

Aus der II. Medizinischen Klinik  
(Onkologie, Hämatologie, KMT mit der Sektion Pneumologie)  
des Onkologischen Zentrums  
des Universitätsklinikums Hamburg- Eppendorf  
Direktor: Prof. Dr. C. Bokemeyer

Analyse von 94 Patienten mit einem fortgeschrittenen Gallengangs- oder  
Gallenblasenkarzinom in Bezug auf klinische Charakteristika, therapeutische  
Strategien sowie prognostische Faktoren

Dissertation  
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
dem Fachbereich Medizin der Universität Hamburg  
vorgelegt von

Sabrina Adler  
aus Koblenz

Hamburg 2008

Angenommen von der Medizinischen Fakultät  
der Universität Hamburg am: 10.12.2008

Veröffentlicht mit Genehmigung der Medizinischen  
Fakultät der Universität Hamburg

Prüfungsausschuss, der Vorsitzende: Prof. Dr. C. Bokemeyer

Prüfungsausschuss: 2. Gutachter: Prof. Dr. H.-E. Laack

Prüfungsausschuss: 3. Gutachter: Prof. Dr. E. Yekebas

Meinen Eltern  
in Liebe und Dankbarkeit

# Inhaltsverzeichnis

<b>1. Fragestellungen</b>	4
<b>2. Einleitung</b>	5
2.1 Definition	5
2.2 Epidemiologie	6
2.3 Diagnostik, Therapie und Prognose	6
<b>3. Material und Methoden</b>	7
3.1 Patientenkollektiv und Datenerhebung	7
3.2 Statistische Methoden	8
<b>4. Ergebnisse</b>	9
4.1 Geschlecht	9
4.2 Altersverteilung	9
4.3 Body-Mass-Index	10
4.4 Jahr der Erstdiagnose	11
4.5 Karnofsky-Index bei Erstdiagnose	12
4.6 Lokalisation des Primärtumors	13
4.7 Histologie des Primärtumors	14
4.8 Differenzierungsgrad des Primärtumors	15
4.9 Metastasen	16
4.9.1 Lymphknotenmetastasen	16
4.9.2 Fernmetastasen	16
4.10 Therapie	19
4.10.1 Vortherapie	19
4.10.2 Chemotherapie im fortgeschrittenem Stadium	19
4.10.2.1 Erstlinienchemotherapie	19
4.10.2.2 Zweitlinienchemotherapie	22
4.10.2.3 Drittlinienchemotherapie	25
4.11 Labor bei Erstdiagnose	27
4.11.1 Entzündungsparameter	27

4.11.2 Hämoglobinwert und Thrombozytenzahl	28
4.11.3 Parameter der klinischen Chemie	29
4.12 Überlebenszeitanalyse	30
4.12.1 Gesamtüberleben	30
4.12.2 Progressionsfreies Überleben	31
4.12.3 Überlebensanalyse bezogen auf die Chemotherapie	32
4.12.4 Progressionsfreies Überleben bezogen auf die Chemotherapie	34
4.13 Analyse potentieller prognostischer Faktoren	35
4.13.1 Univariate Cox-Regressions-Analyse	35
4.13.2 Multivariate Cox-Regressions-Analyse	38
<b>5. Diskussion</b>	<b>40</b>
<b>6. Zusammenfassung</b>	<b>47</b>
<b>7. Literaturverzeichnis</b>	<b>49</b>
<b>8. Danksagung</b>	<b>55</b>
<b>9. Lebenslauf</b>	<b>56</b>
<b>10. Erklärung</b>	<b>57</b>

## 1. Fragestellungen

Die Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem, inoperablem Gallengangs- oder Gallenblasenkarzinom stellt eine besondere Herausforderung in der Onkologie dar.

Da fortgeschrittene Gallengangs- und Gallenblasenkarzinome nur mäßig chemotherapiesensibel sind und Patienten mit dieser Erkrankung häufig nur eine kurze Überlebenszeit haben, lag es in unserem Interesse, die Patienten, die in einem Zeitraum von 10 Jahren (1994-2004) in der II. Medizinischen Klinik (Onkologie und Hämatologie) im Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf behandelt wurden, retrospektiv genauer zu charakterisieren.

Ziele dieser Arbeit war es zu untersuchen:

- welche klinischen und histopathologischen Charakteristika Patienten mit einem fortgeschrittenen, inoperablen Gallengangs- oder Gallenblasenkarzinom aufwiesen.
- welche Therapiestrategien – insbesondere welche Chemotherapien – eingesetzt wurden.
- welche Ansprechraten mit der Erstlinien-, Zweitlinien- und Drittlinienchemotherapie erzielt werden konnten.
- wie lange die Patienten im Median überlebten und wie die 1-, 2-, 3-, 4- und 5-Jahres-Überlebensrate war.
- wie lange die Patienten progressionsfrei überlebten.
- welche Faktoren eine prognostische Relevanz beim untersuchten Patientenkollektiv hatten.

## 2. Einleitung

### 2.1 Definition und Symptomatik

Karzinome der biliären Strukturen zählen zu den Tumoren des Gastrointestinaltraktes und lassen sich in Gallenblasen-, Gallengangskarzinome und in die Sonderform der Karzinome der Ampulla vateri aufteilen. Bei den Gallengangskarzinomen werden die intrahepatischen, perihilären (Klatskin-Tumore) und extrahepatischen Tumore unterschieden [1, 15, 47, 49, 54] (siehe auch Abbildung 1). Ähnlich der Entstehung des Kolonkarzinoms kann das normale Gallengangs- und Gallenblasenepithel über Jahrzehnte in malignes Gewebe transformieren [50, 54, 55]. Histologisch überwiegen in über 95% die Adenokarzinome in der Gallenblase bzw. den Gallenwegen [16, 19, 21, 32, 49, 50, 56, 53]. Klinisch zeigen sich die Karzinome oft erst im fortgeschrittenen Stadium mit unspezifischen Symptomen wie Übelkeit, Oberbauchschmerzen, allgemeiner Schwäche und Gewichtsverlust. Bei Verschluss des Ductus choledochus durch Tumorinfiltration, welcher vor allem bei Klatskin-Tumoren auftreten kann, kommt es zu einem schmerzlosen Ikterus. Häufig liegen zu diesem Zeitpunkt schon Lymphknotenmetastasen oder ein lokal fortgeschrittener Primärtumor mit Leberinfiltration vor [38, 48, 53, 55]. In manchen Fällen führt auch eine Cholangitis zur Diagnose eines Gallengangskarzinoms [1, 38, 41, 47, 48, 52]. In seltenen Fällen kann es auch zu septischen Komplikationen kommen [56].

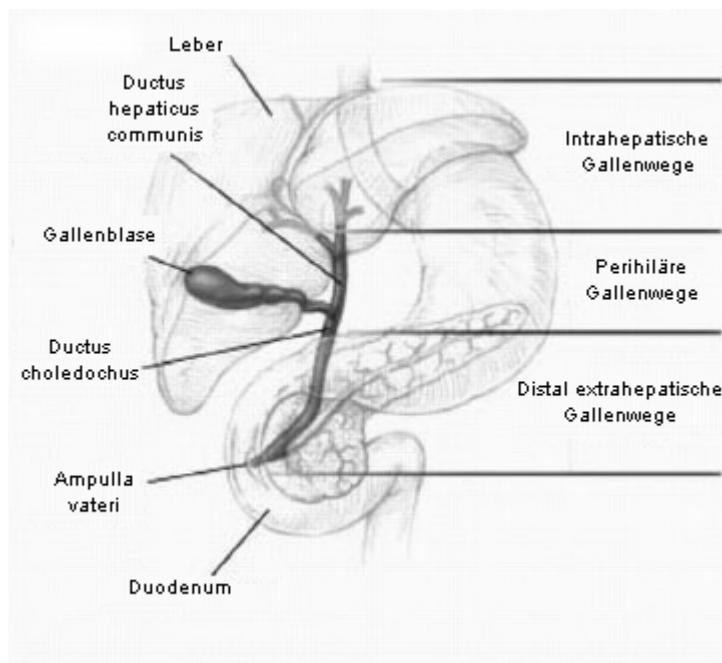


Abbildung 1: Anatomie der Gallenblase und Gallenwege [1]

## 2.2 Epidemiologie

Gallenblasen- und Gallengangskarzinome sind relativ seltene bösartige Neubildungen und kommen als fünfthäufigste Karzinome des Gastrointestinaltraktes vor [26, 27, 47, 54, 55]. Beim Gallenblasenkarzinom ist das weibliche Geschlecht häufiger betroffen als das männliche (Verhältnis 2,3:1), im Gegensatz dazu tritt das Gallengangskarzinom bei Männern häufiger auf [27, 47].

Als Risikofaktoren für ein Gallenblasen- oder Gallengangskarzinom gelten ein Alter über 65 Jahre [21], Rauchen [21, 53], Übergewicht beim weiblichem Geschlecht [53], Colitis ulcerosa mit/oder Primär Sklerosierende(r) Cholangitis [1, 21, 36, 48, 49, 50, 53], Cholelithiasis [21, 27, 36, 50, 53, 55], chronische Cholezystitis [49, 50, 53, 55], Choledochuscysten [1, 21, 49, 53], parasitäre und bakterielle Infektionen der Gallenwege und Leber [1, 21, 36, 48, 49, 50, 53], Hepatitis C [36, 53], Adenome im Gallengang und biliäre Papillomatosis [21, 53] und das Caroli-Syndrom [21].

## 2.3 Diagnostik, Therapie und Prognose

Bei vielen Patienten wird die Diagnose des Gallengangs- bzw. des Gallenblasenkarzinoms erst in einem fortgeschrittenem Stadium gestellt, da es keine spezifischen Frühsymptome gibt, so dass selten eine Therapie im kurativen Sinne erfolgt [19, 45, 47, 55]. Somit sollte das Ziel darin bestehen, den Tumor in einem Frühstadium zu entdecken. Bei Risikopatienten ist hier an regelmäßige Ultraschalluntersuchungen des Abdomens zu denken. Dadurch ließe sich ein Teil der Patienten noch in kurativer Intention operieren, was zu einer deutlich verlängerten Überlebenszeit führen würde [2, 6, 18, 21, 23, 40, 57].

Unbehandelt liegt das mediane Überleben bei Patienten mit inoperablem, fortgeschrittenem Gallengangs- oder Gallenblasenkarzinom bei nur wenigen Monaten [32, 46].

Das Ansprechen einer systemischen Chemotherapie bei Patienten mit inoperablem, fortgeschrittenem Gallengangs- oder Gallenblasenkarzinom ist eher gering [39].

Die Prognose des fortgeschrittenen Gallenblasen- und Gallengangskarzinom ist somit insgesamt als schlecht zu beurteilen [10, 12, 24, 26, 39, 41, 43, 44, 45, 46, 51, 53, 55]. Die medianen Überlebenszeiten der Patienten, die in der Literatur beschrieben sind, liegen zwischen 1,5 und über 15 Monaten [3, 7, 9, 14, 15, 16, 26, 28, 34, 37, 38, 39, 40, 41, 43, 44, 46], die 5-Jahres- Überlebensraten zwischen unter 5% und 22% [19, 20, 21, 22, 56].



### **3. Material und Methoden**

#### **3.1 Patientenkollektiv und Datenerhebung**

Die in der vorliegenden retrospektiven Studie analysierten Daten stammen von 94 Patienten (47 männlich, 47 weiblich), welche alle aufgrund eines inoperablen, fortgeschrittenen Gallenblasen- oder Gallengangskarzinom im Zeitraum von 1994-2004 in der II. Medizinischen Klinik (Onkologie und Hämatologie) des Onkologischen Zentrums des Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (UKE) behandelt wurden. Bei einigen Patienten war die Diagnose außerhalb des UKE gestellt worden, worauf eine Überweisung zur Behandlung ins UKE erfolgte. Bei den meisten Patienten fand jedoch die Diagnosestellung direkt im UKE statt.

Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 44,8 Monate.

Zu Beginn wurde eine Übersichtstabelle für alle zu ermittelnden Variablen erstellt, um die Datenerhebung zu vereinfachen.

Die Daten der retrospektiven Studie stammen zum größten Teil aus Patientenakten des Hauptarchivs und des Archivs der onkologischen und hämatologischen Ambulanz der II. Medizinischen Klinik des UKE. Außerdem wurden die im Computer der onkologischen Ambulanz gespeicherten Arztbriefe und Therapiepläne mit in die Datenerhebung einbezogen. Da bei einigen Patienten die Daten so nicht vollständig zu erheben waren, wurden zusätzlich noch die Hausärzte der Patienten angeschrieben. Es wurde ein einheitlicher Fragebogen erstellt und zusammen mit einem Anschreiben an insgesamt 65 Hausärzte verschickt, mit der Bitte um Beantwortung und Rücksendung des Fragebogens im vorab frankierten Rückumschlag. Von 34 Hausärzten wurde der Fragebogen ausgefüllt zurückgesandt. Von den übrigen Hausärzten wurde telefonisch Auskunft über das Überleben der Patienten und über auswärtige Therapien bzw. das Anprechen auf die Chemotherapie eingeholt.

Alle Informationen der Patienten wurden in einer vorher entworfenen Excel-Tabelle zusammengetragen.

In der Tabelle wurden folgende Fakten aufgeführt:

- Initialen und Geburtsdatum der Patienten
- Geschlecht

- Größe und Gewicht
- Datum der Erstdiagnose
- Histologie und Differenzierungsgrad des Tumors
- Lokalisation des Primärtumors
- Lymphknotenmetastasen und Fernmetastasen in Leber, Lunge, Pleura, Pankreas, Peritoneum und in anderen Organen
- Therapieoptionen: Operation, Bestrahlung und/oder Chemotherapie
- Chemotherapie (Erst-, Zweit- und Drittlinientherapie): Zyklen, Schema, Datum der 1. Gabe und Tumoransprechen
- Überlebensdaten
- Laborparameter bei Erstdiagnose
- Karnofsky-Index zum Zeitpunkt der Erstdiagnose

### 3.2 Statistische Methoden

Die Daten wurden in ein digitales Auswertungsschema des Datenprogramms Microsoft Excel (Version 2002) eingegeben. Bei der Auswertung handelt es sich um eine explorative Datenanalyse. Den durchgeführten statistischen Vergleichen lagen keine a-priori Hypothesen zugrunde. Die genannten p-Werte sind daher nicht im Sinne der Testtheorie gültig, sondern als deskriptive Messzahlen zu interpretieren.

Bei den Angaben der Überlebenszeiten wurde die Zeit vom Zeitpunkt der Erstdiagnose bis zum Zeitpunkt des Todes bzw. bis zum Datum des letzten Kontaktes gewählt. Die Überlebensanalysen wurden mittels Kaplan-Meier-Kurven dargestellt und mittels Logrank-Test verglichen. Die Prüfung auf prognostische Signifikanz bzw. auf unabhängige prognostische Faktoren erfolgte mittels Cox- Regressions-Analyse.

Die mit diesem Modell geschätzten Hazard Ratios (relative Risiken), einschließlich der 95% Konfidenzintervalle, wurden tabellarisch dargestellt. Die statistischen Berechnungen sowie die Erstellung sämtlicher Überlebensfunktionen erfolgten mit der Abteilung für Biostatistik des Deutschen Krebsforschungsinstitutes Heidelberg.

Die Arbeit wurde mit dem Programmsystem Microsoft Word (Version 2002) an einem Personal Computer verfasst.

## 4. Ergebnisse

### 4.1 Geschlecht

Insgesamt wurden die Daten von 94 Patienten mit einem Gallengangs- oder Gallenblasenkarzinom in dieser Arbeit ausgewertet.

Der Anteil an männlichen (n=47) und weiblichen (n=47) Patienten/Innen betrug jeweils 50%.

### 4.2 Alter der Patienten

Das mediane Alter der Erkrankung bei Erstdiagnose betrug 59 Jahre, wobei der jüngste Patient 30 Jahre und der älteste 80 Jahre alt waren. Das mittlere Alter betrug 57 Jahre (siehe Abbildung 2).

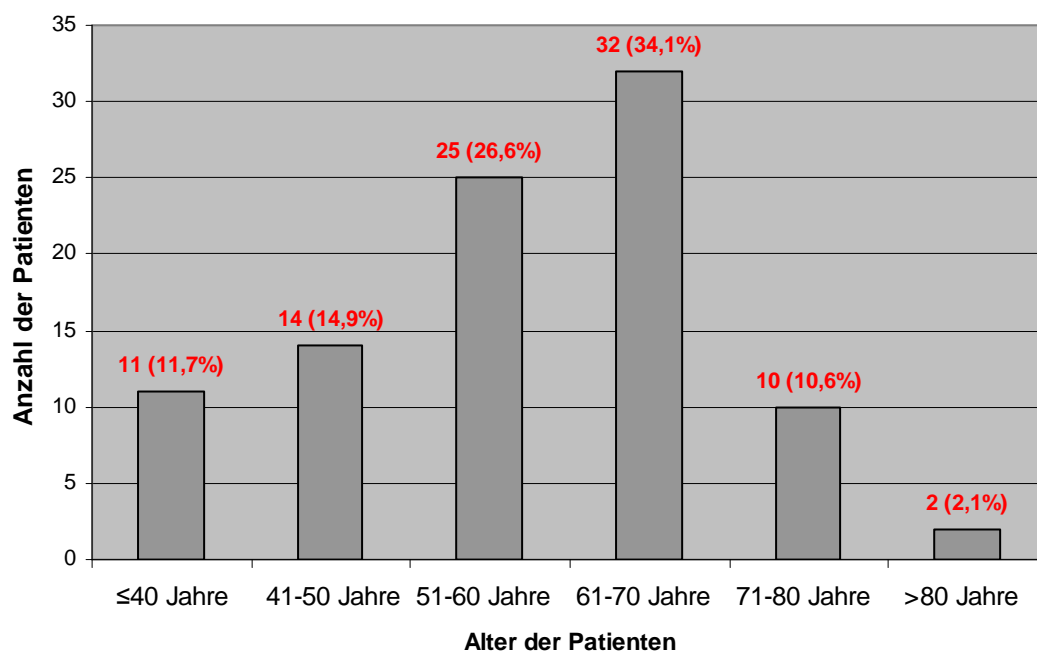


Abbildung 2: Altersverteilung der Patienten bei Erstdiagnose

### 4.3 Body-Mass-Index (BMI)

Der Body-Mass-Index (BMI) wurde aus der jeweiligen Körpergröße und dem entsprechenden Körpergewicht wie folgt berechnet:

$$\text{BMI} = \text{Körpergewicht (kg)} / \text{Körperlänge}^2 (\text{m}^2)$$

Der BMI konnte bei 79 Patienten errechnet werden, bei 15 Patienten fehlten Angaben zu Größe und/oder Gewicht. Als Normalbereich des BMI gilt: 18,5-25 kg/m<sup>2</sup>. Als mittlerer BMI ließ sich ein Wert von 24,18 kg/m<sup>2</sup> errechnen, wobei der Maximum- BMI bei 59,14 kg/m<sup>2</sup> lag und der Minimum- BMI bei 17,58 kg/m<sup>2</sup>. Der mediane BMI betrug 23,36 kg/m<sup>2</sup>. Fünfzig der 94 untersuchten Patienten (63,3%) hatten ein Normalgewicht, 25 (31,6%) waren übergewichtig und 4 (5,1%) untergewichtig (siehe Abbildung 3).

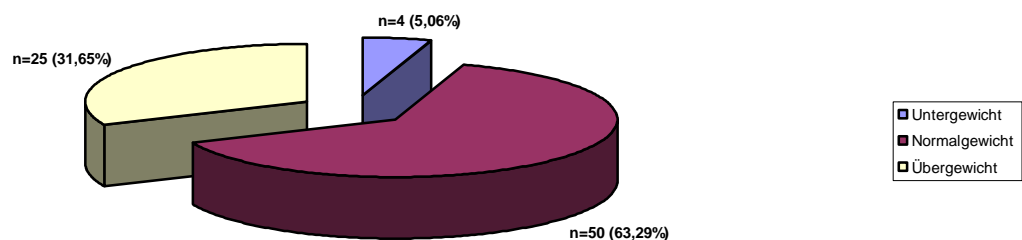


Abbildung 3: Verteilung der Patienten bezüglich Normalgewicht, Untergewicht und Übergewicht

#### 4.4 Jahr der Erstdiagnose

In dieser Auswertung wurden 94 Patienten eingeschlossen, bei denen die Erstdiagnose in den Jahren 1994 bis 2004 gestellt wurde (siehe Abbildung 4).

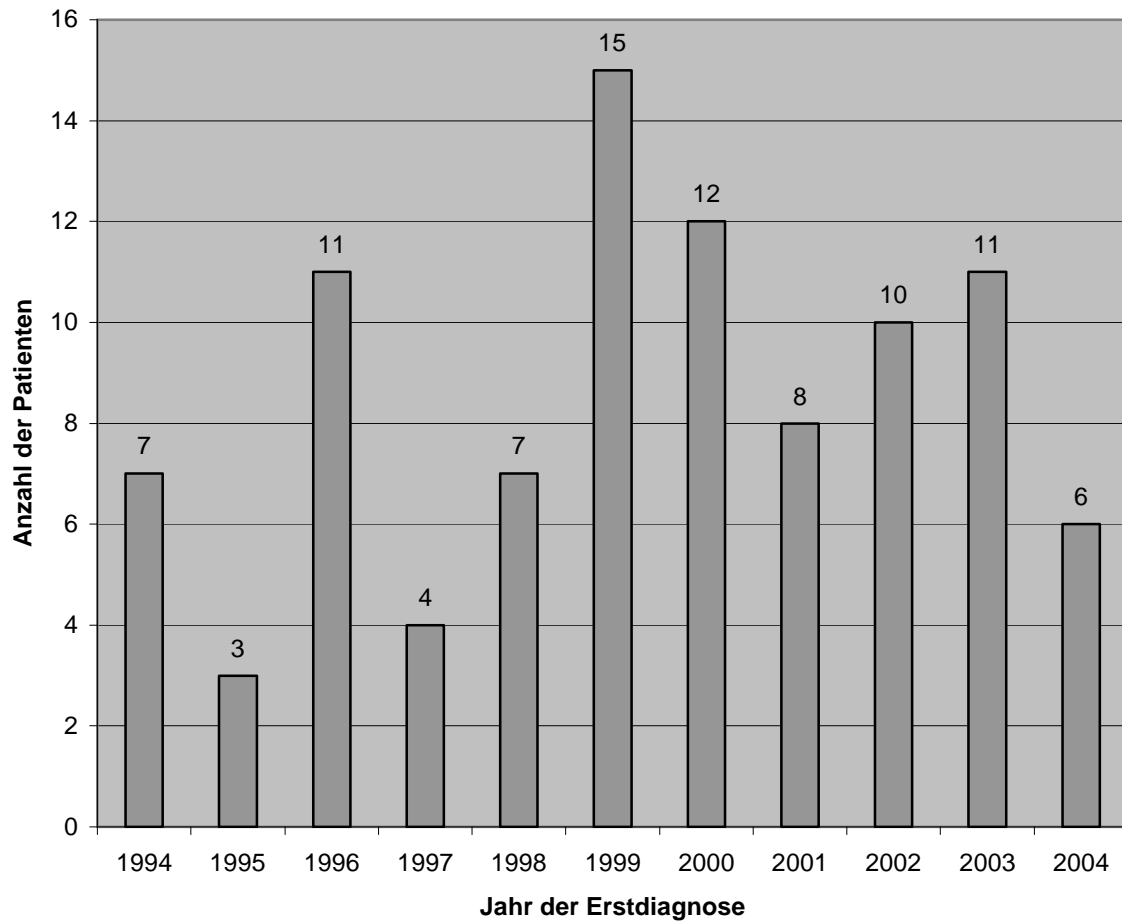


Abbildung 4: Verteilung der Patienten nach dem Jahr der Erstdiagnose

#### 4.5 Karnofsky-Index bei Erstdiagnose

Der Karnofsky-Index lag im Median bei 90%. Bei 29 Patienten wurde kein Karnofsky-Index zum Zeitpunkt der Erstdiagnose angegeben (siehe Abbildung 5).

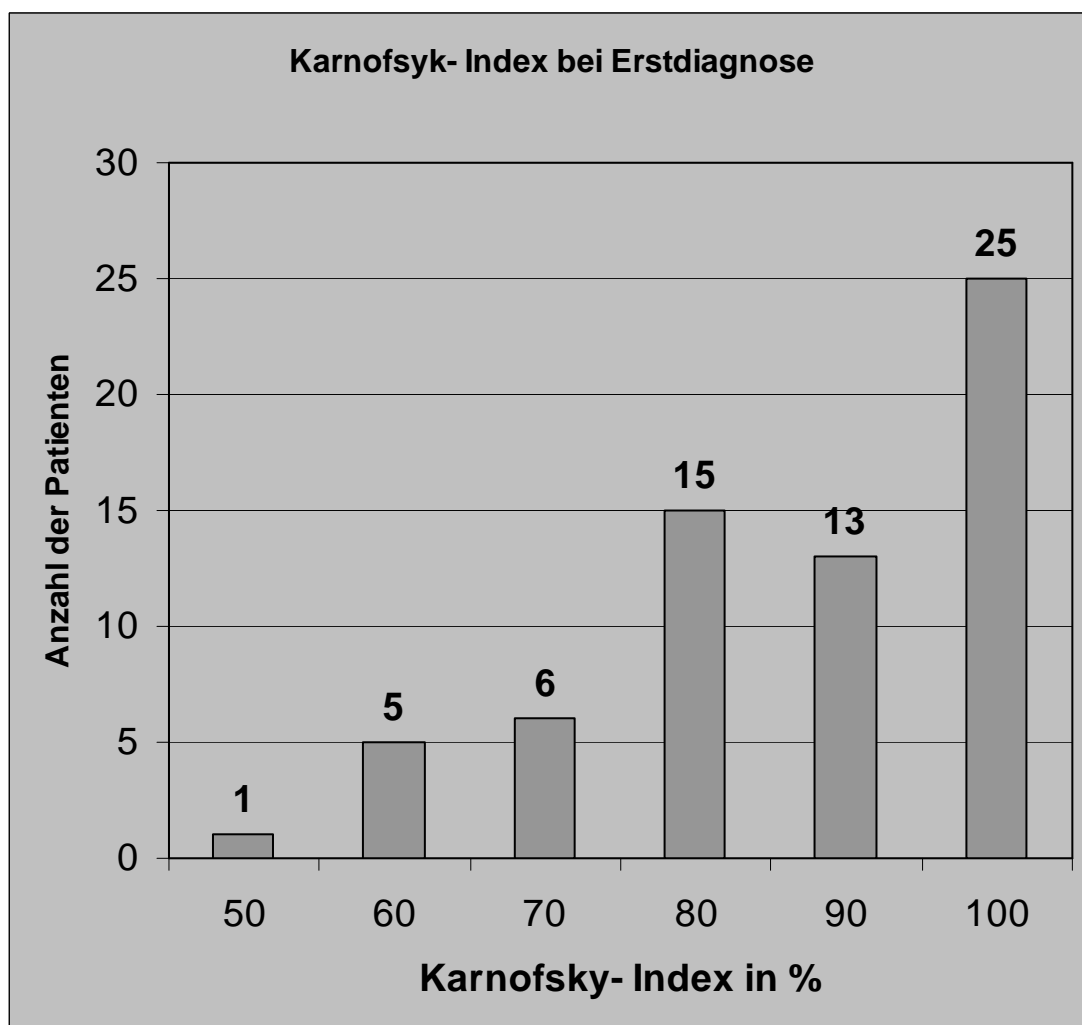


Abbildung 5: Karnofsky-Index der Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose

#### 4.6 Lokalisation des Primärtumors

Die Aufteilung der Tumore erfolgte in Gallenblasen- und Gallengangskarzinome. Die Gallengangskarzinome wurden weiter aufgeteilt in intrahepatische, extrahepatische Tumore und Tumore der Papilla Vateri. Einige Tumore waren zum Zeitpunkt der Erstdiagnose schon so weit fortgeschritten, dass sie nicht mehr sicher einem bestimmten Entstehungsort zugewiesen werden konnten.

Am häufigsten wurde der Tumor in den intrahepatischen Gallengängen (n= 34; 36,2%) diagnostiziert. Hierunter zählen auch die Klatskin-Tumore, die insgesamt bei 24 der 34 Patienten mit intrahepatischer Lokalisation (25,5%) vorkamen.

Gallenblasenkarzinome kamen bei 27 Patienten (28,7%) vor. Ebenso viele Tumore (28,7%) konnten aufgrund des fortgeschrittenen Stadiums keinem spezifischen Entstehungsort zugewiesen werden.

Bei 4 Patienten (4,3%) traten die Tumore in den extrahepatischen Gallengängen auf.

Tumore der Papilla Vateri waren selten und wurden nur bei 2 Patienten (2,1%) diagnostiziert (siehe Abbildung 6).

**Anzahl der einzelnen Lokalisationen des Primärtumors**

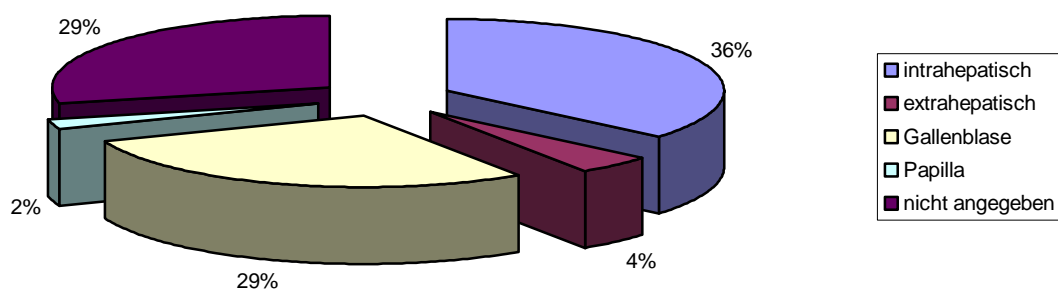


Abbildung 6: Lokalisation des Primärtumors

#### 4.7 Histologie des Primärtumors

Bei 89 von 94 Patienten (94,7%) lag histologisch ein Adenokarzinom vor. Bei jeweils einem Patienten war ein Plattenepithelkarzinom, ein anaplastisches, kleinzelliges Karzinom, ein Karzinom vom Spindelzelltyp, ein adenosquamöses Karzinom sowie ein nicht-squamöses Karzinom nachweisbar (siehe Abbildung 7).

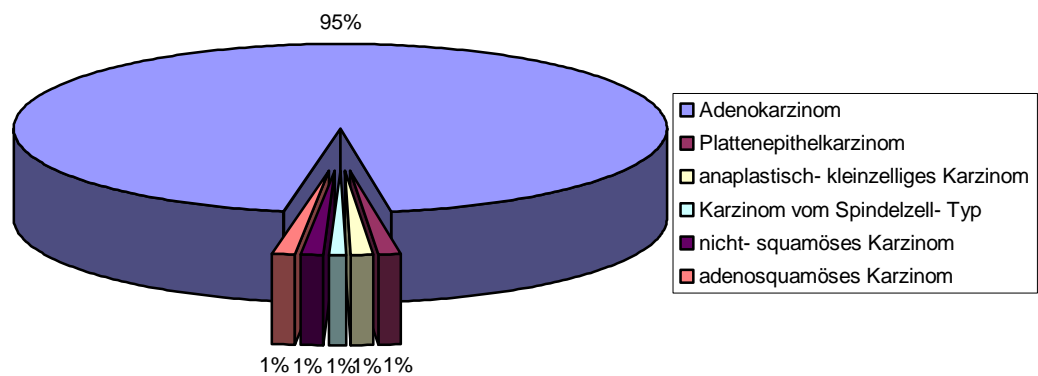


Abbildung 7: Verteilung der histologischen Typen



#### 4.8 Differenzierungsgrad

Am häufigsten (n=32 (34%)) war der Tumor mäßiggradig differenziert (G2), gefolgt von einer niedrigen Tumordifferenzierung (G3) (n=29 (30,9%)). Bei jeweils 2 Patienten (2,1%) war ein hoch (G1) bzw. undifferenzierter (G4) Tumor nachweisbar. Bei 29 Patienten (30,9%) war keine Tumordifferenzierung angegeben worden (siehe Abbildung 8).

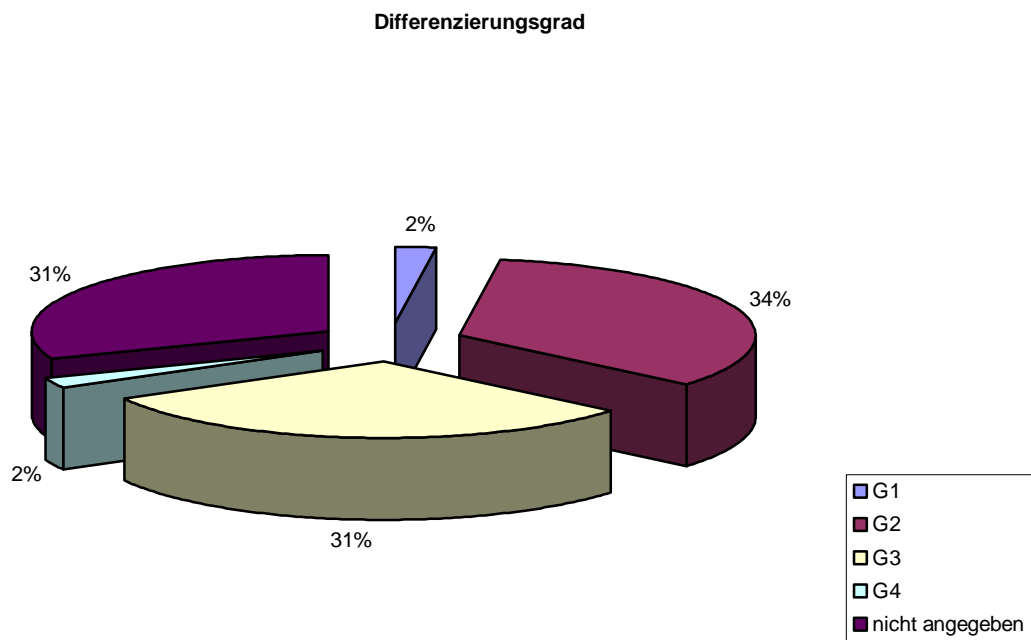


Abbildung 8: Verteilung der Differenzierungsgrade

## 4.9 Metastasen

Insgesamt zeigte sich bei 89 Patienten (94,7%) ein fortgeschrittenes Tumorstadium mit Nachweis von Lymphknoten- und Fernmetastasen. Bei 5 der 94 Patienten (5,3%) lagen keine Hinweise auf Metastasen vor, jedoch war der Primärtumor lokal weit fortgeschritten, so dass er inoperabel war.

### 4.9.1 Lymphknotenmetastasen

Insgesamt wurden bei 49 Patienten (52,1%) Metastasen in lokoregionären Lymphknoten nachgewiesen. Bei 45 Patienten (47,9%) ergab sich kein Hinweis auf Lymphknotenmetastasen (siehe Abbildung 9).

### 4.9.2 Fernmetastasen

Bei 89 Patienten (94,7%) ließen sich Fernmetastasen nachweisen. Am häufigsten waren Metastasen in der Leber zu beobachten, insgesamt bei 73 Patienten (77,7%). Bei 14 Patienten (14,9%) lag eine Peritonealkarzinose vor. Eine Metastasierung in die Lunge lag bei 7 Patienten (7,5%), in das Pankreas bei 3 (3,1%) und in die Pleura bei 2 Patienten (2,1%) vor (siehe Abbildung 8). 23 Patienten (23,4%) zeigten Metastasen in anderen Organen, wie zum Beispiel in den Magen-Darm-Trakt.

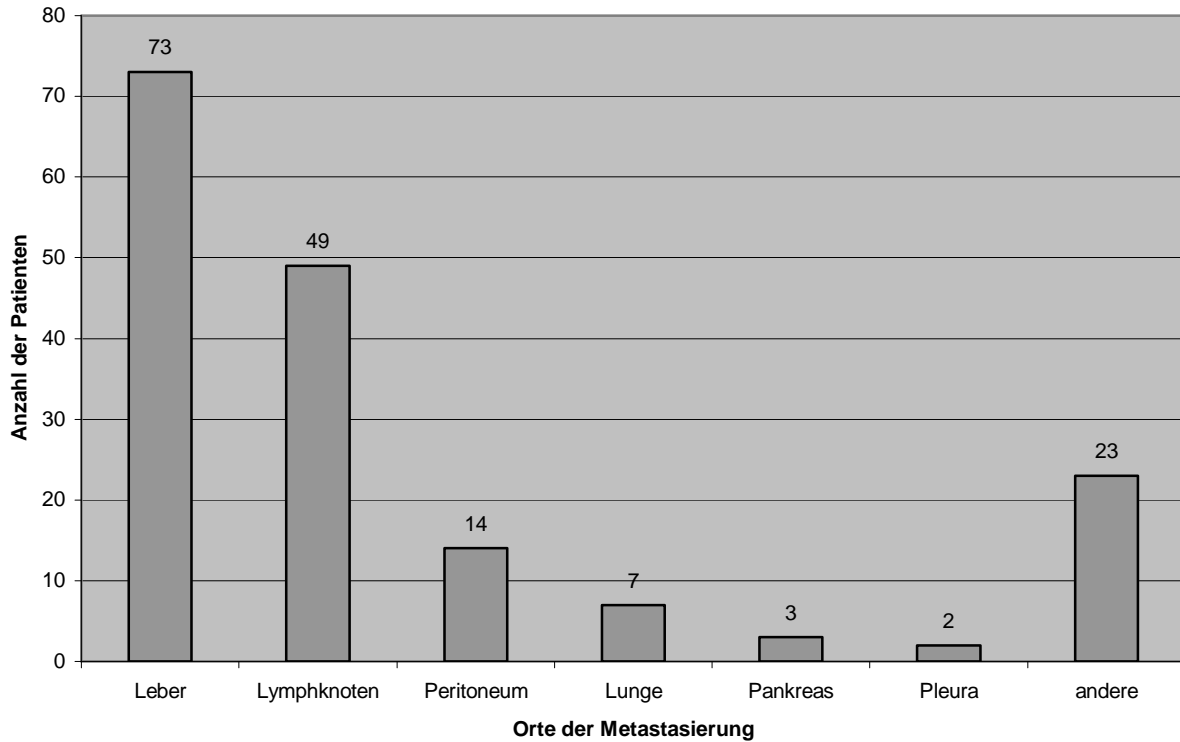


Abbildung 9: Lokalisation der Metastasen

5 Patienten (5,3%) hatten keine Metastasen, allerdings war der Primärtumor lokal weit fortgeschritten und inoperabel. Bei 33 Patienten (35,1%) wurde in einem Organ eine Fernmetastasierung nachgewiesen. Am häufigsten wiesen die Patienten jedoch in zwei Organen eine Metastasierung auf (N=35; 37,2%). 17 Patienten (18,1%) hatten Fernmetastasen in drei Organen, drei Patienten (3,2%) in vier Organen und ein Patient (1,1%) in fünf Organen (siehe Abbildung 10).

### Anzahl der Metastasenlokalisationen

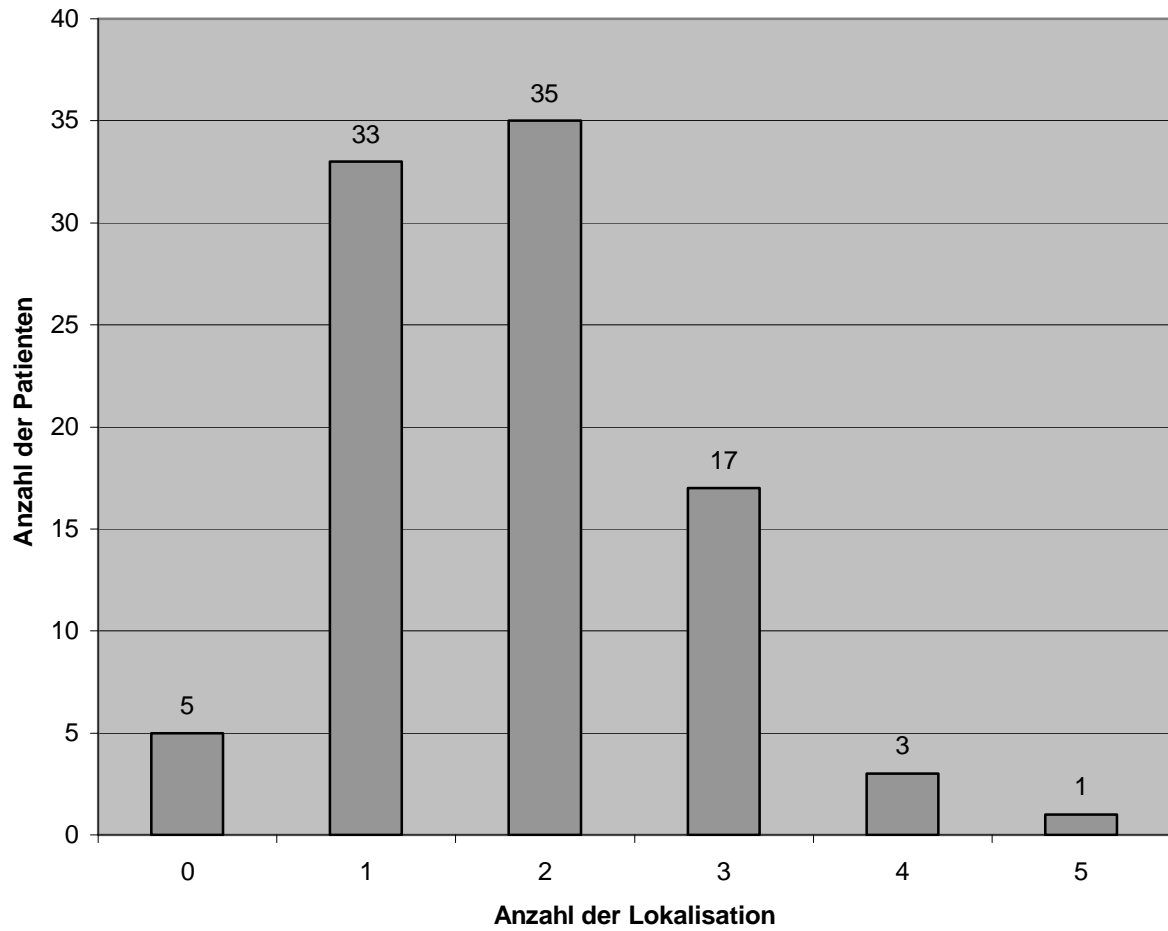


Abbildung 10: Anzahl der Organe, in denen Fernmetastasen nachweisbar waren.

## 4.10 Therapie

### 4.10.1 Vortherapie

Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose wurden 33 Patienten (35,1%) an ihrem Tumor operiert, wobei jedoch bei 26 Patienten (27,7%) nur eine explorative Operation ohne Tumorresektion erfolgte. Bei 5 Patienten (5,3%) wurde eine Strahlentherapie durchgeführt.

3 Patienten (3,2%) erhielten eine adjuvante Chemotherapie nach kompletter chirurgischer primärer Tumorresektion. Folgende drei Therapieregime wurden eingesetzt:

- Gemcitabin
- 5-Fluorouracil, Folinsäure, Cisplatin
- 5-Fluorouracil, Folinsäure, kombiniert mit einer Strahlentherapie

### 4.10.2 Chemotherapie beim inoperablen, fortgeschrittenen Stadium

Insgesamt erhielten 72 Patienten (76,6%) eine Erstlinienchemotherapie, 28 Patienten (29,8%) eine Zweitlinienchemotherapie und 8 Patienten (8,5%) im weiteren Verlauf noch eine Drittlinienchemotherapie. Dabei wurden 10 verschiedene Therapieschemata verwendet. Am häufigsten kamen Polychemotherapien zur Anwendung.

#### 4.10.2.1 Erstlinienchemotherapie

72 Patienten erhielten eine Erstlinienchemotherapie. Dabei wurden insgesamt 10 verschiedene Therapieregime eingesetzt. Die mediane Zyklenzahl betrug 2,5 Zyklen (Spannweite 1-12).

In der nachfolgenden Tabelle sind die unterschiedlichen Chemotherapieregime nach absteigender Häufigkeit aufgelistet.

Das am meisten verabreichte Zytostatikum war Gemcitabin, es wurde bei insgesamt 23 Patienten eingesetzt. Im Rahmen einer Phase II-Studie wurde bei 12 Patienten Carboplatin und Etoposid unter Hyperthermie- Bedingungen gegeben (siehe Tabelle 1).

Bei 6 Patienten konnte eine partielle Remission erreicht werden, somit betrug die Ansprechrate 8,3% (95% Konfidenzintervall: 3,1- 17,3). Es gab keine komplette Remission (siehe Tabelle 2).

	<b>Erstlinienchemotherapie</b>	<b>absolute Häufigkeit</b>
1.	Gemcitabin	23
2.	Carboplatin, Etoposid unter Ganzkörperhyperthermie	12
3.	5-Fluorouracil, Folinsäure	10
4.	5-Fluorouracil, Folinsäure, Carboplatin unter Ganzkörperhyperthermie	8
5.	Mitomycin C, Gemcitabin	7
6.	5-Fluorouracil, Folinsäure, Cisplatin, Epirubicin	7
7.	5-Fluorouracil, Folinsäure, Cisplatin	2
8.	5-Fluorouracil, Gemcitabin	1
9.	5-Fluorouracil, Folinsäure kombiniert mit Radiatio	1
10.	Topotecan	1
	insgesamt	<b>72</b>

Tabelle 1: Eingesetzte Erstlinienchemotherapien in absteigender Häufigkeit

<b>Tumoransprechen</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>95%</b>
PR	6	8,3	[3,1 - 17,3]
SD	25	34,7	[23,9 - 46,9]
PD	34	47,3	[35,3 - 59,4]
nicht bekannt	7	9,7	[4 - 19]
ORR	6	8,3	[3,1 - 17,3]

Tabelle 2: Tumoransprechen auf die Erstlinienchemotherapie

Eine partielle Remission wurde bei zwei Patienten durch Carboplatin, Etoposid unter Ganzkörperhyperthermie-Bedingungen, bei einem Patienten durch Gemcitabin, bei einem weiteren Patienten durch 5-Fluorouracil und Folinsäure und bei zwei Patienten durch 5-Fluorouracil, Folinsäure, Cisplatin, Epirubicin erreicht (siehe Tabelle 3).

	Erstlinien- Chemotherapie	Ansprechen			
		PR	SD	PD	n. b.
1.	Gemcitabin (n=23)	1	8	10	4
2.	Carboplatin, Etoposid unter Ganzkörperhyperthermie (n=12)	2	5	5	
3.	5-Fluorouracil, Folinsäure (n=10)	1	3	5	1
4.	5-Fluorouracil, Folinsäure, Carboplatin unter Ganzkörperhyperthermie (n=8)		4	3	1
5.	Mitomycin C, Gemcitabin (n=7)		2	5	
6.	5-Fluorouracil, Folinsäure, Cisplatin, Epirubicin (n=7)	2	1	3	1
7.	5-Fluorouracil, Folinsäure, Cisplatin (n=2)		1	1	
8.	5-Fluorouracil, Folinsäure, Gemcitabin (n=1)			1	
9.	5-Fluorouracil, Folinsäure kombiniert mit Radiatio (n=1)			1	
10.	Topotecan (n=1)			1	
	<b>insgesamt</b>	<b>6</b>	<b>24</b>	<b>35</b>	<b>7</b>

Tabelle 3: Ansprechen der einzelnen Therapieregime auf die Erstlinienchemotherapie

#### 4.10.2.2 Zweitlinienchemotherapie

Insgesamt erhielten 27 Patienten (28,7%) eine Zweitlinienchemotherapie. Dabei wurde am häufigsten, insgesamt 9 Patienten, 5-Fluorouracil und Folinsäure verwendet. 4 Patienten erhielten Gemcitabin und 3 Patienten Mitomycin C, kombiniert mit Gemcitabin (siehe Tabelle 4).

Unter der Zweitlinienchemotherapien kam es zu keiner Tumorremission, lediglich bei 6 Patienten (21,4%) kam es zu einer Stabilisation der Erkrankung. Bei 15 Patienten (53,6%) trat eine Progression des Tumors unter der Chemotherapie auf (siehe Tabelle 5).

Die Zweitlinienchemotherapie wurde hauptsächlich bei Patienten mit einem Progress in der Erstlinienchemotherapie eingesetzt (17 der 27 Patienten, 62,7%). Nur bei 33,3% der Patienten war eine stabile Erkrankung durch die Erstlinienchemotherapie erreicht worden. Bei einem Patienten ließen sich keine Angaben bezüglich des Ansprechens auf die Erstlinienchemotherapie machen.

	<b>Zweitlinienchemotherapie</b>	<b>absolute Häufigkeit</b>
1.	5-Fluorouracil, Folinsäure	9
2.	Gemcitabin	3
3.	Mitomycin C, Gemcitabin	3
4.	5-Fluorouracil Folinsäure, Carboplatin unter Ganzkörperhyperthermie	2
5.	5-Fluorouracil, Folinsäure (MAJO-Schema)	2
6.	Mitomycin C, Vindesin	1
7.	Gemcitabin, Capecitabin	1
8.	Mitomycin C	1
9.	Capecitabin	1
10.	5-Fluoruracil, Folinsäure, Cisplatin	1
11.	5-Fluoruracil, Folinsäure, Oxaliplatin	1
	<b>insgesamt</b>	<b>27</b>

Tabelle 4: Eingesetzte Zweitlinienchemotherapien in absteigender Häufigkeit



<b>Tumoransprechen</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>95%</b>
SD	6	22,2	[8,6 - 42,2]
PD	15	55,6	[35,3 - 74,5]
Nicht bekannt	6	22,2	[8,6 - 42,2]
ORR	0	0	-

Tabelle 5: Tumoransprechen auf die Zweitlinienchemotherapie

Eine stabile Erkrankungssituation wurde bei zwei Patienten durch Carboplatin, Etoposid unter Ganzkörperhyperthermie-Bedingungen, bei zwei Patienten durch 5-Fluorouracil und Folinsäure nach dem MAYO-Schema, bei einem Patienten durch 5-Fluorouracil und Folinsäure und bei einem weiteren Patienten durch Capecitabin erreicht (siehe Tabelle 6).

	<b>Zweitlinienchemotherapie</b>	<b>Ansprechen</b>			
		<b>PR</b>	<b>SD</b>	<b>PD</b>	<b>n. b.</b>
1.	5-Fluorouracil, Folinsäure		1	6	2
2.	Gemcitabin			2	1
3.	Mitomycin C, Gemcitabin		1	2	
4.	5-Fluorouracil, Folinsäure, Carboplatin unter Ganzkörperhyperthermie			2	
5.	5-Fluorouracil, Folinsäure (MAYO-Schema)				2
6.	Carboplatin, Etoposid unter Ganzkörperhyperthermie		2		
7.	Mitomycin C, Vindesin		1		
8.	Gemcitabin, Capecitabin		1		
9.	Mitomycin C			1	
10.	Capecitabin				1
11.	5-Fluorouracil, Folinsäure, Cisplatin			1	
12.	5-Fluorouracil, Folinsäure, Oxaliplatin			1	
	<b>insgesamt</b>	<b>0</b>	<b>6</b>	<b>15</b>	<b>6</b>

Tabelle 6: Ansprechen der einzelnen Therapieregime auf die Zweitlinienchemotherapie

#### 4.10.2.3 Drittlinienchemotherapie

Insgesamt erhielten nur 8 Patienten (8,5%) eine Drittlinienchemotherapie. Bei zwei Patienten wurde Gemcitabin und bei zwei weiteren Patienten 5-Fluorouracil und Folinsäure (MAYO-Schema) verabreicht. Außerdem wurde bei jeweils einem Patienten Cisplatin, 5-Fluorouracil + Folinsäure + Cisplatin + Adriamycin + Interferon, Vinorelbin, 5-Fluorouracil + Folinsäure nach dem Ardalan- Schema eingesetzt (siehe Tabelle 7).

Insgesamt hatten 75% der Patienten, bei welchen eine Drittlinienchemotherapie durchgeführt wurde, in der Zweitlinienchemotherapie einen Progress. Jeweils ein Patient (je 12,5%) zeigte in der Zweitlinienchemotherapie eine stabile Erkrankung bzw. es konnten keine Angaben bezüglich des Ansprechens vorgenommen werden.

	<b>Drittlinienchemotherapie</b>	<b>absolute Häufigkeit</b>
1.	Gemcitabin	2
2.	5-Fluorouracil, Folinsäure (MAJO-Schema)	2
3.	Cisplatin	1
4.	5-Fluorouracil, Folinsäure, Cisplatin, Adriamycin, Interferon	1
5.	Vinorelbin	1
6.	5-Fluorouracil, Folinsäure (Ardalan- Schema)	1
	<b>insgesamt</b>	<b>8</b>

Tabelle 7: Eingesetzte Drittlinienchemotherapien nach absteigender Häufigkeit

Das Tumoransprechen auf eine Drittlinienchemotherapie war schlecht. Bei 6 der 8 Patienten (75%) zeigte der Tumor ein weiteres Größenwachstum (PD). Zu den beiden Patienten, die Gemcitabin erhielten, konnten keine Angaben bezüglich des Ansprechens auf die Chemotherapie gemacht werden (siehe Tabelle 8).

	<b>Drittlinienchemotherapie</b>	<b>Ansprechen</b>			
		<b>PR</b>	<b>SD</b>	<b>PD</b>	<b>n. b.</b>
1.	Gemcitabin				2
2.	5-Fluorouracil, Folinsäure (MAJO-Schema)			2	
3.	Cisplatin			1	
4.	5-Fluorouracil, Folinsäure, Cisplatin, Adriamycin, Interferon			1	
5.	Vinorelbin			1	
6.	5-Fluorouracil, Folinsäure (Ardalan- Schema)			1	
	<b>insgesamt</b>			<b>6</b>	<b>2</b>

Tabelle 8: Tumoransprechen auf die Drittlinienchemotherapie

## 4.11 Labor bei Erstdiagnose

### 4.11.1 Entzündungsparameter

Bei 83 Patienten (88,3%) war eine Erhöhung des C-reaktiven Proteins zu verzeichnen. Bei einem Drittel der Patienten (n=33; 39,3%) war eine Leukozytose nachweisbar. Bei 10 Patienten waren allerdings keine Leukozytenwerte mehr zu eruieren (siehe Abbildung 11).

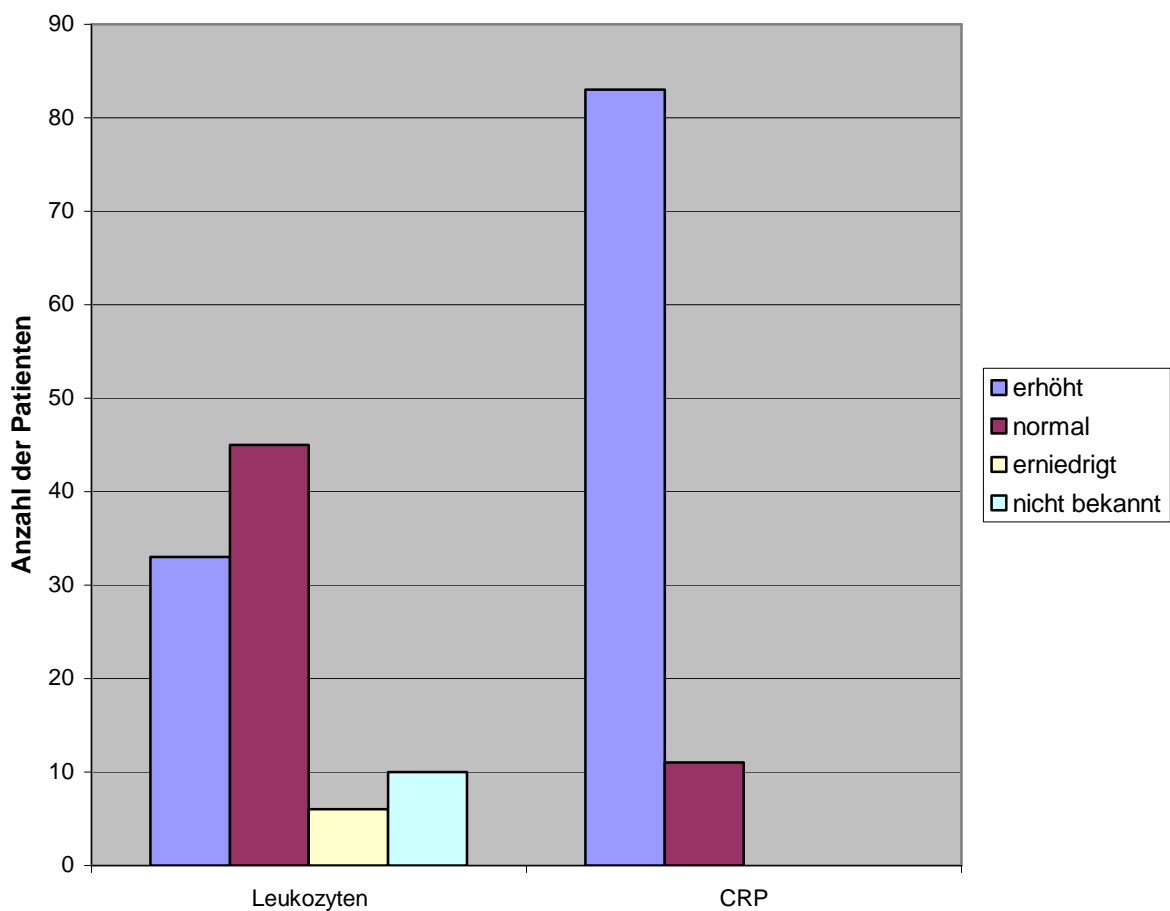


Abbildung 11: Entzündungsparameter

#### 4.11.2 Hämoglobinwert und Thrombozytenzahl

Gut die Hälfte der Patienten hatten einen normalen Serum-Hämoglobinwert (n= 60, 63,8%), bei rund einem Viertel war das Hämoglobin auf unter 11 g/l vermindert (n= 23, 24,5%).

Die Thrombozyten lagen ebenfalls bei über der Hälfte der Patienten im Normalbereich (n= 64, 68,1%). Bei 11 Patienten (11,7%) fand sich eine Thrombozytose und bei 7 Patienten (7,5%) eine Thrombozytopenie. Bei 11 Patienten (11,7%) wurden keine Angaben zu dem Serum-Hämoglobinwert erhoben und bei 12 Patienten (12,8%) nicht zu den Thrombozyten (siehe Abbildung 12).

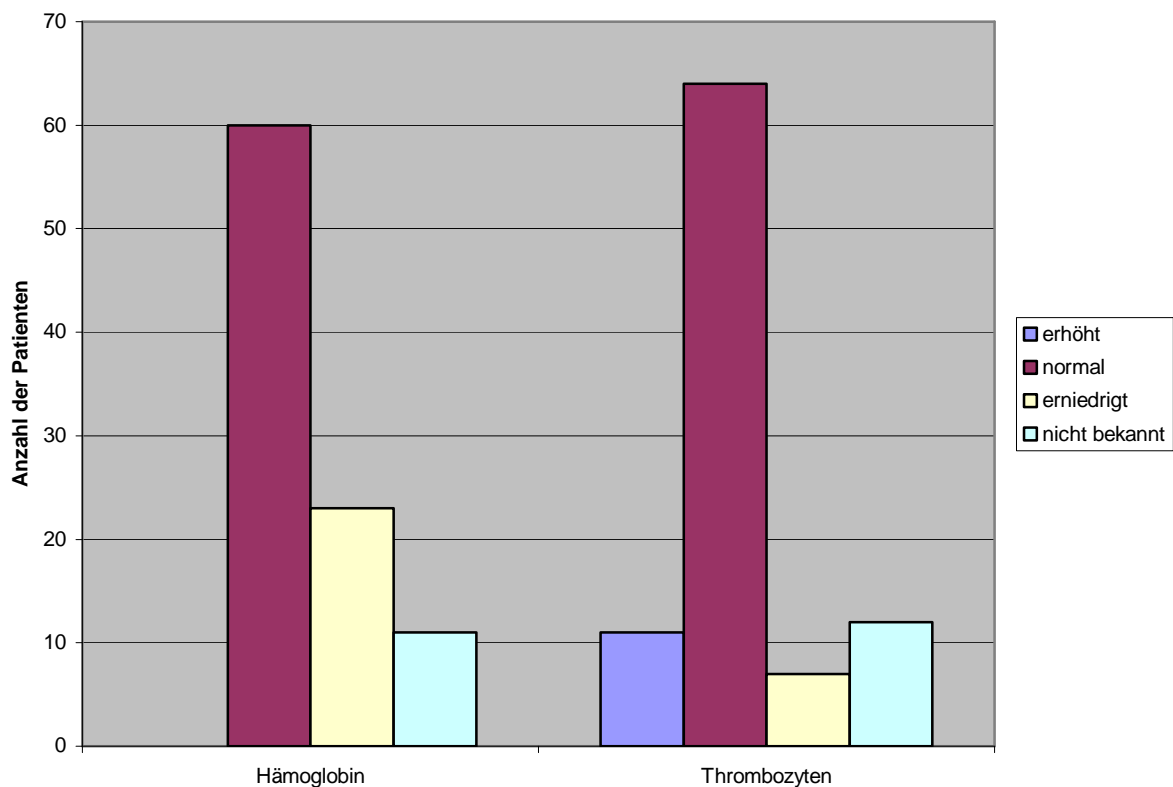


Abbildung 12: Hämoglobin-Wert und Thrombozytenzahl

#### 4.11.3 Parameter der klinischen Chemie

Bei 69 Patienten (73,4%) war eine Erhöhung der alkalischen Phosphatase im Serum nachweisbar. Ähnlich oft erhöht, nämlich bei 60 Patienten (63,8%), war die Gamma-GT. Die GOT und die GPT waren bei 69 Patienten (73,4%) bzw. bei 66 Patienten (70,2%) erhöht. Eine Erhöhung des Serumbilirubins dagegen fand sich nur bei einem guten Drittel der Patienten (n= 36, 38,3%), wovon aber bei 12 Patienten (12,7%) das Bilirubin im Serum über das 5fache der Norm und bei 17 Patienten (18,1%) das Bilirubin auf 1,5fach bis 5fach erhöht war (bei 7 Patienten erhöhtes Bilirubin von Normwert bis 1,5fach). Rund zwei Drittel der Patienten (n= 69, 73,4%) wiesen normale Kreatininwerte auf (siehe Abbildung 13). Alle diese Laborparameter sind zum Zeitpunkt der Erstdiagnose ermittelt worden.

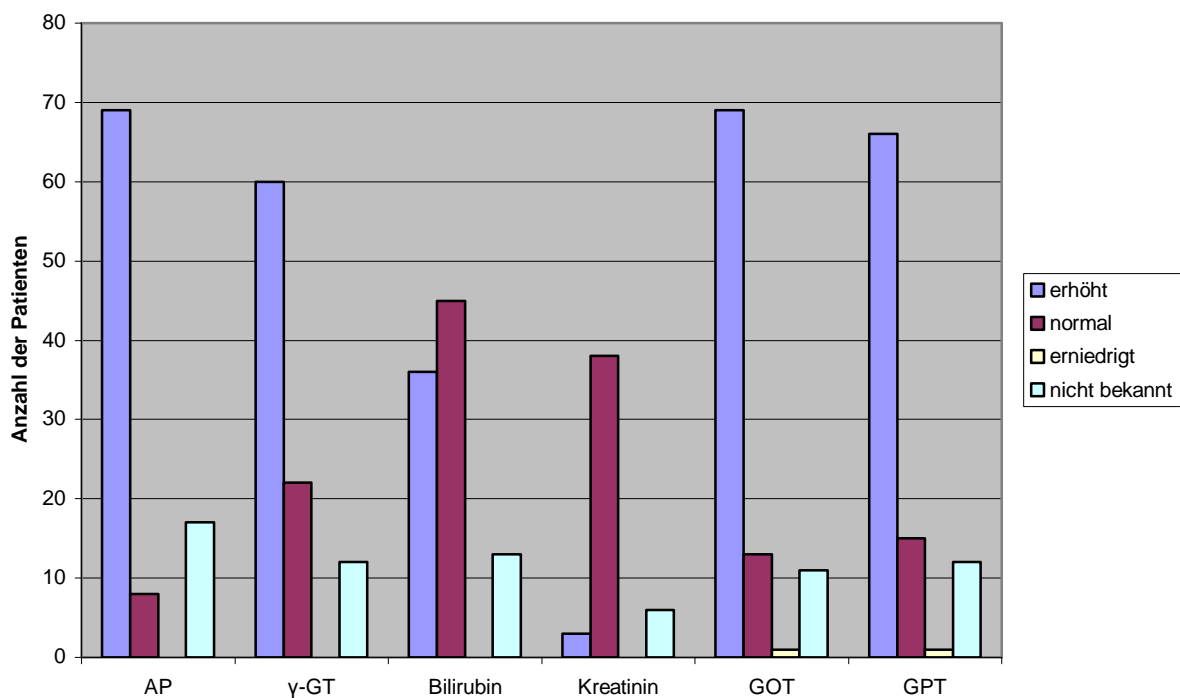


Abbildung 13: Klinische Chemie-Parameter

## 4.12 Überlebenszeitanalyse

### 4.12.1 Gesamtüberleben

Bei einem medianen Follow-up von 44,8 Monaten (95%- Konfidenzintervall: 29,4-INF) betrug die mediane Überlebenszeit für das gesamte Patientenkollektiv (n=94) 12,2 Monate.

Die 1-Jahres-Überlebensrate betrug 51,1% (95%- Konfidenzintervall: 41,2%-63,4%), die 2-Jahres-Überlebensrate 24,2% (95%- Konfidenzintervall: 16,2%-36,1%), die 3-Jahres-Überlebensrate 11,9% (95%- Konfidenzintervall: 6,2%-22,7%), die 4- und 5-Jahres-Überlebensrate jeweils 9,9% (95%- Konfidenzintervall: 4,7%-20,8%) (siehe Abbildung 14/ Tabelle 9).

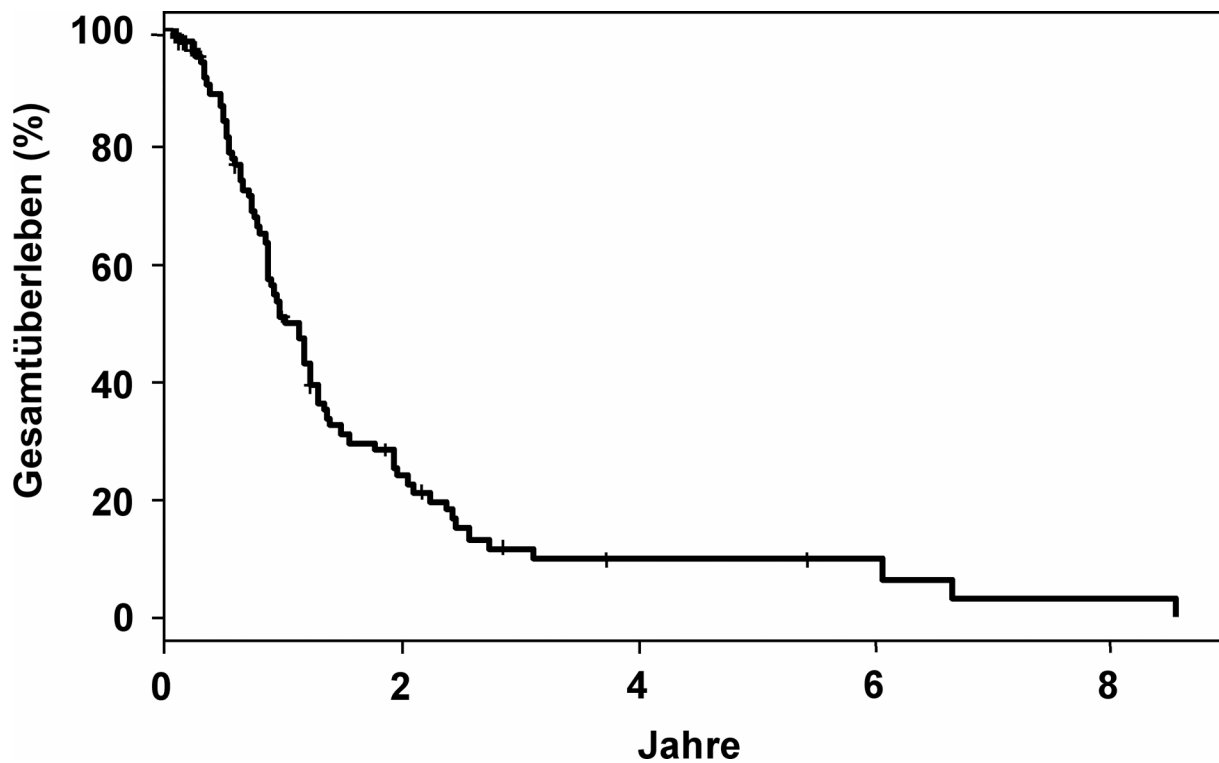


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve (Gesamtüberleben)



Überlebensrate	Prozent	95%-Konfidenzintervall
<b>1-Jahr</b>	51.1%	[41.2%, 63.4%]
<b>2-Jahre</b>	24.2%	[16.2%, 36.1%]
<b>3-Jahre</b>	11.9%	[6.2%, 22.7%]
<b>4-Jahre</b>	9.9%	[4.7%, 20.8%]
<b>5-Jahre</b>	9.9%	[4.7%, 20.8%]

Tabelle 9: Überlebensraten (Gesamtüberleben)

#### 4.12.2 Progressionsfreies Überleben

Das mediane progressionsfreie Überleben betrug 9,2 Monate (95%- Konfidenzintervall: 6,57-11,2).

Die 1-Jahres-progressionsfreie Überlebensrate betrug 35,5% (95%- Konfidenzintervall: 26,5%-47,5%), die 2-Jahres-progressionsfreie Überlebensrate 16,3% (95%-Konfidenzintervall: 9,9%-26,9%), die 3-Jahres-progressionsfreie Überlebensrate 10,5% (95%-Konfidenzintervall: 5,4%-20,4%), die 4- und 5-Jahres-progressionsfreie Überlebensrate jeweils 8,4% (95%- Konfidenzintervall: 3,8%- 18,6%) (siehe Abbildung 15/ Tabelle 10).

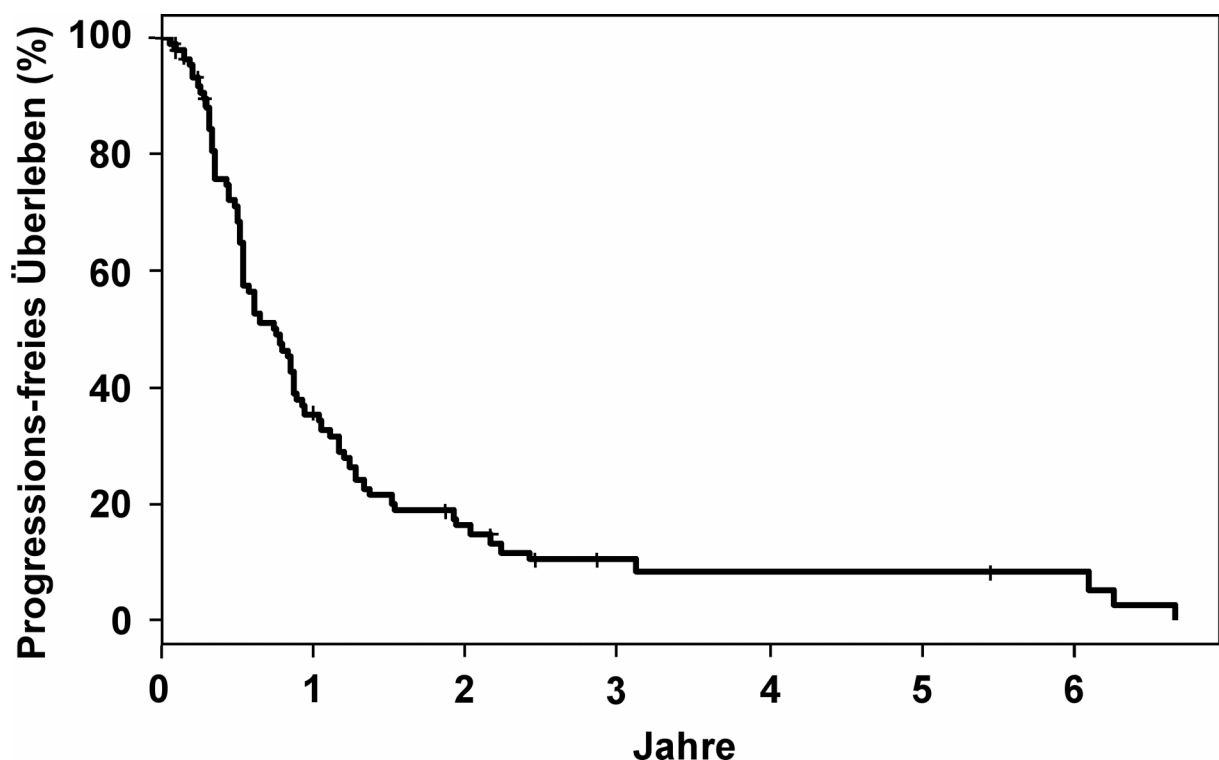


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurve (Progressionsfreies Überleben)

<b>Progressionsfreie Überlebensrate</b>	<b>Prozent</b>	<b>95%- Konfidenzintervall</b>
<b>1-Jahr</b>	35.5%	[26.5%, 47.5%]
<b>2-Jahre</b>	16.3%	[9.9%, 26.9%]
<b>3- Jahre</b>	10.5%	[5.4%, 20.4%]
<b>4- Jahre</b>	8.4%	[3.8%, 18.6%]
<b>5- Jahre</b>	8.4%	[3.8%, 18.6%]

Tabelle 10: Überlebensraten (progressionsfreies Überleben)

#### 4.12.3 Überlebensanalyse bezogen auf die Chemotherapie

Bei den 72 Patienten, die chemotherapiert wurden, betrug die mediane Überlebenszeit 14 Monate, bei den 22 nicht-chemotherapierten Patienten nur 10,7 Monate ( $p=0,25$ ).

Nach einem Jahr lebten noch 54,4% der 72 Patienten (95%-Konfidenzintervall: 43,6%-67,9%), die eine Chemotherapie erhielten. Von den 22 Patienten, die keine Chemotherapie erhielten, waren nach einem Jahr noch 35,9% (95%-Konfidenzintervall: 17,8%-72,3%) am Leben. Nach zwei Jahren betrug das Überleben mit Chemotherapie 26,4% (95%-Konfidenzintervall: 17,4%-40,1%) und ohne Chemotherapie 14,4% (95%-Konfidenzintervall: 4,0%-51,7%). 12,9% der Patienten (95%-Konfidenzintervall: 6,4%-25,7%) mit Chemotherapie lebten nach drei Jahren, ohne Chemotherapie waren es 7,2% (95%-Konfidenzintervall: 1,1%-47,4%).

Nach vier und fünf Jahren lebten 10,3% (95%-Konfidenzintervall: 4,5%-23,4%) der Patienten mit Chemotherapie und 7,2% (95%-Konfidenzintervall: 1,1%-47,4%) der Patienten ohne Chemotherapie (siehe Abbildung 16/ Tabelle 11).

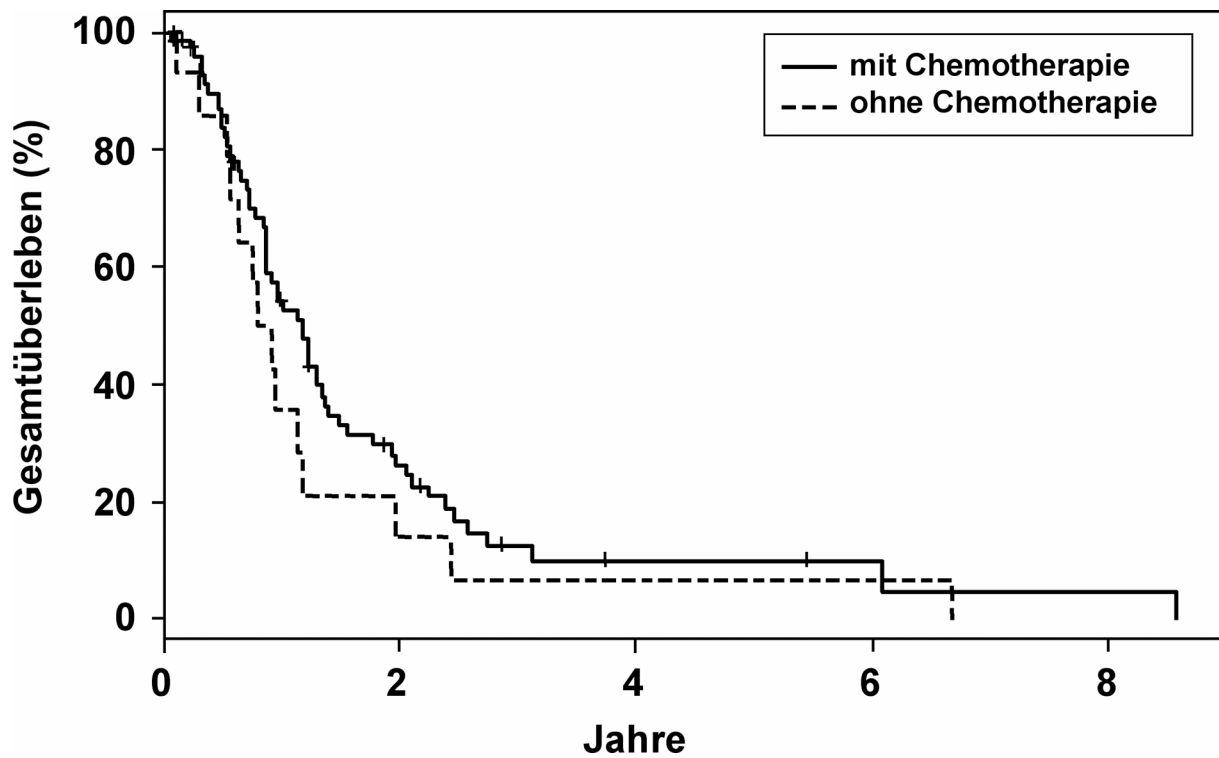


Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurven (Gesamtüberleben bezogen auf die Chemotherapie)

Überlebensrate	Mit Chemotherapie (N=72)		Ohne Chemotherapie (N=22)	
	Prozent	95%-KI	Prozent	95%-KI
<b>1-Jahr</b>	54.4%	[43.6%, 67.9%]	35.9%	[17.8%, 72.3%]
<b>2-Jahre</b>	26.4%	[17.4%, 40.1%]	14.4%	[4.0%, 51.7%]
<b>3-Jahre</b>	12.9%	[6.4%, 25.7%]	7.2%	[1.1%, 47.4%]
<b>4-Jahre</b>	10.3%	[4.5%, 23.4%]	7.2%	[1.1%, 47.4%]
<b>5-Jahre</b>	10.3%	[4.5%, 23.4%]	7.2%	[1.1%, 47.4%]

Tabelle 11: Überlebensraten bezogen auf die Chemotherapie

#### 4.12.4 Progressionsfreies Überleben bezogen auf die Chemotherapie

Das progressionsfreie Überleben der Patienten, die eine Chemotherapie erhielten, betrug nach einem Jahr 35,4%. Bei Patienten, die keine Chemotherapie erhielten, ergab sich nach einem Jahr ein progressionsfreies Überleben von 35,9% (siehe Abbildung 17/ Tabelle 12).

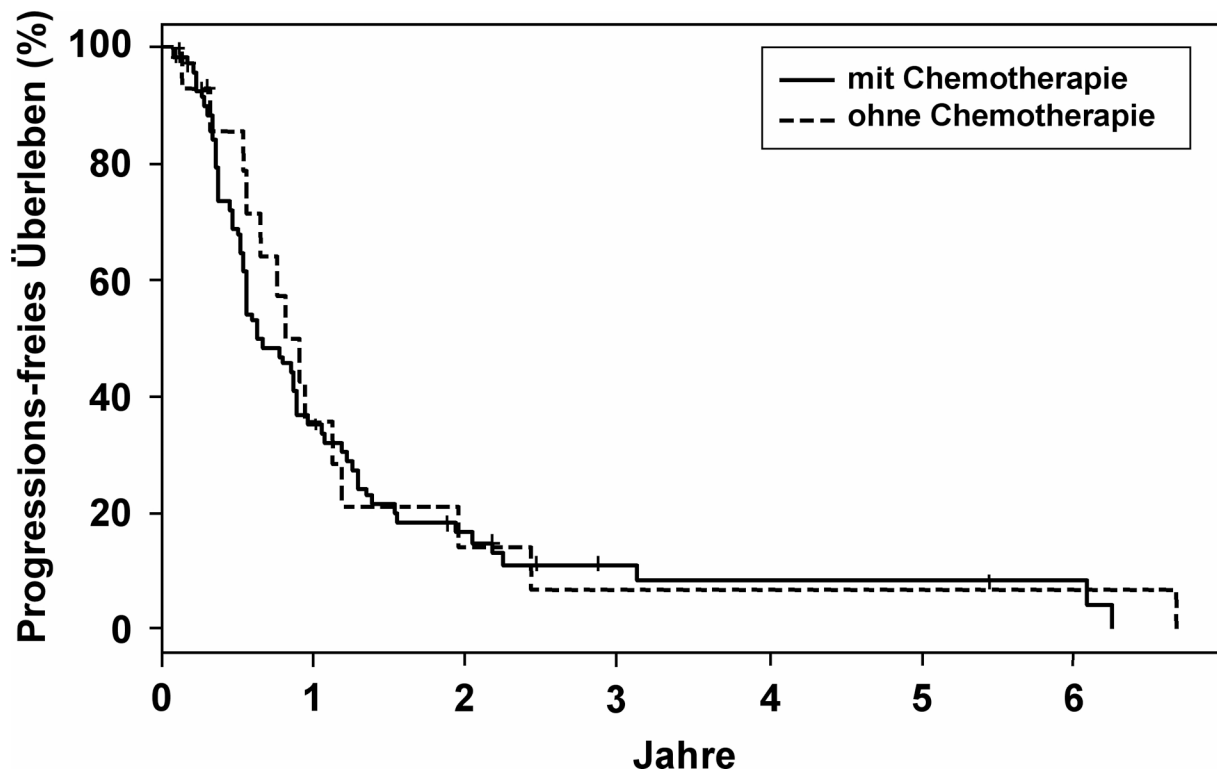


Abbildung 17: Kaplan- Meier- Kurven (Progressionsfreies Überleben bezogen auf die Chemotherapie)

Progressionsfreies Überleben	Mit Chemotherapie (N=72)		Ohne Chemotherapie (N=22)	
	Prozent	95%-kI	Prozent	95%-kI
<b>1-Jahr</b>	35.4%	[25.6%, 48.8%]	35.9%	[17.8%, 72.3%]
<b>2-Jahre</b>	16.8%	[9.8%, 28.8%]	14.4%	[4.0%, 51.7%]
<b>3-Jahre</b>	11.3%	[5.6%, 22.9%]	7.2%	[1.1%, 47.4%]
<b>4-Jahre</b>	8.5%	[3.4%, 20.9%]	7.2%	[1.1%, 47.4%]
<b>5-Jahre</b>	8.5%	[3.4%, 20.9%]	7.2%	[1.1%, 47.4%]

Tabelle 12: Überlebensraten (Progressionsfreie Überleben bezogen auf die Chemotherapie)

#### 4.13 Analyse potentieller prognostischer Faktoren

##### 4.13.1 Univariate Cox-Regressions-Analyse

In der univariaten Cox-Regressions-Analyse wurden das Geschlecht, der Karnofsky-Index, der Body-Mass-Index, die Lokalisation des Primärtumors, der histologische Typ, der Differenzierungsgrad, die Metastasenlokalisationen, die Vortherapien sowie die klinischen Parameter auf ihre prognostische Relevanz hin untersucht.

Hierbei zeigte sich eine statistische prognostische Signifikanz für eine extrahepatische Lokalisation des Primärtumors, einen schlechten Differenzierungsgrad des Primärtumors, das Vorliegen einer Peritonealkarzinose, eine Resektion des Primärtumors in der Vorgeschichte, erhöhte Leukozytenwerte sowie erhöhte Thrombozytenwerte. Prognostisch günstig waren eine extrahepatische Lokalisation des Primärtumors sowie eine Resektion des Primärtumors in der Vorgeschichte. Prognostisch ungünstig waren eine schlechte Differenzierung des Primärtumors, das Vorliegen einer Peritonealkarzinose, erhöhte Leukozytenwerte sowie erhöhte Thrombozytenwerte (siehe Tabelle13).

Parameter	Referenz	n	p-Wert	Hazard Ratio	95% KI
Geschlecht <i>männlich</i> (N=47)	<i>weiblich</i>	94	0.7963	1.065	[0.660, 1.718]
Karnofsky-Index 50/60% (N=6) 70/80% (N=21)	90/100% 90/100%	65	0.6777 0.6196	1.223 0.858	[0.473, 3.164] [0.470, 1.569]
BMI <i>untergewichtig</i> (N=4) <i>übergewichtig</i> (N=25)	<i>normal</i> <i>normal</i>	79	0.0974 0.7186	0.366 1.113	[0.111, 1.202] [0.621, 1.994]
<b>Lokalisation des Primärtumors</b> <i>intrahepatisch</i> (N=10) <b><i>extrahepatisch / Klatskin / duc.hep.comm. / papilla</i></b> (N=30) <i>nicht spezifisch</i> (N=27)	<i>Gallenblase</i> <i>Gallenblase</i> <i>Gallenblase</i>	94	0.3901 <b>0.0179</b> 0.3916	1.452 <b>0.493</b> 0.753	[0.621, 3.395] <b>[0.275, 0.886]</b> [0.394, 1.440]
Histologie <i>andere</i> (N=5)	<i>Adeno- karzinom</i>	94	0.2118	1.918	[0.690, 5.331]

<b>Differenzierung</b> <b>G3/G4 (N=31)</b> <i>Nicht spezifisch (N=29)</i>	<i>G1/G2</i> <i>G1/G2</i>	94	<b>0.0054</b> 0.0672	<b>2.345</b> 1.740	<b>[1.286, 4.276]</b> [0.962, 3.149]
Lymphknotenmetastasen <i>ja</i> (N=49)	<i>nein</i>	94	0.1224	1.472	[0.901, 2.402]
Lebermetastasen <i>ja</i> (N=73)	<i>nein</i>	94	0.5607	1.174	[0.684, 2.016]
Lungenmetastasen <i>ja</i> (N=7)	<i>nein</i>	94	0.3280	0.597	[0.213, 1.677]
Pancreasmetastasen <i>ja</i> (N=3)	<i>nein</i>	94	0.7434	1.215	[0.378, 3.903]
Pleurametastasen <i>ja</i> (N=2)	<i>nein</i>	94	0.2039	2.530	[0.604, 10.588]
<b>Peritonealmetastasen <i>ja</i> (N=14)</b>	<i>nein</i>	94	<b>0.0081</b>	<b>2.306</b>	<b>[1.242, 4.281]</b>
Andere Metastasen <i>ja</i> (N=23)	<i>nein</i>	94	0.7425	0.913	[0.529, 1.575]
<b>Operation</b> <b><i>ja</i> (N=33)</b> <i>explorativ, ohne</i> <i>Tumorsektion (N=26)</i>	<i>nein</i> <i>nein</i>	94	<b>0.0058</b> 0.3434	<b>0.424</b> 1.338	<b>[0.231, 0.781]</b> [0.733, 2.444]
Strahlentherapie <i>ja</i> (N=5)	<i>nein</i>	94	0.2067	0.280	[0.039, 2.021]
Chemotherapie <i>ja</i> (N=72)	<i>nein</i>	94	0.2517	0.707	[0.391, 1.279]
<b>Leukozyten</b> <b><i>erhöht</i> (N=33)</b>  <b><i>nicht bestimmt</i> (N=10)</b>	erniedrigt / normal erniedrigt / normal	94	<b>0.0095</b>  0.2397	<b>1.996</b>  1.589	<b>[1.184, 3.366]</b>  [0.734, 3.441]
Hämoglobin <i>nicht bestimmt</i> (N=11)	erniedrigt / normal	94	0.5248	1.272	[0.606, 2.674]
<b>Thrombozyten</b> <b><i>erhöht</i> (N=11)</b>  <b><i>nicht bestimmt</i> (N=12)</b>	erniedrigt / normal erniedrigt / normal	94	<b>0.0205</b>  0.2396	<b>2.305</b>  0.751	<b>[1.137, 4.673]</b>  [0.751, 3.148]
Alkalische Phosphatase <i>erhöht</i> (N=69) <i>nicht bestimmt</i> (N=17)	normal normal	94	0.7228 0.7891	1.154 1.136	[0.522, 2.553] [0.446, 2.897]
$\gamma$ -GT <i>erhöht</i> (N=60) <i>nicht bestimmt</i> (N=12)	normal normal	94	0.3292 0.1623	1.325 1.754	[0.753, 2.331] [0.798, 3.857]

Bilirubin <i>erhöht (N=36)</i> <i>nicht bestimmt (N=13)</i>	normal	94	0.6039	1.145	[0.686, 1.913]
	normal		0.7577	0.891	[0.428, 1.855]
Kreatinin <i>erhöht (N=5)</i> <i>nicht bestimmt (N=19)</i>	erniedrigt / normal	94	0.1362	2.196	[0.780, 6.177]
	erniedrigt / normal		0.4157	0.767	[0.405, 1.453]
GOT <i>erhöht (N=69)</i> <i>nicht bestimmt (N=11)</i>	erniedrigt / normal	94	0.3908	1.367	[0.669, 2.791]
	erniedrigt / normal		0.2467	1.734	[0.683, 4.401]
GPT <i>erhöht (N=66)</i> <i>nicht bestimmt (N=12)</i>	erniedrigt / normal	94	0.2779	1.438	[0.746, 2.773]
	erniedrigt / normal		0.5460	1.313	[0.542, 3.183]

Tabelle 13: Univariate Cox-Regressions-Analyse

#### 4.13.2 Multivariate Cox-Regressions-Analyse

In der multivariaten Cox-Regressions-Analyse waren die extrahepatische Lokalisation des Primärtumors, ein schlechter Differenzierungsgrad des Primärtumors, eine Resektion des Primärtumors in der Vorgeschichte sowie erhöhte Leukozytenwerte als unabhängige prognostische Faktoren nachweisbar (siehe Tabelle 14/15).

Parameter	Referenz	n	p-Wert	Hazard Ratio	95% KI
<b>Lokalisation des Primärtumors</b> <i>intrahepatisch (N=10)</i> <i>extrahepatisch / Klatskin / duc.hep.comm. / papilla (N=30)</i> <i>nicht spezifisch (N=27)</i>	<i>Gallenblase</i> <i>Gallenblase</i> <i>Gallenblase</i>	94	0.2104 <b>0.0035</b> 0.4214	1.862 <b>0.395</b> 0.728	[0.704, 4.924] <b>[0.212, 0.738]</b> [0.336, 1.578]
<b>Differenzierung</b> <i>G3/G4 (N=31)</i> <i>nicht spezifisch (N=29)</i>	<i>G1/G2</i> <i>G1/G2</i>	94	<b>0.0434</b> 0.1228	<b>2.083</b> 1.744	<b>[1.022, 4.247]</b> [0.861, 3.533]
Peritonealmetastasen <i>ja (N=14)</i>	<i>nein</i>	94	0.1229	1.739	[0.861, 3.510]
<b>Operation</b> <i>ja (N=33)</i> <i>explorativ, ohne Tumorsektion (N=26)</i>	<i>nein</i> <i>nein</i>	94	<b>0.0207</b> 0.4901	<b>0.416</b> 1.276	<b>[0.198, 0.874]</b> [0.639, 2.546]
<b>Leukozyten</b> <i>erhöht (N=33)</i> <i>nicht bestimmt (N=10)</i>	erniedrigt / normal erniedrigt / normal	94	<b>0.0049</b> 0.2798	<b>2.480</b> 0.285	<b>[1.317, 4.670]</b> [0.029, 2.776]
Thrombozyten <i>erhöht (N=11)</i> <i>nicht bestimmt (N=12)</i>	erniedrigt / normal erniedrigt / normal	94	0.4902 0.0561	1.331 8.606	[0.591, 2.997] [0.946, 78.302]

Tabelle 14: Multivariate Cox-Regressions-Analyse (Komplettes Modell)



Parameter	Referenz	n	p-Wert	Hazard Ratio	95% KI
<b>Lokalisation des Primärtumors</b> <i>intrahepatisch (N=10)</i> <i>extrahepatisch / Klatskin /</i> <i>duc.hep.comm. / papilla (N=30)</i> <i>nicht spezifisch (N=27)</i>	<i>Gallenblase</i>	94	0.1261	2.062	[0.816, 5.212]
	<i>Gallenblase</i>		<b>0.0060</b>	<b>0.425</b>	<b>[0.231, 0.783]</b>
	<i>Gallenblase</i>		0.3705	0.709	[0.334, 1.505]
<b>Differenzierung</b> <i>G3/G4 (N=31)</i> <i>nicht spezifisch (N=29)</i>	<i>G1/G2</i>	94	<b>0.0095</b>	<b>2.458</b>	<b>[1.246, 4.852]</b>
	<i>G1/G2</i>		0.0879	1.823	[0.915, 3.632]
<b>Operation</b> <i>ja (N=33)</i> <i>explorativ, ohne</i> <i>Tumorresektion (N=26)</i>	<i>nein</i>	94	<b>0.0229</b>	<b>0.444</b>	<b>[0.220, 0.894]</b>
	<i>nein</i>		0.3268	1.377	[0.726, 2.612]
<b>Leukozyten</b> <i>erhöht (N=33)</i>  <i>nicht bestimmt (N=10)</i>	erniedrigt / normal	94	<b>0.0016</b>	<b>2.504</b>	<b>[1.416, 4.428]</b>
	erniedrigt / normal		0.0862	2.072	[0.902, 4.760]

Tabelle 15: Multivariate Cox-Regressions-Analyse (Modellauswahl)

## 5. Diskussion

Bei Durchsicht der Literatur zeigte sich, dass es nur wenige vergleichbare retrospektive Studien über das Gallenblasen- und Gallengangskarzinom gibt.

In unserer retrospektiven Studie war kein Unterschied in der Geschlechtsverteilung (m = 50%, w = 50%) im untersuchten Patientengut festzustellen. Allerdings führten wir keine Trennung zwischen Gallenblasen- und Gallengangskarzinomen durch. In einer anderen retrospektiven Studie, in der ebenso keine Trennung zwischen Gallenblasen- und Gallengangskarzinom durchgeführt wurde, überwog das männliche Geschlecht mit 57% gegenüber dem weiblichen Geschlecht mit 43% [3]. In anderen Studien trat das Gallenblasenkarzinom 2- bis 6-fach häufiger bei Frauen auf [55]. Bei Marczell et al. [27] war das Gallenblasenkarzinom 2,3-fach häufiger beim weiblichen Geschlecht vertreten. Das Gallengangskarzinom dagegen wird häufiger bei Männern diagnostiziert. Chen et al. beschrieben es zu 63% bei Männern [7], bei Henson et al. dagegen fand sich ein nahezu ausgeglichenes Verhältnis zwischen den Geschlechtern, mit 51% Männern gegenüber 49% Frauen [16]. In der Arbeit von Jarnagin et al. betrug der Anteil der Männer mit einem Gallengangskarzinom 55% [19]. Bei Tsao et al. lag der Anteil von Männern mit einem Gallengangskarzinom bei über 60 % (bei 62% mit amerikanischem Ursprung und bei 65% mit japanischem Ursprung) [52]. Es lässt sich feststellen, dass die Primär Sklerosierende Cholangitits, welche gehäuft bei Männern auftritt, ein Risikofaktor für das Gallengangskarzinom ist. Gallenblasensteine dagegen, welche überwiegend beim weiblichen Geschlecht gefunden werden, stellen einen Risikofaktor für ein Gallenblasenkarzinom dar, so dass sich dadurch die Geschlechterverteilung in der Karzinomlokalisierung erklären lässt. [1, 21, 27, 50, 53, 55].

Die Altersverteilung unserer Studie mit einem medianen Alter von 59 Jahren entspricht den Altersangaben vergleichbarer Studien [1, 4, 7, 8, 11, 13, 25, 53]. Nur in wenigen anderen Studien wurde ein medianes Alter von 70 Jahren beschrieben [16, 19, 27, 40].

Betrachtet man die Histologie des Primärtumors, so überwiegen die Adenokarzinome (über 95%), welches sich auch in vergleichbaren Studien bestätigt [16, 19, 21, 32, 49, 50, 53, 56]. Mesenchymale Tumoren und primäre maligne Melanome sind extrem selten [50].

Der Differenzierungsgrad des Karzinoms in G1 bis G4 ist dagegen nur in wenigen Studien angegeben worden. In diesen lässt sich übereinstimmend feststellen, dass ungefähr ein Drittel

der Karzinome mittelgradig differenziert (G2) sind [16, 52]. Undifferenzierte Tumore (G4) kommen dagegen sehr selten vor (unter 2%) [16, 52]. Bei niedrig differenzierten Tumoren zeigt sich in unserer Studie eine Häufigkeit von ebenfalls einem Drittel, welches vergleichbar ist mit der Studie von Henson et al. [16]. In der Studie von Tsao et al. kam diese Differenzierung sogar bei bis zu 60% der untersuchten Patienten vor [52]. Auch die hoch differenzierten Karzinome (G1) stimmten von der Anzahl (2-16%) her mit vergleichbaren Studien überein [52]. Bei Henson et al. dagegen hatten über 30% der Patienten einen G1-Tumor [16].

Die Angaben über die Lokalisation des Primärtumors lassen sich nur schwer miteinander vergleichen, da sich in den meisten Studien die Untersuchung auf spezielle Lokalisationsorte bezog. Insgesamt zeigt sich in der Literatur ein Überwiegen der Klatskin-Tumore (perihilär intrahepatisch) von ungefähr 60% [1, 8, 15, 21, 30, 31]. In unserer Studie waren 36,2% der Karzinome intrahepatisch, so dass sich hier eine deutliche Diskrepanz zeigt. Diese Diskrepanz liegt möglicherweise an der Ausdehnung der Tumore. Bei ungefähr 30% unserer Patienten waren keine Angaben über die Lokalisation mehr feststellbar, da das Wachstum schon sehr weit fortgeschritten war. Denkbar ist auch, dass ein Teil der Patienten primär operiert werden konnte bzw. dass ein Teil der Patienten mit stark erhöhtem Bilirubin, welches vor allem bei intrahepatischen Gallengangskarzinom auftritt, primär gar nicht zur Chemotherapie vorgestellt wurde.

Beim Vergleich der durchgeführten Operationen muss man betonen, dass unsere Patienten bereits an einem fortgeschrittenen Tumorstadium litten und somit ein kurativ chirurgischer Ansatz von Anfang an ausgeschlossen war und die Therapie rein palliativer Intention war. Somit wurde bei dem hier untersuchten Patientenkollektiv keine Operation in kurativer Absicht durchgeführt. 35,1% der Patienten erhielten zwar eine Tumorresektion, allerdings in palliativer Intention. Eine Übereinstimmung fand sich in der Anzahl der Patienten, die nicht operiert wurden [17, 19, 31]. In einigen Studien fanden sich allerdings auch Angaben über, aufgrund des fortgeschrittenen Erkrankungsstadiums, nicht durchgeführte Operationen zwischen 10 und 20 %, also deutlich weniger als in unserer Studie [40, 51, 52]. Die Angaben über kurative Operationen reichen von 25% bis 86%, da es sich hier um chirurgische Studien handelt, die vor allem Patienten im Frühstadium der Erkrankung, welche in unserer Studie nicht vorkamen, beinhalteten [17, 35, 40, 51, 52]. Bei Angaben über explorative (6-53%)

bzw. palliative (2,6-53,8%) Operation liegen die Ergebnisse unserer Studie (27,7% bzw. 35,1%) im Mittelfeld [17, 35, 40, 51, 52].

Eine Bestrahlung der Karzinome ist in unserer Studie bei 5,3% der Patienten durchgeführt worden. In einer Studie von Tsao et al. [52] erfolgte bei 6% der Patienten eine Strahlentherapie, wobei sich kein Vorteil in der Überlebensdauer gegenüber nicht-bestrahlten Patienten zeigte. In den Guidelines von Khan et al. wurde ebenso keine verbesserte Überlebenschance durch eine Strahlentherapie festgestellt [21].

Bei der Interpretation unserer Ergebnisse muss berücksichtigt werden, dass es sich um ein selektioniertes Patientenkollektiv handelt, welches in der Onkologischen und Hämatologischen Klinik des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf vorstellte. Die Patienten hatten fast immer schon Fernmetastasen und waren meistens in einem noch guten Allgemeinzustand, so dass eine Chemotherapie in Frage kam. Unser Patientenkollektiv repräsentiert jedoch die alltägliche klinische Situation, es ist nicht durch Studienbedingungen selektioniert.

In unserer Studie zeigte sich die sehr eingeschränkte Sensitivität des fortgeschrittenen Gallengangs- und Gallenblasenkarzinoms auf eine Chemotherapie. Die Ansprechrate auf die Erstlinienchemotherapie betrug hier 8,3%, wobei bei keinem Patienten eine komplette Remission erreicht wurde. Zu einer Stabilisierung der Erkrankung kam es bei einem Drittel der Patienten. Knapp die Hälfte unserer 72 Patienten zeigte ein Fortschreiten der Erkrankung auf die Erstlinienchemotherapie. Unter der Zweit- und Drittlinienchemotherapie war kein Tumoransprechen zu verzeichnen, eine Stabilisierung der Erkrankung durch die Zweitlinienchemotherapie war bei 22% der Patienten zu beobachten.

Des Weiteren unterstützen unsere Daten die Ergebnisse anderer Studiengruppen, dass bei der nur sehr mäßigen Chemosensibilität der Gallengangs- und Gallenblasenkarzinome, die Indikation zur Chemotherapie wohl überlegt und in starker Abhängigkeit vom Allgemeinzustand der Patienten gestellt werden sollte [23].

In den verschiedenen Studien, die in der Literatur beschrieben sind, wurde eine maximale Ansprechrate von 40% erreicht. Hierbei handelt es sich um eine Studie von Ellis et al. [12], bei der 25 Patienten mit einem fortgeschrittenen Gallengangskarzinom eine 3-fach Kombinationschemotherapie mit Epirubicin, Cisplatin und 5-Fluorouracil erhielten. 8 der 20

(40%) beurteilten Patienten zeigten eine partielle Remission, wobei keine Angaben zum Überleben der Patienten angegeben wurden. Eine weitere Studie über Cisplatin und 5-Fluorouracil, allerdings hier ohne Epirubicin von Ducreux et al. [11] zeigte eine partielle Remission bei 24% der Patienten. In unserer Studie erhielten insgesamt 7 Patienten (9,7%) Epirubicin, Cisplatin und 5-Fluorouracil als Erstlinienchemotherapie, wobei nur 6 Patienten bezogen auf das Ansprechen, beurteilt werden konnten. Hierunter zeigten 2 Patienten (33,3%) eine partielle Remission, ein Patient (16,7%) zeigte unter der Therapie eine Stabilisierung der Erkrankung, bei 3 Patienten (50%) kam es zu einem weiteren Fortschreiten der Erkrankung. Durchschnittlich lag die Ansprechrate der Chemotherapien in den verschiedenen Studien bei 20 %, wobei die unterschiedlichsten Therapieregime angewendet wurden [4, 5, 8, 7, 9, 11, 12, 15, 25, 28, 33, 34, 37, 38, 39, 41, 42, 43, 44, 53]. Am häufigsten wurde 5-Fluorouracil plus Leukovorin eingesetzt und eine Remissionsrate von durchschnittlich 24 % erzielt [7, 8, 9, 28, 41]. In unserer Studie wurde diese Therapie insgesamt bei 10 Patienten (13,9%) verabreicht. Hier konnten nur 9 Patienten beurteilt werden, wobei nur bei einem Patienten (11,1%) eine partielle Remission erreicht wurde. 3 Patienten (33,3%) zeigten eine Stabilisierung der Erkrankung unter der Therapie und 5 Patienten (55,6%) eine Tumorprogression. In unserer Untersuchung zeigt sich insgesamt ein schlechteres Tumoransprechen auf die Chemotherapie im Vergleich zu anderen Studien [7, 8, 9, 28].

Eine Gemcitabin-Monochemotherapie erhielten 23 Patienten in dem von uns untersuchten Patientenkollektiv, wobei nur bei 19 Patienten eine Aussage über das Tumoransprechen gemacht werden konnte. Eine partielle Remission war bei einem Patienten (5,3%) nachweisbar, bei 8 Patienten (42,1%) kam es zu einer Stabilisierung der Erkrankung und bei 10 Patienten (52,6%) zu einer Progression. In der Studie von Penz et al. [39] zeigte sich ein deutlich besseres Ansprechen auf Gemcitabin, nämlich 22% partielle Remissionen, 44% stabile Erkrankungen und nur bei 34% Progressionen. Bei der Studie von Delius et al. [53] zeigte sich dagegen eine partielle Remissionsrate von nur 6%, vergleichbar zu unserer Untersuchung. 61% der Patienten in der Studie von Delius et al. [53] hatten allerdings unter Gemcitabin eine stabile Erkrankung und nur 33% eine Krankheitsprogression. Eine weitere Studie von Raderer et al. [41] zeigte eine partielle Remission von 16%, einen Stillstand der Erkrankung von 21% und einen Progression bei 63% der Patienten, die mit Gemcitabin behandelt wurden.

In der Studie von Boxberger et al. [5] erhielten insgesamt 4 Patienten Gemcitabin in Kombination mit 5-Fluorouracil. Hier zeigte sich eine stabile Erkrankung bzw. ein Rückgang

der Tumormarker bei 3 der 4 Patienten (75 %), ein Patient (25 %) zeigte dagegen eine Tumorprogression. In der Arbeit von Leonard et al. [26] wurde mit der Kombination Gemcitabin und 5-Fluorouracil eine Responstrate von 30% erreicht. In unserer Untersuchung wurde diese Kombination nur einem Patienten verabreicht und dieser hatte eine Krankheitsprogression, so dass aufgrund der geringen Anzahl kein direkter Vergleich möglich ist.

In der Arbeit von Sanz-Altamira et al. [44] erhielten 14 Patienten Carboplatin, 5-Fluorouracil und Folinsäure. Ein Patient (7,1%) zeigte hierunter eine komplette Remission, 2 Patienten (14,3%) eine partielle Remission und 4 Patienten (28,6%) eine Stabilisierung der Erkrankung. Bei 7 Patienten (50%) kam es zu einer Progression der Erkrankung. In unserer Studie wurde diese Kombination unter Ganzkörperhyperthermie-Bedingungen bei 7 Patienten (9,7%) verabreicht, wobei nur 6 Patienten beurteilbar waren. 4 Patienten (66,7%) hatten darunter eine stabile Erkrankung und nur 2 Patienten (33,3%) eine Progression.

Insgesamt zeigt sich leider bei keiner der genannten Chemotherapie-Regime eine zufriedenstellende Ansprechrate, so dass hier weitere Studien auch mit neuen Therapieansätzen, wie molecular-targeted therapy, folgen müssen.

Das Überleben der Patienten mit einem fortgeschrittenen Gallengangs- oder Gallenblasenkarzinom konnte in unserer Studie mit einer Chemotherapie jedoch verlängert werden. Insgesamt betrug das mediane Überleben 12,2 Monate, während das mediane progressionsfreie Überleben 9,2 Monate betrug. Patienten, die eine Chemotherapie erhielten, überlebten im Median 14 Monate, ohne Chemotherapie allerdings nur 10,7 Monate. Hierbei ist zu erwähnen, dass Patienten, die eine Zweitlinien- oder eine Drittlinienchemotherapie erhielten, vor allem einen Progress in der vorgeschalteten Chemotherapie zeigten (62,7% bei der Erstlinienchemotherapie und 75% bei der Zweitlinienchemotherapie), so dass hier gerade Patienten mit einer schlechteren Prognose weitertherapiert wurden.

In der Literatur werden mediane Überlebenszahlen von 13 Monaten bis zu mehr als 48 Monaten beschrieben, wenn eine Operation im kurativen Sinne durchgeführt wurde. Dies ist allerdings bei den wenigsten Patienten möglich, da die Erkrankung häufig erst im fortgeschrittenen Stadium festgestellt wird [19, 22, 29, 31, 56].

Patienten mit einem Gallenblasenkarzinom haben oft eine kürzere Lebenserwartung, als Patienten mit einem Gallengangskarzinom [4, 37].

Patienten, die nur in palliativer Intention operiert wurden und keine Chemotherapie erhielten, hatten ein medianes Gesamtüberleben von nur 1,5 Monaten [14, 40]. Bei Patienten, die nur

mit einem Gallengangsstent versorgt worden waren, um die Ableitung der Galle zu sichern, lag das mediane Überleben bei 8 Monaten [3].

Die 5-Jahres-Überlebensrate lag in unserer Studie bei 9,9%. Dieses Ergebnis ist vergleichbar mit denen der Literatur. In der Arbeit von Johnson und Lavin et al. [20] war eine 5-Jahres-Überlebensrate von unter 5% angegeben. Bei einem Patientenkollektiv, welches operiert wurde, zeigte sich in der Arbeit von Witzigmann und Berr et al. [56] eine 5-Jahres-Überlebensrate von 27% bei einer R0-Resektion, 10% bei einer R1-Resektion und 0% bei einer R2-Resektion.

Es zeigte sich, dass die chemotherapierten Patienten, vor allem bei einem guten Tumoransprechen, deutlich länger lebten, als Patienten, die keine Chemotherapie erhielten [15, 21]. Ähnlich zu unseren Ergebnissen ist in den Empfehlungen von Khan et al. ein um durchschnittlich 4 Monate verbessertes Gesamtüberleben bei den Patienten mit fortgeschrittenem Gallengangskarzinom zu verzeichnen, die eine Chemotherapie und nicht nur alleinige Best supportive Care erhielten [21]. In der Arbeit von Leonard et al. wurde mit Gemcitabin eine Responstrate von 30% und ein medianes Überleben von über 15 Monaten erreicht [26]. Bei Penz et. al [39] wurde mit Gemcitabin ein medianes Überleben von 11,5 Monaten erreicht, bei von Delius et al. [53] dagegen nur von 7,5 Monaten. In der Studie von Raderer et al. [41] wurde mit 5-Fluorouracil und Folinsäure ein medianes Überleben von 9,5 Monaten erreicht, mit Gemcitabin dagegen nur 6,5 Monate. In anderen Studien wird das mediane Überleben von Patienten, die 5-Fluorouracil und Folinsäure erhalten hatten, mit 6 bzw. 7 Monaten angegeben [7, 8, 9]. Allein die Studiengruppe von Malik et al. [28] beobachtete mit diesem Chemotherapie-Regime ein medianes Überleben von 14,8 Monaten.

Phase II-Studien, bei denen verschiedene Chemotherapie-Regime bei Patienten mit inoperablem, fortgeschrittenem Gallenblasen- oder Gallengangskarzinom getestet wurden, stützen sich meistens nur auf kleine Patientenzahlen (in der Regel unter 50 Patienten) [4, 5, 7, 8, 9, 11, 12, 25, 28, 33, 34, 37, 38, 39, 41, 43, 44, 53].

Wir konnten mit unserer Untersuchung zeigen, dass prognostisch günstig keine intrahepatische Manifestation der Erkrankung, eine gut bis mäßige Differenzierung des Tumors, die primäre Möglichkeit zur Operation und normale Leukozytenzahlen waren.

Insgesamt gibt es in der Literatur kaum Angaben zu prognostischen Faktoren. Wie in unserer Arbeit, zeigte sich auch in der Studie von Davis und Sloan et al. eine Beziehung zwischen dem histologischen Differenzierungsgrad und der Prognose [10]. Eine schlechte Differenzierung des Tumors geht mit einer schlechteren Prognose einher. Weitere prognostisch ungünstige Faktoren sind eine Peritonealkarzinose, eine Leukozytose sowie eine Thrombozytose. Dem gegenüber sind eine extrahepatische Lokalisation des Primärtumors und eine Resektion des Tumors in der Vorgeschichte prognostisch günstiger. In der Arbeit von Witzigmann und Berr et al. zeigte sich ebenfalls, dass sowohl eine R0-Resektion als auch der Differenzierungsgrad des Tumors einen Einfluss auf das Überleben haben [56].

Zusammengefasst haben Patienten mit einem inoperablen, fortgeschrittenen Gallenblasen- oder Gallengangskarzinom eine schlechte Prognose. Die Ansprechraten auf die herkömmlichen Chemotherapie-Regime sind begrenzt. Daher sollte die Therapie mit gut verträglichen Zytostatika erfolgen und der Einsatz neuer Therapiemodalitäten, wie die molecular-targeted-therapy, weiter in Studien geprüft werden. Des Weiteren kommt der Erkennung der Erkrankung im Frühstadium eine besondere Bedeutung zu, da die komplette chirurgische Resektion die einzige kurative Therapiemöglichkeit darstellt [40].

Vorsorgeuntersuchungen, wie z.B. eine regelmäßige sonographische Untersuchung der Leber, Gallenblase und Gallenwege, für Patienten mit Risikofaktoren, wie Alter über 65 Jahren [21], Raucher [21, 53], Übergewicht bei weiblichem Geschlecht [53], Colitis ulcerosa mit/oder Primär Sklerosierende Cholangitis [1, 21, 36, 48, 49, 50, 53], Cholelithiasis [21, 27, 36, 50, 53, 55], chronische Cholezystitis [49, 50, 53, 55], Choledochuscysten [1, 21, 49, 53], parasitäre und bakterielle Infektionen der Gallenwege und Leber [1, 21, 36, 48, 49, 50, 53], Hepatitis C-Infektion [36, 53], Adenome im Gallengang und biliäre Papillomatosis [21, 53], Caroli-Syndrom [21] sind deshalb von großer Bedeutung und zu empfehlen. Hier sind prospektive Vorsorgeuntersuchungen bei Risikopatienten (z. B. mit Primär Sklerosierende Cholangitis) sinnvoll.



## 6. Zusammenfassung

Das Ziel der vorliegenden retrospektiven Studie bestand darin, die verschiedenen klinischen und histopathologischen Charakteristika, den Krankheitsverlauf und das Überleben von 94 Patienten mit einem inoperablen, fortgeschrittenen Gallengangs- und Gallenblasenkarzinom zu untersuchen. Des Weiteren sollten diagnostische und therapeutische Strategien erfasst, sowie Faktoren mit prognostischer Relevanz identifiziert werden. Die Analysen erfolgten mit Hilfe statistischer Berechnungen. Die Ergebnisse wurden vor dem Hintergrund zahlreicher internationaler Gallengangs- und Gallenblasenkarzinom-Studien interpretiert und bewertet.

Das Patientenkollektiv bestand aus jeweils 47 Frauen und Männer. Das mediane Alter betrug 59 Jahre und der mediane Karnofsky-Index lag zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bei 90%. Bei den meisten Patienten lag histologisch ein Adenokarzinom (94,7%) vor. Jeweils ein Patient hatte ein Plattenepithelkarzinom, ein anaplastisch-kleinzelliges Karzinom, ein Karzinom vom Spindelzelltyp, ein adenosquamöses Karzinom und ein nicht-squamöses Karzinom. Metastasen ließen sich am häufigsten in der Leber, in den lokoregionären Lymphknoten und im Peritoneum nachweisen.

Die mediane Überlebenszeit der Patienten in dieser retrospektiven Studie betrug 12,2 Monate. Die 1-Jahres-Überlebensrate lag bei 51,1%, die 5-Jahres-Überlebensrate bei knapp 10%.

Eine Erstlinienchemotherapie mit 10 unterschiedlichen Therapieregimen erhielten 72 Patienten (76,6%). Die Ansprechrate auf die Erstlinienchemotherapie betrug 8,3%. Bei einem Drittel der Patienten konnte eine Krankheitsstabilisierung erreicht werden. Eine Zweitlinienchemotherapie wurde bei 28 Patienten (29,8%) durchgeführt, wobei es bei keinem Patienten zu einer Tumorremission kam. Bei 22% der Patienten wurde eine Stabilisierung der Erkrankung mit der Zweitlinienchemotherapie erreicht. Bei 8 Patienten (8,5%) wurde anschließend noch eine Drittlinienchemotherapie durchgeführt. Auch hier zeigte sich bei keinem Patienten eine Tumorremission.

Eine statistische prognostische Signifikanz für eine längere Überlebenszeit konnten in der univariaten Cox-Regressions-Analyse für eine extrahepatische Lokalisation des Gallengangkarzinoms und eine Resektion des Primärtumors in der Vorgeschichte nachgewiesen werden. Prognostisch signifikant ungünstig waren eine niedrige Differenzierung des Primärtumors, das Vorliegen einer Peritonealkarzinose, erhöhte Leukozytenwerte und erhöhte Thrombozytenwerte. In der multivariaten Cox-Regressions-Analyse konnten die extrahepatische Manifestation des Gallengangskarzinoms und eine

Resektion des Primärtumors in der Vorgeschichte als günstige sowie ein niedriger Differenzierungsgrad des Tumors und erhöhte Leukozytenwerte als ungünstige unabhängige prognostische Faktoren identifiziert werden.

Zusammengefasst haben Patienten mit einem inoperablen, fortgeschrittenen Gallenblasen- oder Gallengangskarzinom eine schlechte Prognose. Die Ansprechraten auf die herkömmlichen Chemotherapie-Regime sind gering. Daher sollte die Therapie mit gut verträglichen Zytostatika erfolgen und der Einsatz neuer Therapiemodalitäten, wie die molecular-targeted-therapy, weiter in Studien geprüft werden. Des Weiteren kommt der Vorsorgeuntersuchung bei Patienten mit Risikofaktoren eine besondere Bedeutung zu, um die Erkrankung möglichst im Frühstadium zu entdecken und einer potentiell kurativen Resektion zuführen zu können.

## 7. Literaturverzeichnis

1. Abu-Hamda E, Baron T (2004). **Endoscopic management of cholangiocarcinoma.** Semin Liver Dis 24(2): 165-175
2. Baer HU, Stain SC et al. (1993). **Improvements in survival by aggressive resections of hilar cholangiocarcinoma.** Annals of Surgery 217 (1): 20-27
3. Banerjee B, Teplick SK (1995). **Nonsurgical management of primary cholangiocarcinomas. Retrospective analysis of 40 cases.** Dig Dis Sci. 40(3): 701-705
4. Bhargava P, Jani CR et al. (2003). **Gemcitabine and irinotecan in locally advanced or metastatic biliary cancer: Preliminary report.** Oncology 17(9): 23-26
5. Boxberger F, Jungert B et al. (2003). **Palliative chemotherapy with gemcitabine and weekly high-dose 5-fluoruracil as 24-h infusion in metastatic biliary tract and gall bladder adenocarcinomas.** Anti-Cancer Drugs 14(1): 87-90
6. Burke EC, Jarnagain WR (1998). **Hilar cholangiocarcinoma: patterns of spread, the importance of hepatic resection for curative operation, and a presurgical clinical staging system.** Annals of Surgery 228(3): 385-394
7. Chen JS, Jan YY et al. (1998). **Weekly 24-h infusion of high-dose 5-fluoruracil and leucovorin in patients with biliary tract carcinomas.** Anticancer Drugs 9(5): 393-397
8. Chen JS, Lin YC et al. (2001). **Mitomycin C with weekly 24-h infusion of high dose 5-fluoruracil and leucovorin in patients with biliary tract and periampullar carcinomas.** Anticancer-Drugs 12(4): 339-343
9. Choi WC, Choi IK et al. (2000). **Effects of 5-fluoruracil and leucovorin in the treatment of pancreatic-biliary tract adenocarcinomas.** Am J Clin Oncol 23(4): 425-428

10. Davis RI, Sloan JM et al. (1988). **Carcinoma of the extrahepatic biliary tract : a clinicopathological and immunohistochemical study.** *Histopathology* 12(6): 623-631
11. Ducreux M, Rougier P et al. (1998). **Effective Treatment of advanced biliary tract carcinoma using 5-fluoruracil continuous infusion with cisplatin.** *Ann Oncol* 9(6): 653-656
12. Ellis PA, Norman A et al. (1995). **Epirubicin, cisplatin and infusional 5-fluoruracil (5-FU) (ECF) in hepatobiliary tumours.** *Eur J Cancer* 31A(10): 1594-1598
13. Gerhards MF, van Gulik TM et al. (2004). **Long-term survival after resection of proximal bile duct carcinoma (Klatskin Tumors).** *World Journal of Surgery* 23(1): 91-96
14. Gibby DG, Hanks JB et al. (1985). **Bile duct carcinoma. Diagnosis and treatment.** *Ann Surg.* 202(2): 139-144
15. Harder J, Blum HE (2002). **Cholangiocarcinoma.** *Schweiz Rundsch Med Prax.* 91(34): 1352-1356
16. Henson DE, Albores-Saavedra J, Corle D (1992). **Carcinoma of the extrahepatic bile ducts.** *Cancer* 70: 1498-1501
17. Hirai I, Kimura W et al. (2003). **Management of unresectable hilar bile duct cancer — preoperative diagnosis, treatment selection, and clinical outcome.** *Hepatogastroenterology* 50(51): 614-620
18. Ishihara S, Miyakawa S et al. (2007). **Status of Surgical Treatment of Biliary Tract Cancer.** *Digestive Surgery* 24(2): 131-136
19. Jarnagain WR, Yuman F et al. (2001). **Staging, resectability, and outcome in 225 patients with hilar cholangiocarcinoma.** *Annals of Surgery* 234(4): 507-519

20. Johnson LA, Lavin PT et al. (2006). **Gallbladder adenocarcinomas : The prognostic significance of histologic grade.** Journal of Surgical Oncology 34(1): 16-18
21. Khan SA, Davidson BR et al. (2002). **Guidelines for the diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma : consensus document.** Gut 2002; 51: 1-9
22. Klempnauer J, Ridder GJ et al. (1997). **Resectional surgery of hilar cholangiocarcinoma: a multivariate analysis of prognostic factors.** Journal of Clinical Oncology 15: 947-954
23. Kubicka S (2004). **Cholangiozelluläres Karzinom und Gallenblasenkarzinom.** Z Gastroenterol 42: 397-402
24. Kuhn R, Hribaschek A et al. (2002). **Outpatient therapy with gemcitabine and docetaxel for gallbladder, biliary, and cholangio-carcinomas.** Investigational New Drugs 20(3): 351-356
25. Kuhn R, Ridwelski K et al. (2001). **Outpatients Combination Chemotherapy with Gemcitabine and Docetaxel in Patients (Pts) with Cancer of the Biliary System.** Proc Am Soc Clin Oncol 20: 2001 (abstr 2272)
26. Leonard GD, O'Reilly EM (2005). **Biliary tract cancers: current concepts and controversies.** Expert Opin Pharmacother. 6(2): 211-223.
27. Marczell A, Glaser K. **Gallenblasen- und Gallengangskarzinom.** Österreichische Gesellschaft für Chirurgische Onkologie
28. Malik IA, Aziz Z (2003). **Prospective evaluation of efficacy and toxicity of 5-fu and folinic acid (Mayo Clinic regimen) in patients with advanced cancer of the gallbladder.** Am J Clin Oncol 26(2): 124-126
29. Nagorney DM, Donohue MB et al. (1993). **Outcomes after curative resections of cholangiocarcinomas.** Archives of Surgery 128(8): 871-877

30. Nakeeb A, Pitt HA et al. (1996). **Cholangiocarcinoma. A spectrum of intrahepatic, perihilar, and distal tumors.** Ann Surg. 224(4): 463-475
31. Nakeeb A, Tran KQ et al. (2002). **Improved survival in resected biliary malignancies.** Surgery 132(4): 555-563
32. Neuhaus H, Heiler K (1999). **Nichtchirurgische/palliative Behandlung des zentralen Gallengangskarzinoms.** Der Onkologe 5(6): 521-527
33. Okada S, Ishii H et al. (1994). **A phase II study of cisplatin in patients with biliary tract carcinoma.** Oncology 51(6): 515-517
34. Papakostas P, Kouroussis C et al. (2001). **First line chemotherapy with docetaxel for unresectable or metastatic carcinoma of the biliary tract. A multicenter phase II study.** Proc Am Soc Clin Oncol 20: 2001 (abstr 610)
35. Parc Y, Frileux P et al. (1997). **Surgical strategy for the management of hilar bile duct cancer.** Br J Surg. 84(12): 1675-1679
36. Patel T (2002). **Worldwide trends in mortality from biliary tract malignancies.** BMC Cancer 2 (1): 10
37. Patt YZ, Hassan MM et al. (2001). **Phase II Trial of cisplatin, interferon  $\alpha$ -2b, doxorubicin, and 5-fluorouracil for biliary tract cancer.** Clinical Cancer Research 7: 3375-3380
38. Patt YZ, Jones DV jr et al. (1996). **Phase II trial of intravenous fluorouracil and subcutaneous interferon alfa-2b for biliary tract cancer.** J Clin Oncol 14(8): 2311-2315
39. Penz M, Kornek GV et al. (2001). **Phase II trial of two-weekly gemcitabine in patients with advanced biliary tract cancer.** Ann Oncol 12(2): 183-186

40. Puhalla H, Bareck E et al. (2004). **Die Therapie des Gallenblasenkarzinoms. Eine Standortanalyse.** Der Chirurg 73(1): 50-56
41. Raderer M, Hejna MHL et al. (1999). **Two consecutive phase II studies of 5-fluorouracil/leucovorin/mitomycin C and of gemcitabine in patients with advanced biliary cancer.** Oncology 56(3): 177-180
42. Riechelmann RP, Townsley CA et al. (2007). **Expanded phase II trial of gemcitabine and capecitabine for advanced biliary cancer.** Cancer 110(6): 1307-1312
43. Sanz-Altamira PM, O'Reilly E et al. (2001). **A phase II trial of irinotecan (CPT-11) for unresectable biliary tree carcinoma.** Annals of Oncology 12(4): 501-504
44. Sanz-Altamira PM, Ferrante K et al. (1998). **A phase II trial of 5-fluorouracil, leucovorin, and carboplatin in patients with unresectable biliary tree carcinoma.** Cancer 82(12): 2321-2325
45. Scheithauer W (2002). **Review of gemcitabine in biliary tract carcinoma.** Semin Oncol 29(6 Suppl 20): 40-45
46. Serrano A, Gerson R (2008). **Chemotherapy with Gemcitabine in Advanced Biliary Tract Carcinoma.** Reviews on Recent Clinical Trials 3(1): 70-78(9)
47. Seufferlein T (2005). **Gallenblasenkarzinom und Gallengangskarzinom.** Tumorzentrum Ulm der Universität Ulm: 1-6
48. Strasberg S, Linehan D (2006). **Tumors of the pancreas, biliary tract, and liver: introduction.** ACS Surgery Online 2002
49. Tannapfel A, Wittekind C (2001). **Anatomy and pathology of intrahepatic and extrahepatic bile duct tumors.** Pathologie 22(2): 114-123

50. Tannapfel A, Wittekind C (2004). **Gallbladder and bile duct carcinoma. Biology and pathology.** Internist 45(1): 33-41
51. Todoroki T, Kawamoto T et al. (2000). **Radical resection of hilar bile duct carcinoma and predictors of survival.** British Journal of Surgery 87(3): 306-313(7)
52. Tsao JJ, Nimura Y et al. (2000). **Management of hilar cholangiocarcinoma.** Annals of Surgery 232(2) : 166-174
53. von Delius S, Lersch C et al. (2005). **Phase II trial of weekly 25-hour infusion of gemcitabine in patients with advanced gallbladder and biliary tract carcinoma.** BMC Cancer 5: 61
54. Wiedmann M, Schoppmeyer K et al. (2005). **Current diagnostics and therapy for carcinomas of the biliary tree and gallbladder.** Z Gastroenterol 43: 305-315
55. Wistuba I, Gazdar A (2004). **Gallbladder cancer: Lessons from a rare tumour.** Nat Rev Cancer 4(9): 695-706
56. Witzigmann H, Berr F et al. (2006). **Surgical and palliative management and outcome in 184 Patients With hilar cholangiocarcinoma.** Annals of Surgery 244(2): 230-239
57. Zhang L, Han F et al. (2005). **Analysis of the treatment of unexpected gallbladder cancer.** Zhonghua Wai Ke Za Zhi 43(7): 460-462



## **8. Danksagung**

Mein Dank gilt Herrn Prof. Dr. C. Bokemeyer für die Überlassung des Themas und die freundliche Unterstützung meiner Arbeit.

Ganz herzlich möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. E. Laack für seine grenzenlose Geduld, die sehr gute Anleitung, die vielen guten Ratschläge und die Motivation bedanken.

Für die gute Zusammenarbeit und die Hilfe bei der Erstellung der statistischen Analysen möchte ich mich bei Frau Dr. I. Burkholder und Herrn Dr. L. Edler aus der Abteilung für Biostatistik des Deutschen Krebsforschungsinstitutes in Heidelberg bedanken.

Zusätzlich möchte ich mich noch bei meinem Vater für die ständige Aufmunterung und die vielen guten Anregungen bedanken.

## 9. Lebenslauf

Name: Sabrina Adler

Geburtsdatum: 28.03.1982

Geburtsort: Koblenz

Eltern: Jürgen Adler, Facharzt für Allgemeinmedizin  
Dr. Marga Adler, geb. Duchardt, Zahnärztin

Geschwister: Sebastian Adler (geb.1983),  
Christopher Adler (geb. 1992)

Schulbildung: 1988- 1992 Grundschule Blankenrath  
1992- 2001 Gymnasium Traben- Trarbach  
07.06.2001 Abitur

Ausbildung: 11.06.- 14.09.01 Ausbildung zur Rettungssanitäterin DRK  
Landesverband Rheinland- Pfalz, Mainz; anschließend vom  
01.10.01-01.04.02 angestellt im Rettungsdienst des DRK Kreisverband  
Rhein- Hunsrück

Medizinstudium: 2002- 2007 Universität Hamburg  
Frühjahr 2004 Ärztliche Vorprüfung  
Febr. 2007 Wechsel an die Johannes- Gutenberg Universität, Mainz  
2007- 2008 Praktisches Jahr in Koblenz, Gemeinschaftsklinikum  
Kemperhof, akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Mainz

## 10. Erklärung

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 entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Koblenz, den 05.05.2008

---

Sabrina Adler