

Aus der Universitätsklinik für Allgemeine, Viszeral- und
Transplantationschirurgie Tübingen

**Operative Strategien bei perihilären Cholangiokarzinomen –
Erfahrungen aus dem eigenen Patientenkollektiv der letzten
10 Jahre am Universitätsklinikum Tübingen**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

**vorgelegt von
Kiendl, Katharina**

2021

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professor Dr. S. Nadalin
2. Berichterstatter: Professor Dr. R. R. Plentz

Tag der Disputation: 21.05.2021

für meine Liebsten

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Einführung.....	1
1.2	Terminologie	1
1.3	Klassifikation	3
1.4	Epidemiologie.....	9
1.5	Risikofaktoren	12
1.6	Pathogenese	15
1.7	Klinik.....	15
1.8	Diagnostik und Tumorstaging.....	17
1.9	Therapie	19
1.9.1	Palliative Therapie	20
1.9.2	Präoperative biliäre Drainage	21
1.9.3	Operatives Vorgehen und operative Strategie	23
1.9.4	Lebertransplantation (LTx).....	27
1.9.5	Neo-/Adjuvante Chemotherapie.....	28
1.10	Fragestellung und Zielsetzung	29
2	Material und Methoden.....	30
2.1	Allgemeines zum Patientenkollektiv	30
2.2	Vorgehen bei der Datenerhebung	30
2.3	Votum der Ethikkommission	32
2.4	Charlson-Comorbidity-Index (CCI)	32
2.5	Klassifikation der American Society of Anesthesiologists (ASA)	33
2.6	Komplikationen nach Dindo/Clavien.....	34
2.7	Klassifikation nach der International Study Group of Liver Surgery (ISGLS).....	35

2.7.1	Biliäre Leckage (Bile Leakage (BL))	35
2.7.2	postoperative Blutung nach Leberresektion (post-hepatectomy haemorrhage (PHH)).....	36
2.7.3	Leberversagen nach Hepatektomie (post-hepatectomy-liver-failure (PHLF))	37
2.8	Operatives Vorgehen	38
2.9	Literaturrecherche	39
2.10	Statistische Auswertung	39
3	Ergebnisse	40
3.1	Patientenkollektiv Major-OP-Patienten.....	40
3.1.1	Übersicht	40
3.1.2	Tumorstadium TNM, V, L, Pn, G, R.....	42
3.1.3	phCCA-Klassifikation prä- vs. postoperativ.....	43
3.2	Analyse der OP-Techniken bei den Major-OP-Patienten	44
3.2.1	Wahl der OP nach Bismuth-Corlette präoperativ	44
3.2.2	R-Status.....	45
3.2.2.1	Major-OP insgesamt.....	45
3.2.2.2	R-Status in Abhängigkeit von der OP-Art	45
3.2.2.3	R-Status in Abhängigkeit vom Tumorstadium	45
3.2.2.4	R-, T-Status und Tumortyp nach Bismuth-Corlette in Bezug auf die OP-Art.....	46
3.3	Komplikationen nach Major-OP.....	47
3.3.1	Komplikationen perioperativ	47
3.3.1.1	Erneute OP (Re-OP)	47
3.3.1.2	Verstorben vor POD 30 (operative Mortalität)	47
3.3.2	Komplikationen postoperativ.....	48
3.3.2.1	ISGLS.....	48

3.3.2.2	Dindo/Clavien.....	49
3.3.2.2.1	Hauptursachen.....	49
3.3.2.2.2	höchster Grad.....	50
3.3.2.2.3	≥ Grad III	51
3.4	Follow-up.....	53
3.4.1	Status der Patienten zum Stichtag (31.12.2017)	53
3.4.2	Gesamtüberleben des gesamten Patientenkollektiv	54
3.4.3	Resektion vs. keine Resektion.....	56
3.4.4	Postoperatives Überleben nach Major-OP	58
3.4.4.1	Insgesamt.....	58
3.4.4.2	abhängig vom R-Status	59
3.4.4.3	abhängig von der OP-Art.....	60
3.4.4.4	abhängig von postoperativen Komplikationen	62
3.4.5	Rezidivfreies Überleben nach Major-OP	63
3.4.5.1	Insgesamt.....	64
3.4.5.2	abhängig vom R-Status	65
3.4.5.3	abhängig von der OP-Art.....	67
3.4.5.4	abhängig von der OP-Art bei Typ IV nach Bismuth-Corlette	69
3.4.5.5	abhängig vom T-Status	71
3.5	Prognostische Faktoren für die Mortalität – univariate Analyse.....	73
3.5.1	Alter	73
3.5.2	Geschlecht.....	74
3.5.3	BMI	75
3.5.4	CA 19-9	76
3.5.5	CCI	77
3.5.6	ASA-Klassifikation	78

3.5.7	T-Status	79
3.5.8	N-Status.....	80
3.5.9	M-Status	81
3.5.10	G-Status	82
3.5.11	L-Status.....	83
3.5.12	V-Status.....	84
3.5.13	R-Status	85
3.5.14	Pn-Status.....	86
3.5.15	Komplikationen nach Dindo/Clavien (höchster Grad).....	87
3.6	Prognostische Faktoren für die Mortalität – multivariate Analyse.....	88
4	Diskussion.....	90
4.1	Patientenkollektiv	90
4.2	Häufigkeitsverteilung der CCA-Typen	90
4.3	phCCA-Klassifikation der OP-Patienten prä- vs. postoperativ.....	91
4.4	Krankenhausaufenthalt	91
4.5	R-Status	92
4.5.1	Insgesamt	92
4.5.2	Abhängig vom T-Status und der OP-Art	93
4.6	Komplikationen.....	94
4.7	Mortalität	95
4.8	Gesamtüberleben des gesamten Patientenkollektivs.....	96
4.9	Postoperatives Überleben nach Major-OP	97
4.10	Rezidivfreies Überleben	100
4.11	Prognostische Faktoren für die Mortalität.....	102
5	Schlussfolgerungen.....	106
6	Zusammenfassung.....	108

7	Literaturverzeichnis	109
8	Erklärung zum Eigenanteil	133
9	Publikationen.....	134
10	Abkürzungsverzeichnis	135
11	Abbildungsverzeichnis.....	139
12	Tabellenverzeichnis	141
13	Anhang.....	144
13.1	Patientendaten	144
13.2	Fragebogen.....	146
14	Danksagung	147

1 Einleitung

1.1 Einführung

Das Cholangiokarzinom (CCA), ein seltener, maligner Tumor der Gallenwege, entsteht aus den epithelialen Zellen des intra- und extrahepatischen Gallengangsystems. Die frühzeitige Entwicklung von Lymphknoten- und Fernmetastasen kann als charakteristisch bezeichnet werden. Treten erste, fassbare Symptome, wie zum Beispiel Ikterus, Oberbauchschmerzen oder Gewichtsverlust auf, liegt meist bereits ein fortgeschrittenes Tumorstadium vor. Für die betroffenen Patienten stellt dies eine verheerende Diagnose dar. Trotz intensiver Forschung in den letzten Jahrzehnten stellt die radikale chirurgische Resektion nach wie vor die einzige kurative Therapieoption für lokal begrenzte CCA dar. Ausschlaggebend für die Prognose sind, laut der vorliegenden Literatur, im Wesentlichen das Ausmaß des Lymphknotenbefalls, eine mögliche Gefäßinvasion und das Erreichen einer radikalen R0-Resektion. In den vergangenen 10 Jahren konnten neue augmentative Verfahren entwickelt werden, um mehr Patienten für eine chirurgische Therapie vorzubereiten und postoperative Komplikationen zu minimieren (Seehofer and Neuhaus, 2009, Lang et al., 2014).

1.2 Terminologie

Im Allgemeinen gehört das CCA zu den gastrointestinalen Tumoren, im speziellen zu den Tumoren der Gallengänge. Das CCA wird anhand der anatomischen Lage in ein intrahepatisches (iCCA) und ein extrahepatisches CCA (eCCA) unterteilt (Bosman et al., 2010, Edge et al., 2010). Das iCCA liegt proximal, das eCCA im Bereich und distal der Bifurkation der Gallenwege (Sobin

et al., 2009). Das eCCA wird unterteilt in ein perihiläres (phCCA) und ein distales CCA (dCCA). Das phCCA wird nach seinem Erstbeschreiber Gerald Klatskin, 1965, auch als Klatskin-Tumor bezeichnet (Klatskin, 1965). Dem dCCA fehlt jeglicher Bezug zur Hepatikusgabel. Allein Typ I des phCCA hat ebenfalls keinen Bezug zur Hepatikusgabel (vgl. Abbildung 1+2 und Tabelle 1). Die Begrenzung zwischen phCCA und dCCA ist der Abgang des Ductus cysticus. Zu differenzieren von den Gallenwegstumoren sind weiterhin das Gallenblasenkarzinom und Papillentumore. Sie stellen eine eigene Entität dar und müssen auch aufgrund anderer Vorgehensweisen in der Therapie separat betrachtet werden (Sobin et al., 2009).

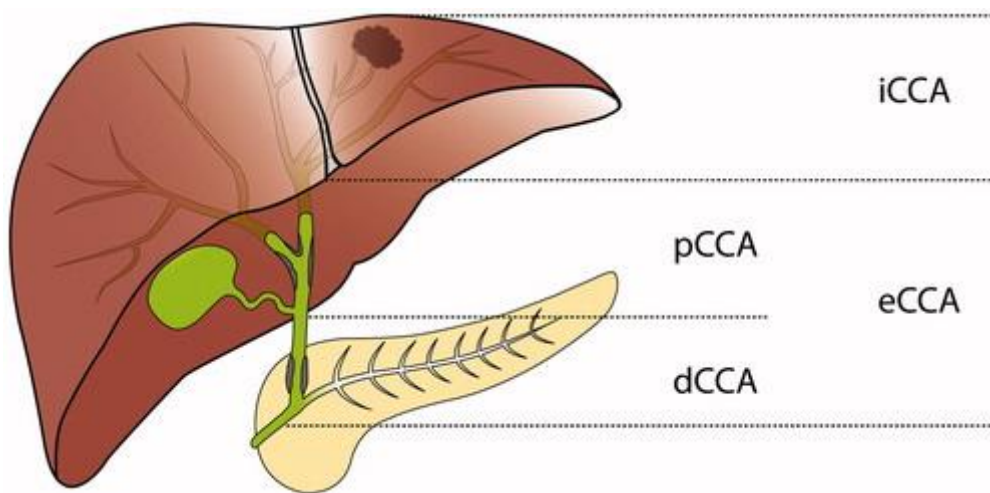


Abbildung 1: Einteilung des CCA entnommen aus (Byrling et al., 2016)
 „iCCA“: intrahepatisches Cholangiokarzinom, „eCCA“: extrahepatisches Cholangiokarzinom, „pCCA“:
 perihiläres Cholangiokarzinom, „dCCA“: distales Cholangiokarzinom

Der Klatskin-Tumor liegt im Ductus hepaticus communis und wird je nach Befall weiterer Verzweigungen des Gallengangssystems, wie des Ductus hepaticus dexter bzw. sinister, in Untertypen klassifiziert (Edge et al., 2009, Sobin et al., 2009).

1.3 Klassifikation

Für die Subklassifikation des phCCA finden verschiedene Systeme Anwendung. Für die präoperative Planung einer Resektion des phCCA wird vor allem die Einteilung nach Bismuth-Corlette verwendet. Sie ist historisch die erste Einteilung, die für das phCCA erstellt wurde. Dabei werden 4 Subtypen unterschieden (Bismuth et al., 1992, Nadalin et al., 2016) (siehe Abbildung 2 und Tabelle 1).

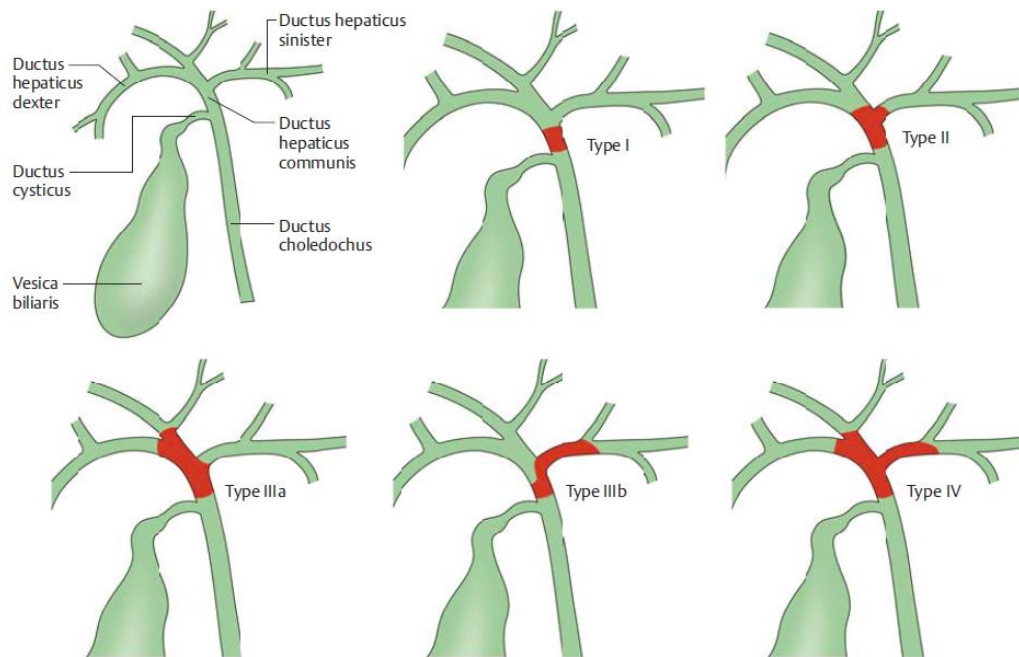


Abbildung 2: Klassifikation des phCCA nach Bismuth-Corlette entnommen aus (Nadalin et al., 2016)

Tabelle 1: Klassifikation des phCCA nach Bismuth-Corlette (Bismuth et al., 1992, Nadalin et al., 2016)

Klassifikation des phCCA nach Bismuth-Corlette	
Typ I	Ductus hepaticus communis distal der Hepatikusgabel
Typ II	Hepatikusgabel betroffen
Typ IIIa	Segmentabgang rechts betroffen
Typ IIIb	Segmentabgang links betroffen
Typ IV	sekundäre Abgänge beidseits betroffen

„phCCA“: perihiläres Cholangiokarzinom

In dieser Klassifikation fehlt die Beurteilung der Gefäßbeteiligung, des Lymphknotenbefalls, das Vorhandensein von Metastasen sowie der Leberatrophie. Außerdem erschweren anatomische Diversitäten der Gallengänge die Anwendbarkeit (DeOliveira et al., 2011, Bismuth et al., 1992, Bismuth and Corlette, 1975). Eine Resektabilitätseinschätzung und eine prognostische Vorhersage sind demnach nur begrenzt möglich (Burke et al., 1998, Plentz and Malek, 2015). Einen weiteren limitierenden Faktor in der Planung stellt generell die Beurteilung der Tumorgrenze (auch intraoperativ mittels Schnellschnittuntersuchungen) dar (Nadalin et al., 2016).

Die Einteilung des Memorial Sloan-Kettering Cancer Centers (MSKCC) nach Blumgart basiert auf der Bestimmung der Lage und Ausdehnung des Tumors innerhalb der Gallengänge, möglichem Befall der Portalvene und Atrophie der Leber. Es wird versucht die Resektabilität und somit das Outcome des Patienten einzuschätzen. Jedoch werden der Befall von Lymphknoten und der Arterie, sowie das Vorhandensein von Metastasen außer Acht gelassen. Außerdem ist diese Einteilung nach einer Single-Center-Studie entstanden, deren Vorgehensweise nicht mit anderen Zentren übereinstimmt (Jarnagin et al., 2001, Blechacz et al., 2011, DeOliveira et al., 2011, Plentz and Malek, 2015).

Die TNM-Klassifikation der Union Internationale contre le cancer (UICC) findet vor allem postoperativ Anwendung. Sie basiert auf pathologischen Ergebnissen und erlaubt Aussagen bezüglich der postoperativen Prognose und dient somit der weiteren Therapieplanung. Präoperativ kann keine Aussage bezüglich der Resektabilität getroffen werden (DeOliveira et al., 2011). Die TNM-Klassifikation stellt den Goldstandard für das Tumorstaging dar. Sie berücksichtigt Informationen über den Primärtumor (T), Lymphknotenstatus (N) und das Vorliegen von Fernmetastasen (M). Nach Beurteilung der einzelnen Faktoren kann ein entsprechendes Staging erfolgen. Im Jahre 2009 wurde die 6. Edition der TNM-Klassifikation der UICC und des American Joint Committee on Cancer (AJCC) von der überarbeiteten 7. Edition abgelöst (Sobin et al., 2011). In dieser Arbeit wird lediglich die 7. Edition inklusive Stage Grouping (siehe Tabelle 2 und 3) vorgestellt und angewandt, da sich die Studie über die Jahre 2006-2015 erstreckt. Im Jahre 2016 wurde die 7. Edition erneut überarbeitet. Änderungen

ergaben sich für die Beurteilung der regionären Lymphknoten (neu: N1: regionäre Lymphknotenmetastasen in 1-3 Lymphknoten, N2: regionäre Lymphknotenmetastasen in 4 oder mehr Lymphknoten) (Gospodarowicz et al., 2017).

Tabelle 2: TNM-Klassifikation maligner Tumoren der UICC/AJCC für das phCCA, 7. Edition 2009 (Stavrou et al., 2014, Sobin and Compton, 2010, Sobin et al., 2009)

TNM - Klassifikation der UICC/AJCC (2009), 7. Edition	
T - Primärtumor	
TX	Primärtumor nicht beurteilbar
T0	kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor beschränkt auf Gallengang; reicht bis in die Muscularis propria oder die fibromuskuläre Schicht
T2a	Tumor infiltriert das benachbarte Weichgewebe
T2b	Tumor infiltriert das benachbarte Leberparenchym
T3	Tumor infiltriert unilaterale Äste der Vena portae oder Arteria hepatica
T4	Tumor infiltriert den Hauptast der Vena portae oder bilaterale Äste, oder die Arteria hepatica communis oder Äste 2. Ordnung des Gallengangs mit Infiltration der kontralateralen Äste der Vena portae oder Arteria hepatica
N - regionäre Lymphknoten	
NX	regionäre Lymphknoten nicht beurteilbar
N0	keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	regionäre Lymphknotenmetastasen in Lymphknoten des Ductus cysticus, des Ductus choledochus, entlang der Arteria hepatica und der Vena portae
M - Fernmetastasen	
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

Tabelle 3: Stage Grouping der TNM-Klassifikation für das phCCA der UICC/AJCC, 7. Edition (Sobin et al., 2009)

Stage Grouping			
Stage 0	Tis	N0	M0
Stage I	T1	N0	M0

Stage II	T2a, T2b	N0	M0
Stage IIIA	T3	N0	M0
Stage IIIB	T1-3	N1	M0
Stage IVA	T4	N0, N1	M0
Stage IVB	TX-T4	NX-N1	M1

„T“: Primärtumor, „N“: Lymphknoten, „M“: Metastasen, „Tis“: Carcinoma in situ

Die histopathologische Erfassung des Differenzierungsgrades des Tumors verdeutlicht das Ausmaß, wie ähnlich das Tumorgewebe dem Ausgangsgewebe ist. Die Bestimmung des Malignitätsgrads des Tumorgewebes ist dadurch möglich (Schüle et al., 2014) (siehe Tabelle 4).

Tabelle 4: Differenzierungsgrad G des Tumorgewebes (Sobin et al., 2009)

G - Differenzierungsgrad des Tumorgewebes	
GX	Differenzierungsgrad nicht beurteilbar
G1	gut differenziert
G2	mäßig differenziert
G3	schlecht differenziert
G4	undifferenziert

Die Deskriptoren L und V sind fakultativ und dienen der Beschreibung des Vordringens des Tumors in die Lymphgefäße und Venen (Wittekind and Oberschmid, 2010b) (siehe Tabelle 5).

Tabelle 5: Optionale Parameter L und V zur Tumorbeschreibung (Sobin et al., 2009)

L - Invasion in Lymphgefäße	
LX	Invasion nicht beurteilbar
L0	keine Invasion
L1	Invasion
V - Invasion in Venen	
VX	Invasion nicht beurteilbar
V0	keine Invasion
V1	mikroskopische Invasion in Venen
V2	makroskopische Invasion in Venen

Der Resektionsstatus R, beziehungsweise das Vorhandensein von Resttumor postoperativ, lässt sich anhand Tabelle 6 beurteilen (Sobin et al., 2011). Angestrebt wird ein R0-Status.

Tabelle 6: Resektionsstatus R (Sobin et al., 2009)

R - Resektionsstatus	
RX	Vorhandensein von Resttumor nicht beurteilbar
R0	kein Resttumor
R1	mikroskopisch nachweisbare Tumorreste
R2	makroskopisch nachweisbare Tumorreste

Die Klassifikation der perineuralen Invasion (Pn) erfolgt anhand Tabelle 7 (Sobin et al., 2009). Die Pn stellt einen prognostischen Faktor der TNM-Klassifikation dar. Bei vorhandener Invasion der Perineuralscheide wird die R0-Resektion des Tumors erschwert und es kommt somit oft zu Rezidiven (Murakawa et al., 2004, Kawasaki et al., 2003, Nakeeb et al., 2002, Tsao et al., 2000).

Tabelle 7: Perineurale Invasion Pn (Sobin et al., 2009)

Pn - Perineurale Invasion	
PnX	perineurale Invasion nicht beurteilbar
Pn0	keine perineurale Invasion
Pn1	perineurale Invasion

Die das phCCA betreffenden entscheidenden Unterschiede der 6. und der 7. Edition sind wie folgt:

- Die 7. Edition enthält kein MX (Fernmetastasen nicht beurteilbar) mehr, da die Einstufung in der Vergangenheit zu Fehleinschätzungen geführt hat. Der Status MX hatte zur Folge, dass ein Patient unbeabsichtigt nicht bei Krebsregistern gelistet wurde, da Krebsregister keinen Fall aufführen, wenn Fernmetastasen nicht beurteilt werden können. Der Patient bleibt nun, sofern klinisch untersucht und keine klinischen Anzeichen für Fernmetastasen vorliegen, M0, solange das Gegenteil nicht bewiesen wird (Wittekind, 2010, Sobin and Compton, 2010, Sobin et al., 2009).

- Für die iCCA, in der 6. Edition noch bei den hepatozellulären Karzinomen mitinbegriffen, wurde eine eigene Klassifikation erstellt (Sobin and Compton, 2010, Sobin et al., 2009).
- PhCCA und dCCA werden in der 7. Edition getrennt voneinander klassifiziert. Die Grenze zwischen dCCA und phCCA bildet die Einmündung des Ductus cysticus in den Ductus choledochus (Sobin and Compton, 2010, Wittekind, 2010, Wiltberger et al., 2016, Sobin et al., 2009).
- Neuaufnahme des bisher im Anhang vermerkten, optional zu erhebendem Merkmal: perineurale Invasion (Pn) (siehe Tabelle 7). Es beschreibt den histologischen Nachweis der Invasion der regionalen Nerven (Sobin et al., 2009). Dieser kann bei einigen Tumorarten als prognostischer Faktor herangezogen werden (Wittekind and Oberschmid, 2010b, Liebig et al., 2009).

In der Literatur konnten bisher einige Faktoren, die Auswirkungen auf das Gesamtüberleben haben, identifiziert werden.

Folgende Faktoren führen zu einem reduzierten Gesamtüberleben:

- \geq R1-Status
- \geq T3-Status
- N1-Status
- Pn1-Status
- M1-Status (Juntermanns et al., 2016, Nuzzo et al., 2012)
- \geq G2-Status (Vern-Gross et al., 2011, Nuzzo et al., 2012)

Der Versuch eine einfache und umfassende Klassifikation zu erstellen wurde durch die European Hepato-Pancreato-Biliary Association (EHPBA) unternommen. Sie berücksichtigt sowohl prä-, intra-, als auch postoperative Informationen:

- Größe des Tumors
- Tumorausdehnung im Ductus hepaticus communis

- Gefäßinfiltration (A. hepatica, Pfortader)
- Lymphknotenbefall
- Metastasen
- postoperatives Lebervolumen
- weitere Lebererkrankungen (z.B. Fibrose, primär sklerosierende Cholangitis (PSC))

Aufgrund der Komplexität des Systems wird sie jedoch nicht weltweit genutzt (Plentz and Malek, 2015, DeOliveira et al., 2011).

Trotz der Vielzahl an Klassifizierungssystemen erfüllt bisher keines die Anforderungen, die es für die Resektabilitätseinschätzung, die Therapieplanung und die Stellung einer Prognose gleichermaßen bedarf (Blechacz et al., 2011, DeOliveira et al., 2011).

In dieser Arbeit findet präoperativ die Klassifikation nach Bismuth-Corlette als anatomische Richtlinie zur Planung des chirurgischen Vorgehens und postoperativ die TNM-Klassifikation als prognostisches Mittel und zur weiteren Therapieplanung Anwendung.

1.4 Epidemiologie

Das CCA stellt mit einer Häufigkeit von $\leq 3\%$ eine seltene Krebserkrankung dar (Bosman et al., 2010, Vauthey and Blumgart, 1994). Es ist der zweithäufigste primäre Lebertumor nach dem hepatozellulären Karzinom (HCC) (Rizvi and Gores, 2013). Laut Literatur ist das iCCA mit 8% die seltenste der 3 Unterformen des CCA. Häufiger tritt das dCCA mit 42% und am häufigsten das phCCA mit 50% auf (DeOliveira et al., 2007).

laut Literatur

UKT 2006 - 2015 n = 414

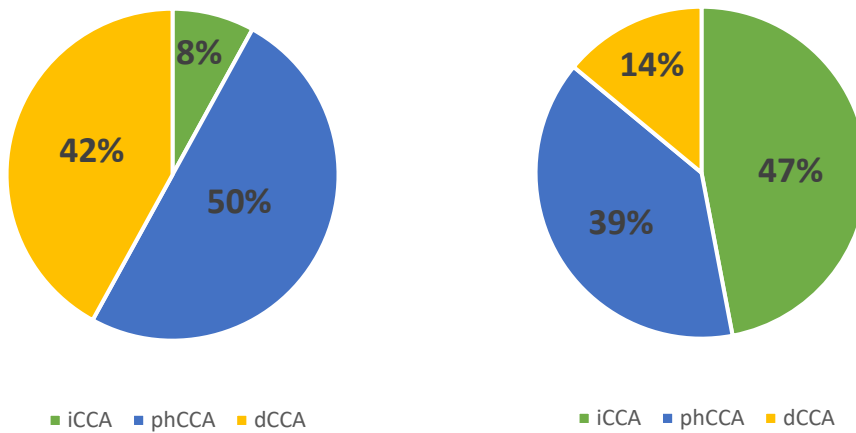


Abbildung 3: Häufigkeitsverteilung phCCA (DeOliveira et al., 2007)

Die Verteilung der Häufigkeiten am Universitätsklinikum Tübingen (UKT) zeigt als Referenzzentrum jedoch ein anderes Bild. Im Zeitraum von 2006-2015 ergab sich innerhalb der Vorstellungen im Tumorboard des Zentrums für Gastrointestinale Onkologie (ZGO) am UKT mit der Erstdiagnose der entsprechenden Erkrankung (keine Rezidive) inklusive Resektion/Exploration/Palliation die in Abbildung 3 erkennbare Verteilung.

Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei ca. 65-70 Jahren (Akashi et al., 2018). Bei Erkrankung jüngerer Patienten im 20.-30. Lebensjahr liegt häufig eine PSC vor (Tannapfel and Wittekind, 2001, Hamilton and Aaltonen, 2000). Vorrangig betroffen sind Männer (Shin et al., 2010, Rizvi et al., 2018). In der Inzidenz zeigen sich deutliche geographische Unterschiede (vgl. Abbildung 4).

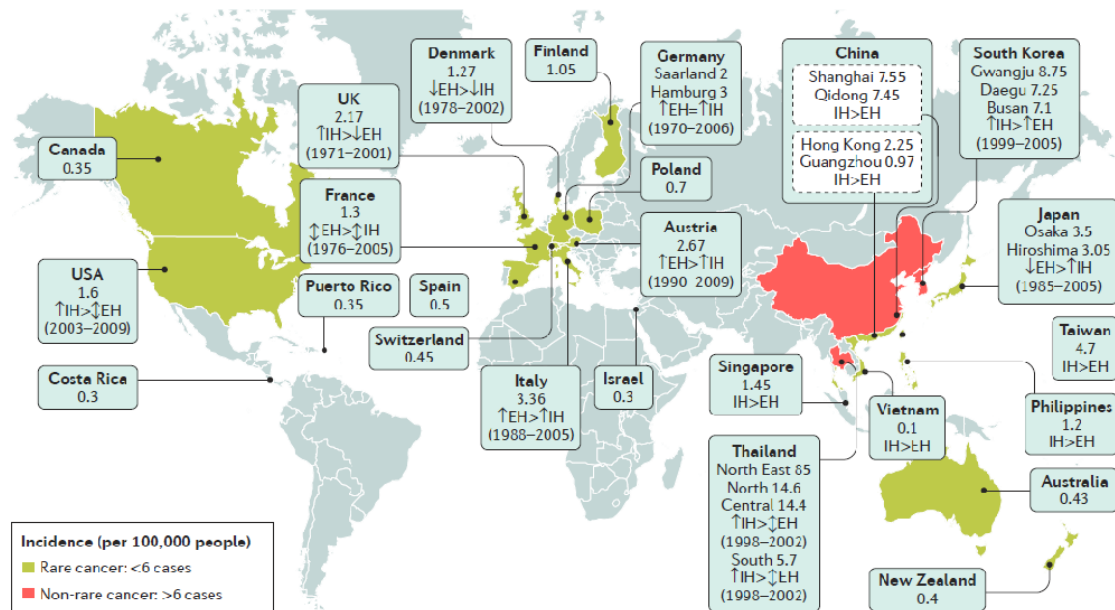


Figure 1 | Worldwide incidence of CCA. Worldwide incidence (cases per 100,000) of cholangiocarcinoma (CCA)^{15,30}. Data refer to the period 1971–2009. Green colour identifies countries with lower incidence (<6 per 100,000 cases, rare cancer), whereas pink colour indicates countries in which CCA is not a rare cancer (>6 per 100,000 cases). Diagnoses have been classified according to international classification of disease (ICD) codes (ICD-O-1, ICD-O-2, ICD-O-3, ICD-10, ICD-V9, ICD-V10, ICD-O). When available, the more incident form (intrahepatic (IH) versus extrahepatic (EH) CCA) and the temporal trend of incidence (↑ increasing trend; ↓ stable trend; ↓ decreasing trend) have been reported.

Abbildung 4: Überblick über die weltweite Inzidenz von CCA entnommen aus (Banales et al., 2016)

In hochendemischen Gebieten, zu denen vor allem Ostasien (u.a. Thailand, China, Vietnam, Korea, Taiwan) zählt, wird das CCA vorrangig durch parasitäre Befall durch Leberegel (z.B. *Opistorchis viverrini*, *Chlonorchis sinensis*) ausgelöst (Watanapa and Watanapa, 2002, Shin et al., 2010).

Durch fehlerhafte Klassifikation von iCCA und eCCA konnten internationale Tumorregister nur ungenaue Inzidenzraten erstellen (Albert et al., 2015). Oft werden in Statistiken alle Krebserkrankungen des biliären Systems zusammengefasst, wodurch eine genaue Verteilung schwer zu erfassen ist (Wittekind and Oberschmid, 2010a). So lag laut dem „Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016“ des Robert-Koch-Instituts die Erkrankungsrate für Gallenblasen- und Gallenwegskarzinome im Jahr 2013 im Schnitt bei 3,6/100.000 (Barnes et al., 2016).

1.5 Risikofaktoren

Auch wenn ca. 70% der CCA ohne erkennbare Risikofaktoren auftreten, kommen für die Entstehung eines CCA verschiedene Ursachen in Frage (Tyson and El-Serag, 2011, Khan et al., 2005, Adenugba et al., 2009, Blechacz et al., 2011, Claessen et al., 2009). Infektionen, chronische Entzündungen und Autoimmunerkrankungen spielen dabei eine wichtige Rolle (vgl. Tabelle 8).

Mögliche Ursachen:

- Primäre sklerosierende Cholangitis (PSC)
Die PSC, eine Autoimmunerkrankung, gilt, mit und ohne ulzerative Colitis, in den westlichen Ländern als Präkanzerose und als Hauptrisikofaktor für Gallenwegskarzinome (Weismüller and Strassburg, 2016, Boberg and Lind, 2011, Ehlken and Schramm, 2013, Gores, 2000). Das Lebenszeitrisiko für das Auftreten von CCA unter PSC liegt bei 6-36% (Chalasanani et al., 2000, Bergquist et al., 2002, Boberg et al., 2002, Burak et al., 2004, Claessen et al., 2009). Durch PSC entstehen vor allem Karzinome im Bereich des Hilus (phCCA) (Ehlken and Schramm, 2013).
- IgG4-assoziierte sklerosierende Cholangitis (ISC)
Die ISC stellt die Manifestation der IgG4-assoziierten Erkrankung in den Gallenwegen dar (Cargill et al., 2017).
- Cholestase
Chronische Entzündungen, sowie Obstruktion der Gallengänge, begünstigen die Entstehung eines phCCA. Patienten mit Entzündungen des Gallengangsystems weisen erhöhte Werte von Oxysterol, einem Abbauprodukt von Cholesterin, auf. Durch eine Obstruktion sind die Gallengänge der Wirkung der Gallebestandteile, die die Karzinogenese begünstigen, länger ausgesetzt. Ausgehend von einer Hyperplasie des Gewebes kann über das Zwischenstadium der Dysplasie das Karzinom entstehen (Braconi and Patel, 2010, Yoon et al., 2004).

- Infektion durch Leberegel (Opistorchiida)
Durch das Eindringen von Leberegeln in die Gallengänge wird das Epithel verletzt. Ausgelöst durch die Freisetzung von Toxinen wird eine Immunantwort in Gang gesetzt. Maßgeblich ist dabei der Nachweis von Antigenen gegen Opistorchiida, einer Ordnung der Trematoden (Saijuntha et al., 2007, Braconi and Patel, 2010). Der parasitäre Befall verstärkt die Mutagenität und kann eine DNA-Schädigung zur Folge haben (Braconi and Patel, 2010). Vor allem in Südostasien ist der Leberegel häufig Verursacher von Schäden (Friman, 2011). *Opistorchis viverini* und *Chlonorchis sinensis* zählen zu den humanpathogenen Vertretern und wurden von der International Agency for Research on Cancer (IARC) als kanzerogen eingestuft (Watanapa and Watanapa, 2002, Humans, 2012).
- Intraduktale papilläre Neoplasien der Gallenwege (IPNB)
IPNB gelten als Vorläuferläsionen des phCCA. Dazu zählen auch die biliären Papillome, sowie die Papillomatose (Schlitter et al., 2013, Bosman et al., 2010).

Die Diagnose phCCA wird häufig erst spät gestellt. Durch frühzeitigeres Erkennen der Erkrankung könnten die Heilungschancen deutlich verbessert werden. Aufgrund der Seltenheit der Krankheit ist eine regelmäßige Vorsorgeuntersuchung jedoch nicht indiziert (Albert et al., 2015).

Tabelle 8: Risikofaktoren für das Entstehen eines CCA (Welzel et al., 2007b, Welzel et al., 2007a, Rustagi and Dasanu, 2012, Welzel et al., 2011, Albert et al., 2015, Palmer and Patel, 2012, Juntermanns et al., 2010, Lazaridis and Gores, Shaib and El-Serag, 2004, Tyson and El-Serag, 2011, Khan et al., 2002, Schlitter et al., 2013)

Risikofaktoren für CCA
allgemein
Alter ≥ 65
männliches Geschlecht
Leberegel
<i>Opistorchis viverini</i> , <i>Chlonorchis sinensis</i>
Gallenwegs-Erkrankungen
PSC

Cholangiozysten, einschließlich der Caroli-Krankheit

Hepatikolithiasis

Gallengangsadenom

Cholelithiasis

IPNB (biliäre Papillome/Papillomatose)

Leber-Erkrankungen

Hepatitis C

Zirrhose

Polyzystische Lebererkrankungen

Hepatalithiasis

Nicht-alkoholische Fettlebererkrankung (NAFLD)

andere Erkrankungen

HIV

Lynch Syndrom

Entzündliche Darmerkrankungen

Diabetes mellitus Typ 2

Chronischer Alkohol- und Nikotinkonsum

Thorotrast

Toxische Belastung (Asbest, Nitrosamine, Radon, Dioxin, Vinylchlorid)

Gallengangs-/enterische Drainage

„CCA“: Cholangiokarzinom, „IPNB“: Intraduktale papilläre Neoplasien der Gallenwege, „PSC“: primär sklerosierende Cholangitis, „HIV“: Human Immunodeficiency Virus

Außerdem besteht der Verdacht, dass durch genetischen Polymorphismus, der die Verarbeitung von Umweltschadstoffen (Xenobiotika) in der Leber (Detoxifikation) verändert, die Entstehung eines CCA gefördert wird (Albert et al., 2015, Seehofer and Neuhaus, 2009).

In Europa und den USA zählen vor allem PSC und Gallengangszysten, in Asien hingegen Hepatalithiasis und die Infektion mit Leberegeln zu den Hauptrisikofaktoren für die Entstehung eines Karzinoms (Lazaridis and Gores, Rustagi and Dasanu, 2012).

1.6 Pathogenese

Das phCCA, meist ein Adenokarzinom, zeichnet sich durch sein periduktales, intraduktales oder massebildendes Wachstumsmuster aus (Gatto and Alvaro, 2010, Cidon, 2016, Yamasaki, 2003). Das Einwachsen in die Leber oder andere umliegende anatomische Strukturen ist ebenfalls möglich (Radtke and Konigsrainer, 2016).

Weitere Punkte der Pathogenese:

- Veränderungen der DNA, die durch Fehler der Reparaturmechanismen begünstigt werden (Braconi and Patel, 2010)
- Unterdrückte Tumorsuppressorgene (u.a. p53, APC, Smad-4, bcl-2 und p16) (Khan et al., 2002, Braconi and Patel, 2010)
- Verstärkte Angiogenese, bedingt durch erhöhte Werte von Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF), Cyclooxygenase-2 (COX-2) und Transforming Growth Factor (TGF) fördert das Wachstum des CCA (Braconi and Patel, 2010).
- Zellproliferation, die durch Ausschüttung von Zytokinen und Wachstumsfaktoren verursacht wird. Dazu zählen u.a.: IL-6, IL-1, HGF, TGF- α , TNF- α , EGF, cerbB-2, heterogenes Immunglobulin A (IgA) und der Leukozyten inhibierende Faktor (LIF) (Braconi and Patel, 2010).
- Mutation von Onkogenen (u.a. K-ras, c-myc, c-erbB-2 und c-neu) (Khan et al., 2002)

1.7 Klinik

Die klinische Manifestation eines phCCA zeigt sich üblicherweise erst spät in Symptomen wie Juckreiz, abdominalen Schmerzen und Übelkeit. Abgeschlagenheit, heller Stuhl, sowie dunkler Urin können ebenfalls, in Folge

mechanisch-obstruktiver Cholestase durch den Tumor, Anzeichen für die Erkrankung sein. Als Leitsymptom ist der „schmerzlose Ikterus“ zu nennen (Saxena et al., 2011, Seehofer and Neuhaus, 2009, Khan et al., 2002, Zollner et al., 2007). Vor allem bei Schmerzlosigkeit besteht der Verdacht auf ein Karzinom (Lersch and Classen, 1997). B-symptomatisch ist auf Nachtschweiß, Fieber und unbeabsichtigten Gewichtsverlust zu achten (Nakeeb et al., 1996). Je nach Lage und Größe des Tumors weisen die Patienten Symptome unterschiedlicher Ausprägungen auf. Umfassende diagnostische Maßnahmen sind, auch um mögliche Differentialdiagnosen (vgl. Tabelle 9) abzuklären, zu treffen. Sogenannte Klatskin-Mimicking-Lesions, die ein phCCA imitieren und schwer zu differenzieren sind, verleiten zur Diagnose eines phCCA. Erst die histologische Untersuchung gibt letztendlich Aufschluss über die genaue Diagnose (Knoefel et al., 2003).

Tabelle 9: Differentialdiagnosen des phCCA (Bechtler and Jakobs, 2016, Wietzke-Braun et al., 2014, Andre et al., 1996, Lauffer et al., 1998, Coletta et al., 2014, Lin et al., 2015, Menias et al., 2008, Petersen, 2008, Inal et al., 2000, Zaydfudim et al., 2015, Hoffmann and Schemmer, 2017, Gubler, 2013, Seehofer and Neuhaus, 2009, Barbier et al., 2014, Jakobs and Riemann, 1999)

Differentialdiagnosen

iatrogene Gallengangsverletzungen (z.B. intraoperativ)

entzündliches Geschehen (z.B. chronische Pankreatitis, Cholezystitis)

PSC

sekundär sklerosierende Cholangitis

Vaskulitis

Choledochuszysten

Choledocholithiasis

IgG4-positive Autoimmunpankreatitis

IgG4-assoziierte sklerosierende Cholangitis

primär extranodales Non-Hodgkin Lymphom

Metastasen anderer Primärtumore

Mirizzi Syndrom

hepatozelluläres Karzinom

Pankreaskarzinom

Gallenblasenkarzinom

Sarkoidose

1.8 Diagnostik und Tumorstaging

Bei einem Zufallsbefund oder symptomatischer Auffälligkeit eines Patienten beginnt der Prozess der Diagnosefindung, auch unter Berücksichtigung potentieller Differentialdiagnosen.

Ausgangspunkt ist eine umfassende Anamnese. Neben den in Kapitel 1.7 Klinik genannten Symptomen, sollte dabei auch auf Risikofaktoren und auf die B-Symptomatik geachtet werden.

Es folgt die körperliche Untersuchung. Dabei auffällig ist meist der schmerzlose Ikterus (Seehofer and Neuhaus, 2009). Des Weiteren kann das Courvoisier-Zeichen durch eine palpable schmerzfreie Gallenblase auffallen. Durch Aszites oder Umgehungskreisläufe, entstanden durch eine Thrombose der Portalvenen, können auch Zeichen einer portalen Hypertension sichtbar werden (Denzer and Rösch, 2012). Ergebnisse der Blutuntersuchung sind nicht spezifisch, sondern weisen lediglich auf eine Erkrankung hin. Außerdem kann der Krankheitsverlauf überwacht werden.

Folgende Parameter sind zu beachten:

- Cholestaseparameter: wichtige Faktoren für die Sicherung der Leberfunktionen (Gefahr des Leberversagens nach Hepatektomie (post-hepatectomy liver failure (PHLF)) (eine Erhöhung ist teils auch im Zuge einer tumorunabhängigen Cholestase oder z.B. auch in der Schwangerschaft oder bei Wachstumsprozessen möglich)
 - γ -Glutamyltransferase (γ -GT); Normwert: < 60U/l (Zollner et al., 2007, Schneider et al., 2016, Wucherpfennig et al., 2020)

- alkalische Phosphatase (AP); Normwert: 40-130U/l (Zollner et al., 2007, Schneider et al., 2016, Goltz et al., 2009)
- Gesamt-Bilirubin; Normwert 0,1-1mg/dl (Schneider et al., 2016, Goltz et al., 2009)
- Entzündungsparameter (z.B. Leukozyten, C-reaktives Protein) deuten meist auf eine Cholangitis hin (Schneider et al., 2016)
- Tumormarker: Carbohydrate-Antigen 19-9 (CA 19-9) und Carcinoembryonale Antigen (CEA) können auch durch Cholestase, andere Malignitäten oder Leberschäden erhöht sein (Khan et al., 2002, Denzer and Rösch, 2012, Juntermanns et al., 2010). Ein progredient ansteigender Wert des CA 19-9 von > 100U/ml erhöht jedoch die Wahrscheinlichkeit eines CCA (Patel et al., 2000). Der physiologische Normbereich liegt bei < 37U/ml.

Oft wird bei Patienten mit Schmerzen im Abdomen oder unspezifischen Symptomen ein Tumor erst durch die Bildgebung diagnostiziert. Primär wird das Abdomen sonographisch mittels Ultraschall untersucht (Bechtler and Jakobs, 2016). Auffällig erweiterte intrahepatische Gallengänge geben Hinweis auf eine Obstruktion. Der Tumor als Raumforderung ist aufgrund seines longitudinalen Wachstums entlang der Gallengänge eher selten erkennbar (Denzer and Rösch, 2012).

Eine farbkodierte Dopplersonographie dient der Darstellung von tumorinfiltrierten Lebergefäßen. Außerdem hilfreich zur Darstellung malignen Gewebes kann eine Abdomensonographie nach Gabe von Kontrastmittel (KM) sein. Ergänzend ist eine Feinnadelpunktion zur Gewinnung zytologischer Ergebnisse möglich (Schneider et al., 2016). Diese wird jedoch wegen der Gefahr der Tumorzell dissemination nicht empfohlen (Heimbach et al., 2011). Die Magnetresonanztomographie (MRT) mit Magnetresonanz-Cholangiopankreatikographie (MRCP) ist das Mittel der Wahl zur Darstellung des Gallengangssystems (Denzer and Rösch, 2012). Zur Einschätzung der luminalen Ausbreitung des Tumors können neben der MRCP auch eine endoskopisch

retrograde Cholangiopankreatikographie (ERCP) oder eine perkutane transhepatische Cholangiographie (PTC) durchgeführt werden (Lee et al., 2006). Die nichtinvasive MRCP übertrifft hinsichtlich der Sensitivität (96%) und Spezifität (85%) bezüglich der Unterscheidung zwischen CCA und gutartigen Tumoren die invasive ERCP (Sensitivität 80%, Spezifität 75%) (Ashok, 2007). Um zytologische Proben durch Bürstenzytologie oder eine Biopsie zu entnehmen eignen sich sowohl die ERCP als auch die PTC. Die Sensitivität der Zytologie und der Biopsie liegt bei 40-70%. Malignität kann durch ein negatives Ergebnis nicht ausgeschlossen werden. Durch Einbringung eines Stents besteht bei den invasiven Verfahren auch eine therapeutische Möglichkeit zur Gallenwegsentlastung (perkutane transhepatische Cholangiodrainage (PTCD)) (Schulz, 2008) (vgl. Kapitel 1.9.2 Präoperative biliäre Drainage).

Durch die Kombination einer Cholangiographie und einer CT-Angiographie konnten gute Ergebnisse hinsichtlich der Darstellung der Tumorausbreitung und dementsprechend der Einschätzung der Resektabilität erreicht werden (Yu et al., 2010). Weitere Verfahren für die Diagnostik und das Staging stellen der endoskopische Ultraschall (EUS) und die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) dar (Wijaya and Abdullah, 2011).

Für das Tumorstaging werden Tumorgröße, Invasion der Gefäße, lymphogene und hämatogene Metastasierung mittels Computertomographie (CT) des Abdomens erhoben. Durch KM-Gabe kann bei ausreichender Größe ein Tumor nachgewiesen werden (Denzer and Rösch, 2012). Zur Abklärung von Metastasen ist außerdem ein CT des Thorax indiziert (Poruk et al., 2015).

1.9 Therapie

Nach abgeschlossener Diagnostik und Tumorstaging werden die möglichen Therapieoptionen in einer interdisziplinären Versammlung, dem sogenannten Tumorboard, besprochen (Siess, 2003).

Je nach Stadium kommen verschiedene Vorgehensweisen in Frage:

- Palliativ
- Resektion (+/- adjuvante Therapie)
- Neoadjuvante Therapie und Resektion (+/- adjuvante Therapie)
- Lebertransplantation

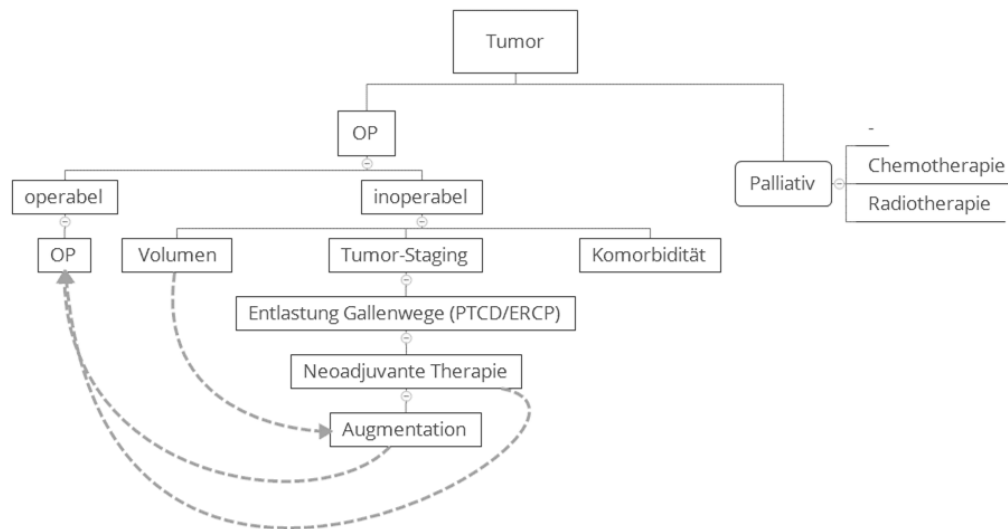


Abbildung 5: Therapiealgorithmus Universitätsklinikum Tübingen
 „OP“: Operation, „PTCD“: perkutane transhepatische Cholangiodrainage, „ERCP“: endoskopisch retrograde Cholangiopankreatikographie

Abbildung 5 zeigt die verschiedenen Optionen beziehungsweise Vorgehen bei der Diagnose „phCCA“ am UKT. Neben dem Stadium und dem Allgemeinzustand müssen auch die Wünsche des Patienten berücksichtigt werden (Lau and Lau, 2012).

1.9.1 Palliative Therapie

Zeigt sich ein Tumor präoperativ oder bei der Exploration als irresektabel, können tumorabhängige Komplikationen behandelt werden. Dadurch können eine Verlängerung des mittleren Überlebens, eine Verbesserung der Lebensqualität und der Drainage erreicht werden (Baron, Sprinzl et al., 2006). Das mittlere Überleben bei Irresektabilität liegt bei < 1 Jahr (Seehofer and Neuhaus, 2009).

1) Entlastung der Gallenwege

Zur Entlastung der Gallenwege kann entweder endoskopisch oder perkutan ein Stent eingebracht werden. In Frage kommen dafür Plastik-

oder Metallstents (Lau and Lau, 2012). Bei geplanter Chemotherapie kann durch die Drainage das erhöhte Bilirubin gesenkt werden, da diese bei stark erhöhten Werten keine Behandlungsmöglichkeit darstellt (Gubler, 2013).

2) Chemotherapie

Die Kombination von Cisplatin und Gemcitabin ist derzeit die Therapie der ersten Wahl und kann sich positiv auf das Überleben auswirken (Valle et al., 2010, Gubler, 2013, Vogel et al., 2017).

3) Lokale ablativ Therapie

- photodynamische Therapie (PDT)
- Brachytherapie

Vielversprechende Ergebnisse konnten durch PDT in Kombination eines Stents erzielt werden (Baron, Cheon et al., 2012, Witzigmann et al., 2006, Gubler, 2013). Intraluminale Brachytherapie nach perkutaner Stentinsertion konnte in kleinen Studien gute Erfolge hinsichtlich der Lebenserwartung und der symptomfreien Zeit verbuchen (Válek et al., 2007).

4) Radiotherapie (RT)

Der Nutzen palliativer RT bleibt umstritten (Shinohara et al., 2009). Verschiedene Studien weisen Ergebnisse bezüglich des mittleren Gesamtüberlebens zwischen 7-12 Monaten auf (Ben-David et al., 2006, Crane et al., 2002, Brunner and Seufferlein, 2016).

1.9.2 Präoperative biliäre Drainage

Zur Entlastung der Gallengänge bei obstruktivem Ikterus und/oder bestehender Cholangitis werden präoperativ verschiedene Formen der präoperativen Entlastung zum Erhalt der Leberfunktion eingesetzt (Hameed et al., 2016):

- endoskopisch
 - Pro: physiologisch, kein Verlust von Gallenflüssigkeit (Paik et al., 2014)

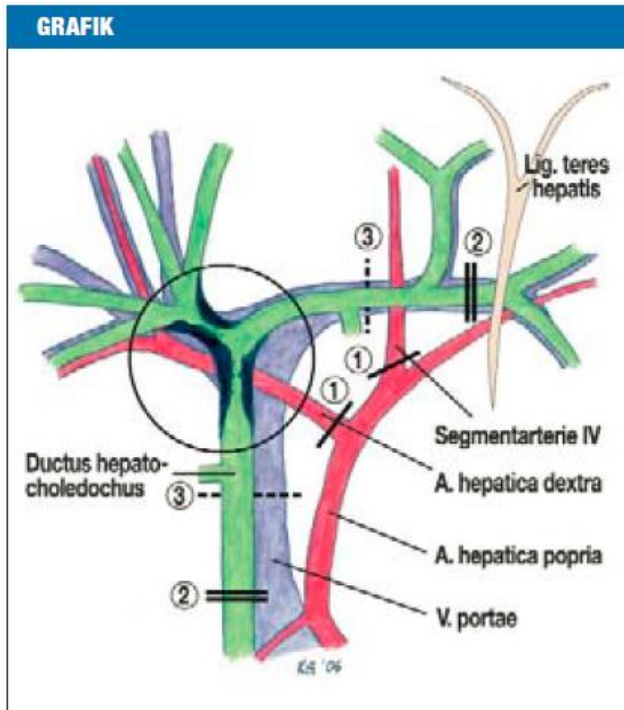
- Kontra: Tumorzell dissemination (geringer als bei perkutan) (Hirano et al., 2014), Verschluss der Drainage (Kawakami et al., 2011b), regelmäßiger Wechsel (Vogel et al., 2017), aufsteigende Cholangitis (Maeda et al., 2019, Hameed et al., 2016, Kawakami et al., 2011b) Pankreatitis (Hameed et al., 2016, Kawakami et al., 2011b), keine Überprüfung der Gallenflüssigkeit (Farbe und Menge) (Kawakami et al., 2011b)
- perkutan
 - Pro: spülbar, Überprüfung der Gallenflüssigkeit (Farbe und Menge) (Kawakami et al., 2011b), Informationen über Tumorausdehnung in den Gallengängen (Paik et al., 2014)
 - Kontra: Tumorzell dissemination (Maeda et al., 2019, Takahashi et al., 2010, Hameed et al., 2016, Hirano et al., 2014), Thrombose durch iatrogene Gefäßverletzung (Hirano et al., 2014), Verletzung des Leberparenchyms (Paik et al., 2014), Verlust von Gallenflüssigkeit (Störung des enterohepatischen Kreislaufs/Wasser-Elektrolyt-Haushalts) (Ba et al., 2020)
- endoskopisch nasobiliär
 - Pro: spülbar (Hameed et al., 2016), Überprüfung der Gallenflüssigkeit (Farbe und Menge) (Kawakami et al., 2011b, Hameed et al., 2016), minimalinvasiv, keine Tumorzell dissemination (Arakura et al., 2009)
 - Kontra: nasopharyngeale Irritationen, Unkomfortabilität (Maeda et al., 2019), Dislokationsgefahr (Kawakami et al., 2011b), weniger effektiv bei weit fortgeschrittenem Tumorstadium (Paik et al., 2014), Verlust von Gallenflüssigkeit (Störung des enterohepatischen Kreislaufs/Wasser-Elektrolyt-Haushalts) (Kawakami et al., 2011a, Ba et al., 2020)

1.9.3 Operatives Vorgehen und operative Strategie

Die vollständige Resektion des Tumors mit negativen Schnitträndern stellt die einzige kurative Therapie dar (Seehofer et al., 2012). Präoperativ wird anhand der Einteilung nach Bismuth-Corlette eine Resektionsstrategie erarbeitet (vgl. exemplarisch Abbildung 6). Ein weniger radikales Vorgehen hat sich in der Vergangenheit mit schlechten 5-Jahres-Überlebensraten von < 20% als nicht sinnvoll erwiesen (Nadalin et al., 2016). Ziel muss es sein, den R0-Status, den wichtigsten prognostischen Faktor, zu erreichen, um dem Patienten die bestmöglichen Überlebenschancen zu bieten. Dabei können 5-Jahres-Überlebensraten von 10-40% erreicht werden (Soares et al., 2014, Rahnama-Azar et al., 2020).

Die Grundlagen der radikalen Resektion sind wie folgt:

- Erweiterte Gallengangsresektion mit Resektion von Leberanteilen (Hemihepatektomie bei Bismuth-Corlette Typ I-II/Trisektionektomie bei Bismuth-Corlette Typ III-IV)
- Lokoregionäre Lymphadenektomie am Ligamentum hepatoduodenale entlang der Arteria hepatica bis zum Truncus coeliacus der Vena portae bis nach retropankreatisch
- Resektion der Pfortadergabel, falls infiltriert, mit direkter Rekonstruktion mit/ohne Gefäßinterponaten (Capobianco et al., 2018)
- Gegebenenfalls, im Fall einer Tumorausdehnung nach distal, zusätzliche Duodenocephalopankreatektomie (Jonas et al., 2001, Nagino et al., 2010, Ebata et al., 2012, Capobianco et al., 2018, Ladurner et al., 2002, Seehofer et al., 2012)



Dissektionsausmaß im Leberhilus bei rechtsseitiger Trisegmentektomie. ① die A. hepatica dextra und die Arterie zu Segment IV werden durchtrennt. ② der Ductus choledochus wird suprapankreatisch und der linke Ductus hepaticus in der Umbilikalfissur im Bereich der Aufzweigung zu den Segmenten 2 und 3 abgesetzt. ③ durch die Resektion der Pfortadergabel wird ein größerer Sicherheitsabstand zum Tumor erreicht. Die Autoren danken ihrer Kollegin Frau Dr. Gumpff für die Anfertigung der Grafik.

Abbildung 6: Dissektionsausmaß bei Trisegmentektomie rechts entnommen aus (Witzigmann et al., 2008)
 „A.“: Arteria, „V.“: Vena, „Lig.“: Ligamentum

Während der Resektion gestaltet sich die Differenzierung von Tumor und entzündetem Gewebe als schwierig. Das Risiko einer R1-Resektion bleibt somit bestehen (Seehofer and Neuhaus, 2009, Nadalin et al., 2016). Das periduktale Wachstum erschwert bei unklar abzugrenzendem Tumor zusätzlich die Resektion (Colombari and Tsui, 1995). Bei erweiterter Leberresektion mit Sicherheitsabstand von ca. 1cm muss des Weiteren das postoperative Restlebertvolumen (RLV) berücksichtigt werden, um einem postoperativen Leberversagen vorzubeugen (Seehofer and Neuhaus, 2009).

Für eine erfolgreiche Resektion muss die Leber demnach bestimmten Anforderungen entsprechen:

- Rest-Leber-Volumen (RLV)

Bei zu geringem RLV besteht die Gefahr des postoperativen Leberversagens (post hepatectomy liver failure (PHLF)-Beurteilung nach der Einteilung der International Study Group of Liver Surgery (ISGLS)/Small-for-Size-Syndroms (SFSS) (Tucker and Heaton, 2005, Rahbari et al., 2011a).

Gefordertes RLV: 25% bei gesunder Leber

40% bei Fibrose

60% bei Zirrhose (Golriz et al., 2016, Rahbari et al., 2011a, Nadalin et al., 2016)

- Qualität

Das Regenerationsvermögen der Leber steht in Abhängigkeit von Komorbiditäten (Adipositas, Alkoholabusus, Cholestase, etc.) (Nadalin et al., 2016).

- Funktion

Messbar anhand folgender Parameter:

- Cholinesterase (CHE)
- Albumin
- INR

Funktionstests:

- GEC (Galactose Elimination Capacity)
- MEGX-Test (MEGX: Lidocain-Test)
- ICG-Test (ICG: Indocyaningrün)
- LiMax-Test (Maximal Liver Function Capacity based in ¹³C-Methacetin[MA]Kinetics) (Nadalin et al., 2004, Jochum et al., 2006, Jara et al., 2015)

- Sicherung des arteriellen und venösen Zuflusses (Nadalin et al., 2016)

Bei einem wahrscheinlichen RLV von $\leq 25\%$ und umfangreicher Resektion ist meist eine Vergrößerung des RLV nötig (Seehofer and Neuhaus, 2009).

Diesbezüglich kommen folgende Leberaugmentationsverfahren in Frage:

- Pfortaderembolisation (PVE)
PVE des zu resezierenden Leberanteils. Durch die Hypertrophie des nicht zu resezierenden Leberanteils vergrößert sich das RLV. Der resezierende Eingriff wird 4-6 Wochen nach der PVE durchgeführt (Seehofer and Neuhaus, 2009).
- Pfortaderligatur
 - Portalvenenligation (PVL) (Capussotti et al., 2008)
- In-Situ Split Verfahren ISS/Associating Liver Partition and Portal vein Ligation for Staged hepatectomy (ALPPS) (Lang et al., 2014)

Neben der Evaluation des Tumorstadiums, dem Allgemeinzustand und den Wünschen des Patienten sind zur Abschätzungen der Resektabilität verschiedene Kriterien zu beurteilen (Stavrou et al., 2014, Lau and Lau, 2012, Rassam et al., 2018):

- Metastasen (intra-/extrahepatisch)
- Beteiligung von Lymphknoten (lediglich im ligamentum hepatoduodenale (N1) oder entlang der A. hepatica communis und/oder des Truncus coeliacus (N2))
- Erreichbarkeit von R0
- Befall der Portalvene (Bifurkation)
- Befall der Arterien
- Möglichkeit der Rekonstruktion von Gefäßen
- Restlebertvolumen und dessen Funktion (Rassam et al., 2018, Rahnemai-Azar et al., 2020)

Je nach Lokalisation und Ausprägung der Merkmale wird das therapeutische Vorgehen bestimmt. Sind jedoch beide Leberarterien oder die Segmentgallengänge beidseits von Tumorgewebe infiltriert, wird der Patient als nicht resektabel eingestuft. Die korrekte Längenausdehnung des Tumors innerhalb der Gallengänge gestaltet sich als äußerst schwierig zu beurteilen

(Stavrou et al., 2014, Nadalin et al., 2016), führt dadurch oft zu einer Unter- oder Überschätzung des Befalls und folglich zum Ausschluss des Patienten von einer Resektion. Eine eindeutige Resektabilitätseinschätzung ist dann nur durch eine Exploration zu treffen (Stavrou et al., 2014, Seehofer and Neuhaus, 2009). Der Befall der Portalvene stellt keine Kontraindikation für eine Resektion dar. Jedoch sollte die Resektion der Portalvenenbifurkation lediglich bei nachgewiesener Tumordinfiltration erfolgen (Capobianco et al., 2018). Neuere Studien zeigen, dass auch ein fortgeschrittenes Tumorstadium Bismuth Typ IV kein Ausschlusskriterium sein muss. Durch radikale Resektion und Rekonstruktion der Portalvene und der A. hepatica, verbunden mit Duodeno-Pankreatektomie wird versucht der Tumor zu entfernen (Ebata et al., 2012, Nagino et al., 2010, Schmelzle et al., 2020, Ebata et al., 2018b).

1.9.4 Lebertransplantation (LTx)

Die Option auf eine LTx ist nur sehr wenigen phCCA-Patienten vorbehalten. Aufgrund des allgemeinen Organmangels ist dieses Vorgehen schwer vertretbar und wird in Deutschland derzeit nur nach Lebendspende oder innerhalb von Studien durchgeführt. Bei fortgeschrittenem Tumorstadium wurde außerdem eine erhöhte Rezidivrate beobachtet. Die Auswahlkriterien sind dementsprechend streng (Seehofer and Neuhaus, 2009, Seehofer et al., 2015) (siehe Tabelle 10).

Tabelle 10: Kriterien für eine Lebertransplantation bei phCCA (Seehofer et al., 2015)

Kriterien für eine LTx

zentrales Gallenganskarzinom (mit/ohne PSC)

keine extrahepatischen Metastasen

N0 (obligat bestätigt durch chirurgische Lymphadenektomie)

sichtbare Tumorgröße ($\leq 3\text{cm}$) in der Schnittbildgebung

CA 19-9 $< 1000\text{U/l}$ (bzw. < 500)

kein vorheriger Resektionsversuch, keine transperitoneale Tumorbiopsie

keine perkutane transhepatische Cholangiographie (intraperitoneale Tumorzellverschleppung)

„LTx“: Lebertransplantation, „PSC“: primär sklerosierende Cholangitis, „N“: Lymphknoten, „cm“: Zentimeter, „CA 19-9“: Carbohydrate-Antigen 19-9, „U“: Enzymeinheit, „l“: Liter, „bzw.“: beziehungsweise

Der Lymphknoten (LK)-Status stellt dabei einen wichtigen prognostischen Faktor dar. Bei negativem Status stehen die Heilungschancen, auch ohne zusätzliche Therapie in Form von Chemo- oder Radiotherapie, bei 40-50% (Kaiser et al., 2008, Seehofer et al., 2009). Bei LTx in Kombination mit perioperativer Chemo- und Radiotherapie wurden bisher auch aufgrund der strengen Auswahlkriterien, gute Ergebnisse erzielt (5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 73%) (Rosen et al., 2010, Schüle et al., 2013). Als neoadjuvante Behandlung werden dabei eine externe RT, eine transluminale Brachytherapie und eine systemische Chemotherapie mit Capecitabinen durchgeführt. Dem sogenannten Mayo-Protokoll folgt prä-LTx eine explorative Laparotomie zur Kontrolle des LK-Status (Heimbach et al., 2004, Rosen et al., 2010).

1.9.5 Neo-/Adjuvante Chemotherapie

Die positive Auswirkung von adjuvanter Chemotherapie mit Capecitabinen auf das Gesamtüberleben der Patienten konnte in der BILCAP-Studie (Phase III) nachgewiesen werden. Dabei lag das mediane Überleben bei Patienten mit adjuvanter Chemotherapie bei 51,1 Monaten. Im Vergleich dazu überlebten Patienten ohne adjuvante Chemotherapie mit Capecitabinen lediglich 36,4 Monate (Primrose et al., 2017, Primrose et al., 2019). Diese Ergebnisse hatten zur Folge, dass in der laufenden ACTICCA-1 (Adjuvant Chemotherapy with Gemcitabine and Cisplatin Compared to Observation after Curative Intent Resection of Cholangiocarcinoma) Studie (Phase III) der Kontrollarm von „Beobachtung“ auf Gabe von Capecitabinen umgestellt wurde (Shroff et al., 2019, Stein et al., 2015). Ebata et al. präsentiert die Ergebnisse der BCAT-Studie (Phase III) zur adjuvanten Therapie mit Gemcitabinen. Es wurde keine Verbesserung bezüglich des Gesamtüberlebens erzielt. Die Patienten der Vergleichsgruppe überlebten nahezu gleich lang (Ebata et al., 2018a). Eine

französische Studie (PRODIGE 12-ACCORD 18-UNICANCER GI, Phase III) zeigte bei der adjuvanten Behandlung mit Gemcitabinen in Kombination mit Oxaliplatin keine Auswirkung auf das Gesamtüberleben (Edeline et al., 2019). In der ESPAC-3 Studie wurde ebenfalls kein verbessertes Gesamtüberleben durch adjuvante Chemotherapie (Fluoruracil+Folinsäure oder Gemcitabine) nachgewiesen (Neoptolemos et al., 2012). Takada et al. konnte durch die Verwendung von Mitomycin C+5-Fluoruracil ebenfalls kein signifikant verbessertes Gesamtüberleben erzielen (Study Group of Surgical Adjuvant Therapy for Carcinomas of the Pancreas and Biliary et al., 2002). Die neoadjuvante Chemotherapie stellt derzeit kein Standardtherapieverfahren für phCCA dar (Seehofer et al., 2015).

1.10 Fragestellung und Zielsetzung

Anhand der retrospektiven Analyse des eigenen Patientenkollektivs an der Universitätsklinik für Allgemeine, Viszeral- und Transplantationschirurgie in Tübingen im Zeitraum von 2006-2015 sollen folgende Fragen untersucht werden:

- 1) Analyse der verschiedenen operativen Techniken im Hinblick auf das Erreichen einer radikalen Resektion und der assoziierten peri- und postoperativen Komplikationen (Morbidität)
- 2) Analyse der Follow-up Daten im Hinblick auf das postoperative und das rezidivfreie Überleben (Mortalität)
- 3) Identifizierung von prognostischen Faktoren für die krankheitsbezogene Mortalität im eigenen Patientenkollektiv

Vergleichbare Studien hinsichtlich der Länge, als auch des Patientenkollektivs sind selten und zeichnen das Universitätsklinikum Tübingen als eines der größten Zentren in Europa aus.

2 Material und Methoden

2.1 Allgemeines zum Patientenkollektiv

Im Rahmen der Studie wurden retrospektiv medizinische und demographische Daten aus den digitalen Krankenakten der Abteilung der Allgemeinen Chirurgie des Universitätsklinikums Tübingen mit Hilfe des EDV Programmes IS-H*med/SAP erhoben. Dabei wurden Patienten, die im Zeitraum vom 01.01.2006 bis 31.12.2015 aufgrund der Verdachtsdiagnose eines Cholangiokarzinoms an der Universitätsklinik für Allgemeine, Viszeral- und Transplantationschirurgie Tübingen bzw. am ZGO, Teil des Comprehensive Cancer Center Tübingen, vorstellig wurden, erfasst. Sowohl Patienten, bei denen eine Resektion durchgeführt wurde, als auch Patienten, die als inoperabel eingestuft wurden, wurden dabei berücksichtigt. Die Gruppe der als inoperabel geltenden Patienten (explorierte und primär inoperable Patienten), sowie die Patienten, bei denen eine Minor-OP durchgeführt wurde, soll als Vergleichsgruppe in der Auswertung der Daten herangezogen werden. Die Summe der Patienten mit gesicherter Diagnose „phCCA“ ergibt für den Zeitraum von 2006 bis einschließlich 2015 ein Patientenkollektiv von 162 Patienten.

2.2 Vorgehen bei der Datenerhebung

Zur Anonymisierung wurde jedem Patienten eine Nummer von 1-162 zugewiesen. Per Überprüfung der digitalen Krankenakten wurden von jedem Patienten eine Vielzahl von Daten erhoben (siehe Anhang 13.1 Patientendaten). Aufgrund der meist durch die Hausärzte oder näher am Heimatort der Patienten gelegener Ärzte erfolgten postoperativen Nachsorge, konnte der klinische Verlauf nicht bei allen 162 Patienten vollständig anhand der digitalen

Krankenakten des UKT erhoben werden. Der 31.12.2017 wurde im Rahmen der vorliegenden Studie als Stichtag für das Ende des Follow-up's gewählt.

Für die Erhebung der Follow-up-Daten wurden deshalb sämtliche, in den Arztbriefen des jeweiligen Patienten vermerkten Hausärzte und Vorbehandler, postalisch kontaktiert. Überprüft wurden dahingehend folgende Parameter:

- lebend [ja/nein]
- Todesdatum
- Rezidiv [ja/nein]
- Rezidiv [Wann?]

Für 134 Patienten wurde ein patientenspezifischer Fragebogen (siehe Anhang 13.2 Fragebogen) erstellt. Verschiedet wurden insgesamt 194 Anschreiben mit beigelegtem Fragebogen. Von den versandten Fragebögen wurden insgesamt 99 ausgefüllt zurückgesandt. Darüber konnten weitere Informationen bezüglich des Follow-up's für 82 Patienten erhoben werden.

Zusätzlich wurden vom klinischen Krebsregister Tübingen patientenbezogene Daten angefordert. Dabei handelte es sich um folgende Parameter:

- Datum 1. lokoregionäres Rezidiv
- Datum letzter Tumorstatus
- Datum letzter Vitalstatus/Todesdatum

Konnte weder ein Kontakt zu einem behandelnden Hausarzt hergestellt werden, sowie bei Unwissenheit dessen bezüglich des derzeitigen Gesundheitsstatus des Patienten, noch Informationen über das klinische Krebsregister Tübingen eingeholt werden, wurde bei dem für den Patienten zuständigen Einwohnermeldeamt eine Anfrage gestellt. Dabei konnte lediglich abgefragt werden, ob der Patient eine aktuelle Meldeadresse hat und somit lebt, beziehungsweise als „Verstorben“, teils inklusive Todesdatum, gelistet ist.

Mit Hilfe der Daten des klinischen Krebsregisters, der ausgefüllten Fragebögen und der Angaben der Einwohnermeldeämter konnten die Follow-up-Daten vervollständigt werden. Die Studie umfasst demnach ein Patientengut von 162

Patienten. Bei einem dieser Patienten (primär inoperabel) konnte kein Status bezüglich Lebendig/Verstorben erhoben werden. Er wird nur in Analysen, die keine Information bezüglich dessen benötigen, berücksichtigt. In allen Analysen bei denen der Status benötigt wird umfasst das Patientenkollektiv lediglich 161 Patienten.

2.3 Votum der Ethikkommission

Im Vorfeld der Untersuchung wurde das Votum der Ethikkommission der Eberhard Karls Universität Tübingen eingeholt (Votum 586/2016BO2).

2.4 Charlson-Comorbidity-Index (CCI)

Eine Komorbidität beschreibt neben der Haupterkrankung eine zusätzlich vorliegende Begleiterkrankung. Sie kann, muss jedoch nicht, ausschlaggebend für die Überlebenswahrscheinlichkeit eines Patienten sein (Feinstein, 1970). Begleiterkrankungen stellen für Studien oft ein Ausschlusskriterium dar. Der CCI dient der Berücksichtigung von Ko- bzw. Multimorbiditäten und kommt in der Onkologie sehr häufig zur Anwendung. Er zeugt sowohl von einfacher Anwendung als auch von sehr guter Reliabilität. Eine Übersicht der 19 unterschiedlich gewichteten Komorbiditäten des CCI zeigt Tabelle 11. Der Index wird durch Summierung der Gewichte errechnet (Charlson et al., 1987).

Tabelle 11: Charlson-Comorbidity-Index entnommen aus (Charlson et al., 1987)

Erkrankung	Wert
Herzinfarkt	1
Herzinsuffizienz	1
Periphere arterielle Verschlusskrankheit	1
Zerebrovaskuläre Erkrankungen	1

Demenz	1
Chronische Lungenerkrankung	1
Kollagenose	1
Ulkerkrankung	1
Lebererkrankung (leicht)	1
Diabetes mellitus (ohne Endorganschäden)	1
Hemiplegie	2
Mäßig schwere - schwere Nierenerkrankung	2
Diabetes mellitus (mit Endorganschäden)	2
Tumorerkrankungen	2
Leukämie	2
Lymphom	2
Mäßig schwere - schwere Lebererkrankung	3
Metastasierter solider Tumor	6
AIDS	6

„AIDS“: *Acquired Immunodeficiency Syndrome*

2.5 Klassifikation der American Society of Anesthesiologists (ASA)

Zur Klassifizierung der perioperativen Morbidität und Sterblichkeit des Patienten wird die ASA-Klassifikation angewendet. Tabelle 12 zeigt die 6 Grade der Klassifikation. (Irlbeck et al., 2017, ASo, 2014).

Tabelle 12: ASA-Klassifikation (Irlbeck et al., 2017, ASo, 2014)

ASA-Klassifikation	
Grad	Definition
I	gesunder Patient
II	leichte Allgemeinerkrankung (z.B. leichter Diabetes)
III	schwere Allgemeinerkrankung (z.B. Angina pectoris)

IV	schwere Allgemeinerkrankung (=ständige Lebensbedrohung (z.B. Nierenversagen))
V	moribunder Patient, der ohne OP nicht überleben wird
VI	hirntoter Organspender

„OP“: Operation, „z.B.“: zum Beispiel

2.6 Komplikationen nach Dindo/Clavien

Zur Klassifizierung der postoperativen Komplikationen findet die Klassifikation nach Dindo/Clavien Anwendung. Jede Abweichung von einem normalen postoperativen Verlauf wird entsprechend ihres Schweregrads eingestuft. Tabelle 13 zeigt die 5 Grade der Komplikationen mit jeweils 2 Untergraden bei Grad III und Grad IV (Dindo et al., 2004, Clavien et al., 2009).

Tabelle 13: Klassifikation der postoperativen Komplikationen nach Dindo/Clavien (Dindo et al., 2004)

Komplikationen nach Dindo/Clavien	
Grad	Definition
I	jede Abweichung vom normalen postoperativen Verlauf, keine Intervention nötig
II	pharmakologische Behandlung, Bluttransfusionen, parenterale Ernährung
III	chirurgische, endoskopische oder radiologische Intervention nötig
IIIa	ohne Vollnarkose
IIIb	mit Vollnarkose
IV	lebensbedrohliche Komplikationen, intensivmedizinische Versorgung nötig
IVa	Single Organversagen (beinhaltet Dialyse)
IVb	Multiorganversagen
V	Tod

Suffix „d“ | Andauern der Komplikation auch nach der Entlassung
(d=disability)

2.7 Klassifikation nach der International Study Group of Liver Surgery (ISGLS)

Zur weiteren Einteilung der postoperativen Komplikationen finden die Einteilungen der ISGLS Anwendung.

2.7.1 Biliäre Leckage (Bile Leakage (BL))

Tabelle 14: BL nach ISGLS (Koch et al., 2011)

Biliäre Leckage (BL) nach ISGLS

(erhöhte Bilirubinkonzentration in der abdominalen Drainage oder der intraabdominalen Flüssigkeit (Bilirubin mindestens 3x höher als die Bilirubinkonzentration im Serum (gemessen zum selben Zeitpunkt)) ab dem 3. postoperativen Tag, oder der Notwendigkeit radiologischer Intervention (z.B. Drainage) aufgrund von Ansammlung von Gallenflüssigkeit oder Relaparatomie bei galliger Peritonitis)

Grad	Definition
Grad A	keine oder geringe Änderung der klinischen Versorgung
Grad B	Veränderung der klinischen Versorgung nötig (z.B. zusätzliche Diagnostik oder Intervention), keine Relaparatomie oder Grad A für > 1 Woche
Grad C	Relaparatomie nötig

„z.B.“: zum Beispiel

2.7.2 postoperative Blutung nach Leberresektion (post-hepatectomy haemorrhage (PHH))

Tabelle 15: PHH nach ISGLS (Rahbari et al., 2011b)

Post-hepatectomy haemorrhage (PHH) nach ISGLS

(Abfall des Hämoglobinwertes > 3 g/dl nach dem Ende der Operation im Vergleich zum postoperativen Ausgangslevel und/oder jede postoperative Bluttransfusion aufgrund sinkenden Hämoglobins und/oder dem Bedarf invasiver Reintervention (z.B. Embolisation, Relaparotomie) zur Stoppung einer Blutung.

Zur Diagnose von PHH (und zum Ausschluss anderer Ursachen einer Blutung) sollte das Vorhandensein einer intraabdominalen Blutung z.B. freier Blutverlust über die abdominale Drainage (falls vorhanden) (z.B. Hämoglobinlevel in der Drainageflüssigkeit > 3 g/dl) oder eines intraabdominalen Hämatoms oder einer aktiven Blutung durch abdominale Bildgebung (US, CT, Angiographie) nachgewiesen werden. Patienten, die unmittelbar postoperativ aufgrund intraoperativen Blutverlusts substituiert wurden (maximal 2 Blutkonserven; z.B. kein Nachweis einer aktiven Blutung) werden nicht als PHH diagnostiziert.)

Grad	Definition
Grad A	Bluttransfusion ≤ 2 Konserven
Grad B	Bluttransfusion > 2 Konserven
Grad C	Radiologische Intervention (z.B. Embolisation) oder Relaparotomie nötig

„US“: Ultraschall, „CT“: Computertomographie

2.7.3 Leberversagen nach Hepatektomie (post-hepatectomy-liver-failure (PHLF))

Tabelle 16: PHLF nach ISGLS (Rahbari et al., 2011a)

Post-hepatectomy-liver-failure (PHLF) nach ISGLS

Postoperativ erworbene Verschlechterung der Leberfunktion (synthetisch, exkretorisch und detoxifizierend), charakterisiert anhand eines steigenden INR Wertes (oder Bedarf von Gerinnungsfaktoren, um den normalen INR zu halten) und Hyperbilirubinämie (gemäß des normalen Grenzwertes, definiert durch das Labor vor Ort) ab dem 5. postoperativen Tag.

Falls der INR oder die Serumbilirubinkonzentration präoperativ angestiegen ist, wird PHLF durch einen ansteigenden INR (steigende Prothrombinzeit) und eine steigende Serumbilirubinkonzentration ab dem 5. postoperativen Tag definiert (verglichen mit den Werten des vorangegangenen Tages). Andere ersichtliche Gründe für die biochemischen und klinischen Veränderungen, wie z.B. biliäre Obstruktion, sollten ausgeschlossen werden.

Grad	Definition
Grad A	abnormale Laborparameter, aber keine Veränderung der klinischen Versorgung
Grad B	Abweichen von der klinischen Versorgung, aber ohne invasive Behandlung
Grad C	Abweichen von der klinischen Versorgung, invasive Behandlung nötig

„INR“: International Normalized Ratio, „z.B.“: zum Beispiel

2.8 Operatives Vorgehen

Die Patienten wurden je nach operativem Vorgehen in Gruppen eingeteilt.

- Gruppe 1: Inoperabel (primär inoperabel+explorierte (Ex) Patienten)
 1. Als ‚Inoperabel‘ wurden Patienten eingestuft, bei denen eine OP aufgrund von Kontraindikationen im Vorfeld als nicht möglich/sinnvoll erachtet wurde. Diese Patienten wurden stattdessen medikamentös/palliativ/nicht chirurgisch (konservative Therapie) behandelt (primär inoperabel).
 2. Ebenfalls als ‚Inoperabel‘ eingestuft wurden Patienten, bei denen eine Operation, während dieser jedoch, aufgrund von neu entdeckten Kontraindikationen, keine Resektion und somit eine reine Exploration durchgeführt wurde (explorierte (Ex)).
- Gruppe 2: Minor-OP
Resektion von < 3 Segmenten
- Gruppe 3: Major-OP
Resektion von \geq 3 Segmenten
 1. Hepatektomie rechts (RH) oder Hemihepatektomie rechts
Resektion der Segmente V-VIII (+/- Segment I)
 2. Hepatektomie links (LH) oder Hemihepatektomie links
Resektion der Segmente II-IV (+/- Segment I)
 3. Trisektionektomie rechts (RT) oder erweiterte Hemihepatektomie/Hepatektomie rechts
Resektion der Segmente IV-VIII (+/- Segment I)
 4. Trisektionektomie links (LT) oder erweiterte Hemihepatektomie/Hepatektomie links
Resektion der Segmente II-V, VIII (+/- Segment I) (Strasberg et al., 2000)

2.9 Literaturrecherche

Im Rahmen der Literaturrecherche wurden die medizinisch-naturwissenschaftlichen Datenbanken PubMed (National Center for Biotechnology Information (NCBI)) und Google Scholar genutzt. Geeignete Literatur wurde mittels des Literaturverwaltungsprogramms EndNote X7.8 gesammelt und verwaltet.

2.10 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung wurde mit Hilfe von Microsoft Excel Windows 2013 und dem Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) Programm, Version 25 durchgeführt. Die anschließende Textverarbeitung erfolgte mit Microsoft Word Windows 2013.

Die gesammelten Daten wurden mit Hilfe von Tabellen und Graphiken zusammengefasst und dargestellt. Absolute und relative Häufigkeiten wurden mit Kreuztabellen dargestellt und mit dem exakten Test nach Fisher überprüft. „n“ steht jeweils für die Anzahl der Patienten. Die Analyse des Patientenüberlebens wurde mit der Kaplan-Meier-Methode berechnet und graphisch dargestellt. Neben dem medianen Überleben wurde außerdem der Interquartilsabstand (interquartile range (IQR)) angegeben. Mit Hilfe des Log-rank-Tests wurden die Überlebenszeiten von unterschiedlichen Gruppen in einer univariaten Regressionsanalyse miteinander verglichen. Die 1-, 3- und 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit wurde anhand der Kaplan-Meier-Methode ermittelt. In der multivariaten Analyse fand zur Abschätzung von Risiken und dem Erkennen von prognostischen Faktoren die Cox-Regressionsanalyse Anwendung. Das Signifikanzniveau lag bei 5%, so dass Ergebnissen mit einem p-Wert von $< 0,05$ als für statistisch relevant befunden wurden.

3 Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv Major-OP-Patienten

Im Folgenden wird zunächst die Gruppe der Major-OP-Patienten (Resektion von ≥ 3 Segmenten (n=90)) ausführlich analysiert. Die als inoperabel eingestuft Patienten (reine Exploration (Explorierte)+primär inoperable Patienten) und die Minor-OP-Patienten (Resektion von < 3 Segmenten) werden in 3.4.2 Gesamtüberleben des gesamten Patientenkollektivs betrachtet und zum Vergleich herangezogen.

3.1.1 Übersicht

Tabelle 17 zeigt eine Übersicht des Patientenkollektivs, bei dem eine Major-OP (n=90) durchgeführt wurde.

Tabelle 17: Übersicht des Patientenkollektivs

Major-OP (n=90)	
Geschlecht	männlich - 58 (64,4%) weiblich - 32 (35,6%)
Alter	Mittelwert 62,8 Jahre Standardabweichung 10,2 Range 39-79 Jahre
BMI	Mittelwert 25,5 kg/m ²
ASA	Mittelwert 2,2 Standardabweichung 0,5 Grad 1 - 4 (4,4%) Grad 2 - 63 (70%) Grad 3 - 22 (24,4%) Grad 4 - 1 (1,1%)
phCCA präop (Bismuth-Corlette)	Typ I - 2 (2,2%) Typ II - 16 (17,8%) Typ IIIa - 29 (32,2%) Typ IIIb - 22 (24,4%)

	Typ IV - 21 (23,3%)
phCCA postop (Bismuth-Corlette)	Typ I - 0 (0%) Typ II - 8 (8,9%) Typ IIIa - 32 (35,6%) Typ IIIb - 24 (26,7%) Typ IV - 26 (28,9%)
Entlastung präop	68 (75,6%)
Augmentation	29 (32,2%)
OP-Untertyp	RH - 5 (5,6%) LH - 21 (23,3%) RT - 52 (57,8%) LT - 12 (13,3%)
Resektion anatomischer Strukturen	Hepaticusgabel - 88 (97,8%) Segment I - 68 (75,6%) Ductus pancreaticus - 7 (7,8%)
Gefäßrekonstruktion	A. hepatica - 1 (11,1%) A. hepatica + PV - 4 (4,4%) PV - 38 (42,2%) Venöse Struktur + PV - 1 (1,1%)
Krankenhausaufenthalt	Mittelwert 24,2 Tage (Range 4-82 Tage) <u>Intensivstation</u> Mittelwert: 8,5 Tage (Range 2-48 Tage)
Präoperative Diagnostik	SONO - 87 (96,7%) CT - 82 (91,1%) MRT/MRCP - 67 (74,4%) ERCP - 70 (77,8%)
Tumormarker CA 19-9 (n=80)	< 37 U/ml - 18 (22,5%) ≥ 37 U/ml - 62 (77,5%)

„OP“: Operation, „BMI“: Body-Mass-Index, „kg“: Kilogramm, „m“: Meter, „ASA“: American Society of Anesthesiologists, „präop“: präoperativ, „postop“: postoperativ, „RH“: Hepatektomie rechts, „LH“: Hepatektomie links, „RT“: Trisektionektomie rechts, „LT“: Trisektionektomie links, „A.“: Arteria, „PV“: Portalvene, „SONO“: Sonographie, „CT“: Computertomographie, „MRT“: Magnetresonanztomographie, „MRCP“: Magnetresonanztomographie-Cholangiopankreatikographie, „ERCP“: endoskopisch(e) retrograde Cholangiopankreatikographie, „U“: Enzymeinheit, „ml“: Milliliter

3.1.2 Tumorstadium TNM, V, L, Pn, G, R

Bei allen 90 Patienten konnten Daten bezüglich des TNM, V-, L-, Pn-, G- und R-Status erhoben werden (siehe Tabelle 18).

Tabelle 18: TNM-Klassifikation mit V, L, Pn, G und R

TNM-Klassifikation (n=90)	
Primärtumor - T	
T1	3 (3,3%)
T2a	11 (12,2%)
T2b	54 (60%)
T3	14 (15,6%)
T4	8 (8,9%)
Regionärer Lymphknotenbefall - N	
NX	4 (4,4%)
N0	39 (43,3%)
N1	47 (52,2%)
Fernmetastasen - M	
M0	80 (88,9%)
M1	10 (11,1%)
Invasion in Venen - V	
VX	5 (5,6%)
V0	65 (72,2%)
V1	20 (22,2%)
Invasion in Lymphgefäße - L	
LX	4 (4,4%)
L0	58 (64,4%)
L1	28 (31,1%)
Perineurale Invasion - Pn	
Pn	6 (6,7%)
Pn0	15 (16,7%)
Pn1	69 (76,7%)
Differenzierungsgrad - G	
G1	11 (12,2%)
G2	60 (66,7%)
G3	19 (21,1%)
Resektionsstatus - R	

R0	52 (57,8%)
R1	38 (42,2%)

3.1.3 phCCA-Klassifikation prä- vs. postoperativ

Die präoperative Einstufung anhand der phCCA-Klassifikation (Bismuth-Corlette) ergab folgende Verteilung: 2 Patienten (2,2%) Typ I, 16 Patienten (17,8%) Typ II, 29 Patienten (32,2%) Typ IIIa, 22 Patienten (24,4%) Typ IIIb und 21 Patienten (23,3%) Typ IV.

Postoperativ konnten mit Hilfe von Gewebeproben histologisch gesicherte Diagnosen gestellt werden: 0 Patienten (0%) Typ I, 8 Patienten (8,9%) Typ II, 32 Patienten (35,6%) Typ IIIa, 24 Patienten (26,7%) Typ IIIb und 26 Patienten (28,9%) Typ IV (siehe Abbildung 7).

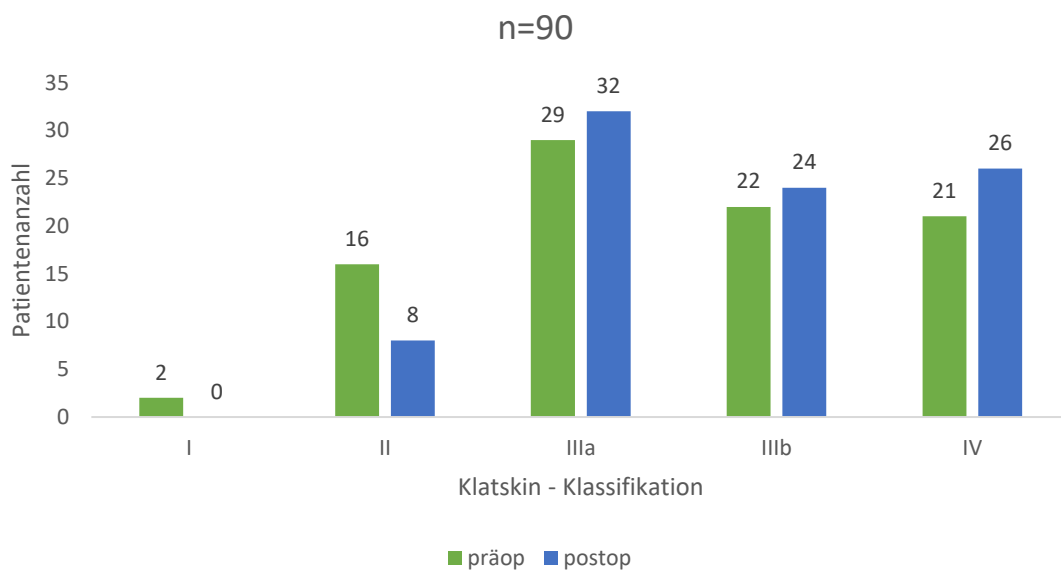


Abbildung 7: phCCA-Klassifikation (Bismuth-Corlette) prä- vs. postoperativ
 „präop“: präoperativ, „postop“: postoperativ

Die korrekte Einstufung des Tumorstadiums ist anhand Tabelle 19 ersichtlich. X von y Einstufungen waren beim jeweiligen Tumortyp und bei der Analyse aller Fälle richtig.

Tabelle 19: Korrekte Einstufung des Tumorstadiums präoperativ in x von y Fällen

n=90	Typ I	Typ II	Typ IIIa	Typ IIIb	Typ IV	Alle
x/y (x in %)	0/2 (0%)	7/16 (43,8%)	24/29 (82,8%)	19/22 (86,4%)	14/21 (66,7%)	64/90 (71,1%)

3.2 Analyse der OP-Techniken bei den Major-OP-Patienten

3.2.1 Wahl der OP nach Bismuth-Corlette präoperativ

Tabelle 20 zeigt in welchem Tumorstadium nach Bismuth-Corlette (präoperativ) welche OP-Art angewendet wurde. Der exakte Test nach Fisher ergibt einen Wert von $p < 0,001$. Der Wert ist signifikant und somit besteht ein Unterschied zwischen den unterschiedlichen Stadien. Je nach dem vorliegenden Tumorstadium wurde demnach die entsprechende OP-Art gewählt (bei Typ II-IIIa und IV v.a. RT und bei Typ IIIb v.a. LH).

Tabelle 20: Auswahl der OP-Art abhängig vom präoperativen Tumorstadium nach Bismuth-Corlette

Bismuth-Corlette präoperativ (n=90)	RH (n=5)	LH (n=21)	RT (n=52)	LT (n=12)	exakter Test nach Fisher (2-seitig)
I (n=2)	1 (50%)	-	1 (50%)	-	< 0,001
II (n=16)	1 (6,3%)	3 (18,8%)	11 (68,8%)	1 (6,3%)	
IIIa (n=29)	3 (10,3%)	1 (3,4%)	25 (86,2%)	-	
IIIb (n=22)	-	13 (59,1%)	2 (9,1%)	7 (31,8%)	
IV (n=21)	-	4 (19%)	13 (61,9%)	4 (19%)	

„RH“: Hepatektomie rechts, „LH“: Hepatektomie links, „RT“: Trisektionektomie rechts, „LT“: Trisektionektomie links

3.2.2 R-Status

3.2.2.1 Major-OP insgesamt

Innerhalb des Major-OP-Kollektivs konnte bei 57,8% der Patienten ein R0-Status und bei 42,2% der Patienten ein R1-Status dokumentiert werden (vgl. Tabelle 18).

3.2.2.2 R-Status in Abhängigkeit von der OP-Art

Tabelle 21 zeigt die Verteilung des erzielten R-Status in Abhängigkeit von der OP-Art.

Tabelle 21: R-Status in Bezug auf die OP-Art

OP-Art (n=90)	R0 (n=52, 57,8%)	R1 (n=38, 42,2%)	exakter Test nach Fisher (2-seitig)
RH (n=5)	4 (80%)	1 (20%)	0,681
LH (n=21)	11 (52,4%)	10 (47,6%)	
RT (n=52)	31 (59,6%)	21 (40,4%)	
LT (n=12)	6 (50%)	6 (50%)	

„OP“: Operation, „RH“: Hepatektomie rechts, „LH“: Hepatektomie links, „RT“: Trisektionektomie rechts, „LT“: Trisektionektomie links, „R0“: kein Resttumor, „R1“: mikroskopisch nachweisbare Tumorreste

Der exakte Test nach Fisher ergibt einen Wert von $p=0,681$. Das Ergebnis ist nicht signifikant und somit besteht kein Unterschied zwischen den verschiedenen OP-Arten. Die Wahl der OP-Art macht somit für das Ergebnis hinsichtlich des R-Status keinen Unterschied.

3.2.2.3 R-Status in Abhängigkeit vom Tumorstadium

Betrachtet man die Ergebnisse des R-Status in Bezug auf das T-Stadium zeigt sich anhand der Kreuztabellen und des exakten Tests nach Fisher ($p=0,004$) ein Unterschied zwischen den T-Stadien. Je höher das T-Stadium ist, desto niedriger ist die Wahrscheinlichkeit einen R0-Status zu erreichen (Abfall der

Wahrscheinlichkeit im Schnitt um ca. 20% von einem Status zum nächstschwereren Tumorstatus) (siehe Tabelle 22).

Tabelle 22: R-Status in Bezug auf den T-Status

T-Status (n=90)	R0 (n=52, 57,8%)	R1 (n=38, 42,2%)	exakter Test nach Fisher (2-seitig)
T1 (n=3)	3 (100%)	-	0,004
T2a (n=11)	9 (81,8%)	2 (18,2%)	
T2b (n=54)	34 (63%)	20 (37%)	
T3 (n=14)	5 (35,7%)	9 (64,3%)	
T4 (n=8)	1 (12,5%)	7 (87,5%)	

„T“: Primärtumor, „R0“: kein Resttumor, „R1“: mikroskopisch nachweisbare Tumorreste

3.2.2.4 R-, T-Status und Tumortyp nach Bismuth-Corlette in Bezug auf die OP-Art

Die Tabelle 23 zeigt die Verteilung von R0 : R1, des T-Status und des Tumortyps nach Bismuth-Corlette postoperativ in Bezug auf die OP-Art.

Tabelle 23: Verteilung von R0 : R1, T-Status und Tumortyp nach Bismuth-Corlette postoperativ in Bezug auf die OP-Art

OP-Art (n=90)	R0 : R1 (%)	T-Stadium					Bismuth-Corlette postoperativ				
		1	2a	2b	3	4	I	II	IIIa	IIIb	IV
RH (n=5)	80 : 20	1	2	1	1	-	-	-	4	-	1
LH (n=12)	52,4 : 47,6	1	2	11	6	1	-	2	1	12	6
RT (n=52)	59,6 : 40,4	1	7	33	6	5	-	6	27	6	13
LT (n=21)	50 : 50	-	-	9	1	2	-	-	-	6	6

„OP“: Operation, „R0“: kein Resttumor, „R1“: mikroskopisch nachweisbare Tumorreste, „T“: Primärtumor, „RH“: Hepatektomie rechts, „LH“: Hepatektomie links, „RT“: Trisektionektomie rechts, „LT“: Trisektionektomie links

3.3 Komplikationen nach Major-OP

3.3.1 Komplikationen perioperativ

3.3.1.1 Erneute OP (Re-OP)

Bei 19 Patienten (21,1% aller Major-OP Patienten) musste aus verschiedenen Gründen (siehe Tabelle 24) im Zeitraum der ersten 30 Tage nach der Major-OP (postoperative day 30 (POD 30)) eine Re-OP durchgeführt werden. Über 65% der Re-Ops fanden nach einer RT statt (vgl. Tabelle 25).

Tabelle 24: Gründe für eine Re-OP

Gründe für Re-OP
Galleleckage
Insuffizienz der bilio-digestiven Anastomose
Hämatome im Bereich der Resektionsfläche
Ileus
Exploration bei Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS)
Nachblutung
Platzbauch

„Re-OP“: erneute Operation

Tabelle 25: Häufigkeit der Re-OP abhängig von der OP-Art

n=19	RH (n=5)	LH (n=21)	RT (n=52)	LT (n=12)
Re-OP	1 (5,3%)	4 (21,1%)	13 (68,4%)	1 (5,3%)

„OP“: Operation, „RH“: Hepatektomie rechts, „LH“: Hepatektomie links, „RT“: Trisektionektomie rechts, „LT“: Trisektionektomie links, „Re-OP“: erneute Operation

3.3.1.2 Verstorben vor POD 30 (operative Mortalität)

Insgesamt sind 10 (11,1%) von 90 Patienten in den ersten 30 Tagen postoperativ verstorben. Dabei verstarben 8 (15,4% aller RT) Patienten nach einer RT und 2 (9,5% aller LH) Patienten nach einer LH.

3.3.2 Komplikationen postoperativ

3.3.2.1 ISGLS

Von den 90 Major-OP-Patienten konnten Daten bezüglich Komplikationen erhoben werden. Bei 47 (52,2%) Patienten traten eine oder mehrere Komplikationen analog zu den Klassifikationen der ISGLS auf. Postoperativ traten 22 Fälle von BL, 13 Fälle von PHH und 33 Fälle von PHLF auf (siehe Tabelle 26). Die drei Komplikationen traten am häufigsten nach RT auf (54,5% aller BL, 61,5% aller PHH, 78,8% aller PHLF). Nach 50% aller RT trat PHLF auf. Nach knapp 1/4 der RT trat BL auf.

Tabelle 26: Verteilung der Komplikationen nach ISGLS in Abhängigkeit der OP

ISGLS (n=90)	RH (n=5)	LH (n=21)	RT (n=52)	LT (n=12)	Gesamt (% von n)
BL	1 (4,5%)	6 (27,3%)	12 (54,5%)	3 (13,6%)	22 (24,4%)
Grad A	-	-	-	-	-
Grad B	-	3	4	2	9 (10%)
Grad C	1	3	8	1	13 (14,4%)
PHH	-	4 (30,8%)	8 (61,5%)	1 (7,7%)	13 (14,4%)
Grad A	-	1	4	1	6 (6,7%)
Grad B	-	-	2	-	2 (2,2%)
Grad C	-	3	2	-	5 (5,6%)
PHLF	2 (6,1%)	3 (9,1%)	26 (78,8%)	2 (6,1%)	33 (36,7%)

Grad A	1	3	5	-	9 (10%)
Grad B	1	-	19	2	22 (24,4%)
Grad C	-	-	2	-	2 (2,2%)

„ISGLS“: International Study Group of Liver Surgery, „RH“: Hepatektomie rechts, „LH“: Hepatektomie links, „RT“: Trisektionektomie rechts, „LT“: Trisektionektomie links, „BL“: Biliary Leakage, „PHH“: postoperativer Blutung nach Leberresektion, „PHLF“: post-hepatectomy-liver-failure

3.3.2.2 Dindo/Clavien

3.3.2.2.1 Hauptursachen

Die Komplikationen können verschiedene Ursachen haben. Komplikationen können auf Grund einer Infektion, einer Fistel/Leck, einer Blutung/Hämatom, vaskulär bedingt, durch Magenentleerungsstörung bedingt, durch Leberinsuffizienz, durch Niereninsuffizienz, neurologisch bedingt, durch eine allergische Reaktion, durch Pankreatitis oder anderes entstehen. Tabelle 27 zeigt die Hauptursachen in absteigender Reihenfolge.

Tabelle 27: Hauptursachen der Komplikationen nach Dindo/Clavien

Hauptursache	Anzahl	RH	LH	RT	LT
Infektion	28	1	5	19	3
Leberinsuffizienz	18	2	-	16	-
Fistel/Leck	13	1	5	5	2
anderes (z.B. Thrombozytose, Hypokaliämie)	10	-	2	4	4
Blutung/Hämatom	7	-	5	2	-
kardiopulmonal bedingt	6	-	-	5	1
vaskulär bedingt	5	-	-	5	-

Magenentleerungsstörung	3	1	-	2	-
neurologisch bedingt	2	-	1	-	1
allergische Reaktion	2	-	1	1	-
Niereninsuffizienz	1	1	-	-	-
Pankreatitis	1	-	-	1	-

„RH“: Hepatektomie rechts, „LH“: Hepatektomie links, „RT“: Trisektionektomie rechts, „LT“: Trisektionektomie links

3.3.2.2.2 höchster Grad

Im Zeitraum von 2006-2015 wurden bei 80 (88,9%) der 90 Patienten der Major-OP-Gruppe postoperativ 205 Komplikationen nach Dindo/Clavien dokumentiert. Tabelle 28 zeigt die Häufigkeiten des höchsten Grades je Patient in Abhängigkeit zu der vorausgegangenen OP-Methode. Bei 45,6% der Patienten traten Komplikationen der Grade I-II auf und 43,3% der Patienten hatten Komplikationen Grad \geq III.

Tabelle 28: Häufigkeit des höchsten Komplikationsgrades nach Dindo/Clavien postoperativ in Abhängigkeit von der OP-Art

höchster Grad der Komplikationen nach Dindo/Clavien (n=90)	RH (n=5)	LH (n=21)	RT (n=52)	LT (n=12)
keine (n=10)	-	4 (19%)	2 (3,8%)	4 (33,3%)
Grad I (n=13)	1 (20%)	3 (14,3%)	8 (15,4%)	1 (8,3%)
Grad II (n=28)	3 (60%)	6 (28,6%)	16 (30,8%)	3 (25%)
Grad IIIa (n=12)	-	3 (14,3%)	8 (15,4%)	1 (8,3%)

Grad IIIb (n=9)	1 (20%)	3 (14,3%)	4 (7,7%)	1 (8,3%)
Grad IVa (n=6)	-	-	5 (10%)	1 (8,3%)
Grad IVb (n=2)	-	-	1 (2%)	1 (8,3%)
Grad V (n=10)	-	2 (9,5%)	8 (16%)	-

„RH“: Hepatektomie rechts, „LH“: Hepatektomie links, „RT“: Trisektionektomie rechts, „LT“: Trisektionektomie links

3.3.2.2.3 ≥ Grad III

Tabelle 29 zeigt das Auftreten von Komplikationen nach Dindo/Clavien ≥ Grad III, sog. severe complications, nach einer Major-OP in Abhängigkeit zu verschiedenen Faktoren.

Tabelle 29: Komplikationen nach Dindo/Clavien ≥ Grad III in Abhängigkeit zu verschiedenen Faktoren

n=90	severe complications (≥ Grad III)		exakter Test nach Fisher (2-seitig)
	JA (n=39 (43,3%))	NEIN (n=51 (56,7%))	
Alter (Jahre)			p=0,524
< 65	18 (39,1%)	28 (39,1%)	
≥ 65	21 (47,7%)	23 (52,3%)	
Geschlecht			p=0,506
weiblich	12 (37,5%)	20 (62,5%)	
männlich	27 (46,6%)	31 (53,4%)	
BMI (kg/m²)			p=0,182
< 25	20 (48,8%)	21 (51,2%)	
≥ 25	12 (32,4%)	25 (67,6%)	
> 30	7 (58,3%)	5 (41,7%)	
ASA			p=0,341
Grad I-II	27 (40,3%)	40 (59,7%)	
Grad III-IV	12 (52,2%)	11 (47,8%)	
CCI			p=0,480
Grad 0	25 (64,1%)	35 (68,6%)	

Grad 1-2	12 (30,8%)	11 (21,6%)	
Grad 3-5	2 (5,1%)	5 (9,8%)	
T-Status			p=0,405
T1	2 (66,7%)	1 (33,3%)	
T2a	4 (36,4%)	7 (63,6%)	
T2b	20 (37%)	34 (63%)	
T3	8 (57,1%)	6 (42,9%)	
T4	5 (62,5%)	3 (37,5%)	
N-Status			p=0,828
N0	17 (43,6%)	22 (56,4%)	
N1	19 (40,4%)	28 (59,6%)	
M-Status			p=0,177
M0	37 (46,3%)	43 (53,8%)	
M1	2 (20%)	8 (80%)	
Pn-Status			p=0,567
Pn0	5 (33,3%)	10 (66,7%)	
Pn1	31 (44,9%)	38 (55,1%)	
G-Status			p=0,120
G1	3 (27,3%)	8 (72,7%)	
G2	24 (40%)	36 (60%)	
G3	12 (63,2%)	7 (36,8%)	
V-Status			p=0,210
V0	26 (40%)	39 (60%)	
V1	12 (57,1%)	9 (42,9%)	
L-Status			p=0,011
L0	20 (34,5%)	38 (65,5%)	
L1	18 (64,3%)	10 (35,7%)	
R-Status			p=0,527
R0	21 (40,4%)	31 (59,6%)	
R1	18 (47,4%)	20 (52,6%)	
OP-Typ			p=0,475
RH	1 (20%)	4 (80%)	
LH	8 (38,1%)	13 (61,9%)	
RT	26 (50%)	26 (50%)	
LT	4 (33,3%)	8 (66,7%)	
ERCP			p=0,610
Ja	29 (41,4%)	41 (58,6%)	
Nein	10 (50%)	10 (50%)	
Entlastung der Gallenwege präoperativ			p=1,0
Ja	29 (42,6%)	39 (57,4%)	
Nein	10 (45,5%)	12 (54,5%)	

Augmentation			p=1,0
Ja	13 (44,8%)	16 (55,2%)	
Nein	26 (42,6%)	35 (57,4%)	
Resektion der Hepaticusgabel			p=0,503
Ja	39 (44,3%)	49 (55,7%)	
Nein	-	2 (100%)	
Resektion des Segment I			p=0,229
Ja	32 (47,1%)	36 (52,9%)	
Nein	7 (31,8%)	15 (68,2%)	
Duodeno-Pankreatektomie			p=0,461
Ja	4 (57,1%)	3 (42,9%)	
Nein	35 (42,2%)	48 (57,8%)	

„ASA“: American Society of Anesthesiologists, „CCI“: Charlson-Comorbidity-Index, „T“: Primärtumor, „N“: Lymphknotenstatus, „M“: Metastasen, „Pn“: perineurale Invasion, „G“: Differenzierungsgrad, „V“: Invasion in Venen, „L“: Invasion in Lymphgefäße, „R“: Resektionsstatus, „OP“: Operation, „ERCP“: endoskopisch retrograde Cholangiopankreatikographie

3.4 Follow-up

3.4.1 Status der Patienten zum Stichtag (31.12.2017)

Die Tabelle 30 zeigt den jeweiligen Status (lebendig/vorzeitig lebendig ausgeschieden/Follow-up unklar/verstorben) des gesamten Patientenkollektivs (n=162) zum Studienende (Follow-up bis zum Stichtag 31.12.2017).

Tabelle 30: Patientenstatus zum Stichtag 31.12.2017

Patientenkollektiv (n=162)	
Lebendig	12 (7,4%)
vorzeitig lebendig ausgeschieden	22 (13,5%)
Follow-up unklar	1 (0,6%)
Verstorben	127 (78,4%)
Major-OP (n=90)	
lebendig	11 (12,2%)
vorzeitig lebendig ausgeschieden	11 (12,2%)
Verstorben	68 (75,6%)

Minor-OP (n=7)	
lebendig	1 (14,3%)
vorzeitig lebendig ausgeschieden	2 (28,6%)
verstorben	4 (57,1%)
primär inoperabel (n=26)	
lebendig	-
vorzeitig lebendig ausgeschieden	3 (11,5%)
Follow-up unklar	1 (3,8%)
verstorben	22 (84,6%)
Explorierte (n=39)	
lebendig	-
vorzeitig lebendig ausgeschieden	6 (15,4%)
verstorben	33 (84,6%)

„OP“: Operation

3.4.2 Gesamtüberleben des gesamten Patientenkollektiv

Die folgende Kaplan-Meier-Überlebenskurve zeigt das Gesamtüberleben des Patientenkollektivs (n=162) in Monaten (siehe Abbildung 8). Das Gesamtüberleben ist definiert als die Zeitspanne von der Erstdiagnose bis zum Tod bzw. dem Studienende. Zensiert (34 Patienten) bedeutet, dass das Ereignis (=Tod) nicht eingetreten ist, also die Patienten bis zum Stichtag der Studie (31.12.2017) nicht verstorben oder auf Grund nicht weiter nachvollziehbarem Follow-up aus der Studie ausgeschieden sind. Von einem der primär inoperablen Patienten konnte wegen mangelnder Information kein Status (lebendig/vorzeitig lebendig ausgeschieden/verstorben) festgestellt werden. Die Anzahl der Patienten beschränkt sich somit auf 161 Patienten.

Das mediane Überleben lag bei den Operierten (Minor-OP+Major-OP (n=97)) bei 26,6 Monaten (IQR: 11,3-67,9).

Das mediane Überleben lag bei den Explorierten (n=39) bei 14,0 Monaten (IQR: 6,9-19,6).

Das mediane Überleben lag bei den primär inoperablen Patienten (n=25) bei 5,3 Monaten (IQR: 3,3-15,2).

Bei einem p-Wert < 0,001 liegt ein signifikanter Unterschied vor.

Tabelle 31 zeigt die 1-, 3- und 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit. Die 1-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit nach Exploration ist um mehr als 20% höher als bei der Gruppe der primär inoperablen Patienten. Nach einer Resektion steigt die Überlebenswahrscheinlichkeit um weitere 20% gegenüber der Gruppe der Explorierten.

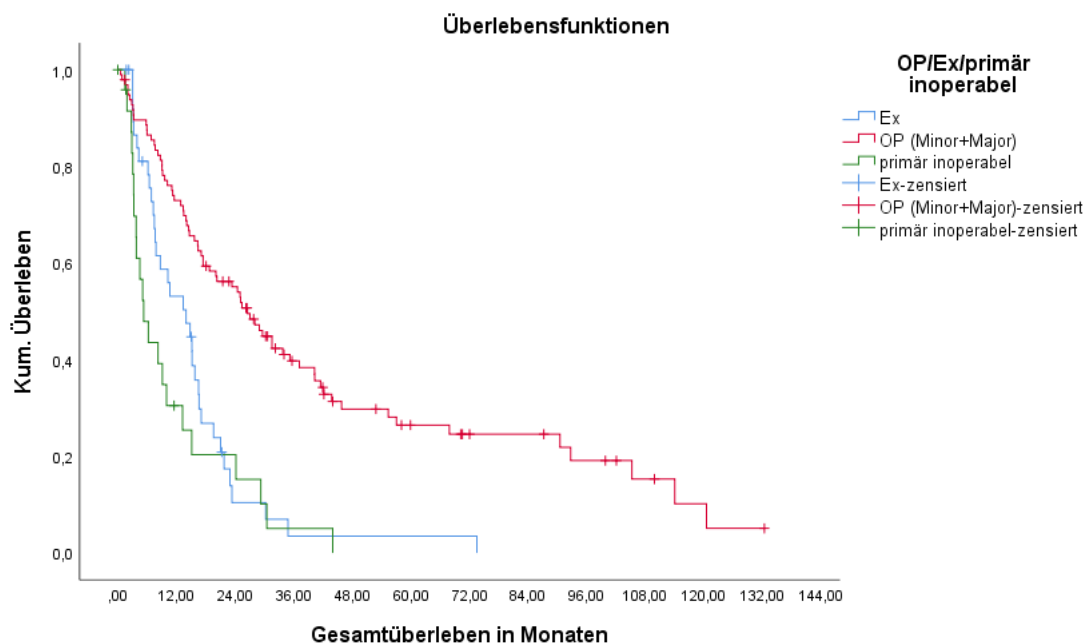


Abbildung 8: Gesamtüberleben des gesamten Patientenkollektivs
„OP“: Operation, „Ex“: Explorierte

Tabelle 31: Überlebenswahrscheinlichkeiten des gesamten Patientenkollektivs

n=161	1-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit Pat. lebt ≤ 12 Mo. (Anzahl Pat.)	3-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit Pat. lebt ≤ 36 Mo. (Anzahl Pat.)	5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit Pat. lebt ≤ 60 Mo. (Anzahl Pat.)
OP (n=97)	72,9% (70)	39,8% (30)	26,5% (16)
Ex (n=25)	53,1% (19)	3,5% (1)	3,5% (1)
primär inoperabel (n=39)	30,5% (7)	5,1% (1)	0% (0)

„OP“: Operation, „Ex“: Explorierte, „Mo.“: Monate, „Pat.“: Patient

3.4.3 Resektion vs. keine Resektion

Die folgende Kaplan-Meier-Überlebenskurve zeigt das Gesamtüberleben des Patientenkollektivs (n=162) in Monaten (siehe Abbildung 9). Unterschieden wird hierbei zwischen einer erfolgten Resektion (Minor-OP+Major-OP) und keiner erfolgten Resektion (Explorierte+primär inoperable Patienten). Von einem der primär inoperablen Patienten konnte wegen mangelnder Information kein Status (lebendig/vorzeitig lebendig ausgeschieden/verstorben) festgestellt werden. Die Anzahl der Patienten beschränkt sich somit auf 161 Patienten.

Das mediane Überleben nach erfolgter Resektion (Minor-OP+Major-OP (n=97)) lag bei 26,6 Monaten (IQR: 11,3-67,9).

Das mediane Überleben der Patienten bei denen keine Resektion (Explorierte+primär inoperable Patienten (n=64)) stattfand lag bei 9,2 Monaten (IQR: 4,3-17,1).

Bei einem p-Wert < 0,001 liegt ein signifikanter Unterschied vor.

Tabelle 32 zeigt die 1-, 3- und 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit.

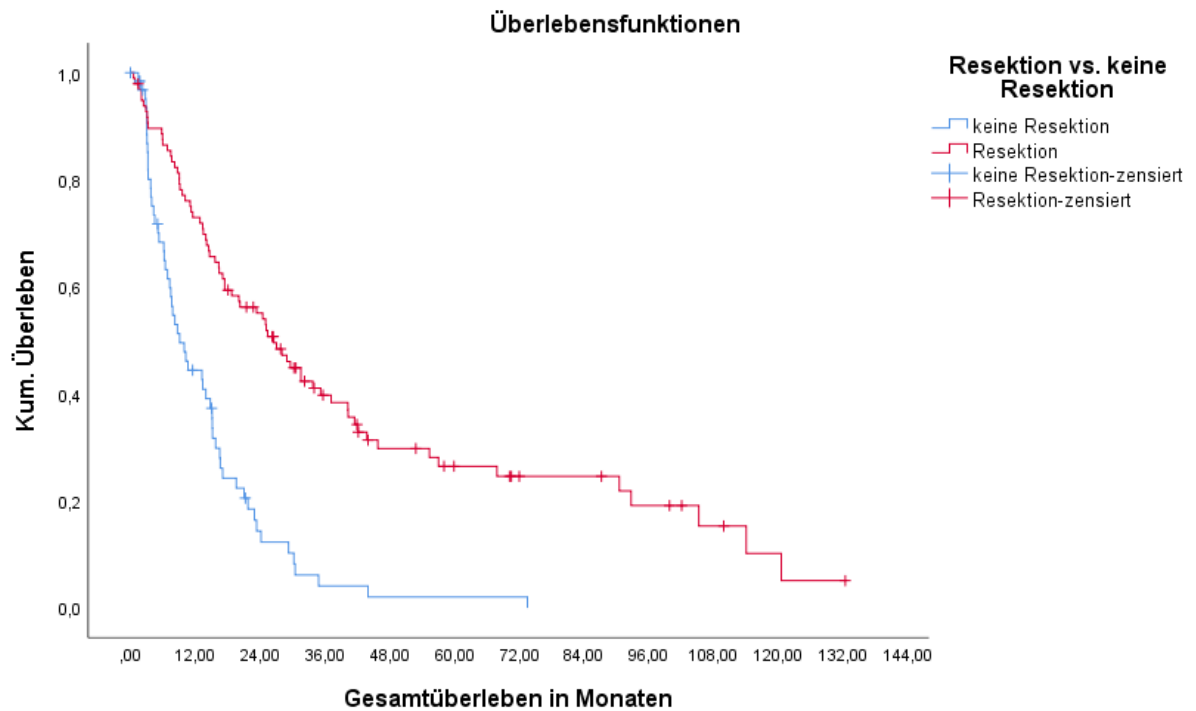


Abbildung 9: Gesamtüberleben des gesamten Patientenkollektivs, Resektion vs. keine Resektion

Tabelle 32: Überlebenswahrscheinlichkeiten des gesamten Patientenkollektivs, Resektion vs. keine Resektion

n=161	1-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit Pat. lebt ≤ 12 Mo. (Anzahl Pat.)	3-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit Pat. lebt ≤ 36 Mo. (Anzahl Pat.)	5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit Pat. lebt ≤ 60 Mo. (Anzahl Pat.)
Resektion (n=97)	72,9% (70)	39,8% (30)	26,5% (16)
keine Resektion (n=64)	44,4% (26)	4,1% (2)	2,1% (1)

„Mo.“: Monate, „Pat.“: Patient

3.4.4 Postoperatives Überleben nach Major-OP

3.4.4.1 Insgesamt

Die Kaplan-Meier-Kurve zeigt das postoperative Überleben der Patienten bei denen eine Major-OP (n=90) durchgeführt wurde (Abbildung 10). Der Zeitraum postoperatives Überleben ist definiert als die Zeitspanne vom OP-Datum bis zum Tod bzw. dem Studienende. Zensiert (23 Patienten) bedeutet, dass das Ereignis (=Tod) nicht eingetreten ist, also die Patienten bis zum Stichtag (31.12.2017) nicht verstorben oder auf Grund nicht weiter nachvollziehbarem Follow-up aus der Studie ausgeschieden sind.

Das mediane Überleben nach einer Major-OP (n=90) lag bei 23,4 Monaten (IQR: 9,3-54,7).

Tabelle 33 zeigt die 1-, 3- und 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit.

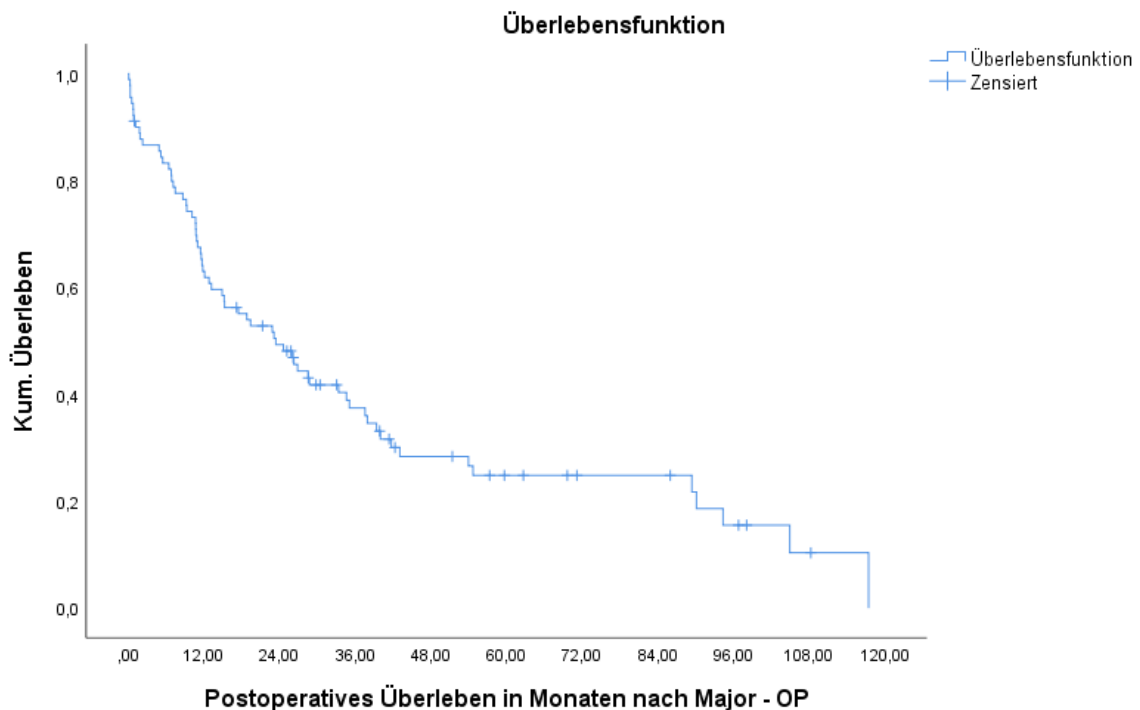


Abbildung 10: Postoperatives Überleben nach Major-OP

Tabelle 33: Postoperative Überlebenswahrscheinlichkeiten nach Major-OP

n=90	1-Jahres- Überlebenswahrscheinlichkeit Pat. lebt ≤ 12 Mo. (Anzahl Pat.)	3-Jahres- Überlebenswahrscheinlichkeit Pat. lebt ≤ 36 Mo. (Anzahl Pat.)	5-Jahres- Überlebenswahrscheinlichkeit Pat. lebt ≤ 60 Mo. (Anzahl Pat.)
Major-OP	63,0% (56)	37,4% (26)	24,8% (14)

„Pat.“: Patient, „Mo.“: Monate, „OP“: Operation

3.4.4.2 abhängig vom R-Status

Die Kaplan-Meier-Kurve zeigt das postoperative Überleben der Patienten bei denen eine Major-OP (n=90) durchgeführt wurde in Abhängigkeit vom R-Status (siehe Abbildung 11).

Das mediane Überleben bei R0 (n=52) lag bei 26,9 Monaten (IQR: 10,9-94,3).

Das mediane Überleben bei R1 (n=38) lag bei 15,3 Monaten (IQR: 6,9-41,7).

Bei einem p-Wert von 0,047 liegt ein signifikanter Unterschied vor.

Tabelle 34 zeigt die 1-, 3- und 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit.

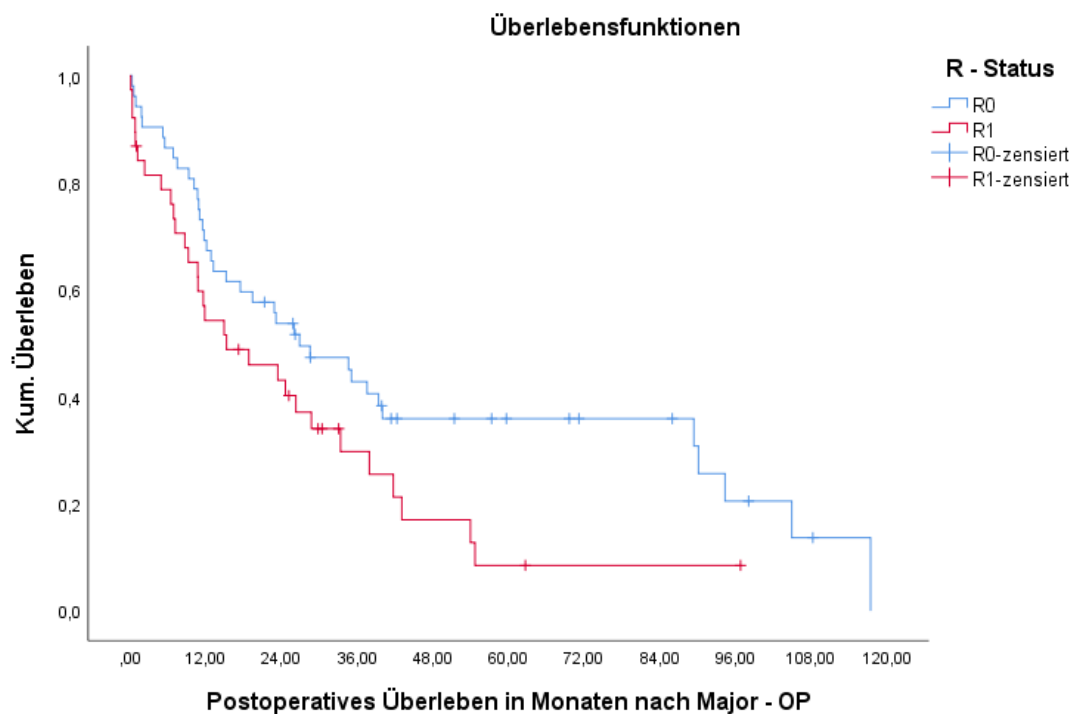


Abbildung 11: Postoperatives Überleben abhängig vom R-Status
 „R0“: kein Resttumor, „R1“: mikroskopisch nachweisbare Tumorreste

Tabelle 34: Postoperative Überlebenswahrscheinlichkeiten abhängig vom R-Status

n=90	1-Jahres- Überlebenswahrscheinlichkeit Pat. lebt ≤ 12 Mo. (Anzahl Pat.)	3-Jahres- Überlebenswahrscheinlichkeit Pat. lebt ≤ 36 Mo. (Anzahl Pat.)	5-Jahres- Überlebenswahrscheinlichkeit Pat. lebt ≤ 60 Mo. (Anzahl Pat.)
R0 (n=52)	69,2% (36)	42,8% (19)	35,9% (15)
R1 (n=38)	54,3% (20)	29,8% (7)	8,5% (2)

„Pat.“: Patient, „Mo.“: Monate, „R0“: kein Resttumor, „R1“: mikroskopisch nachweisbare Tumorreste

3.4.4.3 abhängig von der OP-Art

Die Kaplan-Meier-Kurve zeigt das postoperative Überleben der Patienten bei denen eine Major-OP (n=90) durchgeführt wurde. Die Kurve zeigt aufgesplittet die Untertypen der Major-OP (RH, LH, RT, LT) (siehe Abbildung 12).

Das mediane Überleben lag nach einer RH (n=5) bei 37,6 Monaten (IQR: 28,8-39,4).

Das mediane Überleben nach einer LH (n=21) lag bei 14,9 Monaten (IQR: 8,7-54,7).

Das mediane Überleben lag nach einer RT (n=52) bei 22,9 Monaten (IQR: 9,3-89,4).

Das mediane Überleben nach einer LT (n=12) lag bei 19,4 Monaten (IQR: 5,2-34,6).

Bei einem p-Wert von 0,948 liegt kein signifikanter Unterschied vor.

Tabelle 35 zeigt die 1-, 3- und 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit.

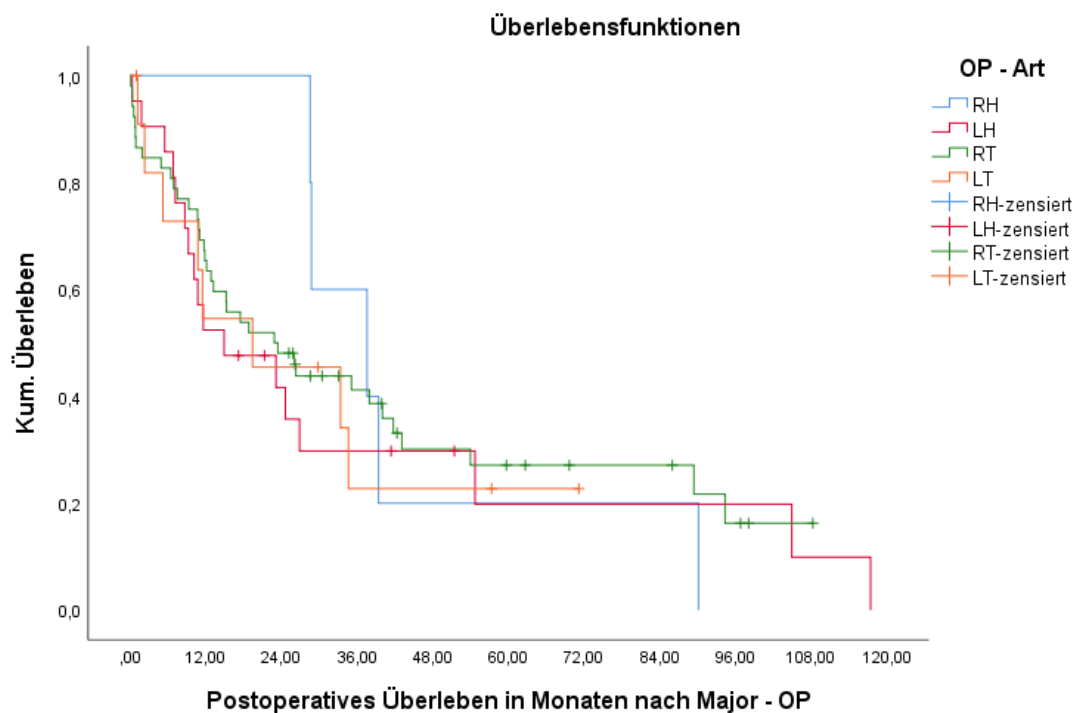


Abbildung 12: Postoperatives Überleben abhängig von der OP-Art
„OP“: Operation, „RH“: Hepatektomie rechts, „LH“: Hepatektomie links, „RT“: Trisektionektomie rechts, „LT“: Trisektionektomie links

Tabelle 35: Postoperative Überlebenswahrscheinlichkeiten der Major-OP-Untertypen

n=90	1-Jahres- Überlebenswahrscheinlichkeit Pat. lebt ≤ 12 Mo. (Anzahl Pat.)	3-Jahres- Überlebenswahrscheinlichkeit Pat. lebt ≤ 36 Mo. (Anzahl Pat.)	5-Jahres- Überlebenswahrscheinlichkeit Pat. lebt ≤ 60 Mo. (Anzahl Pat.)
RH (n=5)	100% (5)	60% (3)	20% (1)
LH (n=21)	52,4% (11)	29,8% (5)	19,8% (2)
RT (n=52)	65,4% (34)	41,2% (16)	27,1% (8)
LT (n=12)	54,5% (6)	22,7% (2)	22,7% (2)

„Pat.“: Patient, „Mo.“: Monate, „RH“: Hepatektomie rechts, „LH“: Hepatektomie links, „RT“: Trisektionektomie rechts, „LT“: Trisektionektomie links

3.4.4.4 abhängig von postoperativen Komplikationen

Die Kaplan-Meier-Kurve zeigt das postoperative Überleben der Patienten bei denen eine Major-OP (n=90) durchgeführt wurde in Abhängigkeit von aufgetretenen Komplikationen (nur Komplikationen nach Dindo/Clavien oder zusätzlich auch ISGLS) (Abbildung 13).

Das mediane Überleben, wenn keine Komplikationen (n=10) auftraten, lag bei 117,4 Monaten (IQR: 7,1-117,4).

Das mediane Überleben, wenn Komplikationen (n=80) auftraten, lag bei 22,9 Monaten (IQR: 9,3-41,7).

Bei einem p-Wert von 0,012 liegt ein signifikanter Unterschied vor.

Tabelle 36 zeigt die 1-, 3- und 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit.

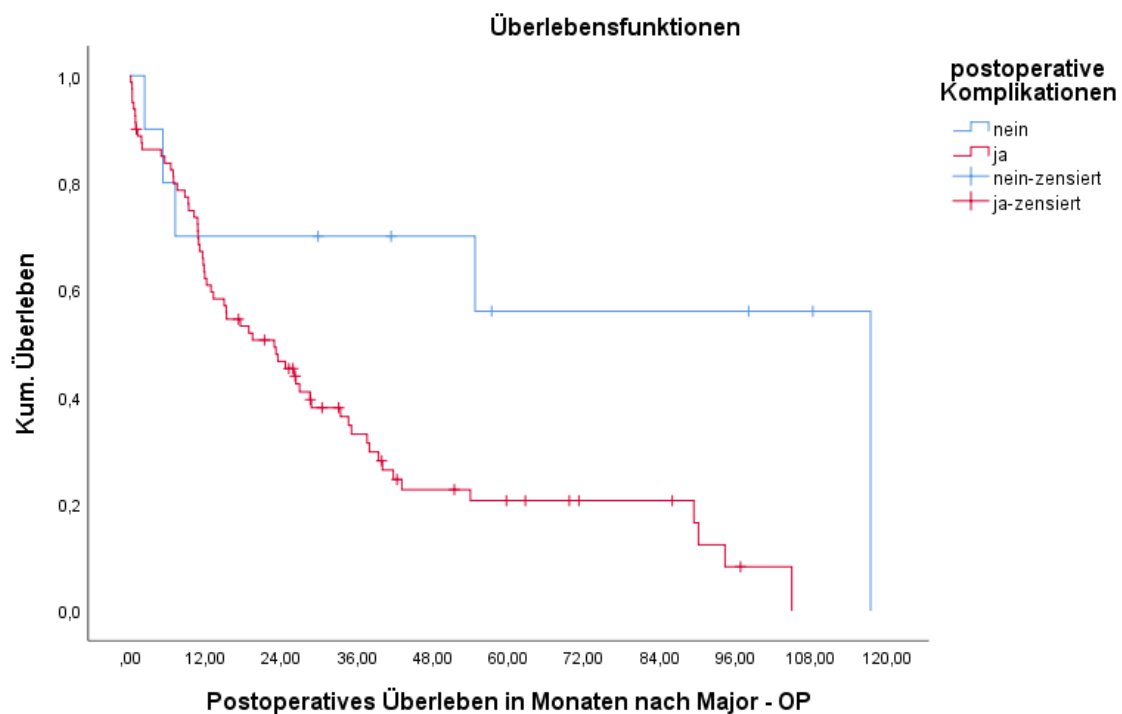


Abbildung 13: Postoperatives Überleben abhängig von aufgetretenen Komplikationen

Tabelle 36: Postoperative Überlebenswahrscheinlichkeiten abhängig von aufgetretenen Komplikationen

n=90	1-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit Pat. lebt ≤ 12 Mo. (Anzahl Pat.)	3-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit Pat. lebt ≤ 36 Mo. (Anzahl Pat.)	5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit Pat. lebt ≤ 60 Mo. (Anzahl Pat.)
Komplikationen (n=80)	62,1% (49)	33% (20)	20,6% (10)
keine Komplikationen (n=10)	70% (7)	70% (7)	56% (4)

„Pat.“: Patient, „Mo.“: Monate

3.4.5 Rezidivfreies Überleben nach Major-OP

Von 79 Patienten der 90 Major-OP-Patienten konnten Daten bezüglich eines Rezidivs erhoben werden.

3.4.5.1 Insgesamt

Bei 54 (68,4%) Patienten bildete sich ein Rezidiv.

Die Kaplan-Meier-Kurve zeigt das rezidivfreie Überleben der Patienten, bei denen eine Major-OP durchgeführt wurde (Abbildung 14).

Der Zeitraum rezidivfreies Überleben ist definiert als die Zeitspanne vom OP-Datum bis zum Auftreten eines Rezidivs bzw. bis zum Studienende. Zensiert (25 Patienten) bedeutet, dass ein Patient kein Rezidiv hatte oder aufgrund nicht weiter nachvollziehbarem Follow-up die Studie verlassen hat.

Das mediane rezidivfreie Überleben lag bei 18,9 Monaten (IQR: 8,6-57,2).

Tabelle 37 zeigt die 1-, 3- und 5-Jahres-Wahrscheinlichkeit für ein rezidivfreies Überleben.

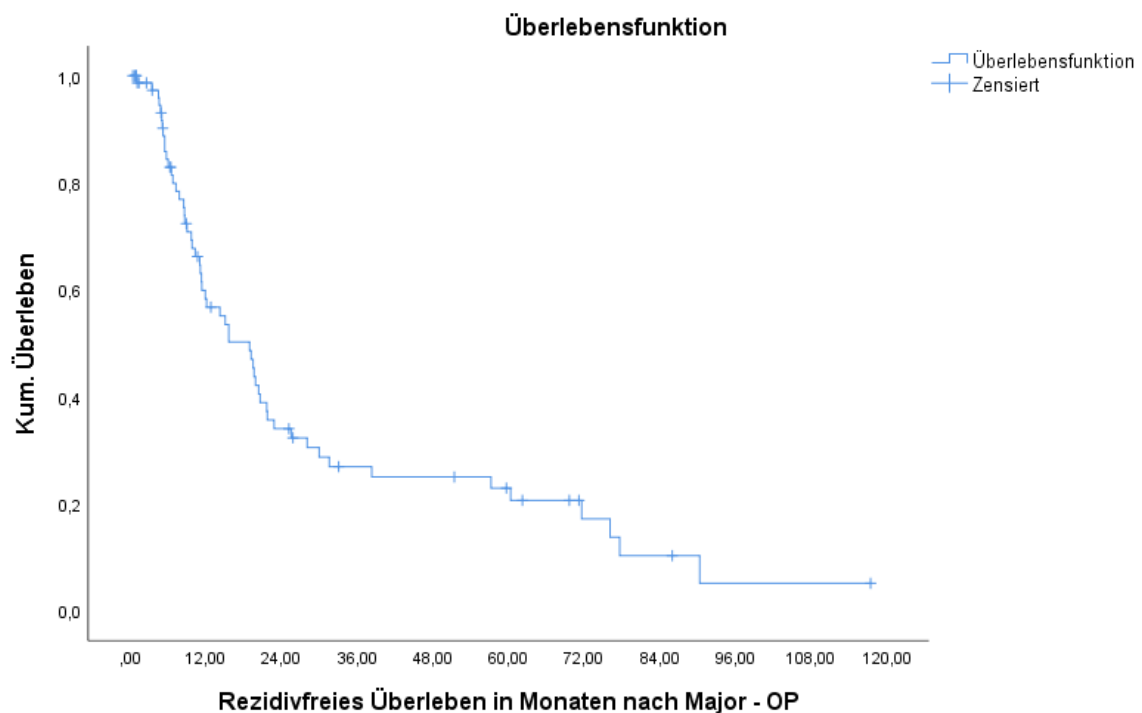


Abbildung 14: Rezidivfreies Überleben nach Major-OP

Tabelle 37: Rezidivfreies Überleben nach Major-OP

n=79	1-Jahres- Wahrscheinlich- keit Kein Rezidiv ≤ 12 Mo. (Anzahl Pat.)	3-Jahres- Wahrscheinlich- keit Kein Rezidiv ≤ 36 Mo. (Anzahl Pat.)	5-Jahres- Wahrscheinlich- keit Kein Rezidiv ≤ 60 Mo. (Anzahl Pat.)
Major - OP	58,3% (37)	27% (15)	22,9% (11)

„Pat.“: Patient, „Mo.“: Monate, „OP“: Operation

3.4.5.2 abhängig vom R-Status

Bei 70,2% der R0-Patienten trat ein Rezidiv auf, 29,8% der R0-Patienten blieben, soweit als möglich verfolgbar, rezidivfrei. Ähnliche Zahlen ergaben sich nach einem R1-Status (Tabelle 38).

Tabelle 38: Rezidiv in Abhängigkeit vom R-Status

n=79	Rezidiv (n=54 (68,4%))	kein Rezidiv (n=25 (31,6%))
nach R0 (n=47)	33 (70,2%)	14 (29,8%)
nach R1 (n=32)	21 (65,6%)	11 (34,4%)

„R0“: kein Resttumor, „R1“: mikroskopisch nachweisbare Tumorreste

Die Kaplan-Meier-Kurve zeigt das rezidivfreie Überleben der Patienten bei denen eine Major-OP (n=79) durchgeführt wurde in Abhängigkeit zum R-Status (Abbildung 15).

Das mediane rezidivfreie Überleben bei R0 (n=47) lag bei 19,5 Monaten (IQR: 8,6-71,6).

Das mediane rezidivfreie Überleben bei R1 (n=32) lag bei 15,6 Monaten (IQR: 8,5-30,0).

Bei einem p-Wert von 0,130 liegt kein signifikanter Unterschied vor.

Tabelle 39 zeigt die 1-, 3- und 5-Jahres-Wahrscheinlichkeit für ein rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit vom R-Status.

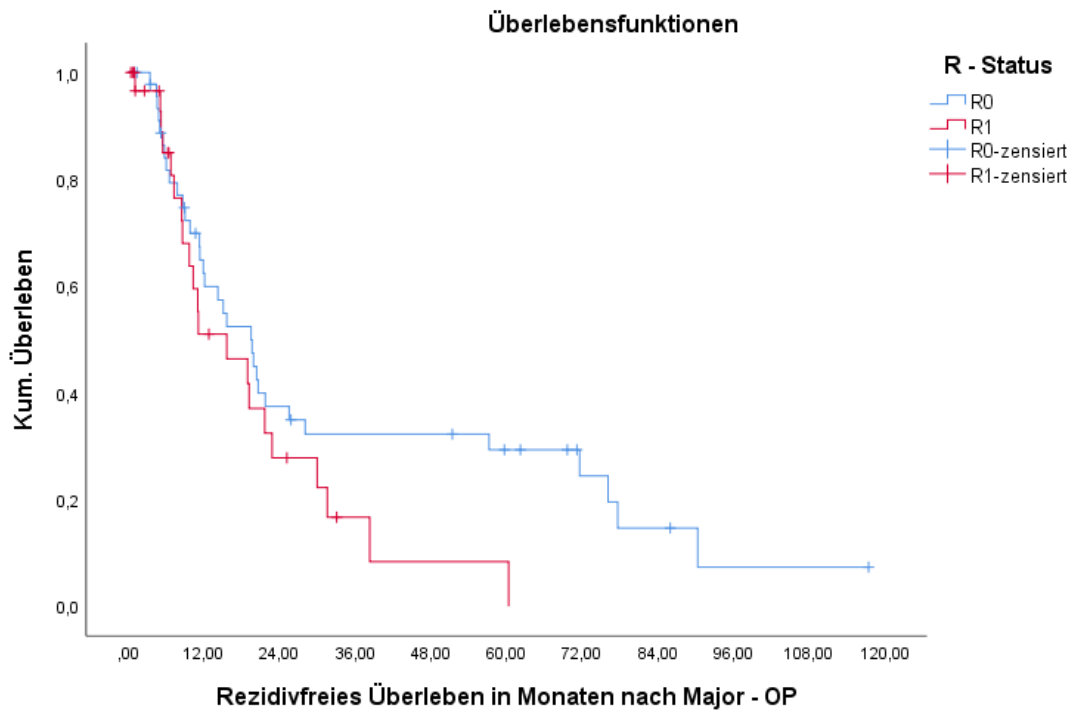


Abbildung 15: Rezidivfreies Überleben nach Major-OP abhängig vom R-Status
 „R“: Resektion, „R0“: kein Resttumor, „R1“: mikroskopisch nachweisbare Tumorrreste

Tabelle 39: Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit vom R-Status

n=79	1-Jahres- Wahrscheinlich- keit Kein Rezidiv ≤ 12 Mo. (Anzahl Pat.)	3-Jahres- Wahrscheinlich- keit Kein Rezidiv ≤ 36 Mo. (Anzahl Pat.)	5-Jahres- Wahrscheinlich- keit Kein Rezidiv ≤ 60 Mo. (Anzahl Pat.)
nach R0 (n=47)	62,4% (25)	32,2% (12)	29,3% (10)
nach R1 (n=32)	51,0% (12)	16,7% (3)	8,3% (1)

„Pat.“: Patient, „Mo.“: Monate, „R0“: kein Resttumor, „R1“: mikroskopisch nachweisbare Tumorrreste

3.4.5.3 abhängig von der OP-Art

Die Kaplan-Meier-Kurve zeigt das rezidivfreie Überleben der Patienten bei denen eine Major-OP (n=79) durchgeführt wurde. Die Kurve zeigt aufgesplittet die Untertypen der Major-OP (Abbildung 16).

Das mediane rezidivfreie Überleben lag bei der RH (n=5) bei 14,2 Monaten (IQR: 10,3-28,1).

Das mediane rezidivfreie Überleben bei der LH (n=19) lag bei 15,1 Monaten (IQR: 5,5-71,6).

Das mediane rezidivfreie Überleben lag bei der RT (n=44) bei 19,5 Monaten (IQR: 11,0-57,2).

Das mediane rezidivfreie Überleben bei der LT (n=11) lag bei 9,8 Monaten (IQR: 7,3-19,9).

Bei einem p-Wert von 0,839 liegt kein signifikanter Unterschied vor.

Tabelle 40 zeigt die 1-, 3- und 5-Jahres-Wahrscheinlichkeit für ein rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit von der OP-Art.

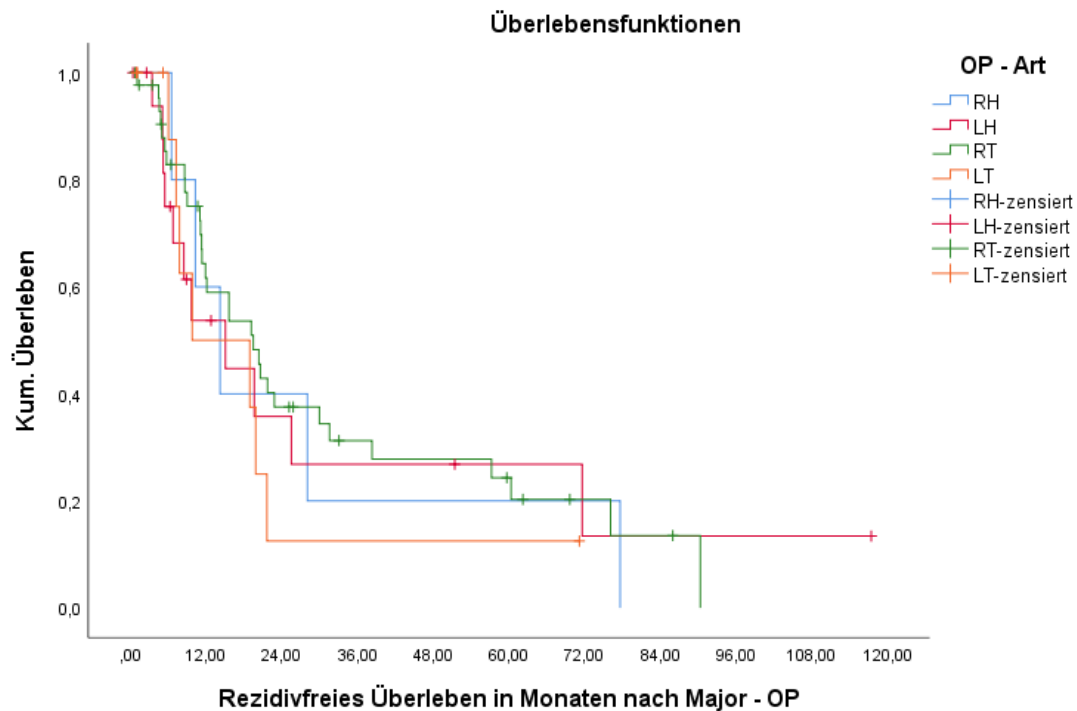


Abbildung 16: Rezidivfreies Überleben abhängig von der OP-Art
 „OP“: Operation, „RH“: Hepatektomie rechts, „LH“: Hepatektomie links, „RT“: Trisektionektomie rechts,
 „LT“: Trisektionektomie links

Tabelle 40: Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit von der OP-Art

OP-Art (n=79)	1-Jahres- Wahrscheinlich- keit Kein Rezidiv ≤ 12 Mo. (Anzahl Pat.)	3-Jahres- Wahrscheinlich- keit Kein Rezidiv ≤ 36 Mo. (Anzahl Pat.)	5-Jahres- Wahrscheinlich- keit Kein Rezidiv ≤ 60 Mo. (Anzahl Pat.)
RH (n=5)	60% (3)	20% (1)	20% (1)
LH (n=19)	53,7% (7)	26,8% (3)	26,8% (3)
RT (n=44)	61,7% (23)	31,3% (10)	24,3% (7)
LT (n=11)	50% (4)	12,5% (1)	12,5% (1)

„Pat.“: Patient, „Mo.“: Monate, „OP“: Operation, „RH“: Hepatektomie rechts, „LH“: Hepatektomie links,
 „RT“: Trisektionektomie rechts, „LT“: Trisektionektomie links

3.4.5.4 abhängig von der OP-Art bei Typ IV nach Bismuth-Corlette

Die Kaplan-Meier-Kurve zeigt das rezidivfreie Überleben der Typ IV-Patienten (Bismuth-Corlette) bei denen eine Major-OP (n=23) durchgeführt wurde. Die Kurve zeigt aufgesplittet die Untertypen der Major-OP (Abbildung 17).

Das mediane rezidivfreie Überleben lag bei der RH (n=1) bei 10,3 Monaten (IQR: 10,3-10,3).

Das mediane rezidivfreie Überleben bei der LH (n=6) lag bei 8,5 Monaten (IQR: 5,2-15,1).

Das mediane rezidivfreie Überleben lag bei der RT (n=10) bei 31,6 Monaten (IQR: 8,6-38,3).

Das mediane rezidivfreie Überleben bei der LT (n=6) lag bei 7,3 Monaten (IQR: 6,0-18,9).

Bei einem p-Wert von 0,613 liegt kein signifikanter Unterschied vor.

Tabelle 41 zeigt die 1-, 3- und 5-Jahres-Wahrscheinlichkeit für ein rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit von der OP-Art bei Typ IV-Patienten (Bismuth-Corlette).

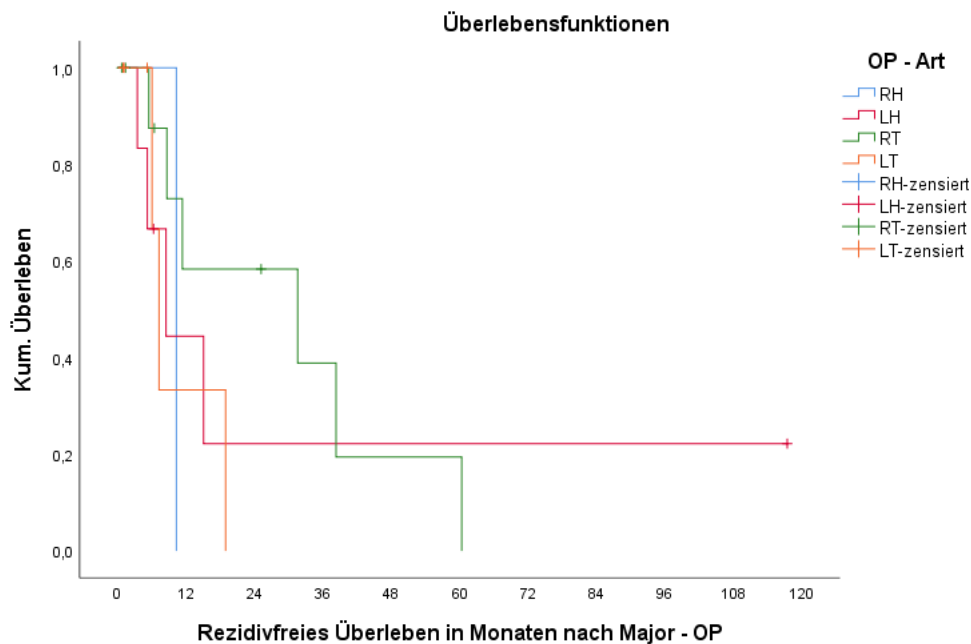


Abbildung 17: Rezidivfreies Überleben abhängig von der OP-Art bei Typ IV-Patienten nach Bismuth-Corlette

„OP“: Operation, „RH“: Hepatektomie rechts, „LH“: Hepatektomie links, „RT“: Trisektionektomie rechts, „LT“: Trisektionektomie links

Tabelle 41: Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit von der OP-Art bei Typ IV-Patienten nach Bismuth-Corlette

OP-Art (n=23)	1-Jahres- Wahrscheinlich- keit Kein Rezidiv ≤ 12 Mo. (Anzahl Pat.)	3-Jahres- Wahrscheinlich- keit Kein Rezidiv ≤ 36 Mo. (Anzahl Pat.)	5-Jahres- Wahrscheinlich- keit Kein Rezidiv ≤ 60 Mo. (Anzahl Pat.)
RH (n=1)	0% (0)	0% (0)	0% (0)
LH (n=6)	44,4% (2)	22,2% (1)	22,2% (1)
RT (n=10)	58,3% (4)	38,9% (2)	19,4% (1)
LT (n=6)	33,3% (2)	0% (0)	0% (0)

„Pat.“: Patient, „Mo.“: Monate, „OP“: Operation, „RH“: Hepatektomie rechts, „LH“: Hepatektomie links, „RT“: Trisektionektomie rechts, „LT“: Trisektionektomie links

3.4.5.5 abhängig vom T-Status

Jeder Patient mit T-Status 2a entwickelte ein Rezidiv. Knapp $\frac{3}{4}$ aller Rezidive bildeten sich bei Patienten mit T2a und T2b. Die Verteilung Rezidiv : kein Rezidiv fällt bei T2b, T3 und T4 nahezu 2/3 : 1/3 aus. Je höher jedoch der Tumorstatus, desto höher die Wahrscheinlichkeit ein Rezidiv zu entwickeln. Ausnahme bildet hier das Stadium 2a, da alle Patienten ein Rezidiv entwickelten (Tabelle 42).

Der exakte Test nach Fisher zeigt keine Signifikanz.

Tabelle 42: Auftreten eines Rezidivs in Abhängigkeit vom T-Status

T-Status (n=79)	kein Rezidiv	Rezidiv	exakter Test nach Fisher (2-seitig)
T1 (n=2)	1 (50%)	1 (50%)	0,196
T2a (n=9)	-	9 (100%)	
T2b (n=49)	18 (36,7%)	31 (63,3%)	
T3 (n=12)	4 (33,3%)	8 (66,7%)	
T4 (n=7)	2 (28,6%)	5 (71,4%)	

„T“: Primärtumor

Die Kaplan-Meier-Kurve zeigt das rezidivfreie Überleben der Patienten, bei denen eine Major-OP durchgeführt wurde und Daten bezüglich eines aufgetretenen Rezidivs erhoben werden konnten (n=79). Die Kurve zeigt aufgesplittet die Untertypen des T-Status (Abbildung 18).

Das mediane rezidivfreie Überleben lag bei T1 (n=2) bei 77,6 Monaten (IQR: 77,63(75%)).

Das mediane rezidivfreie Überleben bei T2a (n=9) lag bei 11,4 Monaten (IQR: 8,5-15,6).

Das mediane rezidivfreie Überleben lag bei T2b (n=49) bei 19,6 Monaten (IQR: 10,3-71,6).

Das mediane rezidivfreie Überleben bei T3 (n=12) lag bei 9,7 Monaten (IQR: 5,5-14,2).

Das mediane rezidivfreie Überleben bei der T4 (n=7) lag bei 31,6 Monaten (IQR: 6,0-60,3).

Bei einem p-Wert von 0,014 liegt ein signifikanter Unterschied vor.

Tabelle 43 zeigt die 1-, 3- und 5-Jahres-Wahrscheinlichkeit für ein rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit vom T-Status.

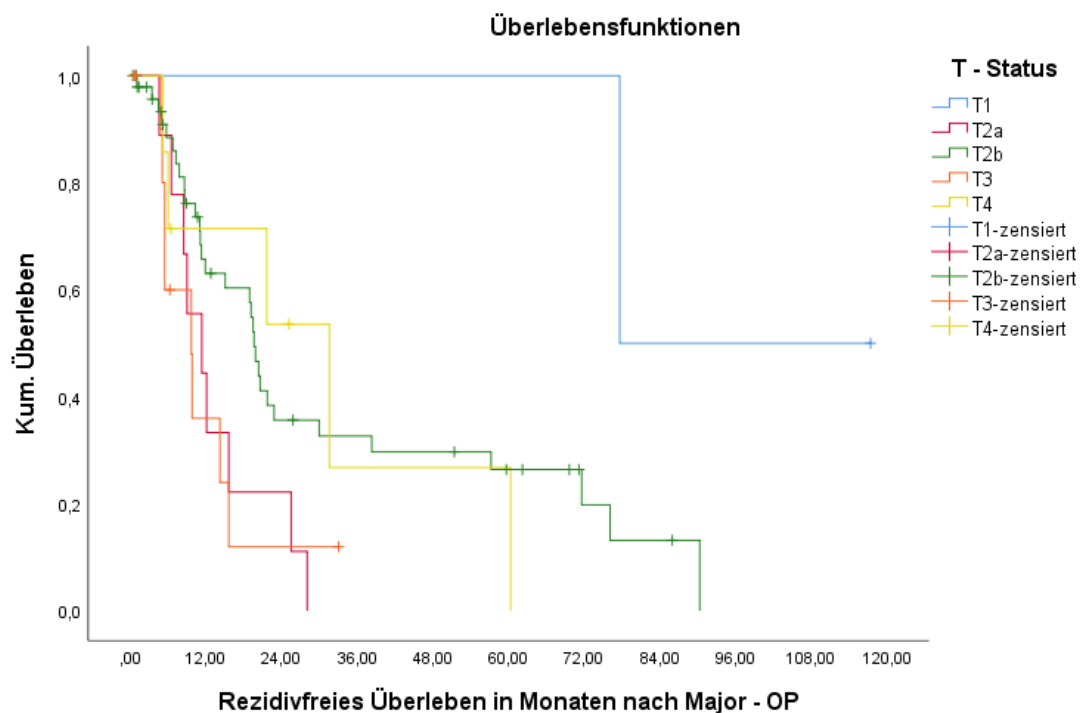


Abbildung 18: Rezidivfreies Überleben abhängig vom T-Status
„T“: Primärtumor

Tabelle 43: Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit vom T-Status

T-Status (n=79)	1-Jahres- Wahrscheinlich- keit Kein Rezidiv ≤ 12 Mo. (Anzahl Pat.)	3-Jahres- Wahrscheinlich- keit Kein Rezidiv ≤ 36 Mo. (Anzahl Pat.)	5-Jahres- Wahrscheinlich- keit Kein Rezidiv ≤ 60 Mo. (Anzahl Pat.)
T1 (n=2)	100% (2)	100% (2)	100% (2)
T2a (n=9)	44,4% (4)	0% (0)	0% (0)

T2b (n=49)	63,1% (24)	32,7% (11)	26,4% (8)
T3 (n=12)	36% (3)	12% (1)	12% (1)
T4 (n=7)	71,4 (5)	26,8 (1)	26,8 (1)

„Pat.“: Patient, „Mo.“: Monate, „T“: Primärtumor

3.5 Prognostische Faktoren für die Mortalität – univariate Analyse

3.5.1 Alter

Die Kaplan-Meier-Kurve zeigt das postoperative Überleben in Bezug auf das Alter der Patienten, bei denen eine Major-OP (n=90) durchgeführt wurde (Abbildung 19).

Das mediane Überleben bei Patienten im Alter von < 65 (n=46) lag bei 24,6 Monaten (IQR: 9,3-90,1).

Das mediane Überleben bei Patienten im Alter von ≥ 65 (n=44) lag bei 18,8 Monaten (IQR: 8,7-89,4).

Bei einem p-Wert von 0,577 liegt kein signifikanter Unterschied vor.

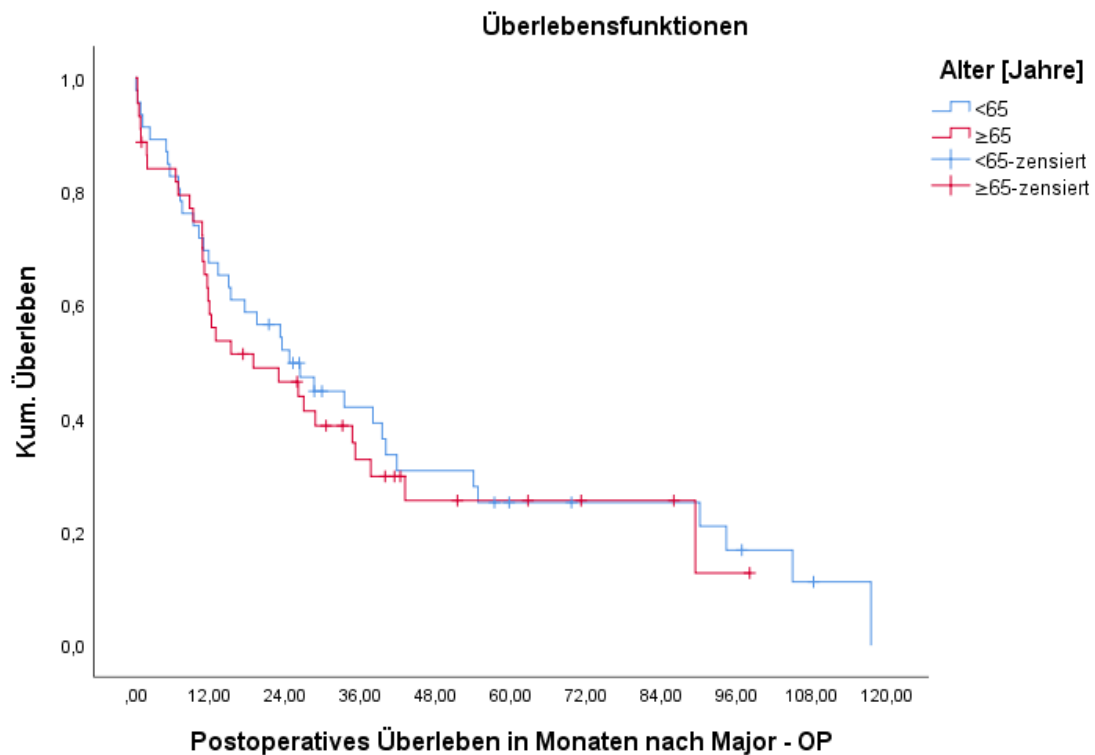


Abbildung 19: Postoperatives Überleben abhängig vom Alter

3.5.2 Geschlecht

Die Kaplan-Meier-Kurve zeigt das postoperative Überleben in Bezug auf das Geschlecht der Patienten, bei denen eine Major-OP (n=90) durchgeführt wurde (Abbildung 20).

Das mediane Überleben der Männer (n=58) lag bei 15,3 Monaten (IQR: 7,1-37,9).

Das mediane Überleben von Frauen (n=32) lag bei 54,7 Monaten (IQR: 11,5-104,9).

Bei einem p-Wert von 0,012 liegt ein signifikanter Unterschied vor.

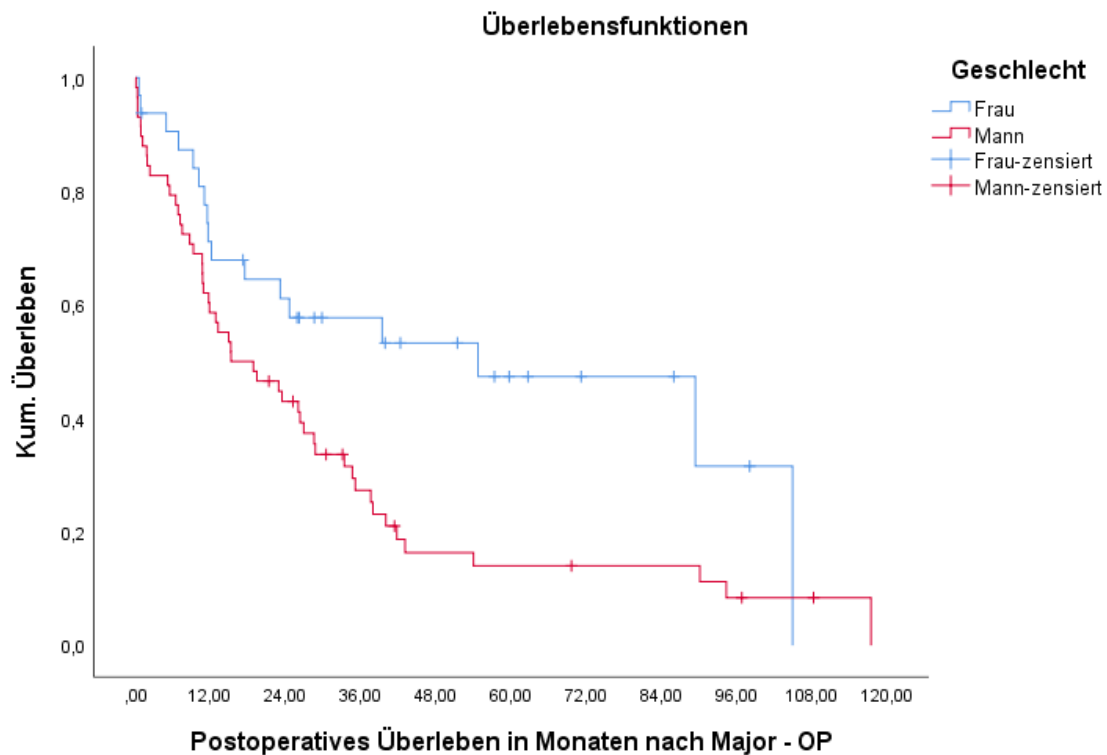


Abbildung 20: Postoperatives Überleben abhängig vom Geschlecht

3.5.3 BMI

Die Kaplan-Meier-Kurve zeigt das postoperative Überleben in Bezug auf den BMI der Patienten, bei denen eine Major-OP (n=90) durchgeführt wurde (Abbildung 21).

Das mediane Überleben der Patienten mit einem BMI von $< 25 \text{ kg/m}^2$ (n=41) lag bei 18,8 Monaten (IQR: 9,2-94,3).

Das mediane Überleben der Patienten mit einem BMI von $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ (n=37) lag bei 22,9 Monaten (IQR: 10,7-37,9).

Das mediane Überleben der Patienten mit einem BMI von $> 30 \text{ kg/m}^2$ (n=12) lag bei 33,4 Monaten (IQR: 8,7-41,7).

Bei einem p-Wert von 0,538 liegt kein signifikanter Unterschied vor.

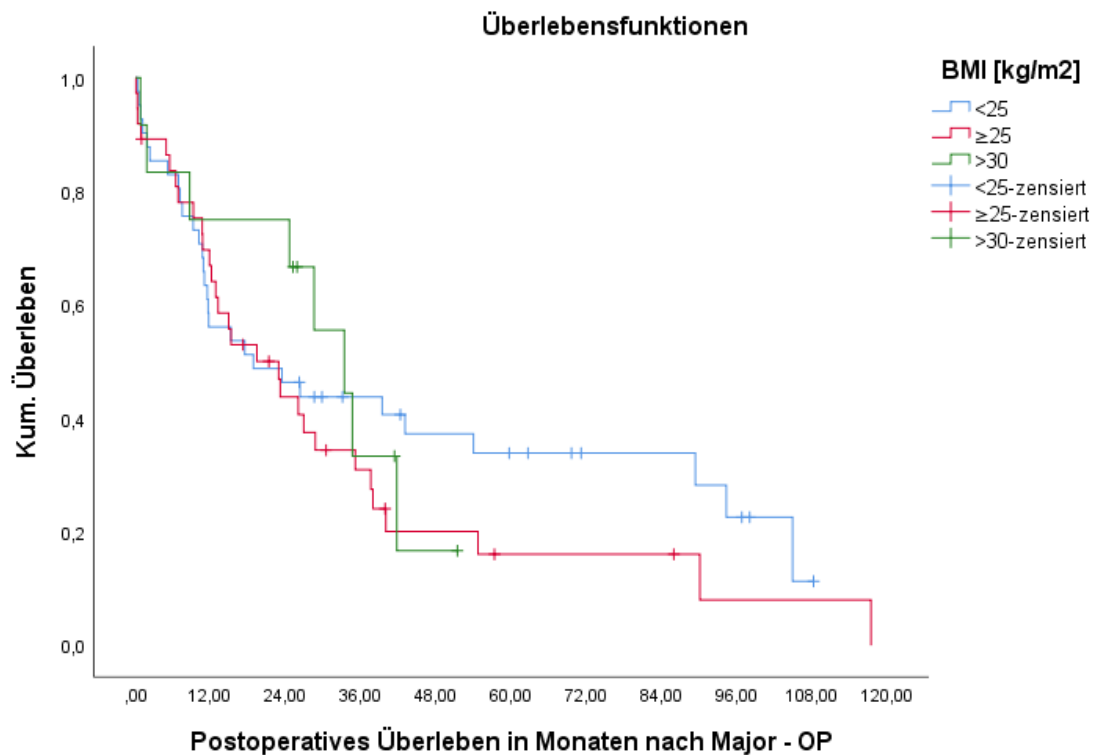


Abbildung 21: Postoperatives Überleben abhängig vom BMI
 „BMI“: Body Mass Index, „kg“: Kilogramm, „m“: Meter

3.5.4 CA 19-9

Die Kaplan-Meier-Kurve zeigt das postoperative Überleben in Bezug auf den Tumormarker CA 19-9 der Patienten, bei denen eine Major-OP (n=80) durchgeführt wurde (Abbildung 22).

Das mediane Überleben der Patienten mit einem CA 19-9 von < 37 kU/l (n=18) lag bei 35,1 Monaten (IQR: 11,7-117,4).

Das mediane Überleben der Patienten mit einem CA 19-9 von ≥ 37 kU/l (n=62) lag bei 17,5 Monaten (IQR: 7,4-43,1).

Bei einem p-Wert von 0,121 liegt kein signifikanter Unterschied vor.

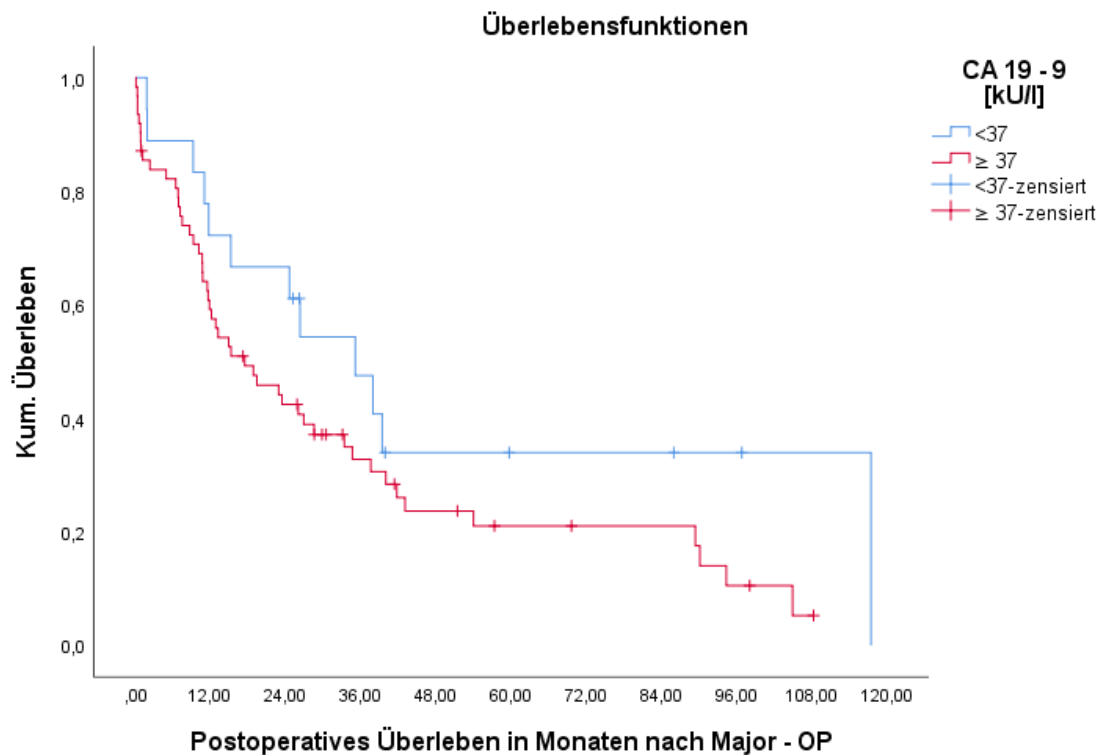


Abbildung 22: Postoperatives Überleben abhängig von CA 19-9
 „CA“: Carbohydrate-Antigen, „k“: kilo, „U“: Enzymeinheit, „l“: Liter

3.5.5 CCI

Die Kaplan-Meier-Kurve zeigt das postoperative Überleben in Bezug auf den CCI der Patienten (n=90). Die Grade 1 und 2, sowie die Grade 3, 4 und 5 wurden jeweils zusammengefasst (Abbildung 23).

Das mediane Überleben der Patienten mit Grad 0 (n=60) lag bei 26,3 Monaten (IQR: 10,1-89,4).

Das mediane Überleben der Patienten mit Grad 1-2 (n=23) lag bei 12,1 Monaten (IQR: 6,8-54,0).

Das mediane Überleben der Patienten mit Grad 3-5 (n=7) lag bei 19,4 Monaten (IQR: 10,7).

Bei einem p-Wert von 0,920 liegt kein signifikanter Unterschied vor.

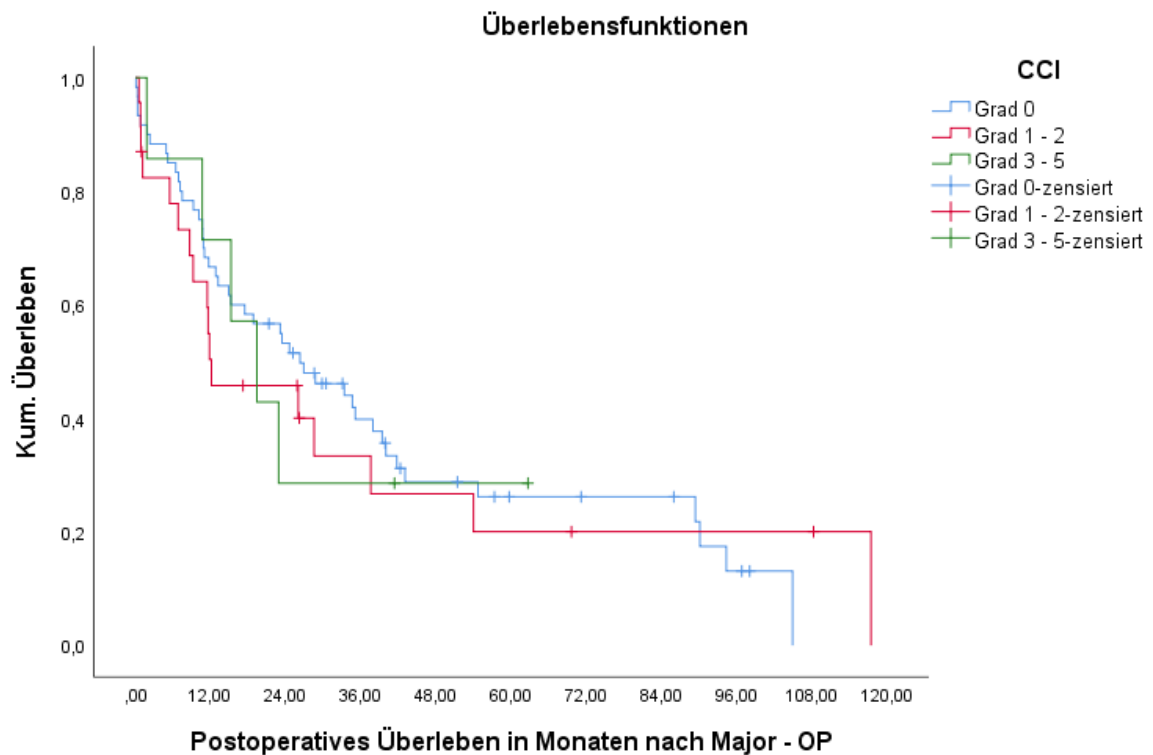


Abbildung 23: Postoperatives Überleben abhängig vom CCI
 „CCI“: Charlson-Comorbidity-Index

3.5.6 ASA-Klassifikation

Die Kaplan-Meier-Kurve zeigt das postoperative Überleben der Patienten (n=90) in Bezug auf die Einstufung nach der ASA-Klassifikation. Die Grade 1 und 2, sowie die Grade 3 und 4 wurden jeweils zusammengefasst (Abbildung 24).

Das mediane Überleben der Patienten mit ASA-Grad I-II (n=67) lag bei 26,9 Monaten (IQR: 10,7-90,1).

Das mediane Überleben der Patienten mit ASA-Grad III-IV (n=23) lag bei 13,2 Monaten (IQR: 6,8-34,6).

Bei einem p-Wert von 0,047 liegt ein signifikanter Unterschied vor.

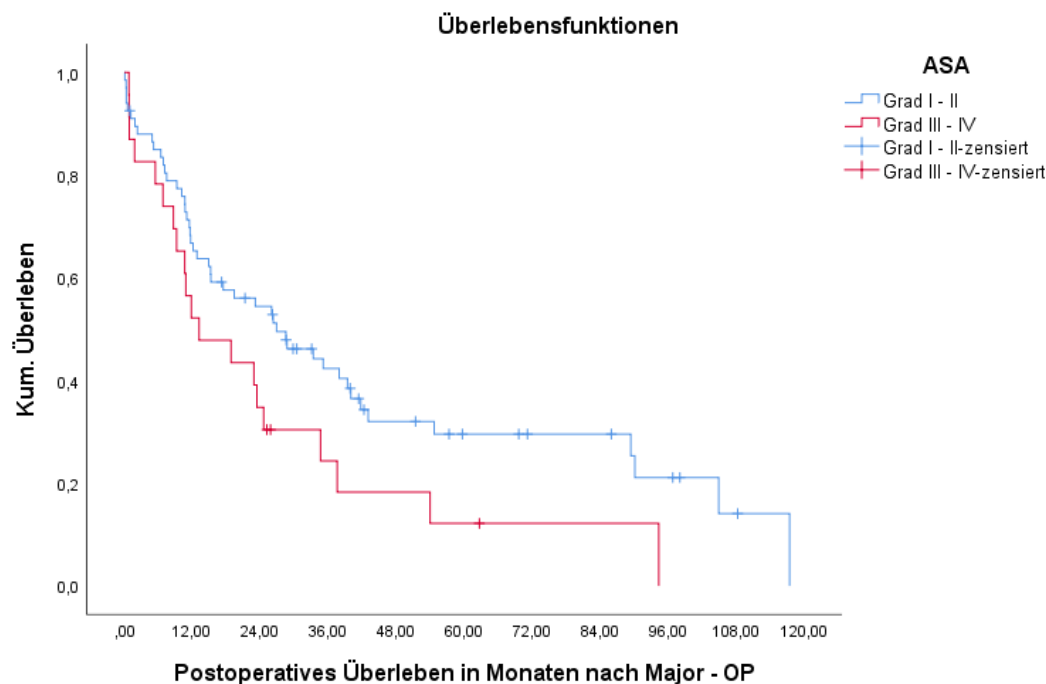


Abbildung 24: Postoperatives Überleben abhängig vom ASA-Grad
 „ASA“: American Society of Anesthesiologists

3.5.7 T-Status

Die Kaplan-Meier-Kurve zeigt das postoperative Überleben in Bezug auf den T-Status der Patienten, bei denen eine Major-OP (n=90) durchgeführt wurde (Abbildung 25).

Das mediane Überleben der Patienten mit T1 (n=3) lag bei 90,1 Monaten (IQR: 0,9-117,4).

Das mediane Überleben der Patienten mit T2a (n=11) lag bei 17,5 Monaten (IQR: 11,0-37,6).

Das mediane Überleben der Patienten mit T2b (n=54) lag bei 26,3 Monaten (IQR: 10,7-89,4).

Das mediane Überleben der Patienten mit T3 (n=14) lag bei 10,7 Monaten (IQR: 6,8-28,5).

Das mediane Überleben der Patienten mit T4 (n=8) lag bei 11,5 Monaten (IQR: 6,4-54,0).

Bei einem p-Wert von 0,299 liegt kein signifikanter Unterschied vor.

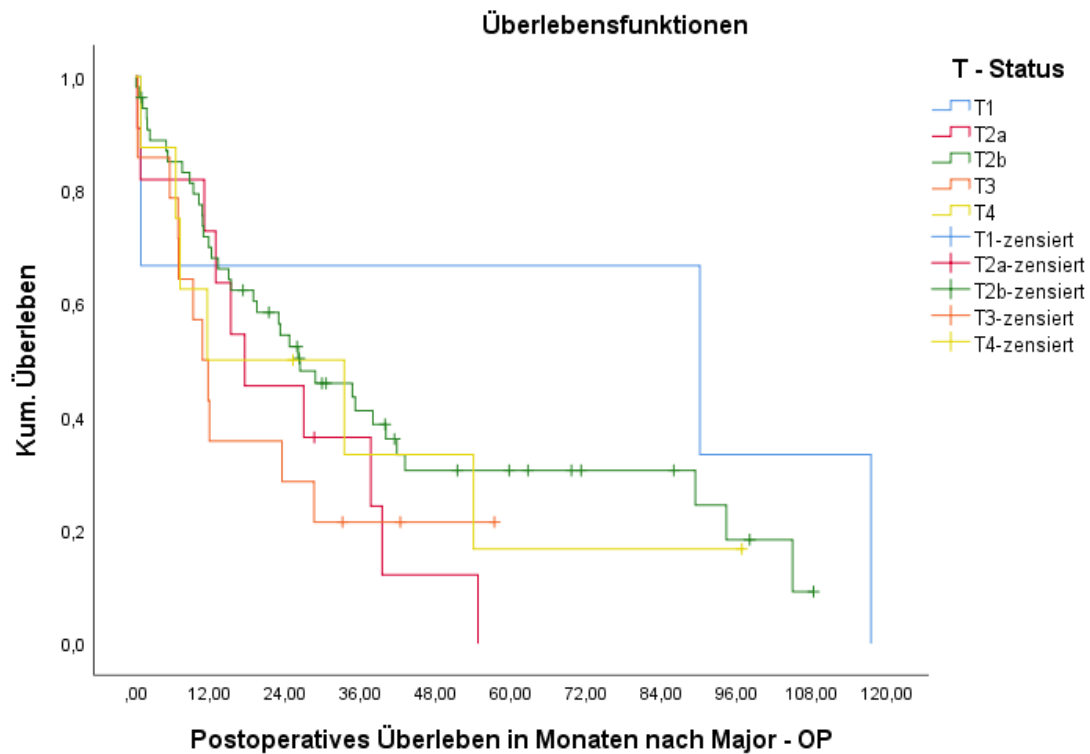


Abbildung 25: Postoperatives Überleben abhängig vom T-Status
 „T“: Primärtumor

3.5.8 N-Status

Die Kaplan-Meier-Kurve zeigt das postoperative Überleben in Bezug auf den N-Status der Patienten, bei denen eine Major-OP (n=86) durchgeführt wurde (Abbildung 26).

Das mediane Überleben der Patienten mit N0 (n=39) lag bei 34,6 Monaten (IQR: 14,9-90,1).

Das mediane Überleben der Patienten mit N1 (n=47) lag bei 12,8 Monaten (IQR: 7,1-37,9).

Bei einem p-Wert von 0,015 liegt ein signifikanter Unterschied vor.

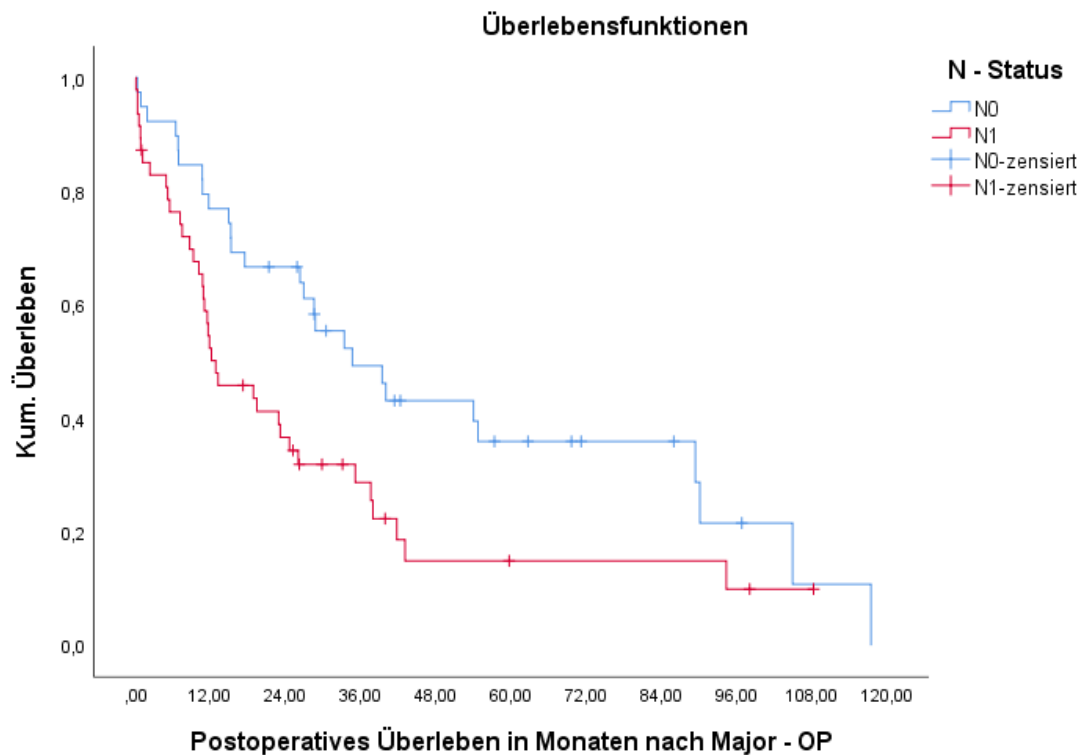


Abbildung 26: Postoperatives Überleben abhängig vom N-Status
 „N“: Lymphknoten

3.5.9 M-Status

Die Kaplan-Meier-Kurve zeigt das postoperative Überleben in Bezug auf den M-Status der Patienten, bei denen eine Major-OP (n=90) durchgeführt wurde (Abbildung 27).

Das mediane Überleben der Patienten mit M0 (n=80) lag bei 23,1 Monaten (IQR: 9,2-89,4).

Das mediane Überleben der Patienten mit M1 (n=10) lag bei 37,6 Monaten (IQR: 10,9-40,0).

Bei einem p-Wert von 0,924 liegt kein signifikanter Unterschied vor.

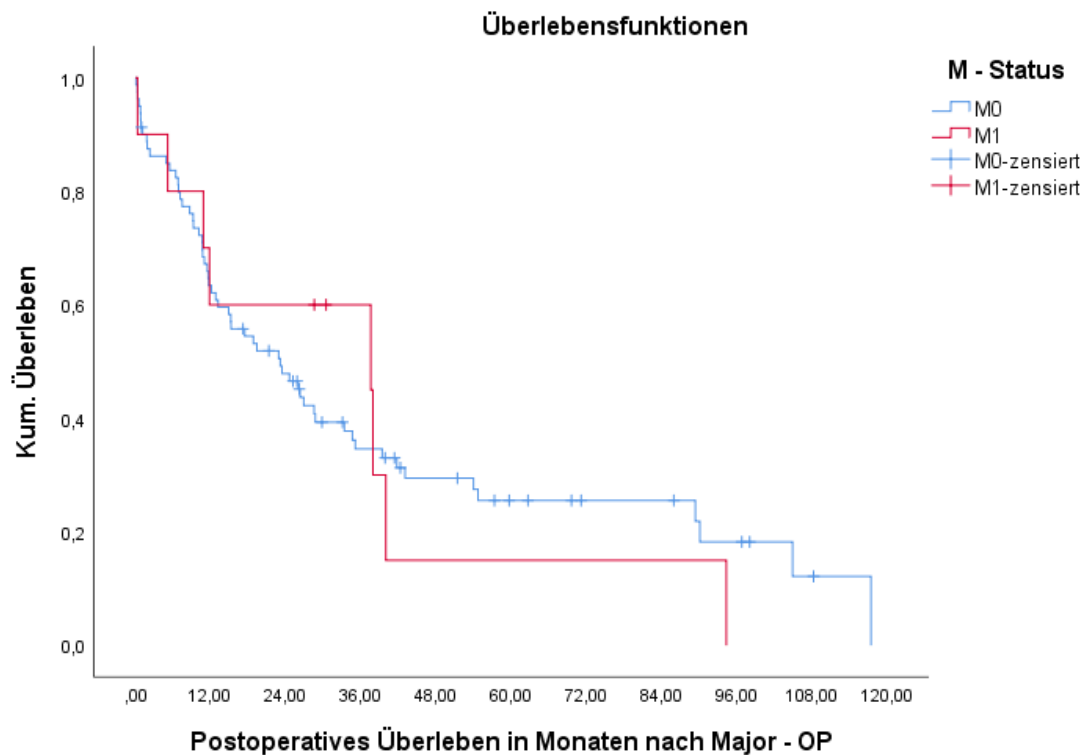


Abbildung 27: Postoperatives Überleben abhängig vom M-Status
 „M“: Fernmetastase

3.5.10 G-Status

Die Kaplan-Meier-Kurve zeigt das postoperative Überleben in Bezug auf den G-Status der Patienten, bei denen eine Major-OP (n=90) durchgeführt wurde (Abbildung 28).

Das mediane Überleben der Patienten mit G1 (n=11) lag bei 33,4 Monaten (IQR: 6,4-54,0).

Das mediane Überleben der Patienten mit G2 (n=60) lag bei 26,3 Monaten (IQR: 10,7-90,1).

Das mediane Überleben der Patienten mit G3 (n=19) lag bei 11,5 Monaten (IQR: 4,9-35,1).

Bei einem p-Wert von 0,263 liegt kein signifikanter Unterschied vor.

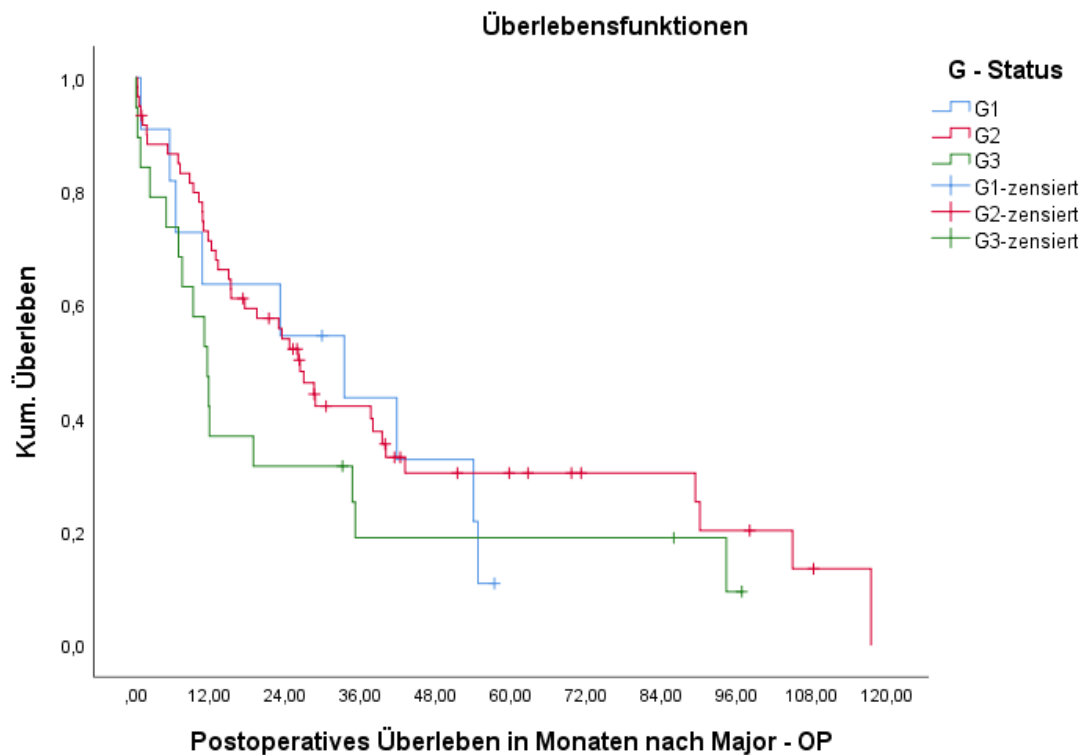


Abbildung 28: Postoperatives Überleben abhängig vom G-Status
 „G“: Differenzierungsgrad

3.5.11 L-Status

Die Kaplan-Meier-Kurve zeigt das postoperative Überleben in Bezug auf den L-Status der Patienten, bei denen eine Major-OP (n=86) durchgeführt wurde (Abbildung 29). Bei 4 Patienten war der L-Status nicht beurteilbar.

Das mediane Überleben der Patienten mit L0 (n=58) lag bei 26,9 Monaten (IQR: 10,9-89,4).

Das mediane Überleben der Patienten mit L1 (n=28) lag bei 12,1 Monaten (IQR: 6,9-41,7).

Bei einem p-Wert von 0,242 liegt kein signifikanter Unterschied vor.

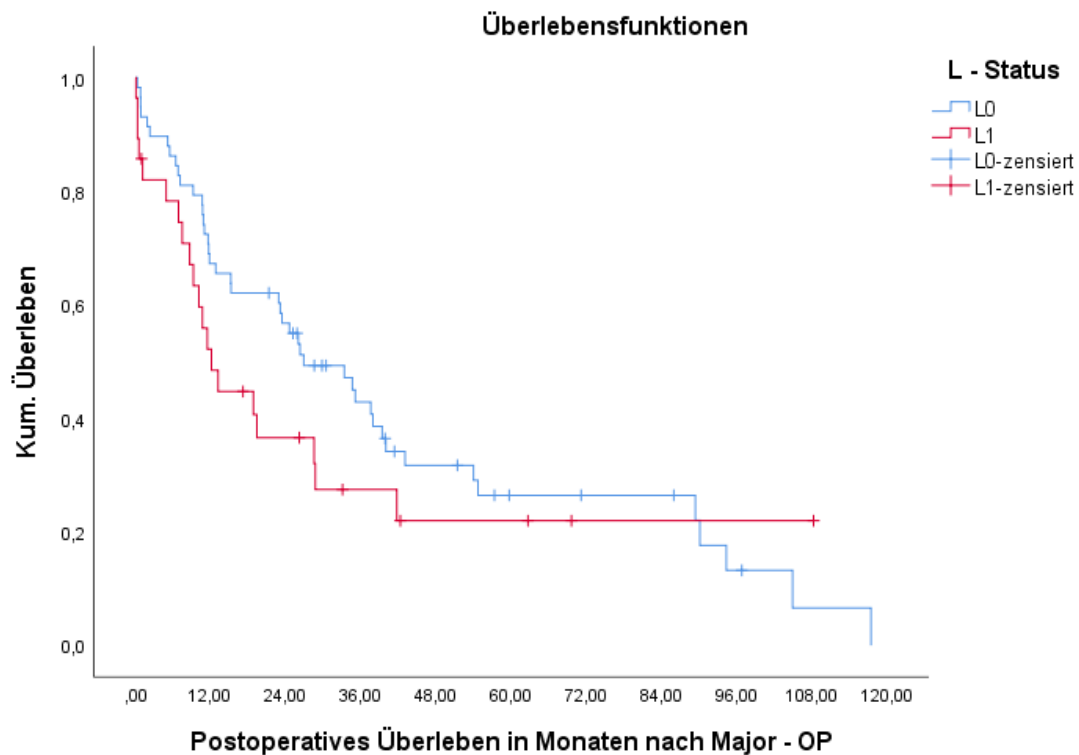


Abbildung 29: Postoperatives Überleben abhängig vom L-Status
 „L“: Invasion in Lymphgefäße

3.5.12 V-Status

Die Kaplan-Meier-Kurve zeigt das postoperative Überleben in Bezug auf den V-Status der Patienten, bei denen eine Major-OP (n=86) durchgeführt wurde (Abbildung 30). Bei 4 Patienten war der V-Status nicht beurteilbar.

Das mediane Überleben der Patienten mit V0 (n=65) lag bei 28,7 Monaten (IQR: 10,9-89,4).

Das mediane Überleben der Patienten mit V1 (n=21) lag bei 11,5 Monaten (IQR: 6,9-23,1).

Bei einem p-Wert von 0,044 liegt ein signifikanter Unterschied vor.

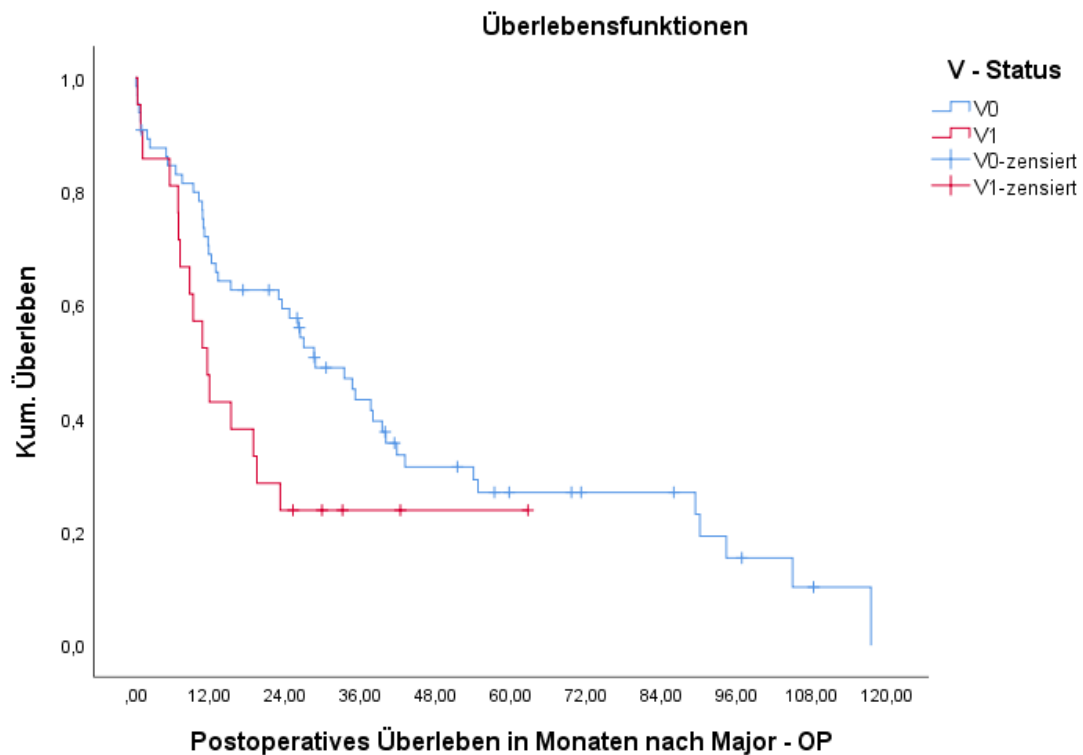


Abbildung 30: Postoperatives Überleben abhängig vom V-Status
 „V“: Invasion in Venen

3.5.13 R-Status

Die Kaplan-Meier-Kurve zeigt das postoperative Überleben der Patienten, bei denen eine Major-OP (n=90) durchgeführt wurde in Bezug auf den R-Status (Abbildung 31).

Das mediane Überleben bei R0 (n=52) lag bei 26,9 Monaten (IQR: 10,9-94,3).

Das mediane Überleben bei R1 (n=38) lag bei 15,3 Monaten (IQR: 6,9-41,7).

Bei einem p-Wert von 0,047 liegt ein signifikanter Unterschied vor.

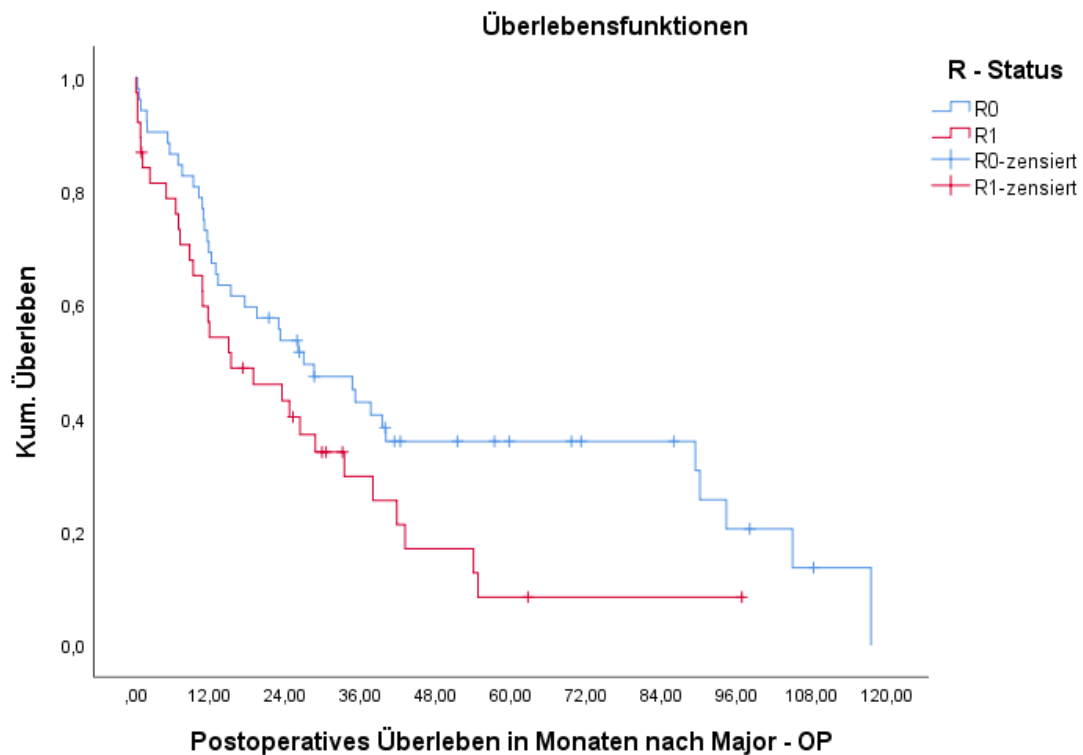


Abbildung 31: Postoperatives Überleben abhängig vom R-Status
 „R“: Resektion

3.5.14 Pn-Status

Die Kaplan-Meier-Kurve zeigt das postoperative Überleben in Bezug auf den Pn-Status der Patienten, bei denen eine Major-OP (n=84) durchgeführt wurde (siehe Abbildung 32).

Das mediane Überleben der Patienten mit Pn0 (n=15) lag bei 89,4 Monaten (IQR: 11,6-94,3).

Das mediane Überleben der Patienten mit Pn1 (n=69) lag bei 18,8 Monaten (IQR: 8,7-39,4).

Bei einem p-Wert von 0,017 liegt ein signifikanter Unterschied vor.

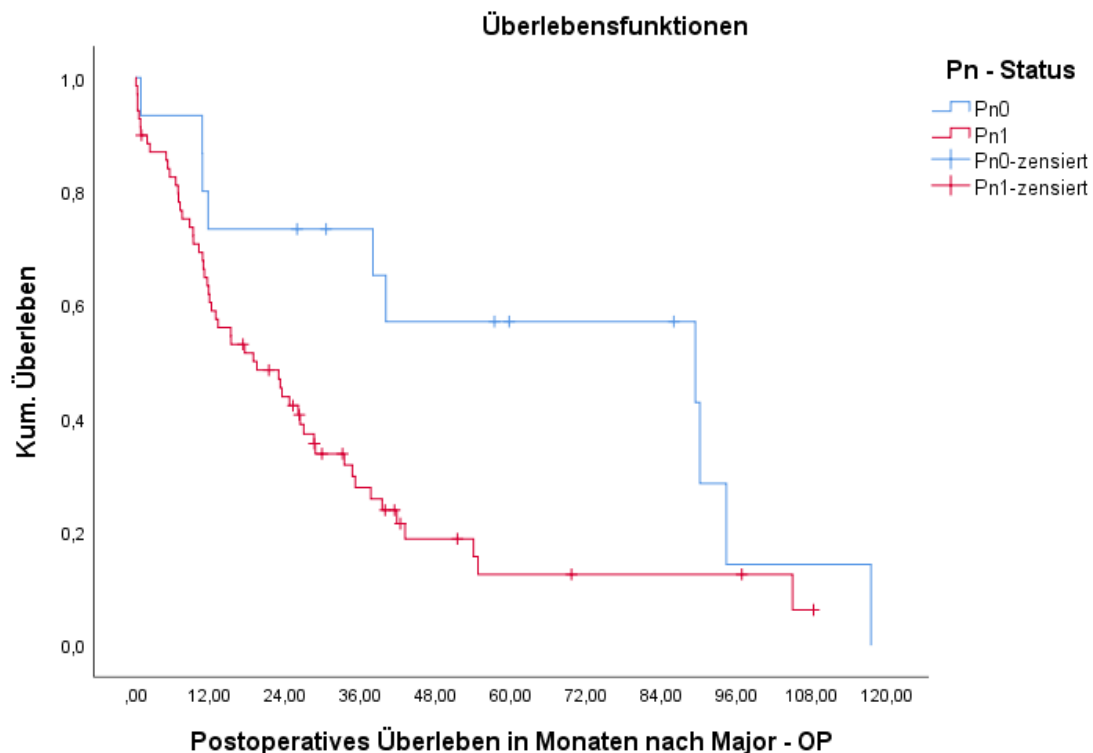


Abbildung 32: Postoperatives Überleben abhängig vom Pn-Status
 „Pn“: perineurale Invasion

3.5.15 Komplikationen nach Dindo/Clavien (höchster Grad)

Die Kaplan-Meier-Kurve zeigt das postoperative Überleben in Bezug auf die höchste aufgetretene Komplikation nach Dindo/Clavien der Patienten, bei denen eine Major-OP (n=90) durchgeführt wurde (Abbildung 33). Die Grade I-II sowie Grad III-IVb wurden zusammengefasst. Grad V ist durch den Tod des Patienten definiert und wird, wie auch die Gruppe der Patienten ohne Komplikationen (keine), aufgeführt.

Das mediane Überleben der Patienten ohne Komplikation (keine) (n=10) lag bei 117,4 Monaten (IQR: 7,1-117,4).

Das mediane Überleben der Patienten mit einer Komplikation Grad I-II (n=41) lag bei 26,0 Monaten (IQR: 12,8-41,7).

Das mediane Überleben der Patienten mit einer Komplikation Grad III-IVb (n=29) lag bei 26,9 Monaten (IQR: 10,1-54,0).

Das mediane Überleben der Patienten mit einer Komplikation Grad V (n=10) lag bei 0,6 Monaten (IQR: 0,3-0,9).

Bei einem p-Wert von < 0,001 liegt ein signifikanter Unterschied vor.

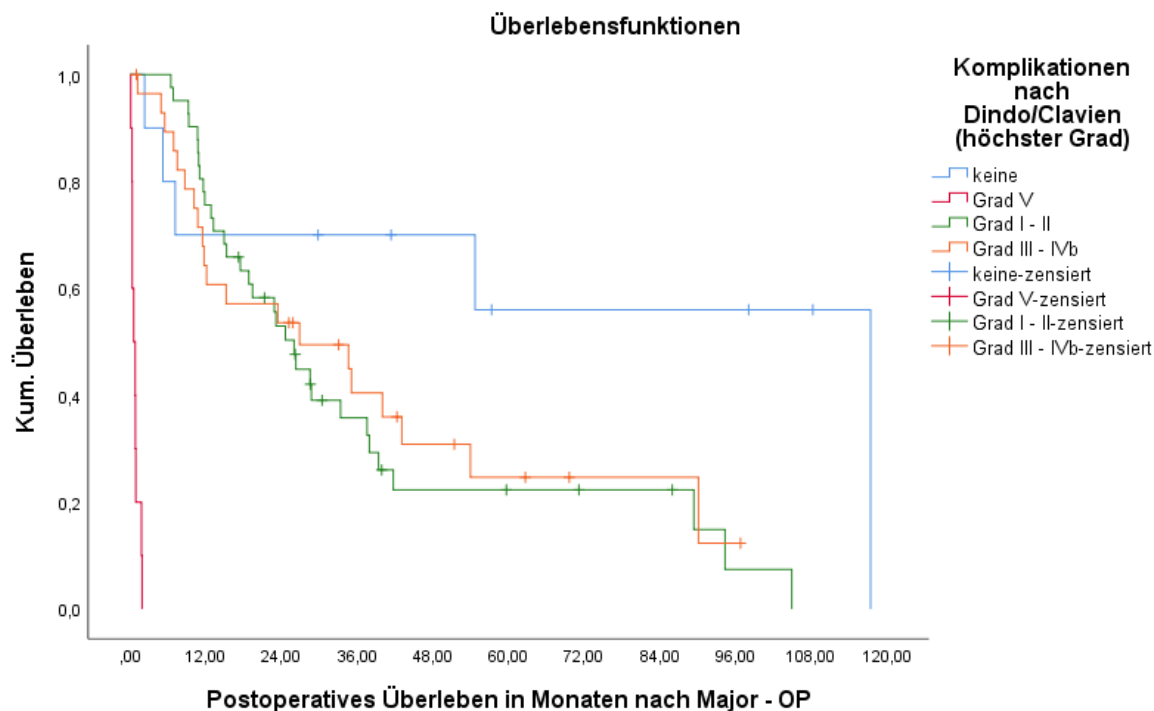


Abbildung 33: Postoperatives Überleben abhängig von den Komplikationen nach Dindo/Clavien (höchster Grad)

3.6 Prognostische Faktoren für die Mortalität – multivariate Analyse

Für die Untersuchung prognostischer Faktoren und deren Einfluss auf das Gesamtüberleben wurde die multivariate Regressionsanalyse nach Cox verwendet. Die signifikanten Faktoren aus der univariaten Analyse nach Kaplan Meier (vgl. 3.5. Prognostische Faktoren für die Mortalität – univariate Analyse) wurden in der multivariaten Analyse schrittweise getestet. Die Faktoren Geschlecht, ASA-Klassifikation, V-Status, R-Status und Komplikationen nach Dindo/Clavien fielen in der Cox-Regressionsanalyse wegen fehlender Signifikanz heraus (siehe Tabelle 44).

Tabelle 44: multivariate Cox-Regressionsanalyse

Faktor	Hazard Ratio (HR)	95% Konfidenzintervall für das Hazard Ratio	p-Wert
N-Status N1 vs. N0	1,81	1,02-3,21	0,042
Pn-Status Pn1 vs. Pn0	2,23	1,02-4,85	0,044

„N“: Lymphknoten, „Pn“: perineurale Invasion

Patienten mit einem N1-Status haben im Vergleich zu Patienten ohne Lymphknotenmetastasen (N0) ein um den Faktor 1,81 erhöhtes Risiko zu sterben (HR 1,812; KI₉₅ 1,022-3,213).

Patienten mit Pn1-Status haben im Vergleich zu Pn0-Status-Patienten ein 2,23-fach erhöhtes Risiko zu versterben (HR 2,226; KI₉₅ 1,022-4,848).

Der N-Status und der Pn-Status können somit als unabhängige prognostische Faktoren für das Überleben herangezogen werden.

4 Diskussion

4.1 Patientenkollektiv

In der Literatur zeigt sich, wie auch am UKT (62,3%, gesamtes Patientenkollektiv), ein erhöhtes Aufkommen des Tumors bei Männern (Mosadeghi et al., 2016, Young et al., 2011, Wiggers et al., 2016, Juntermanns et al., 2016). Ähnliche Zahlen finden sich auch bei Nagino et al. über einen Studienzeitraum von 34 Jahren (Männer 66,4%, Frauen 33,6%) (Nagino et al., 2013).

Der Altersdurchschnitt von 65,31 Jahren (Range 39-86) der UKT-Patienten findet sich mit ähnlichen Ergebnissen sowohl bei Wiggers et al. (62,7 Jahre) (Wiggers et al., 2016), bei Rocha et al. (65 Jahre) (Rocha et al., 2010), als auch bei Unno et al. (65,7 Jahre) (Unno et al., 2010).

4.2 Häufigkeitsverteilung der CCA-Typen

Laut Khan et al. traten vor einigen Jahren vorwiegend phCCA zu 50-60%, gefolgt von iCCA und dCCA mit jeweils 20% auf (Khan et al., 2012). Neuere Studien bestätigen die Zahlen des UKT (47% iCCA, 39% phCCA, 14% dCCA). Laut einer Arbeit der Ludwig-Maximilians-Universität München zeigt sich eine ähnliche Häufigkeitsverteilung (iCCA 56,6%, phCCA 33%, dCCA 10,4%) (Preinfalk, 2018). Eine Umverteilung der Häufigkeiten zeigt auch die Studie von Waseem et al. (iCCA 37,2%, phCCA 43%, dCCA 19,8%) (Waseem and Patel, 2017).

Die Weiterentwicklung der Diagnostik sowie der Kenntnisse der behandelnden Ärzte lässt eine genauere Klassifikation der CCA zu. Des Weiteren wurde die Klassifikation der CCA überarbeitet. Fehldiagnosen werden reduziert und verlagern die Häufigkeitsverteilung. Außerdem berichtet Aljiffry et al. von einem

Ansteigen der Inzidenz der iCCA und einem Absinken der Inzidenz der eCCA (Aljiffry et al., 2009).

4.3 phCCA-Klassifikation der OP-Patienten prä- vs. postoperativ

Das präoperative Staging gestaltet sich aufgrund des longitudinalen Wachstums entlang der Gallenwege und der Perineuralscheide äußerst schwierig. Eine Fehleinschätzung hat jedoch Auswirkungen auf die OP-Strategie. Wird das Stadium zu gering eingestuft wird auch das Resektionsausmaß geringer eingestuft.

Beim Vergleich der prä- und postoperativen Daten konnte festgestellt werden, dass das Tumorstadium bei knapp $\frac{1}{4}$ der Fälle zu niedrig eingestuft wurde. Bei Grad II wurden 56% der Patienten zu niedrig eingestuft. Bei Grad IV ergaben sich postoperativ knapp $\frac{2}{3}$ mehr Patienten als präoperativ.

Auffällig ist, dass den postoperativen Daten zufolge kein Patient im Stadium I und lediglich 8 (8,9%) Patienten im Stadium II nach Bismuth-Corlette operiert wurden. Demnach hatten 82 (91,1%) Patienten bereits ein fortgeschrittenes Stadium von Typ \geq IIIa erreicht (vgl. Abbildung 7). Die Diagnose phCCA wird folglich, auch weil die Symptome unspezifisch sind, erst recht spät gestellt. Eine frühzeitige Diagnose bei einem noch geringeren Tumorstadium würde die Wahrscheinlichkeit den gewünschten R0-Status zu erzielen erhöhen und das Outcome des Patienten verbessern (vgl. Tabelle 22 und 34).

4.4 Krankenhausaufenthalt

Der Krankenhausaufenthalt der Patienten lag mit einer Range von 4-82 Tagen durchschnittlich bei 24,2 Tage. Bei Dinant et al. werden über den Beobachtungsraum von 15 Jahren nach radikalen Leberoperationen ähnliche Ergebnisse (22-24 Tage) beobachtet (Dinant et al., 2006). Young et al. berichtet

von einer um $\frac{1}{4}$ kürzeren Aufenthaltszeit im Krankenhaus (18 Tage) bei ähnlicher Patientenanzahl (n=83) im Vergleich zum UKT (Young et al., 2011). Bei Ratti et al. ist die durchschnittliche Aufenthaltszeit mit 13 Tagen im Vergleich zum UKT sogar knapp bei der Hälfte (Ratti et al., 2015)

Vergleicht man die Zahlen mit der durchschnittlichen Krankenhausaufenthaltszeit von 10,8 Tagen nach minimalinvasiver Resektion (robotisch, laparoskopisch) könnte man einen Vorteil gegenüber der offenen Resektion vermuten (Franken et al., 2019b). Zu beachten ist jedoch, dass die Auswahl der Patienten sehr streng und teilweise der Lobus caudatus (Segment I) aufgrund der technischen Schwierigkeit nicht reseziert worden ist (Franken et al., 2019b, Rahnama-Azar et al., 2020).

4.5 R-Status

4.5.1 Insgesamt

Am UKT wurde zu 57,8% der R0 Status erreicht (28,9% Typ IV, 91,1% Typ III/IV Bismuth-Corlette). Nari et. al berichtet von ähnlichen Ergebnissen wie am UKT. Bei 62% der Patienten wurde der R0-Status erreicht. Das Kollektiv bestand jedoch aus 20% weniger Typ III/IV Patienten (71% Typ III/IV Bismuth-Corlette, sogar nur 2% Typ IV) als das am UKT (Nari et al., 2014). Bei Zhang et al. wurde lediglich bei 65,5% der Patienten der R0-Status erreicht, obwohl das Patientenkollektiv mit 65% einen niedrigeren Anteil an Patienten mit Typ III/IV (Typ IV 22,7% Bismuth-Corlette) nach Bismuth-Corlette als das am UKT hatte (Zhang et al., 2018). In der Studie von Ethun et al. wurden 70% R0-Patienten präsentiert (29% Typ IV, 82% Typ III/IV Bismuth-Corlette) (Ethun et al., 2018). Stremitzer et al. berichtet sogar von einer Quote von 80% beim R0-Status. Das Patientenkollektiv besteht dabei aber zu einem geringeren Anteil an Typ IV (14,3% Typ IV, 80% Typ III/IV Bismuth-Corlette) Patienten als am UKT. Der prozentuale Anteil der Typ IV-Patienten am UKT ist hingegen doppelt so hoch (Stremitzer et al., 2019).

Das UKT liegt bei einer Range von 57,8-80% erreichtem R0-Status am unteren Rand der Ergebnisse. Zu beachten ist dabei jedoch, dass das UKT den höchsten Anteil an Typ III/IV-Patienten und wie auch Ethun et al. den höchsten Anteil an Typ IV-Patienten nach Bismuth-Corlette (ca. 29%) hat (Ethun et al., 2018).

Beim Vergleich von R0- und R1-Status-Patienten zeigte sich am UKT ein signifikanter Unterschied bezüglich der medianen Überlebenszeiten (26,9 vs. 15,3 Monate) und den Überlebenswahrscheinlichkeiten. Hu et al. bestätigt den Unterschied bezüglich des medianen Überlebens mit 35,2 Monaten nach R0-Resektion und 12,4 Monaten nach R1 oder R2 (50% Bismuth-Corlette Typ III/IV) (Hu et al., 2016a). Auf die Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeiten am UKT wird in Kapitel 4.9 Postoperatives Überleben nach Major-OP eingegangen.

4.5.2 Abhängig vom T-Status und der OP-Art

Betrachtet man die Ergebnisse des R-Status in Bezug auf das T-Stadium zeigt sich, dass je höher das T-Stadium, desto niedriger die Wahrscheinlichkeit einen R0-Status zu erreichen ist. Anhand der Kreuztabellen und des exakten Tests nach Fisher mit einem Wert von $p=0,004$ ist ein signifikanter Unterschied zwischen den T-Stadien nachgewiesen (vgl. Tabelle 22). Ziel muss es sein den Tumor frühzeitig zu diagnostizieren, um die Wahrscheinlichkeit einer R0-Resektion zu erhöhen. Bei oft unspezifischen Symptomen stellt die frühe Diagnose jedoch eine Herausforderung dar (Rizvi and Gores, 2013).

Analysiert man die Operationsmethoden RH, LH, RT und LT zeigt die RH mit 80% R0 das prozentual beste Ergebnis. Zu beachten ist dabei jedoch, dass lediglich 5 Patienten in der Gruppe der RH sind und die Aussagekraft gering ist. Bei der LH ($n=12$) ergab sich eine Verteilung von 52,4% zu 47,6% bezüglich R0 und R1. Am aussagekräftigsten zeigt sich, auf Grund der hohen Patientenzahl von 52 Patienten, die Gruppe bei denen eine RT durchgeführt wurde. Bei 59,6% konnte ein R0-, bei 40,4% ein R1-Status erreicht werden. Dabei handelt es sich auch um den umfangreichsten Eingriff der 4 OP-Arten. In der Gruppe der LT-Patienten konnten bei einer Anzahl von 21 Patienten ähnliche Ergebnisse wie bei

der LH erreicht werden. 50% der LT Patienten hatten postoperativ einen R0- und 50% einen R1-Status.

Mit einbezogen werden muss jedoch der T-Status bzw. der postoperative Tumortyp nach Bismuth-Corlette. Diese geben erst nach der Resektion Aufschluss über die Wahrscheinlichkeit eine R0-Resektion zu erreichen (vgl. Tabelle 23). Da bei der RH die T-Stadien eher geringgradig (80% T1-T2b) und auch nach Bismuth-Corlette 80% der Patienten Typ IIIa waren, ist das hohe Ergebnis der R0-Resektionen auf das Tumorstadium zurückzuführen. Ist der Großteil der Patienten Stadium IIIa werden bessere Verhältnisse von R0 : R1 erzielt (vgl. RH (80 : 20) und RT (59,6 : 40,4) in Tabelle 23). Sind die Patienten hingegen eher ein fortgeschrittenes Stadium IIIb und IV wie bei der LH und der LT ist die R0 : R1 Verteilung lediglich bei ca. 50 : 50. Das beste Ergebnis zeigt die RT mit knapp 60% R0. Die RT zeigt sich dahingehend als die effektivste Methode (abgesehen von der RH mit lediglich 5 Patienten).

4.6 Komplikationen

Die Vergleichbarkeit der Studien hinsichtlich aufgetretener Komplikationen gestaltet sich schwierig. Die Klassifikationen nach ISGLS oder nach Dindo/Clavien werden nicht standardmäßig in allen Studien verwendet. Eine einheitliche Einteilung der aufgetretenen Komplikationen ist notwendig für eine aussagekräftige Analyse der Ergebnisse (Franken et al., 2019a).

Auf Grund aufgetretener Komplikationen mussten am UKT knapp 1/4 aller Major-OP Patienten innerhalb der ersten 30 POD reoperiert werden. Auffällig dabei ist, dass 68,4% der Re-OPs nach einer RT stattfanden. Bei der RT handelt es sich um den „größten“ Eingriff. Der Patient verliert am meisten seines Lebervolumens. Hauptursachen für eine Komplikation nach einer RT waren Infektion und Leberinsuffizienz (vgl. Tabelle 27). Bei 50% der Patienten trat nach einer RT die Komplikation PHLF nach ISGLS auf. Die adäquate Vorbereitung des Patienten

evtl. mittels PVE ist äußerst wichtig, um die Wahrscheinlichkeit eines PHLF zu minimieren (Ribero et al., 2016).

Hervorzuheben ist, dass bei 88,9% (n=80) der Patienten nach Major-OP Komplikationen auftraten. Das mediane Überleben lag bei 22,9 Monaten. Dem gegenüber steht ein signifikant höheres medianes Überleben von 117,4 Monaten bei Patienten ohne postoperative Komplikationen. Die Vermeidung und das Downgrading der Schwere der Komplikationen muss also weiterhin an Priorität gewinnen, um bessere Überlebensraten zu erzielen und das Outcome der Patienten zu verbessern. Dies kann durch bessere Vorbereitung des Patienten im Vorfeld der OP durch adäquate Drainage und Erhöhung des RLV erfolgen (Franken et al., 2019a).

4.7 Mortalität

Insgesamt sind 10 (11,1%) Patienten nach einer Major-OP am UKT innerhalb der 30 POD verstorben. Davon hatten 7 (70%) sowohl Komplikationen wie BL, PHH und/oder PHLF, als auch Komplikationen nach Dindo/Clavien (Todesursache: Infektion (n=3), Pankreatitis (n=1), Blutung (n=3), kardiopulmonal bedingt (n=1), vaskulär bedingt (n=1), allergische Reaktion (n=1)).

Ähnliche Ergebnisse zeigen sich, auch wenn die Ergebnisse auf Grund unterschiedlicher Patientenkollektive und Rahmenbedingungen schwer vergleichbar sind, in einigen Studien. Regimbeau et al. nennt eine Mortalitätsrate von 7,6% (Regimbeau et al., 2011) und Nari et al. von 15% (Nari et al., 2014). Bei Unno et al. verstarben 8% des Patientenkollektivs nach operativen Komplikationen (u.a. Leberversagen, Gefäßruptur und Sepsis) (Unno et al., 2010). In der Studie von Wiggers et al. verstarben innerhalb 90 POD 14% des Patientenkollektivs (Wiggers et al., 2016). Bei Young et al. liegt die Mortalitätsrate bei 7% (v.a. durch Multiorganversagen) (Young et al., 2011). Rassam et al. berichtet von einer Rate von 9% innerhalb 90 POD (Patientenkollektiv: 84,6% phCCA, 15,4% anderes) (Rassam et al., 2018). Deutlich bessere Ergebnisse

zeigen die Studien von Zhang et al. in der 4,3% (Zhang et al., 2018) und von Nagino et al. in der nur 2,1% der Patienten innerhalb 30 POD verstarben (Nagino et al., 2013). Über die Jahre konnte Nagino et al. die Mortalitätsrate von 11,1% (1977-1990) auf 1,4% (2006-2010) verringern. Präoperative Cholangitis, Leberfunktion und Blutverlust erwiesen sich als prognostisch unabhängige Faktoren für die Mortalität. Auch die stetige Verbesserung der Therapie (PVE, weniger perkutane Drainage zur Vermeidung von Tumorzell dissemination, radikaleres Vorgehen, andere bildgebende Verfahren, Bluttransfusion, kürzere Operationszeit) haben zu einer Verbesserung des postoperativen Outcomes der Patienten gesorgt (Nagino et al., 2013). Es bedarf somit einer Optimierung der Rahmenbedingungen (u.a. präoperative Drainage, Management des Restlebertumors, Höhe des Blutverlusts, OP-Zeit) um die Mortalitätsrate zu senken.

4.8 Gesamtüberleben des gesamten Patientenkollektivs

Die Schlussfolgerung, dass eine Operation zu einem signifikant längeren Überleben führt (p -Wert $< 0,001$), ist offensichtlich (vgl. Abbildung 9 und Tabelle 32). Dies deckt sich auch mit der vorherrschenden Meinung, dass ein ausgedehnter resezierender Eingriff die einzige Möglichkeit ist, um phCCA zu heilen bzw. die Überlebenschancen zu verbessern (Serrablo and Tejedor, 2013).

Dass sich das Überleben der primär inoperablen Patienten und der explorierten Patienten vor allem beim 1-Jahres-Überleben deutlich unterscheidet, liegt daran, dass bei einem explorierten Patienten noch in Betracht gezogen wurde eine OP durchzuführen. Diese Patienten wurden präoperativ teilweise z.B. mittels präoperativer Entlastung der Gallenwege und/oder PVE vorbereitet, um bessere OP-Voraussetzungen zu schaffen. Die Inoperabilität konnte erst bei der Exploration festgestellt werden. Die primär inoperablen Patienten wurden jedoch schon von vorneherein als inoperabel eingestuft und hatten somit schon eine schlechtere Ausgangssituation und Grundvoraussetzungen der Erkrankung stand zu halten. Außerdem wurden beide Gruppen präoperativ lediglich nach

Bismuth-Corlette eingestuft und wenn man die Ergebnisse aus Kapitel 3.1.3 phCCA-Klassifikation prä- vs. postoperativ berücksichtigt sich gezeigt hat, dass über 1/5 der Patienten zu niedrig eingestuft wurde.

4.9 Postoperatives Überleben nach Major-OP

Die Vergleichbarkeit der Ergebnisse anderer Studien mit der vorliegenden Studie ist begrenzt. Die Diversität der Patientenkollektive und der erfolgten Therapiemaßnahmen an den unterschiedlichen Zentren determiniert die Analyse. Dennoch liefern die Ergebnisse einen Überblick über die Bandbreite der erzielten Ergebnisse der letzten 10 Jahre.

Ribero et al. beschreibt ähnliche Ergebnisse hinsichtlich des postoperativen Überlebens in Abhängigkeit vom R-Status wie das UKT (R0 26,9 Monate, R1 15,3 Monate). Das mediane Überleben nach R0-Resektion lag bei 29,3 Monaten (R1 14,9 Monate) (Ribero et al., 2011). Bei Unno et al. werden teils ähnliche, jedoch insgesamt nahezu überall bessere Ergebnisse als am UKT präsentiert. Sein Patientenkollektiv zeigt 1-, 3- und 5-Jahres-Überlebenschancen von 73,2%, 36,7% und 34,7% (UKT 63%/37,4%/24,8%). Das mediane Überleben liegt bei 26,8 Monaten (UKT 23,4 Monate). Der R0-Status konnte in 63,2% der Fälle erreicht werden (UKT 57,8%). Mit einem medianen Überleben von 36 Monaten erzielen die R0-Patienten ein deutlich besseres Ergebnis als die R1/R2-Patienten mit 16,9 Monaten und die Patienten am UKT. Die 3- und 5-Jahres-Überlebenschancen liegen nach R0-Resektion bei 49,6% und bei 46% (Unno et al., 2010).

Lee et al. erreichte bei seinem Kollektiv (n=268) im Vergleich zum UKT ein besseres medianes Überleben von 47,7 +/- 3,1 Monaten, außerdem deutlich bessere Überlebenschancen nach 1, 3 und 5 Jahren (81,5%/43,4%/35,5%). Ebenfalls höher und somit erfolgreicher zeigte sich die R0- mit 76,5% und die R1-Statusrate mit 23,5% nach einer Kombination von Hepatektomie und Gallengangsresektion (Lee et al., 2010).

Mit einem knapp halb so großem Patientenkollektiv, wie am UKT, beschreibt Nari et al. Überlebenswahrscheinlichkeiten von 77%, 35% und 21% nach 1, 3 und 5 Jahren mit einem medianen Überleben von 31 Monaten. Der R0-Status wurde in 62% der Fälle erreicht. Die Wahrscheinlichkeiten postoperativ 12, 36 und 60 Monate zu überleben wurden mit 91%, 54% und 32% deklariert. Der R1-Status wurde in 31% der Fälle mit sehr guten Überlebensraten von 80% und 43% nach 1 und 3 Jahren und äußerst schlechten 0% nach 5 Jahren erreicht. 7% der Patienten gingen mit einem R2-Status und einer 33-prozentigen Wahrscheinlichkeit 1 Jahr zu überleben aus der Operation heraus. Die 3- und 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit lag bei 0% (Nari et al., 2014).

Young et al. berichtet von einem im Vergleich zum UKT niedrigeren medianen Überleben von 20 Monaten. Besser schneiden die Patienten hinsichtlich der 1-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeiten mit 70% ab. Die 3- und 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit zeigt sich mit 36% und 20% schlechter als am UKT (Young et al., 2011).

Bei Cheng et al. zeigte das Patientenkollektiv ein medianes Überleben von 28 Monaten. Außerdem wurden 1-, 3- und 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeiten von 88,9%, 38% und 13,5% dokumentiert (Cheng et al., 2012). Igami et al. berichtet von dem UKT insgesamt weit überlegenen 1-, 3- und 5-Jahres-Überlebensraten von 77%, 49% und 42% (Igami et al., 2010).

Nagino et al. präsentierte 2013 sehr gute Ergebnisse bezüglich der 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 38,1% nach Major-Resektion in den Studienjahren 2001-2010. In einem früheren Studienzeitraum von 1977-2000 war die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit mit 23,1% noch schlechter ausgefallen. Der gesamte Studienzeitraum von 1977-2010 zeigt eine 3-, 5- und 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 44,3%, 32,5% und 19,9% bei einem Patientenkollektiv von 574 Patienten (Nagino et al., 2013). In einer weiteren Studie über den Zeitraum 2001-2012 berichtet Nagino et al. von dem UKT ähnlichen Ergebnissen mit einem 5-Jahresüberleben von 24,6% (Nagino, 2013).

Zhang et al. berichtet von einem dem UKT ähnlichen medianen Überleben von 24,4 Monaten und einer deutlich besseren 1-Jahres-Überlebensrate von 75,3%. Die 3- und 5-Jahres-Überlebensraten mit 35,3% und 18,6% unterliegen den Ergebnissen des UKTs. Die R-0-Statusrate liegt bei 65,5% (Kollektiv: n=225, 24% nur Gallengangsresektion) (Zhang et al., 2018).

In der Studie von Saxena et al. wird von einem medianen Überleben von 28 Monaten mit 1-, 3- und 5-Jahres-Überlebensraten von 67%, 43% und 24% berichtet. Bei 64% wurde ein R0-Status erreicht mit einem medianen Überleben von 46 Monaten (R1 9 Mo.). Im direkten Vergleich zu dieser Studie liefert das UKT ähnliche jedoch etwas schlechtere Ergebnisse. Zu berücksichtigen ist, dass bei Saxena et al. 81% des operierten Patientenkollektivs Stadium T3 oder T4 waren (beim UKT lediglich 24,4% T3/4). Somit unterscheiden sich die Voraussetzungen der Patienten und die Ergebnisse des UKT sind deutlich schlechter (Saxena et al., 2011).

Werden die OP-Methoden am UKT aufgesplittet betrachtet zeigt sich bei der RH das längste mediane Überleben mit 37,6 Monaten, sowie die beste Überlebenswahrscheinlichkeit nach 1 (100%) und 3 (60%) Jahren. Dies ist der geringen Patientenzahl (n=5) und dem relativ geringgradigen Tumorstadium (80% Bismuth-Corlette Typ IIIa (postoperativ)) geschuldet.

Nach RT (n=52) zeigt sich ein medianes Überleben von 22,9 Monaten mit einer 1-, 3- und 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 65,4%, 41,2% und 27,1%. Das mediane Überleben nach LT (n=21) liegt bei 19,4 Monaten. Die 1-, 3- und 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit bei 54,5%, 22,7% und 22,7%. Die schlechtesten Werte sowohl im medianen Überleben mit 14,9 Monaten als auch bei der 1- und 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit mit 52,4% und 19,8% wurden nach LH erzielt.

War der Großteil der Patienten Stadium IIIa (Bismuth-Corlette) wurden bessere Verhältnisse von R0 : R1 mit 80 : 20 bei RH und 59,6 : 40,4 bei RT erzielt. Sind die Patienten hingegen eher ein fortgeschritteneres Stadium IIIb und IV wie bei der LH und der LT liegt die R0 : R1 Verteilung lediglich bei 50 : 50 Je weniger das Tumorstadium fortgeschritten ist, desto höher ist demnach die

Wahrscheinlichkeit einen R0-Status und somit eine bessere Ausgangslage für den Patienten zu erzielen (vgl. Tabelle 22+34).

Insgesamt zeigen sich nach RT mit knapp 60% die höchsten R-0-Resektionsraten (LH R0: 52,4%; LT R0: 50%; ausgenommen RH, da lediglich 5 Patienten (R0 80%)).

Dies lässt den Schluss zu, dass für das Outcome der Patienten, sowohl hinsichtlich des erzielten R-Status, des medianen Überlebens als auch der 1-, 3- und 5-Jahreswahrscheinlichkeiten die RT die besten Ergebnisse liefert.

4.10 Rezidivfreies Überleben

Von 79 Patienten konnten Daten bezüglich eines Rezidivs erhoben werden. Bei 68,4% (n=54) dieser Patienten bildete sich ein Rezidiv. Das mediane rezidivfreie Überleben lag bei 18,9 Monaten. Die 1-, 3- und 5-Jahreswahrscheinlichkeiten für ein rezidivfreies Überleben liegen bei 58,3%, 27% und 22,9%.

29,8% der R0-Patienten blieben, soweit als möglich verfolgbar, rezidivfrei (R1 34,4%). Die R0-Patienten hatten somit eine höhere, wenn auch gering, Wahrscheinlichkeit ein Rezidiv zu bilden als die R1-Patienten. Vergleicht man das mediane rezidivfreie Überleben schneiden jedoch die R0-Patienten besser als die R1-Patienten ab (19,5 vs. 15,6 Monate). Auch bei den 1-, 3- und 5-Jahreswahrscheinlichkeiten für ein rezidivfreies Überleben sind die R0-Patienten den R1-Patienten überlegen (62,4%/32,2%/29,3% vs. 51%/16,7%/8,3%). Um dem Patienten ein längeres rezidivfreies Überleben zu ermöglichen muss somit intraoperativ das Erreichen des R0-Status angestrebt werden.

Hinsichtlich der 1-Jahres-Wahrscheinlichkeiten für ein rezidivfreies Überleben scheinen die RH und RT mit ca. 60% der LH und der LT mit ca. 50% überlegen. Vor allem die 3-Jahres-Wahrscheinlichkeit für ein rezidivfreies Überleben nach RT ist gegenüber der LT um mehr als doppelt so hoch (31,3% vs. 12,5%). Die LT schneidet generell auch beim medianen rezidivfreien Überleben mit nur 9,8

Monaten schlechter als die anderen OP-Arten ab (RT 19,5/ LH 15,1/ RH 14,2 Monate). Diese Überlegenheit begründet sich durch den erhöhten Umfang resezierten Gewebes bei der RT. Betrachtet man die Ergebnisse bezogen auf die Einteilung nach Bismuth-Corlette ergibt sich für die Typ IV-Patienten (n=23) nach einer RT (n=10) ein medianes rezidivfreies Überleben von 31,6 Monaten. Bei den Typ IV-Patienten bei denen eine LT (n=6) vollzogen wurde lag hingegen das mediane rezidivfreie Überleben bei lediglich 7,3 Monaten. Auch hinsichtlich der 1-, 3- und 5-Jahreswahrscheinlichkeiten für ein rezidivfreies Überleben übertrifft die RT die LT deutlich (58,3%/38,9%/19,4% vs. 33,3%/0%/0%). Das längere rezidivfreie Überleben durch eine RT geht jedoch meist mit einer erhöhten Mortalitätsrate und Morbiditätsrate gegenüber der linksseitigen Resektion einher (Ratti et al., 2015).

In der vorliegenden Studie liefert somit die RT im Vergleich der 4 OP-Arten bezüglich des rezidivfreien Überlebens die besten Ergebnisse.

Die Analyse der Ergebnisse hinsichtlich des Tumorstadiums zeigt, dass jeder Patient mit T2a ein Rezidiv entwickelt hat. Im Vergleich der restlichen Tumorstadien steigt die Wahrscheinlichkeit ein Rezidiv zu entwickeln mit Fortschreiten des Tumorstadiums an (Ausnahme hier T2a). Dies wiederum bestätigt die Annahme, dass das frühzeitige Erkennen des Tumors das Follow-up des Patienten erheblich beeinflusst. Beim rezidivfreien Überleben jedoch zeigen sich bei den Patienten mit T4 (31,6 Monate) neben den Patienten mit T1 (77,6 Monate) die besten Ergebnisse. Bei diesen Patienten wurde zu 87,5% eine Trisektionektomie (62,5% RT, 25% LT) durchgeführt. Das radikale Vorgehen erhöht somit die Wahrscheinlichkeit für ein rezidivfreies Überleben.

Ergebnisse anderer Studien können wieder nur als Überblick gewertet und nicht zum direkten Vergleich herangezogen werden. So berichtet Kobayashi et al. bei seinen R0-Patienten (n=79) von einer niedrigeren Rezidivrate von 53% als am UKT. Die 3-Jahres-Wahrscheinlichkeit für ein rezidivfreies Überleben zeigt mit 48% (52% Rezidive) ebenfalls ein besseres Ergebnis als am UKT (32,2% nach R0) (Kobayashi et al., 2010). Bei Saxena et al. entwickelten, ähnlich wie am UKT, 64% der Patienten ein Rezidiv. Es zeigten sich ebenfalls ein ähnliches medianes

rezidivfreies Überleben von 15 Monaten, wie auch vergleichbare 1-, 3- und 5-Jahreswahrscheinlichkeiten für ein rezidivfreies Überleben (58%/31%/12%) (Saxena et al., 2011). Zhang et al. berichtet, dass lediglich 44% des Patientenkollektivs ein Rezidiv entwickelten. Das mediane rezidivfreie Überleben bis zum Rezidiv liegt, ähnlich dem UKT, bei 18 Monaten. Die 1-, 3- und 5-Jahreswahrscheinlichkeiten ein Rezidiv zu entwickeln liegen bei vergleichsweise sehr guten 12,1%, 58,3% und 70,5% (Zhang et al., 2018). Bei Groot Koerkamp et al. wurde ein im Vergleich zum UKT besseres medianes rezidivfreies Überleben von 26 Monaten erreicht (Groot Koerkamp et al., 2015).

4.11 Prognostische Faktoren für die Mortalität

Um mögliche prognostische Faktoren herauszufiltern wurde zunächst eine univariate Analyse nach Kaplan-Meier durchgeführt. Konnte in dieser Analyse statistische Signifikanz ($p \leq 0,05$) nachgewiesen werden, wurden diese Faktoren in einem zweiten Schritt in einer multivariaten Analyse überprüft.

Die univariate Analyse zeigte, dass es signifikante Unterschiede beim Überleben der Patienten in Abhängigkeit vom Geschlecht ($p=0,012$), von der ASA-Klassifikation ($p=0,047$), vom N-Status ($p=0,015$), vom V-Status ($p=0,044$), vom R-Status ($p=0,047$), vom Pn-Status ($p=0,017$) und von den aufgetretenen Komplikationen nach Dindo/Clavien ($p < 0,001$) gab (vgl. Kapitel 3.5. Prognostische Faktoren für die Mortalität-univariate Analyse).

Bei folgenden Faktoren ließ sich nach der schrittweise erfolgten multivariaten Cox-Regressionsanalyse statistische Signifikanz nachweisen:

- N-Status
Patienten mit einem N1-Status hatten im Vergleich zu Patienten ohne Lymphknotenmetastasen (N0) ein um den Faktor 1,81 erhöhtes Risiko zu sterben ($p=0,042$; HR 1,81; KI₉₅ 1,02-3,21).

- Pn-Status

Bei postoperativem Pn1-Status stieg das Sterberisiko im Vergleich zu Pn0 um das 2,23-fache ($p=0,044$; HR 2,23; KI₉₅ 1,02-4,85).

In diversen Studien wurden bisher einige Faktoren als unabhängige prognostische Faktoren erkannt. So berichtet Nagino et al., dass der N-Status der wichtigste prognostische Faktor für das Überleben ist. Unter anderen wurde auch der R-Status als prognostischer Faktor erkannt. Die Analyse erfolgte nur bei Patienten mit pM0 (457/574 Patienten) über den Zeitraum von 34 Jahren (1977-2010). Am UKT waren knapp 90% der Patienten auch pM0. Für den Zeitraum 2001-2010 (324/574 Patienten) wurde von Nagino et al. ebenfalls eine Analyse der pM0 Patienten durchgeführt. Dabei zeigten sich in der multivariaten Analyse erneut der R-Status (HR 1,49) und der N-Status (HR 2,23) als unabhängige prognostische Faktoren für das Überleben (Nagino et al., 2013).

Bei Lee et al. zeigten sich in der multivariaten Analyse folgende Faktoren, die das Überleben beeinträchtigen, signifikant: positive Lymphknoten (HR 3,875) der R- (HR 23,290) und der G-Status (HR 7,245) (Lee et al., 2010).

Cheng et al. berichtet in seiner Studie ebenfalls davon, dass ein positiver Lymphknotenstatus in der multivariaten Analyse mit einer HR von 1,5 signifikant als unabhängiger prognostischer Faktor erkannt wurde. Außerdem der R-Status und der G-Status (Cheng et al., 2012).

DeOliveira et al. dokumentiert, dass neben dem R-Status und dem G-Status der N-Status mit der wichtigste prognostische Faktor für das Outcome bei einem CCA ist (in dieser Studie phCCA (50%), iCCA (8%) und dCCA (42%)) (DeOliveira et al., 2007).

Bei Unno et al. wurden das Geschlecht (HR 3,71), G-Status (G2/G1 HR 2,74; G3/G1 HR 5,04), R-Status (HR 0,48) und der T-Status (HR 0,529) als unabhängige prognostische Faktoren identifiziert (Unno et al., 2010).

Young et al. weist in seiner multivariaten Analyse nach, dass Fernmetastasen (HR 2,27), PTBD (perkutane transhepatische biliäre Drainage) (HR 2,27) und Bluttransfusionsbedarf (HR 2,0) als prognostische Faktoren Auswirkungen auf das Überleben haben (Young et al., 2011). Juratli et al. arbeitete ebenfalls den Lymphknoten- sowie den Resektionsstatus als prognostische Faktoren heraus

(Juratli et al., 2011) und Hakeem et al. berichtet, dass der G-Status, Fernmetastasen und der N-Status als unabhängige prognostische Faktoren erkannt wurden (Hakeem et al., 2014). Bei Sallinen et al. wurde das Alter > 65 Jahre als ein unabhängiger prognostischer Faktor für das Überleben genannt (Sallinen et al., 2019).

Saxena et al. berichtet, dass der G-Status (HR 4,04) und der R-Status (HR 2,7) als unabhängige prognostische Faktoren erkannt wurden (Saxena et al., 2011). In der Studie von Hu et al. werden neben dem N-Status (HR 1,701), dem R-Status (HR 1,798) und dem G-Status (HR 2,535) auch die vaskuläre Invasion (HR 1,542) als unabhängige prognostische Faktoren genannt (Hu et al., 2016a). De Jong et al. identifizierte ebenfalls sowohl den N-Status (HR 1,79) als auch den R-Status (HR 1,81) als prognostische Faktoren (de Jong et al., 2012).

Wie auch am UKT wurde bei Murakami et al. (Patientenkollektiv bestehend aus eCCA) die perineurale Invasion (HR 3,07) und der N-Status (HR 1,65) als unabhängiger prognostischer Faktor für das Überleben erkannt. Außerdem beschrieben werden folgende Faktoren: der G-Status (HR 1,4) und der R-Status (HR 2,03) (Murakami et al., 2013). Sowohl Kim et al. (Kim et al., 2011) als auch Zhou et al. bestätigen Pn als unabhängigen prognostischen Faktor für das Überleben bei eCCA (Zhou et al., 2008). Kang et al. identifiziert den N-Status und den histologischen Grad des Tumors als unabhängige prognostische Faktoren (Kang et al., 2016).

In einer Metaanalyse von Bird et al. wurde sowohl der T-Status, der N-Status, die mikrovaskuläre Invasion, die perineurale Invasion, der Differenzierungsgrad als auch das Alter als prognostische Faktoren mit einem signifikantem Effekt auf das Gesamtüberleben erkannt (Bird et al., 2018).

In bisher veröffentlichten Studien (Zeitraum 2007-2019) wurde somit eine Vielzahl unabhängiger prognostischer Faktoren erkannt (Nagino et al., 2013, Lee et al., 2010, Cheng et al., 2012, DeOliveira et al., 2007, Unno et al., 2010, Young et al., 2011, Juratli et al., 2011, Hakeem et al., 2014, Sallinen et al., 2019, Saxena et al., 2011, Hu et al., 2016b, de Jong et al., 2012, Murakami et al., 2013, Kim et al., 2011, Zhou et al., 2008, Abd ElWahab et al., 2016, Mao et al., 2016, Bird et al., 2018).

Am häufigsten wurden der N-, der R- und der G-Status als unabhängige prognostische Faktoren genannt (Cheng et al., 2012, Lee et al., 2010, DeOliveira et al., 2007, Matsuo et al., 2012, Hu et al., 2016a, Murakami et al., 2013, Bird et al., 2018, Kang et al., 2016). Am UKT wurde davon lediglich der N-Status als ein wichtiger Faktor identifiziert.

Auf Grund der unterschiedlichen Datensammlungen unterscheiden sich auch die statistischen Ergebnisse der Studien. Ein einheitliches Konzept der Erhebung und Auswertung der Daten ist folglich notwendig, um unabhängige prognostische Faktoren mit Auswirkungen auf das Überleben der phCCA-Patienten zu erkennen.

5 Schlussfolgerungen

Die Therapiemaßnahmen zur Behandlung von phCCA haben sich in den letzten Jahrzehnten deutlich weiterentwickelt. Das immer radikaler werdende Vorgehen und die Verbesserung der technischen Fähigkeiten der Chirurgen liefert bessere Ergebnisse hinsichtlich des Gesamtüberlebens und des rezidivfreien Überlebens als noch vor einigen Jahren. Die Optimierung der frühzeitigen Diagnose, des präoperativen Stagings, der Vorbereitung des Patienten auf die OP, der OP selbst und auch der postoperativen Weiterbehandlung muss jedoch weiterverfolgt werden. Früherkennung, präoperative Drainage, das optimale Management hinsichtlich des RLV, die Vermeidung und das Downgrading von Komplikationen wie auch eine adjuvante Chemotherapie müssen dabei an Bedeutung gewinnen, um das bestmögliche Therapiekonzept für die Patienten herauszuarbeiten.

Die hier vorliegende Studie unterliegt gewisser Limitationen. Die Studie wurde retrospektiv durchgeführt. Retrospektive Studien haben oft den Nachteil einer mangelnden Datenlage zur Folge. Vorgaben an z.B. den Pathologen für die genaue Darstellung der Ergebnisse der histologischen Untersuchung anhand festgelegter vergleichbarer Merkmale fehlen oder sind unzureichend. Fehlende Daten können meist im Nachhinein nicht rekonstruiert werden (Bestehorn, 2014). Ebenfalls stellt die Patientenanzahl einen limitierenden Faktor dar. Lediglich 5 Patienten wurden mit einer RH therapiert und liefern somit nur Ergebnisse mit geringer Aussagekraft.

Die Voraussetzungen und Prinzipien für die Durchführung von Studien wie dieser müssen einheitlichen Regeln folgen, um sie vergleichbar und evaluierbar zu machen. Es werden Parameter, die internationalen Standards folgen, benötigt, um die Heterogenität der Daten von Kollektiven aneinander anzupassen. Die retrospektive Datenanalyse unterliegt dabei bisher der prospektiven Studie. Im Gegenzug dazu liefert die retrospektive Studie schnellere Ergebnisse.

Die Möglichkeit mehrere Patientenkollektive zusammenzufassen und multizentrische Analysen zu erstellen wird durch die Einführung von Standards

gegeben. Kleinere Zentren können in Studien, auch länderübergreifend, eingebunden werden und gewinnen somit an Bedeutung. Generell könnte dadurch auch vergleichbares Datenmaterial für weitere retrospektive Studien entstehen und zur Beantwortung später auftretender Fragestellungen herangezogen werden. Da sich die Ergebnisse bisher immer auf Studien von Patientenkollektiven beziehen, deren Zusammensetzung sich jeweils unterscheidet, wird die Vergleichbarkeit der Studien erschwert. Für die Einschätzung und Gewichtung der einzelnen Faktoren bedarf es weiterer Studien mit möglichst großen Patientenkollektiven und einheitlichen Vorgaben.

6 Zusammenfassung

Die Therapie des perihilären Cholangiokarzinoms stellt nach wie vor eine große Herausforderung dar. Ziel der vorliegenden Arbeit war die Evaluation prognostischer Faktoren auf das Gesamt- sowie rezidivfreie Überleben als auch die perioperative Morbidität. Dazu wurde eine retrospektive Analyse des eigenen Patientenkollektivs (n=162) im Zeitraum von 2006 bis 2015 durchgeführt. Davon unterzogen sich 90 Patienten einer chirurgischen Major-Resektion.

Das mediane Gesamtüberleben lag in dieser Gruppe mit 23,4 Monaten weit über dem der nicht resektablen (primär inoperabel+Explorierte) Patienten (9,2 Monate). Das UKT bewegt sich damit im internationalen Vergleich im unteren Mittelfeld. Gleichzeitig kommt es im Rahmen solch radikaler Eingriffe zu einer erheblichen Anzahl an schwerwiegenden Komplikationen (Dindo/Clavien \geq III) (43,3%). Das mediane rezidivfreie Überleben lag bei 18,9 Monaten, wobei jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen postoperativem R0- und R1-Status dargestellt werden konnte. Ebenfalls konnten keine eindeutigen Risikofaktoren für das Auftreten schwerwiegender Komplikationen herausgearbeitet werden. Im Hinblick auf das postoperative Überleben wurden die Faktoren N- und Pn- in der uni- als auch der multivariaten Analyse als unabhängige prognostische Faktoren identifiziert.

Die chirurgische Resektion bleibt der zentrale Baustein in der multimodalen Therapie dieser Tumorentität. Zur Reduktion der Morbidität und Verbesserung des postoperativen Überlebens sollte insbesondere die Optimierung des perioperativen Patientenmanagements (u.a. präoperative Ableitung der Gallenwege, Augmentation des Restlebensvolumens) weiter in den Fokus gerückt werden. Die Zuweisung der betroffenen Patienten an ausgewiesene Zentren sowie die Etablierung und Standardisierung moderner Operationsverfahren als auch adjuvanter Strategien könnten in Zukunft die Therapiemöglichkeiten positiv beeinflussen. Dafür sind weitere Forschungsanstrengungen notwendig.

7 Literaturverzeichnis

- ABD ELWAHAB, M., EL NAKEEB, A., EL HANAFY, E., SULTAN, A. M., ELGHAWALBY, A., ASKR, W., ALI, M., ABD EL GAWAD, M. & SALAH, T. 2016. Predictors of long term survival after hepatic resection for hilar cholangiocarcinoma: A retrospective study of 5-year survivors. *World journal of gastrointestinal surgery*, 8, 436-443.
- ADENUGBA, A., KHAN, S. A., TAYLOR-ROBINSON, S. D., JANE COX, I., TOLEDANO, M. B., THILLAINAYAGAM, A. V., BANSI, D. S., THOMAS, H. C., GIBSON, R. W. & BECK, A. J. 2009. Polychlorinated biphenyls in bile of patients with biliary tract cancer. *Chemosphere*, 76, 841-846.
- AKASHI, K., EBATA, T., MIZUNO, T., YOKOYAMA, Y., IGAMI, T., YAMAGUCHI, J., ONOE, S. & NAGINO, M. 2018. Surgery for perihilar cholangiocarcinoma from a viewpoint of age: Is it beneficial to octogenarians in an aging society? *Surgery*, 164, 1023-1029.
- ALBERT, J. G., WAIDMANN, O. & WELZEL, T. M. 2015. Das Gallengangskarzinom: Von neuen Erkenntnissen der Epidemiologie zur Früherkennung. *Dtsch med Wochenschr*, 140, 1431-1434.
- ALJIFFRY, M., WALSH, M. J. & MOLINARI, M. 2009. Advances in diagnosis, treatment and palliation of cholangiocarcinoma: 1990-2009. *World journal of gastroenterology*, 15, 4240-4262.
- ANDRE, S. B., FARIAS, A. Q., BITTENCOURT, P. L., GUARITA, D. R., MACHADO, M. C., VIANA, R. & LAUDANNA, A. A. 1996. Primary extranodal non-Hodgkin lymphoma of the extrahepatic bile duct mimicking Klatskin tumor. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo*, 51, 192-4.
- ARAKURA, N., TAKAYAMA, M., OZAKI, Y., MARUYAMA, M., CHOU, Y., KODAMA, R., OCHI, Y., HAMANO, H., NAKATA, T., KAJIKAWA, S., TANAKA, E. & KAWA, S. 2009. Efficacy of preoperative endoscopic nasobiliary drainage for hilar cholangiocarcinoma. *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery*, 16, 473-477.
- ASHOK, K. 2007. Role of MRCP versus ERCP in bile duct cholangiocarcinoma and benign stricture. *Biomed Imaging Interv J*, 3, e12-545.
- ASO, A. 2014. ASA physical status classification system. *ASA House of Delegates*.

- BA, Y., YUE, P., LEUNG, J. W., WANG, H., LIN, Y., BAI, B., ZHU, X., ZHANG, L., ZHU, K. & WANG, W. 2020. Percutaneous transhepatic biliary drainage may be the preferred preoperative drainage method in hilar cholangiocarcinoma. *Endoscopy International Open*, 8, E203-E210.
- BANALES, J. M., CARDINALE, V., CARPINO, G., MARZIONI, M., ANDERSEN, J. B., INVERNIZZI, P., LIND, G. E., FOLSERAAS, T., FORBES, S. J. & FOUASSIER, L. 2016. Expert consensus document: Cholangiocarcinoma: current knowledge and future perspectives consensus statement from the European Network for the Study of Cholangiocarcinoma (ENS-CCA). *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*, 13, 261.
- BARBIER, L., SOUCHE, R., SLIM, K. & AH-SOUNE, P. 2014. Long-term consequences of bile duct injury after cholecystectomy. *Journal of visceral surgery*, 151, 269-279.
- BARNES, B., KRAYWINKEL, K., NOWOSSADECK, E., SCHÖNFELD, I., STARKER, A., WIENECKE, A. & WOLF, U. 2016. Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016. Robert Koch-Institut.
- BARON, T. H. Photodynamic Therapy: Standard of Care for Palliation of Cholangiocarcinoma? *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 6, 266-267.
- BECHTLER, M. & JAKOBS, R. 2016. Endoscopic therapy for benign biliary strictures. *Der Gastroenterologe*, 11, 278-282.
- BEN-DAVID, M. A., GRIFFITH, K. A., ABU-ISA, E., LAWRENCE, T. S., KNOL, J., ZALUPSKI, M. & BEN-JOSEF, E. 2006. External-beam radiotherapy for localized extrahepatic cholangiocarcinoma. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*, 66, 772-779.
- BERGQUIST, A., EKBOM, A., OLSSON, R., KORNFELDT, D., LÖÖF, L., DANIELSSON, Å., 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, 321-327.
- BESTEHRN, K. 2014. Prospektive und retrospektive Studien – ein Überblick. In: LENK, C., DUTTGE, G. & FANGERAU, H. (eds.) *Handbuch Ethik und Recht der Forschung am Menschen*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- BIRD, N., MCKENNA, A., DODD, J., POSTON, G., JONES, R. & MALIK, H. 2018. Meta-analysis of prognostic factors for overall survival in patients with

- resected hilar cholangiocarcinoma. *British Journal of Surgery*, 105, 1408-1416.
- BISMUTH, H. & CORLETTE, M. B. 1975. Intrahepatic cholangioenteric anastomosis in carcinoma of the hilus of the liver. *Surgery, gynecology & obstetrics*, 140, 170-178.
- BISMUTH, H., NAKACHE, R. & DIAMOND, T. 1992. Management strategies in resection for hilar cholangiocarcinoma. *Annals of surgery*, 215, 31.
- BLECHACZ, B., KOMUTA, M., ROSKAMS, T. & GORES, G. J. 2011. Clinical diagnosis and staging of cholangiocarcinoma. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 8, 512-22.
- BOBERG, K., BERGQUIST, A., MITCHELL, S., PARES, A., ROSINA, F., BROOME, U., CHAPMAN, R., FAUSA, O., EGELAND, T. & ROCCA, G. 2002. Cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis: risk factors and clinical presentation. *Scandinavian journal of gastroenterology*, 37, 1205-1211.
- BOBERG, K. M. & LIND, G. E. 2011. Primary sclerosing cholangitis and malignancy. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, 25, 753-764.
- BOSMAN, F. T., CARNEIRO, F., HRUBAN, R. H. & THEISE, N. D. 2010. *WHO classification of tumours of the digestive system*, Lyon, World Health Organization.
- BRACONI, C. & PATEL, T. 2010. Cholangiocarcinoma: New insights into disease pathogenesis and biology. *Infectious disease clinics of North America*, 24, 871-884.
- BRUNNER, T. B. & SEUFFERLEIN, T. 2016. Radiation therapy in cholangiocellular carcinomas. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, 30, 593-602.
- BURAK, K., ANGULO, P., PASHA, T. M., EGAN, K., PETZ, J. & LINDOR, K. D. 2004. Incidence and Risk Factors for Cholangiocarcinoma in Primary Sclerosing Cholangitis. *American Journal Of Gastroenterology*, 99, 523.
- BURKE, E. C., JARNAGIN, W. R., HOCHWALD, S. N., PISTERS, P. W., FONG, Y. & BLUMGART, L. H. 1998. Hilar Cholangiocarcinoma: patterns of spread, the importance of hepatic resection for curative operation, and a presurgical clinical staging system. *Ann Surg*, 228, 385-94.

- BYRLING, J., ANDERSSON, B., ANDERSSON, R. & MARKO-VARGA, G. 2016. Cholangiocarcinoma--current classification and challenges towards personalised medicine. *Scand J Gastroenterol*, 51, 641-3.
- CAPOBIANCO, I., ROLINGER, J. & NADALIN, S. 2018. Resection for Klatskin tumors: technical complexities and results. *Translational gastroenterology and hepatology*, 3, 69-69.
- CAPUSSOTTI, L., MURATORE, A., BARACCHI, F., LELONG, B., FERRERO, A., REGGE, D. & DELPERO, J. R. 2008. Portal vein ligation as an efficient method of increasing the future liver remnant volume in the surgical treatment of colorectal metastases. *Archives of surgery*, 143, 978-982.
- CARGILL, T., CULVER, E. L. & CHAPMAN, R. W. 2017. IgG4-Related Sclerosing Cholangitis. *Primary Sclerosing Cholangitis*. Springer.
- CHALASANI, N., BALUYUT, A., ISMAIL, A., ZAMAN, A., SOOD, G., GHALIB, R., MCCASHLAND, T. M., REDDY, K. R., ZERVOS, X., ANBARI, M. A. & HOEN, H. 2000. Cholangiocarcinoma in patients with primary sclerosing cholangitis: A multicenter case-control study. *Hepatology*, 31, 7-11.
- CHARLSON, M. E., POMPEI, P., ALES, K. L. & MACKENZIE, C. R. 1987. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *Journal of Chronic Diseases*, 40, 373-383.
- CHENG, Q. B., YI, B., WANG, J. H., JIANG, X. Q., LUO, X. J., LIU, C., RAN, R. Z., YAN, P. N. & ZHANG, B. H. 2012. Resection with total caudate lobectomy confers survival benefit in hilar cholangiocarcinoma of Bismuth type III and IV. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*, 38, 1197-1203.
- CHEON, Y. K., LEE, T. Y., LEE, S. M., YOON, J. Y. & SHIM, C. S. 2012. Longterm outcome of photodynamic therapy compared with biliary stenting alone in patients with advanced hilar cholangiocarcinoma. *HPB*, 14, 185-193.
- CIDON, E. U. 2016. Resectable cholangiocarcinoma: reviewing the role of adjuvant strategies. *Clinical Medicine Insights: Oncology*, 10, CMO. S32821.
- CLAESSEN, M. M. H., VLEGGAAR, F. P., TYTGAT, K. M. A. J., SIERSEMA, P. D. & VAN BUUREN, H. R. 2009. High lifetime risk of cancer in primary sclerosing cholangitis. *Journal of Hepatology*, 50, 158-164.

- CLAVIEN, P. A., BARKUN, J., DE OLIVEIRA, M. L., VAUTHEY, J. N., DINDO, D., SCHULICK, R. D., DE SANTIBANES, E., PEKOLJ, J., SLANKAMENAC, K., BASSI, C., GRAF, R., VONLANTHEN, R., PADBURY, R., CAMERON, J. L. & MAKUUCHI, M. 2009. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience. *Ann Surg*, 250, 187-96.
- COLETTA, M., MONTALTI, R., PISTELLI, M., VINCENZI, P., MOCCHEGIANI, F. & VIVARELLI, M. 2014. Metastatic breast cancer mimicking a hilar cholangiocarcinoma: case report and review of the literature. *World J Surg Oncol*, 12, 384.
- COLOMBARI, R. & TSUI, W. M. Biliary tumors of the liver. *Seminars in liver disease*, 1995. © 1995 by Thieme Medical Publishers, Inc., 402-413.
- CRANE, C. H., MACDONALD, K. O., VAUTHEY, J. N., YEHUDA, P., BROWN, T., CURLEY, S., WONG, A., DELCLOS, M., CHARNSANGAVEJ, C. & JANJAN, N. A. 2002. Limitations of conventional doses of chemoradiation for unresectable biliary cancer. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*, 53, 969-974.
- DE JONG, M. C., MARQUES, H., CLARY, B. M., BAUER, T. W., MARSH, J. W., RIBERO, D., MAJNO, P., HATZARAS, I., WALTERS, D. M., BARBAS, A. S., MEGA, R., SCHULICK, R. D., CHOTI, M. A., GELLER, D. A., BARROSO, E., MENTHA, G., CAPUSSOTTI, L. & PAWLIK, T. M. 2012. The impact of portal vein resection on outcomes for hilar cholangiocarcinoma. *Cancer*, 118, 4737-4747.
- DENZER, U. W. & RÖSCH, T. 2012. Klatskin-Tumoren: rationale Diagnostik und Staging. *Der Chirurg*, 83, 215-220.
- DEOLIVEIRA, M. L., CUNNINGHAM, S. C., CAMERON, J. L., KAMANGAR, F., WINTER, J. M., LILLEMÖE, K. D., CHOTI, M. A., YEO, C. J. & SCHULICK, R. D. 2007. Cholangiocarcinoma: thirty-one-year experience with 564 patients at a single institution. *Ann Surg*, 245, 755-62.
- DEOLIVEIRA, M. L., SCHULICK, R. D., NIMURA, Y., ROSEN, C., GORES, G., NEUHAUS, P. & CLAVIEN, P. A. 2011. New staging system and a registry for perihilar cholangiocarcinoma. *Hepatology*, 53, 1363-71.
- DINANT, S., GERHARDS, M. F., RAUWS, E. A. J., BUSCH, O. R. C., GOUMA, D. J. & VAN GULIK, T. M. 2006. Improved Outcome of Resection of Hilar Cholangiocarcinoma (Klatskin Tumor). *Annals of Surgical Oncology*, 13, 872-880.

- DINDO, D., DEMARTINES, N. & CLAVIEN, P.-A. 2004. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Annals of surgery*, 240, 205-213.
- EBATA, T., HIRANO, S., KONISHI, M., UESAKA, K., TSUCHIYA, Y., OHTSUKA, M., KANEOKA, Y., YAMAMOTO, M., AMBO, Y., SHIMIZU, Y., OZAWA, F., FUKUTOMI, A., ANDO, M., NIMURA, Y., NAGINO, M. & THE BILE DUCT CANCER ADJUVANT TRIAL STUDY, G. 2018a. Randomized clinical trial of adjuvant gemcitabine chemotherapy versus observation in resected bile duct cancer. *BJS (British Journal of Surgery)*, 105, 192-202.
- EBATA, T., MIZUNO, T., YOKOYAMA, Y., IGAMI, T., SUGAWARA, G. & NAGINO, M. 2018b. Surgical resection for Bismuth type IV perihilar cholangiocarcinoma. *BJS (British Journal of Surgery)*, 105, 829-838.
- EBATA, T., YOKOYAMA, Y., IGAMI, T., SUGAWARA, G., TAKAHASHI, Y., NIMURA, Y. & NAGINO, M. 2012. Hepatopancreatoduodenectomy for Cholangiocarcinoma: A Single-Center Review of 85 Consecutive Patients. *Annals of Surgery*, 256, 297-305.
- EDELIN, J., BENABDELGHANI, M., BERTAUT, A., WATELET, J., HAMMEL, P., JOLY, J.-P., BOUDJEMA, K., FARTOUX, L., BOUHIER-LEPORRIER, K., JOUVE, J.-L., FAROUX, R., GUERIN-MEYER, V., KURTZ, J.-E., ASSÉNAT, E., SEITZ, J.-F., BAUMGAERTNER, I., TOUGERON, D., DE LA FOUCHARDIÈRE, C., LOMBARD-BOHAS, C., BOUCHER, E., STANBURY, T., LOUVET, C., MALKA, D. & PHELIP, J.-M. 2019. Gemcitabine and Oxaliplatin Chemotherapy or Surveillance in Resected Biliary Tract Cancer (PRODIGE 12-ACCORD 18-UNICANCER GI): A Randomized Phase III Study. *Journal of Clinical Oncology*, 37, 658-667.
- EDGE, S., BYRD, D., COMPTON, C., FRITZ, A., GREENE, F. & TROTTI, A. 2009. AJCC cancer staging handbook: from the AJCC cancer staging manual 7th edition. New York: Springer.
- EDGE, S., BYRD, D., COMPTON, C., FRITZ, A., GREENE, F. & TROTTI, A. 2010. AJCC cancer staging handbook. 7. *Chicago: American Joint Committee on Cancer*.
- EHLKEN, H. & SCHRAMM, C. 2013. Primary Sclerosing Cholangitis and Cholangiocarcinoma: Pathogenesis and Modes of Diagnostics. *Digestive Diseases*, 31, 118-125.
- ETHUN, C. G., LOPEZ-AGUIAR, A. G., ANDERSON, D. J., ADAMS, A. B., FIELDS, R. C., DOYLE, M. B., CHAPMAN, W. C., KRASNICK, B. A., WEBER, S. M., MEZRICH, J. D., SALEM, A., PAWLIK, T. M., POULTSIDES, G., TRAN, T. B., IDREES, K., ISOM, C. A., MARTIN, R. C.

- G., SCOGGINS, C. R., SHEN, P., MOGAL, H. D., SCHMIDT, C., BEAL, E., HATZARAS, I., SHENOY, R., CARDONA, K. & MAITHEL, S. K. 2018. Transplantation Versus Resection for Hilar Cholangiocarcinoma: An Argument for Shifting Treatment Paradigms for Resectable Disease. *Annals of surgery*, 267, 797-805.
- FEINSTEIN, A. R. 1970. The pre-therapeutic classification of co-morbidity in chronic disease. *Journal of Chronic Diseases*, 23, 455-468.
- FRANKEN, L. C., SCHREUDER, A. M., ROOS, E., VAN DIEREN, S., BUSCH, O. R., BESSELINK, M. G. & VAN GULIK, T. M. 2019a. Morbidity and mortality after major liver resection in patients with perihilar cholangiocarcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Surgery*, 165, 918-928.
- FRANKEN, L. C., VAN DER POEL, M. J., LATENSTEIN, A. E. J., ZWART, M. J., ROOS, E., BUSCH, O. R., BESSELINK, M. G. & VAN GULIK, T. M. 2019b. Minimally invasive surgery for perihilar cholangiocarcinoma: a systematic review. *Journal of Robotic Surgery*, 13, 717-727.
- FRIMAN, S. 2011. Cholangiocarcinoma--current treatment options. *Scand J Surg*, 100, 30-4.
- GATTO, M. & ALVARO, D. 2010. New insights on cholangiocarcinoma. *World journal of gastrointestinal oncology*, 2, 136.
- GOLRIZ, M., MAJLESARA, A., EL SAKKA, S., ASHRAFI, M., ARWIN, J., FARD, N., RAISI, H., EDALATPOUR, A. & MEHRABI, A. 2016. Small for Size and Flow (SFSF) syndrome: An alternative description for posthepatectomy liver failure. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 40, 267-75.
- GOLTZ, J. P., KENN, W., HAHN, D. & RITTER, C. O. 2009. Der Klatskin-Tumor: Moderne radiologische Diagnostik, Interventions- und Therapiemöglichkeiten. *Dtsch med Wochenschr*, 134, 985-988.
- GORES, G. J. 2000. Early detection and treatment of cholangiocarcinoma. *Liver Transplantation*, 6.
- GOSPODAROWICZ, M. K., BRIERLEY, J. D. & WITTEKIND, C. 2017. *TNM classification of malignant tumours*, John Wiley & Sons.
- GROOT KOERKAMP, B., WIGGERS, J. K., ALLEN, P. J., BESSELINK, M. G., BLUMGART, L. H., BUSCH, O. R., COELEN, R. J., D'ANGELICA, M. I., DEMATTEO, R. P., GOUMA, D. J., KINGHAM, T. P., JARNAGIN, W. R. & VAN GULIK, T. M. 2015. Recurrence Rate and Pattern of Perihilar

Cholangiocarcinoma after Curative Intent Resection. *J Am Coll Surg*, 221, 1041-9.

GUBLER, C. 2013. Gallenwege. In: FRIED, M., MANNS, M. P., ROGLER, G., LUESCHER, T. & STEFFEL, J. (eds.) *Magen-Darm-Trakt*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.

HAKEEM, A. R., MARANGONI, G., CHAPMAN, S. J., YOUNG, R. S., NAIR, A., HIDALGO, E. L., TOOGOOD, G. J., WYATT, J. I., LODGE, P. A. & PRASAD, K. R. 2014. Does the extent of lymphadenectomy, number of lymph nodes, positive lymph node ratio and neutrophil-lymphocyte ratio impact surgical outcome of perihilar cholangiocarcinoma? *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 26, 1047-1054.

HAMEED, A., PANG, T., CHIOU, J., PLEASS, H., LAM, V., HOLLANDS, M., JOHNSTON, E., RICHARDSON, A. & YUEN, L. 2016. Percutaneous vs. endoscopic pre-operative biliary drainage in hilar cholangiocarcinoma – a systematic review and meta-analysis. *HPB*, 18, 400-410.

HAMILTON, S. R. & AALTONEN, L. A. 2000. *Pathology and genetics of tumours of the digestive system*, IARC press Lyon:.

HEIMBACH, J. K., GORES, G. J., HADDOCK, M. G., ALBERTS, S. R., NYBERG, S. L., ISHITANI, M. B. & ROSEN, C. B. Liver transplantation for unresectable perihilar cholangiocarcinoma. *Seminars in liver disease*, 2004. Copyright© 2004 by Thieme Medical Publishers, Inc., 333 Seventh Avenue, New York, NY 10001, USA., 201-207.

HEIMBACH, J. K., SANCHEZ, W., ROSEN, C. B. & GORES, G. J. 2011. Transperitoneal fine needle aspiration biopsy of hilar cholangiocarcinoma is associated with disease dissemination. *HPB*, 13, 356-360.

HIRANO, S., TANAKA, E., TSUCHIKAWA, T., MATSUMOTO, J., KAWAKAMI, H., NAKAMURA, T., KURASHIMA, Y., EBIHARA, Y. & SHICHINOHE, T. 2014. Oncological benefit of preoperative endoscopic biliary drainage in patients with hilar cholangiocarcinoma. *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences*, 21, 533-540.

HOFFMANN, K. & SCHEMMER, P. 2017. Leber, Gallenblase und Gallenwege. In: BILLMANN, F. & KECK, T. (eds.) *Facharztwissen Viszeral- und Allgemein Chirurgie*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.

HU, H.-J., MAO, H., SHRESTHA, A., TAN, Y.-Q., MA, W.-J., YANG, Q., WANG, J.-K., CHENG, N.-S. & LI, F.-Y. 2016a. Prognostic factors and long-term

outcomes of hilar cholangiocarcinoma: A single-institution experience in China. *World journal of gastroenterology*, 22, 2601-2610.

HU, H.-J., MAO, H., TAN, Y.-Q., SHRESTHA, A., MA, W.-J., YANG, Q., WANG, J.-K., CHENG, N.-S. & LI, F.-Y. 2016b. Clinical value of preoperative serum CA 19-9 and CA 125 levels in predicting the resectability of hilar cholangiocarcinoma. *SpringerPlus*, 5, 551.

HUMANS, I. W. G. O. T. E. O. C. R. T. 2012. Biological agents. Volume 100 B. A review of human carcinogens. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum*, 100, 1-441.

IGAMI, T., NISHIO, H., EBATA, T., YOKOYAMA, Y., SUGAWARA, G., NIMURA, Y. & NAGINO, M. 2010. Surgical treatment of hilar cholangiocarcinoma in the "new era": the Nagoya University experience. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 17, 449-54.

INAL, M., AKSUNGUR, E., AKGUL, E., DEMIRBAS, O., OGUZ, M. & ERKOCAK, E. 2000. Biliary tuberculosis mimicking cholangiocarcinoma: treatment with metallic biliary endoprosthesis. *Am J Gastroenterol*, 95, 1069-71.

IRLBECK, T., ZWIßLER, B. & BAUER, A. 2017. ASA-Klassifikation. *Der Anaesthetist*, 66, 5-10.

JAKOBS, R. & RIEMANN, J. F. 1999. The role of endoscopy in acute recurrent and chronic pancreatitis and pancreatic cancer. *Gastroenterology Clinics*, 28, 783-800.

JARA, M., REESE, T., MALINOWSKI, M., VALLE, E., SEEHOFER, D., PUHL, G., NEUHAUS, P., PRATSCHKE, J. & STOCKMANN, M. 2015. Reductions in post-hepatectomy liver failure and related mortality after implementation of the LiMax algorithm in preoperative work-up: a single-centre analysis of 1170 hepatectomies of one or more segments. *HPB*, 17, 651-658.

JARNAGIN, W. R., FONG, Y., DEMATTEO, R. P., GONEN, M., BURKE, E. C., BODNIEWICZ, B. J., YOUSSEF, B. M., KLIMSTRA, D. & BLUMGART, L. H. 2001. Staging, resectability, and outcome in 225 patients with hilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg*, 234, 507-17; discussion 517-9.

JOCHUM, C., BESTE, M., PENNDORF, V., FARAHANI, M. S., TESTA, G., NADALIN, S., MALAGO, M., BROELSCH, C. E. & GERKEN, G. 2006. Quantitative liver function tests in donors and recipients of living donor liver transplantation. *Liver transplantation*, 12, 544-549.

- JONAS, S., STEINMÜLLER, T. & NEUHAUS, P. 2001. Surgical therapy of liver hilus tumors. *Der Chirurg; Zeitschrift für alle Gebiete der operativen Medizin*, 72, 775-783.
- JUNTERMANN, B., FINGAS, C. D., SOTIROPOULOS, G. C., JARADAT, D., DECHÊNE, A., REIS, H., KASPER, S., PAUL, A. & KAISER, G. M. 2016. Klatskin-Tumor: Langzeitüberleben nach Operation. *Der Chirurg*, 87, 514-519.
- JUNTERMANN, B., RADUNZ, S., HEUER, M., HERTEL, S., REIS, H., NEUHAUS, J. P., VERNADAKIS, S., TRARBACH, T., PAUL, A. & KAISER, G. M. 2010. Tumor markers as a diagnostic key for hilar cholangiocarcinoma. *Eur J Med Res*, 15, 357-61.
- JURATLI, M. A., MERZ, H., NATOUR, M., ULRICH, F., VOGL, T. J., ZEUZEM, S., BECHSTEIN, W. O. & MÖNCH, C. 2011. Ergebnisse der Resektion des hilären Cholangiokarzinoms (Klatskin Tumoren). *Z Gastroenterol*, 49, V94.
- KAISER, G., SOTIROPOULOS, G., JAUCH, K., LÖHE, F., HIRNER, A., KALFF, J., KÖNIGSRÄINER, A., STEURER, W., SENNINGER, N. & BROCKMANN, J. Liver transplantation for hilar cholangiocarcinoma: a German survey. *Transplantation proceedings*, 2008. Elsevier, 3191-3193.
- KANG, M. J., JANG, J.-Y., CHANG, J., SHIN, Y. C., LEE, D., KIM, H. B. & KIM, S.-W. 2016. Actual Long-Term Survival Outcome of 403 Consecutive Patients with Hilar Cholangiocarcinoma. *World Journal of Surgery*, 40, 2451-2459.
- KAWAKAMI, H., KONDO, S., KUWATANI, M., YAMATO, H., EHIRA, N., KUDO, T., ETO, K., HABA, S., MATSUMOTO, J., KATO, K., TSUCHIKAWA, T., TANAKA, E., HIRANO, S. & ASAKA, M. 2011a. Preoperative biliary drainage for hilar cholangiocarcinoma: which stent should be selected? *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences*, 18, 630-635.
- KAWAKAMI, H., KUWATANI, M., ONODERA, M., HABA, S., ETO, K., EHIRA, N., YAMATO, H., KUDO, T., TANAKA, E., HIRANO, S., KONDO, S. & ASAKA, M. 2011b. Endoscopic nasobiliary drainage is the most suitable preoperative biliary drainage method in the management of patients with hilar cholangiocarcinoma. *Journal of Gastroenterology*, 46, 242-248.
- KAWASAKI, S., IMAMURA, H., KOBAYASHI, A., NOIKE, T., MIWA, S. & MIYAGAWA, S.-I. 2003. Results of surgical resection for patients with hilar bile duct cancer: application of extended hepatectomy after biliary drainage and hemihepatic portal vein embolization. *Annals of surgery*, 238, 84.

- KHAN, S. A., DAVIDSON, B. R., GOLDIN, R., PEREIRA, S., ROSENBERG, W. M., TAYLOR-ROBINSON, S. D., THILLAINAYAGAM, A. V., THOMAS, H. C., THURSZ, M. R. & WASAN, H. 2002. Guidelines for the diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma: consensus document. *Gut*, 51, vi1-vi9.
- KHAN, S. A., DAVIDSON, B. R., GOLDIN, R. D., HEATON, N., KARANI, J., PEREIRA, S. P., ROSENBERG, W. M. C., TAIT, P., TAYLOR-ROBINSON, S. D., THILLAINAYAGAM, A. V., THOMAS, H. C. & WASAN, H. 2012. Guidelines for the diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma: an update. *Gut*, 61, 1657.
- KHAN, S. A., THOMAS, H. C., DAVIDSON, B. R. & TAYLOR-ROBINSON, S. D. 2005. Cholangiocarcinoma. *Lancet*, 366, 1303-14.
- KIM, T. H., HAN, S.-S., PARK, S.-J., LEE, W. J., WOO, S. M., MOON, S. H., YOO, T., KIM, S. S., KIM, S. H., HONG, E. K., KIM, D. Y. & PARK, J.-W. 2011. Role of Adjuvant Chemoradiotherapy for Resected Extrahepatic Biliary Tract Cancer. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics*, 81, e853-e859.
- KLATSKIN, G. 1965. ADENOCARCINOMA OF THE HEPATIC DUCT AT ITS BIFURCATION WITHIN THE PORTA HEPATIS. AN UNUSUAL TUMOR WITH DISTINCTIVE CLINICAL AND PATHOLOGICAL FEATURES. *Am J Med*, 38, 241-56.
- KNOEFEL, W. T., PRENZEL, K. L., PEIPER, M., HOSCH, S. B., GUNDLACH, M., EISENBERGER, C. F., STRATE, T., SCHEUNEMANN, P., ROGIERS, X. & IZBICKI, J. R. 2003. Klatskin tumors and Klatskin mimicking lesions of the biliary tree. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*, 29, 658-661.
- KOBAYASHI, A., MIWA, S., NAKATA, T. & MIYAGAWA, S. 2010. Disease recurrence patterns after R0 resection of hilar cholangiocarcinoma. *BJS*, 97, 56-64.
- KOCH, M., GARDEN, O. J., PADBURY, R., RAHBARI, N. N., ADAM, R., CAPUSSOTTI, L., FAN, S. T., YOKOYAMA, Y., CRAWFORD, M. & MAKUUCHI, M. 2011. Bile leakage after hepatobiliary and pancreatic surgery: a definition and grading of severity by the International Study Group of Liver Surgery. *Surgery*, 149, 680-688.
- LADURNER, R., BRANDACHER, G., SPECHTENHAUSER, B., KONIGSRAINER, A. & MARGREITER, R. 2002. Extended Hepatectomy and Pancreatoduodenectomy for Advanced Hilar Cholangiocarcinoma. *VISZERALCHIRURGIE-STUTTGART-*, 37, 389-392.

- LANG, S., LOSS, M. & SCHLITT, H. 2014. „In-situ-Split “-(ISS) Leberresektion: Neue Aspekte zu Technik und Indikation. *Zentralblatt für Chirurgie-Zeitschrift für Allgemeine, Viszeral-, Thorax-und Gefäßchirurgie*, 139, 212-219.
- LAU, S. H. & LAU, W. Y. 2012. Current therapy of hilar cholangiocarcinoma. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 11, 12-7.
- LAUFFER, J. M., BAER, H. U., SCHAJOR, M., HALTER, F. & BUCHLER, M. W. 1998. Choledocholithiasis at the hepatic confluence mimicking a hilar cholangiocarcinoma. *Hepato-gastroenterology*, 45, 2339-43.
- LAZARIDIS, K. N. & GORES, G. J. Cholangiocarcinoma. *Gastroenterology*, 128, 1655-1667.
- LEE, G.-W., KANG, J. H., KIM, H.-G., LEE, J.-S., LEE, J.-S. & JANG, J.-S. 2006. Combination Chemotherapy With Gemcitabine and Cisplatin as First-Line Treatment for Immunohistochemically Proven Cholangiocarcinoma. *American Journal of Clinical Oncology*, 29, 127-131.
- 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. 2010. Surgical treatment of hilar cholangiocarcinoma in the new era: the Asan experience. *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences*, 17, 476-489.
- LERSCH, C. & CLASSEN, M. 1997. Palliative therapy in patients suffering from carcinomas of the biliary tract. *Medizinische Klinik*, 92, 401-405.
- LIEBIG, C., AYALA, G., WILKS, J., VERSTOVSEK, G., LIU, H., AGARWAL, N., BERGER, D. H. & ALBO, D. 2009. Perineural invasion is an independent predictor of outcome in colorectal cancer. *Journal of clinical oncology*, 27, 5131.
- LIN, J., CUMMINGS, O. W., GREENSON, J. K., HOUSE, M. G., LIU, X., NALBANTOGLU, I., PAI, R., DAVIDSON, D. D. & REUSS, S. A. 2015. IgG4-related sclerosing cholangitis in the absence of autoimmune pancreatitis mimicking extrahepatic cholangiocarcinoma. *Scand J Gastroenterol*, 50, 447-53.
- MAEDA, T., EBATA, T., YOKOYAMA, Y., MIZUNO, T., YAMAGUCHI, J., ONOE, S., WATANABE, N., KAWASHIMA, H. & NAGINO, M. 2019. Preoperative course of patients undergoing endoscopic nasobiliary drainage during the management of resectable perihilar cholangiocarcinoma. *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences*, 26, 341-347.

- MAO, K., LIU, J., SUN, J., ZHANG, J., CHEN, J., PAWLIK, T. M., JACOBS, L. K., XIAO, Z. & WANG, J. 2016. Patterns and prognostic value of lymph node dissection for resected perihilar cholangiocarcinoma. *J Gastroenterol Hepatol*, 31, 417-26.
- MATSUO, K., ROCHA, F. G., ITO, K., D'ANGELICA, M. I., ALLEN, P. J., FONG, Y., DEMATTEO, R. P., GONEN, M., ENDO, I. & JARNAGIN, W. R. 2012. The Blumgart preoperative staging system for hilar cholangiocarcinoma: analysis of resectability and outcomes in 380 patients. *J Am Coll Surg*, 215, 343-55.
- MENIAS, C. O., SURABHI, V. R., PRASAD, S. R., WANG, H. L., NARRA, V. R. & CHINTAPALLI, K. N. 2008. Mimics of cholangiocarcinoma: spectrum of disease. *Radiographics*, 28, 1115-29.
- MOSADEGHI, S., LIU, B., BHUKET, T. & WONG, R. J. 2016. Sex-specific and race/ethnicity-specific disparities in cholangiocarcinoma incidence and prevalence in the USA: An updated analysis of the 2000–2011 Surveillance, Epidemiology and End Results registry. *Hepatology Research*, 46, 669-677.
- MURAKAMI, Y., UEMURA, K., SUDO, T., HASHIMOTO, Y., KONDO, N., NAKAGAWA, N., MUTO, T., SASAKI, H., URABE, K. & SUEDA, T. 2013. Perineural Invasion in Extrahepatic Cholangiocarcinoma: Prognostic Impact and Treatment Strategies. *Journal of Gastrointestinal Surgery*, 17, 1429-1439.
- MURAKAWA, K., TADA, M., TAKADA, M., TAMOTO, E., SHINDOH, G., TERAMOTO, K.-I., MATSUNAGA, A., KOMURO, K., KANAI, M., KAWAKAMI, A., FUJIWARA, Y., KOBAYASHI, N., SHIRATA, K., NISHIMURA, N., OKUSHIBA, S.-I., KONDO, S., HAMADA, J.-I., KATOH, H., YOSHIKI, T. & MORIUCHI, T. 2004. Prediction of lymph node metastasis and perineural invasion of biliary tract cancer by selected features from cDNA array data1. *Journal of Surgical Research*, 122, 184-194.
- NADALIN, S., KÖNIGSRÄINER, A., CAPOBIANCO, I., MALEK, N. P. & PLENTZ, R. R. 2016. Primäre Lebertumoren. *Allgemein-und Viszeralchirurgie up2date*, 10, 35-47.
- NADALIN, S., TESTA, G., MALAGÓ, M., BESTE, M., FRILLING, A., SCHROEDER, T., JOCHUM, C., GERKEN, G. & BROELSCH, C. E. 2004. Volumetric and functional recovery of the liver after right hepatectomy for living donation. *Liver transplantation*, 10, 1024-1029.

- NAGINO, M. 2013. Cutting edge of an aggressive surgical approach for perihilar cholangiocarcinoma. *Updates in Surgery*, 65, 81-83.
- NAGINO, M., EBATA, T., YOKOYAMA, Y., IGAMI, T., SUGAWARA, G., TAKAHASHI, Y. & NIMURA, Y. 2013. Evolution of Surgical Treatment for Perihilar Cholangiocarcinoma: A Single-Center 34-Year Review of 574 Consecutive Resections. *Annals of Surgery*, 258, 129-140.
- NAGINO, M., NIMURA, Y., NISHIO, H., EBATA, T., IGAMI, T., MATSUSHITA, M., NISHIKIMI, N. & KAMEI, Y. 2010. Hepatectomy With Simultaneous Resection of the Portal Vein and Hepatic Artery for Advanced Perihilar Cholangiocarcinoma: An Audit of 50 Consecutive Cases. *Annals of Surgery*, 252, 115-123.
- NAKEEB, A., PITT, H. A., SOHN, T. A., COLEMAN, J., ABRAMS, R. A., PIANTADOSI, S., HRUBAN, R. H., LILLEMOR, K. D., YEO, C. J. & CAMERON, J. L. 1996. Cholangiocarcinoma. A spectrum of intrahepatic, perihilar, and distal tumors. *Annals of Surgery*, 224, 463-475.
- NAKEEB, A., TRAN, K. Q., BLACK, M. J., ERICKSON, B. A., RITCH, P. S., QUEBBEMAN, E. J., WILSON, S. D., DEMEURE, M. J., RILLING, W. S. & DUA, K. S. 2002. Improved survival in resected biliary malignancies. *Surgery*, 132, 555-564.
- NARI, G. A., PALACIOS, O. G., LOPEZ-BEN, S., ALBIOL, M., FALGUERAS, L., CASTRO-GUTIERREZ, E. & FIGUERAS, J. 2014. Hilar Cholangiocarcinoma: The Number of Positive Nodes and Positive Node/Total Node Ratio is a Significant Prognostic Factor for Survival. *Cirugía Española (English Edition)*, 92, 247-253.
- NEOPTOLEMOS, J. P., MOORE, M. J., COX, T. F., VALLE, J. W., PALMER, D. H., MCDONALD, A. C., CARTER, R., TEBBUTT, N. C., DERVENIS, C., SMITH, D., GLIMELIUS, B., CHARNLEY, R. M., LACAINE, F., SCARFE, A. G., MIDDLETON, M. R., ANTHONY, A., GHANEH, P., HALLORAN, C. M., LERCH, M. M., OLÁH, A., RAWCLIFFE, C. L., VERBEKE, C. S., CAMPBELL, F., BÜCHLER, M. W. & EUROPEAN STUDY GROUP FOR PANCREATIC CANCER, F. T. 2012. Effect of Adjuvant Chemotherapy With Fluorouracil Plus Folinic Acid or Gemcitabine vs Observation on Survival in Patients With Resected Periampullary Adenocarcinoma: The ESPAC-3 Periampullary Cancer Randomized Trial. *JAMA*, 308, 147-156.
- NUZZO, G., GIULIANTE, F., ARDITO, F., GIOVANNINI, I., ALDRIGHETTI, L., BELLI, G., BRESADOLA, F., CALISE, F., DALLA VALLE, R. & D'AMICO, D. F. 2012. Improvement in Perioperative and Long-term Outcome After Surgical Treatment of Hilar Cholangiocarcinoma: Results of an Italian Multicenter Analysis of 440 Patients. *Archives of Surgery*, 147, 26-34.

- PAIK, W. H., LOGANATHAN, N. & HWANG, J.-H. 2014. Preoperative biliary drainage in hilar cholangiocarcinoma: When and how? *World journal of gastrointestinal endoscopy*, 6, 68-73.
- PALMER, W. C. & PATEL, T. 2012. Are common factors involved in the pathogenesis of primary liver cancers? A meta-analysis of risk factors for intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Hepatol*, 57, 69-76.
- PATEL, A. H., HARNOIS, D. M., KLEE, G. G., LARUSSO, N. F. & GORES, G. J. 2000. The utility of CA 19-9 in the diagnoses of cholangiocarcinoma in patients without primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol*, 95, 204-207.
- PETERSEN, J. 2008. Klatskin-like biliary sarcoidosis. *American Journal of Gastroenterology*, 103, S232.
- PLENTZ, R. R. & MALEK, N. P. 2015. Clinical presentation, risk factors and staging systems of cholangiocarcinoma. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 29, 245-52.
- PORUK, K. E., PAWLIK, T. M. & WEISS, M. J. 2015. Perioperative Management of Hilar Cholangiocarcinoma. *J Gastrointest Surg*, 19, 1889-99.
- PREINFALK, A. 2018. *Prognostische Faktoren bei Patienten mit Gallengangskarzinomen*. Imu.
- PRIMROSE, J. N., FOX, R., PALMER, D. H., PRASAD, R., MIRZA, D., ANTHONY, D. A., CORRIE, P., FALK, S., WASAN, H. S., ROSS, P. J., WALL, L. R., WADSLEY, J., EVANS, T. R. J., STOCKEN, D., PRASEEDOM, R., CUNNINGHAM, D., GARDEN, O. J., STUBBS, C., VALLE, J. W. & BRIDGEWATER, J. A. 2017. Adjuvant capecitabine for biliary tract cancer: The BILCAP randomized study. *Journal of Clinical Oncology*, 35, 4006-4006.
- PRIMROSE, J. N., FOX, R. P., PALMER, D. H., MALIK, H. Z., PRASAD, R., MIRZA, D., ANTHONY, A., CORRIE, P., FALK, S., FINCH-JONES, M., WASAN, H., ROSS, P., WALL, L., WADSLEY, J., EVANS, J. T. R., STOCKEN, D., PRASEEDOM, R., MA, Y. T., DAVIDSON, B., NEOPTOLEMOS, J. P., IVESON, T., RAFTERY, J., ZHU, S., CUNNINGHAM, D., GARDEN, O. J., STUBBS, C., VALLE, J. W., BRIDGEWATER, J., PRIMROSE, J. N., FOX, R. P., MOREMENT, H., CHAN, O., REES, C., MA, Y. T., HICKISH, T., FALK, S., FINCH-JONES, M., POPE, I., CORRIE, P., CROSBY, T., SOTHI, S., SHARKLAND, K., ADAMSON, D., WALL, L., EVANS, J., DENT, J., HOMBIAH, U., IWUJI, C., ANTHONY, A., BRIDGEWATER, J., CUNNINGHAM, D., GILLMORE, R., ROSS, P., SLATER, S., WASAN, H., WATERS, J.,

- VALLE, J. W., PALMER, D., MALIK, H., NEOPTOLEMOS, J., FALUYI, O., SUMPTER, K., DERNEDDE, U., MADUHUSUDAN, S., COGILL, G., ARCHER, C., IVESON, T., WADSLEY, J., DARBY, S., PETERSON, M., MUKHTAR, A. A., THORPE, J. G., BATEMAN, A., TSANG, D., CUMMINS, S., NOLAN, L., BEAUMONT, E., PRASAD, R., MIRZA, D., STOCKEN, D., PRASEEDOM, R., DAVIDSON, B., RAFTERY, J., ZHU, S., GARDEN, J., STUBBS, C. & COXON, F. 2019. Capecitabine compared with observation in resected biliary tract cancer (BILCAP): a randomised, controlled, multicentre, phase 3 study. *The Lancet Oncology*, 20, 663-673.
- RADTKE, A. & KONIGSRAINER, A. 2016. Surgical Therapy of Cholangiocarcinoma. *Visc Med*, 32, 422-426.
- RAHBARI, N. N., GARDEN, O. J., PADBURY, R., BROOKE-SMITH, M., CRAWFORD, M., ADAM, R., KOCH, M., MAKUUCHI, M., DEMATTEO, R. P., CHRISTOPHI, C., BANTING, S., USATOFF, V., NAGINO, M., MADDERN, G., HUGH, T. J., VAUTHEY, J. N., GREIG, P., REES, M., YOKOYAMA, Y., FAN, S. T., NIMURA, Y., FIGUERAS, J., CAPUSSOTTI, L., BUCHLER, M. W. & WEITZ, J. 2011a. Posthepatectomy liver failure: a definition and grading by the International Study Group of Liver Surgery (ISGLS). *Surgery*, 149, 713-24.
- RAHBARI, N. N., GARDEN, O. J., PADBURY, R., MADDERN, G., KOCH, M., HUGH, T. J., FAN, S. T., NIMURA, Y., FIGUERAS, J. & VAUTHEY, J.-N. 2011b. Post-hepatectomy haemorrhage: a definition and grading by the International Study Group of Liver Surgery (ISGLS). *Hpb*, 13, 528-535.
- RAHNEMAI-AZAR, A. A., ABBASI, A., TSILIMIGRAS, D. I., WEBER, S. M. & PAWLIK, T. M. 2020. Current Advances in Minimally Invasive Surgical Management of Perihilar Cholangiocarcinoma. *Journal of Gastrointestinal Surgery: Official Journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract*.
- RASSAM, F., ROOS, E., VAN LIENDEN, K. P., VAN HOOFT, J. E., KLUMPEN, H. J., VAN TIENHOVEN, G., BENNINK, R. J., ENGELBRECHT, M. R., SCHOORLEMMER, A., BEUERS, U. H. W., VERHEIJ, J., BESSELINK, M. G., BUSCH, O. R. & VAN GULIK, T. M. 2018. Modern work-up and extended resection in perihilar cholangiocarcinoma: the AMC experience. *Langenbecks Arch Surg*, 403, 289-307.
- RATTI, F., CIPRIANI, F., PIOZZI, G., CATENA, M., PAGANELLI, M. & ALDRIGHETTI, L. 2015. Comparative Analysis of Left- Versus Right-sided Resection in Klatskin Tumor Surgery: can Lesion Side be Considered a Prognostic Factor? *Journal of Gastrointestinal Surgery*, 19, 1324-1333.
- REGIMBEAU, J. M., FUKS, D., LE TREUT, Y.-P., BACHELLIER, P., BELGHITI, J., BOUDJEMA, K., BAULIEUX, J., PRUVOT, F.-R., CHERQUI, D. &

- FARGES, O. 2011. Surgery for Hilar Cholangiocarcinoma: A Multi-institutional Update on Practice and Outcome by the AFC-HC Study Group. *Journal of Gastrointestinal Surgery*, 15, 480-488.
- RIBERO, D., AMISANO, M., LO TESORIERE, R., ROSSO, S., FERRERO, A. & CAPUSSOTTI, L. 2011. Additional Resection of an Intraoperative Margin-Positive Proximal Bile Duct Improves Survival in Patients With Hilar Cholangiocarcinoma. *Annals of Surgery*, 254, 776-783.
- RIBERO, D., ZIMMITTI, G., ALOIA, T. A., SHINDOH, J., FORCHINO, F., AMISANO, M., PASSOT, G., FERRERO, A. & VAUTHEY, J.-N. 2016. Preoperative Cholangitis and Future Liver Remnant Volume Determine the Risk of Liver Failure in Patients Undergoing Resection for Hilar Cholangiocarcinoma. *Journal of the American College of Surgeons*, 223, 87-97.
- RIZVI, S. & GORES, G. J. 2013. Pathogenesis, diagnosis, and management of cholangiocarcinoma. *Gastroenterology*, 145, 1215-29.
- RIZVI, S., KHAN, S. A., HALLEMEIER, C. L., KELLEY, R. K. & GORES, G. J. 2018. Cholangiocarcinoma—evolving concepts and therapeutic strategies. *Nature reviews Clinical oncology*, 15, 95.
- ROCHA, F. G., MATSUO, K., BLUMGART, L. H. & JARNAGIN, W. R. 2010. Hilar cholangiocarcinoma: the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 17, 490-6.
- ROSEN, C. B., HEIMBACH, J. K. & GORES, G. J. 2010. Liver transplantation for cholangiocarcinoma. *Transpl Int*, 23, 692-7.
- RUSTAGI, T. & DASANU, C. A. 2012. Risk factors for gallbladder cancer and cholangiocarcinoma: similarities, differences and updates. *J Gastrointest Cancer*, 43, 137-47.
- SAIJUNTHA, W., SITHITHAWORN, P., WONGKHAM, S., LAHA, T., PIPITGOOL, V., TESANA, S., CHILTON, N. B., PETNEY, T. N. & ANDREWS, R. H. 2007. Evidence of a species complex within the food-borne trematode *Opisthorchis viverrini* and possible co-evolution with their first intermediate hosts. *International Journal for Parasitology*, 37, 695-703.
- SALLINEN, V., SIRÉN, J., MÄKISALO, H., LEHTIMÄKI, T. E., LANTTO, E., KOKKOLA, A. & NORDIN, A. 2019. Differences in Prognostic Factors and Recurrence Patterns after Curative-Intent Resection of Perihilar and Distal

Cholangiocarcinomas. *Scandinavian Journal of Surgery*, 1457496919832150.

SAXENA, A., CHUA, T. C., CHU, F. C. & MORRIS, D. L. 2011. Improved outcomes after aggressive surgical resection of hilar cholangiocarcinoma: a critical analysis of recurrence and survival. *The American Journal of Surgery*, 202, 310-320.

SCHLITTER, A. M., KLÖPPEL, G. & ESPOSITO, I. 2013. Intraduktale papilläre Neoplasien der Gallenwege (IPNB). *Der Pathologe*, 34, 235-240.

SCHMELZLE, M., SCHÖNING, W. & PRATSCHKE, J. 2020. Chirurgische Therapie maligner Gallengangserkrankungen. *Der Chirurg*, 91, 3-10.

SCHNEIDER, A., VOGEL, A. & LANKISCH, T. 2016. Gallengangskarzinom und Klatskintumor. In: MANN, P. M. & SCHNEIDEWIND, S. (eds.) *Praxis der Hepatologie*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.

SCHÜLE, S., ALTENDORF-HOFMANN, A., UTEß, F., RAUCHFUß, F., FREESMEYER, M., KNÖSEL, T., DITTMAR, Y. & SETTMACHER, U. 2013. Liver transplantation for hilar cholangiocarcinoma—a single-centre experience. *Langenbeck's archives of surgery*, 398, 71-77.

SCHÜLE, S., ALTENDORF-HOFMANN, A. K., KNÖSEL, T., UTEß, F. & SETTMACHER, U. 2014. Diagnostisches Vorgehen und Ergebnisse in der chirurgischen Therapie von Gallenwegstumoren. *Zentralbl Chir*, 139, e25-e34.

SCHULZ, H. J. 2008. Unklare Gallengangsstenosen. *Der Gastroenterologe*, 3, 6-13.

SEEHOFER, D., BRUNNER, T. B. & WEGE, H. 2015. Aktuelle Therapiekonzepte für lokale Cholangiokarzinome. *Der Onkologe*, 21, 1054-1063.

SEEHOFER, D., KAMPHUES, C. & NEUHAUS, P. 2012. [Resection of Klatskin tumors]. *Chirurg*, 83, 221-8.

SEEHOFER, D. & NEUHAUS, P. 2009. Gallengangs- und Gallenblasenkarzinom. *Allgemein- und Viszeralchirurgie up2date*, 3, 41-61.

SEEHOFER, D., THELEN, A., NEUMANN, U. P., VELTZKE-SCHLIEKER, W., DENECKE, T., KAMPHUES, C., PRATSCHKE, J., JONAS, S. & NEUHAUS, P. 2009. Extended bile duct resection liver and transplantation in patients with hilar cholangiocarcinoma: Long-term results. *Liver Transplantation*, 15, 1499-1507.

- SERRABLO, A. & TEJEDOR, L. 2013. Outcome of surgical resection in Klatskin tumors. *World journal of gastrointestinal oncology*, 5, 147-158.
- SHAIB, Y. & EL-SERAG, H. B. The epidemiology of cholangiocarcinoma. *Seminars in liver disease*, 2004. Copyright© 2004 by Thieme Medical Publishers, Inc., 333 Seventh Avenue, New York, NY 10001, USA., 115-125.
- SHIN, H. R., OH, J. K., MASUYER, E., CURADO, M. P., BOUVARD, V., FANG, Y. Y., WIANGNON, S., SRIPA, B. & HONG, S. T. 2010. Epidemiology of cholangiocarcinoma: an update focusing on risk factors. *Cancer science*, 101, 579-585.
- SHINOHARA, E. T., MITRA, N., GUO, M. & METZ, J. M. 2009. Radiotherapy Is Associated With Improved Survival in Adjuvant and Palliative Treatment of Extrahepatic Cholangiocarcinomas. *International Journal of Radiation Oncology*Biological*Physics*, 74, 1191-1198.
- SHROFF, R. T., KENNEDY, E. B., BACHINI, M., BEKAI-SAAD, T., CRANE, C., EDELINE, J., EL-KHOUEIRY, A., FENG, M., KATZ, M. H. G., PRIMROSE, J., SOARES, H. P., VALLE, J. & MAITHEL, S. K. 2019. Adjuvant Therapy for Resected Biliary Tract Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline. *Journal of Clinical Oncology*, 37, 1015-1027.
- SIESS, M. A. 2003. Tumorzentren – Tumorboards. *Der Onkologe*, 9, 354-361.
- SOARES, K. C., KAMEL, I., COSGROVE, D. P., HERMAN, J. M. & PAWLIK, T. M. 2014. Hilar cholangiocarcinoma: diagnosis, treatment options, and management. *Hepatobiliary Surg Nutr*, 3, 18-34.
- SOBIN, L. H. & COMPTON, C. C. 2010. TNM seventh edition: What's new, what's changed. *Cancer*, 116, 5336-5339.
- SOBIN, L. H., GOSPODAROWICZ, M. K. & WITTEKIND, C. 2009. eds. *International Union Against Cancer (UICC) TNM Classification of Malignant Tumours*, Wiley-Blackwell.
- SOBIN, L. H., GOSPODAROWICZ, M. K. & WITTEKIND, C. 2011. *TNM classification of malignant tumours*, John Wiley & Sons.
- SPRINZL, M. F., KANZLER, S. & GALLE, P. R. 2006. Primary sclerosing cholangitis and central cholangiocarcinoma. *Der Onkologe*, 12, 1220-1225.

- STAVROU, G., DONATI, M., FAISS, S., JENNER, R., NIEHAUS, K. & OLDHAFFER, K. 2014. Zentrales Gallengangskarzinom (Klatskin-Tumor). *Der Chirurg*, 85, 155-168.
- STEIN, A., ARNOLD, D., BRIDGEWATER, J., GOLDSTEIN, D., JENSEN, L. H., KLÜMPEN, H.-J., LOHSE, A. W., NASHAN, B., PRIMROSE, J., SCHRUM, S., SHANNON, J., VETTORAZZI, E. & WEGE, H. 2015. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine and cisplatin compared to observation after curative intent resection of cholangiocarcinoma and muscle invasive gallbladder carcinoma (ACTICCA-1 trial) - a randomized, multidisciplinary, multinational phase III trial. *BMC Cancer*, 15, 564.
- STRASBERG, S. M., BELGHITI, J., CLAVIEN, P. A., GADZIJEV, E., GARDEN, J. O., LAU, W. Y., MAKUUCHI, M. & STRONG, R. W. 2000. The Brisbane 2000 Terminology of Liver Anatomy and Resections. *HPB*, 2, 333-339.
- STREMITZER, S., JONES, R. P., QUINN, L. M., FENWICK, S. W., DIAZ-NIETO, R., POSTON, G. J. & MALIK, H. Z. 2019. Clinical outcome after resection of early-stage hilar cholangiocarcinoma. *European Journal of Surgical Oncology*, 45, 213-217.
- STUDY GROUP OF SURGICAL ADJUVANT THERAPY FOR CARCINOMAS OF THE PANCREAS AND BILIARY, T., TAKADA, T., AMANO, H., YASUDA, H., NIMURA, Y., MATSUSHIRO, T., KATO, H., NAGAKAWA, T. & NAKAYAMA, T. 2002. Is postoperative adjuvant chemotherapy useful for gallbladder carcinoma? *Cancer*, 95, 1685-1695.
- TAKAHASHI, Y., NAGINO, M., NISHIO, H., EBATA, T., IGAMI, T. & NIMURA, Y. 2010. Percutaneous transhepatic biliary drainage catheter tract recurrence in cholangiocarcinoma. *British Journal of Surgery*, 97, 1860-1866.
- TANNAPFEL, A. & WITTEKIND, C. 2001. Anatomy and pathology of intrahepatic and extrahepatic bile duct tumors. *Der Pathologe*, 22, 114-123.
- TSAO, J. I., NIMURA, Y., KAMIYA, J., HAYAKAWA, N., KONDO, S., NAGINO, M., MIYACHI, M., KANAI, M., UESAKA, K. & ODA, K. 2000. Management of hilar cholangiocarcinoma: comparison of an American and a Japanese experience. *Annals of surgery*, 232, 166.
- TUCKER, O. N. & HEATON, N. 2005. The 'small for size' liver syndrome. *Current Opinion in Critical Care*, 11.
- TYSON, G. L. & EL-SERAG, H. B. 2011. Risk factors for cholangiocarcinoma. *Hepatology*, 54, 173-184.

- UNNO, M., KATAYOSE, Y., RIKIYAMA, T., YOSHIDA, H., YAMAMOTO, K., MORIKAWA, T., HAYASHI, H., MOTOI, F. & EGAWA, S. 2010. Major hepatectomy for perihilar cholangiocarcinoma. *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences*, 17, 463-469.
- VÁLEK, V., KYSELA, P., KALA, Z., KISS, I., TOMÁŠEK, J. & PETERA, J. 2007. Brachytherapy and percutaneous stenting in the treatment of cholangiocarcinoma: a prospective randomised study. *European journal of radiology*, 62, 175-179.
- VALLE, J., WASAN, H., PALMER, D. H., 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. *N Engl J Med*, 362, 1273-81.
- VAUTHEY, J.-N. & BLUMGART, L. H. Recent advances in the management of cholangiocarcinomas. *Seminars in liver disease*, 1994. © 1994 by Thieme Medical Publishers, Inc., 109-114.
- VERN-GROSS, T. Z., SHIVNANI, A. T., CHEN, K., LEE, C. M., TWARD, J. D., MACDONALD, O. K., CRANE, C. H., TALAMONTI, M. S., MUNOZ, L. L. & SMALL, W. 2011. Survival outcomes in resected extrahepatic cholangiocarcinoma: effect of adjuvant radiotherapy in a surveillance, epidemiology, and end results analysis. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 81, 189-198.
- VOGEL, A., SCHIRMER, P. & KIRSTEIN, M. M. 2017. Aktuelle Therapieoptionen beim Cholangiokarzinom. *Der Gastroenterologe*, 12, 423-433.
- WASEEM, D. & PATEL, T. 2017. Intrahepatic, perihilar and distal cholangiocarcinoma: management and outcomes. *Annals of hepatology*, 16, 133-139.
- WATANAPA, P. & WATANAPA, W. B. 2002. Liver fluke-associated cholangiocarcinoma. *Br J Surg*, 89, 962-70.
- WEISMÜLLER, T. J. & STRASSBURG, C. P. 2016. Primär sklerosierende Cholangitis. *Der Gastroenterologe*, 11, 268-277.
- WELZEL, T. M., GRAUBARD, B. I., EL-SERAG, H. B., SHAIB, Y. H., HSING, A. W., DAVILA, J. A. & MCGLYNN, K. A. 2007a. Risk factors for intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma in the United States: a population-based case-control study. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 5, 1221-8.

- WELZEL, T. M., GRAUBARD, B. I., ZEUZEM, S., EL-SERAG, H. B., DAVILA, J. A. & MCGLYNN, K. A. 2011. Metabolic syndrome increases the risk of primary liver cancer in the United States: a study in the SEER-Medicare database. *Hepatology*, 54, 463-71.
- WELZEL, T. M., MELLEMKJAER, L., GLORIA, G., SAKODA, L. C., HSING, A. W., EL GHORMLI, L., OLSEN, J. H. & MCGLYNN, K. A. 2007b. Risk factors for intrahepatic cholangiocarcinoma in a low-risk population: a nationwide case-control study. *Int J Cancer*, 120, 638-41.
- WIETZKE-BRAUN, P., GUENTHER, R., KÖPKE, A., BIELEFELD, T. & BRAUN, F. 2014. Differentialdiagnose des hiliären Cholangiocarcinoms (Klatskin-Tumor): Extrapankreatische Form einer IgG4-positiven Autoimmunpankreatitis–Ein Fallbericht. *Zeitschrift für Gastroenterologie*, 52, P_4_10.
- WIGGERS, J. K., GROOT KOERKAMP, B., CIESLAK, K. P., DOUSSOT, A., VAN KLAVEREN, D., ALLEN, P. J., BESSELINK, M. G., BUSCH, O. R., D'ANGELICA, M. I., DEMATTEO, R. P., GOUMA, D. J., KINGHAM, T. P., VAN GULIK, T. M. & JARNAGIN, W. R. 2016. Postoperative Mortality after Liver Resection for Perihilar Cholangiocarcinoma: Development of a Risk Score and Importance of Biliary Drainage of the Future Liver Remnant. *Journal of the American College of Surgeons*, 223, 321-331.e1.
- WIJAYA, I. & ABDULLAH, M. 2011. Diagnosis and treatment update: cholangiocarcinoma. *Acta Med Indones*, 43, 212-5.
- WILTBERGER, G., KRENZIEN, F., BENZING, C., ATANASOV, G., KLEIN, F., HAU, H.-M., FELDBRÜGGE, L., PRATSCHKE, J., SCHMELZLE, M. & JONAS, S. 2016. Prognostic Accuracy of the Seventh Edition of the TNM Classification Compared with the Fifth and Sixth Edition for Distal Cholangiocarcinoma. *Annals of Surgical Oncology*, 23, 1320-1326.
- WITTEKIND, C. 2010. TNM 2010. *Der Pathologe*, 31, 153-160.
- WITTEKIND, C. & OBERSCHMID, B. 2010a. Anatomy and pathology of perihilar extrahepatic bile duct tumors (Klatskin tumors). *Der Onkologe*, 16, 841-848.
- WITTEKIND, C. & OBERSCHMID, B. 2010b. TNM classification of malignant tumors 2010. *Der Pathologe*, 31, 333-338.
- WITZIGMANN, H., BERR, F., RINGEL, U., CACA, K., UHLMANN, D., SCHOPPMAYER, K., TANNAPFEL, A., WITTEKIND, C., MOSSNER, J., HAUSS, J. & WIEDMANN, M. 2006. Surgical and Palliative Management

and Outcome in 184 Patients With Hilar Cholangiocarcinoma: Palliative Photodynamic Therapy Plus Stenting Is Comparable to R1/R2 Resection. *Annals of Surgery*, 244, 230-239.

WITZIGMANN, H., WIEDMANN, M., WITTEKIND, C., MÖSSNER, J. & HAUSS, J. 2008. Therapiekonzepte und Ergebnisse bei Klatskin-Tumoren. *Dtsch Arztebl*, 105, 156-161.

WUCHERPFENNIG, L., KAHN, N., PREUSCH, M., KRIEGSMANN, M., HEUSSEL, C., WIELPÜTZ, M., KREUTER, M., KRIEGSMANN, K. & EICHINGER, M. 2020. Fieber, Husten, Gliederschmerzen—ein banaler Infekt? *Medizinische Klinik-Intensivmedizin und Notfallmedizin*, 1-4.

YAMASAKI, S. 2003. Intrahepatic cholangiocarcinoma: macroscopic type and stage classification. *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery*, 10, 288-291.

YOON, J. H., CANBAY, A. E., WERNEBURG, N. W., LEE, S. P. & GORES, G. J. 2004. Oxysterols induce cyclooxygenase-2 expression in cholangiocytes: Implications for biliary tract carcinogenesis. *Hepatology*, 39, 732-738.

YOUNG, A. L., IGAMI, T., SENDA, Y., ADAIR, R., FARID, S., TOOGOOD, G. J., PRASAD, K. R. & LODGE, J. P. A. 2011. Evolution of the surgical management of perihilar cholangiocarcinoma in a Western centre demonstrates improved survival with endoscopic biliary drainage and reduced use of blood transfusion. *HPB*, 13, 483-493.

YU, S.-A., ZHANG, C., ZHANG, J.-M., MAO, G.-J., XU, L.-T., WU, X.-K., SHU, J.-E., LV, G.-H. & ZHENG, Z.-D. 2010. Preoperative assessment of hilar cholangiocarcinoma: combination of cholangiography and CT angiography. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 9, 186-191.

ZAYDFUDIM, V. M., WANG, A. Y., DE LANGE, E. E., ZHAO, Z., MOSKALUK, C. A., BAUER, T. W. & ADAMS, R. B. 2015. IgG4-Associated Cholangitis Can Mimic Hilar Cholangiocarcinoma. *Gut and Liver*, 9, 556-560.

ZHANG, X.-F., BEAL, E. W., CHAKEDIS, J., CHEN, Q., LV, Y., ETHUN, C. G., SALEM, A., WEBER, S. M., TRAN, T., POULTSIDES, G., SON, A. Y., HATZARAS, I., JIN, L., FIELDS, R. C., BUETTNER, S., SCOGGINS, C., MARTIN, R. C. G., ISOM, C. A., IDREES, K., MOGAL, H. D., SHEN, P., MAITHEL, S. K., SCHMIDT, C. R. & PAWLIK, T. M. 2018. Defining Early Recurrence of Hilar Cholangiocarcinoma After Curative-intent Surgery: A Multi-institutional Study from the US Extrahepatic Biliary Malignancy Consortium. *World Journal of Surgery*, 42, 2919-2929.

ZHOU, L., HE, X.-D., CUI, Q.-C., ZHOU, W.-X., QU, Q., ZHOU, R.-L., RUI, J.-A. & YU, J.-C. 2008. Expression of LAPTM4B-35: A novel marker of progression, invasiveness and poor prognosis of extrahepatic cholangiocarcinoma. *Cancer Letters*, 264, 209-217.

ZOLLNER, G., FICKERT, P. & TRAUNER, M. 2007. Cholestase. *Wiener klinische Wochenschrift Education*, 2, 125-140.

8 Erklärung zum Eigenanteil

Die vorliegende Arbeit wurde an der Universitätsklinik für Allgemeine, Viszeral- und Transplantationschirurgie in Tübingen (Ärztlicher Direktor: Herr Prof. Dr. Alfred Königsrainer) unter Betreuung von Herrn Prof. Dr. Silvio Nadalin, stellvertretender Ärztlicher Direktor der Klinik, durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte durch Herrn Prof. Dr. Silvio Nadalin, Herrn Dr. Jens Rolinger, wissenschaftlicher Mitarbeiter der Klinik, und mich als Doktorandin. Die Erhebung der retrospektiven Daten erfolgte eigenständig durch mich in Zusammenarbeit mit Herrn Dr. Jens Rolinger.

Die statistische Auswertung erfolgte eigenständig durch mich nach Beratung durch Herrn Dr. Gunnar Blumenstock, stellvertretender Leiter des Instituts für Klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie.

Teile der vorliegenden Dissertationsschrift wurden bereits im Rahmen eines Kongressbeitrages präsentiert (siehe Kapitel 9 Publikationen). Die Einreichung des Abstracts sowie die Ausarbeitung des entsprechenden Vortrags erfolgten dabei jeweils durch den erstgenannten Autor sowie durch mich. Sowohl der Abstract als auch der entsprechende Kongressbeitrag wurden vorab von Herrn Prof. Dr. Silvio Nadalin revidiert. Die eigentliche Präsentation des Vortrags erfolgte jeweils durch den erstgenannten Autor.

Ich versichere, das Manuskript selbständig unter Betreuung durch Herrn Prof. Dr. Silvio Nadalin verfasst und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

München, den 3. September 2020

Katharina Kiendl

9 Publikationen

Teile der erhobenen Daten sind bereits in folgende Arbeiten eingeflossen:

ROLINGER, J., **KIENDL, K.**, CAPOBIANCO, I., KÖNIGSRÄINER, A. & NADALIN, S. 2018. Single Center Experience concerning Surgical Treatment for Perihilar Cholangiocarcinoma. 33. Deutscher Krebskongress. Berlin, Germany: Oncology Research and Treatment.

ROLINGER, J., **KIENDL, K.**, CAPOBIANCO, I., JANSEN, K., STROHÄKER, J., KÖNIGSRÄINER, A. & NADALIN, S. 2019. Single center experience concerning surgical treatment for perihilar cholangiocarcinoma in 226 patients. *HPB*, 21, S646.

10 Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
Abb.	Abbildung
AJCC	American Joint Committee on Cancer
ALPPS	Associating Liver Partition and Portal vein Ligation for Staged hepatectomy
AP	Alkalische Phosphatase
ASA	American Society of Anesthesiologists
BCS	Bismuth-Corlette System
BL	Biliary leakage
BMI	Body Mass Index
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CA19-9	CA 19-9
CCA	Cholangiokarzinom
CCI	Charlson-Comorbidity-Index
CED	chronisch entzündliche Darmerkrankungen
CHE	Cholinesterase
cm	Zentimeter
COX-2	Cyclooxygenase-2
CT	Computertomographie
dCCA	distales Cholangiokarzinom
DNA	Desoxyribonukleinsäure
eCCA	extrahepatisches Cholangiokarzinom
EHPBA	European Hepato-Pancreato-Biliary Association
ERCP	endoskopisch retrograde Cholangiopankreatikographie
EUS	endoskopischer Ultraschall
Ex	Explorierte
G	Differenzierungsgrad

GEC	Galactose Elimination Capacity
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
GT	Glutamyltransferase
HCC	hepatozelluläres Karzinom
HR	Hazard Ratio
IARC	International Agency for Research on Cancer
iCCA	intrahepatisches Cholangiokarzinom
ICG	Indocyaningrün
IgA	Immunglobulin A
INR	International Normalized Ratio
IPNB	intraduktale papilläre Neoplasie der Gallenwege
IQR	interquartile range
ISC	IgG4-assoziierte sklerosierende Cholangitis
ISGLS	International Study Group of Liver Surgery
ISS	In-Situ Split
kg	Kilogramm
KM	Kontrastmittel
KR0	Komplikation + R0-Status
KR1	Komplikation + R1-Status
L	Invasion in Lymphgefäße
L.	links
LH	Hemihepatektomie links
LIF	Leukozyten inhibierender Faktor
Lig.	Ligamentum
LiMAx	Maximal Liver Function Capacity
LK	Lymphknoten
LT	Trisektionektomie links
LTx	Lebertransplantation
M	Fernmetastase
m	Meter

ml	Milliliter
Mo.	Monate
MRCP	Magnetresonanz-Cholangiopankreatikographie
MRT	Magnetresonanztomographie
MSKCC	Memorial Sloan-Kettering Cancer Center
N	Lymphknoten
NAFLD	Nicht-alkoholische Fettlebererkrankung
OP	Operation
Pat.	Patient
pCCA	perihiläres Cholangiokarzinom
PDT	photodynamische Therapie
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
phCCA	perihiläres Cholangiokarzinom
PHH	Post-Hepatectomy Haemorrhage
PHLF	Post-Hepatectomy Liver Failure
Pn	perineurale Invasion
POD	Postoperative Day
postop.	postoperativ
präop.	präoperativ
PSC	primär sklerosierende Cholangitis
PTBD	perkutane transhepatische biliäre Drainage
PTC	perkutane transhepatische Cholangiographie
PTCD	perkutane transhepatische Cholangiodrainage
PV	Portalvene
PVE	Pfortaderembolisation
PVL	Portalvenenligation
R	Resektionsstatus
R.	rechts
Re-OP	erneute Operation
RH	Hemihepatektomie rechts
RLV	Restlebertvolumen

RT	Radiotherapie
RT	Trisektionektomie rechts
SFSS	Small-for-Size-Syndrom
SIRS	Systemic Inflammatory Response Syndrome
SONO	Sonographie
T	Primärtumor
Tab.	Tabelle
TGF	Transforming Growth Factor
TNM	Tumor, Node, Metastasis
U	Enzymeinheit
u.a.	unter anderen
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
UKT	Universitätsklinikum Tübingen
V	Invasion in Venen
V.	Vena
v.a.	vor allem
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
vgl.	vergleiche
vs.	versus
z.B.	zum Beispiel
ZGO	Zentrum der gastrointestinalen Onkologie (in Tübingen)

11 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Einteilung des CCA entnommen aus (Byrling et al., 2016).....	2
Abbildung 2: Klassifikation des phCCA nach Bismuth-Corlette entnommen aus (Nadalin et al., 2016)	3
Abbildung 3: Häufigkeitsverteilung phCCA (DeOliveira et al., 2007)	10
Abbildung 4: Überblick über die weltweite Inzidenz von CCA entnommen aus (Banales et al., 2016)	11
Abbildung 5: Therapiealgorithmus Universitätsklinikum Tübingen	20
Abbildung 6: Dissektionsausmaß bei Trisegmentektomie rechts entnommen aus (Witzigmann et al., 2008)	24
Abbildung 7: phCCA-Klassifikation (Bismuth-Corlette) prä- vs. postoperativ ...	43
Abbildung 8: Gesamtüberleben des gesamten Patientenkollektivs	55
Abbildung 9: Gesamtüberleben des gesamten Patientenkollektivs, Resektion vs. keine Resektion	57
Abbildung 10: Postoperatives Überleben nach Major-OP	58
Abbildung 11: Postoperatives Überleben abhängig vom R-Status	60
Abbildung 12: Postoperatives Überleben abhängig von der OP-Art.....	61
Abbildung 13: Postoperatives Überleben abhängig von aufgetretenen Komplikationen.....	63
Abbildung 14: Rezidivfreies Überleben nach Major-OP	64
Abbildung 15: Rezidivfreies Überleben nach Major-OP abhängig vom R-Status	66
Abbildung 16: Rezidivfreies Überleben abhängig von der OP-Art.....	68
Abbildung 17: Rezidivfreies Überleben abhängig von der OP-Art bei Typ IV-Patienten nach Bismuth-Corlette.....	70
Abbildung 18: Rezidivfreies Überleben abhängig vom T-Status.....	72
Abbildung 19: Postoperatives Überleben abhängig vom Alter.....	74
Abbildung 20: Postoperatives Überleben abhängig vom Geschlecht	75
Abbildung 21: Postoperatives Überleben abhängig vom BMI.....	76
Abbildung 22: Postoperatives Überleben abhängig von CA 19-9.....	77

Abbildung 23: Postoperatives Überleben abhängig vom CCI.....	78
Abbildung 24: Postoperatives Überleben abhängig vom ASA-Grad.....	79
Abbildung 25: Postoperatives Überleben abhängig vom T-Status	80
Abbildung 26: Postoperatives Überleben abhängig vom N-Status	81
Abbildung 27: Postoperatives Überleben abhängig vom M-Status.....	82
Abbildung 28: Postoperatives Überleben abhängig vom G-Status.....	83
Abbildung 29: Postoperatives Überleben abhängig vom L-Status.....	84
Abbildung 30: Postoperatives Überleben abhängig vom V-Status	85
Abbildung 31: Postoperatives Überleben abhängig vom R-Status	86
Abbildung 32: Postoperatives Überleben abhängig vom Pn-Status	87
Abbildung 33: Postoperatives Überleben abhängig von den Komplikationen nach Dindo/Clavien (höchster Grad)	88

12 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Klassifikation des phCCA nach Bismuth-Corlette (Bismuth et al., 1992, Nadalin et al., 2016)	3
Tabelle 2: TNM-Klassifikation maligner Tumoren der UICC/AJCC für das phCCA, 7. Edition 2009 (Stavrou et al., 2014, Sobin and Compton, 2010, Sobin et al., 2009)	5
Tabelle 3: Stage Grouping der TNM-Klassifikation für das phCCA der UICC/AJCC, 7. Edition (Sobin et al., 2009)	5
Tabelle 4: Differenzierungsgrad G des Tumorgewebes (Sobin et al., 2009)	6
Tabelle 5: Optionale Parameter L und V zur Tumorbeschreibung (Sobin et al., 2009)	6
Tabelle 6: Resektionsstatus R (Sobin et al., 2009).....	7
Tabelle 7: Perineurale Invasion Pn (Sobin et al., 2009)	7
Tabelle 8: Risikofaktoren für das Entstehen eines CCA (Welzel et al., 2007b, Welzel et al., 2007a, Rustagi and Dasanu, 2012, Welzel et al., 2011, Albert et al., 2015, Palmer and Patel, 2012, Juntermanns et al., 2010, Lazaridis and Gores, Shaib and El-Serag, 2004, Tyson and El-Serag, 2011, Khan et al., 2002, Schlitter et al., 2013)	13
Tabelle 9: Differentialdiagnosen des phCCA (Bechtler and Jakobs, 2016, Wietzke-Braun et al., 2014, Andre et al., 1996, Lauffer et al., 1998, Coletta et al., 2014, Lin et al., 2015, Menias et al., 2008, Petersen, 2008, Inal et al., 2000, Zaydfudim et al., 2015, Hoffmann and Schemmer, 2017, Gubler, 2013, Seehofer and Neuhaus, 2009, Barbier et al., 2014, Jakobs and Riemann, 1999)	16
Tabelle 10: Kriterien für eine Lebertransplantation bei phCCA (Seehofer et al., 2015)	27
Tabelle 11: Charlson-Comorbidity-Index entnommen aus (Charlson et al., 1987)	32
Tabelle 12: ASA-Klassifikation (Irlbeck et al., 2017, ASo, 2014)	33

Tabelle 13: Klassifikation der postoperativen Komplikationen nach Dindo/Clavien (Dindo et al., 2004).....	34
Tabelle 14: BL nach ISGLS (Koch et al., 2011).....	35
Tabelle 15: PHH nach ISGLS (Rahbari et al., 2011b)	36
Tabelle 16: PHLF nach ISGLS (Rahbari et al., 2011a).....	37
Tabelle 17: Übersicht des Patientenkollektivs	40
Tabelle 18: TNM-Klassifikation mit V, L, Pn, G und R	42
Tabelle 19: Korrekte Einstufung des Tumorstadiums präoperativ in x von y Fällen	44
Tabelle 20: Auswahl der OP-Art abhängig vom präoperativen Tumorstadium nach Bismuth-Corlette	44
Tabelle 21: R-Status in Bezug auf die OP-Art	45
Tabelle 22: R-Status in Bezug auf den T-Status	46
Tabelle 23: Verteilung von R0 : R1, T-Status und Tumortyp nach Bismuth-Corlette postoperativ in Bezug auf die OP-Art.....	46
Tabelle 24: Gründe für eine Re-OP	47
Tabelle 25: Häufigkeit der Re-OP abhängig von der OP-Art.....	47
Tabelle 26: Verteilung der Komplikationen nach ISGLS in Abhängigkeit der OP	48
Tabelle 27: Hauptursachen der Komplikationen nach Dindo/Clavien.....	49
Tabelle 28: Häufigkeit des höchsten Komplikationsgrades nach Dindo/Clavien postoperativ in Abhängigkeit von der OP-Art.....	50
Tabelle 29: Komplikationen nach Dindo/Clavien \geq Grad III in Abhängigkeit zu verschiedenen Faktoren	51
Tabelle 30: Patientenstatus zum Stichtag 31.12.2017	53
Tabelle 31: Überlebenswahrscheinlichkeiten des gesamten Patientenkollektivs	56
Tabelle 32: Überlebenswahrscheinlichkeiten des gesamten Patientenkollektivs, Resektion vs. keine Resektion	57
Tabelle 33: Postoperative Überlebenswahrscheinlichkeiten nach Major-OP ...	59
Tabelle 34: Postoperative Überlebenswahrscheinlichkeiten abhängig vom R-Status	60

Tabelle 35: Postoperative Überlebenswahrscheinlichkeiten der Major-OP-Untertypen.....	62
Tabelle 36: Postoperative Überlebenswahrscheinlichkeiten abhängig von aufgetretenen Komplikationen.....	63
Tabelle 37: Rezidivfreies Überleben nach Major-OP.....	65
Tabelle 38: Rezidiv in Abhängigkeit vom R-Status.....	65
Tabelle 39: Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit vom R-Status.....	66
Tabelle 40: Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit von der OP-Art.....	68
Tabelle 41: Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit von der OP-Art bei Typ IV-Patienten nach Bismuth-Corlette.....	70
Tabelle 42: Auftreten eines Rezidivs in Abhängigkeit vom T-Status.....	71
Tabelle 43: Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit vom T-Status.....	72
Tabelle 44: multivariate Cox-Regressionsanalyse.....	89

13 Anhang

13.1 Patientendaten

Folgende Parameter wurden für jeden Patienten erhoben:

- OP-Datum
- Alter am OP-Tag
- Geschlecht
- Körpergröße [cm]
- Körpergewicht [kg]
- Body Mass Index (BMI)
- American Society of Anesthesiologists (ASA)-Klassifikation [I-VI]
- Datum der Erstdiagnose
- Sonographie
- Computertomographie (CT)
- Magnetresonanztomographie (MRT)/
Magnetresonanz-Cholangiopankreatikographie (MRCP)
- endoskopische retrograde Cholangiopankreatikographie (ERCP)
- Klassifikation nach Bismuth-Corlette präoperativ [I-IV]
- Histologie (T, N, M, R, G, V, L, Pn)
- Tumormarker bei Erstvorstellung (CA 19-9)
- Präoperative Entlastung der Gallenwege (Stent, PTCD, nasobiliäre Sonde)
- PVE
- Resektion (Minor-OP (< 3 Segmente), Major-OP (≥ 3 Segmente))
- Befund OP-Bericht
- Brisbane-Klassifikation postoperativ
- Hepatikusgabelresektion [ja/nein]
- Segment I reseziert [ja/nein]

- Ductus pancreaticus reseziert (Duodeno-Pankreatektomie) [ja/nein]
- Gefäßrekonstruktion (Arterie/Portalvene/Vene) [ja/nein]
- Klassifikation nach Bismuth-Corlette postoperativ [I-IV]
- Erneute OP vor dem 30. Tag postoperativ (+ Grund)
- Verstorben vor dem 30. Tag postoperativ
- Anzahl der Tage im Krankenhaus (inklusive Operationstag)
- Komplikationen nach Dindo/Clavien [Grad I-V]
- Höchster Grad einer Komplikation nach Dindo/Clavien
- Anzahl der Komplikationen nach Dindo/Clavien \geq Grad III
- Komplikationen nach ISGLS (BL [Grad A-C], PHH [Grad A-C], PHLF [Grad A-C])
- Patient zuletzt gesehen am (Datum)
- Lebendig [ja/nein] (Todesdatum)
- Postoperatives Überleben in Tagen/Monaten
- Gesamtüberleben in Tagen/Monaten
- Rezidiv [ja/nein] (Datum)
- Rezidivfreies Überleben in Tagen/Monaten

13.2 Fragebogen

Fragebogen			
<u>Name:</u>			
<u>Geburtsdatum:</u>			
Zutreffendes bitte ankreuzen (X) bzw. entsprechend ausfüllen.			
Verstorben	JA	NEIN	Datum:
	Todesursache:		
<hr/>			
Letzte Vorstellung in Ihrer Praxis/Klinik	Datum:		
Lokalrezidiv	JA	NEIN	Datum:
Metastasen	JA	NEIN	Datum:
	Wo?:		
<hr/>			
Chemotherapie	JA	NEIN	Datum:
	Medikamente:		
<hr/>			
Strahlentherapie	JA	NEIN	Datum:
	Dosis:		
<hr/>			
Wer macht die Nachsorge(z.B. Onkologe)			
<hr/>			
Krankenhausaufenthalt	Zeitraum:		
	Grund:		
	Therapie(OP etc.):		
<hr/>			
Sonstige Anmerkungen: _____			
<hr/>			
Ort, Datum		Unterschrift und Praxisstempel	
Außerdem bitten wir Sie um das Beilegen der letzten Arzt-/Nachsorgebriefe.			
Bitte an folgende Nummer zurückfaxen: 07071/29 - 4934			

14 Danksagung

Ein ganz besonderer Dank geht an meine Familie und Freunde, durch deren immer wieder zusprechenden Worte dieses großartige Werk nun seine Vollendung findet. Es tut mir leid, dass ihr so viele unfassbar schöne Dinge ohne mich machen musstet. Sei es einfach die Sonne genießen, spontane Wochenendausflüge oder Wanderungen. Bald bin ich wieder dabei!

Ich bedanke mich bei meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Silvio Nadalin, sowie bei meinem Betreuer Herrn Dr. Jens Rolinger. Außerdem bedanke ich mich für die gute Beratung durch Herrn Dr. Blumenstock, durch die Statistik sogar angefangen hat SP(A)SS zu machen. Vielen Dank an das Team im Vorzimmer von Herrn Prof. Dr. Nadalin für die Unterstützung.