
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Klinik für Hepatobiliäre Chirurgie und Transplantationschirurgie

Direktor Prof. Dr. med. Björn Nashan

Chirurgische Therapie des hilären Cholangiokarzinoms (Klatskin-Tumor)

Dissertation

zur Erlangung eines Doktors der Medizin an der Medizinischen Fakultät der
Universität Hamburg.

Vorgelegt von:

Jessica Bartoschek
aus Hamburg

Hamburg 2015

Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 10.03.2016

Veröffentlicht mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

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

Prüfungsausschuss, zweiter Gutachter: Prof. Dr. C. Schramm

Inhalt

1	Einleitung	6
1.1	Nomenklatur und klinische Einteilung	6
1.2	Epidemiologie	8
1.3	Risikofaktoren.....	9
1.4	Pathologie und Pathogenese	10
1.4.1	Grading.....	11
1.4.2	TNM und UICC Klassifikation von Tumoren der extrahepatischen Gallengänge	12
1.5	Klinische Manifestation	16
1.6	Diagnostik und Staging	17
1.6.1	Differentialdiagnosen.....	19
1.7	Therapie	19
1.7.1	Chirurgische Therapie	19
1.7.2	Präoperative Konditionierung	20
1.7.3	Palliative Therapie	21
2	Fragestellung	23
3	Patienten und Methoden	24
3.1	Datensammlung.....	24
3.2	Literaturrecherche.....	25
3.3	Patienten Verlauf (Follow Up)	25
3.4	Patienten.....	26
3.4.1	Einteilung	26
3.5	Statistische Methoden / Überlebensanalyse	28
4	Ergebnisse	29
4.1	Patienteneinteilung	29
4.2	Überleben	32
4.2.1	Überleben nach Operationsmethode und Resektionsstatus.....	33
4.2.2	Überleben nach Resektionsstatus.....	35
4.2.3	Überleben nach Pfortaderteilresektion.....	36
4.2.4	Überleben nach Operationsmethode im Hinblick auf Segment I Resektion	37
4.2.5	Überleben nach UICC Stadieneinteilung	38
4.3	Morbidität	47

4.4	Mortalität	50
5	Diskussion	52
6	Zusammenfassung	58
7	Literaturverzeichnis	59
8	Abbildungsverzeichnis.....	64
9	Danksagung.....	66
10	Eidesstattliche Versicherung.....	67

Chirurgische Therapie des hilären Cholangiokarzinoms (Klatskin-Tumor)

1 Einleitung

Das cholangiozelluläre Karzinom ist ein maligner Tumor der ableitenden Gallenwege des Menschen. Es handelt sich um einen relativ seltenen Tumor (Strom, et al., 1985) der bisher nur durch die chirurgische Therapie kurativ behandelt werden kann. Chemotherapie oder Radiatio haben nur palliativen Charakter. Der Tumor entsteht durch maligne Entartung der Cholangiozyten, den Epithelzellen der intra- und extrahepatischen Gallenwege. Die Einteilung der cholangiozellulären Karzinome erfolgt nach anatomischer Lagebeziehung zu den Gallengängen.

1.1 Nomenklatur und klinische Einteilung

Das Galleabflusssystem der Leber ist so aufgebaut, dass die in den Hepatozyten produzierte Galle von den mikroskopisch kleinen Canaliculi biliferi in die kleinen Gallekanälchen, die Ductus biliferi interlobulares drainiert. Diese fließen zu immer größeren Einheiten zusammen, die schließlich jeweils ein Lebersegment drainieren. Diese Segmentgallengänge drainieren die produzierte Galle in den Ductus hepaticus dexter, oder den Ductus hepaticus sinister, die an der hilären Rückseite der Leber extrahepatisch austreten um sich dann zum Ductus hepaticus communis zu vereinigen. In den Ductus hepaticus communis mündet End-zu-Seit der Ausführungsgang der Gallenblase, der Ductus cysticus, der gemeinsame weitere Abschnitt des Gallenganges wird als Ductus choledochus bezeichnet. Dieser mündet gemeinsam mit dem Ductus pancreaticus in der Papilla duodeni major in das Pars descendens des Duodenum (Schünke et al., 2005).

Ursprünglich wurde der Begriff Cholangiokarzinom nur für das intrahepatische parenchymatöse Gallengangskarzinom verwendet, mittlerweile wurde der Begriff jedoch auf alle Tumoren der ableitenden Gallengänge erweitert (Khan, et al., 2002).

Eine erste wichtige Einteilung gliedert die große Gruppe der cholangiozellulären Karzinome in Tumoren intrahepatischer und extrahepatischer Lokalisation, wobei in der zweiten Gruppe der extrahepatischen cholangiozellulären Karzinome weiterhin zwischen den hilären und den distalen cholangiozellulären Tumoren unterschieden

wird. Die extrahepatischen Cholangiokarzinome betreffen den Ductus choledochus oder ductus cysticus (distales Cholangiokarzinom), den Ductus hepaticus communis und die Ducti hepatici dexter und sinister. Die intrahepatischen Tumoren gehen vom Epithel der kleinen Gallenkanälchen bis hin zum Epithel der Segmentgallengänge innerhalb des Leberparenchyms aus.

Das hiläre Cholangiokarzinom wird auch als Klatskin-Tumor bezeichnet, nach G. Klatskin, der diesen Tumor 1965 erstmals beschrieb (Klatskin, 1965).

Klatskin-Tumoren besitzen eine eigene klinische Klassifikation, die sich auf die Lagebeziehung des Karzinoms zur Gallengangsbifurkation bezieht. Es werden nach Bismuth und Corlette vier Typen unterschieden (Bismuth H, 1975):

- Typ I** Lokalisation: proximaler Ductus Hepaticus communis, Hepaticusgabel nicht infiltriert
- Typ II** Lokalisation: proximaler Ductus hepaticus communis, Infiltration der Hepaticusgabel
- Typ III** Infiltration des Ductus hepaticus dexter (Typ IIIa) oder des Ductus hepaticus sinister Typ (IIIb)
- Typ IV** Befall beider Ducti hepatici

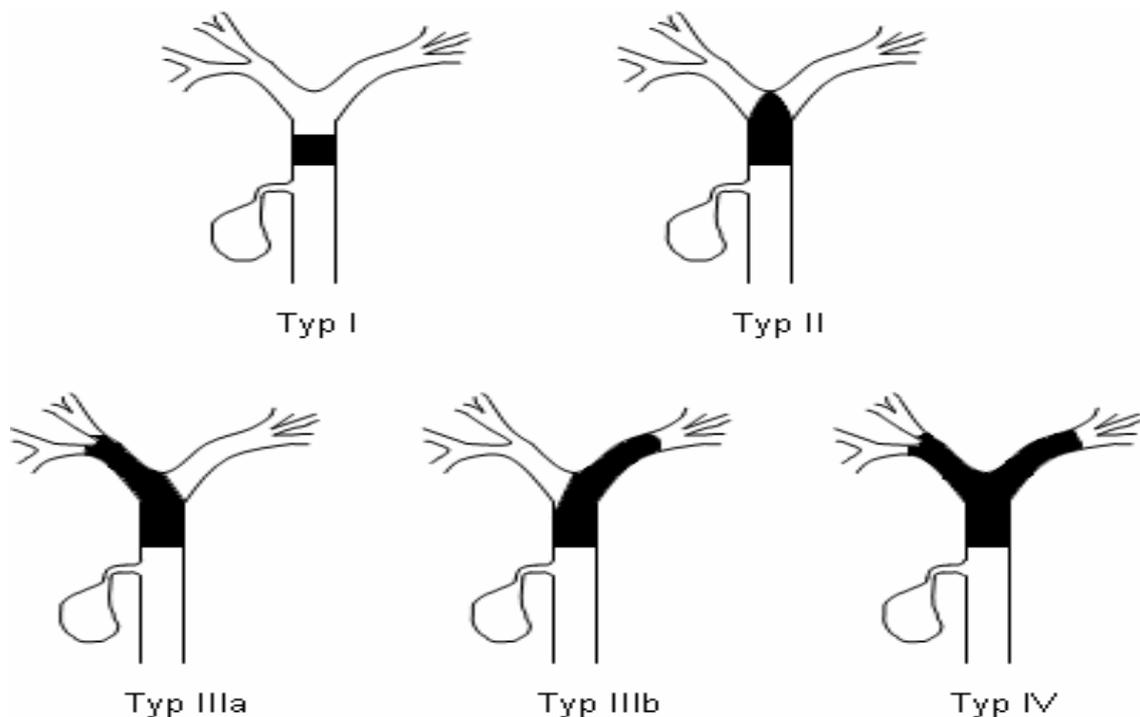


Abbildung 1. Einteilung nach Bismuth und Corlette (Bismuth H, 1975)

Von allen diagnostizierten cholangiozellulären Karzinomen entfallen jeweils 20-25 % auf die intrahepatisch und distal extrahepatisch lokalisierten Tumore, der größte Anteil von 50-60% entfällt auf die hilären Cholangiokarzinome. Etwa 5% der diagnostizierten Karzinome stellen sich als multifokal wachsend heraus, so dass eine genaue Einordnung dieser Tumoren nicht immer möglich ist (Khan, et al., 2002).

In der vorliegenden Arbeit werden ausschließlich Patienten mit hilären Cholangiokarzinomen ausgewertet, intrahepatische oder distale extrahepatische Tumoren finden in Datensammlung und Auswertung keine Beachtung.

1.2 Epidemiologie

Das Cholangiokarzinom ist ein seltener Tumor. Eine genaue Einschätzung und Erfassung und somit ein Vergleich der Inzidenz von intrahepatischen zu extrahepatischen Cholangiokarzinom ist zumeist schwierig, da dieser Tumor in seiner Nomenklatur in einzelnen Veröffentlichungen verschieden gehandhabt wird. So werden in vielen Publikationen und Statistiken alle Tumoren der Gallenblase, der extrahepatischen Gallengänge und der periampullären Region zusammengefasst (Wittekind C. , 2006). Auch wurden die Klatskin-Tumoren zum Teil zu den intrahepatischen Cholangiokarzinomen gezählt (Timm et al., 2007). Darüber hinaus kann der Tumor als sogenanntes perihiläres Karzinom vorkommen, also als im Leberhilus lokalisierter Tumor mit übergreifendem Wachstum auf die zentralen Gallengänge. Eine exakte Bestimmung des Entstehungsortes und somit eine genaue Tumorzusammenfassung ist bei diesen Tumoren in einem fortgeschrittenen Stadium häufig nicht möglich.

Das extrahepatische Cholangiokarzinom macht weniger als 1% aller bösartigen Neubildungen aus. Seine Inzidenz wird auf 1 Neuerkrankung / 100.000 / Jahr geschätzt, wobei ein leichter Anstieg der Inzidenz in den letzten Jahren zu verzeichnen war (Wittekind C. , 2006). Weltweit gibt es deutliche regionale Inzidenzunterschiede. So erkranken beispielsweise Juden, Indianer und Japaner häufiger an diesem Karzinom als Kaukasier und Afroamerikaner. Die jährliche Inzidenz bei diesen Bevölkerungsgruppen liegt bei etwa 7,5 /100.000 (Tannapfel & Wittekind, 2001). In Europa liegt die Inzidenz bei ca. 0,7 / 100.000 und in England schwanken die Daten zwischen 0,5 / 100.000 im Südwesten und 0,98 / 100.000 in Oxford (Strom et al., 1985). In den Untersuchungen von Tannapfel und Wittekind machen Karzinome des extrahepatischen Gallengangs etwa 10% aller primären Tumoren der Leber (einschließlich hepatozelluläres Karzinom und Cholangiokarzinom) und der extrahepatischen Gallengänge aus (Tannapfel & Wittekind, 2001).

In den USA werden jährlich etwa 5000 neue Fälle diagnostiziert. Dabei ist seit den 1980er Jahren ein Anstieg der jährlichen Inzidenz des intrahepatischen Cholangiokarzinoms von 0,32 / 100.000 (1975-1979) auf 0,85 / 100.000 (1995-1999) zu beobachten, während die jährliche Inzidenz der extrahepatischen Gallengangstumoren von 1,08 / 100.000 (1979) auf 0,82 / 100.000 (1998) abnimmt (Shaib & El-Serag, 2004). Hierbei ist jedoch noch nicht abschließend geklärt, ob es

dabei nur zu einer Verschiebung der Daten aufgrund von besserer und genauerer Diagnostik gekommen ist, oder ob es einen tatsächlichen Inzidenzanstieg des intrahepatischen Cholangiokarzinoms gibt (Lazardis & Gores, 2005).

1.3 Risikofaktoren

Als wichtiger Risikofaktor für die Entstehung eines Cholangiokarzinoms gilt die primär sklerosierende Cholangitis (PSC). 10-20% aller Patienten mit PSC entwickeln im Laufe Ihres Lebens ein Cholangiokarzinom. Bei der PSC handelt es sich um eine progrediente chronisch entzündliche Erkrankung der intra- und extrahepatischen Gallengänge die zu einer Fibrose und somit zu einer Stenose der Gallengänge führen kann. In mindestens 70% der Fälle ist diese Erkrankung mit einer chronisch-entzündlichen Darmerkrankung, besonders der Colitis ulcerosa assoziiert (Chapman, 1999). Die Entstehung eines Cholangiokarzinoms scheint durch das chronisch entzündliche Milieu gefördert zu werden. PSC Patienten haben ein Risiko von 1,5% pro Jahr nach der Diagnosestellung der PSC ein Cholangiokarzinom zu entwickeln, 30% der Patienten mit PSC und Cholangiokarzinom entwickeln dieses innerhalb der ersten zwei Jahre nach Diagnosestellung der PSC (Bergquist, et al., 2002).

Inwiefern Alkohol oder Zigarettenkonsum einen Einfluss auf die Entstehung von Cholangiokarzinomen haben ist nicht eindeutig geklärt. Zwar gibt es in einigen Studien Anhalte, dass gerade Patienten mit einer PSC, die rauchen oder übermäßig Alkohol konsumieren, ein höheres Risiko haben an Cholangiokarzinomen zu erkranken als PSC Patienten ohne Alkohol oder Zigarettenanamnese, dieser Zusammenhang konnte in weiteren Studien jedoch noch nicht zweifelsfrei belegt werden (Shaib & El-Serag, 2004).

Ein weiterer wichtiger Risikofaktor ist die Infektion mit einem Leberegel (*Clonorchis sinensis* oder *Opisthorchis viverrini*) die gerade in Südostasien sehr häufig vorkommt (Watanapa & Watanapa, 2002). Dies könnte eine Erklärung der starken regionalen Schwankungen der Inzidenz des Cholangiokarzinoms sein, in Südostasien kommt nicht nur die Leberegelinfektion gehäuft vor, auch das Cholangiokarzinom hat dort ein Inzidenzmaximum (Shaib & El-Serag, 2004). Die Larven des Leberegels werden durch den Genuss von nicht durchgegartem Fisch übertragen und nisten sich in den Gallengängen und in der Gallenblase ein. Dort führen die Parasiten zu Stenosen und Entzündungsreaktionen und induzieren eine Hyperplasie des Epithels der Gallengänge. Über diese einfache Hyperplasie kommt es zur Hyperplasie mit Atypien des Gangepithels, zur Ausbildung von Epitheldysplasien und schließlich zur Ausbildung eines Karzinoms (Tannapfel & Wittekind, 2001).

Zystische Erkrankungen der Gallengänge wie zum Beispiel konnatale Choledochuszysten, das Caroli-Syndrom oder die kongenitale Leberfibrose werden ebenfalls als Risikofaktor für die Entstehung eines Cholangiokarzinoms angesehen (Chapman, 1999). Das Caroli-Syndrom ist eine seltene angeborene Erkrankung der Gallenwege, bei der sich zystische Erweiterungen der Gallengänge finden, die zu einer chronischen Entzündung des Epithels führen. Diese Entzündung führt wiederum

über Hyperplasie und Metaplasie zur Bildung von Epitheldysplasien (Kasper et al., 2006).

Das Risiko für Patienten mit einer konnatalen Choledochuszyste ein Cholangiokarzinom zu entwickeln schwankt in verschiedenen Literaturangaben zwischen 3 - 28% (Shaib & El-Serag, 2004). Hierbei gibt es deutliche Unterschiede in welchem Alter die Choledochuszysten diagnostiziert werden. Werden diese bei Kindern unter 10 Jahren diagnostiziert und behandelt, sinkt das Risiko ein Cholangiokarzinom zu entwickeln deutlich.

Man geht von einem kumulativen Risiko von 1% und Erkrankungsjahr aus, mit einem Plateau nach 15-20 Jahren (Chapman, 1999).

Ein gesicherter Risikofaktor ist eine Thorotrast Exposition. Thorotrast, eine kolloidale Suspension von Thoriumdioxid, wurde zwischen 1920 und 1950 weltweit als Röntgenkontrastmittel vor allem für die Angiographie verwendet. Es hat eine biologische Halbwertszeit von 400 Jahren und wird vor allem im Retikuloendothelialen System dauerhaft angereichert. Es kann noch Jahrzehnte nach Exposition nachgewiesen werden. Thorotrast assoziierte Tumorerkrankungen treten meist mehr als 30 Jahre nach Exposition auf, so dass es trotz der Tatsache, dass es 1950 vom Markt genommen wurde, heute noch als Risikofaktor Beachtung findet (Zhu et al., 2004).

Der Einfluss von intraductalen Gallensteinen auf die Entstehung eines Cholangiokarzinoms gilt zumindest für das intrahepatische Cholangiokarzinom als gesichert (Chen, et al., 1993). Bei der Entstehung des extrahepatischen Cholangiokarzinoms ist dieser Zusammenhang jedoch nicht eindeutig belegbar (Tannapfel & Wittekind, 2001). In einer Studie aus Taiwan konnte bei 69% der Patienten mit Cholangiokarzinom, bei denen eine Leberresektion durchgeführt wurde, zusätzlich eine Lithiasis diagnostiziert werden, Studien aus Japan zufolge schwanken die Werte zwischen 5,7 und 17,5% (Shaib & El-Serag, 2004).

1.4 Pathologie und Pathogenese

Cholangiokarzinome entstehen durch maligne Entartung des auskleidenden Epithels der Gallengänge. Bei den extrahepatischen Gallenganstumoren wird von einer Dysplasie-Karzinom Sequenz ausgegangen, wobei die Zeitdauer vom Auftreten einer Dysplasie bis zur Entwicklung eines Karzinoms auf 15 Jahre geschätzt wird (Lang, et al., 2006).

Unterschieden werden der häufigere, diffus infiltrierende Typ und ein polypöser, das Lumen verlegender Typ. Kombinationen aus beiden Wachstumsmustern kommen vor, wobei ein zunächst polypös wachsender Tumor im weiteren Verlauf die Wand und das angrenzende Bindegewebe infiltrieren kann. Histologisch handelt es sich dabei meist um gut bis mäßig differenzierte Adenokarzinome. Muzinöse Adenokarzinome kommen gelegentlich (meist im Zusammenhang mit Clonorchis sinensis) vor, während plattenepitheliale, adenosquamöse, mesenchymale,

kleinzellige und undifferenzierte Karzinome sehr viel seltener sind (Tannapfel & Wittekind, 2001); (Albores-Saavedra et al., 1991).

Makroskopisch kann die Unterscheidung eines Tumors von einer chronisch fibrosierenden Entzündung des Gallenganges schwierig sein. Teilweise ist nur eine geringe Verdickung des Gallenganges sichtbar und die oberflächliche Mukosa erscheint intakt. Andere Tumoren präsentieren sich durch langstreckige mehr oder weniger stark ausgeprägte Stenosen des Gallenganges. Dies erschwert oft die prä- oder intraoperative Einschätzung der Größe der Tumoren. Die Karzinome wachsen schnell in das Bindegewebe des Ligamentum hepatoduodenale ein und benutzen die Gangstrukturen quasi als „Schienen“, um an Ihnen entlang in die Leber einzuwachsen. Auch die Tatsache, dass die Tumoren eine diskontinuierliche Ausbreitung zeigen erschwert die Diagnose von Schnellschnitten an Absetzungsändern (Tannapfel & Wittekind, 2001). Während hierbei früher der Fokus hauptsächlich auf den Absetzungsändern zur Leber hin lag, haben neuere Untersuchungen gezeigt, dass auch mit einem Wachstum nach distal, d.h. mit einer Invasion von Duodenum, Magen oder Pankreas gerechnet werden muss (Berr, et al., 2000).

Aufgrund der Lokalisation und der Aggressivität des Tumors erfolgt die Diagnose häufig in fortgeschrittenem Stadium (z.B. bei Auftreten einer symptomatischen Cholestase oder als Zufallsbefund bei bisher asymptomatischem Patienten), so dass etwa 50% der Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bereits Lymphknotenmetastasen haben. Bei bis zu 80% der Tumoren findet sich eine Invasion der Perineuralscheiden (Tannapfel & Wittekind, 2001). Während es relativ spät zu einer hämatogenen Fernmetastasierung kommt, zeigen sich intrahepatische oder peritoneale Metastasierungen wesentlich früher (Lang, et al., 2006).

Für die Cholangiokarzinome gilt je nach anatomischer Lage eine grundlegend andere TNM und UICC (Union internationale contre le cancer) Klassifikation. Während intrahepatische Cholangiokarzinome nach der Klassifikation der primären Lebertumoren bewertet werden gilt für extrahepatische Tumoren eine ganz eigene Stadieneinteilung (Wittekind & Wagner, 1997).

1.4.1 Grading

Die histologische Einteilung von Tumoren erfolgt unter Anderem nach dem Grad der histologischen Differenzierung (Grading). Dieser ist eine histologische Einstufung des Wachstumsverhaltens und somit des Malignitätsgrades anhand zytologischer Kriterien (Kernatypien, Zellpolymorphie, Mitoserate). Je niedriger der Differenzierungsgrad, umso geringer die Ähnlichkeit mit dem Ausgangsgewebe.

- G1 – gut differenziert
- G2 – mäßig differenziert
- G3 – schlecht differenziert
- G4 – nicht differenziert

1.4.2 TNM und UICC Klassifikation von Tumoren der extrahepatischen Gallengänge

UICC 5. Edition

TNM: Pathologische Klassifikation

T- Primärtumor

- TX Primärtumor kann nicht beurteilt werden
- T0 Kein Anhalt für Primärtumor
- Tis Carcinoma in situ
- T1 Tumor infiltriert subepitheliales Bindegewebe oder fibromuskuläre Schicht
- T1a Tumor infiltriert subepitheliales Bindegewebe
- T1b Tumor infiltriert fibromuskuläre Schicht
- T2 Tumor infiltriert perimuskuläres Bindegewebe
- T3 Tumor infiltriert Nachbarstrukturen: Leber, Pankreas, Duodenum, Gallenblase, Kolon, Magen

N- Regionäre Lymphknoten

- NX Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
- N0 Keine regionären Lymphknotenmetastasen
- N1 Metastasen in Lymphknoten am Ductus cysticus, um den Choledochus und/oder am Leberhilus (Lymphknoten des Ligamentum hepatoduodenale)
- N2 Metastasen in Lymphknoten um den Pankreaskopf, in periduodenalen, periportalen, zöliakalen und/oder oberen mesenterialen Lymphknoten

M- Fernmetastasen

- MX Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
- M0 Keine Fernmetastasen
- M1 Fernmetastasen

UICC Stadiengruppierung

Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium I	T1	N0	M0
Stadium II	T2	N0	M0
Stadium III	T1/T2	N1,N2	M0
Stadium IV a	T3	jedes N	M0
Stadium IV b	Jedes T	jedes N	M1

UICC 6. Edition

TNM: Pathologische Klassifikation

T- Primärtumor

- TX Primärtumor kann nicht beurteilt werden
- T0 Kein Anhalt für Primärtumor
- Tis Carcinoma in situ
- T1 Tumor auf Gallengang beschränkt
- T2 Tumorinfiltration jenseits des Gallenganges
- T3 Tumorinfiltration der Leber, Gallenblase oder Pankreas und/oder einseitige Infiltration eines Pfortader- oder Leberarterienastes
- T4 Tumorinfiltration von Pfortaderhauptstamm oder Arteria hepatica oder beidseitige Infiltration der Segmentäste oder Kolon, Magen, Duodenum, Leibeswand

N- Regionale Lymphknoten

- NX Regionale Lymphknoten können nicht beurteilt werden
- N0 Keine regionalen Lymphknotenmetastasen
- N1 Regionale Lymphknotenmetastasen

M- Fernmetastasen

- MX Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
- M0 Keine Fernmetastasen
- M1 Fernmetastasen

UICC Stadiengruppierung

Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium Ia	T1	N0	M0
Stadium Ib	T2	N0	M0
Stadium IIa	T3	N0	M0
Stadium IIb	T1-T3	N1	M0
Stadium III	T4	jedes N	M0
Stadium IV	jedes T	jedes N	M1

Die UICC Stadieneinteilung erfolgt in der Klinik nach der jeweils aktuellen UICC Einteilung. In dieser Arbeit werden zwei Einteilungen (UICC 5. und 6.Edition) dargestellt, da sich, wie oben ersichtlich, zwischen der 5. und der 6. Edition einige grundlegende Änderungen ergeben haben. So wurde in der 5.Edition zum Beispiel jeder Tumor, der als T3 klassifiziert wurde (also Nachbarstrukturen infiltriert), als UICC Stadium IV klassifiziert. In der UICC 6 Stadiengruppierung fällt ein T3 Tumor ohne Lymphknoteninvasion in Stadium IIa, mit positiven Lymphknoten „N1“ in Stadium IIb während nur Tumoren mit Fernmetastasierung Stadium IV zugerechnet werden. Auch hat sich in der UICC 6. Edition die Beurteilung des Primärtumors, die „T“ Einteilung, verändert. So wurde eine neue Kategorie „T4“ geschaffen und die Kategorien neu eingeteilt. (TNM-Klassifikation und UICC (5. Edition: (Wittekind & Wagner, 1997)), (6. Edition: (International Union Against Cancer , 2005))).

Erwähnt sei auch die aktuell gültige UICC Stadieneinteilung der extrahepatischen Gallengangstumoren 7. Edition. Da diese erst nach Abschluss der Datensammlung in Kraft getreten ist wird dieser der Vollständigkeit halber hier mit erwähnt, findet in der Auswertung jedoch keine Anwendung. Die Stadieneinteilung hat sich erneut geändert, so gibt es zum Beispiel nun eine Unterteilung des Stadium IV in IVa ohne Fernmetastasierung und IVb mit Fernmetastasierung. Jedoch bleibt trotz Umbenennung der Stadieneinteilung die in der 6.Edition geschaffene grobe Einteilung nach T Stadium mit und ohne Lymphknoteninvasion bestehen (International Union Against Cancer, 2009).

TNM: Pathologische Klassifikation

T- Primärtumor

- TX Primärtumor kann nicht beurteilt werden
- T0 Kein Anhalt für Primärtumor
- Tis Carcinoma in situ
- T1 Tumor auf Gallengang beschränkt
- T2a Tumorinfiltration des Fettgewebes jenseits des Gallenganges
- T2b Tumorinfiltration der Leber
- T3 einseitige Tumorinfiltration eines Pfortader- oder Leberarterienastes
- T4 Tumorinfiltration von Pfortaderhauptstamm oder Arteria hepatica oder beidseitige Infiltration der Segmentäste oder Infiltration der Segmentgallengänge 2.Ordnung beidseits oder der Segmentgallengänge 2.Ordnung einseits mit kontralateraler Infiltration der Pfortader oder der Arteria hepatica

N- Regionäre Lymphknoten

- NX Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
- N0 Keine regionalen Lymphknotenmetastasen
- N1 Regionale Lymphknotenmetastasen

M- Fernmetastasen

- MX Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
- M0 Keine Fernmetastasen
- M1 Fernmetastasen

UICC Stadiengruppierung

Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium I	T1	N0	M0
Stadium II	T2a, T2b	N0	M0
Stadium IIIa	T3	N0	M0
Stadium IIIb	T1-T3	N1	M0
Stadium IVa	T4	jedes N	M0
Stadium IVb	jedes T	jedes N	M1

1.5 Klinische Manifestation

Die Symptome der Patienten mit Cholangiokarzinom ergeben sich zum Einen direkt aus der Lage der Tumoren. Durch Kompression oder Verlegung des Lumen der Gallenwege kommt es zu einem Aufstau der Galleflüssigkeit die nicht mehr abfließen kann. Dies manifestiert sich mit Cholestasezeichen wie schmerzloser Ikterus, Pruritus, Steatorrhoe und bierbraunem Urin. Zum Anderen zeigen sich ganz unspezifische Beschwerden wie Schmerzen, allgemeines Schwächegefühl oder Leistungsknick. Mitunter sind auch Symptome der so genannten B-Symptomatik mit Fieber, Nachtschweiß und Gewichtsverlust zu beobachten.

Eine alleinige Diagnosestellung anhand von Laborwerten ist beim Cholangiokarzinom nicht möglich, dafür sind die Werte zu unspezifisch. Durch die Obstruktion der Gallenwege kann es zu einem Anstieg der Cholestaseparameter wie Bilirubin, gamma-Glutamyltranspeptidase (γ -GT) und alkalischer Phosphatase (AP) sowie zu einem Anstieg der Transaminasen GPT (ALAT) und GOT (ASAT) kommen. Als mögliche Tumormarker werden häufig CA 19-9 und CEA untersucht. Allerdings sind diese Tumormarker nicht spezifisch für das Cholangiokarzinom. So gilt CA 19-9 als Tumormarker sowohl für Pankreas-, Magen- und kolorektale Karzinome, eine Erhöhung kann aber auch durch Cholestase, bakterielle Cholangitis oder Nikotinabusus hervorgerufen werden. CEA findet unter anderem Verwendung als Tumormarker diverser gastrointestinaler und extraabdomineller Adenokarzinome.

Neuere Untersuchungen (Alvaro, 2009) haben gezeigt, dass die Bestimmung der Serumspiegel von Interleukin 6, Trypsinogen, Muzin-5AC, CYFRA21-1 und das Thrombozyten-Lymphozyten Verhältnis zur Diagnostik eines Cholangiokarzinoms beitragen können, in der Routinediagnostik findet dies bisher jedoch keine Anwendung.

1.6 Diagnostik und Staging

Neben der Anamnese und Auswertung der Laborparameter ist die Bildgebung essentiell für die Diagnose und das damit verbundene Staging der Patienten. Wichtig ist eine möglichst exakte Darstellung der Lage und Ausdehnung des Tumors. Eine Infiltration umgebender Strukturen sollte bereits in der präoperativen Diagnostik nachgewiesen oder ausgeschlossen werden, ebenso der Befall von Lymphknoten oder das Vorhandensein von Fernmetastasen (Timm et al., 2007).

An erster Stelle ist hier die Ultraschalldiagnostik zu nennen. Ultraschalldiagnostik ist schnell, kostengünstig, nicht invasiv und auch im ambulanten Sektor oft sofort durchführbar. Die Methode ist jedoch stark untersucherabhängig und vermittelt lediglich einen ersten Eindruck über das Ausmaß der Cholestase. Gestaute und somit dilatierte intra- und/oder extrahepatische Gallengänge lassen sich untersucherabhängig mehr oder weniger gut erkennen. Auch Steine in der Gallenblase oder den Gallengängen als mögliche Ursache für die Cholestase lassen sich mit dieser Technik oft ausschließen. Während die genaue Lage und Ausdehnung des Tumors in der nativen Ultraschalluntersuchung sehr selten zu Darstellung kommt, ist ein abrupter Kalibersprung im Durchmesser des Gallengangs von dilatiert zu normal hoch suspekt auf ein malignes Geschehen (Sanjay, 1997). Bauditz, et al., zeigen zudem, dass mithilfe von Echosignalverstärkern nahezu 100% der hilären Cholangiokarzinome mittels Sonographie dargestellt werden können (Bauditz et al. 2007). Ebenso kann durch die Farbdoppleruntersuchung im Rahmen der Sonographie eine tumorbedingte Ummauerung, Kompression oder Thrombose der Pfortader und/oder der Leberarterie diagnostiziert werden (De Groen et al., 1999).

Als weitere bildgebende Diagnostik und zum Staging wird häufig eine Computer Tomographie (CT) herangezogen. Während die CT in der Diagnostik intrahepatischer Raumforderungen, dilatierter intrahepatischer Gallengänge und Lymphadenopathien sehr zuverlässig ist (De Groen et al., 1999), sind extrahepatische cholangiozelluläre Tumoren naturgemäß aufgrund ihrer geringen Größe schlecht darstellbar. Für die Diagnostik dieser Tumoren empfiehlt sich die Durchführung eines Kontrastmittel-Spiral-CT (Tillich et al., 1998). Im Rahmen der OP Planung kann eine CT ebenso hinzugezogen werden um das mögliche operative Vorgehen festzulegen. So kann mithilfe der CT die Größe einzelner Lebersegmente bzw. das prospektiv verbleibende Lebervolumen berechnet werden.

Die Magnetresonanztomographie (MRT) gilt momentan als Diagnostik der Wahl zur Evaluation des Tumorstatus und für die Therapieplanung beim Verdacht auf das Vorliegen eines Cholangiokarzinoms (Witzigmann et al., 2008). Neben der Anatomie von Leber und Gallengängen kann auch die Ausdehnung des Tumors und möglicher vorliegender Lebermetastasen sehr gut beurteilt werden. Ein großer Vorteil der MR-Technik ist neben der Tatsache, dass keine Strahlung verwendet wird, die Möglichkeit der Durchführung einer nicht invasiven Cholangiographie (MRCP). Mit dieser Untersuchungsmethode lassen sich sehr gute Einblicke in das Gallengangsystem gewinnen, ohne den Patienten den Risiken einer herkömmlichen invasiven Cholangiographie auszusetzen (Figueras, et al., 2000). In einer Studie von Fulcher und Turner konnte gezeigt werden, dass die MR Cholangiographie teilweise sogar deutlich detailliertere Bilder der Gallengänge liefert oder ganze Abschnitte des

Gallengangsystems zeigen kann, die in der herkömmliche Cholangiographie nicht dargestellt werden konnten (Fulcher & Turner, 1997). Hinzu kommt, dass im Rahmen der MR Untersuchung eine MR Angiographie durchgeführt werden kann, die nicht-invasiv Aussagen über eine mögliche Gefäßinfiltration des Tumors und über die Gefäßversorgung der Leber im Bezug auf die OP Planung treffen kann. Die Sensitivität der MR Untersuchung in Kombination mit der Sonographie wird in mehreren Studien mit 70% - 100% für die korrekte Diagnose und Einteilung eines Gallengangkarzinoms angegeben (zum Beispiel (Lopera et al., 2001), (Yeh, et al., 2000)).

Im Zentrum der Diagnostik steht trotz der guten MRT Ergebnisse immer noch die Endoskopische Retrograde Cholangiographie (ERC) oder die perkutane Transhepatische Cholangiographie (PTC). Neben der Darstellung des Gallengangsystems ermöglicht insbesondere die ERC die Entnahme von Gewebeproben und die Einlage von Stents zur Entlastung der Cholestase. Die histologische Sicherung eines Karzinoms durch die Kombination von Bürstenzytologie und Zangenbiopsie gelingt in etwa 40% - 70% der Fälle (Khan, et al., 2002). Die präoperative Einlage von Stents in das gestaute Gallenwegssystem ist in vielen Fällen essentiell, um eine ausreichende Leberfunktion wieder zu erlangen. Bei nicht operablen Patienten ist die Entlastung des Gallengangsystems per Stent oder PTC häufig ein wichtiger Aspekt der palliativen Therapie um nach Abfall der Cholestase eventuell eine Chemotherapie zu ermöglichen. In der Literatur wird die ERC der PTC in der Regel vorgezogen (Witzigmann et al., 2008), dies kann aber von Zentrum zu Zentrum variieren. Zudem gibt es auch Fälle, in denen das Gallengangsystem zur Stenteinlage über eine ERC zum Beispiel tumorbedingt nicht mehr zugänglich ist. In diesen Fällen kann häufig eine PTC durchgeführt werden, um über diesen Zugang eine Drainage des Gallenwegssystems zu gewährleisten.

Im Rahmen einer ERC kann gegebenenfalls zur weiteren Diagnosesicherung eine Cholangioskopie oder ein intraluminaler Ultraschall durchgeführt werden.

Kann präoperativ die Dignität oder die Operabilität des Befundes nicht endgültig geklärt werden, sollte im Zweifel immer eine operative Exploration (Laparoskopie oder Laparotomie) erwogen werden. So lassen sich etwa Peritonealkarzinosen sichern oder ausschließen, sowie die genaue Tumorausdehnung in Hinsicht auf die Resektabilität und Resektionsverfahren klären.

Neben diesen diagnostischen Maßnahmen die im klinischen Alltag regelmäßig ihren Einsatz finden gibt es auch neuere Methoden, deren Stellenwert noch nicht eindeutig belegt ist. Die intraduktale Sonographie, die Positronenemmissionstomographie (PET) mit 18-Fluordesoxyglukose (zum Teil in Kombination PET/CT) und neuere Möglichkeiten der histologischen Aufarbeitung wie Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) und Digital Imaging Analysis (DIA) zeigen zwar gute Ergebnisse im Rahmen der Diagnostik von Cholangiokarzinomen, gehören jedoch nicht zu den Routineuntersuchungen.

1.6.1 Differentialdiagnosen

Mögliche Differentialdiagnosen des extrahepatischen Cholangiokarzinoms beinhalten sowohl andere maligne Erkrankungen als auch benigne Strikturen der extrahepatischen Gallenwege.

Als mögliche andere maligne Ursachen sind unter anderem das Gallenblasenkarzinom und das Pankreaskopfkarcinom zu nennen. Beide können die Selben oder ähnliche Symptome wie das extrahepatische Cholangiokarzinom verursachen und müssen somit in der präoperativen Diagnostik ausgeschlossen werden.

Ähnliches gilt für mögliche benigne Ursachen der oben beschriebenen Symptome wie zum Beispiel beim Mirizzi-Syndrom (Verschlussikterus, bei dem ein Gallenblasenhalstein zu einer Kompression oder narbigen Stenosen im benachbarten Ductus Hepaticus führt (nach Herold, 2006)) oder bei der Klatskin-Mimicking-Lesion die, wie schon der Name impliziert, häufig erst in der Histologie des Resektionspräparates diagnostiziert werden kann. Bei Patienten mit vorausgegangen schweren abdominellen Infektionen oder Operationen sollte auch die Möglichkeit von narbigen Strikturen an den Gallengängen oder großer Narbenpakete im Umfeld bedacht werden. Als weitere Ursache sind Stenosen nach Cholecystektomie zu erwähnen.

1.7 Therapie

1.7.1 Chirurgische Therapie

Die chirurgische Therapie hat eine zentrale Rolle in der Therapie von Cholangiokarzinomen. Umso wichtiger ist die korrekte Indikationsstellung zur Resektion.

Wie bei jeder Operation ist im Vorfeld die allgemeine Operabilität des Patienten inklusive seines Allgemeinzustandes, möglicher Nebenerkrankungen und Risikofaktoren zu klären. Einen mindestens ebenso wichtigen Stellenwert im Rahmen der chirurgischen Therapie von Cholangiokarzinomen nimmt die Beurteilung der technischen und funktionellen Operabilität ein (Witzigmann et al., 2008). Ist eine Resektion des Tumors technisch und onkologisch möglich, muss evaluiert werden, ob ausreichend Restlebertvolumen verbleibt um das Risiko eines – potenziell letalen - Leberversagens zu verhindern. Bei guter Leberqualität wird in der Regel ein prospektives Restvolumen von 0,5% des Körpergewichts als ausreichend gewertet, bei eingeschränkter Leberqualität (Beispielsweise makroskopische oder mikroskopische Verfettung) muss gegebenenfalls ein höheres Restvolumen als Grenze angesetzt werden.

Die Indikation zur Operation ist (nach Witzigmann, et al., 2008) gegeben wenn folgende Kontraindikationen ausgeschlossen sind:

- Nachweis von Fernmetastasen
- Nachweis einer Peritonealkarzinose
- Leberzirrhose mit voraussichtlich zu geringer Restleberfunktion nach Resektion
- Lokal fortgeschrittener Tumor mit beidseitigem Befall der Segmentgallengänge
- Bilaterale Gefäßinfiltration

Locoregionäre Lymphknotenvergrößerung, die differentialdiagnostisch entweder als Lymphadenitis, zum Beispiel bei Cholangitis oder nach Stenteinlage, auftreten oder tatsächlich Lymphknotenmetastasen entsprechen, stellen per se zunächst keine Kontraindikation zu geplanten Operation dar. Im Zweifel sollte – wie oben erwähnt – eine diagnostische Laparoskopie / explorative Laparotomie erfolgen.

Als Maximalvariante der chirurgischen Therapie sei hier ebenfalls die Lebertransplantation erwähnt. Vor dem Hintergrund einer sicheren R0-Resektion durch Hepatektomie und Resektion der extrahepatischen Gallengänge en bloc ist die Lebertransplantation als Therapie eines Klatskin-Tumors bereits häufig diskutiert worden. Eine Serie der Mayo-Klinik ergab gute Ergebnisse mit einem 5-Jahresüberleben von 82% in einem sehr strikt selektierten Patientenkollektiv in einem Therapiekonzept mit sowohl neoadjuvanter als auch adjuvanter Therapie (Rea, et al., 2005).

Aktuell (2012) wird die Lebertransplantation bei ausgesuchten Patienten mit lokal inoperablem Klatskin-Tumor ohne Lymphknoten- und Fernmetastasen im Rahmen einer deutschlandweiten klinischen Multicenter-Studie evaluiert (Pro-Duct 001 Studie).

1.7.2 Präoperative Konditionierung

Da die chirurgische Therapie derzeit die einzige Therapie mit kurativem Ansatz in der Behandlung des Cholangiokarzinoms ist und daher als Therapie der ersten Wahl anzusehen ist, spielt die präoperative Konditionierung der Patienten eine wichtige Rolle in der Behandlung dieses Tumors.

Bei cholestatischen Patienten sollte durch die Einlage von Stents oder externer Drainagen das Serumbilirubin auf Werte möglichst unter 2 mg/dl gesenkt werden. Die Regeneration der Leberfunktion nach biliärer Drainage dauert je nach Schweregrad und Dauer der Cholestase etwa 2-4 Wochen (Witzigmann et al., 2008), die perioperative Leberfunktion wird zum Teil aber deutlich verbessert, bzw. eine Resektion überhaupt erst ermöglicht. Eine eventuell zusätzlich bestehende Cholangitis sollte präoperativ suffizient therapiert sein. Unbestritten scheint dieses bei Patienten mit schwerer Cholestase und Leberfunktionsstörungen. Der Nutzen der Gallengangsdrainage bei Patienten mit unkomplizierter oder erst kürzlich

bestehender Cholestase ist noch nicht sicher belegt und wird in der Literatur kontrovers diskutiert (Lang, et al., 2006).

Eine weitere Möglichkeit der präoperativen Konditionierung besteht in der Hypertrophieinduktion der prospektiven Restleber. Zeigt sich in der präoperativen Diagnostik, dass das zu erwartende Restvolumen der Leber nach geplanter Leberresektion unter 40% des gesamten Lebervolumens, bzw. unter 0,5% des Körpergewichts des Patienten liegen würde, kann eine Hypertrophieinduktion durch kontralaterale perkutane radiologisch interventionelle Pfortaderembolisation erwogen werden. Bei diesem Verfahren wird durch einen perkutanen transhepatischen Zugang (Witzigmann et al., 2008) ein Embolisat in die Pfortaderäste der zu resezierenden Lebersegmente eingebracht. Durch den dadurch erhöhten portalen Blutfluss in die verbleibenden Lebersegmente werden diese zur Hypertrophie angeregt. Die embolisierten Lebersegmente hingegen atrophieren durch den Wegfall der portalen Perfusion. In der Regel dauert es etwa 2-3 Wochen bis die zu verbleibenden Lebersegmente ausreichend an Volumen zugenommen haben, dies kann über eine Lebervolumetrie in der CT präoperativ ermittelt werden. Wichtig ist hierbei zu bedenken, dass gesundes Lebergewebe deutlich besser hypertrophiert als durch Fibrose, Zirrhose oder schwere Cholestase vorgeschädigtes Lebergewebe. Eine optimale Gallengangsdrainage auch der nicht embolisierten Segmente ist somit zu beachten. Verschiedene Untersuchungen haben gezeigt, dass die Pfortaderembolisation zur Hypertrophieinduktion der Leber geeignet ist die Gefahr eines postoperativen Leberversagens zu verringern, bzw. für Patienten die vorab aufgrund des zu geringen Restlebervolumens nicht operabel waren eine Resektabilität herzustellen (Nagino et al., 2006); (Palavecino et al., 2009).

1.7.3 Palliative Therapie

Der wichtigste Grundsatz der palliativen Therapie ist einer Verbesserung der Lebensqualität für den Patienten zu schaffen, Symptome zu erleichtern und Schmerzen zu lindern.

Eine Möglichkeit die Symptome wie Schmerzen, Juckreiz und Abgeschlagenheit zu mindern ist die Einlage von Stents in die Gallenwege. Wie bereits im Abschnitt Diagnostik und Staging erwähnt, besteht grundsätzlich die Möglichkeit über eine ERC einen oder mehrere Stents in das Gallengangsystem einzubringen um die Cholestase zu entlasten. Ob eine Einlage von Metall- oder von Plastik-Stents erfolgen soll muss von Patient zu Patient individuell entschieden werden, eine Verbesserung der Lebensqualität ist durch beide Systeme zu erreichen (Blechacz & Gores, 2008). Ist die Einlage von Stents technisch oder tumorbedingt nicht möglich kann die Entlastung der Gallenwege auch über eine externe PTC erfolgen.

Weitere Möglichkeiten der palliativen Therapie bestehen in der photodynamischen Therapie und der Bestrahlung des Tumors.

Bei der photodynamischen Therapie (PDT) werden dem Patienten systemisch sogenannte Photosensitizer (zum Beispiel Profimer-Natrium - Photofrin II®) verabreicht, die sich selektiv im Tumor anreichern. Etwa 48 Stunden später erfolgt die Bestrahlung des Tumors mittels ERCP unter Applikation von nicht thermischem Licht. Nach aktueller Studienlage ist die PDT gut geeignet in einer palliativen Situation die Lebensqualität sowie das Überleben der Patienten zu verbessern (Ortner, et al., 2003).

Auch im Rahmen der neoadjuvanten Behandlung von Cholangiokarzinomen haben erste Studien einen Überlebensvorteil für die Patienten mit PDT gezeigt, hier wird sich in den nächsten Jahren herausstellen ob das Verfahren sogar routinemäßig in die präoperative Behandlung eingeschlossen werden kann (Wiedmann, et al., 2003).

Die Ergebnisse der Radiotherapie bei Cholangiokarzinomen sind nicht eindeutig, die Studienergebnisse variieren deutlich und die Anzahl der unerwünschten Nebenwirkungen der Therapie ist gegenüber anderen palliativen Therapiekonzepten erhöht (Blechacz & Gores, 2008).

Neue Therapieversuche bei nicht resektablen Patienten wie die intraduktale Radiofrequenzablation werden aktuell entwickelt, hier gibt es derzeit jedoch erst erste Ergebnisse. Weitere Studien werden die Sicherheit und Wirksamkeit erst noch beweisen müssen (Tal, et al., 2014).

Die systemische Chemotherapie findet im Rahmen der Behandlung des extrahepatischen Cholangiokarzinoms in palliativen oder adjuvanten Protokollen Anwendung.

So gilt seit 2009 eine Kombinationschemotherapie mit Gemcitabine und Cisplatin als Standardregime in der palliativen Behandlung von nicht resektablen oder metastasierten Gallengangskarzinomen. In einer Phase III Studie mit insgesamt 410 Patienten konnten Valle et al. eine Verlängerung der Überlebensdauer von 8,1 Monaten unter Gemcitabine-Monotherapie auf 11,7 Monate unter Gemcitabine/Cisplatin-Kombinationstherapie zeigen (Valle, et al., 2010). Wichtig ist hier anzumerken, dass auch in dieser Studie Cholangiokarzinome, Gallenblasenkarzinome und periampulläre Karzinome unter dem Begriff „Biliary Tract Cancer“ zusammengefasst wurden. Auch in einer Meta-Analyse konnte dies bestätigt werden (Valle, et al., 2013).

Ein standardisiertes Regime zur adjuvanten Chemotherapie nach Resektion von Klatskin-Tumoren existiert weiterhin nicht. Es gibt verschiedene Ansätze, es fehlen jedoch nach wie vor randomisierte klinische Studien um einen Überlebensvorteil zu beweisen (Cereda et al., 2012). Aktuell läuft deutschlandweit eine Studie um den Nutzen der adjuvanten Chemotherapie mit Cisplatin und Gemcitabine zu evaluieren (ACTICCA-1-Studie).

2 Fragestellung

Wie bereits angeführt gilt die chirurgische Therapie als einzige kurative Therapie des hilären Cholangiokarzinoms. In den letzten Jahren hat sich die radikale Resektion (Kombination Resektion der extrahepatischen Gallengänge mit ausgedehnter Leberteilresektion) als Standardoperationsmethode etabliert. Alleinige Resektionen der extrahepatischen Gallengänge sollten nur bei Klatskin-Tumor Typ I nach Bismuth vorgenommen werden.

Im Rahmen dieser Arbeit wurde das Patienten Kollektiv der Universitätsklinik Hamburg Eppendorf (UKE) in Bezug auf die Therapie eines Klatskin-Tumors ausgewertet. Die Unterlagen aller mit dieser Diagnose zwischen 2002 und 2008 im UKE behandelten Patienten wurden eingesehen und im Hinblick auf Diagnostik, Behandlung, Therapie und insbesondere Operationsmethodik ausgewertet. Zusätzlich wurden bereits erhobene Daten aus dem Zeitraum 1986 – 2001 in die retrospektive Auswertung mit eingeschlossen. Ist die chirurgische Therapie die bestmögliche Therapie? Und gibt es im Rahmen der chirurgischen Therapie unterschiedliche Vorgehensweisen die Einfluss auf das Gesamt-Überleben der Patienten haben?

3 Patienten und Methoden

3.1 Datensammlung

In einem ersten Schritt wurden aus dem Netzwerk der Hepatobiliären Chirurgie der Uniklinik Hamburg Eppendorf alle Patienten gefiltert, die in den Jahren 2002 – 2008 aufgrund eines Klatskin-Tumors in der chirurgischen Abteilung des Klinikums gesehen wurden. Dies erfolgte bei den älteren Daten (Jahrgang 2002 bis 2006) über eine Volltextsuche aller Arztbriefe und Operationsberichte des jeweiligen Jahres mit den Suchwörtern „Klatskin“ bzw. „Cholangiokarzinom“. Eine weitere Suche erfolgte über die ICD 10 Diagnoseschlüssel C 24.0 und C 22.1 (ICD-10-GM, 2009) der übrigen Jahrgänge.

C 24.0: Bösartige Neubildung extrahepatischer Gallengang:

Ductus	choledochus
	cysticus
	hepaticus
	hepaticus communis
	Gallengang ohne nähere Angabe

C 22.1: Bösartige Neubildung intrahepatischer Gallengang, Cholangiokarzinom

Im Rahmen von Codierungen bei Klatskin-Tumoren können diese fälschlich auch unter einem ICD 10 Schlüssel für intrahepatische Cholangiokarzinome (C 22.1) erfasst sein, so dass eine Sichtung der Unterlagen der Patienten mit diesem Schlüssel ebenfalls erfolgte um ein Übersehen von einzelnen Fällen zu verhindern. Die gezielte Einsichtnahme dieser Unterlagen ergab keine zusätzlichen Patientenfälle.

Diese Suche ergab 194 Patienten die in den Jahren 2002 – 2008 in der Hepatobiliären Chirurgie des Uniklinikums Hamburg Eppendorf aufgrund des Verdachtes eines Klatskin-Tumors behandelt wurden.

Im zweiten Schritt folgte nun die Einsichtnahme in die digitalisierten Patientendaten (unter Anderem Arztbrief und Operationsbericht) um Patienten auszuschließen bei denen die Diagnose Klatskin-Tumor nicht abschließend gesichert werden konnte. Dies konnten zum Beispiel Patienten sein, die aufgrund des Verdachts eines Klatskin-Tumors aufgenommen wurde, der sich dann jedoch nicht bestätigte, oder Patienten die eine bestimmte Diagnostik durchlaufen hatten, um im Zuge der Diagnostik einer anderen Erkrankung einen Klatskin-Tumor auszuschließen.

Nach Abschluss dieses zweiten Arbeitsschrittes wurden aufgrund anderer Erkrankungen 82 Patienten ausgeschlossen. Bei den verbleibenden 112 Patienten erfolgt die Sichtung der Patientenakten. Eingesehen wurden Arztbriefe, OP-Berichte, Pathologieberichte, ERCP-, MRT-, CT-, Sonographie-Befunde und alle weiteren Befunde apparativer Diagnostik, sowie die Laborwerte Bilirubin gesamt, Bilirubin direkt, Quick und CA 19/9.

Im Rahmen der Aktenrecherche wurden 15 Patienten aus der Studie ausgeschlossen, die sich in der detaillierten Überprüfung der Unterlagen als sogenannte „Klatskin-Mimicking-Lesion“ (also Klatskin-Tumor imitierende Läsionen ohne Malignität) herausstellten.

Eingeschlossen wurden somit 97 Patienten (Jahre 2002 – 2008) bei denen zweifelsfrei ein Klatskin-Tumor vorlag. Neben einer positiven Bildgebung (ERCP, Sonographie, CT, MRT) war vor allem die histologische Sicherung des Tumors ausschlaggebend. Hier wurden neben den intra- und postoperativ erstellten Pathologiebefunden des entnommenen Tumorgewebes auch die im Rahmen einer ERC entnommenen Zytologien / Histologien eingesehen und ausgewertet.

Die entsprechenden Daten der Patienten der Jahrgänge 1986 – 2001 existierten bereits in einer Datenbank in Tabellenform, so dass für die Bearbeitung dieser Jahrgänge keine erneute Einsichtnahme der Akten erfolgte. Die bereits erfassten Daten wurden auf Plausibilität geprüft und entsprechend alle für die hier vorgelegte Arbeit wichtigen Daten übernommen. Hierbei wurde die endgültige Diagnose Klatskin-Tumor anhand aller erhobenen Befunde verifiziert und alle Patienten ausgeschlossen bei denen diese Diagnose nicht zweifelsfrei belegt werden konnte. Diese Analyse ergab weitere 135 Patienten für die Jahre 1986 – 2001.

3.2 Literaturrecherche

Im Rahmen der Literaturrecherche wurde die Datenbank Pub Med (National Center for Biotechnology Information) systematisch nach den Schlagworten „Klatskin-Tumor“ und „Cholangiokarzinom“ durchsucht. Gesichtet wurden Artikel und Publikationen mit den weiteren Schlagworten „Diagnostik“, „Therapie“, „Risikofaktoren“, „Differenzialdiagnostik“ und „Pathologie“.

3.3 Patienten Verlauf (Follow Up)

Um den klinischen Verlauf zu vervollständigen erfolgte ein „Follow – Up“ der Patienten über die Hausärzte oder weiterbehandelnden Kliniken. Hierzu wurde ein Anschreiben entworfen mit einem zur Rücksendung bestimmten Fragebogen. Erfragt wurden standardisiert folgende Daten:

Lokalrezidiv:	Nein	Ja	Datum	
Metastasen:	Nein	Ja	Datum	Organsystem
Chemotherapie:	Nein	Ja	Datum	Medikamente

Strahlentherapie:	Nein	Ja	Datum	Dosis
Verstorben:	Nein	Ja	Datum	Todesursache

Kurze Epikrise

Von insgesamt 75 versendeten Schreiben wurden 62 (82,7%) ausgefüllt von den weiterbehandelnden Ärzten zurückgeschickt.

3.4 Patienten

Insgesamt wurden 232 Patienten in die Studie eingeschlossen. 135 (58,2%) der 232 Patienten waren männlich und 97 (41,8%) waren weiblich. Wird in der folgenden Auswertung im Bezug auf das Patientenkollektiv von *dem Patienten* gesprochen, so ist dieses Synonym für weiblich und männlich.

Der Altersmedian im Kollektiv (232) lag zum Zeitpunkt der Therapie bei 62 Jahren (Bereich 24-86).

3.4.1 Einteilung

Die Einteilung der Patienten erfolgte in folgende drei Behandlungsgruppen:

Gruppe I:

Gruppe I beinhaltet alle Patienten mit einem Klatskin-Tumor, die nicht kurativ behandelt wurden. Dies schließt sowohl Patienten ein, die bereits durch das Staging als inoperabel eingestuft wurden, als auch Patienten deren Tumor sich im Rahmen einer explorativen Laparotomie als nicht resektabel darstellte. Auch Patienten bei denen eine Resektion technisch möglich gewesen wäre, die sich jedoch aufgrund anderer Probleme (zum Beispiel Alter oder reduzierter Allgemeinzustand) als nicht operabel herausstellten, finden sich in dieser Gruppe.

Alle Patienten dieser Gruppe haben eine palliative Therapie erhalten – die Gruppe ist jedoch im Hinblick auf die Art dieser palliativen Therapie nicht homogen. So können einige Patienten eine Stent-Implantation der Gallenwege sowie eine Chemotherapie erhalten haben, bei anderen wurde alleinig eine Stent-Implantation zur Entlastung der Cholestase ohne weitere Chemotherapie durchgeführt. Die Entscheidung zu der jeweiligen Therapie erfolgte aufgrund ganz patientenindividueller Gesichtspunkte und im Angesicht der jeweils aktuellen Datenlage (zum Beispiel bei den verwendeten Medikamenten zur Chemotherapie).

Gruppe II:

Bei allen Patienten dieser Gruppe wurde eine isolierte Resektion der extrahepatischen Gallenwege durchgeführt. Diese Operationsmethode wird in der Regel in kurativer Intention nur im Falle eines Klatskin-Tumors Typ I oder II nach Bismuth und Corlette angewandt, wenn auch ohne zusätzliche Resektion von Lebergewebe ein ausreichender Sicherheitsabstand erzielt werden kann.

Gruppe III:

Gruppe III beinhaltet alle Patienten bei denen eine Resektion der extrahepatischen Gallenwege kombiniert mit einer Leberteileresektion durchgeführt wurde. Alle diese Operationen wurden in kurativer Intention durchgeführt.

Entscheidend basierend auf dem ERC Befund und vorliegenden Typ nach Bismuth und Corlette finden sich als Untergruppen folgende Operationsmethoden:

- Hemihepatektomie rechts erweitert bzw. rechts (vornehmlich bei Typ IIIa; Typ IV)
- Hemihepatektomie links bzw. links erweitert (vornehmlich bei Typ IIIb)
- Lebertransplantation

Die Einteilung nach Typ Bismuth und Corlette wurde oben bereits ausführlich dargelegt (vergleiche Kapitel 1.1 Nomenklatur und klinische Einteilung), die Einteilung nach Resektionsstatus (R-Status) erfolgte in drei Untergruppen je nach histologischen Befund. Bei allen Patienten der Untergruppe Resektionsstatus R1 wurde in der abschließenden Histologie ein R1 Status diagnostiziert. In der Untergruppe Resektionsstatus R2 wurden die Patienten primär nicht operiert bzw. nur operativ exploriert. Diese Patienten sind in der Arbeit als Resektionsstatus R2 (makroskopisch residueller Tumor sichtbar) deklariert. Die extra Gruppe „R-Status nachträglich geändert“ beschreibt Patienten bei denen während der Operation entsprechend des intra-operativen Schnellschnittbefundes der Pathologie von einem R0-Status ausgegangen wurde, im Nachhinein zeigte die endgültige histologische Aufarbeitung dann jedoch einen R1-Status.

Die Einteilung der Differenzierung ist eine rein histologische Klassifikation, Grad (G)1 beschreibt einen gut differenzierten Tumor, G2 eine mäßige Differenzierung und G3 einen schlecht differenzierten Tumor.

Innerhalb der Morbidität wurde zwischen den Kriterien „ohne Komplikation“ sowie „mit Komplikation“ unterschieden. In der Untergruppe „mit Komplikation“ erfolgte die weitere Unterteilung in „minor (nicht operationspflichtig)“ und „major (operationspflichtig)“. Die genaue Auswertung findet sich in Kapitel 4.3 Morbidität.

Die Anzahl der perioperativ im Krankenhaus verstorbenen Patienten sind unter Mortalität in Tabelle 2. Übersichtstabelle Gesamtkollektiv zusammengefasst.

3.5 Statistische Methoden / Überlebensanalyse

Die Auswertung des „Follow up“ in der Überlebensanalyse erfolgte in zwei Kategorien mit den Zustandsmerkmalen „Tumor Tod“ oder „Lebend / Tod aus anderer Ursache (TAU)“ Die erste Kategorie umfasst die Patienten, die direkt am Tumor verstorben sind. Die zweite Kategorie ist heterogen, da sie alle Patienten umfasst, die entweder noch leben (mit oder ohne Tumorrezidiv) oder an einer anderen Todesursache verstorben sind (z.B. Sepsis, Suizid, obere GI-Blutung). Diese zweite Kategorie umfasst also alle Patienten, die innerhalb der Kaplan-Meier Überlebensanalysen als zensierte Daten markiert und gewertet werden. Das Zustandsmerkmal „Tumor Tod“ ist demnach als unzensiertes Ereignis markiert und gewertet. Bei 29 Patienten konnte kein Follow up Ergebnis erhoben werden („missing data“ = md).

Die statistische Analyse des Patientenüberlebens erfolgte mittels des Statistikpaketes STATISTICA (version 8.0, StatSoft Inc., Tulsa, OK). Für die Einzeltests des gesamten sowie Untergruppen des Patientenkollektivs wurde der Test nach Kaplan-Meier angewendet. Bei der Annahme einer nicht vorliegenden Normalverteilung wurde für die Vergleiche von Patiententeilgruppen des Gesamtkollektivs der nicht-parametrische Test nach Gehans-Wilcoxon verwendet. Wie bei medizinischen Fragestellungen üblich wurden die bei den Vergleichstests ermittelten p-Werte (Irrtumswahrscheinlichkeiten) mit $p < 0,05$ als Indikator für Signifikanz gewertet (Kaplan & Meier, 1958). Die Datensammlung erfolgte initial als Exceltabelle (Microsoft Excel 2007).

4 Ergebnisse

4.1 Patienteneinteilung

Wie bereits im Kapitel 3.4.1 Einteilung der Patienten aufgeführt erfolgte die Einteilung der Patienten in drei Behandlungsgruppen. Die Zusammensetzung der Gruppen ergibt sich wie folgt:

Gruppe I:

Diese Gruppe umfasst insgesamt 102 Patienten mit einem Durchschnittsalter von 65 Jahren (Bereich 24–86) im Median bei Diagnosestellung. 59 (57,8%) der 102 Patienten waren männlich, 43 (42,2%) weiblich. In der Einteilung nach Bismuth und Corlette handelt es sich hierbei in 3 Fällen (2,9%) um Typ I, in 6 Fällen (5,9%) um Typ II, in 49 Fällen (48,0%) um Typ III und in 44 Fällen (43,1%) um Typ IV.

Gruppe II:

In der Gruppe II befinden sich alle Patienten bei denen eine isolierte Resektion der extrahepatischen Gallenwege durchgeführt wurde. Diese Gruppe umfasst die geringste Fallzahl mit insgesamt 38 Patienten, davon 10 (26,3%) weiblich und 28 (73,7%) männlich. Das Durchschnittsalter der Patienten dieser Gruppe betrug im Median 63,5 Jahre (Bereich 36-83). Bei 8 Patienten (21,1%) handelte es sich um Typ I nach Bismuth und Corlette, bei 6 Patienten (15,8%) um Typ II, bei 16 Patienten (42,1%) um Typ III und bei weiteren 8 Patienten (21,1%) um Typ IV.

Die relativ hohe Rate an R1–Resektionen in dieser Gruppe, das heißt Resektionen bei denen mikroskopisch noch Tumorgewebe an den Absetzungsrandern zu finden war erklärt sich aus der Tatsache, dass sich in dieser Gruppe auch einige Patienten befinden die im präoperativen Staging zwar als Typ I bzw. II nach Bismuth und Corlette eingeschätzt wurden, sich intraoperativ jedoch überraschend als weiter fortgeschritten (Typ III-IV) darstellten.

Bei einem weiteren Patienten (1,1%) dieser Gruppe wurde neben der Resektion der extrahepatischen Gallenwege auch eine partielle Duodenopankreatektomie durchgeführt. Bei dieser Operation werden neben den extrahepatischen Gallengängen der Pankreaskopf, das Duodenum, die Gallenblase und das Magenantrum entfernt. Diese Operation gehört nicht zu den Standardverfahren bei der Therapie der Klatskin-Tumoren und findet daher gesondert Erwähnung.

Gruppe III:

Die Gruppe umfasst insgesamt 92 Patienten, 48 (52,2%) männlich und 44 (47,8%) weiblich. Das mediane Durchschnittsalter dieser Gruppe betrug 60 Jahre (Bereich 33-75). Die Einteilung nach Bismuth und Corlette ergibt 2 Patienten (2,2%)

mit Typ II, 57 Patienten (62,0%) mit Typ III und 33 Patienten (35,9%) mit Typ IV. Es erfolgte die Unterteilung in Untergruppen nach folgenden Operationsmethoden:

Hemihepatektomie rechts erweitert bzw. rechts (vornehmlich bei Typ IIIa; Typ IV):

Bei einem größeren Prozentsatz (43,5%; n = 40 Patienten) der Gruppe III erfolgte eine erweiterte rechte Leberteilresektion. Diese Operation umfasst neben der Resektion der extrahepatischen Gallenwege die Resektion der Lebersegmente IV bis VIII mit Segment I.

Bei weiteren 17 Patienten (18,5%) wurde neben der Resektion der extrahepatischen Gallenwege eine Resektion der Lebersegmente IV bis VIII bzw. V bis VIII ohne Segment I durchgeführt.

Hemihepatektomie links bzw. links erweitert (vornehmlich bei Typ IIIb):

Bei 20 Patienten (21,7%) erfolgte eine Hemihepatektomie links. Bei dieser Operationsmethode wird neben der Resektion der extrahepatischen Gallenwege auch eine Resektion der Lebersegmente I bis IV durchgeführt.

Bei 11 Patienten (12,0%) wurde eine Leberresektion als Hemihepatektomie links lateral oder links ohne Resektion des Segmentes I, das heißt eine Resektion der Lebersegmente II bis III oder II bis IV oder zentrale Bi-Segmentresektion (IV, V) durchgeführt.

Bei 3 Patienten (3,3%) wurde eine erweiterte Hemihepatektomie links durchgeführt. Sie beinhaltet die Resektion der extrahepatischen Gallenwege sowie der Lebersegmente I bis IV und teilweise V und VIII (in zwei Fällen) beziehungsweise der Lebersegmente I bis IV und VIII (in einem Fall).

Lebertransplantation:

Bei einem Patienten (1,1%) wurde primär eine Lebertransplantation durchgeführt. Dieser Fall bedarf gesonderter Erläuterung, da eine Lebertransplantation bei Patienten mit Klatskin-Tumor nicht zur Standardtherapie gehört. Bei diesem Fall handelte es sich um einen 38-jährigen, männlichen Patienten, bei dem eine Primär Sklerosierende Cholangitis (PSC) vorlag. Aufgrund dieser Diagnose erfolgte eine Lebertransplantation, das Cholangiokarzinom wurde inzidentell bei der pathologischen Untersuchung der explantierten Leber des Patienten diagnostiziert.

Ein weiterer Fall der Gruppe III verlangt gesonderte Betrachtung. Bei einer 57-jährigen weiblichen Patientin wurde als Therapie des Klatskin-Tumors primär eine erweiterte Hemihepatektomie rechts durchgeführt. Im postoperativen Verlauf entwickelte sich letztlich ein irreversibles Leberversagen, so dass bei dieser Patientin eine Lebertransplantation durchgeführt werden musste. Dieser Fall ist in der Analyse nur innerhalb der Untergruppe Hemihepatektomie rechts erweitert aufgeführt.

Tabelle 1 liefert eine Übersicht der jeweiligen Behandlungen im Gesamtkollektiv und nach Einteilung der drei Gruppen.

Tabelle 1. Behandlungsmethoden Gesamtkollektiv nach Gruppen

Operation	Segmente	Gesamt	Gruppe I	Gruppe II	Gruppe III
nicht operiert		30	30	0	0
expl.* Laparotomie		72	72	0	0
extrahepatische Gallengangsresektion		37	0	37	0
Whipple´sche OP		1	0	1	0
Erweiterte Hemihep.** links	I-IV+V+VIII	3	0	0	3
erweiterte Hemihep.** rechts	IV-VIII / V-VIII	17	0	0	17
erweiterte Hemihep.** rechts	I+IV-VIII	40	0	0	40
Hemihep.** links	I-IV	20	0	0	20
Bisegmentresektion	II-III/II-IV/IV-V	11	0	0	11
Lebertransplantation***	I-VIII	1	0	0	1
Gesamt		232	102	38	92

*expl. = explorative

**Hemihep. = Hemihepatektomie

*** der zweite Lebertransplantationsfall findet sich unter „erweiterte Hemihepatektomie rechts“

Die folgende Tabelle (Tabelle 2) gibt eine Übersicht über das Gesamtkollektiv der Studie. Die Einteilung erfolgt sowohl nach demographischen Faktoren wie Alter oder Geschlecht, als auch nach Tumorklassifikation, Histologie und Komplikationen.

Tabelle 2. Übersichtstabelle Gesamtkollektiv

Patienten		Gesamt	Gruppe I	Gruppe II	Gruppe III
Anzahl		232	102	38	92
Typ Bismuth	I	11	3	8	0
	II	14	6	6	2
	IIIa/b	122	49	16	57
	IV	85	44	8	33
Geschlecht	männlich	135	59	28	48
	weiblich	97	43	10	44
Alter in Jahren	Median (Range)	62 (24-86)	25 (24-86)	63,5 (36-83)	60 (33-75)
Resektionsstatus	R0	91	0	15	76
	R1	26	0	12	14
	R2	115	102	11	2
	geändert*	15	0	4	11
Histologische Differenzierung	G1	25	3	9	13
	G2	110	33	18	59
	G3	39	12	9	18
	md**	58	54	2	2
Morbidität	ohne Kompl.****	126	73	26	27
	Kompl. gesamt	77	23	7	47
	major ¹	19	4	3	12
	minor ²	58	19	4	35
	md**	16	3	3	10
Mortalität		13	3	2	8
Follow up	Tumor Tod	123	66	23	34
	Lebend / TAU	80	20	13	47
	md**	29	16	2	11

* geändert: intraoperativ Schnellschnitt R0, endgültige Histologie auf R1 geändert

** md = missing data, Daten zur Auswertung nicht verfügbar

*** TAU = Tod aus anderer Ursache

**** Kompl. = Komplikation

¹ major Komplikation = operationspflichtig

² minor Komplikation = nicht operationspflichtig

4.2 Überleben

Innerhalb der Kaplan-Meier Analysen erfolgte die Auswertung der Überlebensdauer in Monaten nach Diagnosestellung. Die beiden Zustandsmerkmale sind – wie o.g. – „Tumortod“ (unzensiert) bzw. „Lebend“ oder „Tod aus anderer

Ursache“ (zensiert). n = 30 Patienten bei denen die Dauer der Überlebenszeit oder die Todesursache nicht eindeutig festgelegt werden konnte, mussten von der Analyse ausgeschlossen werden. Demnach gingen 202 Patienten in die Überlebensanalyse ein.

Die Auswertung erfolgte über einen Vergleich der einzelnen oben beschriebenen Gruppen (Kapitel 3.4.1 Einteilung, Seite 26) sowie über den Resektionsstatus, die UICC Klassifizierung und die verschiedenen Operationsverfahren (zum Beispiel inklusiv/exklusiv Segment I Resektion). Auf diese Unteranalysen wird im Folgenden genauer eingegangen.

4.2.1 Überleben nach Operationsmethode und Resektionsstatus

Stellt man die Patienten der verschiedenen Gruppen (Erläuterung der Gruppen siehe Kapitel 3 Patienten und Methoden) in der Überlebensanalyse gegeneinander ergibt sich ein Überlebensvorteil der Patienten der Gruppe II und III die eine R0 Resektion erhalten haben. In der nachstehenden Grafik (Abbildung 2. Überleben Gruppe I vs Gruppe II R0 vs Gruppe III R0 vs Gruppe II R1/2 in Monaten nach Diagnosestellung (Zeit) und Resektionsstatus) ist deutlich der Unterschied zwischen den Patienten der Gruppe II mit einer R0 Resektion (rote Linie) und der Patienten der Gruppe III mit einer R0 Resektion (blaue Linie) auf der einen Seite im Gegensatz zu den Patienten der Gruppe II mit R1 oder R2 Resektion (rosa Linie) und den Patienten der Gruppe III mit R1 oder R2 Resektion (grüne Linie) auf der anderen Seite zu sehen.

Das Überleben der Patienten in Gruppe I (schwarze Linie) ist am schlechtesten. Dies ist dadurch zu erklären, dass sich in dieser Gruppe ausschließlich Patienten mit alleiniger explorativer Laparotomie finden, bei denen aus technisch-onkologischen Gründen letztlich keine Resektion stattfinden konnte. Patienten die nicht operiert sondern rein konservativ behandelt wurden finden in dieser Auswertung keine Berücksichtigung.

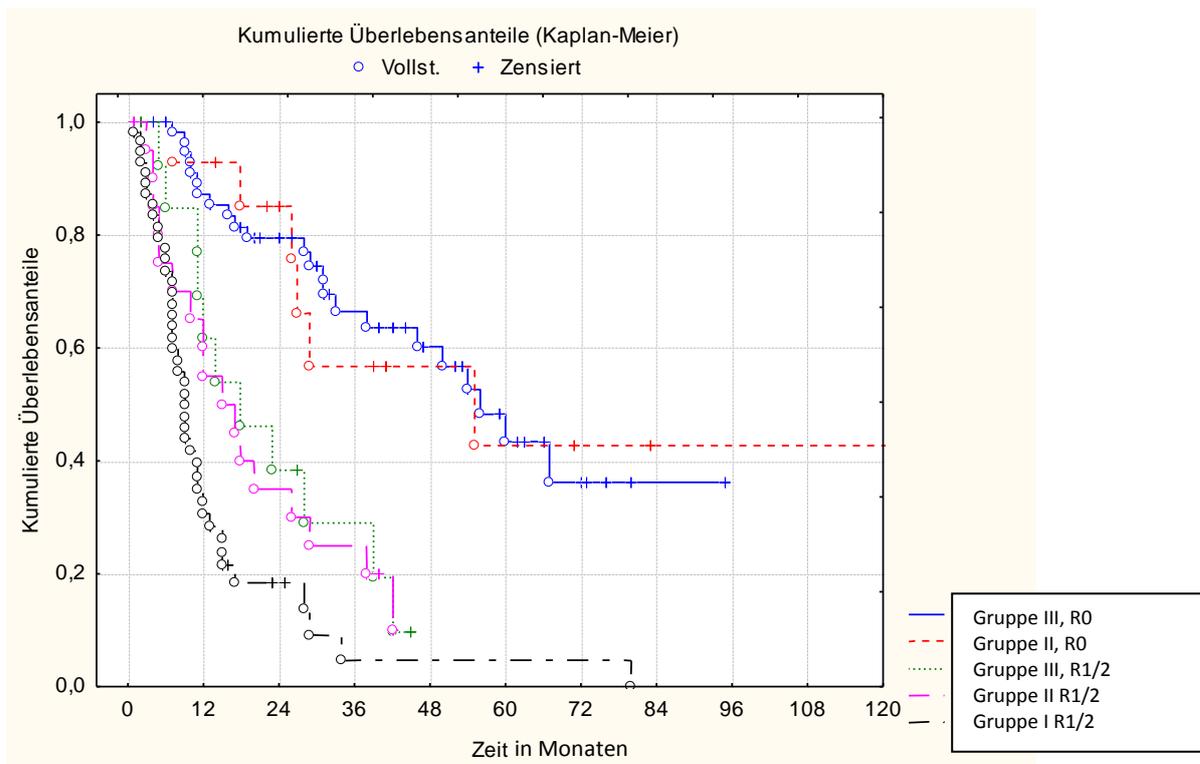


Abbildung 2. Überleben Gruppe I vs Gruppe II R0 vs Gruppe III R0 vs Gruppe II R1/2 in Monaten nach Diagnosestellung (Zeit) und Resektionsstatus

Die Gesamtzahl der gültigen Beobachtungen beträgt 176, davon 101 (57,4%) unzensiert und 75 (42,6%) zensiert. Der p-Wert liegt bei $p < 0,00001$, die Aussage ist somit statistisch hoch signifikant.

Neben dem Überlebensvorteil der Patienten mit R0-Resektion zeigt die obige Abbildung (Abbildung 2. Überleben Gruppe I vs Gruppe II R0 vs Gruppe III R0 vs Gruppe II R1/2 in Monaten nach Diagnosestellung (Zeit)) ebenso, dass es keinen signifikanten Unterschied zwischen der Gruppe II (isolierte Gallengangsresektion) mit R0 Resektion und der Gruppe III (Resektion der extrahepatischen Gallengänge kombiniert mit einer Leberteilresektion) mit R0 Resektion gibt. Die Kurven liegen nah beieinander und schneiden sich mehrmals. Dasselbe gilt für die Kurven der Gruppe II mit R1/R2 Resektion und der Gruppe III mit R1/R2 Resektion.

Als besonderer Aspekt sei in diesem Zusammenhang die Lebertransplantation als maximale Leberresektion in der Behandlung von Patienten mit Klatskin-Tumoren genannt. Die Transplantation gehört nicht zu Standardtherapie und daher finden sich in den eigenen Daten auch nur insgesamt zwei Patienten bei denen eine Lebertransplantation durchgeführt wurde. Bei einem Patienten wurde diese aufgrund einer PSC durchgeführt und der Tumor erst in der histologischen Auswertung der Explantatleber diagnostiziert. Dieser Patient verstarb 11 Monate nach der Lebertransplantation an einem Tumorrezidiv. Nach Eingang des histopathologischen Ergebnisses wurde zeitnah nach der Transplantation in einer zweiten Operation eine Lymphknotendissektion durchgeführt. Des Weiteren wurde postoperativ eine Bestrahlung sowie nach Rezidiv des Tumors eine palliative Chemotherapie durchgeführt.

Bei einem zweiten Patienten trat als Komplikation nach der Primäroperation ein irreversibles Leberversagen auf. Es erfolgte eine orthotope Lebertransplantation. Auch dieser Patient entwickelte ein zügiges Tumorrezidiv und verstarb schließlich 5 Monate nach der Primäroperation an dem fortgeschrittenen Tumorleiden mit ausgeprägten Lebermetastasen in der Transplantatleber sowie kutanen Metastasen im Bereich der ehemaligen Drainageaustrittsstellen. In diesem Fall wurde der intraoperative Schnellschnitt der Primäroperation als tumorfrei gewertet, postoperativ wurden jedoch noch Tumorzellen am histologischen Material diagnostiziert. Es handelte sich also primär um eine R1-Resektion.

4.2.2 Überleben nach Resektionsstatus

Um den Einfluss des Resektionsstatus auf das Gesamt-Überleben der Patienten zu verdeutlichen wurde in einem nächsten Arbeitsschritt eine Überlebensanalyse nach endgültigem histologischem Resektionsstatus (R0 versus R1 versus R2) durchgeführt.

Hierbei wurden alle Patienten mit Resektionsstatus R0 in einer Einheit zusammengefasst (blaue Linie) ebenso wie die Patienten mit Resektionsstatus R1 (rote Linie) und die mit Resektionsstatus R2 (grüne Linie). Der Resektionsstatus R2 beschreibt zum Großteil den Anteil der Patienten die explorativ laparotomiert, nicht aber onkologisch reseziert wurden (Gruppe I) (konservativ behandelte Patienten wurden nicht in die Auswertung eingeschlossen), es finden sich aber auch Patienten der Gruppen II (n=11 Patienten) und III (n=2 Patienten) mit diesem Status in der Auswertung (siehe auch Tabelle 2. Übersichtstabelle Gesamtkollektiv).

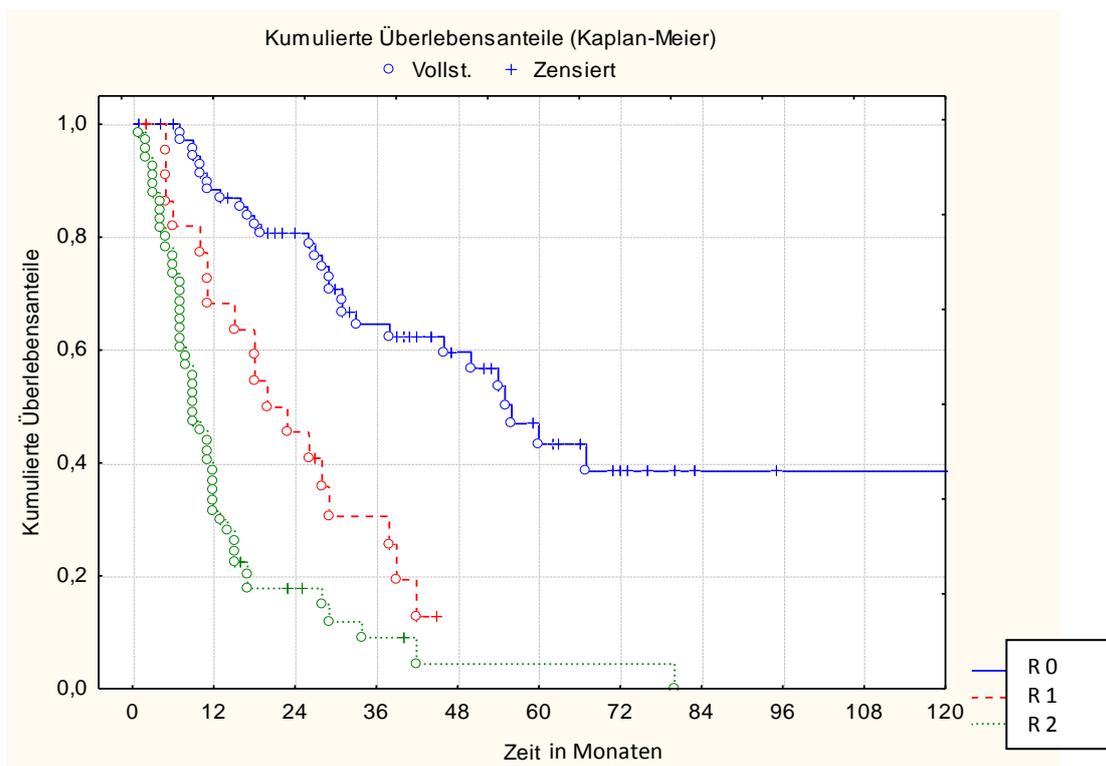


Abbildung 3. Überleben nach Resektionsstatus R0 vs R1 vs R2 in Monaten nach Diagnosestellung (Zeit)

Die Gesamtzahl der gültigen Beobachtungen beträgt 176, davon 101 (57,4%) unzensiert (Tumor Tod) und 75 (42,6%) zensiert (Lebend/TAU). Bei einem p-Wert von $p < 0,00001$ ist die Aussage statistisch signifikant.

Es zeigt sich ein Überlebensvorteil der R0 resezierten Patienten im Gegensatz zu denen mit einer R1 oder einer R2 Resektion.

4.2.3 Überleben nach Pfortaderteilresektion

Als weiteres Merkmal in der Überlebensanalyse wurde die Gefäßresektion der Pfortaderbifurkation im Zuge der Hemihepatektomie geprüft (Abbildung 4. Überleben nach Leberteilresektion R0 inklusive Segment I Resektion mit Pfortadergabelresektion vs ohne Pfortadergabelresektion in Monaten nach Diagnosestellung (Zeit)). Alle Patienten der Gruppe III bei denen eine erweiterte Hemihepatektomie links inklusive Segment I - Resektion, eine erweiterte Hemihepatektomie rechts inklusive Segment I - Resektion oder eine Hemihepatektomie links inklusive Segment I erfolgte wurden daraufhin untersucht, ob eine Resektion und Rekonstruktion der Pfortaderbifurkation erfolgte. Um eine verlässliche Vergleichbarkeit in der Überlebensanalyse zu erreichen, wurden in diese Auswertung nur Patienten eingeschlossen, bei denen intraoperativ ein Resektionsstatus R0 erreicht werden konnte sowie eine Resektion des Segmentes I erfolgte.

Insgesamt handelte es sich dabei um 46 Patienten. Bei 21 Patienten (45,7%) wurde eine Resektion der Pfortaderbifurkation durchgeführt (rote Linie), bei 25 Patienten (54,4%) nicht (blaue Linie).

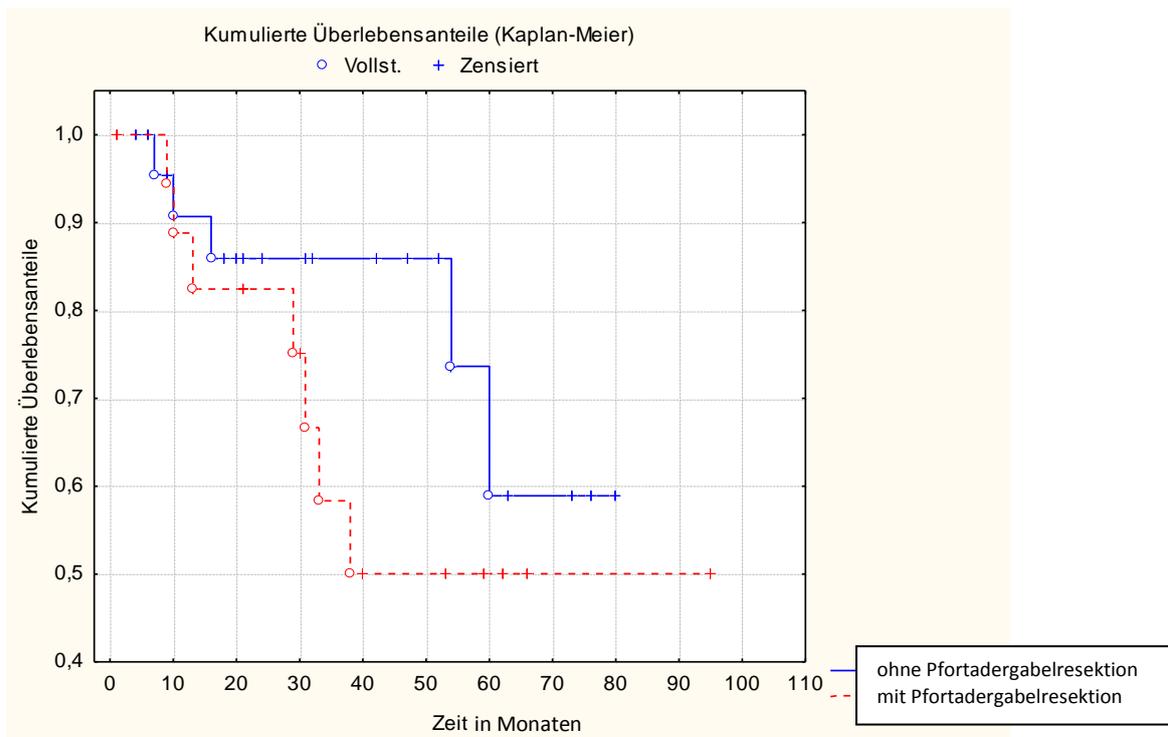


Abbildung 4. Überleben nach Leberteilresektion R0 inklusive Segment I Resektion mit Pfortadergabelresektion vs ohne Pfortadergabelresektion in Monaten nach Diagnosestellung (Zeit)

Die Gesamtzahl der gültigen Beobachtungen beträgt 46, davon 12 unzensierte Beobachtungen (26,1%) und 34 zensierte Beobachtungen (73,9%). Der ermittelte P-Wert beträgt $p = 0,29092$, und ist somit ohne statistische Signifikanz.

Ein Überlebensvorteil für Patienten mit oder ohne Resektion der Pfortaderbifurkation kann nicht nachgewiesen werden, auch wenn die Grafik den Eindruck erwecken könnte, als hätten die Patienten, bei denen keine Resektion der Pfortaderbifurkation erfolgte, einen Überlebensvorteil.

4.2.4 Überleben nach Operationsmethode im Hinblick auf Segment I Resektion

Als weiterer Schritt der Auswertung wurde eine Sub-Analyse der Patienten der Gruppe III mit R0 Resektion im Hinblick auf das Überleben in Abhängigkeit von der Resektion des Segmentes I durchgeführt.

Bei einigen Autoren (zum Beispiel D'Angelica, et al., 2004) gilt eine en-bloc Mitresektion des Lebersegments I heute als Standard-Therapie. Somit erfolgte eine Analyse der eigenen Daten, ob sich ein Überlebensvorteil für Patienten mit erfolgter Segment I Resektion gegenüber Patienten ohne erfolgte Segment I Resektion bestätigen lässt.

Alle Patienten der Gruppe III (Abbildung 5. Überleben nach R0 Leberteilresektion mit Segment I vs R0 Leberteilresektion ohne Segment I in Monaten nach Diagnosestellung (Zeit)) mit durchgeführter Leberteilresektion mit Resektionsstatus

R0 inklusive Segment I (blaue Linie) wurden mit den Patienten mit durchgeführter Leberteileresektion mit Resektionsstatus R0 ohne Segment I (rote Linie) verglichen.

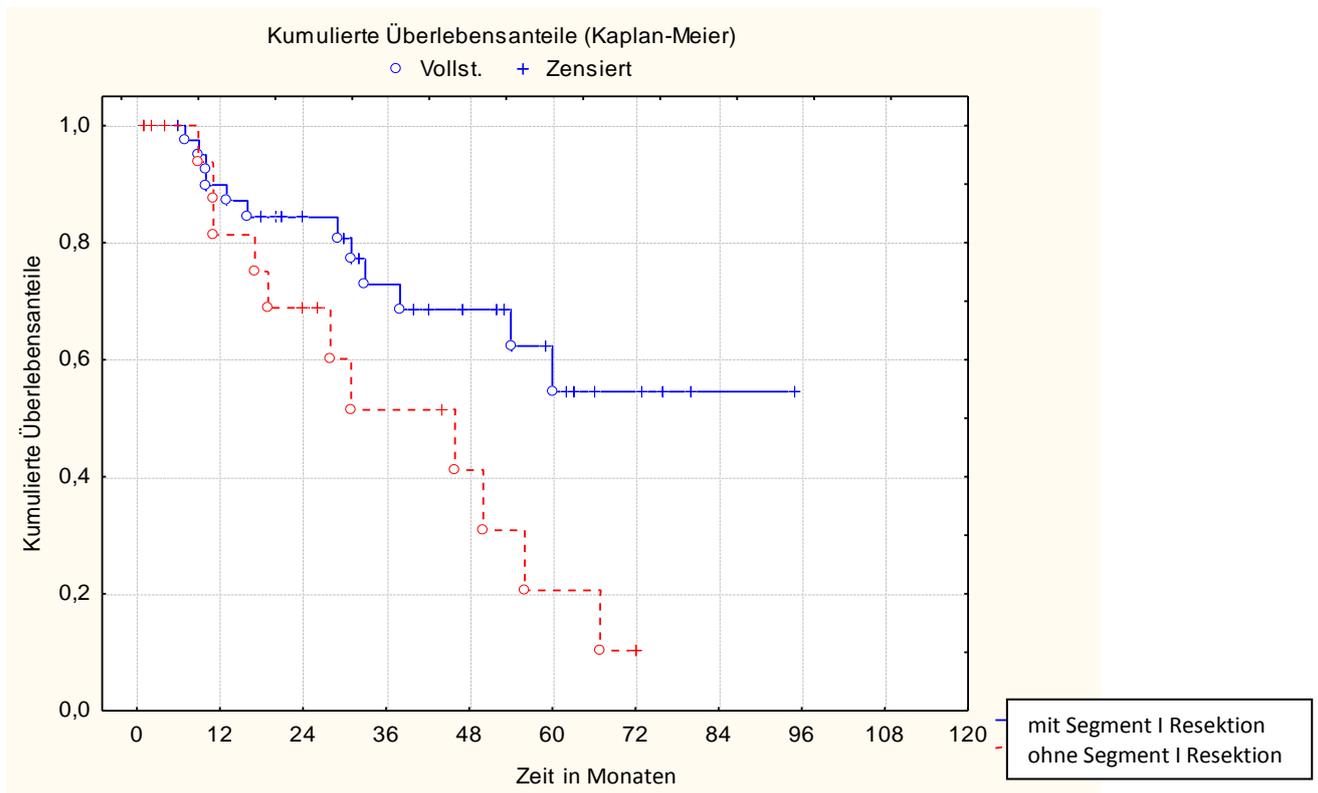


Abbildung 5. Überleben nach R0 Leberteileresektion mit Segment I vs R0 Leberteileresektion ohne Segment I in Monaten nach Diagnosestellung (Zeit)

Die Gesamtzahl der gültigen Beobachtungen beträgt 67, davon 23 unzensierte Beobachtungen (34,3%) und 44 zensierte (65,7%).

Die als Kaplan-Meier-Kurve abgebildeten Daten (Abbildung 5. Überleben nach R0 Leberteileresektion mit Segment I vs R0 Leberteileresektion ohne Segment I in Monaten nach Diagnosestellung (Zeit)) lassen zwar eine Tendenz hin zu einem Überlebensvorteil der Patienten mit erfolgter Segment I Resektion erkennen, allerdings ohne Signifikanz ($p=0,11584$).

4.2.5 Überleben nach UICC Stadieneinteilung

Eine weitere Analyse der Patientendaten erfolgte anhand der UICC Stadieneinteilung der Tumorerkrankung. In der Klinik soll die histologische Einteilung in die verschiedenen Stadien unter Anderem dazu dienen, anhand dieser eine Prognose über das individuelle Überleben des Patienten zu ermöglichen. Um diesen Zusammenhang zu belegen, wurde das Überleben der Patienten in Abhängigkeit von der jeweiligen UICC Stadieneinteilung in einer Kaplan-Meier-Analyse aufgearbeitet.

Es folgen eine Tabelle (Tabelle 3. Stadieneinteilung UICC 5.Edition) mit der Einteilung aller Patienten nach UICC 5.Edition, sowie eine Tabelle (Tabelle 4. Stadieneinteilung nach UICC 6.Edition) mit der Einteilung der Patienten nach der 6.Edition. Zur Einteilung siehe Kapitel 1.4.2 TNM und UICC Klassifikation von Tumoren der extrahepatischen Gallengänge.

Wie bereits in Kapitel 3.1 Datensammlung beschrieben, bestand für die Jahrgänge 1986 – 2001 bereits eine Datenbank. Aus dieser Datenbank war bei weiteren 10 Patienten lediglich die UICC- Einteilung nach der UICC 5. Edition, nicht aber das detaillierte TNM-Tumorstadium ersichtlich, so dass eine Übertragung in die 6. Edition nicht möglich war.

Tabelle 3. Stadieneinteilung UICC 5.Edition

UICC 5.Edition	Anzahl der Patienten
Stadium 0	0
Stadium I	5
Stadium II	40
Stadium III	13
Stadium Iva	94
Stadium IVb	47
Stadieneinteilung nicht möglich*	33
Summe	232

* keine Pathologie vorhanden (zum Beispiel rein konservativ behandelter Patient) daher Einteilung nicht möglich

Tabelle 4. Stadieneinteilung nach UICC 6.Edition

UICC 6.Edition	Anzahl der Patienten
Stadium 0	0
Stadium Ia	5
Stadium Ib	38
Stadium IIa	37
Stadium IIb	51
Stadium III	2
Stadium IV	56
Stadieneinteilung nicht möglich* **	43
Summe	232

* keine Pathologie vorhanden (zum Beispiel rein konservativ behandelter Patient) daher Einteilung nicht möglich

** Abweichung um 10 Patienten von Tabelle 3. Stadieneinteilung UICC 5.Edition in dem Punkt „Stadieneinteilung nicht möglich“ aufgrund des fehlenden Tumorstadiums in der bestehenden Datenbank

Bei den Patienten bei denen eine Resektion des Tumors nicht möglich war, konnte keine exakte UICC Stadieneinteilung erfolgen. Das Tumorgewebe konnte nicht in der Pathologie aufgearbeitet werden um die Tumorausdehnung festzulegen. Ausgenommen sind die Patienten bei denen der Tumor nicht reseziert wurde, da sich präoperativ bereits Fernmetastasen darstellten. Diese Patienten wurden definitionsgemäß ohne pathologischen Bericht in das Stadium IVb (jedes T, jedes N, M1) nach UICC 5. Edition sowie in das Stadium IV (jedes T, jedes N, M1) nach UICC 6. Edition eingeteilt.

Die UICC Stadieneinteilung (siehe auch Kapitel 1.4.2 TNM und UICC Klassifikation von Tumoren der extrahepatischen Gallengänge) wird in regelmäßigen Abständen überarbeitet und aktualisiert, so dass in dieser Arbeit sowohl die 5. Edition als auch die 6. Edition auf das gesamte Patientenkollektiv angewendet wurde um einen Unterschied der Klassifikation im Hinblick auf die Aussagekraft der Prognose darzustellen. Im Unterschied zur 5. Edition, bei der alle Tumoren mit dem Ausbreitungsgrad T3 in einer eigenen Gruppe Stadium IVa (T3; jedes N) untergebracht wurden, fand im Zuge der 6. Edition eine komplette Umgruppierung statt. Patienten mit der Tumorausdehnung T3 finden sich in der Gruppe Stadium IIa (T3; N0) und in der Gruppe Stadium IIb (T1-3; N1) wieder. Die Stadien III und IV beinhalten Patienten mit der Tumorausdehnung T4 bzw. Patienten mit Fernmetastasierungen (Stadium III: T4, jedes N, M0; Stadium IV: jedes T, jedes N, M1).

Überleben nach UICC Stadieneinteilung UICC 5. Edition:

Festlegung der Kohorten für die kommenden Auswertungen:

Zum Zwecke der statistischen Aufarbeitung wurden die Daten nach UICC 5. Edition in bestimmte Kohorten eingeteilt, die einige Stadien zusammenfassen.

Tabelle 5. Kohortenfestlegung UICC 5. Edition

Gruppe	UICC-Stadium	Tumorklassifikation
Kohorte 1	0, I, II	Tis – T2, N0, M0
Kohorte 2	III	T1 – T2, N1 – N2, M0
Kohorte 3	Iva	T3, N0 – N2, M0
Kohorte 4	IVb	jedes T, jedes N, M1

Als erstes verglichen wir das Überleben der Kohorte 1 (also der Stadien 0, I und II nach UICC - blaue Linie) mit dem der Kohorte 2 (Stadium III -rote Linie) (Abbildung 6. Überleben nach UICC 5. Edition Stadium 0, I, II vs Stadium III in Monaten nach Diagnose (Zeit)). Es erfolgt somit eine Einteilung und damit ein Vergleich anhand des Lymphknotenstatus der Patienten da die Tumorausdehnung innerhalb der Kohorten ansonsten identisch ist.

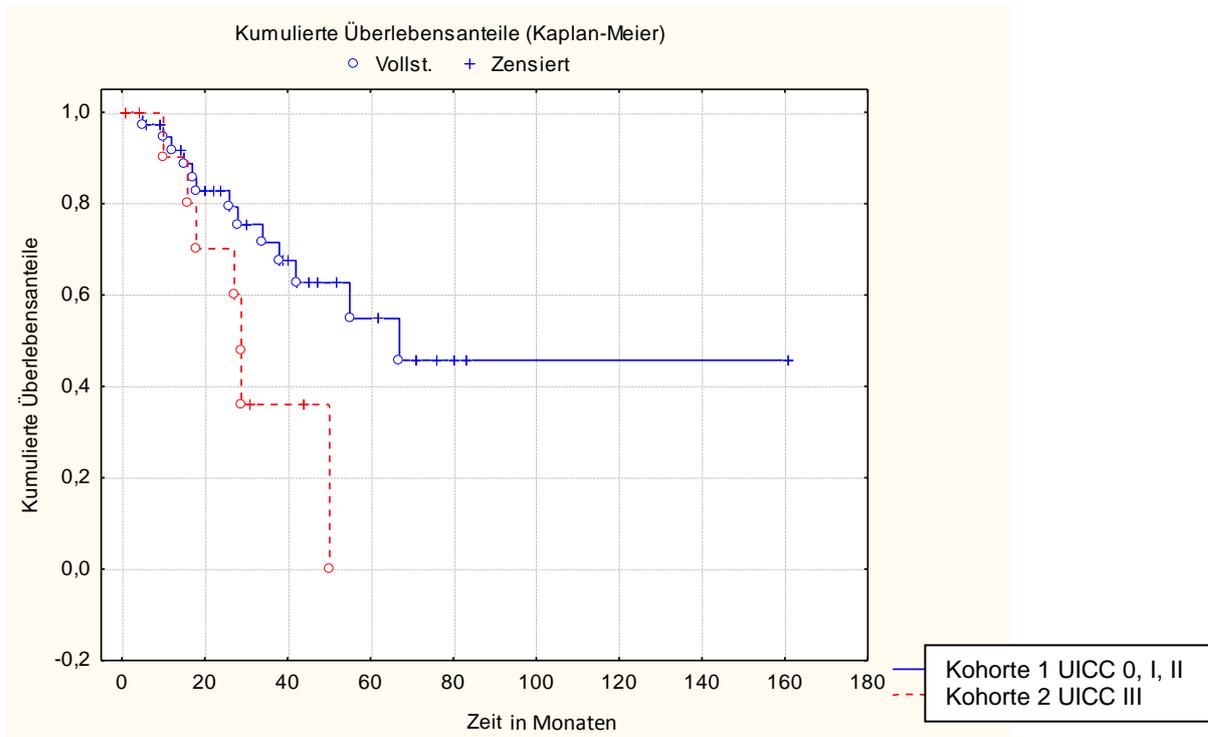


Abbildung 6. Überleben nach UICC 5.Edition Stadium 0, I, II vs Stadium III in Monaten nach Diagnose (Zeit)

Insgesamt umfasst diese Analyse 55 Beobachtungen, davon 42 Patienten (76,4%) in der Kohorte 1 und 13 (23,6%) Patienten in der Kohorte 2. Es gibt 20 unzensierte (Tumortod) Beobachtungen (36,4%) und 35 zensierte (Lebend/TAU) Beobachtungen (63,6%).

Anhand der Kaplan-Meier-Analyse zeigt sich eine Tendenz zum Überlebensvorteil der Kohorte 1 und somit der Patienten im UICC-Stadium 0, I und II gegenüber den Patienten der Kohorte 2 (UICC Stadium III). Mit einem p-Wert von $p=0,12673$ ist dies jedoch statistisch nicht signifikant.

Eine weitere Analyse (Abbildung 7. Überleben nach UICC 5.Edition Stadium 0, I, II vs Stadium IVa in Monaten nach Diagnosestellung) erfolgte zum Vergleich der Kohorte 1 (UICC Stadium 0, I, II - blaue Linie) und der Kohorte 3 (UICC-Stadium IVa – rote Linie).

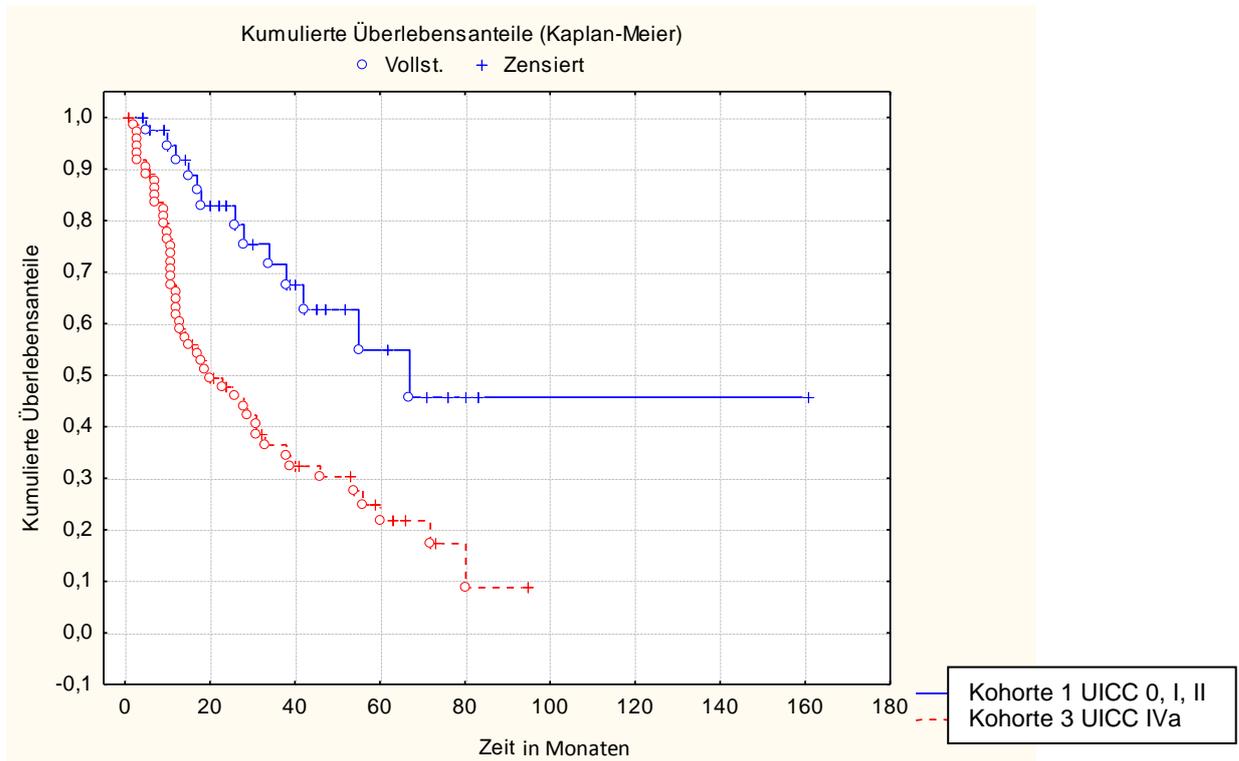


Abbildung 7. Überleben nach UICC 5.Edition Stadium 0, I, II vs Stadium IVa in Monaten nach Diagnosestellung

Die Anzahl der Gesamtbeobachtungen beträgt 122, davon 63 unzensierte Beobachtungen (51,6%) und 59 zensiert (48,4%). Der p-Wert liegt bei $p = 0,00019$.

Es zeigt sich ein Überlebensvorteil der Kohorte 1 (UICC 0, I, II) gegenüber den Patienten der Kohorte 3 (UICC IVa). Das Überleben dieser Patienten ist somit signifikant günstiger, als das der Patienten mit Stadium IVa nach UICC 5. Edition. Es ergibt sich somit für Patienten mit T3 Tumoren mit und ohne Lymphknotenmetastasen eine signifikant schlechtere Prognose.

Um die Abhängigkeit der Prognose der Patienten von der Zugehörigkeit zu einem höheren UICC-Stadium noch einmal in Bezugnahme auf das Vorhandensein von Fernmetastasen auszuwerten erfolgte eine Überlebensanalyse der Patienten der Kohorte 1 (UICC Stadium 0, I, II - blaue Linie) im Vergleich mit der Kohorte 4 (UICC Stadium IVb -rote Linie) (Abbildung 8. Überleben nach UICC 5.Edition Stadium 0, I, II vs Stadium IVb in Monaten nach Diagnose (Zeit)). Gemäß Definition haben alle Patienten im Stadium IVb Fernmetastasen.

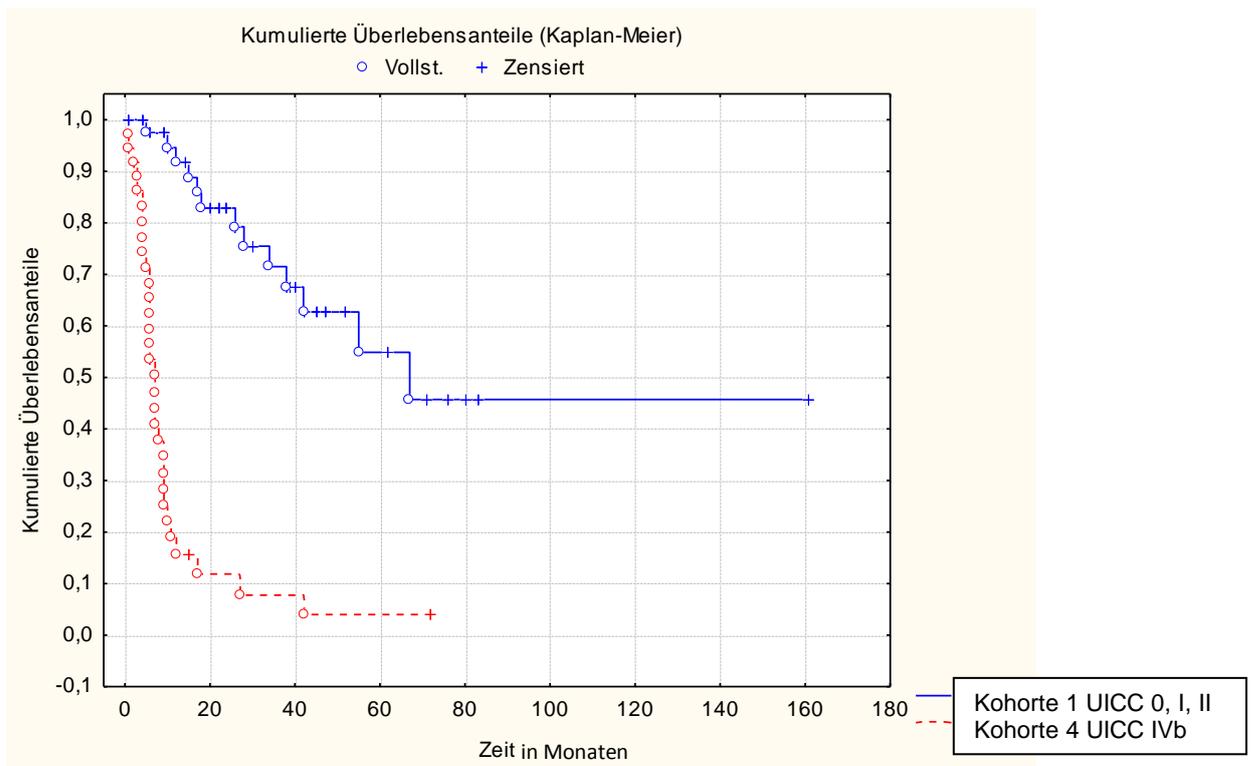


Abbildung 8. Überleben nach UICC 5.Edition Stadium 0, I, II vs Stadium IVb in Monaten nach Diagnose (Zeit)

Die Gesamtzahl der Beobachtungen beträgt 79, davon 44 unzensierte Beobachtungen (55,7%) und 35 zensiert (44,4%). Die Analyse ergibt einen deutlichen Überlebensvorteil der Patienten der Kohorte 1, das heißt der Patienten ohne Lymphknotenbefall und ohne Fernmetastasen gegenüber den Patienten der Kohorte 4 mit bekannten Fernmetastasen. Mit einem p-Wert von 0,00000 ist das Ergebnis statistisch signifikant.

Somit ist das Vorhanden von Fernmetastasen als prognostisch ungünstig für das Überleben der Patienten anzusehen.

Dies ließ sich auch in einem Vergleich der Kohorte 3 (UICC IVa - blaue Linie) gegenüber der Kohorte 4 (UICC IVb - rote Linie) also in einem Vergleich der Patienten mit histopathologisch fortgeschrittenen Tumorstadien mit dem Unterschied der Fernmetastasierung feststellen (Abbildung 9. Überleben nach UICC 5.Edition Stadium IVa vs Stadium IVb in Monaten nach Diagnosestellung (Zeit)).

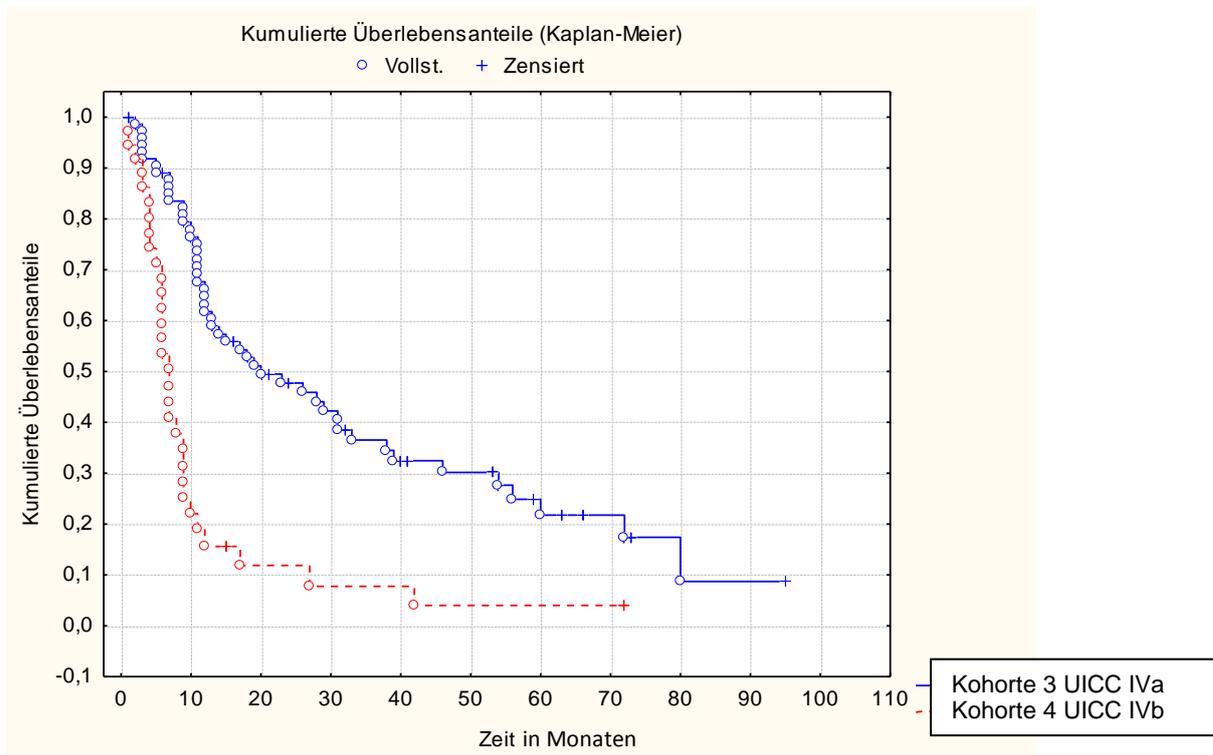


Abbildung 9. Überleben nach UICC 5.Edition Stadium IVa vs Stadium IVb in Monaten nach Diagnosestellung (Zeit)

Insgesamt umfasst die Analyse 117 Beobachtungen, davon 81 unzensierte (69,2%) und 36 zensierte Beobachtungen (30,8%).

Es zeigt sich erneut ein hoch signifikanter Überlebensvorteil (p -Wert = 0,00000) der Patienten mit fortgeschrittenem Tumorstadium ohne Fernmetastasen der Kohorte 3 gegenüber denen mit Fernmetastasen der Kohorte 4.

UICC 6. Edition:

Festlegung der Kohorten für die kommende Auswertung:

Auch für die Auswertungen der Daten nach der Klassifikation der UICC 6. Edition wurden einige Stadien zu Kohorten zusammengefasst um eine statistische Auswertung zu ermöglichen.

Tabelle 6. Kohortenfestlegung UICC 6.Edition

Gruppe	UICC-Stadium	Tumorklassifikation
Kohorte 1	Ia, Ib, IIa	T1 – T3, N0, M0
Kohorte 2	IIb	T1 – T3, N1, M0
Kohorte 3	III/IV	T4, jedes N, M1

In einem Vergleich der Patienten der Kohorte 1 (UICC Stadium Ia, Ib, IIa - blaue Linie) gegenüber den Patienten der Kohorte 2 (UICC Stadium IIb - rote Linie) wurden Patienten mit gleicher Tumorausdehnung (jeweils Tumorstadium T1 – T3) aber unterschiedlichem Lymphknotenstatus gegenübergestellt (Abbildung 10. Überleben nach UICC 6.Edition Stadium Ia, Ib, IIa vs Stadium IIb in Monaten nach Diagnose (Zeit)).

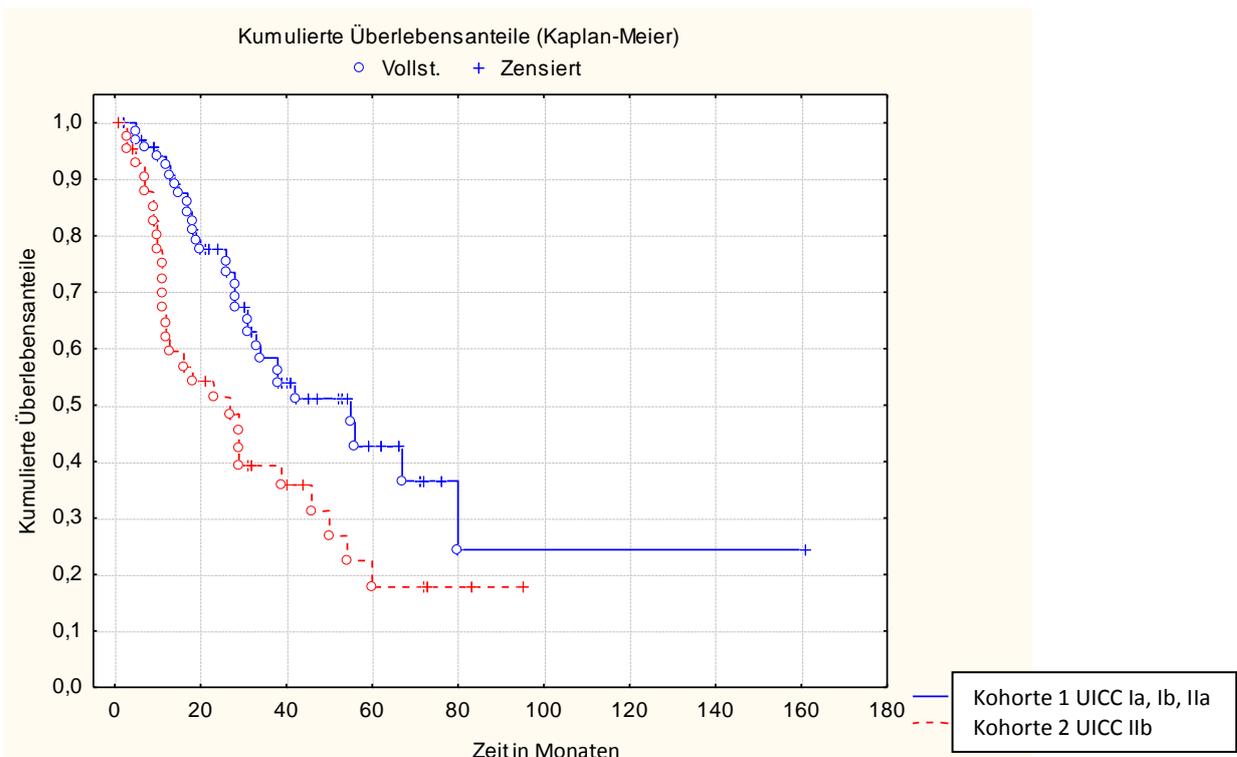


Abbildung 10. Überleben nach UICC 6.Edition Stadium Ia, Ib, IIa vs Stadium IIb in Monaten nach Diagnose (Zeit)

Die Analyse umfasst insgesamt 120 Beobachtungen, davon 62 zensierte (51,7%) Beobachtungen und 58 unzensiert (48,3%), der p-Wert beträgt $p = 0,00205$.

Es zeigt sich - analog der Auswertung der Daten nach der UICC 5. Edition - ein Überlebensvorteil der Patienten ohne Lymphknotenbefall gegenüber denen mit Lymphknotenbefall. In der Auswertung der Daten der UICC 6. Edition ist dieser Überlebensvorteil statistisch signifikant. Das Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen ist als prognostisch ungünstiger Faktor für das Überleben zu werten, dies gilt sowohl für Patienten mit einer R0-Resektion als auch für Patienten mit einer R1-Resektion.

Um dies weiter einzugrenzen und die Vergleichbarkeit der Kohorten weiter zu erhöhen wurde die Analyse um das zusätzliche Merkmal „Resektionsstatus R0“ weiter eingegrenzt (Abbildung 11. Überleben nach UICC 6. Edition Stadium Ia, Ib, IIa R0 vs Stadium IIb R0 in Monaten nach Diagnosestellung (Zeit)). Somit wurden alle Patienten der Kohorte 1 mit Resektionsstatus R0 (UICC Stadium Ia, Ib, IIa - blaue Linie) den Patienten der Kohorte 2 mit Resektionsstatus R0 (UICC Stadium IIb - rote Linie) gegenübergestellt.

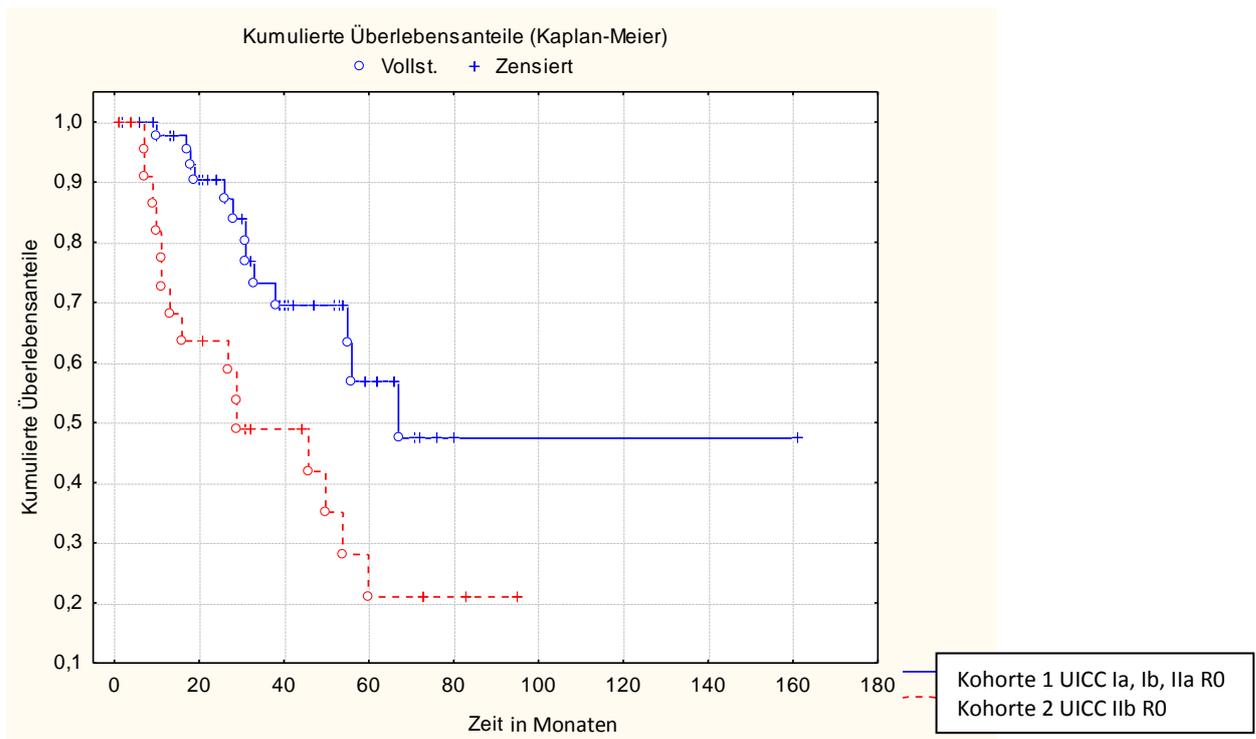


Abbildung 11. Überleben nach UICC 6. Edition Stadium Ia, Ib, IIa R0 vs Stadium IIb R0 in Monaten nach Diagnosestellung (Zeit)

Die Gesamtzahl der Beobachtungen beträgt 79, davon 28 unzensierte Beobachtungen (35,4%) und 51 zensierte (64,6%).

Es zeigt sich, wie bereits in der vorausgehenden Analyse (Abbildung 10. Überleben nach UICC 6. Edition Stadium Ia, Ib, IIa vs Stadium IIb in Monaten nach Diagnose (Zeit)), ein Überlebensvorteil der Kohorte 1 (ohne Lymphknotenmetastasen). Mit einem p-Wert von $p = 0,00196$ ist auch diese Aussage statistisch signifikant.

4.3 Morbidität

In diesem Abschnitt werden die postoperativ aufgetretenen Komplikationen betrachtet. Die Einteilung der Komplikationen in „major“ und „minor“ erfolgte in Anlehnung an den Artikel von Sano, et al (Sano et al., 2006). Eine Komplikation wurde als „major“ eingestuft wenn aufgrund dieser eine chirurgische Intervention notwendig wurde. Als „minor“ klassifizierte Komplikationen wurden konservativ (zum Beispiel durch medikamentöse Therapie oder Anlegen einer Drainage) behandelt, waren aber nicht operationspflichtig. Durch diese Einteilung kann die gleiche Komplikation in beiden Gruppen vertreten sein, als Beispiel kann ein Galleleck ganz patientenindividuell entweder operativ (Gallengangsrevision) oder konservativ (zum Beispiel durch radiologisch gesteuerte Einlage einer Drainage, oder belassen der bereits liegenden Drainagen) behandelt werden.

13 Patienten verstarben im direkten postoperativen Verlauf. Diese Patienten werden separat in dem Kapitel Mortalität besprochen und sind daher hier nicht enthalten.

In dem Gesamtkollektiv von 232 Patienten konnten die postoperativen Komplikationen bei 16 Patienten aufgrund fehlender Daten nicht ausgewertet werden. Diese Patienten wurden ebenso wie die Daten der verstorbenen Patienten aus der Analyse der Komplikationen herausgenommen, so dass wir von einer Gesamt-Fallzahl von 232 Patienten abzüglich 16 Patienten (unvollständige Informationen) abzüglich 13 Patienten (Komplikationen mit Todesfolge) n = 203 Patienten ausgehen.

Es traten bei insgesamt 77 Patienten Komplikationen (37,9 %) auf. 19 Patienten (9,4%) hatten „major“ Komplikationen, also Komplikationen, die einer chirurgischen Intervention bedurften. 58 Patienten (28,6%) hatten als „minor“ klassifizierte Komplikationen und konnten durch eine konservative Therapie behandelt werden.

Die Gesamtzahl der Komplikationen betrug 130 (bei einigen Patienten traten mehr als eine postoperative Komplikation auf). Insgesamt traten 28 (21,5%) major Komplikationen und 102 (78,5%) minor Komplikationen auf. Im Einzelnen handelt es sich um folgende Komplikationen:

Tabelle 7. Komplikationen major Gesamtkollektiv

Komplikationen major	Anzahl
Nachblutung	6
Abszess	2
Galleleck	11
Dünndarmleck	1
Intraabdominelle Infektion	2
tiefer Wundinfekt	5
Leberversagen mit Lebertransplantation	1
Summe	28

Tabelle 8. Komplikationen minor Gesamtkollektiv

Komplikationen minor	Anzahl
Abszess	2
Galleleck	4
Pulmonale Komplikationen*	13
Chylusfistel	3
Wundheilungsstörung	22
Serom / Biliom / Hämatom	6
Nervus Peroneus Parese	3
Aszites	4
Cholestase / Cholangitis	29
Lungenembolie / Tachyarrhythmia absoluta	4
Pankreatitis / Pankreasfistel	6
Pfortaderthrombose	2
Sepsis	4
Summe	102

* Pneumonie, Pleuraerguß

Beschränkt man die Betrachtung der Komplikationen auf die mit kurativer Intention operierten Patienten, also auf die Patienten der Behandlungsgruppen II und III (insgesamt 130 Patienten) ergeben sich folgende Daten (vergleiche Tabelle 9. Komplikationen major Gruppe II und III und Tabelle 10. Komplikationen minor Gruppe II und III):

Es wurden wiederum 10 Patienten ausgenommen bei denen es im direkten postoperativen Verlauf zu letalen Komplikationen kam. Weitere 13 Patienten wurden von der Betrachtung ausgeschlossen, da die vorliegenden Daten keine Aussage über die Schwere der Komplikation zulassen. Die Gesamtfallzahl der Gruppen II und III beträgt somit insgesamt 130 Patienten abzüglich 13 Patienten (unvollständige Daten) abzüglich 10 Patienten (Komplikationen mit Todesfolge) n = 107 Patienten.

Die Gesamtkomplikationsrate lag bei 54 von 107 Patienten (50,5 %). Bei 15 von 107 Patienten (14,0%) traten operationspflichtige „major“ Komplikationen und bei 39 Patienten (36,4%) konservativ behandelte „minor“ Komplikationen auf.

Die Gesamtzahl der Komplikationen der Patienten aus diesen beiden Gruppen betrug 100 Komplikationen, da bei einigen Patienten mehr als eine Komplikation auftraten. 21 (21,0%) dieser Komplikationen waren operationspflichtige „major“ Komplikationen und 79 (79,0%) entsprechend „minor“ Komplikationen, für eine genaue Aufteilung siehe Tabelle 9. Komplikationen major Gruppe II und III sowie Tabelle 10. Komplikationen minor Gruppe II und III.

Tabelle 9. Komplikationen major Gruppe II und III

Komplikationen major Gruppe II und III	Anzahl
Nachblutung	5
Abszess	1
Galleleck	9
Intraabdominelle Infektionen	1
Tiefer Wundinfekt	4
Leberversagen mit Lebertransplantation	1
Summe	21

Tabelle 10. Komplikationen minor Gruppe II und III

Komplikationen minor Gruppe II und III	Anzahl
Abszess	2
Galleleck	4
Pulmonale Komplikationen*	12
Chylusfistel	2
Wundheilungsstörung	21
Serom / Biliom / Hämatom	6
Nervus Peroneus Parese	3
Aszites	3
Cholestase / Cholangitis	16
Lungenembolie / Tachyarrhythmia absoluta	4
Pankreatitis / Pankreasfistel	3
Pfortaderthrombose	2
Sepsis	1
Summe	79

* Pneumonie, Pleuraerguß

Um dies noch weiter aufzuteilen erfolgte eine Analyse der Komplikationen der einzelnen Gruppen der in kurativer Intention operierten Patienten. Bei den Patienten bei denen eine isolierte Resektion der extrahepatischen Gallengänge durchgeführt wurde (Gruppe II) traten insgesamt bei 7 Patienten Komplikationen auf. Insgesamt umfasst die Gruppe II 38 Patienten. Zwei Patienten verstarben im direkten postoperativen Verlauf, bei weiteren 3 Patienten konnte aufgrund nicht vollständiger

Unterlagen die Schwere der Komplikationen nicht zweifelsfrei bestimmt werden. Es wurden also insgesamt 5 Patienten von der Analyse ausgeschlossen. Es traten bei 7 von 33 Patienten Komplikationen auf (21,2%). Hierbei handelte es sich um 3 Patienten mit operationspflichtigen „major“ Komplikationen (9,1%) und um 4 Patienten mit konservativ behandelten „minor“ Komplikationen (12,1%).

In der Gruppe III der Patienten mit extrahepatischer Gallengangresektion und simultaner Leberresektion traten bei insgesamt 47 Patienten Komplikationen auf. Die Gruppe umfasst 92 Patienten, hiervon wurden wiederum 18 Patienten von der Analyse ausgeschlossen, bei 8 traten Komplikationen mit Todesfolge auf, bei 10 waren die Daten nicht ausreichend. Es traten also bei 47 von 74 Patienten Komplikationen auf (63,5%), davon bei 35 Patienten operationspflichtige „major“ Komplikationen (47,3%) und bei 12 Patienten konservativ behandelte „minor“ Komplikationen (16,2%).

Alle oben erwähnten Komplikationen traten im direkten postoperativen Verlauf bis hin zu 6 Monaten nach der Operation auf und wurden per definitionem kausal mit dieser in Verbindung gebracht werden.

4.4 Mortalität

Wie bereits im Kapitel Morbidität erwähnt wurden die tödlich verlaufenden Komplikationen des Kollektivs aus der Auswertung der Komplikationen ausgeschlossen und wurden in diesem Kapitel gesondert ausgewertet. Insgesamt verstarben 13 der insgesamt 232 Patienten (5,6%) im direkten postoperativen oder postinterventionellen Verlauf.

Betrachtet man wiederum nur die Gruppe der in kurativer Intention operierten Patienten (Behandlungsgruppe II und III) ergab sich eine Rate von 10 postoperativ verstorbenen Patienten auf 130 operierte Patienten (7,7%). Das heißt die behandlungsassoziierte Rate an tödlichen Komplikationen war bei den resezierten Patienten höher, als bei den nur explorierten oder nur palliativ behandelten Patienten.

Im Umkehrschluss bedeutet dies jedoch auch, dass bei 3 von 102 Patienten (2,9%) ohne kurativ intendierte Resektion im Verlauf des stationären Aufenthaltes eine tödliche Komplikation auftrat.

In der folgenden Tabelle (Tabelle 11. Komplikationen mit Todesfolge) sind die Todesursachen kurz zusammengefasst.

Tabelle 11. Komplikationen mit Todesfolge

Komplikation mit Todesfolge	Anzahl
Lungenembolie	2
Multiorganversagen bei Sepsis	8
Leberversagen	3
Gesamt	13

Folgende Grafik soll einen Überblick über die Verteilung der Komplikationen mit Todesfolge im Gesamtkollektiv geben, insbesondere die Sepsis mit Multiorganversagen ist als Todesursache hervorzuheben.

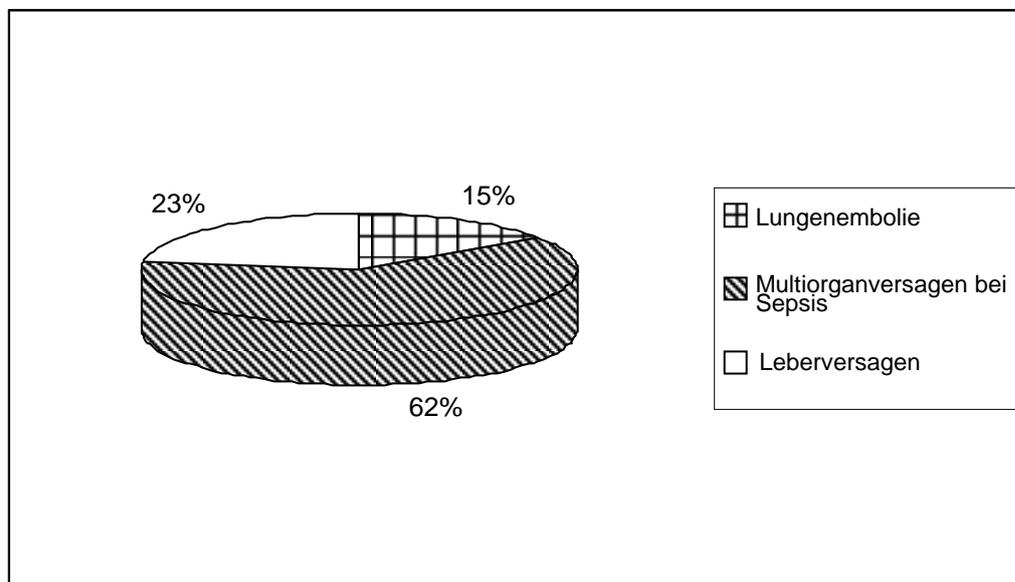


Abbildung 12. Verteilung Komplikationen mit Todesfolge Gesamtkollektiv

5 Diskussion

Das extrahepatische cholangiozelluläre Karzinom macht nur etwa 1% aller bösartigen Neubildungen aus. Für den betroffenen Patienten ist die Wahl der korrekten Behandlungsmethode und wenn möglich Operationsmethode immens wichtig und entscheidend für das weitere (Über-) Leben.

Diese Datensammlung und Auswertung soll einen Überblick über die Daten und Überlebenszahlen aller zwischen 1986 und 2008 an der Uniklinik Hamburg Eppendorf aufgrund eines Klatskin-Tumors behandelten Patienten geben und in einer retrospektiven Analyse die optimale Therapie für den einzelnen Patienten aufzeigen.

Die R0-Resektion des Tumors ist die Therapie der Wahl bei Patienten mit Klatskin-Tumor, dies belegen nicht nur die eigenen Daten, auch in der Literatur ist dies allgemeiner Konsens (Khan, et al., 2002; Lang, et al., 2006; Vogel, et al., 2014).

Die 5-Jahres-Gesamt-Überlebensrate der in kurativer Intention operierten Patienten schwankt in der Literatur je nach Studie zwischen 12,5% und 72%. Hierbei ist jedoch wichtig, dass gerade ältere Studien, in denen nicht alle Patienten nach verbesserten heutigen Radikalitätsprinzipien operiert wurden, häufig 5-Jahres-Überlebensraten im unteren Bereich 12,5% (Launols, et al., 1999) - 34,8% (Kosuge et al., 1999) aufweisen. Neuere Studien zeigen ein 5-Jahres-Überleben mit 35% (Hemming et al., 2005) bis 44% (Sano et al., 2006) beziehungsweise 72% (isoliert für Patienten mit R0-Resektion im Rahmen einer erweiterten Hemihepatektomie rechts mit Resektion der Pfortadergabel) (Neuhaus, et al., 2003).

Die 5-Jahres-Gesamt-Überlebensrate aller R0-Resezierten Patienten liegt in dieser Arbeit bei 47%, im Gegensatz dazu kann ein 5-Jahres-Überleben bei den Patienten mit einer R1-Resektion - ganz gleich ob mit oder ohne en-bloc-Leberresektion - nicht erreicht werden.

Im Gegensatz zu einigen anderen Studien (zum Beispiel Neuhaus, et al., 2003, Jarnagin, et al., 2001) wurde im eigenen Kollektiv kein statistisch signifikanter Überlebensnachteil für die Patienten mit einer isolierten Resektion der extrahepatischen Gallengänge auch bei Bismuth Corlette Typ II-IV gezeigt; unter der Voraussetzung, dass auch mit dieser Operationsmethode eine R0-Resektion erzielt werden konnte. Siehe hierzu auch Abbildung 2. Überleben Gruppe I vs Gruppe II R0 vs Gruppe III R0 vs Gruppe II R1/2 in Monaten nach Diagnosestellung (Zeit) und Resektionsstatus. Das 5-Jahres-Gesamt-Überleben beträgt für die R0-resezierten Patienten nach isolierter extrahepatischer Gallengangsresektion 43%, nach Gallengangsresektion in Kombination mit Leberresektion 48%.

Im Gegensatz dazu liegt das durchschnittliche Überleben von nicht resezierten Patienten in der Literatur im Durchschnitt deutlich darunter, z.B. bei 7,6 Monaten (Li et al., 2003) oder kleiner einem Jahr (Chen et al., 2009). Aus den eigenen Daten ergibt sich ein durchschnittliches Überleben der nicht resezierten Patienten von 11 Monaten.

Es zeigt sich also im Konsens mit der eingesehenen Literatur der deutliche Überlebensvorteil der Patienten abhängig vom Resektionsstatus. Wobei in den eigenen Daten ein 5-Jahres-Gesamt-Überleben nur für Patienten mit einer R0-Resektion erreicht werden kann, wohingegen in der Studie von Neuhaus, et al. von 2003, Patienten mit einer erweiterten Hemihepatektomie rechts mit Resektion der Pfortadergabel bei Vorliegen eines R1-Resektionsstatus immer noch ein 5-Jahres-Gesamt-Überleben von 45% aufwiesen. Andere Studien zeigen parallel zu den eigenen Ergebnissen ebenfalls ein deutlich schlechteres 5-Jahres-Gesamt-Überleben von 0% (Unno, et al., 2009) oder 7,5 % (Lee, et al., 2009) für die Patienten nach R1-Resektion.

Diese Auswertung zeigt ein ähnliches Überleben für Patienten der Gruppe II (isolierte extrahepatische Gallengangsresektion) und der Gruppe III (extrahepatische Gallengangsresektion in Kombination mit einer Leberteilresektion) die eine R0-Resektion erhalten haben. Somit lassen sich die Literaturdaten, die ein deutlich schlechteres Überleben der Patienten mit isolierter extrahepatischer Gallengangsresektion beschreiben (Neuhaus, et al., 2003), (Jarnagin, et al., 2001), nicht auf die eigenen Ergebnisse übertragen.

Zu Beachten ist jedoch, dass die Rate an R0-Resektionen in der Gruppe der Patienten mit kombinierter en-bloc-Leberresektion (82,6%) deutlich höher ist, als in der Gruppe der isolierten extrahepatischen Gallengangsresektionen (39,47%). Da wie bereits oben gezeigt das Erreichen einer R0-Resektion der wichtigste Faktor für das Langzeit-Überleben der Patienten ist, ist die isolierte Resektion des extrahepatischen Gallengangs also nur dann vertretbar, wenn intraoperativ ein tumorfreier Absetzungsrand zu erzielen ist.

Dies ist insofern wichtig, als dass in der vorliegenden Auswertung die Rate postoperativer Komplikationen für die Patienten der Gruppe III mit 63,5% deutlich über der der Gruppe II mit 21,2% lag, bei einer Rate an Komplikationen für alle in kurativer Intention operierten Patienten bei 50,5 %.

Vergleicht man dies mit den Komplikationsraten in der Literatur, zeigt sich eine ähnliche Rate an Gesamtkomplikationen von 44,5% (nur major Komplikationen (Hirano, et al., 2009)), 48,7% (Unno, et al., 2009) bis 50% (Sano et al., 2006) aller in kurativer Intention operierten Patienten.

Während es in den eigenen Daten einen deutlichen Unterschied in der Anzahl der Komplikationen gibt (21,2% bei isolierter extrahepatischer Gallengangsresektion versus 63,5% bei Patienten mit extrahepatischer Gallengangsresektion in Kombination mit einer Leberresektion) so ist dies in der Literatur nicht immer so nachzuweisen. Hirano et al. (2009) etwa beschrieben eine ähnliche Komplikationsrate bei Patienten mit oder ohne ausgedehnter Leberresektion (41,3% mit ausgedehnter Leberresektion, 45% ohne ausgedehnte Leberresektion. Wohingegen (Chen, et al., 2009) mit einer Gesamt-Komplikationsrate von 29,7% eine höhere Morbidität für Patienten mit ausgedehnten Leberresektionen nachwies.

Anhand der vorliegenden Daten kann also patientenindividuell auch eine isolierte extrahepatische Gallengangsresektion empfohlen werden, unter der Voraussetzung, dass auch mit dieser Operation ein ausreichender Sicherheitsabstand und somit eine

klare R0 - Resektion erreicht werden kann. Hier ist jedoch zu bedenken, dass eine intraoperative Einschätzung, ob eine R0-Resektion auch mit dieser Methode zu erzielen ist, schwierig sein kann. Eine R1-Situation ist aber auf jeden Fall zu vermeiden. Auch die intraoperative Schnellschnittuntersuchung der Tumorränder ist nicht immer verlässlich, unsere Daten zeigen, dass bei insgesamt 15 Patienten (11,54% der in kurativer Intention operierten Patienten) die Schnellschnittdiagnose von intraoperativ „Tumorfrei“, postoperativ auf „Tumorfiliert“ geändert wurde. Dies betrifft 4 Patienten der Gruppe II (10,53 %) und 11 Patienten der Gruppe III (11,96 %). Bei diesen Patienten wurde intraoperativ ein tumorfreier Schnellschnitt diagnostiziert, postoperativ wurde in der weiteren histologischen Aufarbeitung jedoch noch Tumoranteil entdeckt. Dies ist möglicherweise durch das zirkuläre und perineurale und nicht immer kontinuierliche Wachstum des Tumors mit bedingt (Tannapfel & Wittekind, 2001). Es sollte also immer bedacht werden, dass eine Schnellschnittdiagnose zwar einen Anhalt bieten kann, aber keine absolute Sicherheit. Sollte sich die Resektion des Patienten postoperativ als nicht im Gesunden erfolgte Resektion herausstellen, kann aufgrund der vorliegenden Daten gegebenenfalls, wenn von Patientenseite und technisch möglich, eine zeitnahe Nachresektion im Gesunden, eine additive Chemotherapie oder eine engmaschige Kontrolle mit dann der Einleitung einer Therapie bei nachgewiesenem Progress erwogen werden. Die generelle Durchführung einer adjuvanten Chemotherapie ist noch nicht Standardtherapie bei der Behandlung von Klatskin-Tumoren, aktuell wird jedoch eine deutschlandweite Studie zur Evaluierung der Nutzen einer adjuvanten Chemotherapie mit Cisplatin und Gemcitabine durchgeführt (ACTICCA-1-Studie).

Neuere Studien (zum Beispiel Chen, et al., 2009) zeigen zudem gute Ergebnisse für zentrale Gallengangs-Resektionen mit minimaler Leberresektion, ebenfalls unter der Voraussetzung, dass mit einem ausreichendem Sicherheitsabstand reseziert wird und eine R0 – Situation erreicht wird. Dies erfolgte nicht nur bei Patienten mit einem Klatskin Tumor Typ I, sondern konnte auch für Tumoren Typ II und III nach Bismuth. Hier wurde eine Resektion des extrahepatischen Gallengangs in Kombination mit einer Resektion der Lebersegmente IVb oder IVb erweitert in Kombination mit Segment I oder aber Segment IVb oder IVb erweitert mit Segment V oder V erweitert mit Segment I durchgeführt. Chen konnte zeigen, dass so auch bei Tumoren > Klatskin Typ I sichere Operationen mit tumorfreien Absetzungsändern, gutem Sicherheitsabstand und geringerer Komplikationsrate durchgeführt werden können ohne eine ausgedehnte Leberresektion durchführen zu müssen. Dies kann am eigenen Kollektiv der R0 resezierten isolierten Gallengangsresektionen betätigt werden.

Betrachtet man die perioperative Mortalität der Patienten lag in den eigenen Daten des Hamburger Kollektivs eine Mortalität von 7,7 % für alle in kurativer Intention operierten Patienten vor. In der Gruppe II (isolierte extrahepatische Gallengangsresektion) lag die Mortalitätsrate bei 5,3%, in der Gruppe III war sie analog der Rate an Komplikationen entsprechend höher mit 8,7%.

In der Literatur erstreckt sich die perioperative Mortalität von 0% (Sano et al., 2006) über 1,7 % (Lee, et al., 2009) bis hin zu 0-13% (Neuhaus, et al., 2003). Wobei auch in der Arbeit von Neuhaus eine deutlich höhere Rate von Komplikationen mit Todesfolge in der Gruppe der Patienten mit Leberresektionen 10-13% auftreten als bei den Patienten mit isolierter Resektion der extrahepatischen Gallengänge mit 0%.

Insbesondere hervorzuheben ist das postoperative Multiorganversagen bei Sepsis. Dies zeigt wiederum wie wichtig ein gutes perioperatives Management der Patienten ist. Patienten mit hilären Cholangiokarzinomen haben aufgrund der Lage und des Wachstums der Tumoren ein erhöhtes Risiko eine Cholestase und damit verbunden präoperativ häufig die Notwendigkeit der Anlage einer PTCD oder eines Stents. Somit ist das Risiko einer Cholangitis deutlich erhöht. Operiert man nun in diesem chronisch und teilweise noch akut entzündlich veränderten Gebiet besteht die Gefahr einer Keimverschleppung und Generalisierung der Infektion.

Als zweithäufigste Todesursache ist noch das Leberversagen als wichtige Komplikation mit Todesfolge zu nennen. Das Risiko eines postoperativen Leberversagens kann durch gutes perioperatives Management zumindest gering gehalten werden. Hier ist neben der perioperativen Drainage bei Cholestase und gegebenenfalls antiinfektiver Therapie auch eine möglichst genaue Abschätzung des zu verbleibenden Leberrestgewebes und der Qualität zu nennen. Ist das verbleibende Lebervolumen zu gering, eine Operabilität des Tumors ansonsten aber gegeben, sollte eine präoperative Konditionierung im Rahmen einer Pfortaderembolisation erwogen werden.

In den letzten Jahren wird vermehrt, insbesondere bei Colorektalen Metastasen, auch die Möglichkeit eines in-situ-Splits der Leber in Kombination mit einer Ligatur der Pfortader der zu resezierenden Seite diskutiert. Bei dieser operativen Technik erfolgen eine Parenchymdissektion der Leber an der vorgegebenen Resektionsfläche, sowie eine Ligatur der Pfortader der zu resezierenden Seite unter Erhaltung der arteriellen Versorgung beider Leberhälften. Beide Leberseiten verbleiben in dem Patienten. Durch die vermehrte portale Durchblutung der verbleibenden Seite und den durch die Parenchymdissektion gesetzten Wachstumsreiz der verbleibenden Restleber kann eine schnelle Hypertrophie induziert werden, während die immer noch arteriell durchblutete Gegenseite als funktionelle Reserve dienen kann. Nach etwa 2 Wochen erfolgt dann nach bildgebender Kontrolle der Hypertrophie die Resektion in einem zweiten Eingriff.

de Santibanes und Clavien konnten zeigen, dass dadurch eine sehr schnelle Hypertrophie induziert werden konnte und der Abstand zur zweiten Operation deutlich verkürzt werden konnte (de Santibanes & Clavien, 2012). Somit verkürzt sich das Warten auf die Hypertrophie der Leber im Gegensatz zu der percutanen Pfortaderembolisation deutlich, da bei dieser üblicherweise 6-8 Wochen benötigt werden.

Die Bedeutung der Lebertransplantation bei der Behandlung von Klatskin-Tumoren muss in aktuell laufenden Studien noch festgelegt werden. Gerade neuere Therapieansätze mit auf die Transplantation folgender Chemotherapie bieten viel versprechende Ansätze. Fest steht jedoch, dass die alleinige Lebertransplantation ohne weitere Therapie als maximal mögliche R0-Resektion gegenüber der lokalen Resektion keinen Überlebensvorteil für den Patienten bringt (Becker, et al., 2003), (Pichlmayr, et al., 1996). Die Studie von Rea zeigt hingegen einen deutlichen Überlebensvorteil für Patienten mit Klatskin-Tumoren ohne Lymphknotenbefall, wenn diese eine Lebertransplantation mit neoadjuvanter Radio- und Chemotherapie erhalten gegenüber Patienten die einer Leberresektion unterzogen wurden (Rea, et al., 2005). Auch eine retrospective Multicenterstudie aus den USA von 2012 zeigte

ein 5-Jahres Überleben von 65% für Patienten mit Klatskin-Tumoren die im Rahmen eines neoadjuvanten Therapiekonzept mit kombinierter Radiochemotherapie und anschließender Lebertransplantation behandelt wurden (Darwish Murad, et al., 2012). Aktuell wird eine Multicenter-Studie durchgeführt um den Vorteil der Lebertransplantation nach neoadjuvanter Radio- und Chemotherapie weiter zu evaluieren (Pro-Duct 001 Studie).

In der eingesehenen Literatur wird zum Beispiel in der Arbeit von Neuhaus ein deutlicher Überlebensvorteil für Patienten mit simultaner Resektion der Pfortaderbifurkation beschrieben (Neuhaus, et al., 2003). Dies lässt sich anhand der eigenen Daten nicht bestätigen. Hier zeigte sich in der Subgruppe der R0-resezierten Patienten nach Hemihepatektomie links oder rechts inklusive Segment I oder erweiterter Hemihepatektomie links/rechts inklusive Segment I kein signifikanter Überlebensvorteil für die Patienten mit Pfortadergabelresektion. Hierbei ist jedoch zu beachten, dass in dem Hamburger Kollektiv eine Resektion der Pfortadergabel nicht standardmäßig durchgeführt wurde, diese wurde nur bei Verdacht auf Tumorerinfiltration vorgenommen. Dies bestätigt sich auch in der Arbeit von Lee, hier gehört die Resektion der Pfortaderbifurkation nicht zum Standard einer erweiterten Resektion, ein signifikanter Überlebensvor- oder -nachteil konnte hier ebenfalls nicht nachgewiesen werden (Lee, et al., 2009).

Die en-bloc-Resektion von Lebersegment I gehört in der Literatur bei den meisten Autoren zum Standardvorgehen in der operativen Therapie von Klatskin-Tumoren durch erweiterte Leberresektion (Lee, et al., 2009), (Sano et al., 2006), (Neuhaus, et al., 2003). In den eigenen Daten zeigte sich tendenziell ein Überlebensvorteil für Patienten mit erfolgter en-bloc-Segment I – Resektion. Dies ist allerdings in dem untersuchten Kollektiv statistisch nicht signifikant ($p=0,11584$). Aufgrund der anatomischen Nähe des Segment Gallenganges zur Gallengangsgabel und damit zum Tumor erfolgt in Hamburg standardmäßig die en-bloc Segment I Resektion im Rahmen der Leberresektion von Klatskin-Tumoren.

Ein weiteres Augenmerk der eigenen Serie lag auf der Auswertung des Überlebens je nach Einteilung in die UICC-Stadien. Dies wurde sowohl für die UICC 5. Edition als auch für die UICC 6. Edition durchgeführt. Es zeigte sich erwartungsgemäß ein statistisch relevanter Überlebensvorteil für Patienten mit weniger fortgeschrittenen Tumorstadien. Dies traf zum Einen für das Vorhandensein einer Fernmetastasierung zu. Hier zeigte sich ein statistisch signifikant schlechteres Überleben für Patienten der Gruppe UICC Stadium IVb (jedes lokale Tumorstadium mit Fernmetastasen) im Vergleich zu Patienten mit Tumoren der Stadien UICC 0, I und II (keine Lymphknoteninvasion und auch keine Fernmetastasen) aber auch im Vergleich mit dem UICC Stadium IVa (fortgeschrittenes Tumorstadium ohne Fernmetastasen). Zum Anderen konnte aber auch für Patienten ohne Fernmetastasen ein deutlicher Überlebensvorteil gezeigt werden, wenn sie sich in einem lokal nicht so fortgeschrittenen Tumorstadium befanden, gegenüber Patienten ohne Fernmetastasen in einem lokal fortgeschrittenen Stadium.

Als weiterer wichtiger prognostischer Faktor für das Überleben der Patienten hat sich in dieser Auswertung die Lymphknotenbeteiligung herausgestellt. In der Abbildung 10. Überleben nach UICC 6.Edition Stadium Ia, Ib, IIa vs Stadium IIb in Monaten

nach Diagnose (Zeit) auf Seite 45 zeigt sich ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil für Patienten ohne Lymphknoteninvasion gegenüber denen mit einem Tumorbefall der Lymphknoten. Dies ist auch nach Eingrenzung der Patienten auf erfolgreiche R0-Resektionen statistisch signifikant nachweisbar. Diese Daten decken sich mit den Daten anderer Veröffentlichungen, die in der Regel ein schlechteres Überleben für Patienten mit Lymphknotenmetastasen zeigen (Kitagawa, et al., 2001), (Khan, et al., 2002) (De Oliveira, et al., 2007). Des Weiteren zeigten die Auswertungen des Überlebens nach UICC Stadieneinteilung (siehe Seite 41 - 46), dass sich auch in dieser Analyse die Zugehörigkeit zu einem höheren UICC-Stadium als prognostisch ungünstig für das Überleben der Patienten herausstellte.

Somit kann anhand der UICC-Stadieneinteilung generell eine Abschätzung der Prognose des Patientenüberlebens erfolgen, hier ist natürlich die patientenindividuelle Situation sowie die erfolgte Therapie stets in Betracht zu ziehen.

6 Zusammenfassung

Bei Patienten mit Klatskin-Tumoren ist die Therapie der Wahl die Resektion. Die chirurgische Therapie ist stets anspruchsvoll, Komplikationen sind nicht selten und somit sollte diese in Zentren mit der entsprechenden Erfahrung sowohl in dem operativen, als auch in dem perioperativen Management durchgeführt werden.

Das Erreichen einer Resektion mit tumorfreien Resektionsrändern (R0-Resektion) hat hierbei allergrößte Priorität, da dies das Langzeit-Überleben der Patienten maßgeblich beeinflusst. Auch bei isolierter Gallengangresektion mit Bismuth Typ II bis IV kann für das R0 resezierte Kollektiv ein gutes Überleben beobachtet werden.

Im Falle ausgedehnter, kombinierter Leberresektionen ist eine entsprechende Erfahrung zur Einschätzung des Leberrestgewebes von Nöten um ein postoperatives Leberversagen zu verhindern bzw. die Morbidität zu senken. Neuere Ansätze wie zum Beispiel die parenchymsparende zentrale Leberresektion (Mesohepatektomie) oder die Lebertransplantation nach neoadjuvanter Radio- und Chemotherapie müssen bei vielversprechenden Verläufen an ausgewählten Patienten noch weiter evaluiert werden und finden bisher noch keine standardmäßige Anwendung.

7 Literaturverzeichnis

ACTICCA-1-Studie. Adjuvant Chemotherapy with Gemcitabine and Cisplatin Compared to Observation after Curative Intent Resection of Cholangiocarcinoma, Eudra CT-Nummer: 2012-005078-70.

Albores-Saavedra, J., Henson, D., Sobin, L. (1991). Histological typing of tumors of the gallbladder and extrahepatic bile ducts. *WHO International Histological Classification of Tumors* .

Alvaro, D. (2009). Serum and bile biomarkers for cholangiocarcinoma. *Current opinion in gastroenterology* , S. 279-284.

Bauditz, J., Schade, T., Wermke, W. (2007). Sonographische Diagnostik des hilären cholangiozellulären Karzinoms mittels Echosignalverstärker. *Ultraschall in Med* , S. 161-167.

Becker, T., Lehner, F., Bektas, H., Meyer, A., Lück, R., Nashan, B., Klempnauer, J. (2003). Chirurgische Therapie hilärer Gallengangskarzinome (Klatskin-Tumoren). *Zentralblatt der Chirurgie* (128), S. 928-935.

Bergquist, A., Ekblom, A., Olsson, R., Kornfeldt, D., Lööf, L., Danielsson, A., Hultcrantz, R., Lindgren, S., Prytz, H., Sandberg-Gertzén, H., Almer, S., Granath, F., Broomé, U. (2002). Hepatic and extrahepatic malignancies in primary sclerosing cholangitis. *Journal of Hepatology* (36), S. 321-327.

Berr, F., Wiedemann, M., Tannapfel, A., Halm, U., Kohlhaw, K. R., Schmidt, F., Wittekind, C., Hauss, J., Mössner, J. (2000). Photodynamic Therapy for Advanced Bile Duct Cancer: Evidence for Improved Palliation and Extended Survival. *Hepatology* , S. 291-298.

Bismuth H, C. M. (1975). Intrahepatic cholangioenteric anastomosis in carcinoma of the hilus of the liver. *Surgery, Gynecology & Obstetrics* , S. 140:170-178.

Blechacz, B. und Gores, G. (2008). Cholangiocarcinoma: Advances in Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment. *Hepatology* , 1, S. 308-321.

Cereda, S., Belli, C., Reni, M. (2012). Adjuvant treatment in biliary tract cancer: To treat or not to treat? *World Journal of Gastroenterology* (21), S. 2591-2596.

Chapman, R. (1999). Risk factors for biliary tract carcinogenesis. (K. A. Publisher, Hrsg.) *Annals of Oncology* , S. 308-311.

Chen, M., Jan, Y., Wang, C., Hwang, T., Jeng, L., Chen, S., Chen, T. (1993). A reappraisal of cholangiocarcinoma in patient with hepatolithiasis. *Cancer* , S. 2461-2465.

Chen, X.-P., Lau, W.Y., Huang, Z.-Y., Zhang, Z.-W., Chen, Y.-F., Zhang, W.-G., Qiu, F.-Z. (2009). Extent of liver resection for hilar cholangiocarcinoma. *British Journal of Surgery* (96), S. 1167 - 1175.

D'Angelica, M., Jarnagin, W., Blumgart, L. (2004). Resectable Hilar cholangiocarcinoma: Surgical Treatment and Long-Term Outcome. *Surgery Today* (34), S. 885-890.

Darwish Murad, S., Kim, W.R., Harnois, D.M., Douglas, D.D., Burton, J., Kulik, L.M., Botha, J.F., Mezrich, J.D., Chapmann, W.C., Schwartz, J.J., Hong, J.C., Emond, J.C., Jeon, H., Rosen, C.B., Gores, G.J., Heimbach, J.K. (2012). Efficacy of Neoadjuvant Chemoradiation followed by Liver Transplantation for Perihilar Cholangiocarcinoma at 12 US Centers. *Gastroenterology* (143), S.88-98

De Groen, P., Gores, G., LaRusso, N., Gunderson, L., Nagorney, D. (1999). Biliary Tract Cancers. *The New England Journal of Medicine* , 18, S. 1368-1379.

DeOliveira, M.L., Cunningham, S.C., Cameron, J.L., Kamangar, F., Winter, J.M., Lillemoe, K.D., Choti, M.A., Yeo, C.J., Schulick, R.D. (2007). Cholangiocarcinoma Thirty-one-Year Experience With 564 Patients at a Single Institution. *Annals of Surgery*, S.755-762.

De Santibanes, E., und Clavien, P.-A. (2012). Playing Play-Doh to Prevent Postoperative Liver Failure The "ALPPS" approach. *Annals of Surgery* (255).

Figueras, J., Llado, L., Valls, C., Serrano, T., Ramos, E., Fabregat, J., Rafecas, A., Torras, J., Jaurrieta, E. (2000). Changing Strategies in Diagnosis and Management of Hilar Cholangiocarcinoma. *Liver Transplantation* , S. 786-794.

Fulcher, A., und Turner, M. (1997). HASTE MR Cholangiography in the Evaluation of Hilar Cholangiocarcinoma. *American Journal of Roentgenology* , S. 1501-1505.

Hemming, A., Reed, A., Fujita, S., Foley, D., Howard, R. (2005). Surgical Management of Hilar Cholangiocarcinoma. *Annals of Surgery* (241), S. 693-702.

Herold, G. (2006). *Innere Medizin*. Köln: Dr.med.Gerd Herold.

Hirano, S., Kondo, S., Tanaka, E., Shichinohe, T., Tsuchikawa, T., Kato, K., Matsumoto, J., Kawasaki, R. (2009). Outcome of surgical treatment of hilar cholangiocarcinoma: a special reference to postoperative morbidity and mortality. *Journal of Hepatobiliary Pancreatic Surgery* .

ICD-10-GM. (2009). *Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme 10.Revision German Modifikation Version 2009*. Deutscher Ärzte Verlag.

International Union Against Cancer, E. b., Gospodarowicz, M., und Wittekind, C. (2009). *TNM Classification of Malignant Tumours* (Bd. 7.Edition). (L. Sobin, M. Gospodarowicz, Wittekind. C., Hrsg.)

International Union Against Cancer, H. u. (2005). *TNM Klassifikation maligner Tumoren* (Bd. 6. Auflage). Heidelberg: Springer.

Jarnagin, W., Fong, Y., DeMatteo, R., Gonen, M., Burke, E., Bodniewicz, J., Youssef, M., Klimstra, D., Blumgart, L. H. (2001). Staging, Resectability, and Outcome in 225 Patients With Hilar Cholangiocarcinoma. *Annals of Surgery* (234), S. 507-519.

Kaplan, E., und Meier, P. (1958). Nonparametric estimation from incomplete observations. *Journal of the American Statistical Association* , S. 457 -481.

Kasper, H.-U., Stippel, D., Töx, U., Drebber, U., Dienes, H. (2006). Primäres Cholangiokarzinom auf dem Boden einer Caroli-Erkrankung. *Pathologe* , S. 300-304.

Khan, S. A., Davidson, B. R., Goldin, R., Pereira, S. P., Rosenberg, W. M., Taylor-Robinson, S. D., Thillainayagam, A.V., Thomas, H.C., Thurz, M.R., Wasan, H. (2002). Guidelines for the diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma.

Kitagawa, Y., Nagino, M., Kamiya, J., Uesaka, K., Sano, T., Yamamoto, H., Hayakawa, N., Nimura, Y. (2001). Lymph Node Metastasis from Hilar Cholangiocarcinoma: Audit of 110 Patients Who Underwent Regional and Paraaortic Node Dissection. *Annals of Surgery* , No.3 (233), S. 385-392.

Klatskin, G. (1965). Adenocarcinoma of the hepatic duct at its bifurcation within the porta hepatis. *American Journal of Medicine* , S. 241-256.

Kosuge, T., Yamamoto, J., Shimada, K., Yamasaki, S., Makuuchi, M. (1999). Improved Surgical Results For Hilar Cholangiocarcinoma With Procedures Including Major Hepatic Resection. *Annals of Surgery* (230), S. 663-671.

Lang, H., Kaiser, G., Zöpf, T., Sotiropoulos, G., Frilling, A., Malagó, M., Broelsch, C. (2006). Zentrale Gallengangskarzinome. *Chirurg* (77), S. 325-334.

Launols, B., Terblanche, J., Lakehal, M., Catheline, J., Bardaxoglou, E., Landen, S., Campion, J.P., Sutherland, F., Meunier, B. (1999). Proximale Bile Duct Cancer: High Resectability Rate and 5-Year Survival. *Annals of Surgery* (230), S. 266-275.

Lazardis, K., und Gores, G. (2005). Cholangiocarcinoma. *Gastroenterology* , S. 1655-1667.

Lee, S.G., Song, G.W., Hwang, S., Ha, T.Y., Moon, D.B., Jung, D.H., Kim, K.H., Ahn, C.S., Kim, M.H., Lee, S.K., Sung, K.B., Ko, G.Y. (2009). Surgical treatment of hilar cholangiocarcinoma in the new era: the Asan experience. *Journal of Hepatobiliary Pancreatic Surgery* .

Li, H.-M., Dou, K.-F., Sun, K., Gao, Z.-Q., Li, K.-Z., Fu, Y.-C. (2003). Palliative Surgery For Hilar Cholangiocarcinoma. *Hepatobiliary and Pancreatic Diseases International* (Vol 2, No 1), S. 110-113.

Lopera, J., Soto, J., Munera, F. (2001). Malignant Hilar and Perihilar Biliary Obstruction: Use of MR Cholangiography to Define the Extent of Biliary Ductal Involvement and Plan Percutaneous Interventions. *Radiology* , S. 90-96.

Nagino, M., Kamiya, J., Nishio, H., Ebata, T., Arai, T., Nimura, Y. (2006). Two Hundred Forty Consecutive Portal Vein Embolizations Before Extended Hepatectomy for Biliary Cancer. *Annals of Surgery* , S. 364-372.

National Center for Biotechnology Information, U. N. (kein Datum).
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>. Abgerufen am 2011-2014

Neuhaus, P., Jonas, S., Settmacher, U., Thelen, A., Benckert, C., Lopez-Hänninen, E., Hintze, R.E. (2003). Surgical Management Of Proximal Bile Duct Cancer: Extended Right Lobe Resection Increases Resectability And Radicality. *Langenbecks Archives Of Surgery* (388), S. 194-200.

Ortner, M., Caca, K., Berr, F., Liebetruh, J., Mansmann, U., Huster, D., Voderholzer, W., Schachschal, G., Mössner, J., Lochs, H. (2003). Successful Photodynamic Therapy for Nonresectable Cholangiocarcinoma: A Randomized Prospective Study. *Gastroenterology* , S. 1355-1363.

Palavecino, M., Abdalla, E., Madoff, D., Vauthey, J. (2009). Portal Vein Embolization in Hilar Cholangiocarcinoma. *Surgical Oncology Clinics of North America* , S. 257-267.

Pichlmayr, R., Weimann, A., Klempnauer, J., Oldhafer, K., Maschek, H., Tusch, G., Ringe, B.. (1996). Surgical Treatment in Proximal Bile Duct Cancer. *Annals of Surgery* (224 No.5), S. 628-638.

Pro-Duct 001 Studie. Feasability and Efficacy of Adjuvant Chemotherapie after Liver Transplantation for Proximal Bile Duct Cancer. *Eudra CT Nummer: 2010-020480-21* .

Rea, D.J., Heimbach, J.K., Rosen, C.B., Haddock, M.G., Alberts, S.R., Kremers, W.K., Gores, G.J., Nagorney, D.M. (2005). Liver Transplantation with Neoadjuvant Chemoradiation is More Effective than Resection for Hilar Cholangiocarcinoma. *Annals of Surgery* (242), S. 451-461.

Sanjay, S. (1997). Imaging of the Hepatobiliary Tract. *The New England Journal of Medicine* , 26, S. 1889-1894.

Sano, T., Shimada, K., Sakamoto, Y., Yamamoto, J., Yamasaki, S., Kosuge, T. (2006). One Hundred Two Consecutive Hepatobiliary Resections for Perihilar Cholangiocarcinoma With Zero Mortality. *Annals of Surgery* , No.2 (244).

Schünke, M., Schulte, E., Schumacher, U. (2005). *PROMETHEUS LernAtlas der Anatomie, Hals und Innere Organe*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag.

Shaib, Y., und El-Serag, H. (2004). The epidemiology of cholangiocarcinoma. *Seminars in Liver Disease* , S. 115-125.

Strom, B., Hibberd, P., Soper, K., Stolley, P., Nelson, W. (1985). International Variations in Epidemiology of Cancers of the Extrahepatic Biliary Tract. *Cancer Research* (45).

Tal, A.O., Vermehren, J., Friedrich-Rust, M., Bojunga, J., Sarrazin, C., Zeuzem, S., Trojan, J., Albert, J.G.. (2014). Intraductal endoscopic radiofrequency ablation for the treatment of hilar non-resectable malignant bile duct obstruction. *World Journal of Gastrointestinal Endoscopy*. S.13-19.

- Tannapfel, A., und Wittekind, C. (2001). Anatomie und Pathologie des intrahepatischen und extrahepatischen Gallengangskarzinoms. *Pathologe* (21), S. 114-123.
- Tillich, M., Mischinger, H., Preisegger, K.-H., Rabl, H., Szolar, D. (1998). Multiphasic Helical CT in Diagnosis and Staging of Hilar Cholangiocarcinoma. *American Journal of Roentgenology* , S. 651-658.
- Timm, S., Gassel, H.-J., Thiede, A. (2007). Die chirurgische Therapie proximaler extrahepatischer Gallengangstumoren (Klatskin-Tumoren). *Zentralblatt für Chirurgie* (132), S. 328-335.
- Unno, M., Katayose, Y., Rikiyama, T., Yoshida, H., Yamamoto, K., Morikawa, T., Hayashi, H., Motoi, F., Egawa, S. (2009). Major hepatectomy for perihilar cholangiocarcinoma. *Journal of Hepatobiliary Pancreatic Surgery* .
- Valle, J., Furuse, J., Jitlal, M., Beare, S., Mizuno, M., Wasan, H., Bridgewater, J., Okusaka, T. (2013). Cisplatin and Gemcitabine for Advanced Biliary Tract Cancer: a Meta-Analysis of Two Randomized Trials. *Annals of Oncology* (25), S.391-398.
- Valle, J., Wasan, H., Palmer, D., Cunningham, D., Anthony, A., Maraveyas, A., Madhusudan, S., Iveson, T., Hughes, S., Pereira, S.P., Roughton, M., Bridgewater, J. (2010). Cisplatin plus Gemcitabine versus Gemcitabine for Biliary Tract Cancer. *The New England Journal of Medicine* , S. 1273-81.
- Vogel, A., Wege, H., Caca, K., Nashan, B., Neumann, U. (2014). The Diagnosis and Treatment of Cholangiocarcinoma. *Deutsches Ärzteblatt Int.* (111), S.748-754.
- Watanapa, P., und Watanapa, W. (2002). Liver fluke-associated cholangiocarcinoma. *British Journal of Surgery* , S. 962-970.
- Wiedmann, M., Caca, K., Berr, F., Schlefke, I., Tannapfel, A., Wittekind, C., Mössner, J., Hauss, J., Witzigmann, H. (2003). Neoadjuvant Photodynamic Therapy as a New Approach to Treating Hilar Cholangiocarcinoma A Phase II Pilot Study. *Cancer* , 11, S. 2783-2790.
- Wittekind, C. (2006). Epidemiologie, molekularbiologische Befunde und Pathohistologie zentraler Gallengangskarzinome. *Der Onkologe* (12), S. 1191-1198.
- Wittekind, C., und Wagner, G. (1997). *UICC-TNM-Klassifikation maligner Tumoren* (Bd. 5. Auflage). Berlin, Heidelberg, Ney York Tokyo: Springer.
- Witzigmann, H., Wiedmann, M., Wittekind, C., Mössner, J., Hauss, J. (2008). Therapiekonzepte und Ergebnisse bei Klatskin-Tumoren. *Deutsches Ärzteblatt* , S. 156-161.
- Yeh, T.-S., Jan, Y.-Y., Tseng, J.-H., Chiu, C.-T., Chen, T.-C., Hwang, T.-L., Chen, M.F. (2000). Malignant Perihilar Biliary Obstruction: Magnetic Resonance Cholangiopancreatographic Findings. *The American Journal of Gastroenterology* , S. 432-440.
- Zhu, A., Lauwers, G., Tanabe, K. (2004). Cholangiocarcinoma in association with Thorotrast exposure. *Journal of Hepatobiliary Pancreat Surgery* , S. 430-433.

8 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1. Einteilung nach Bismuth und Corlette (Bismuth H, 1975)	7
Abbildung 2. Überleben Gruppe I vs Gruppe II R0 vs Gruppe III R0 vs Gruppe II R1/2 in Monaten nach Diagnosestellung (Zeit)	34
Abbildung 3. Überleben nach Resektionsstatus R0 vs R1 vs R2 in Monaten nach Diagnosestellung (Zeit)	35
Abbildung 4. Überleben nach Leberteilresektion R0 inklusive Segment I Resektion mit Pfortadergabelresektion vs ohne Pfortadergabelresektion in Monaten nach Diagnosestellung (Zeit)	37
Abbildung 5. Überleben nach R0 Leberteilresektion mit Segment I vs R0 Leberteilresektion ohne Segment I in Monaten nach Diagnosestellung (Zeit).....	38
Abbildung 6. Überleben nach UICC 5.Edition Stadium 0, I, II vs Stadium III in Monaten nach Diagnose (Zeit)	41
Abbildung 7. Überleben nach UICC 5.Edition Stadium 0, I, II vs Stadium IVa in Monaten nach Diagnosestellung	42
Abbildung 8. Überleben nach UICC 5.Edition Stadium 0, I, II vs Stadium IVb in Monaten nach Diagnose (Zeit)	43
Abbildung 9. Überleben nach UICC 5.Edition Stadium IVa vs Stadium IVb in Monaten nach Diagnosestellung (Zeit).....	44
Abbildung 10. Überleben nach UICC 6.Edition Stadium Ia, Ib, IIa vs Stadium IIb in Monaten nach Diagnose (Zeit)	45
Abbildung 11. Überleben nach UICC 6. Edition Stadium Ia, Ib, IIa R0 vs Stadium IIb R0 in Monaten nach Diagnosestellung (Zeit).....	46
Abbildung 12. Verteilung Komplikationen mit Todesfolge Gesamtkollektiv	51
Tabelle 1. Behandlungsmethoden Gesamtkollektiv nach Gruppen	31
Tabelle 2. Übersichtstabelle Gesamtkollektiv	32
Tabelle 3. Stadieneinteilung UICC 5.Edition.....	39
Tabelle 4. Stadieneinteilung nach UICC 6.Edition.....	39

Tabelle 5. Kohortenfestlegung UICC 5.Edition	40
Tabelle 6. Kohortenfestlegung UICC 6.Edition	45
Tabelle 7. Komplikationen major Gesamtkollektiv	47
Tabelle 8. Komplikationen minor Gesamtkollektiv	48
Tabelle 9. Komplikationen major Gruppe II und III	49
Tabelle 10. Komplikationen minor Gruppe II und III	49
Tabelle 11. Komplikationen mit Todesfolge	51

9 Danksagung

Ich möchte mich hiermit sehr herzlich bei Herrn Prof. Dr. Nashan bedanken, Leiter der Klinik für Hepatobiliäre Chirurgie und Transplantationschirurgie der Uniklinik Hamburg-Eppendorf, nicht nur für die Bereitstellung des Themas, sondern auch für die freundliche Hilfe, den Antrieb und die Unterstützung bei der Fertigstellung dieser Promotionsarbeit.

Des Weiteren geht mein Dank an Herr Dr. Achilles für die stete Hilfsbereitschaft, die immer freundliche Betreuung und vor allem dafür, dass er mir auch am Wochenende seine Tür geöffnet hat um mich mit Rat und Tat zu unterstützen. Vielen Dank auch an seine Familie für das Verständnis.

Ich bedanke mich bei Herrn Dr. Deuretzbacher für die freundliche und kompetente Hilfe bei der Auswertung der Daten und bei der Erstellung der Graphiken.

Meinem Freund Frank Virus und meiner Schwester Jasmin Bartoschek danke ich ganz besonders für die Geduld, die Ausdauer und die Kraft die sie mir gegeben haben. Ohne ihre liebevolle und vielseitige Unterstützung während meines Studiums und auch danach wäre diese Arbeit so nicht möglich gewesen.

10 Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbstständig 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 übernommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift: