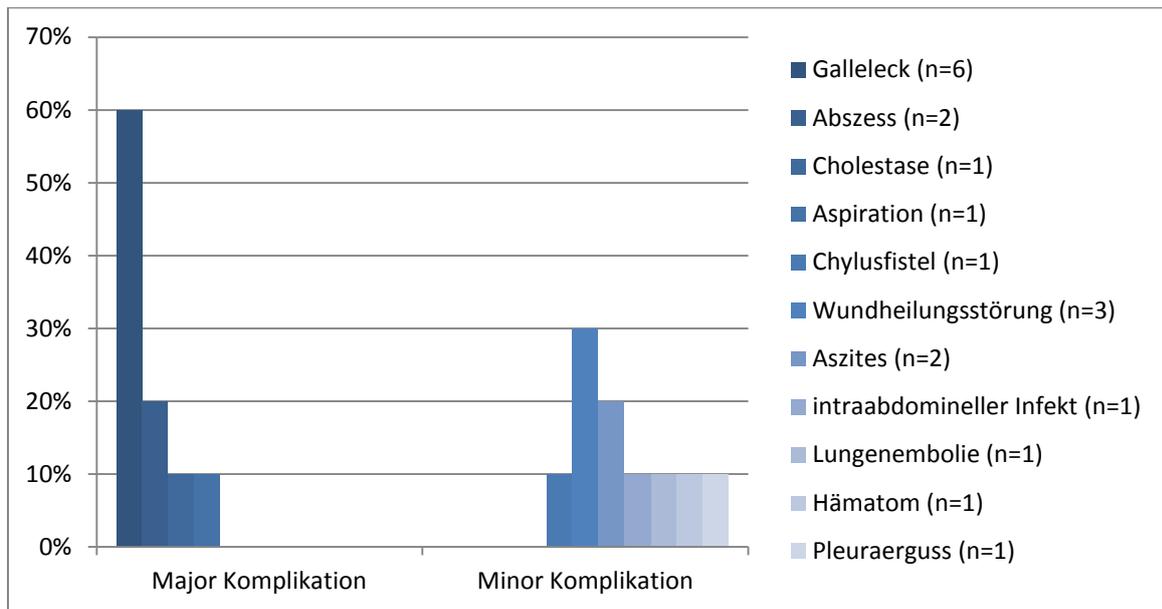
UICC Stadium	Tumor	Lymphknoten	Metastasen
<b>I</b>	T1	N0	M0
<b>II</b>	T2	N0	M0
<b>IIIa</b>	T3	N0	M0
<b>IIIb</b>	T4	N0	M0
<b>IIIc</b>	Jedes T	N1	M0
<b>IV</b>	Jedes T	Jedes N	M1

Das häufigste UICC Tumorstadium war Stadium IIIa mit 27 Patienten (36,4%). Stadium I kam mit 19 Patienten (25,6%) als zweithäufigste Einstufung vor. Stadium IIIc wurde für 13 Patienten (17,5%) vergeben, Stadium II für 8 Patienten (10,8%), Stadium IV für 7 Patienten (9,4%). Das Stadium IIIb wurde für keinen Patienten vergeben.

#### 4.8 Morbidität (Komplikationen)

Um postoperative Komplikationen differenzierter betrachten zu können, ist eine Aufteilung in Major- und Minor-Komplikation bei der Datenaufnahme vorgenommen worden. Als Major-Komplikation wird dabei ein postoperatives Ereignis bezeichnet, welches eine Re-Intervention nötig machte. Eine Minor-Komplikation war dementsprechend ohne operative Intervention behandelbar. Insgesamt 19 Patienten (28%) wiesen eine oder mehrere Komplikationen auf. Darunter waren 10 Major-Komplikationen und 10 Minor-Komplikationen. Diagramm 14 zeigt die Analyse der Komplikationen. Innerhalb der Kategorie Major/Minor waren jeweils Mehrfachnennungen möglich. Es ergab sich keine Krankenhausletalität.

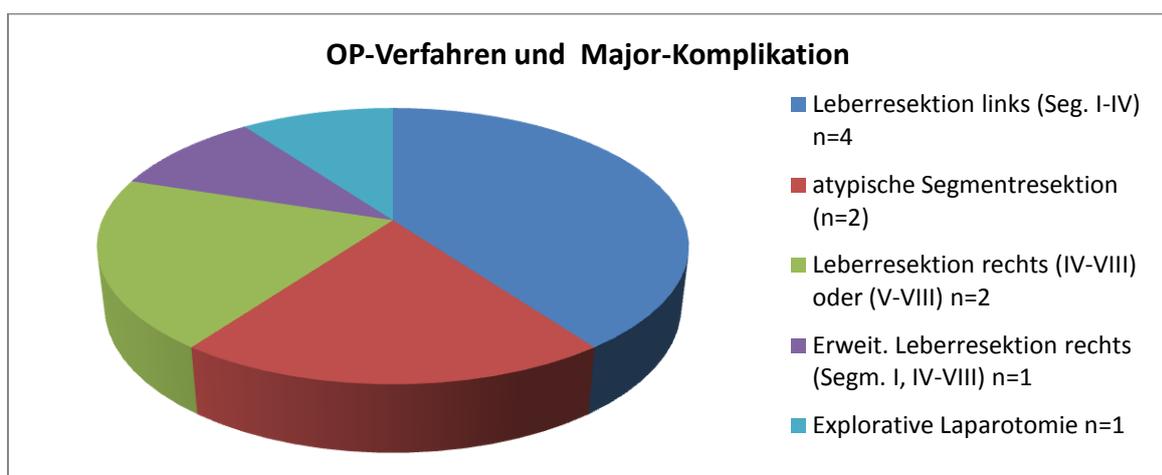
Diagramm 16: Komplikationen



#### 4.8.1 Komplikation in Bezug auf das OP-Verfahren

Um einen möglichen Einfluss des Operationsverfahrens (Ausmaß der Resektion) auf die Komplikationen zu prüfen, wurden die entsprechenden Verfahren auf Major- und Minor-Komplikation analysiert. Es traten bei 10 Operierten Patienten Major-Komplikationen auf; das jeweils zugrundeliegende Resektionsausmaß ist in Diagramm 17 dargestellt.

Diagramm 17: Major-Komplikationen nach Resektionstyp

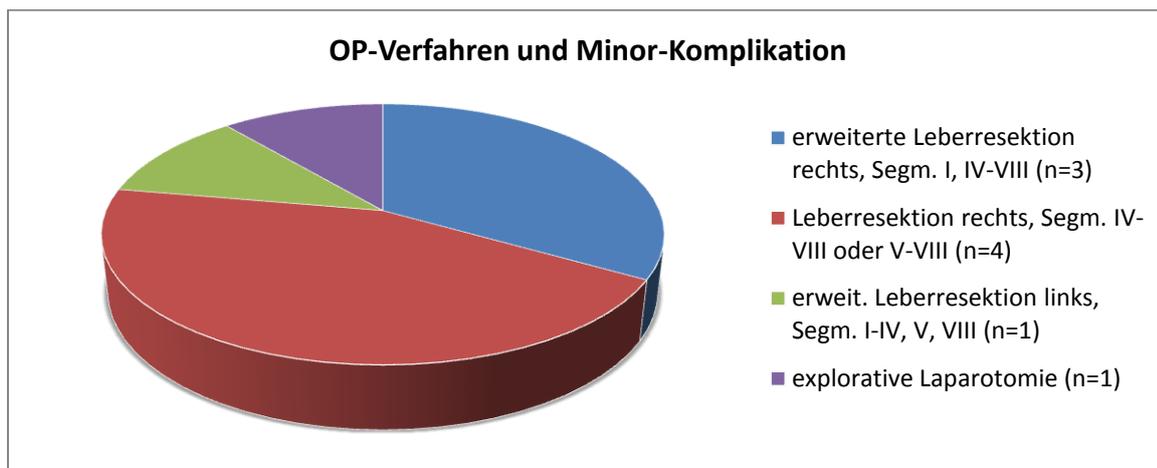


Von 10 Komplikationen, die eine erneute chirurgische Intervention nötig machten, entfielen 4 auf die Leberresektion links ohne Segment I. In jeweils 2 Fällen trat eine solche

Komplikation nach einer atypischen Resektion bzw. einer Leberresektion rechts auf. Jeweils 1 Patient musste nach einer erweiterten Leberresektion rechts und einer explorativen Laparotomie chirurgisch nachbehandelt werden.

9 weitere Patienten zeigten eine Komplikation, die ohne chirurgische Behandlung beherrschbar war. Diagramm 18 zeigt die Beteiligten OP-Verfahren.

Diagramm 18: Minor-Komplikation nach Resektion



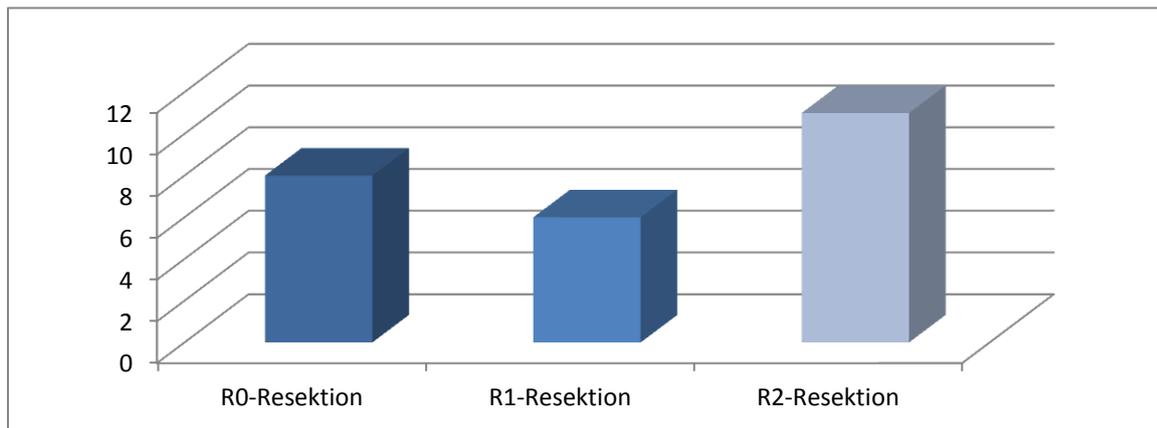
4 Patienten wiesen eine Minor-Komplikation nach einer Leberresektion rechts auf. Dies galt für 3 Patienten nach einer erweiterten Leberresektion rechts. Jeweils 1 Patient zeigte eine Komplikation nach einer erweiterten Leberresektion links und einer explorativen Laparotomie.

## 4.9 Palliative Therapie

### 4.9.1 Chemotherapie

26 Patienten wurden chemotherapiert, davon 1 Patient in neoadjuvantem Regime. Diagramm 19 zeigt den Resektionsstatus der 25 Patienten, die sich postoperativ einer Chemotherapie unterzogen haben. Der R2-Status zeigt dabei Patienten an, die nicht in kurativer Absicht operiert werden konnten

Diagramm 19: Resektionsstatus von Patienten mit Chemotherapie.



Bei 8 Patienten, die postoperativ als tumorfrei eingeschätzt worden sind, erfolgte im weiteren Verlauf bei Auftreten eines Rezidivs eine Chemotherapie. Bei 6 Patienten mit R1-Status und 11 nicht operablen Patienten (R2-Status) wurde direkt anschließend, bzw. primär eine Chemotherapie initiiert.

Für 11 Patienten konnte das verwendete Zytostatikum ermittelt werden. Das am häufigsten applizierte Chemotherapeutikum war mit 8 von 11 Patienten Gemcitabin als Monopräparat. Jeweils 1 Patient erhielt 5-FU+Folsäure, Cisplatin als Monopräparat und Gemcitabin + Cisplatin als Kombinationstherapie.

## 4.10 Überlebensanalyse

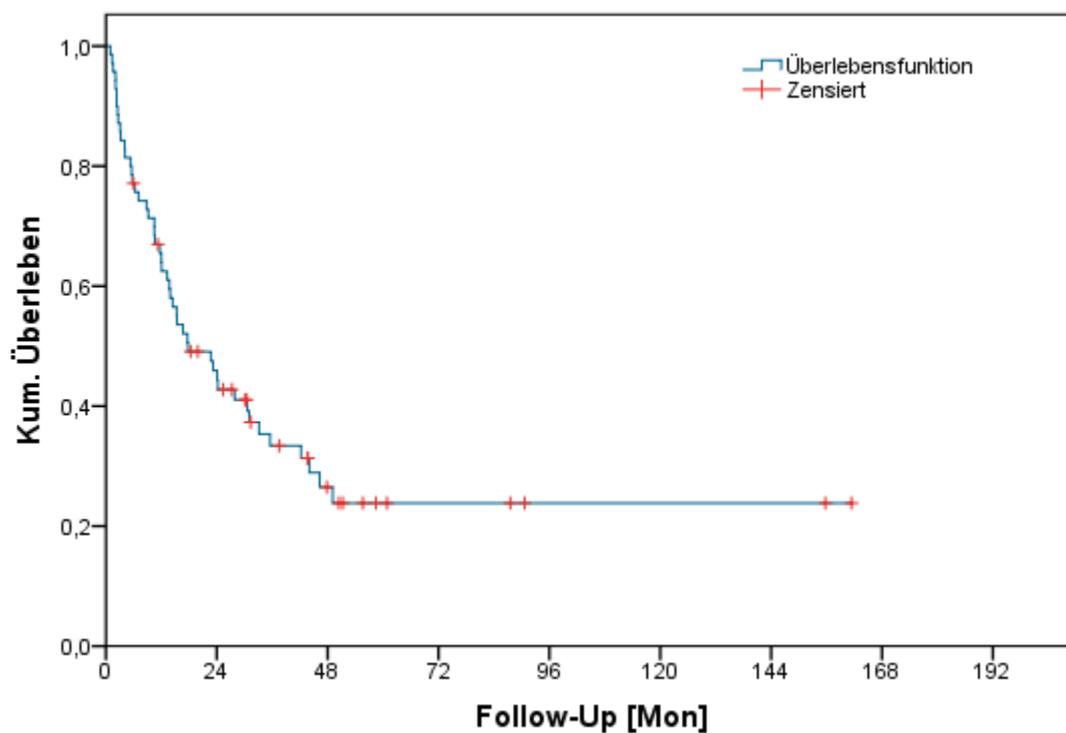
### 4.10.1 Überleben im Gesamtkollektiv

Insgesamt konnte bei 70 der 76 analysierten Patienten Informationen über den weiteren Krankheitsverlauf (Follow-Up) erhoben werden. Die mediane Dauer des Follow-Up betrug 17 Monate (Range: 1-161 Monate). Hierbei ergab sich für 48 der 70 Patienten (68,5%) ein tumorassoziierter Tod. Für diese Patienten konnte nachgewiesen werden, dass die Todesursache auf das intrahepatische Cholangiokarzinom zurückzuführen ist. Die verbleibenden 22 Patienten überlebten bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes oder sind aus anderer Ursache verstorben.

Das kumulative Überleben wurde zunächst unabhängig vom Resektionsstatus oder anderen Faktoren berechnet, dieses betrug im Median 18 Monate (95%-Konfidenzintervall: 8 - 27).

In Blau dargestellt ist die Überlebensfunktion, das rote „Zensiert“-Ereignis entspricht Patienten, die zu dem jeweiligen Zeitpunkt entweder nicht tumorbedingt verstorben sind oder zum Endpunkt der Follow-Up-Dauer einen bestimmten Zeitraum, je nach Diagnosezeitpunkt, überlebt haben.

Grafik 1: Überlebensfunktion für das kumulative Überleben aller Patienten



Überlebensrate (%)		71%	66%	47%	37%	33%
kumulative Ereignisse	0	16	24	37	44	47
Anzahl im Risiko	70	54	44	29	17	10
Monate	0	6	12	24	36	48

Tabelle 2: Überlebensraten: Kumulativ ; R0 ; R1

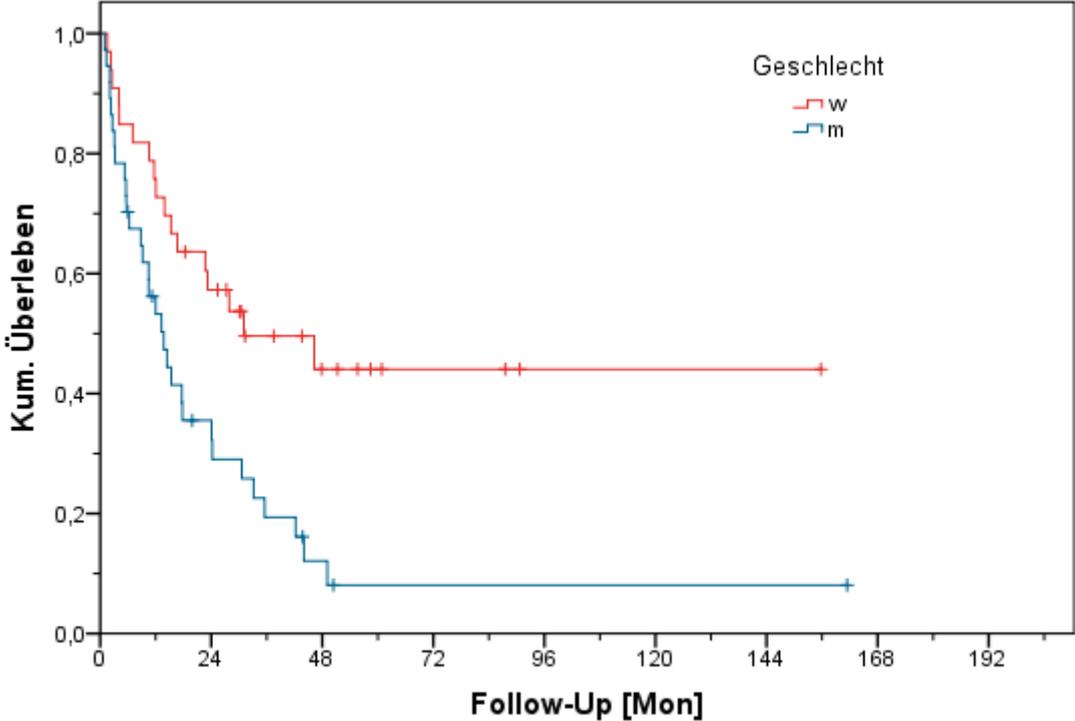
Follow-Up Dauer	Anzahl der Tumortoten	ÜLR (%) Kumulativ	Anz. der Tumortoten	ÜLR R0 (%)	Anzahl der Tumortoten	ÜLR R1 (%)
12 Mon.	24	65,7%	2	89,9%	2	83,3%
24 Mon.	37	47,1%	8	71,9%	4	66,7%
36 Mon.	44	37,1%	14	44,5%	4	66,7%
48 Mon.	47	32,8%	14	44,5%	5	35,0%
60 Mon.	48	31,4%	15	37,1%	7	35,0%

Die Überlebensrate aller Patienten nach einem Jahr lag bei 65,7%, nach 3, bzw. 5 Jahren lebten noch 37,1%, bzw. 31,4% der Patienten. Bei isolierter Betrachtung der 30 R0-resezierten Patienten ergaben sich für diese vergleichsweise höhere 1-, 3-, bzw. 5-Jahresüberlebensraten von 89,9%, 44,5% bzw. 37,1%. 12 Patienten mit R1-Resektion zeigten 1-, 3- und 5-Jahresüberlebensraten von 83,3%, 66,7% und 35,0%.

#### 4.10.2 Geschlecht

Die Geschlechterverteilung der für das Follow-Up zur Verfügung stehenden 70 von insgesamt 76 Patienten, lag bei 37 männlichen und 33 weiblichen Patienten. In Folge des Tumorleidens verstarben 31 (83,8%) Männer und 17 (51,5%) Frauen. Der Median der Überlebenszeit betrug für die männlichen Patienten 13,7 Monate (95%-Konfidenzintervall: 8,3 – 19,2). Für die weiblichen Patienten lag das mediane Überleben bei 31,03 Monaten (95%-Konfidenzintervall: 0,032 – 62,02). Die mittels Log-Rank (Mantel-Cox) ermittelte Aussagekraft für das Merkmal Geschlecht ergab einen hochsignifikanten Überlebensvorteil für weibliche Patienten ( $p=0,003$ ).

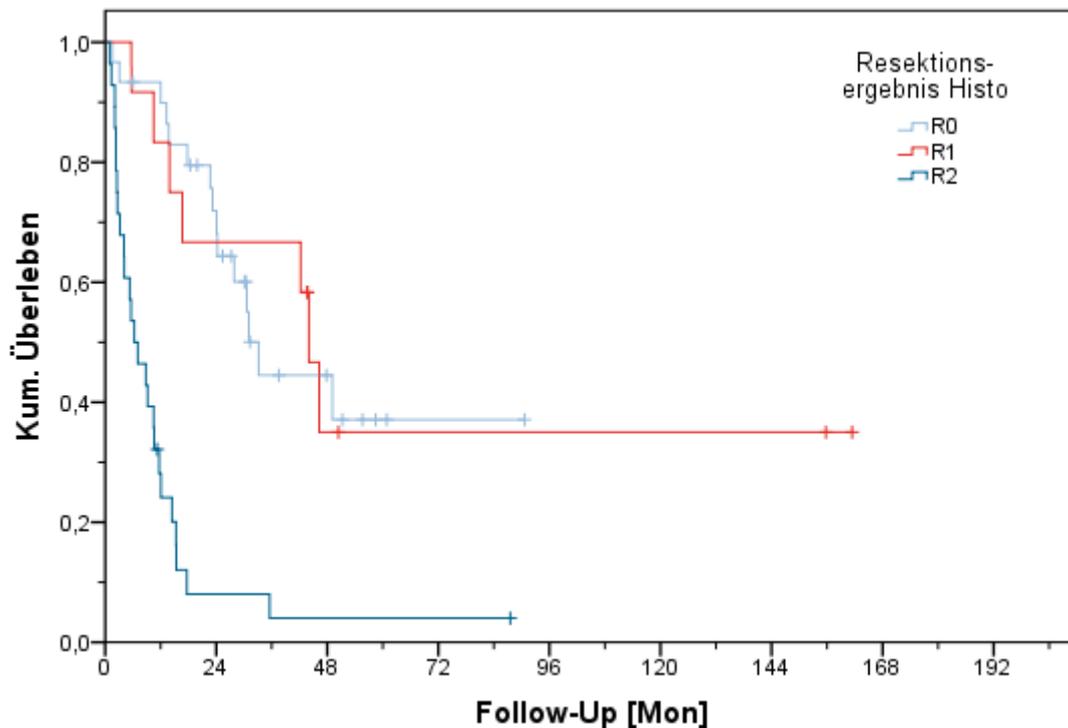
Grafik 2: Überlebensfunktion männlicher Patienten (m) vs. weiblicher Patienten (w)



w = weibliche Patienten, m = männliche Patienten,  
Follow-Up = Nachbeobachtung in Monaten

### 4.10.3 Resektionsergebnis

Grafik 3: Überlebensfunktion für histologisch gesichertes Resektionsergebnis



#### R0

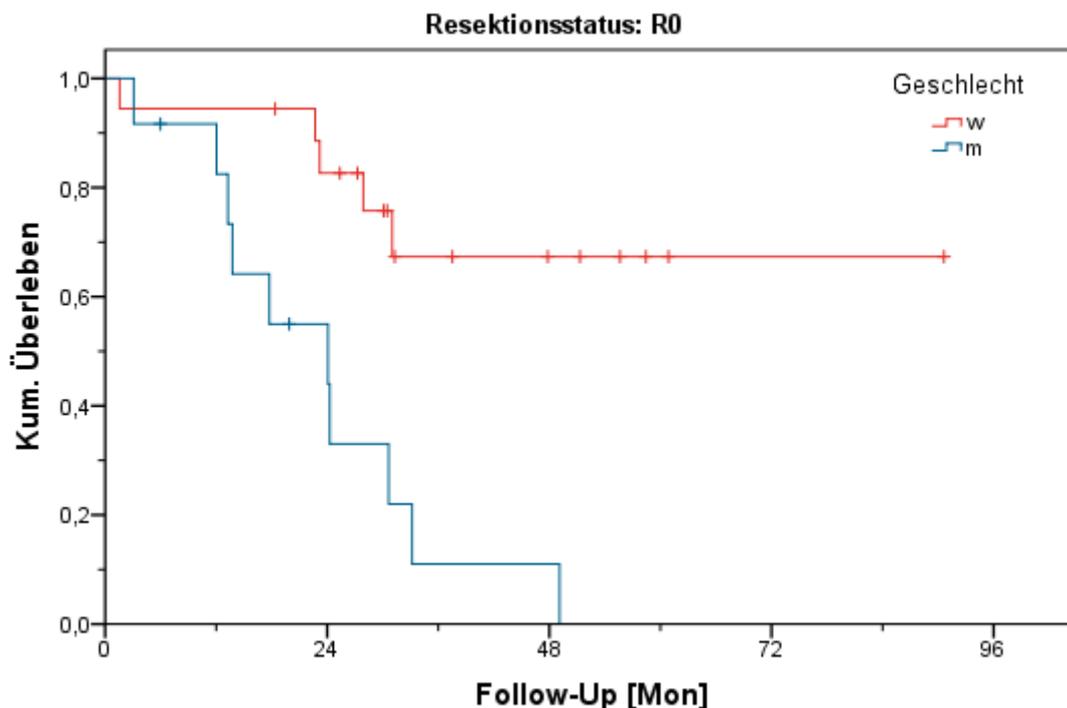
kumulative Ereignisse	0	2	2	8
Patienten im Risiko	30	28	27	19
Monate	0	6	12	24

Von 43 Patienten, die erfolgreich reseziert wurden, konnte im Follow-Up für 30 Patienten ein R0-Status und für 12 Patienten ein R1-Status erzielt werden. Ein Patient mit R0-Status musste als „Lost for Follow-Up“ aus der Analyse ausgeschlossen werden. Von 28 Patienten, die als R2-Status klassifiziert wurden, erfolgte in 24 Fällen eine operative Exploration mit Probeentnahme. Patienten mit R2-Status zeigten ein medianes Überleben von 6,3 Monaten (95%-Konfidenzintervall 1,8-10,7). Hier zeigt sich ein signifikanter Unterschied im Vergleich zu resezierten Patienten mit einem p-Wert von  $< 0,000$ . Ein signifikanter Unterschied im Überleben ließ sich im Vergleich R0 vs. R1 nicht zeigen ( $p=0,901$ ). Hier lag das mediane Überleben für R0-Resektion bei 33 Monaten (95%-Konfidenzintervall 28,2-38,1). Patienten

mit R1 Resektion erreichten ein medianes Überleben von 44 Monaten (95%-Konfidenzintervall 38,8-49,2).

Um das ungewöhnliche Ergebnis in der Überlebensanalyse der R0 vs. R1 resezierten Patienten näher zu verifizieren, erfolgte eine Untergruppenanalyse unterschieden nach Geschlecht (männlich vs. weiblich). Das kumulative Überleben wurde für diese Untergruppen jeweils für den Resektionsstatus R0; R1; R2 getrennt geprüft. Grafik 4 gibt Aufschluss über das Überleben von Männern und Frauen mit R0-Resektion.

Grafik 4: Überlebensfunktion für R0 resezierte Patienten; weiblich vs. männlich



Für die R0-Resektion zeigte sich eine Geschlechterverteilung von 18 Frauen und 12 Männern. Der Mittelwert für die Überlebenszeit bei Frauen betrug hier 68,3 Monate (95%-Konfidenzintervall 51,9-84,7), wohingegen die Männer lediglich 23,2 Monate (95%-Konfidenzintervall 15,3-31,2) überlebten. Wie sonst üblich, konnte in dieser Analyse aus mathematischen Gründen kein Median angegeben werden. Es handelte sich um ein signifikantes Ergebnis bei einem p-Wert von 0,001.

Durch das deutlich verringerte Überleben der R0 resezierten männlichen Patienten, ergibt sich auch ein Einfluss auf das mediane Überleben der Gesamtgruppe R0 (33 Monate) gegenüber dem Gesamtüberleben der R1 resezierten Patienten (44 Monate).

In der Untergruppenanalyse des Resektionsstatus R1, unterschieden nach Geschlecht, konnte bei 5 weiblichen und 7 männlichen Patienten kein signifikanter Unterschied bei einem medianen Gesamtüberleben von 46 Monaten der weiblichen Patienten (Range: 1-92 Monate) und 44 Monaten der männlichen Patienten (Range: 40-47 Monate) gezeigt werden ( $p=0,945$ ).

Auch für den Resektionsstatus R2 konnte für 10 Frauen (medianes Überleben 7 Monate) und 18 Männer (medianes Überleben 5 Monate) kein geschlechterabhängiger Unterschied nachgewiesen werden ( $p=0,571$ ).

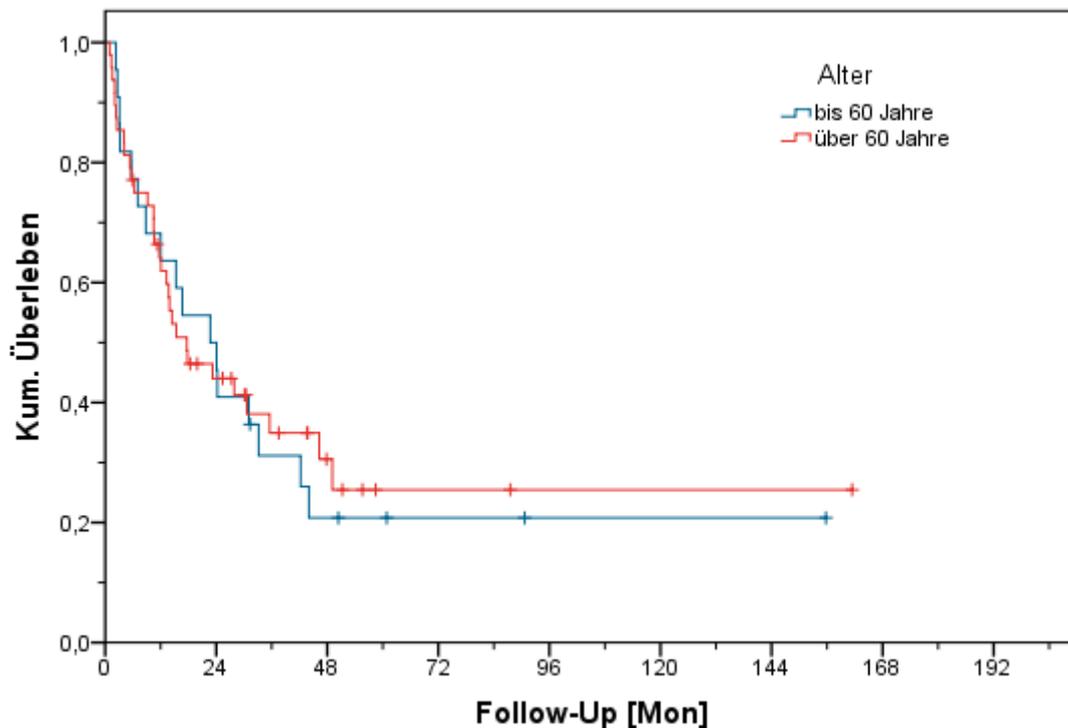
#### **4.10.4 Lokalrezidiv der Grunderkrankung**

Es liegen Informationen über den postoperativen poststationären Verlauf, erhoben anhand der Fragebögen, für 70 Patienten vor. Bei 10 Patienten, die sich einer kurativen Resektion unterzogen, wurde ein Rezidiv des intrahepatischen Cholangiokarzinoms diagnostiziert. Bei 9 dieser Patienten lag zuvor eine histologische Bestätigung für eine R0-Resektion vor, ein Patient wurde als R1-Resektion bewertet.

#### **4.10.5 Alter**

Um den Einfluss des Parameters Alter auf das Gesamtüberleben zu untersuchen, wurde das Kollektiv in zwei Gruppen unterteilt ( $\leq 60$  Jahre vs.  $> 60$  Jahre). Von den 22 Patienten, die  $\leq 60$  Jahre alt waren, verstarben 17 (77,2%) tumorbedingt. In der Gruppe der über 60-jährigen (48 Patienten) verstarben 31 Patienten (64,5%).

Grafik 5: Überlebensfunktion von Patienten ≤ 60 Jahre vs. >60 Jahre



ÜLR	Alter bis 60 Jahre	Alter über 60 Jahre
1 Jahr	68,2	64,2
3 Jahre	31,2	34,9
5 Jahre	20,8	25,5

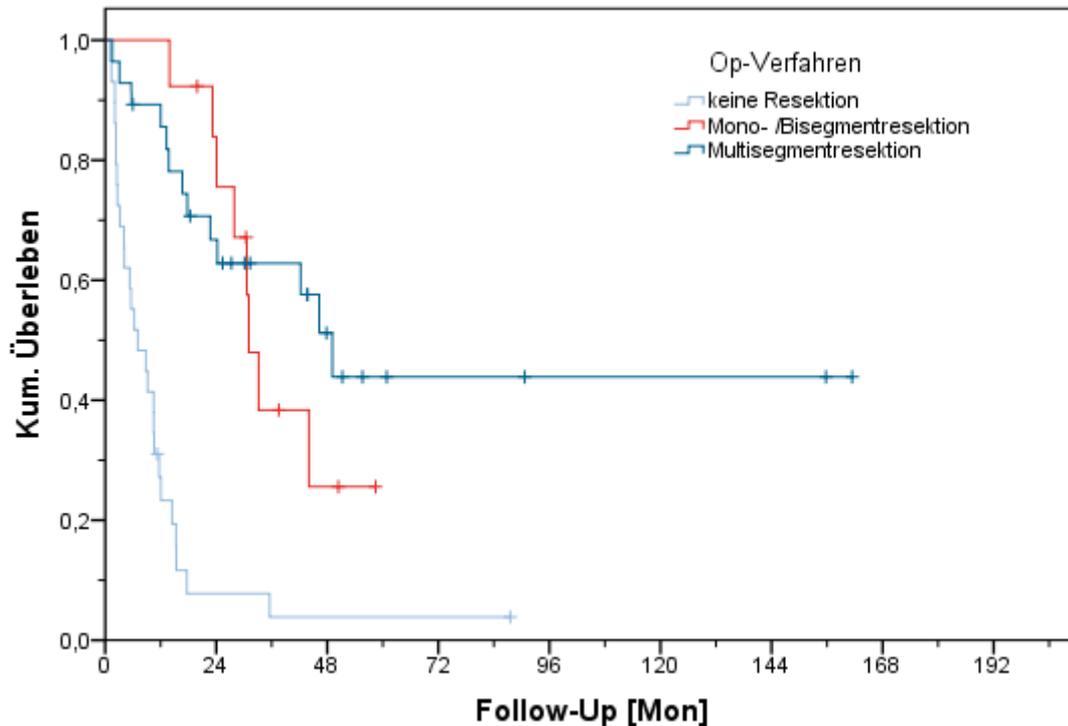
Im Überleben konnte somit für den Parameter Alter für diese beiden gebildeten Gruppen kein signifikanter Unterschied festgestellt werden. ( $p=0,863$ )

#### 4.10.6 OP-Verfahren

Um den Einfluss des Parameters Resektionsverfahren auf das Überleben zu analysieren, sind 3 Gruppen gebildet worden. Gründe hierfür waren die andernfalls resultierenden Untergruppengrößen bei insgesamt acht verschiedenen Resektionsverfahren, die eine suffiziente Überlebensanalyse unmöglich gemacht hätten. In Gruppe 1 sind 29 Patienten enthalten, bei denen bei Inoperabilität keine Resektion erfolgen konnte. In Gruppe 2 wurden 13 Patienten zusammengefasst, die per atypischer, Mono- bzw. Bisegmentresektion operiert

wurden. In Gruppe 3 (28 Pat.) wurden alle umfangreicheren Resektionen ( $\geq 3$  Segmente) zusammengefasst.

Grafik 4: Überlebensfunktion von Patienten mit unterschiedlichen Op-Verfahren

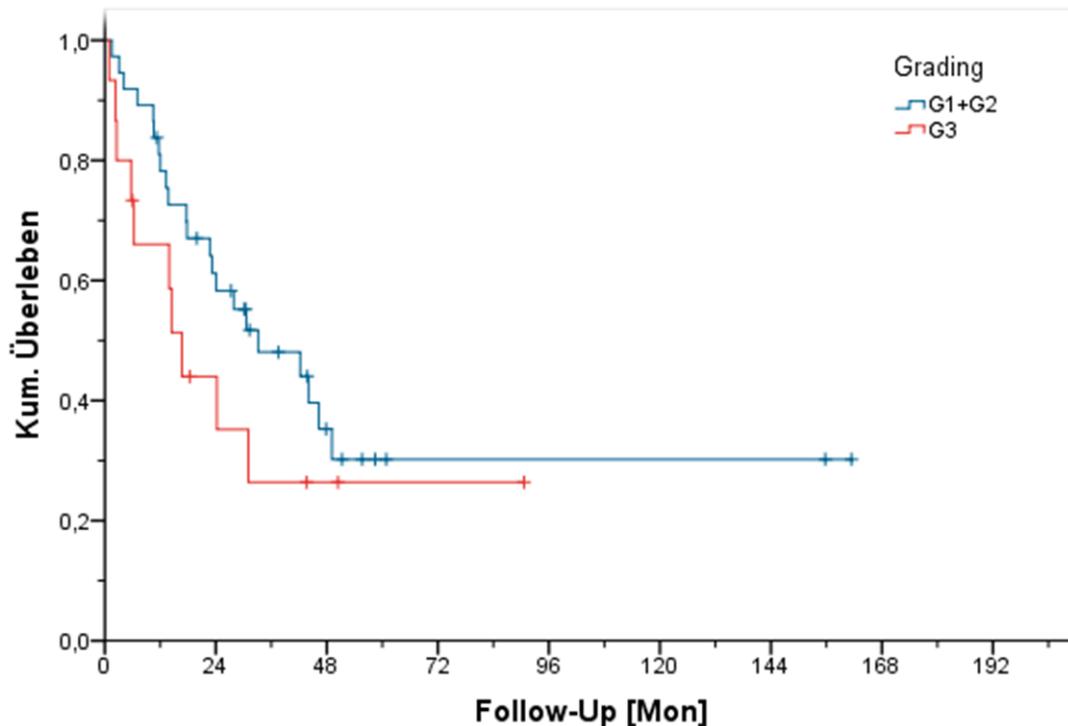


Für die Gruppe 1 ergab sich ein medianes Überleben von 7 Monaten (95%-Konfidenzintervall 1,3-12,7). Für die Gruppe 2 ergab sich ein medianes Überleben von 31 Monaten (95%-Konfidenzintervall 27,1-34,9). Für 28 Patienten in Gruppe 3 ergab sich ein höheres medianes Überleben von 49 Monaten (95%-Konfidenzintervall 37,9-60,2). Im paarweisen Vergleich (Log-Rank-Test) der Gruppen 2 und 3 ergab sich allerdings kein signifikanter Unterschied ( $p=0,597$ ).

#### 4.10.7 Grading

Zur Prüfung des Einflusses des Grading auf das Gesamtüberleben wurden die Merkmale Grading Typ 1 und Typ 2 aus statistischen Gründen (Gruppengröße G1  $n=5$  und G2  $n=32$ ) zusammengefasst und dann Grading Typ 3 gegenübergestellt. Den Differenzierungsgrad G3 wiesen 15 Patienten auf.

Grafik 5: Überlebensfunktion Grading G1/G2 vs. G3

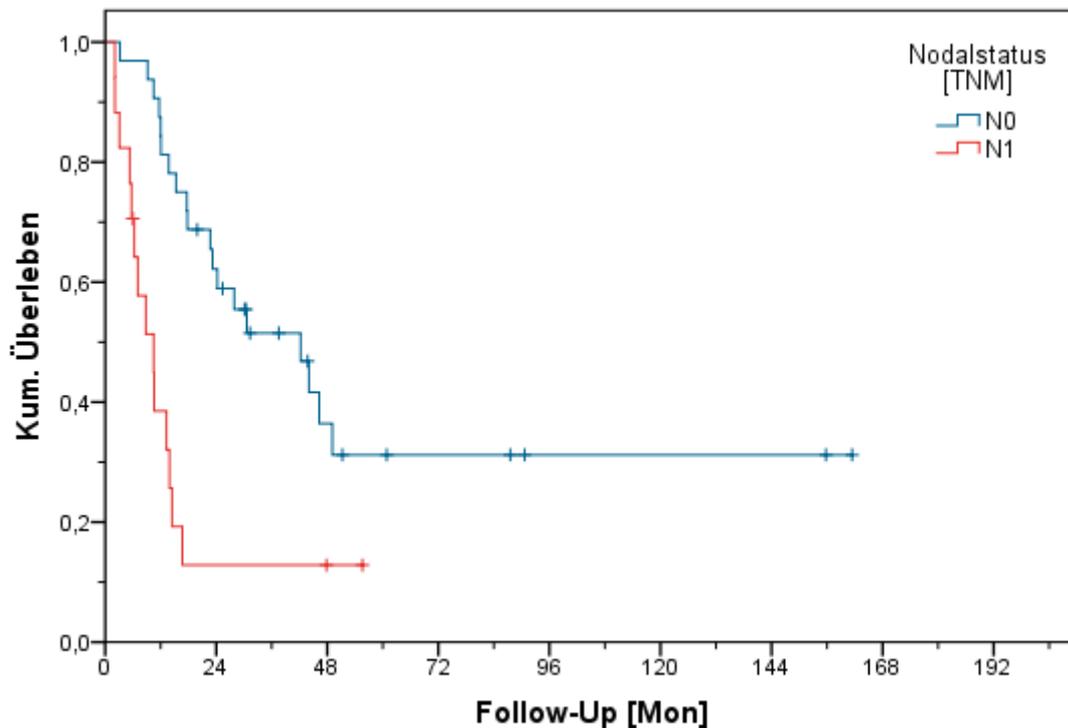


Während für die Patienten mit G1- und G2-Grading ein medianes Überleben von 33 Monaten (95%-Konfidenzintervall 11,2-55,0) galt, wiesen Patienten mit dem Differenzierungsgrad G3 ein geringeres medianes Überleben von 17 Monaten (95%-Konfidenzintervall 11,8-21,6) auf. Der Unterschied war allerdings nicht signifikant ( $p=0,212$ ).

#### 4.10.8 Nodalstatus nach TNM

Um den Einfluss des Lymphknotenstatus auf das Gesamtüberleben zu analysieren, erfolgte eine Prüfung der Parameter N0 (keine Lymphknotenmetastasen) vs. N1 (pos. Lymphknotenmetastasen)

Grafik 6: Überlebensfunktion Lymphknotenbeteiligung



**N0**

Kumulative Ereignisse	0	1	4	12
Patienten im Risiko	32	31	28	19
Monate	0	6	12	24

**N1**

Kumulative Ereignisse	0	5	10	14
Patienten im Risiko	17	12	6	2
Monate	0	6	12	24

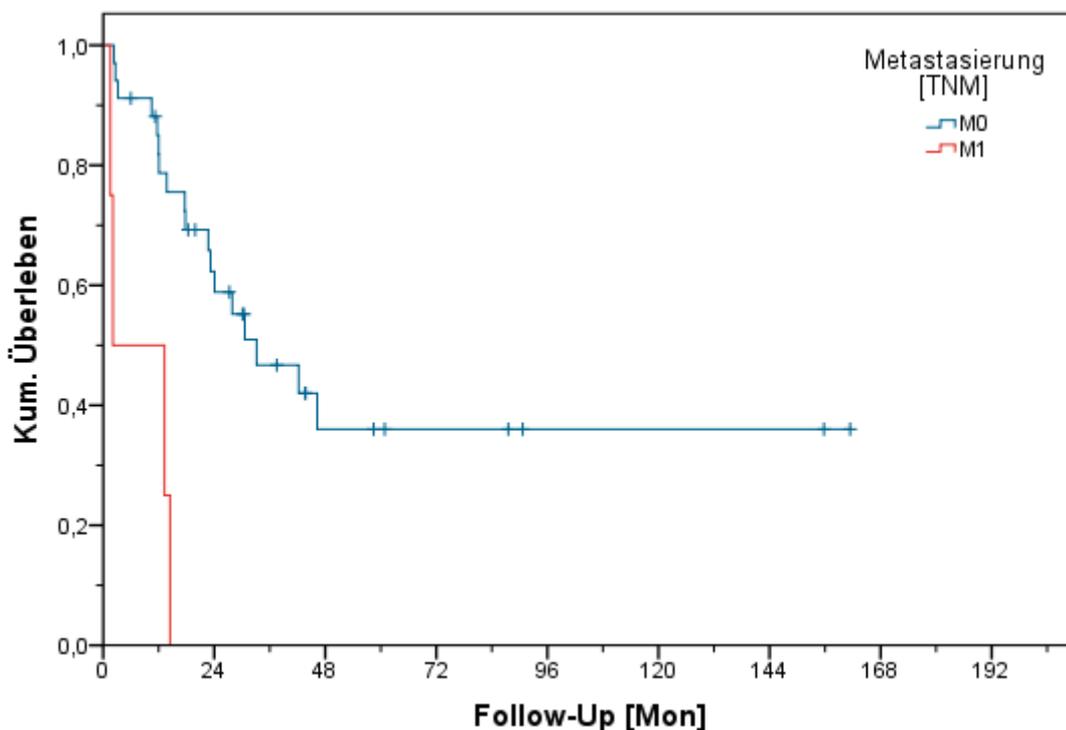
Für 32 Patienten mit N0-Lymphknotenstatus lag das mediane Überleben bei 42 Monaten (95%-Konfidenzintervall 20,7-63,7). Für 17 Patienten mit N1-Status lag das mediane Überleben bei 10 Monaten (95%-Konfidenzintervall 3,9-16,9). Bei einem p-Wert < 0,000 lag

ein signifikanter Unterschied vor. Für Patienten mit N0-Status ergaben sich 1-, 3- und 5-Jahresüberlebensraten von 87,5%, 51,5% und 31,2%.

#### 4.10.9 Metastasierung

Zu insgesamt 38 Patienten liegen Daten über Fernmetastasen zum Zeitpunkt der Diagnose vor. 34 Patienten wurden M0 klassifiziert. Bei 4 Patienten liegen per definitionem Fernmetastasen vor (M1).

Grafik 7: Überlebensfunktion Fernmetastasierung



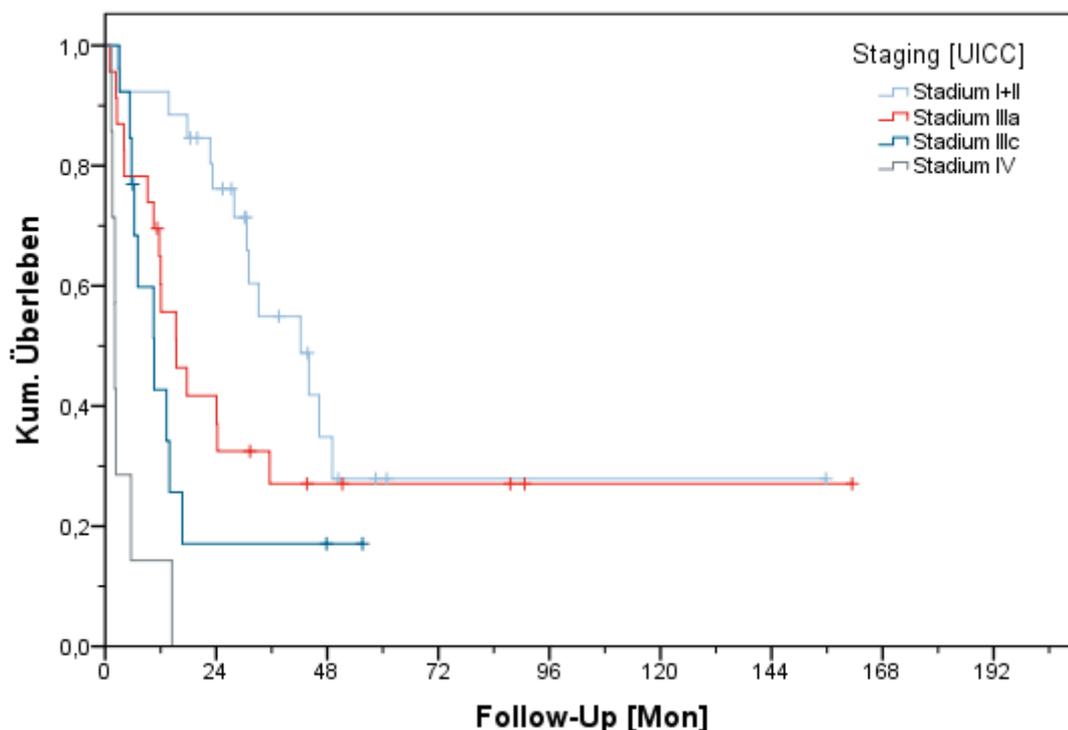
Während Patienten ohne Fernmetastasen ein medianes Überleben von 33 Monaten (95%-Konfidenzintervall 13,0-53,3) aufwiesen, überlebten Patienten mit Metastasen im Median 2 Monate (95%-Konfidenzintervall 0,0-13,6). Es handelte sich hierbei um ein signifikantes Ergebnis bei einem p-Wert von  $>0,000$ . Es muss jedoch einschränkend angemerkt werden, dass die Gruppe M1 lediglich 4 Fälle umfasst.

#### 4.10.10 Klinisches Staging nach UICC

Zur Prüfung des Einflusses des klinischen Stagings auf das Gesamtüberleben erfolgte aus statistischen Gründen (Gruppengröße) eine Zusammenfassung der UICC Stadien I und II als gemeinsame Gruppe. Weiterhin ist das Stadium IIIb klinisch für keinen Patienten vergeben worden, sodass dieses Stadium in der statistischen Analyse keine Betrachtung findet.

UICC Stadium	Tumor	Lymphknoten	Metastasen
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
IIIA	T3	N0	M0
IIIB	T4	N0	M0
IIIC	Jedes T	N1	M0
IV	Jedes T	Jedes N	M1

Grafik 7: Überlebensfunktion für Einfluss Staging



In der gemeinsamen Gruppe der UICC-Stadien I und II wiesen 26 Patienten ein medianes Überleben von 42 Monaten (95%-Konfidenzintervall 26,7-57,7) auf. In der Gruppe Stadium IIIa zeigten 23 Patienten im Median ein Überleben von 15 Monaten (95%-Konfidenzintervall 6,9-23,7). Für 13 Patienten mit dem Stadium IIIc galt ein medianes Überleben von 10

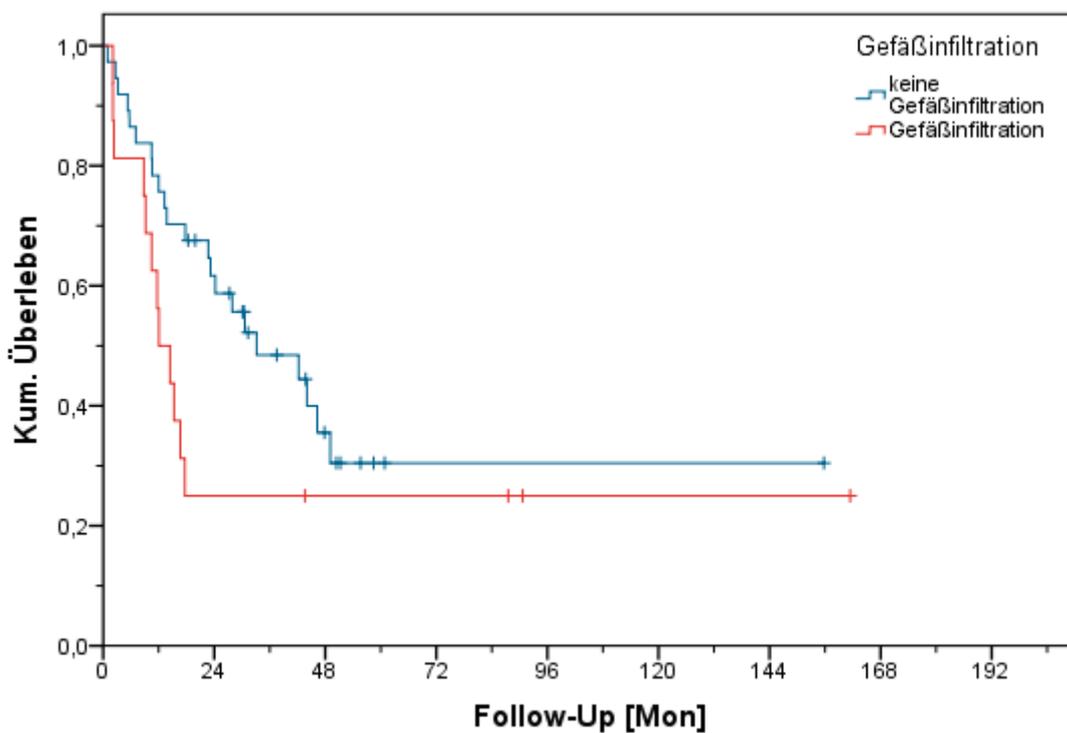
Monaten (95%-Konfidenzintervall 4,7-16,4), wohingegen 7 Patienten mit Stadium IV im Median 2 Monate (95%-Konfidenzintervall 2,0-2,2) überlebten.

#### 4.10.11 Perineuralinfiltration

Es konnten 6 Patienten mit histologisch gesicherter Perineuralinfiltration identifiziert werden. Diese Patienten wiesen ein medianes Überleben von 2 Monaten (95%-Konfidenzintervall 1,9-2,3) auf.

#### 4.10.12 Gefäßinfiltration

Grafik 8: Überlebensfunktion Gefäßinfiltration



Einen nicht signifikanten Unterschied bei einem p-Wert von 0,114 zeigte die Gefäßinfiltration. 37 Patienten ohne Gefäßinfiltration überlebten im Median 33 Monaten (95%-Konfidenzintervall 11,5-54,8). Dem gegenüber zeigten 16 Patienten mit Gefäßinfiltration ein medianes Überleben von 12 Monaten (95%-Konfidenzintervall 6,6-17,5).

#### 4.10.13 Chemotherapie

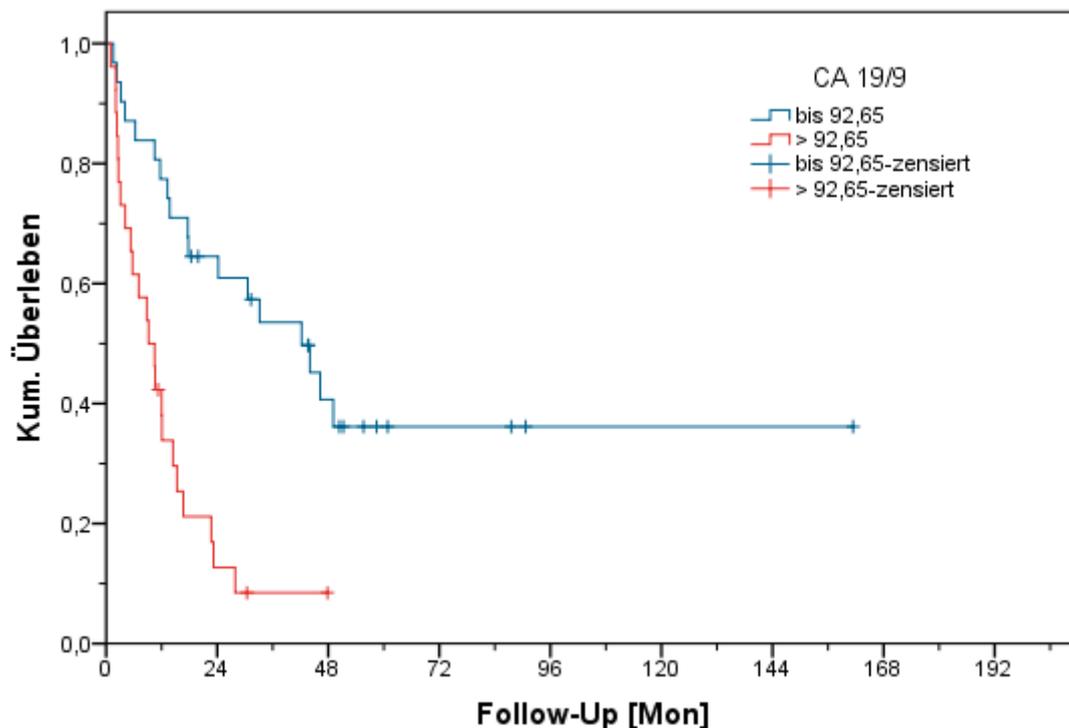
25 Patienten, die sich einer Chemotherapie unterzogen, überlebten im Median 18 Monate (95%-Konfidenzintervall 5,9-29,4), wohingegen 45 Patienten, die keine Chemotherapie erhielten, ebenfalls ein medianes Überleben von 18 Monaten (95%-Konfidenzintervall 0,0-35,5) zeigten. Es konnte für das mediane Überleben von Patienten mit Chemotherapie kein Überlebensvorteil festgestellt werden. ( $p=0,873$ )

Auch wenn man den Resektionsstatus in die Analyse mit einbezieht, konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden. So wiesen 18 Patienten mit histologischem R2-Status ohne Chemotherapie ein medianes Überleben von 1,5 Monaten (95%-Konfidenzintervall 2,3-8,4) auf. 10 Patienten mit histologischem R2-Status, die sich einer Chemotherapie unterzogen, wiesen ein medianes Überleben von 2,6 Monaten (95%-Konfidenzintervall 5,4-15,5) auf. ( $p=0,214$ )

#### 4.10.14 Tumormarker CA 19-9

Zur Prüfung des Einflusses des Tumormarkers CA 19-9 wurde dieser als Variable in der Kaplan Meier Analyse für 57 Patienten begutachtet. Hierbei erfolgte die Kategorisierung der formal dann nominalen Variable an einem „Cut-off“-Wert 92,65 U/ml in  $\leq 92,65$  U/ml vs.  $> 92,65$  U/ml. Die gleichzeitig maximale Sensitivität (56,1%) und Spezifität (81,25%) wurde bei diesem Cut-off erreicht.

Grafik 9: Überlebensfunktion für Tumormarker CA 19-9 ;  $\leq 92,65$  vs.  $> 92,65$  U/ml



So wiesen Patienten mit einem CA 19-9 bis 92,65 ein medianes Überleben von 42 Monaten (95%-Konfidenzintervall 25-59 Monate) auf, wohingegen Patienten mit einem Wert  $> 92,65$  ein medianes von 9 Monaten (95%-Konfidenzintervall 5-14 Monate) zeigten. Es handelte sich um hoch signifikantes Ergebnis ( $p < 0,000$ ).

Weiterhin ist eine mögliche Korrelation zwischen Tumormasse und Höhe des CA 19-9-Wertes untersucht worden. Dazu konnte die Tumormasse für 36 Patienten ermittelt werden. Dies geschah mittels Größenangaben des Tumors (v. a. aus den Histologieberichten) unter Einbeziehung der Tumorzahl. Die Tumormasse wurde dann als Volumenangabe in  $\text{cm}^3$  bestimmt. Die statistische Auswertung erfolgte mittels Spearman-Rho Test.

#### Korrelationen

		CA 19/9
Spearman-Rho	Tumormasse	Korrelationskoeffizient - ,162
		Sig. (2-seitig) ,344
		N 36

Es konnte jedoch keine Korrelation zwischen Höhe des CA 19-9 und der Tumormasse hergestellt werden ( $p = 0,344$ ).

Variable	Anzahl d. Patienten (%)	Medianes Überleben [95% CI]	p-Wert
<i>Geschlecht</i>			
Männlich	37 (52,8)	13,7 [8,3-19,2]	
Weiblich	33 (47,2)	31,0 [0,0-62,0]	0,003
<i>Alter</i>			
< 60 Jahre	22 (31,4)	22,7 [12,4-33,0]	
≥60 Jahre	48 (68,6)	17,7 [5,8-29,5]	0,863
<i>OP-Verfahren</i>			
Keine Resektion	29 (41,5)	7,0 [1,3-12,7]	0,000
Mono/Bisegmentres.	13 (18,5)	31,0 [27,1-34,9]	0,000
Multisegmentresektion	28 (40,0)	49,1 [37,9-60,2]	0,597
<i>Resektionsergebnis</i>			
R0	30 (42,8)	33,1 [28,2-38,1]	
R1	12 (17,1)	44,0 [38,8-49,2]	0,901
R2	28 (40,0)	6,3 [1,8-10,7]	0,000
<i>Grading</i>			
G1 + G2	37 (71,2)	33,1 [11,2-55,0]	
G3	15 (28,8)	16,7 [11,8-21,6]	0,212
<i>Nodalstatus</i>			
N0	32 (65,3)	42,2 [20,7-63,7]	
N1	17 (34,7)	10,4 [3,9-16,9]	0,000
<i>Metastasierung</i>			
M0	34 (89,5)	33,2 [13,0-53,3]	
M1	4 (10,5)	2,1 [0,0-13,6]	0,000
<i>Staging (UICC)</i>			
Stadium I+II	26 (37,7)	42,2 [26,7-57,7]	
Stadium IIIa	23 (33,3)	15,3 [6,9-23,7]	0,073
Stadium IIIc	13 (18,8)	10,6 [4,7-16,4]	0,007
Stadium IV	7 (10,2)	2,1 [2,0-2,2]	0,000
<i>Perineuralinfiltration</i>			
Keine Perineuralinf.	37 (86,0)	24,1 [15,2-33,0]	
Perineuralinfiltration	6 (14,0)	2,1 [1,9-2,3]	0,000
<i>Gefäßinfiltration</i>			
Keine Gefäßinf.	37 (69,8)	33,2 [11,5-54,8]	
Gefäßinfiltration	16 (30,2)	12,0 [6,6-17,5]	0,114
<i>Chemotherapie</i>			
Keine Chemotherapie	45 (64,3)	17,7 [0,0-35,5]	
Chemotherapie	25 (35,7)	17,6 [5,9-29,4]	0,873

## 5. Diskussion

### 5.1. Studiendesign

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Analyse. Im Vergleich zu einer prospektiven Studie ergeben sich deshalb Einschränkungen in Bezug auf die Aussagekraft der Ergebnisse:

- Gegenüber einer prospektiven Studie stellt sich das Follow-up trotz sorgfältiger Datenerhebung mittels schriftlicher und telefonischer Nachforschung bei den weiterbetreuenden Hausärzten und den zuständigen Standesämtern zur Vervollständigung der Daten lückenhafter dar.
- Durch die relativ geringe Anzahl an Patienten, die in Studie aufgenommen werden konnten, sind nur eingeschränkt allgemeine Aussagen möglich.
- Die geringe Anzahl der Patienten ist zum einen der Inzidenz (ca.2/100.000) der Erkrankung, zum anderen den strengen Einschlusskriterien, nur tatsächlich intrahepatisch gelegene Cholangiokarzinome zuzulassen, geschuldet.
- Unsere Studie überspannt einen langen Zeitraum, in dem die Herangehensweise in der Behandlung von intrahepatischen Cholangiokarzinomen verändert wurde und die klinische Versorgung über die Jahre insgesamt besser geworden ist

Für die internationale Literatur gelten allerdings ähnliche Voraussetzungen mit ähnlichen Patientenzahlen. Die in der Arbeit erwähnten Studien basieren ebenfalls auf retrospektiven Analysen. Prospektiv randomisierte Studien zur chirurgischen Therapie des ICC stehen in der Literatur weiterhin aus.

### 5.2. Epidemiologie

In unserer Untersuchung lag mit 37 weiblichen (48,7%) und 39 männlichen (51,3%) Patienten ein geringer Geschlechterunterschied zugunsten der männlichen Patienten vor. (Geschlechterverhältnis Männer/Frauen 1,05). Dennoch liegt ein geringeres Geschlechterverhältnis vor, als in anderen Studien erwähnt wird. So sind in den USA bei einem Geschlechterverhältnis von 1,4 Männer noch häufiger betroffen als in unserer Untersuchung (de Martel, Plummer et al. 2010). Eine andere amerikanische Arbeit in Form einer Fall-Kontroll-Studie mit 764 ICC Patienten zeigte hingegen, dass bei einem Geschlechterverhältnis Frauen/Männer von 1,15 Frauen häufiger betroffen sind als Männer

(Welzel, Mellekjaer et al. 2007) Eine Erklärung für diese unterschiedlichen Ergebnisse steht noch aus und bedarf weiterer Untersuchungen.

### 5.3 Alter

Das Erkrankungsalter erwies sich in unserer Untersuchung als prognostischer Faktor für das Überleben bei einem p-Wert von 0,863 als nicht signifikant. Das mediane Erkrankungsalter lag bei 64 Jahren (Range: 34 – 88 Jahre). In der Überlebensanalyse zeigte sich ein leichter Überlebensvorteil für Patienten, die jünger als 60 Jahre alt waren. Dies bestätigt eine Studie aus Korea mit 63 ICC Patienten, welche einen signifikanten Vorteil im Überleben von Patienten berichten, die 60 Jahre alt und jünger sind. Hierbei überlebten die Gruppe der Patienten die jünger als 60 Jahre alt sind im Median 28 Monate, wohingegen die Gruppe der über 60-jährigen ein medianes Überleben von 12 Monaten zeigte (p-Wert 0,007) (Cho, Park et al. 2010). Eine chinesische Fall-Kontroll-Studie (ICC n=312, Kontrollgruppe n=438) berichtet von einem mittleren Erkrankungsalter von 53,2 Jahren. Das geringere Erkrankungsalter in dieser asiatischen Untersuchung kann durch die koinzidente Diagnose Hepatitis B (n= 151, 49%) bzw. Leberegelinfektion (*Clonorchis sinensis*) bedingt sein (Zhou, Yin et al. 2008).

### 5.4 Tumormarker

Frühere Studien zeigten eine CA 19-9 Expression von intrahepatischen Cholangiokarzinomen. (Khan, Thomas et al. 2005). CA 19-9 kann jedoch ebenfalls bei anderen Malignomen wie dem Ovarial-, Magen-, Pankreas- oder Kolonkarzinom erhöht sein. Auch bei Entzündungen der Gallengänge, Cholestase und Cholangitis kommen erhöhte CA 19-9 Level vor (Patel, Harnois et al. 2000). In unserer Untersuchung konnte für 39 Patienten (51,3%) ein CA 19-9 oberhalb des Normwertes von 37 U/ml festgestellt werden. Auch in anderen Studien wiesen etwa die Hälfte der Patienten (57,7%) mit einem ICC einen erhöhten CA 19-9 Wert auf (Shen, Zhong et al. 2009). Die gleichzeitig maximale Sensitivität von 56,1% und Spezifität von 81,2% bei einem CA 19-9 von 92,6 U/ml aus der vorliegenden Arbeit entspricht in etwa den Ergebnissen anderer Autoren. Für Patienten mit einem Cutoff-Wert von 100 U/ml wurde zur Detektion eines Cholangiokarzinoms Werte für die Sensitivität zwischen 53% und 89% angegeben. Die Spezifität erreicht hier Werte Zwischen 80% und 91% (Patel, Harnois et al. 2000). In unserer Untersuchung ging eine erhöhte CA 19-9-Konzentration von >92,65 U/ml als nominale Variable mit einem schlechten Verlauf im Gesamtüberleben einher. Dies unterstreicht die prognostische Aussagekraft dieses Tumormarkers. Trotzdem weisen nur

etwa die Hälfte der Patienten überhaupt ein erhöhtes CA 19-9 auf und eine ganze Reihe von anderen Erkrankungen schränken den Nutzen, ein Cholangiokarzinom überhaupt zu detektieren, ein.

## 5.5 Resektionsergebnis

In der vorliegenden Untersuchung ergab sich für Patienten nach einer R0 Resektion eine mediane Überlebensdauer von 33 Monaten (95%-Konfidenzintervall 28,2-38,1). Die chirurgische Therapie mittels R0 Resektion gilt nachweisbar als Gold-Standard. So wiesen Patienten mit R0-Resektion in unserer Studie eine 3-Jahres-Überlebensrate von 44,5% auf. Andere Autoren konnten für Patienten mit R0-Resektion 3-Jahres-Überlebensraten von 68,8% (Ellis, Cassera et al. 2011) und 50% (Lang, Sotiropoulos et al. 2009) berichten. In einer Übersichtsarbeit von Morise et al. wird eine Spannweite für die 3-Jahres-Überlebensrate von 20%-68,8% angegeben, wobei die meisten Autoren eine 3-Jahres-Überlebensrate zwischen 30% und 50% berichten (Morise, Sugioka et al. 2010).

Für Patienten mit R1 Resektion galt in der vorliegenden Arbeit eine mediane Überlebensdauer von 44 Monaten (95%-Konfidenzintervall 38,8-49,2). So erscheint die R1 Resektion sogar mit einem besseren Überleben verbunden zu sein als die R0-Resektion. Eine Ursache für dieses Ergebnis findet sich in der Betrachtung der Überlebensanalyse. Hier war die Überlebensdauer der Patienten mit R0 Resektion maßgeblich von dem kürzeren Überleben der männlichen Patienten beeinflusst (s. S. 51). Während die Gruppe der männlichen Patienten im Mittel lediglich 23 Monate (95%-Konfidenzintervall 15,3-31,2) überlebte, wiesen die Frauen im Mittel ein Überleben von 68 Monaten (95%-Konfidenzintervall 51,9-84,7) auf. Also schneidet nicht die Gruppe der Patienten mit R1-Resektion im Vergleich sehr gut ab, sondern das statistische Ergebnis der Gruppe der Patienten mit R0-Resektion stellt sich verfälscht dar.

Zwei Patienten, die histologisch per definitionem R1, chirurgisch jedoch R0, eingestuft wurden, hatten laut Aussage der weiterbehandelnden Hausärzte eine komplette Remission und zeigten zum Ende des Follow-Up eine Überlebenszeit von 13 bzw. 14 Jahren. Diese beiden Ausreißer verändern bei einer kleinen Zahl an Patienten (n=12) auch das mediane Gesamtüberleben dieser Gruppe.

Zusammenfassend lässt sich also feststellen, dass die männlichen Patienten in unserer Untersuchung mit einem mittleren Überleben von lediglich 23 Monaten ein deutlich schlechteres Überleben aufwiesen als Frauen und somit das Ergebnis für die Überlebenszeit aller R0 resezierten Patienten deutlich beeinflussen.

Auch für die tatsächlich (sowohl intraoperativ als auch histologisch) R0 resezierten Patienten ergab sich kein signifikanter Überlebensunterschied je nach Höhe des Resektionsabstandes obgleich die Aussagekraft bei jeweils sehr kleinen Gruppengrößen eingeschränkt ist.

Da in der Literatur kaum vergleichbare Daten vorliegen, die das mediane Überleben von Männern und Frauen behandeln, werden die 1-, 3-, und 5-Jahresüberlebensraten zur besseren Vergleichbarkeit der verschiedenen Studien genutzt.

Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier				
	Anzahl	1-Jahr	3-Jahr	5-Jahr
Unsere Studie				
Männlich	37	56,2%	19,4%	8,1%
Weiblich	33	75,8%	49,6%	44,1%
				(p=0,003)
(Sotiropoulos, Bockhorn et al. 2009)				
Männlich	17	88%	58%	29%
Weiblich	24	92%	74%	53%
				(p=0,09)
(Nuzzo, Giuliani et al. 2010)				
Männlich	30			17,9%
Weiblich	25			30,7%
				(p=0,194)

(Lang, Sotiropoulos et al. 2009)

Männlich	22	78%	41%	27%
Weiblich	31	87%	57%	33%

(p=0,0261)

Die herangezogene Vergleichsstudie von Sotiropoulos stellt einen schwach signifikanten Unterschied zwischen dem Überleben von Männern und Frauen fest, wobei die Patientenzahlen geringer sind, als in unserer Studie. Die Überlebensraten der weiblichen Patienten sind vor allem im Langzeitüberleben vergleichbar, das Überleben der Männer der Vergleichsstudie ist insgesamt deutlich besser. Trotzdem stellen auch Sotiropoulos, Bockhorn et al. im 3-, und 5-Jahres-Überleben einen Unterschied im Überleben von Männern und Frauen zugunsten der weiblichen Patienten fest. Während nach 5 Jahren immerhin noch etwa die Hälfte der weiblichen Patienten lebt, sind bereits mehr als zwei Drittel der Männer verstorben (Sotiropoulos, Bockhorn et al. 2009). In unserer Studie ist das Überleben der Männer mit 16,2% nach 5 Jahren noch schlechter.

Eine italienische Studie aus 2010 beschreibt einen ähnlichen Zusammenhang. Hier zeigen die männlichen Patienten mit einem medianen Überleben von 22 Monaten (unsere Studie 14 Mon.) und einem 5-Jahres-Überleben von 17,9% (unsere Studie 16,2%) ein ähnlich geringes Outcome, wie in unserer Studie beschrieben. Der Verlauf im Überleben ist für weibliche Patienten im Median mit 30 Monaten bzw. einem 5-Jahres-Überleben von 30,7% deutlich günstiger. Dieses Ergebnis ist allerdings nicht signifikant. (p=0,194) (Nuzzo, Giuliani et al. 2010).

Eine weitere Studie von Lang und Sotiropoulos stellt ebenfalls ein besseres Überleben der Frauen heraus. Nach 3 Jahren liegt die Überlebensrate für weibliche Patienten bei 57%, für männlichen Patienten bei 41%. 5 Jahre nach Diagnosestellung lebten noch genau ein Drittel der weiblichen Patienten, wohingegen nur 27% der männlichen Patienten noch am Leben waren (Lang, Sotiropoulos, et al. 2009). Auch wenn der Unterschied im Überleben von Männern und Frauen in dieser Arbeit nicht so deutlich ausfällt, beschreibt sie dennoch den gleichen Zusammenhang, wie die vorliegende Arbeit.

Da diese Vergleichsstudien allesamt in europäische Patienten untersuchen, ist noch eine koreanische Studie herangezogen worden. Diese zeigte bei 40 Männern mit ICC ein medianes Überleben von 18,5 Monaten und für 23 Frauen ein Überleben von 23 Monaten, was unseren Ergebnissen sehr ähnlich ist. ( $p=0,269$ )

Um Gründe für das Ergebnis der vorliegenden Arbeit zu finden, sind jeweils für Männer und Frauen die begleitenden klinischen Faktoren untersucht worden. Dabei ließ sich jedoch aufgrund geringer Fallzahlen keine multivariate Analyse in Bezug auf Tumorstadium, Tumorgröße, Alter, Lymphknotenstatus, Anzahl der Tumore, Mindestresektionsabstand oder Differenzierungsgrad durchführen.

Eine italienische Untersuchung aus 2011 hat in diesem Zusammenhang die Effekte des kürzlich entwickelten hochselektiven Östrogenrezeptor-Agonisten KB9520 auf Zellen von intrahepatischen Cholangiokarzinomen untersucht (Marzoni, Torrice et al. 2011). Neoplastischen Cholangiozyten exprimieren den Östrogenrezeptor-Subtyp  $\beta$  (ER- $\beta$ ), welcher einen protektiven Effekt auf aberrante Zellproliferation und Karzinogenese zeigt. Cholangiozyten einer gesunden Leber exprimieren keine Östrogenrezeptoren. Die Studie konnte schließlich bei Ratten mit ICC nachweisen, dass der Östrogenrezeptor-Agonist KB9520 über die selektive Interaktion mit dem ER- $\beta$ -Rezeptor die Proliferation von Tumorzellen hemmen kann und die Apoptose in Tumorzellen von intrahepatischen Cholangiokarzinomen induziert.

Denkbar ist hier eine zukünftige pharmakologische Therapie mit Agonisten des  $\beta$ -Östrogenrezeptors bei Patienten mit ICC, welche jedoch weiterer Untersuchungen und Forschungsarbeit bedarf.

Dennoch wird deutlich, dass eine mögliche Wirkung des „endogenen“ Östrogenrezeptoragonisten, nämlich des körpereigenen Östrogens, auf die Tumorbilogie von aberranten Cholangiozyten besteht, welche vor allem bei weiblichen Patienten eine Rolle spielen könnte und somit eine Erklärung für das bessere Überleben von weiblichen Patienten sein kann.

## 5.6 Grading

Patienten mit einem histologischen Tumordifferenzierungsgrad von G1 oder G2 zeigten ein deutlich besseres Überleben als Patienten mit einem Tumor-Grading G3. So überlebten im Median Patienten mit G1 und G2 differenzierten Tumoren 33 Monate (95%-Konfidenzintervall 11,2-55), während G3-Differenzierung ein medianes Überleben von 17 Monaten (95%-Konfidenzintervall 11,8-21,6) erreichten. Diese Ergebnis war aber nicht signifikant ( $p=0,212$ ).

Dieses Ergebnis stimmt weitestgehend mit der internationalen Literatur überein. Andere Studien zeigen dabei für Patienten mit G1 und G2 Differenzierung ein medianes Gesamtüberleben von 30 Monaten und für Patienten mit G3 Differenzierung ein medianes Überleben von 20 Monaten (Nuzzo, Giuliante et al. 2010), sowie 35 Monate für G1/G2 und 12 Monate für Patienten mit G3 Differenzierung. (Yedibela, Demir et al. 2009)

## 5.7 Nodalstatus

Als wichtiger prognostischer Faktor für das Überleben in der vorgelegten Untersuchung hat sich der Nodalstatus herausgestellt. Patienten, bei denen keine Tumorzellen in Lymphknoten diagnostiziert worden sind, hatten ein signifikant besseres Überleben als Patienten mit positiven Lymphknoten. Im Median überlebten Patienten mit N0 Status 42,2 Monate (95%-Konfidenzintervall 20,7-63,7), wohingegen Patienten mit befallenen Lymphknoten im Median lediglich 10,4 Monate (95%-Konfidenzintervall 3,9-16,9) überlebten. In einer Vergleichsstudie überlebten 39 Patienten mit N0-Status im Median 44 Monate und 6 Patienten mit N1-Status 11 Monate ( $P < 0.001$ ), was den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit entspricht. (Yedibela, Demir et al. 2009)

Eine japanische Studie, die den Einfluss des Nodalstatus auf das Überleben untersucht hat, beschreibt für 121 Patienten mit N1-Status ein medianes Überleben von 12,2 Monaten ( $p < 0,001$ ), welches im Vergleich zur vorliegenden Arbeit geringfügig besser ist. Während in unserer Studie 2 von 17 Patienten mit N1-Status länger als 4 Jahre überlebten, beschreibt die Vergleichsstudie lediglich 7 von 121 Patienten, die länger als 4 Jahre überlebten. (Uchiyama, Yamamoto et al. 2010)

34,7% der Patienten, bei denen eine diagnostische bzw. therapeutische Lymphadenektomie durchgeführt wurde, wiesen positive Lymphknoten auf. Vorherige Studien berichten ebenfalls über eine ähnliche Inzidenz (35%) von Lymphknotenmetastasen bei Patienten mit

ICC, die sich einer Lymphadenektomie unterziehen. Dennoch ist die Durchführung der Lymphadenektomie in einigen Kliniken kein standardisierter Teil der Operation, sondern abhängig von dem Operateur, obwohl der Lymphknotenstatus in die siebte Edition des AJCC/UICC Staging Systems aufgenommen worden ist (de Jong, Nathan et al. 2011).

Eine japanische Studie hat 133 Patienten mit intrahepatischem Cholangiokarzinom, die sich einer Lymphadenektomie unterzogen, retrospektiv untersucht. Dabei überlebte keiner der 24 R0-resezierten Patienten, die sowohl Lymphknoten-, als auch intrahepatische Metastasen aufwiesen, länger als 3 Jahre. Im Vergleich dazu zeigten 23 Patienten mit N1-Status mit solitärem Tumor ohne intrahepatische Metastasen 3-, und 5-Jahresüberlebensraten von 35%, bzw. 26%. Die Resektion ist in dieser Untersuchung trotz positiver Lymphknoten also auch mit besserem Outcome verbunden, solange keine intrahepatische Metastasierung vorliegt. (Uenishi, Kubo et al. 2008)

### **5.8 Metastasierung**

In der vorliegenden Arbeit ist ein signifikanter Unterschied im Überleben von Patienten mit und ohne extrahepatische Metastasierung des Tumors festgestellt worden. So überlebten 34 Patienten mit histologisch gesichertem M0-Status im Median 33,2 Monate (95%-Konfidenzintervall 13,0-53,3). 4 Patienten, die eine extrahepatische Streuung des Karzinoms aufwiesen, hatten ein medianes Überleben von 2,1 Monaten (95%-Konfidenzintervall 0,0-13,6). Die Diagnose Metastasierung ist bei unseren Patienten mit einer infausten Prognose einhergegangen.

Eine Untersuchung von Lang, Sotiropoulos et al. mit 158 Patienten beschreibt 1- und 3-Jahres-Überlebensraten von Patienten mit Fernmetastasierung von 80% und 0%. Da jedoch lediglich 5 Patienten in diese Analyse aufgenommen werden konnten, bedürfen diese Ergebnisse weiterer Untersuchung. (Lang, Sotiropoulos et al. 2009)

### **5.9 Staging nach UICC**

Für die Ergebnisse des UICC-Stadiums auf das Überleben gilt folgender Zusammenhang: je höher das UICC-Stadium desto schlechter ist das Überleben. Während 26 Patienten mit Stadium I und II (T1, N0, M0) im Median 42,2 Monate überlebten, so war das Überleben für 23 Patienten mit Stadium IIIa (T3, N0, M0) mit 15,3 Monaten bereits deutlich geringer (p-

Wert 0,073). 13 Patienten mit UICC-Stadium IIIc (Jedes T, N1, M0) überlebten im Median nicht einmal ein Jahr (10,6 Monate, p-Wert 0,007) nach Diagnosestellung, wohingegen für 7 Patienten mit Stadium IV (jedes T, Jedes N, M1) mit einem medianen Überleben von 2,1 Monaten eine infauste Prognose vorlag (p-Wert <0,000). Der exakte Vergleich zur Internationalen Literatur gestaltet sich hierbei schwierig, da es in den Überlebensanalysen vielfältigste Kombinationen aus, für die statistische Auswertung zusammengefassten, UICC-Stadien vorliegen.

Eine Tendenz lässt sich dennoch auch hier ausmachen. Stadium I und II wurden auch von Yedibela et al für die Überlebensanalyse zusammengefasst. Hier betrug das mediane Überleben für 31 Patienten 46 Monate, was unserer Ergebnisse weitestgehend entspricht. Weiterhin wurden die UICC-Stadien III und IV zusammengefasst, welche für 14 Patienten ein medianes Überleben von 39 beinhalteten (p=0,66). (Yedibela, Demir et al. 2009).

Nuzzo et al fassen die UICC Stadien I, II und IIIa zusammen und berichteten für 24 Patienten ein medianes Überleben von 36 Monaten bei einem signifikanten p-Wert von 0,004. Desweiteren werden die Stadien IIIc und IV zusammengefasst, welche für 16 Patienten mit einem medianen Überleben von 16 Monaten verbunden waren. (Nuzzo, Giuliani et al. 2010)

Letztendlich erscheint das UICC-Stadium in der vorliegenden Arbeit bei signifikanten Ergebnissen als prognostischer Faktor geeignet, da vor allem ein solitärer Tumor ohne Lymphknoteninvasion und Metastasierung (UICC I-IIIa) mit einer deutlich günstigeren Prognose verbunden ist, wohingegen die Prognose mit zunehmender Tumoranzahl, Tumorgröße und Lymphknotenbefall kontinuierlich abnimmt.

UICC Stadium	Tumor	Lymphknoten	Metastasen
<b>I</b>	T1	N0	M0
<b>II</b>	T2	N0	M0
<b>IIIA</b>	T3	N0	M0
<b>IIIB</b>	T4	N0	M0
<b>IIIC</b>	Jedes T	N1	M0
<b>IV</b>	Jedes T	Jedes N	M1

### 5.10 Perineuralinfiltration

Als weiterer signifikanter prognostischer Faktor für das Überleben ist die Perineuralinfiltration identifiziert worden. 37 Patienten ohne Perineuralinfiltration wiesen ein medianes Überleben von 24,1 Monaten (95%-Konfidenzintervall 15,2-33,0) auf. 6 Patienten mit histologischer Perineuralinfiltration überlebten im Median 2,1 Monate (95%-Konfidenzintervall 1,9-2,3). Ein ähnliches Ergebnis berichtet eine Untersuchung von 63 Patienten mit ICC, die für 48 Patienten ohne Perineuralinfiltration ein medianes Überleben von 22,5 Monaten und für 15 Patienten mit Infiltration der Perineuralscheiden ein medianes Überleben von 8 Monaten beschreibt (p-Wert <0,001). (Cho, Park et al. 2010)

### 5.11 Gefäßinfiltration

Für 37 Patienten ohne histologische Infiltration von Lebergefäßen galt ein medianes Überleben von 33 Monaten (95%-Konfidenzintervall 11,5-54,8), wohingegen 16 Patienten mit Gefäßinvasion ein medianes Überleben von 12 Monaten (95%-Konfidenzintervall 6,6-17,5) aufwiesen. Bei einem p-Wert von 0,114 konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden. Der Verlauf für das Gesamtüberleben von Patienten mit Gefäßinfiltration stellt sich in der Tendenz ungünstiger als für Patienten ohne Gefäßinvasion.

#### Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier

	Anzahl	1-Jahr	3-Jahr	5-Jahr
Unsere Studie				
V0	37	78,4%	48,5%	30,5%
V1	16	56,3	25,0%	---
				(p=0,114)
(Lang, Sotiropoulos et al. 2009)				
V0	48	85%	54%	32%
V1	35	51%	28%	14%
				(p=0,134)

Die Studie von (Lang, Sotiropoulos et al. 2009) sieht einen noch größeren Unterschied im Überleben von Patienten mit und ohne Gefäßinfiltration, kann allerdings ebenfalls keinen signifikanten Unterschied feststellen.

### 5.12 Chemotherapie

In der vorliegenden Arbeit konnte kein signifikanter Unterschied im Überleben für Patienten mit und ohne Chemotherapie festgestellt werden. In der internationalen Literatur finden sich kaum differenzierte Untersuchungen von ICC in Bezug auf Chemotherapie. Die meisten Arbeiten beziehen sich hier auf allgemeine Daten zu Karzinomen der Gallenwege und nehmen dabei extrahepatische Cholangiokarzinome, Gallenblasenkarzinome oder sogar hepatozelluläre Karzinome mit in die Datenanalyse auf. Lediglich eine Arbeit, die ausschließlich intrahepatisch gelegene Cholangiokarzinome untersucht, hat einen signifikanten Unterschied für Patienten mit und ohne Chemotherapie festgestellt. So werden hier 1-, 3-, und 5-Jahresüberlebensraten von 87%, 66% und 40% für Patienten ohne Chemotherapie beschrieben. Patienten, die sich einer Chemotherapie unterzogen wiesen 1-, 3-, und 5-Jahresüberlebensraten von 95%, 78% und 65% auf. ( $p < 0,05$ ) (Ercolani, Vetrone et al. 2010).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die vorliegenden Ergebnisse zur adjuvanten Chemotherapie unzureichend sind und keine Aussage über den Nutzen dieser Therapie zulassen, obwohl andere Arbeiten diesen belegen können.

## 6. Zusammenfassung

*Hintergrund:* Das Intrahepatische Cholangiokarzinom (ICC) stellt das zweithäufigste primäre Malignom der Leber dar. Publierte Untersuchungen, die das Überleben nach Resektion analysieren, schließen dabei häufig das –onkologisch separat zu betrachtende– extrahepatische Cholangiokarzinom mit ein. Ziel dieser Untersuchung ist es prognostische Faktoren für das Überleben von Patienten nach chirurgischer Therapie zu ermitteln.

*Patienten und Methoden:* Es wurde eine retrospektive Datenerhebung und ein Follow Up von 76 konsekutiven Patienten durchgeführt, die zwischen 1996 und 2009 mit einem zweifelsfrei diagnostiziertem intrahepatischem Cholangiokarzinom im Universitätsklinikum

Eppendorf behandelt worden sind. In einer Überlebensanalyse (Gesamtüberleben) wurden prä- und postoperative Parameter geprüft.

*Ergebnisse:* Das kumulative mediane Überleben aller Patienten betrug 18 Monate (Range: 8-27), davon waren 43 Patienten (57%) kurativ operiert worden. Für 31 Patienten (70%) mit R0-Resektion ergab sich ein medianes Überleben von 33 Monaten (Range: 28-38). Die Größe des Resektionsabstandes hatte keinen Einfluss auf das Überleben, bei 12 Patienten mit histopathologisch R1-Status zeigte sich ein Überleben von 44 Monaten (Range: 39-49). Das Überleben von 24 Patienten ohne kurative Resektion (R2) lag im Median bei nur 6,3 Monaten (Range: 2-10). Prognostisch signifikante Faktoren für das Überleben waren Geschlecht und Lymphknotenbeteiligung; So zeigten Frauen ein medianes Überleben von 31 Monaten (Range: 0-62), Männer hingegen lediglich 14 Monate (Range: 8-19). Lymphknotenmetastasen (N1) waren mit eingeschränktem medianem Überleben von 10 Monaten (Range: 4-17) assoziiert, ein N0-Status hingegen mit deutlich besserer Prognose und 42,2 Monaten (Range: 21-64) Überleben. Unabhängig vom Resektionsstatus zeigte eine adjuvante oder palliative Chemotherapie keinen Einfluss auf das Überleben.

*Fazit:* Für die Therapie des intrahepatischen Cholangiokarzinoms ist die chirurgische Behandlung –auch mit dem Risiko ggf. nur ein R1 Resektionsergebnis zu erzielen- immer anzustreben, um ein Langzeitüberleben zu verbessern. Frauen weisen dabei eine deutlich bessere Prognose auf.

Univariate geprüfte Parameter auf das Gesamtüberleben

Variable	Anzahl d. Patienten (%)	Medianes Überleben [95% CI]	p-Wert
<i>Geschlecht</i>			
Männlich	37 (52,8)	13,7 [8,3-19,2]	
Weiblich	33 (47,2)	31,0 [0,0-62,0]	0,003
<i>Alter</i>			
< 60 Jahre	22 (31,4)	22,7 [12,4-33,0]	
≥60 Jahre	48 (68,6)	17,7 [5,8-29,5]	0,863
<i>OP-Verfahren</i>			
Keine Resektion	29 (41,5)	7,0 [1,3-12,7]	0,000
Mono/Bisegmentres.	13 (18,5)	31,0 [27,1-34,9]	0,000
Multisegmentresektion	28 (40,0)	49,1 [37,9-60,2]	0,597
<i>Resektionsergebnis</i>			
R0	30 (42,8)	33,1 [28,2-38,1]	
R1	12 (17,1)	44,0 [38,8-49,2]	0,901
R2	28 (40,0)	6,3 [1,8-10,7]	0,000
<i>Grading</i>			
G1 + G2	37 (71,2)	33,1 [11,2-55,0]	
G3	15 (28,8)	16,7 [11,8-21,6]	0,212
<i>Nodalstatus</i>			
N0	32 (65,3)	42,2 [20,7-63,7]	
N1	17 (34,7)	10,4 [3,9-16,9]	0,000
<i>Metastasierung</i>			
M0	34 (89,5)	33,2 [13,0-53,3]	
M1	4 (10,5)	2,1 [0,0-13,6]	0,000
<i>Staging (UICC)</i>			
Stadium I+II	26 (37,7)	42,2 [26,7-57,7]	
Stadium IIIa	23 (33,3)	15,3 [6,9-23,7]	0,073
Stadium IIIc	13 (18,8)	10,6 [4,7-16,4]	0,007
Stadium IV	7 (10,2)	2,1 [2,0-2,2]	0,000
<i>Perineuralinfiltration</i>			
Keine Perineuralinf.	37 (86,0)	24,1 [15,2-33,0]	
Perineuralinfiltration	6 (14,0)	2,1 [1,9-2,3]	0,000
<i>Gefäßinfiltration</i>			
Keine Gefäßinf.	37 (69,8)	33,2 [11,5-54,8]	
Gefäßinfiltration	16 (30,2)	12,0 [6,6-17,5]	0,114
<i>Chemotherapie</i>			
Keine Chemotherapie	45 (64,3)	17,7 [0,0-35,5]	
Chemotherapie	25 (35,7)	17,6 [5,9-29,4]	0,873

---

---

## 7. Literaturverzeichnis

Andersen , J.B., B. Spee , et al. (2012) Genomic And Genetic Characterization Of Cholangiocarcinoma Identifies Therapeutic Targets For Tyrosine Kinase Inhibitors. *Gastroenterology* 2012;142:1021–1031

Cardinale, V., R. Semeraro, et al. (2010). "Intra-hepatic and extra-hepatic cholangiocarcinoma: New insight into epidemiology and risk factors." *World J Gastrointest Oncol* 2(11): 407-416.

Cho, S. Y., S. J. Park, et al. (2010). Survival analysis of intrahepatic cholangiocarcinoma after resection. *Ann Surg Oncol* 17: 1823-1830.

de Jong, M. C., H. Nathan, et al. (2011). Intrahepatic cholangiocarcinoma: an international multi-institutional analysis of prognostic factors and lymph node assessment. *J Clin Oncol* 29: 3140-3145.

DeOliveira, M. L., S. C. Cunningham, et al. (2007). "Cholangiocarcinoma: thirty-one-year experience with 564 patients at a single institution." *Ann Surg* 245(5): 755-762.

de Martel, C., M. Plummer, et al. (2010). Cholangiocarcinoma: descriptive epidemiology and risk factors. *Gastroenterol Clin Biol* 34: 173-180.

Ellis, M. C., M. A. Cassera, et al. (2011). Surgical treatment of intrahepatic cholangiocarcinoma: outcomes and predictive factors. *HPB (Oxford)* 13: 59-63.

Ercolani, G., G. Vetrone, et al. (2010). Intrahepatic cholangiocarcinoma: primary liver resection and aggressive multimodal treatment of recurrence significantly prolong survival. *Ann Surg* 252: 107-114.

Farges, O., D. Fuks, et al. (2011). Influence of Surgical Margins on Outcome in Patients With Intrahepatic Cholangiocarcinoma: A Multicenter Study by the AFC-IHCC-2009 Study Group. *Ann Surg* 254: 824-830.

Goldzieher M., von Bokay Z. (1911). Der primäre Leberkrebs. *Virchows Arch* 203: 75–131

Khan, S. A., H. C. Thomas, et al. (2005). Cholangiocarcinoma. *Lancet* 366: 1303-1314.

Kim, Y. J., M. Yun, et al. (2003). "Usefulness of 18F-FDG PET in intrahepatic cholangiocarcinoma." *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 30(11): 1467-1472.

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.

Lang, H., G. C. Sotiropoulos, et al. (2009). Operations for intrahepatic cholangiocarcinoma: single-institution experience of 158 patients. *J Am Coll Surg* 208: 218-228.

Manfredi, R., B. Barbaro, et al. (2004). "Magnetic resonance imaging of cholangiocarcinoma." *Semin Liver Dis* 24(2): 155-164.

Marzioni, M., A. Torrice, et al. (2011). An oestrogen receptor beta-selective agonist exerts anti-neoplastic effects in experimental intrahepatic cholangiocarcinoma. *Dig Liver Dis*.

Matricardi, L., R. Lovati, et al. (1996). [Peripheral intrahepatic cholangiocarcinoma. The role of imaging diagnosis and fine-needle biopsy]. *Radiol Med* 91: 413-419.

Miwa, S., S. Miyagawa, et al. (2006). "Predictive factors for intrahepatic cholangiocarcinoma recurrence in the liver following surgery." *J Gastroenterol* 41(9): 893-900.

Morise, Z., A. Sugioka, et al. (2010). "Surgery and chemotherapy for intrahepatic cholangiocarcinoma." *World J Hepatol* 2(2): 58-64.

Nagorney, D. M., J. H. Donohue, et al. (1993). "Outcomes after curative resections of cholangiocarcinoma." *Arch Surg* 128(8): 871-877; discussion 877-879.

Nakagohri, T., T. Kinoshita, et al. (2008). "Surgical outcome and prognostic factors in intrahepatic cholangiocarcinoma." *World J Surg* 32(12): 2675-2680.

Nakeeb, A., H. A. Pitt, et al. (1996). "Cholangiocarcinoma. A spectrum of intrahepatic, perihilar, and distal tumors." *Ann Surg* 224(4): 463-473; discussion 473-465.

Nichols, J. C., G. J. Gores, et al. (1993). Diagnostic role of serum CA 19-9 for cholangiocarcinoma in patients with primary sclerosing cholangitis. *Mayo Clin Proc* 68: 874-879.

Nuzzo, G., F. Giuliante, et al. (2010). Intrahepatic cholangiocarcinoma: prognostic factors after liver resection. *Updates Surg* 62: 11-19.

Patel, A. H., D. M. Harnois, et al. (2000). The utility of CA 19-9 in the diagnoses of cholangiocarcinoma in patients without primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol* 95: 204-207.

Scheele, J. (2001). [Anatomical and atypical liver resections]. *Chirurg* 72: 113-124.

Shen, W. F., W. Zhong, et al. (2009). Clinicopathological and prognostic analysis of 429 patients with intrahepatic cholangiocarcinoma. *World J Gastroenterol* 15: 5976-5982.

Siewert et al. 2010: „Praxis der Viszeralchirurgie: Onkologische Chirurgie“ S.596

Sirica, A. E. (2005). "Cholangiocarcinoma: molecular targeting strategies for chemoprevention and therapy." *Hepatology* 41(1): 5-15.

Sotiropoulos, G. C., M. Bockhorn, et al. (2009). R0 liver resections for primary malignant liver tumors in the noncirrhotic liver: a diagnosis-related analysis. *Dig Dis Sci* 54: 887-894.

Tamandl, D., K. Kaczirek, et al. (2009). Lymph node ratio after curative surgery for intrahepatic cholangiocarcinoma. *Br J Surg* 96: 919-925.

Tanaka, M., H. Tanaka, et al. (2010). "Risk factors for intrahepatic cholangiocarcinoma: a possible role of hepatitis B virus." *J Viral Hepat* 17(10): 742-748.

Tannapfel, A. and C. Wittekind (2001). [Anatomy and pathology of intrahepatic and extrahepatic bile duct tumors]. *Pathologe* 22: 114-123.

Uchiyama, K., M. Yamamoto, et al. (2010). "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.

Uenishi, T., S. Kubo, et al. (2008). Indications for surgical treatment of intrahepatic cholangiocarcinoma with lymph node metastases. J Hepatobiliary Pancreat Surg 15: 417-422.

Weber, S. M., W. R. Jarnagin, et al. (2001). Intrahepatic cholangiocarcinoma: resectability, recurrence pattern, and outcomes. J Am Coll Surg 193: 384-391.

Welzel, T. M., L. Mellekjaer, et al. (2007). Risk factors for intrahepatic cholangiocarcinoma in a low-risk population: a nationwide case-control study. Int J Cancer 120: 638-641.

Wiedmann, M., K. Schoppmeyer, et al. (2005). [Current diagnostics and therapy for carcinomas of the biliary tree and gallbladder]. Z Gastroenterol 43: 305-315.

Wittekind, C. (2006). [Pitfalls in the classification of liver tumors]. Pathologe 27: 289-293.

Xu, H. X., M. D. Lu, et al. (2006). Imaging of peripheral cholangiocarcinoma with low-mechanical index contrast-enhanced sonography and SonoVue: initial experience. J Ultrasound Med 25: 23-33.

Yamamoto, M., K. Takasaki, et al. (1999). "Extended resection for intrahepatic cholangiocarcinoma in Japan." J Hepatobiliary Pancreat Surg 6(2): 117-121.

Yamagiwa K (1911) Zur Kenntnis des primären parenchymatösen Leberkarzinoms («Hepatoms»). Virchows Arch Path Anat 206: 437-467

Yedibela, S., R. Demir, et al. (2009). Surgical treatment of mass-forming intrahepatic cholangiocarcinoma: an 11-year Western single-center experience in 107 patients. Ann Surg Oncol 16: 404-412.

Zhang, Y., M. Uchida, et al. (1999). Intrahepatic peripheral cholangiocarcinoma: comparison of dynamic CT and dynamic MRI. J Comput Assist Tomogr 23: 670-677.

## 8. Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. Björn Nashan möchte ich an dieser Stelle sehr herzlich für die Vergabe des Themas danken.

Mein besonderer Dank für die sehr gute Zusammenarbeit gilt dem Betreuer meiner Promotionsarbeit Herrn Dr. med. Eike-Gert Achilles. Seine zielführende und stets konstruktive Betreuung gaben mir bei der Bearbeitung des Themas wichtige gedankliche Anstöße und Vertrauen. Durch seine ständige Diskussionsbereitschaft und großzügige Unterstützung konnte diese Arbeit durchgeführt werden.

Auch auf diesem Wege möchte ich meinen Eltern, denen diese Doktorarbeit gewidmet ist, danken. Ihnen habe ich nicht nur die Universitätsausbildung, sondern auch uneingeschränkte Unterstützung in allen Lebenslagen zu verdanken. Ohne Sie wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.

## 9. Lebenslauf

### Persönliche Daten

Name	Jörg Weyer
Geburtsdatum	29.05.1982
Geburtsort	Winsen/Luhe
Nationalität	Deutsch
Eltern	Hans-Uwe Weyer, Dipl. Ing. für Feinmechanik und Uhrmacher Lieselotte Weyer, Uhrmachermeisterin

### Schule und beruflicher Werdegang

1988 – 1992 Grundschule Salzhausen

- 1992 – 1994 Orientierungsstufe Kaltenmoor, Lüneburg
- 1994 – 2001 Gymnasium Johanneum, Lüneburg
- 2001 Abitur
- 2001 – 2002 Zivildienst im Rettungsdienst des DRK Lüneburg mit  
Ausbildung zum Rettungssanitäter
- 2002 – 2003 Weltreise mit meinem Zwillingbruder Dirk
- 2003 – 2004 Ausbildung zum Rettungsassistenten beim DRK Hamburg und DRK Kiel
- 2004 – 2006 Vollzeitstellung als Rettungsassistent beim DRK Eutin
- 2006 – 2008 Teilzeitanstellung als Rettungsassistent beim DRK Eutin

#### Studium

- WS 2006 Beginn des Medizinstudiums an der Universität Kiel
- SS 2008 Physikum an der Universität Kiel
- WS 2008 Weiterführung des klinischen Abschnitts an der Universitätsklinik Eppendorf
- WS 2011 Praktisches Jahr 1. Tertial, Chirurgie, in der Asklepios Klinik Altona  
2. Tertial, Wahlfach Orthopädie im BUKH Boberg  
3. Tertial, Innere, im Marienkrankenhaus Hamburg
- SS 2012 Staatsexamen

## 10. Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen

Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion

beworben habe.

Unterschrift: .....