

Aus der Medizinischen Universitätsklinik und Poliklinik
Tübingen

Abteilung Innere Medizin I
(Schwerpunkt: Gastroenterologie, Hepatologie,
Infektionskrankheiten)

**Analyse von prognostischen Risikofaktoren bei
Patienten mit intra- und extrahepatischem
cholangiozellulärem Karzinom (CCC)
[im Zeitraum von 2002 - 2012 am UKT]**

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

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

vorgelegt von

Hüttmann, Anna Saskia

2017

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. R. R. Plentz

2. Berichterstatter: Professor Dr. S. Clasen

Tag der Disputation: 20.07.2017

Inhaltsverzeichnis

| | | |
|-------|--|----|
| 1 | Einleitung..... | 1 |
| 1.1 | Epidemiologie..... | 1 |
| 1.2 | Ätiologie und Risikofaktoren..... | 4 |
| 1.3 | Klinik..... | 6 |
| 1.4 | Diagnostik | 7 |
| 1.4.1 | Laborwerte..... | 7 |
| 1.4.2 | Bildgebende Verfahren | 8 |
| 1.5 | Therapie..... | 10 |
| 1.5.1 | operative Therapie..... | 10 |
| 1.5.2 | palliative Therapie..... | 11 |
| 1.6 | Zielsetzung..... | 14 |
| 2 | Material und Methoden | 15 |
| 2.1 | Allgemeines zum Patientenkollektiv | 15 |
| 2.2 | Procedere bei der Datenerhebung in dieser Analyse..... | 15 |
| 2.2.1 | Das Patientenkollektiv der Studie | 15 |
| 2.2.2 | Das CCC-Tumorstadium..... | 18 |
| 2.2.3 | Resektionsstatus..... | 20 |
| 2.3 | Literaturrecherche | 21 |
| 2.4 | Statistische Auswertungen..... | 22 |
| 3 | Ergebnisse..... | 23 |
| 3.1 | Alters- und Geschlechterverteilung der Patienten | 23 |
| 3.1.1 | Geschlechterverteilung der Patienten | 23 |
| 3.1.2 | Altersverteilung der Patienten..... | 24 |
| 3.2 | Risikofaktoren | 26 |
| 3.2.1 | Der Body Mass Index..... | 26 |

| | |
|---|----|
| 3.2.2 Der Alkoholkonsum..... | 28 |
| 3.2.3 Der Nikotinkonsum..... | 29 |
| 3.2.4 Weitere Risikofaktoren..... | 30 |
| 3.3 Zusätzliche Lebererkrankungen..... | 31 |
| 3.4 Lokalisation des Tumors..... | 32 |
| 3.5 Sonderform Klatskin-Tumor..... | 33 |
| 3.6 Das Tumorstadium..... | 34 |
| 3.7 Die Tumordifferenzierung..... | 35 |
| 3.8 Die Symptome..... | 36 |
| 3.9 Metastasen..... | 38 |
| 3.10 Laborparameter..... | 39 |
| 3.10.1 LDH..... | 40 |
| 3.10.2 Bilirubin..... | 41 |
| 3.10.3 GGT..... | 41 |
| 3.10.4 AP..... | 41 |
| 3.10.5 CA 19-9..... | 42 |
| 3.11 Therapie..... | 42 |
| 3.11.1 Operationen..... | 42 |
| 3.11.2 Chemotherapien..... | 44 |
| 3.11.3 weitere Therapien..... | 47 |
| 3.12 Überlebensanalysen..... | 47 |
| 3.12.1 Das Gesamtüberleben..... | 48 |
| 3.12.2 Das progressionsfreie Überleben..... | 61 |
| 3.12.3 Prognostische Faktoren..... | 74 |
| 4 Diskussion..... | 76 |
| 4.1 Studienrahmen..... | 76 |

| | | |
|-------|------------------------------------|-----|
| 4.2 | Demografische Daten..... | 77 |
| 4.3 | Lokalisation | 77 |
| 4.4 | Risikofaktoren | 78 |
| 4.5 | Symptome | 79 |
| 4.6 | Laborwerte | 80 |
| 4.6.1 | LDH | 80 |
| 4.6.2 | Bilirubin..... | 81 |
| 4.6.3 | GGT..... | 81 |
| 4.6.4 | AP..... | 82 |
| 4.6.5 | CA 19-9 | 83 |
| 4.7 | Rezidivrisiko | 83 |
| 4.8 | Gesamtüberleben..... | 84 |
| 4.9 | Progressionsfreies Überleben | 85 |
| 4.10 | Prognostische Faktoren | 85 |
| 4.11 | Schlussfolgerung | 86 |
| 5 | Zusammenfassung | 88 |
| 6 | Literaturverzeichnis..... | 90 |
| 7 | Erklärung zum Eigenanteil | 101 |
| 8 | Danksagung..... | 102 |

Abbildungsverzeichnis

| | |
|---|----|
| Abb. 1: Einteilung des CCC [siehe 10, p. 2282]..... | 1 |
| Abb. 2: Neoplasien des Gallengangsystems [23]..... | 3 |
| Abb. 3: Bismuth-Corlette-Klassifikation der hilären CCC [10]..... | 4 |
| Abb. 4: Modifizierter Therapiealgorithmus beim intrahepatischen Cholangiokarzinom..... | 14 |
| Abb. 5: modifizierte Klassifikation nach Bismuth-Corlette [87]..... | 20 |
| Abb. 6: Geschlechterverteilung des Patientenkollektivs..... | 23 |
| Abb. 7: Altersverteilung der Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose..... | 24 |
| Abb. 8: Median des Alters bei Diagnose..... | 25 |
| Abb. 9: Verteilung der Patienten nach dem Body Mass Index (BMI = kg/m ²)..... | 26 |
| Abb. 10: Median der BMI-Werte..... | 27 |
| Abb. 11: Patientenangaben zum Alkoholkonsum bei der Anamnese..... | 28 |
| Abb. 12: Nikotinkonsum der Patienten bei Anamneseerhebung..... | 29 |
| Abb. 13: weitere Risikofaktoren bei CCC-Patienten..... | 30 |
| Abb. 14: zusätzliche Lebererkrankungen bei Patienten mit CCC..... | 31 |
| Abb. 15: Lokalisation des Tumors..... | 32 |
| Abb. 16: Verteilung der Patienten mit Klatskin-Tumor..... | 33 |
| Abb. 17: Tumordifferenzierung (Grading G) nach UICC..... | 35 |
| Abb. 18: Verteilung des Resektionsstatus R bei den operierten Patienten..... | 43 |
| Abb. 19: Erst- bis Achtlinien-Chemotherapien bei Patienten mit CCC..... | 46 |
| Abb. 20: Gesamtüberleben des Gesamtkollektivs..... | 48 |

| | |
|---|----|
| Abb. 21: Gesamtüberleben abhängig vom Geschlecht..... | 49 |
| Abb. 22: Gesamtüberleben abhängig vom R-Status..... | 50 |
| Abb. 23: Gesamtüberleben abhängig vom LDH-Wert..... | 51 |
| Abb. 24: Gesamtüberleben abhängig vom BMI..... | 52 |
| Abb. 25: Gesamtüberleben abhängig von der Lokalisation des CCC..... | 53 |
| Abb. 26: Gesamtüberleben abhängig vom Bilirubin-Wert..... | 54 |
| Abb. 27: Gesamtüberleben abhängig vom GGT-Wert..... | 55 |
| Abb. 28: Gesamtüberleben abhängig vom AP-Wert..... | 56 |
| Abb. 29: Gesamtüberleben abhängig vom CA 19-9-Wert..... | 57 |
| Abb. 30: Gesamtüberleben abhängig vom Alter bei Diagnose..... | 58 |
| Abb. 31: Gesamtüberleben abhängig vom Vorliegen von Metastasen..... | 59 |
| Abb. 32: OS abhängig vom Vorliegen eines Rezidivs..... | 60 |
| Abb. 33: PFS in Monaten..... | 61 |
| Abb. 34: PFS abhängig vom Geschlecht..... | 62 |
| Abb. 35: PFS abhängig vom R-Status..... | 63 |
| Abb. 36: PFS abhängig vom LDH-Wert..... | 64 |
| Abb. 37: PFS abhängig vom BMI..... | 65 |
| Abb. 38: PFS abhängig von der Lokalisation des CCC..... | 66 |
| Abb. 39: PFS abhängig vom Bilirubin-Wert..... | 67 |
| Abb. 40: PFS abhängig vom GGT-Wert..... | 68 |
| Abb. 41: PFS abhängig vom AP-Wert..... | 69 |
| Abb. 42: PFS abhängig vom CA 19-9-Wert..... | 70 |

| | |
|---|----|
| Abb. 43: PFS abhängig vom Alter bei Diagnose..... | 71 |
| Abb. 44: PFS abhängig vom Vorhandensein von Metastasen..... | 72 |
| Abb. 45: PFS abhängig vom Vorliegen eines Rezidivs..... | 73 |

Tabellenverzeichnis

| | |
|--|----|
| Tab. 1: TNM-Klassifikation Gallenganskarzinom, UICC-Stadieneinteilung (2009) [86]..... | 18 |
| Tab. 2: Einteilung der Klatskintumore (1975) [87]..... | 20 |
| Tab. 3: Einteilung in die Resektionsstatus [88]..... | 21 |
| Tab. 4: TNM-Klassifikation bei CCC-Patienten..... | 34 |
| Tab. 5: Symptome der CCC-Patienten..... | 36 |
| Tab. 6: Verteilung der Metastasen..... | 38 |
| Tab. 7: veränderte Laborparameter der Patienten bei Erstdiagnose..... | 39 |
| Tab. 8: Verteilung der Patienten anhand des LDH-Wertes bei einem cut-off- Wert von 225 U/l..... | 40 |
| Tab. 9: Verteilung der Patienten anhand der LDH bei einem cut-off-Wert von 450 U/l..... | 40 |
| Tab. 10: Chemotherapeutika bei Erstlinientherapie..... | 44 |
| Tab. 11: Chemotherapeutika bei Zweitlinientherapie..... | 45 |
| Tab. 12: multivariate schrittweise Regressionsanalyse nach Cox (OS)..... | 74 |
| Tab. 13: multivariate schrittweise Regressionsanalyse nach Cox (PFS)..... | 75 |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|-------------------|--|
| AP | Alkalische Phosphatase |
| BMI | Body Mass Index |
| C2 | Alkohol |
| CA 19-9 | Carbohydrate-Antigen 19-9 |
| CCC | Cholangiozelluläres Karzinom |
| CEA | Carcinoembryonales Antigen |
| CHE | Cholinesterase |
| CT | Computertomografie |
| ECC | Extrahepatisches Cholangiozelluläres Karzinom |
| ERCP | Endoskopische retrograde Cholangiopankreatikografie |
| EUS | Endoskopischer Ultraschall |
| G | Grading |
| GGT / γ GT | Gamma-Glutamyltransferase |
| GOT / GPT | Glutamat-Oxalacetat-Transaminase / Glutamat-Pyruvat- Transaminase |
| HCC | Hepatozelluläres Karzinom |
| HDR-BT | High-Dose-Rate-Brachytherapie |
| HR | Hazard Ratio |
| ICC / i-CCA | Intrahepatisches Cholangiozelluläres Karzinom |
| KI | Konfidenzintervall |
| LDH | Laktatdehydrogenase |

| | |
|-------|---|
| LK | Lymphknoten |
| MRCP | Magnetresonanz-Cholangiopankreatikografie |
| MRT | Magnetresonanztomografie |
| NN | Nebenniere |
| OS | Overall Survival |
| PDT | Photodynamische Therapie |
| PET | Positronen-Emissions-Tomografie |
| PFS | Progressionfree survival |
| PiCCA | Panitumumab in Combination with Cisplatin / Gemcitabine |
| PSC | Primär sklerosierende Cholangitis |
| R | Residual- / Resektionsstatus |
| RE | Radioembolisation |
| RFA | Radiofrequenzablation |
| SD | Standard Deviation (Standardabweichung) |
| SEMS | Selbstexpandierende Metallstents |
| TACE | Transarterielle Chemoembolisation |
| TNM | Tumor, Node, Metastasis |
| TSBA | Total serum bile acid |
| UICC | Union internationale contre le cancer |
| US | Ultraschall / Sonografie |

1 Einleitung

1.1 Epidemiologie

Das cholangiozelluläre Karzinom (CCC) geht vom Gallengangsepithel aus und kann wiederum unterteilt werden in ein intrahepatisches CCC (ICC) und ein extrahepatisches CCC (ECC). Das ECC kann in ein perihiläres Karzinom (Klatskin-Tumor) und ein distales ECC eingeteilt werden [1, 2, 3, 4, 5]. Das CCC ist eine Krebserkrankung, die aus den intra- oder extrahepatischen Gallengängen entsteht und hauptsächlich durch ihre späte Diagnose und ihren tödlichen Ausgang gekennzeichnet ist [4, 6, 7, 8, 9].

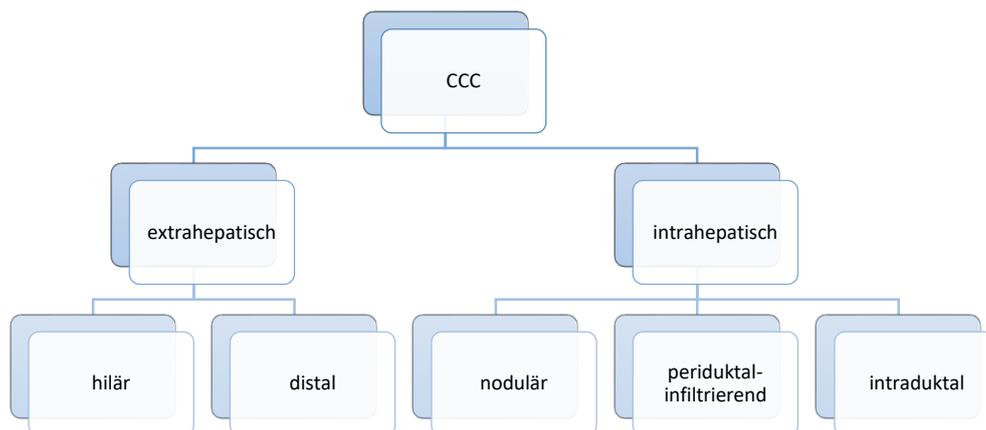


Abbildung 1: Einteilung des CCC [siehe: 10, p. 2282]

Das CCC ist nach dem HCC der zweithäufigste Lebertumor und macht nahezu 10 – 15 % aller hepatobiliären malignen Erkrankungen aus [6, 11]. Das Karzinom wird anatomisch in extrahepatische (80 %) und intrahepatische (20 %) Tumoren eingeteilt. Der häufigste Typ ist das perihiläre, gefolgt von dem extrahepatischen distalen und den intrahepatischen Formen des cholangiozellulären Karzinoms [12]. In westlichen Ländern nimmt die Inzidenz zu, ein Großteil des Anstiegs tritt seit dem Jahr 1985 auf, und derzeit werden bis zu 1 / 100.000 Menschen mit einem CCC pro Jahr diagnostiziert [6, 13, 14, 15]; in Europa 2 - 4,5 / 100.000 pro

Jahr, wobei das Verhältnis Männer: Frauen bei den Gallengangstumoren 2 : 1 beträgt; in Deutschland bleibt die Zahl von etwa 5000 Neuerkrankungen pro Jahr konstant [5, 16]. Am häufigsten tritt das CCC im Nordosten Thailands auf, was auf den häufigen Verzehr von rohem Fisch und der damit zusammenhängenden Infektion mit kanzerogenen Leberegelern zurückzuführen ist [17, 18, 19].

In Deutschland erkrankten im Jahr 2010 etwa 477.300 Menschen an Krebs, davon etwa 5300 Menschen an einem malignen Tumor der Gallenblase (ca. 40 %) und der Gallenwege außerhalb der Leber (60 %). Frauen entwickeln häufiger Gallenblasenkarzinome (Geschlechtsverhältnis 3 : 1), während Tumorerkrankungen der extrahepatischen Gallenwege häufiger bei Männern auftreten (Geschlechtsverhältnis 2 : 1). Histologisch handelt es sich zu über 95 % um Adenokarzinome [16, 20, 21, 22]. Weitere histologische Varianten, wie Plattenepithelkarzinome oder Mischformen, sind selten. Ähnlich wie beim Leberkrebs steigt das Erkrankungsrisiko mit zunehmendem Lebensalter kontinuierlich an [20]; der Altersgipfel liegt bei 70 Jahren [16]. Das Lebenszeitrisko beträgt etwa 0,6 % für Frauen und 0,5 % für Männer [20].

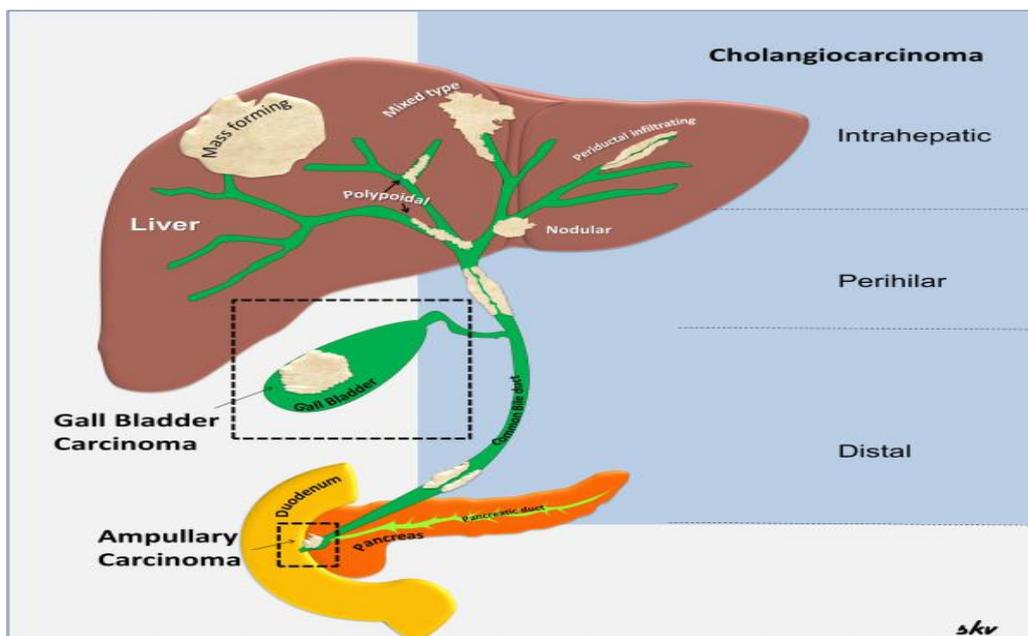


Abbildung 2: Neoplasien des Gallengangsystems [23]

Die Entwicklung des CCC geht mit einem weiten Spektrum an Bedingungen einher, die biliäre Entzündungen, erhöhte Cholestase-Parameter und Entzündungen der Leber verursachen. Die geografische Vielfalt der Risikofaktoren spiegelt sich in deutlichen Unterschieden des weltweiten Auftretens wider. Trotz der begrenzten Behandlungsmöglichkeiten eines fortgeschrittenen CCC, hat sich die medizinische Überwachung als eine Strategie der Früherkennung von Erkrankungen in der high-risk Gruppe bei Patienten mit primär sklerosierender Cholangitis (PSC) angedeutet [6].

Karzinome des Gallentrakts werden eingeteilt in Gallenblasenkarzinome, in intrahepatische, perihiläre und extrahepatische Gallengangskarzinome sowie in Karzinome der periampillären Region. Aufgrund einer charakteristischen Symptomatik mit zunehmendem Ikterus, Cholangitis und progredientem Leberversagen beschrieb der Internist Gerald Klatskin 1965 die perihilären Tumore als eigene Tumorentität, so dass für diese Tumore heute noch oft das Synonym „Klatskin-Tumore“ verwendet wird [24]. Hierbei handelt es sich um Karzinome, die in den zwei Zentimetern der Bifurkation des Hauptgallengangs entstehen [16, 25]. Die perihilären Tumore werden weiter eingeteilt nach der Klassifikation durch Bismuth (Typ I - IV). Eine erklärende Tabelle der Klassifikation ist dem Abschnitt „2.2.2 Das CCC-Tumorstadium“ aus dem Material- und Methodenteil zu entnehmen. Die Inzidenz ist mit circa 8 pro 100.000 Einwohner pro Jahr gering [10].

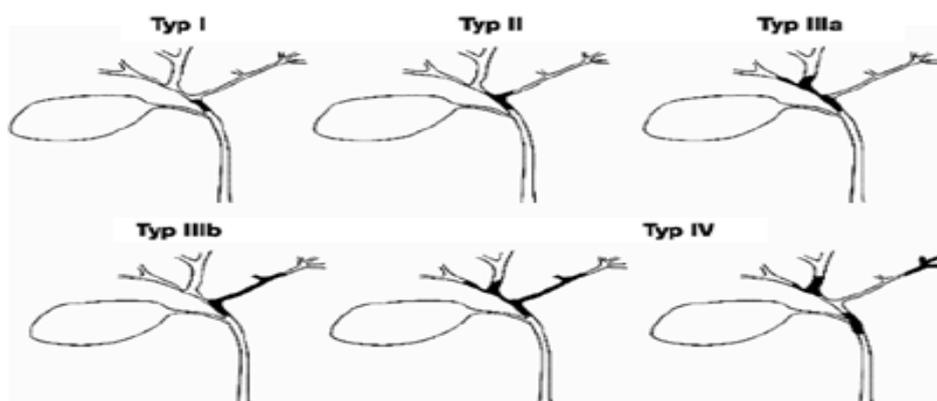


Abbildung 3: Bismuth-Corlette-Klassifikation der hilären CCC [10]

Die Überlebenschancen bei bösartigen Tumoren der Gallenwege sind in der Regel gering, jedoch höher als beim Leberkrebs. Die relativen 5-Jahres-Überlebensraten liegen bei 18 % für Frauen und 19 % für Männer. Im Jahr 2010 starben insgesamt 218.258 Deutsche an ihrem Krebsleiden, davon erlagen 1234 Männer und 2041 Frauen ihrem Gallenblasen- und Gallenwegskrebs. Die Neuerkrankungs- und Sterbefälle sind bei Frauen seit dem Jahr 2000 eher gesunken, erstere bei Männern angestiegen und zweitere nahezu konstant geblieben [20].

1.2 Ätiologie und Risikofaktoren

Obwohl die meisten Karzinome des Gallenwegsystems zufällig und spontan entstehen, sind einige Risikofaktoren der Cholangiokarzinogenese bekannt. Chronische Irritationen des Gallenepithels sind häufige Ursachen einer verstärkten Zellproliferation und einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von genetischen Alterationen im Epithel. Die Ursachen für Epithelirritationen können hierbei unterschiedlich sein [24]. Neben seltenen parasitären Erkrankungen der Gallenwege (wie z.B. durch den chinesischen Leberegel *Clonorchis sinensis* oder den Trematoden *Opistorchis viverrini*, der in Thailand, Laos und Malaysia vorkommt [24, 26, 27, 28, 29]), sind vor allem chronische bakterielle Infektionen der Gallenwege mit einem besonders hohen Krebsrisiko für Gallengangskarzinome assoziiert. Dies betrifft vor allem anatomische Veränderungen des Gallengangsystems, die zu einer Abflussstörung der Galle führen und somit ein hohes Risiko für chronische bakterielle Cholangitiden beinhalten, wie z.B. Patienten mit einer PSC oder einem Caroli-Syndrom [24]. Verschiedene Studien zeigten, dass ca. 10 – 30 % der Patienten mit einer PSC im Verlauf der Erkrankung ein CCC entwickeln [24, 30, 31]. Jüngere Patienten (30. - 50. Lebensjahr) mit einer PSC entwickeln häufiger ein CCC als Patienten ohne PSC. Bei über einem Drittel dieser Patientenfälle entsteht binnen der ersten zwei Jahre, nachdem die Diagnose PSC gestellt worden ist, ein CCC [32, 33, 34]. Die klinische Diagnose von CCC bei Patienten mit einer PSC ist sehr schwierig und bisher fehlen Prognosemarker,

welche das individuelle Risiko für die Entwicklung eines CCC bei diesen Patienten bestimmen könnten. Eventuell können zukünftig molekulare Marker der Cholangiokarzinogenese, wie z.B. K-Ras-Mutationen, zur Risikoabschätzung bei den Patienten herangezogen werden und somit die Planung des optimalen Zeitpunktes einer Lebertransplantation erleichtern.

Die molekulare Pathogenese von Gallengangskarzinomen ist bisher nur wenig untersucht. Man kennt eine ganze Reihe von genetischen Alterationen in diesen Tumoren, aber die genaue Bedeutung und auch die Sequenz der Onkogenaktivierungen und Tumorsuppressor-Geninaktivierungen innerhalb der schrittweisen Krebsentstehung sind im Gegensatz zu anderen Tumoren noch unbekannt. Die am häufigsten beschriebenen genetischen Veränderungen in cholangiozellulären Karzinomen betreffen die Gene: K-Ras, C-Myc, C-erbB₂, c-Met, Bcl₂ und p₅₃ [24].

Risikofaktoren für das CCC sind Gallensteine, die PSC (Autoimmunkrankheit, die sowohl das intra- als auch das extrahepatische Gallengangssystem befällt), biliäre Fehlbildungen (Choledochuszysten, Caroli-Krankheit), Thorotrast (früher eingesetztes Röntgen-Kontrastmittel), das männliche Geschlecht und chronische Entzündungen des biliären Systems [4, 31, 35, 36, 37, 38, 39]. Bei Patienten mit Gallengangszysten nehmen die Häufigkeit eines CCC und das Risiko einen bösartigen Tumor zu entwickeln ab, nachdem die Zyste entfernt worden ist [40, 41, 42, 43, 44]. Des Weiteren stellen eine Hepatitis B- und C-Infektion und eine Leberzirrhose wichtige Faktoren für die Entstehung eines CCC dar [45].

Einen anderen möglichen Risikofaktor stellt die metabolische Erkrankung Diabetes mellitus dar, aber die Datenlage ist begrenzt und einige dieser Daten sind widersprüchlich [39, 46, 47, 48, 49, 50, 51]. Des Weiteren wurde ein signifikanter Zusammenhang zwischen einem erhöhten Body Mass Index und der Entstehung eines CCC aufgezeigt [52]. Alkohol stellt einen weiteren Risikofaktor für intra- und extrahepatische Cholangiokarzinome dar. Patienten mit alkoholtoxischem Leberschaden hatten in der Studie von Sorensen et al. ein erhöhtes Risiko [53]. Bislang ist der Einfluss des Tabakrauchens auf die

Karzinogenese des CCC nicht ausreichend durch Studien belegt und die Erkenntnisse sind nicht stimmig [47, 49, 50, 51, 52].

Das CCC tritt am häufigsten in der sechsten Lebensdekade auf. Männer sind etwas häufiger betroffen als Frauen. Die Pathogenese des CCC ist assoziiert mit

- dem Befall der Gallenwege durch Leberegel
- Karzinogenen wie Nitrosaminen, Aflatoxinen, anabolen Steroiden, Asbest
- kongenitalen Anomalien der Gallenwege wie biliären Atresien, kongenitalen intrahepatischen Erweiterungen der Gallenwege
- prädisponierenden anderen Erkrankungen, z. B. PSC, Colitis ulcerosa, 1-Antitrypsinmangel, intrahepatische Gallensteine [10, 54].

Nitrosamine in Nahrungsmitteln wie gepökeltem Fleisch besitzen eine im Tiermodell nachvollziehbare Kanzerogenität. Epidemiologische Studien lassen eine Risikosteigerung für Dioxin vermuten. Einige Medikamente wie Isoniazid, Methyldopa und orale Antikonzeptiva scheinen ebenfalls mit einem vermehrten Auftreten des Cholangiokarzinoms verbunden zu sein [55].

Allerdings wird vermutet, dass es noch weitere Risikofaktoren gibt, die bislang noch nicht erkannt und im Detail untersucht wurden [56].

1.3 Klinik

Gallengangskarzinome sind seltene Tumoren mit einer ausgesprochen schlechten Prognose, weil sie zumeist erst in einem fortgeschrittenen Stadium bemerkt werden und es bislang keine adjuvante Therapie gibt. Aufgrund der fehlenden Frühsymptomatik werden nur wenige Tumoren in einem kurablen Anfangsstadium diagnostiziert [1, 24, 57, 58]. Da die chirurgische Resektion die einzige kurative Therapieoption bei Karzinomen des Gallensystems darstellt, ist die Prognose bei Diagnosestellung meist infaust. Das klinische Leitsymptom von Patienten mit CCC ist der schmerzlose Ikterus. Nicht-spezifische Symptome wie

Gewichtsverlust, Abdominalschmerz, Nachtschweiß, Abgeschlagenheit, Erbrechen, Übelkeit, Appetitlosigkeit, Juckreiz und ein Anstieg der Laborparameter (GOT, GPT, GGT, Bilirubin) werden oftmals vermerkt [12, 59].

Dagegen führt bei Patienten mit Gallenblasenkarzinomen eher ein drückender Schmerz im rechten Oberbauch zur Erstdiagnose [8, 24].

1.4 Diagnostik

Die Diagnosestellung eines CCC kann als äußerst diffizil beschrieben werden. Verschiedene Marker werden auf ihre Eignung zur Früherkennung bei Risikopersonen getestet, bisher jedoch ohne praktische Konsequenzen. Ein Früherkennungsangebot für die allgemeine Bevölkerung besteht nicht [20].

Das liegt an der anatomischen Lokalisation des Tumors, seinem stillen klinischen Verhalten und seiner unvergleichbaren zellulären Struktur. Um eine sichere Diagnose stellen zu können, bedarf es einer Vermutung, die dann durch ein vielseitiges Vorgehen gesichert wird. Hierzu zählen klinische Untersuchungen, die Erhebung und Auswertung von Laborparametern und endoskopische und radiologische Untersuchungen [60].

Das klinische Leitsymptom von Patienten mit CCC ist der schmerzlose Ikterus. Dabei reflektieren die Symptome aber häufig ein fortgeschrittenes Tumorstadium, sodass aufgrund der fehlenden Frühsymptomatik nur wenige Tumore in einem Anfangsstadium diagnostiziert werden [24]. Bei lediglich 30 - 40 % der Patienten ist bei Diagnosestellung eine chirurgische Resektion indiziert [61].

1.4.1 Laborwerte

Das Labor zeigt oft die Befunde einer Cholestase mit Erhöhungen der Gamma-Glutamyltransferase (γ -GT) und der alkalischen Phosphatase (AP), während die Transaminasen entweder normal oder nur gering erhöht sind. Bei den

Tumormarkern spielt vor allem das Carbohydrate-Antigen 19-9 (CA 19-9) und Carcinoembryonale Antigen (CEA) eine Rolle in der Diagnostik eines Rezidivs nach R0-Resektion.

In der Primärdiagnostik von CCC wurde der Wert dieser Tumormarker vor allem bei Patienten mit einer PSC evaluiert, da durch bildgebende Verfahren und auch durch eine endoskopisch retrograde Cholangiografie die Abgrenzung der benignen Gallengangstrikturen von malignen Tumorherden sehr schwierig sein kann. In einer Arbeit wurde durch die Kombination der Tumormarker mit der Formel $CA\ 19-9 + (CEA \times 40)$ eine Genauigkeit von 86 % in der primären Diagnostik von CCC bei Patienten mit einer PSC erzielt. In der Verlaufskontrolle der Tumormarker ist zu berücksichtigen, dass eine Erhöhung des CA 19-9 auch durch eine Cholestase induziert werden kann. Ein progredient steigender CA 19-9 Wert >100 U/ml sollte aber ein CCC vermuten lassen [24].

1.4.2 Bildgebende Verfahren

Eine Verdachtsdiagnose wird häufig mit Magnetresonanztomografie (MRT), wobei der Lymphknotenstatus recht genau beurteilt werden kann, oder Computertomografie (CT) gestellt. Die CT erlaubt zusätzlich ein thorakales und abdominales Staging [5, 62, 63]. Eine Abgrenzung zu entzündlichen Gallengangserkrankungen ist jedoch häufig schwierig, sodass eine histologische Untersuchung notwendig ist. Die histopathologische Diagnostik von Biopsie- und Zytologiepräparaten der extrahepatischen Gallenwege und im Bereich der Ampulla Vateri ist häufig sehr schwierig, da konventionell-morphologisch reaktive und neoplastische Läsionen nur sehr schwer oder gar nicht sicher unterschieden werden können. Lediglich die immunhistochemische Bestimmung von p53 hat sich in der Routinediagnostik als nützlich erwiesen, ist jedoch aufgrund der geringen Sensitivität nur eingeschränkt anwendbar. Deshalb werden neue diagnostische Marker für Dysplasien oder Karzinome benötigt [62].

CCC sind verbunden mit einem schlechten Gesamtüberleben und ein Großteil der Tumoren ist bei der Diagnosestellung inoperabel [1, 64]. Eine frühzeitige

1.5 Therapie

1.5.1 operative Therapie

Beim CCC bietet die chirurgische Therapie bislang die einzige Chance auf Heilung und zielt auf eine vollständige Entfernung des Tumors ab [1, 10, 65, 66]. Die Resektion und die Lebertransplantation sind potenziell kurativ, können jedoch bei einem Großteil der Betroffenen aufgrund der Beschaffenheit des Tumors, des Organmangels, sowie aufgrund der Anzahl, Ausdehnung und Lokalisation der Tumorregionen und patientenspezifischer, tumorunabhängiger Einschränkungen (Alter des Patienten, Narkosefähigkeit, Leberfunktion) nicht angewandt werden [67]. Bei lokal fortgeschrittenem, nicht metastasiertem CCC kann durch eine R0-Resektion mit einem Sicherheitsabstand zum gesunden Gewebe eine signifikante Prognoseverbesserung erreicht werden (5-Jahres-Überlebensraten: 21 – 44 %) [10, 61, 68, 69]. Entscheidend für die Operabilität sind Begleiterkrankungen wie Diabetes, eine eingeschränkte Regenerationsfähigkeit der Leber, das Lebensalter, die Ausbreitung des Tumors und die Infiltration vaskulärer Strukturen. Lediglich 20 – 30 % der Tumore können R0-reseziert werden, ein Lymphknotenbefall liegt bei 30 – 50 % und Fernmetastasen bei 10 – 20 % der Patienten vor, so dass sich beim Großteil der Patienten eine palliative Situation ergibt [70]. Das Ausmaß des Lymphknotenbefalls und die R0-Resektion sind die wichtigsten prognostischen Parameter [71, 72].

Das hiläre CCC ist der häufigste Typ und stellt etwa 10 % aller hepatobiliären Tumoren dar. Es ist eine aggressive Malignität, die bei ungefähr 47 % der Patienten bei Diagnosestellung resezierbar ist. Die vollständige, radikale Resektion ist die effektivste und einzig mögliche kurative Therapie. Bei inoperablen Fällen liegt die Überlebensrate bei weniger als zwölf Monaten. Axiale Computertomografie und Magnetresonanztomografie sind die nützlichsten Bildgebungstechniken zur Ermittlung der chirurgischen Resektionsfähigkeit. Klinisch sind Ikterus und Pruritus die häufigsten Symptome bei der Diagnosestellung; empfehlenswert ist eine präoperative Gallenwegsdrainage unter Anwendung der endoskopischen retrograden Cholangiografie oder der

perkutanen transhepatischen Cholangiografie. Die höchste Überlebensrate zeigt sich bei einer chirurgischen Technik, die sich einer erweiterten Leberresektion mit einer En-bloc-Resektion der Leber mit vaskulärer Rekonstruktion bedient. Eine vollständige Resektion mit histologisch negativem Resektionsrand (R0), Lymphknotenbefall und Metastasen sind die wichtigsten prognostischen Faktoren [12, 73]. Die Diagnose von ICC erfolgt recht häufig in einem späteren Tumorstadium und die Therapie der Wahl stellt für Betroffene eine Leberteileresektion (Majorresektion) dar [35]. Patienten mit einem distalen ECC werden nach der Whipple'schen Methode (Duodenocephalopankreatektomie) operiert [74, 75].

1.5.2 palliative Therapie

Ein Großteil der Patienten ist ungeeignet für eine Operation und befindet sich zum Zeitpunkt der Diagnosestellung daher in einer nichtresektablen (palliativen) Situation [5]. Monochemotherapien mit 5-Fluoruracil oder Gemcitabine und Kombinationschemotherapien (z.B. Kombination aus Antimetabolit und Platinderivat) erzielen Ansprechraten von 10 – 30 % beziehungsweise 20 – 40 % [10].

Das Hepatozelluläre Karzinom (HCC), das CCC und die Metastasen des kolorektalen Karzinoms sind die häufigsten malignen Lebertumoren. Nicht-chirurgische Methoden sind sowohl systemische Chemo- und andere Therapien, regionale Therapieverfahren sowie die perkutane, lokal-ablative (Alkoholinjektion, Radiofrequenzthermoablation und Strahlentherapie) und transarterielle Verfahren, die mit palliativer Absicht beziehungsweise als „Bridging“ zur Lebertransplantation herangezogen werden [67, 76].

Im Rahmen der palliativen Therapie ist die Absicht der Behandlung die Lebenserwartung zu verlängern, die Symptome eines obstruktiven Ikterus zu lindern und die Lebensqualität zu verbessern. Die subklinische oder offene Cholangitis ist assoziiert mit einer erhöhten Inzidenz und Mortalität. Die endoskopische Gallenwegsdrainage ist ein festgelegtes Verfahren zur Linderung

von inoperablen bösartigen hilären Gallenwegsverengungen. Dabei kommen Plastikendoprothesen oder selbstexpandierende Metallendoprothesen (SEMS) zum Einsatz. Erste Studien belegen, dass die SEMS den Plastikendoprothesen tendenziell überlegen sind. Eine zentrale Rolle in der Behandlung des CCC spielt die Linderung eines obstruktiven Ikterus durch die Platzierung eines Gallenwegstents, was sich nachweislich auf die Verbesserung der Symptome und Vermeidung infektiöser Komplikationen wie einer Cholangitis auswirkt [1, 5, 77].

Das CCC ist zum Zeitpunkt der Diagnose meist lokal fortgeschritten und damit inoperabel. Derzeit ist die Kombination von Gemcitabine mit einem platinhaltigen Agens das empfohlene Erstlinienbehandlungsschema für das fortgeschrittene CCC. Dennoch beträgt das mediane Gesamtüberleben damit nur etwa ein Jahr. Da die Lebertumorlast der limitierende Faktor für die Prognose dieser Patienten darstellt, ist eine lokale Tumorkontrolle essentiell. Lokale und lokoregionale Therapien haben eine gute Verträglichkeit und können zur Tumorkontrolle im Rahmen einer umfassenden onkologischen Behandlungsstrategie beitragen. Das Überleben von Patienten mit fortgeschrittenem CCC kann dadurch verlängert werden [1]. Die Auswertung der PiCCA-Studie, bei der Gemcitabine und Cisplatin mit Panitumumab kombiniert wurden, ergab keinen Vorteil für den Antikörpereinsatz [78].

Bei Metastasierung verbessert eine Chemotherapie die Lebensqualität und die Überlebensrate. Gemcitabine mit Cisplatin repräsentiert den Therapiestandard, der auf veröffentlichten klinischen Phase II und III Studien basiert [79, 80]. Jedoch verschlechtert sich der Zustand aller Patienten schlussendlich unter dieser Therapie und somit sind klinische Studien mit neuen und besseren Wirkstoffen und innovative Behandlungsstrategien essentiell für eine Erweiterung der vorhandenen Behandlungsoptionen. Dadurch gewinnen minimal-invasive Behandlungsmethoden an Bedeutung, wie die photodynamische Therapie (PDT), welche aus einem lichtempfindlichen Stoff in Kombination mit einer Laserbestrahlung besteht. Die PDT wurde 1991 erstmals als Behandlungsmethode eingeführt, um zusätzlich die lokale Kontrolle beim CCC zu optimieren. Sie basiert auf einer verhältnismäßig speziellen Ansammlung von

Photosensitizern, wie z.B. Porphyrinen, in dysplastischen oder bösartigen Zellen [1]. In der Studie von Ortner et al. [1, 81] führte die PDT zu einer signifikanten Verbesserung der Lebensqualität und verlängerte das Gesamtüberleben von 3,3 auf 16,4 Monate bei 20 Patienten verglichen mit 19 Kontrollpatienten, die nur mit einem Stent behandelt wurden. Diese Angaben wurden in einer anschließenden Studie mit 32 Patienten untermauert, in der die PDT das mediane Überleben von sieben auf 21 Monate erhöhte [1, 82]. Weitere Methoden stellen die intraduktale und perkutane Radiofrequenzablation (RFA) und die High-Dose-Rate-Brachytherapie (HDR-BT) ebenso wie die transarterielle Chemoembolisation (TACE), die ebenfalls bei inoperablem HCC angewendet wird, und Yttrium-90 Radioembolisation (RE) dar [1, 78, 83, 84, 85].

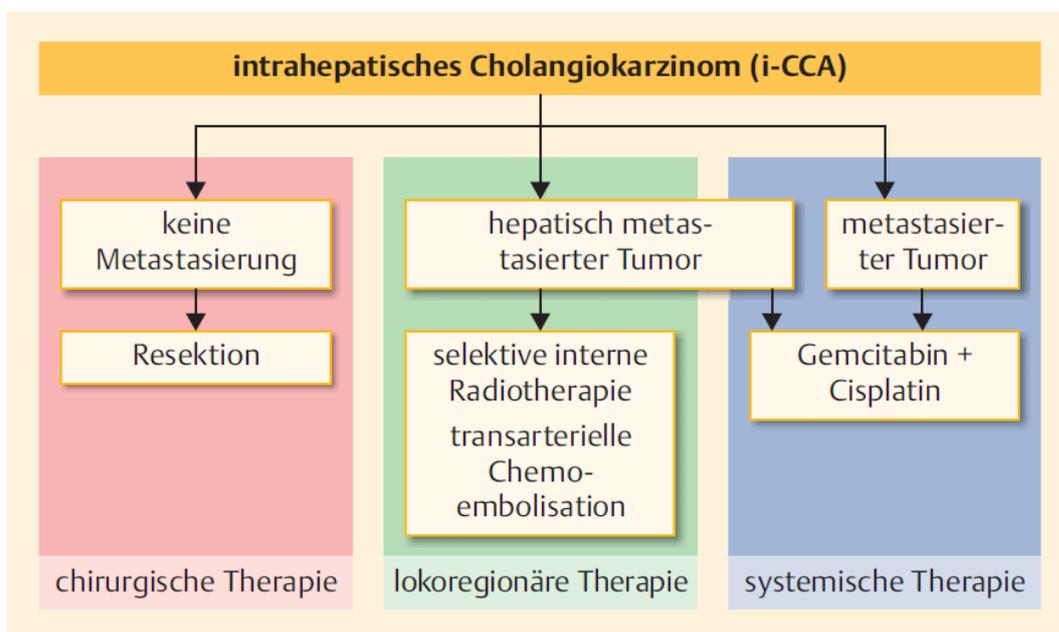


Abbildung 4: Modifizierter Therapiealgorithmus beim intrahepatischem Cholangiokarzinom [78]

1.6 Zielsetzung

Da das CCC beim Großteil der Patienten erst spät in einem fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert wird und die Symptome nicht sehr spezifisch sind, bleibt oft nur noch die Möglichkeit einer palliativen Chemotherapie.

Ziele dieser Arbeit sind es, Aussagen über:

- potentielle Risikofaktoren für das CCC zu analysieren und
- Faktoren zu untersuchen, welche den Therapieverlauf und gegebenenfalls Rezidive positiv beziehungsweise negativ beeinflussen.

2 Material und Methoden

2.1 Allgemeines zum Patientenkollektiv

Für diese Arbeit wurden retrospektiv medizinische und demografische Daten aus den digital vorliegenden Krankenakten der Inneren Abteilung I der Medizinischen Universitätsklinik Tübingen mit Hilfe des EDV Programmes IS-H*med / SAP erhoben. Es wurden Patienten berücksichtigt, die sich im Zeitraum vom 01.01.2002 bis einschließlich 31.12.2012, in der Universitätsklinik Tübingen wegen eines CCC oder einer Mischform des Tumors, einem Cholangio- / Hepatozellulären Karzinom (CCC / HCC), in ärztlicher Behandlung befanden.

Von den insgesamt 343 Patienten konnten 91 Patienten aufgrund unzureichender Datenlage nicht mit einbezogen werden. Somit setzt sich das Patientenkollektiv dieser Studie aus 252 Patienten der Jahre 2002 bis einschließlich 2012 zusammen.

2.2 Procedere bei der Datenerhebung in dieser Analyse

2.2.1 Das Patientenkollektiv der Studie

Aus dem Patientengut der Medizinischen Universitätsklinik Tübingen wurden 343 Patienten ausgewählt, die im Zeitraum von 2002 bis 2012 wegen eines CCC oder CCC / HCC-Mischtumors behandelt wurden. Bei 91 Patienten konnte die Diagnose CCC beziehungsweise CCC / HCC nicht gesichert, somit die Kriterien zur Aufnahme in die Studie nicht erfüllt werden, und sie wurden deshalb von der Studie ausgeschlossen. Somit bilden 252 Patienten das Patientenkollektiv.

Die Erhebung der Daten und Befunde erfolgte anhand nachfolgender Angaben aus den digitalen Patientenakten.

- der Arztbrief

Aus diesem Brief wurden die Hauptdiagnose, eventuelle weitere Nebendiagnosen, die Tumorlokalisation, die Diagnose oder der Verdacht auf Metastasen, den Tumor betreffende stattgefundenen Operationen, das Auftreten eines Ikterus oder einer Cholestase, die tumorbezogenen Symptome, aufgetretene Rezidive, verabreichte Chemotherapien, eine Diabetes mellitus Typ I oder II Erkrankung, Begleiterkrankungen, weitere Tumore, das Auftreten eines Aszites, Cholangitiden, eine Erkrankung an einer PSC, der Gesundheitszustand im Verlauf des stationären Aufenthaltes und das eventuell vorliegende Todesdatum entnommen.

- das Pflegeprotokoll

Das Pflegeprotokoll lieferte Informationen über biometrische Daten des Patienten, wie Größe und Gewicht (woraus sich der BMI-Wert berechnen ließ), den Gewichtsverlauf und über sein Nikotin- und Alkoholkonsumverhalten.

- der pathologische Befund

Aus dem histopathologischen Befund wurden die TNM-Klassifikation für das Staging der Tumorerkrankung sowie der OP-Resektionsstatus entnommen.

- die Laborwerte

Folgende Werte wurden erhoben: CEA, CA 19-9, LDH, CHE, Bilirubin, GOT / GPT, GGT und AP. Anhand des Datums der aktuellsten Laborwerte wurde eine Information über das follow-up, dem letzten Erscheinungsdatum der nicht verstorbenen Patienten, in der Universitätsklinik Tübingen gesichert.

Eine Zusammenfassung der evaluierten Daten der 252 Patienten ergibt folgende Aufstellung. Kriterien zur Evaluation der Patientendaten:

Patientenbezogene Daten

- Alter des Patienten
- Alter des Patienten bei Diagnose
- Geschlecht des Patienten
- Gewicht und Größe des Patienten
- BMI
- Symptome
- Diabetes mellitus
- Begleiterkrankungen (kardial, gastrointestinal, neurologisch, pneumologisch, hepatisch, sonstige)
- Zweittumore
- Risikofaktoren: Nikotin- / Alkoholkonsum
- Todesdatum bzw. follow-up

Tumorbezogene Daten

- Lokalisation des Tumors
- Lokalisation von Metastasen
- Operationen
- Residual R-Status
- Einlage eines Stents bzw. einer Drainage
- Laborwerte (CEA, CA 19-9, LDH, CHE, Bilirubin, GOT / GPT, GGT, AP)
- Ikterus / Cholestase
- Tumorrezidiv
- Histologie TNM und Grading G
- Durchführung einer Chemotherapie
- Aszites
- Cholangitiden
- PSC

2.2.2 Das CCC-Tumorstadium

Aus den Befunden wurde die Einstufung in die standardisierte TNM-Klassifikation zum Zeitpunkt der Erstdiagnose entnommen, die der Einschätzung des Ausmaßes einer Tumorerkrankung dient. Diese mehrdimensionale Einteilung gibt unterschiedliche Schweregrade hinsichtlich der Ausdehnung (Größe, Infiltration) des Primärtumors (T), des Lymphknotenbefalls (N) und gegebenenfalls aufgetretenen Fernmetastasen (M) an.

Im klinischen Gebrauch hat sich die Einteilung in die Tumorklassifikation der UICC (Union Internationale Contre le Cancer) manifestiert, die in Tabelle 1 dargestellt ist.

Tabelle 1: TNM-Klassifikation Gallenganskarzinom, UICC-Stadieneinteilung (2009) [86]

| Gallengangstumor | |
|-------------------------|--|
| <i>T-Klassifikation</i> | |
| TX | Primärtumor nicht beurteilbar |
| T0 | Kein Anhalt für Primärtumor |
| Tis | Carcinoma in situ |
| T1 | Tumor auf den Gallengang beschränkt (subepitheliales Bindegewebe oder fibromuskuläre Schicht) |
| T2a | Tumor infiltriert jenseits des Gallengangs (in das perifibromuskuläre Bindegewebe) |
| T2b | Tumor infiltriert benachbartes hepatisches Parenchym |
| T3 | Tumor infiltriert unilaterale Äste der V. portae oder der A. hepatica propria |
| T4 | Tumor infiltriert den Hauptstamm der V. portae oder ihrer Äste bilateral; oder die A. hepatica communis; |

| | |
|-------------------------|--|
| | oder die biliären Äste zweiter Ordnung bilateral; oder die biliären Äste zweiter Ordnung unilateral mit kontralateraler Beteiligung der V. portae oder der A. hepatica |
| <i>N-Klassifikation</i> | |
| NX | Regionäre Lymphknoten nicht beurteilbar |
| N0 | Regionäre Lymphknoten tumorfrei |
| pN0 | Regionäre Lymphadenektomie und histologische Untersuchung von 15 oder mehr LK ohne Befund |
| N1 | Regionäre Lymphknoten-Metastasen entlang des Ductus cysticus, Ductus choledochus, der A. hepatica communis und V. portae |
| <i>M-Klassifikation</i> | |
| M0 | Keine Fernmetastasen |
| M1 | Fernmetastasen vorhanden |
| <i>UICC-Stadium</i> | |
| St. 0 | Tis N0 M0 |
| St. I | T1 N0 M0 |
| St. II | T2a, T2b N0 M0 |
| St. IIIA | T3 N0 M0 |
| St. IIIB | T1, 2, 3 N1 M0 |
| St. IVA | T4 N0, 1 M0 |
| St. IVB | jedes T jedes N M1 |

Für die Sonderform des CCC, den sogenannten Klatskintumor, gilt die Einteilung nach Bismuth-Corlette in vier Stadien, die in Tabelle 2 erläutert werden.

Tabelle 2: Einteilung der Klatskintumore (1975) [87]

| Bismuth-Corlette | |
|-------------------|---|
| Typ I | Der Tumor liegt knapp unterhalb der Hepatikusgabel |
| Typ II | Der Tumor bezieht die Hepatikusgabel gerade mit ein |
| Typ IIIa und IIIb | Der Tumor betrifft den rechten bzw. linken Hepatikushauptast (Typ a rechts, Typ b links), der jeweils andere Ast ist frei |
| Typ IV | Der Tumor betrifft beide Hepatikushauptäste |

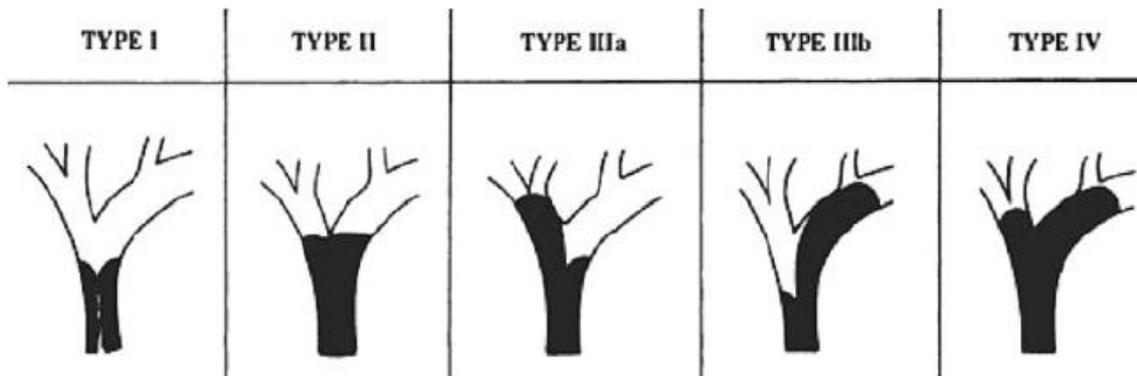


Abbildung 5: modifizierte Klassifikation nach Bismuth-Corlette [87]

2.2.3 Resektionsstatus

Des Weiteren wurden zum Teil den Arztbriefen und viel mehr den histopathologischen Befunden die Operations-Resektionsstatus entnommen.

Unter einer Resektion versteht man eine vollständige oder teilweise Entfernung eines Organs oder Gewebeabschnitts. Die Tumorsektion lässt sich in drei Bereiche einteilen, die in Tabelle 3 aufgelistet sind.

Tabelle 3: Einteilung in die Resektionsstatus [88]

| Resektion von Tumoren | |
|-----------------------|--|
| RX | Das Vorliegen eines Resttumors kann nicht befundet werden |
| R0 | Entfernung des Tumors im Gesunden; in der Histopathologie kein Tumorgewebe im Resektionsrand nachweisbar |
| R1 | Makroskopisch wurde der Tumor entfernt; in der Histopathologie sind jedoch kleinere Tumoranteile im Resektionsrand nachweisbar |
| R2 | Größere, makroskopisch sichtbare Teile des Tumors konnten nicht reseziert werden, um lebenswichtige Strukturen zu erhalten |

2.3 Literaturrecherche

Im Rahmen der Literaturrecherche wurden die medizinisch-naturwissenschaftliche Datenbank PubMed (National Center for Biotechnology Information (NCBI)) und Google Scholar zum Auffinden von geeigneten Quellen, Artikeln und Informationen herangezogen und mittels des Literaturverwaltungs-Programms EndNote X7 gesammelt und systematisiert.

2.4 Statistische Auswertungen

Die digitale Datenerhebung fand in den Räumen des UKT statt und wurde initial mittels Microsoft Excel® in tabellarischer Form zusammengetragen, codiert und ausgewertet.

Vollständig eingetragen wurden patientenbezogene Daten, wohingegen die Erfassung von immer wiederkehrenden Parametern durch Kürzel und Ziffern erfolgte, die repräsentativ für das jeweilige Kriterium standen. Sobald es sich um eine „Ja / Nein“ Entscheidung handelte, wurde an dieser Stelle entsprechend eine „1“ für Ja und eine „0“ für Nein vermerkt.

Die Datenauswertung erfolgte mit Hilfe des statistischen Auswertungsprogramms Statistical Package for Social Sciences der Softwarefirma IBM®, Version 24 für Windows (SPSS, Chicago, IL., USA). Mittelwerte, Standardfehler der Mittelwerte, Varianz, Spannweiten (Range), Mediane und Standardabweichungen wurden ermittelt.

Ergebnisse wurden in Diagrammen mittels des Programmes Microsoft Office Excel® 2016 dargestellt.

Das Gesamtüberleben und das Progressionsfreie Überleben wurden mit der Kaplan-Meier-Methode ausgewertet und dargestellt (Log-rank-Test). Bei diesem Verfahren werden zensierte Überlebenszeiten angewendet, was bedeutet, dass die Überlebenszeit der Patienten in der Analyse zensiert wird, wenn das zu untersuchende Ereignis, nämlich Progress oder Tod, bis zu einem definierten Stichtag, in dieser Arbeit das Studienende, nicht eintritt.

Der Chi-Quadrat-Test (χ^2) wurde herangezogen um die Korrelationen zwischen Untergruppen zu überprüfen. Multivariate Analysen wurden mit der Cox-Regression durchgeführt, um prognostische Faktoren festzustellen und Risiken zu ermessen. p -Werte $< 0,05$ wurden als statistisch signifikant betrachtet, p -Werte $< 0,1$ wurden als marginal signifikant klassifiziert.

3 Ergebnisse

3.1 Alters- und Geschlechterverteilung der Patienten

3.1.1 Geschlechterverteilung der Patienten

Von den 252 in der Studie eingeschlossenen Patienten waren 145 männlichen und 107 weiblichen Geschlechts (siehe Abbildung 6). Das entspricht einer Verteilung von 57,5 % Männern und 42,5 % Frauen bei einem Verhältnis von männlich zu weiblich 1,4 : 1.

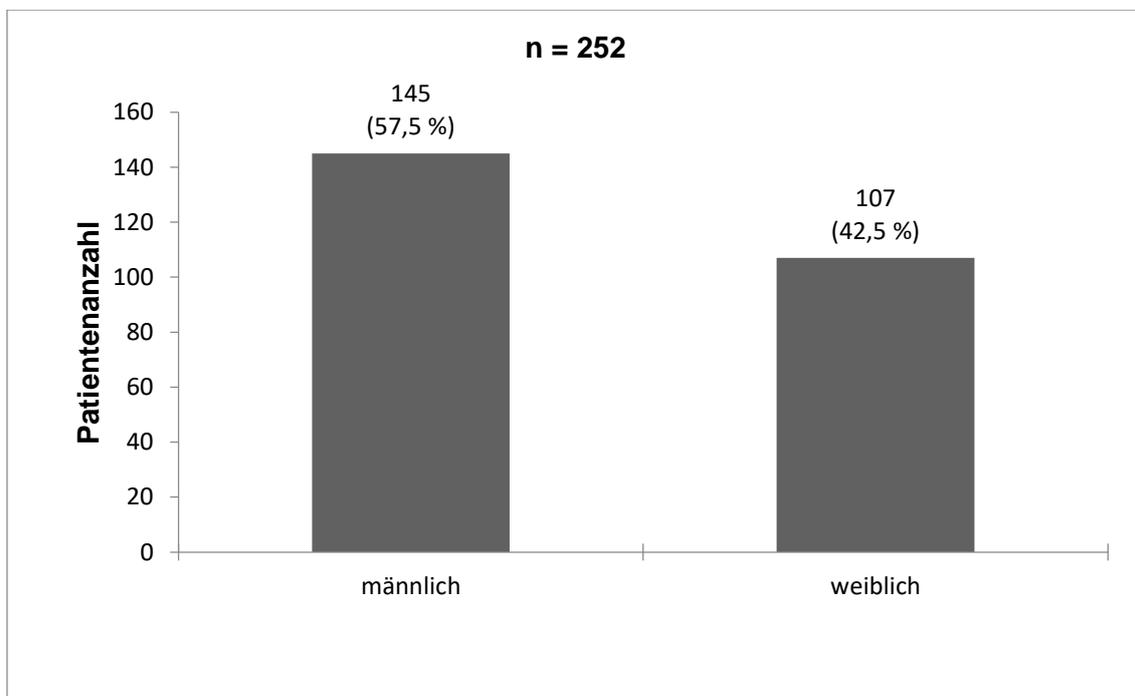


Abbildung 6: Geschlechterverteilung des Patientenkollektivs

3.1.2 Altersverteilung der Patienten

Die Altersangaben beziehen sich auf den Zeitpunkt der Erstdiagnosestellung (siehe Abbildung 7). Zwei Patienten (0,8 %) erkrankten in der Altersgruppe 30 - 39 Jahre, 21 Patienten (8,3 %) befanden sich im Alterszeitraum zwischen 40 - 49 Jahren, 57 Patienten (22,6 %) waren 50 - 59 Jahre alt, 82 Patienten (32,5 %) befanden sich in der Altersspanne 60 - 69 Jahre, 71 Patienten (28,2 %) erkrankten im Altersbereich zwischen 70 - 79, 17 Patienten (6,7 %) waren in der Altersklasse 80 - 89 und zwei Patienten (0,8 %) erkrankten zwischen 90 - 99 Jahren.

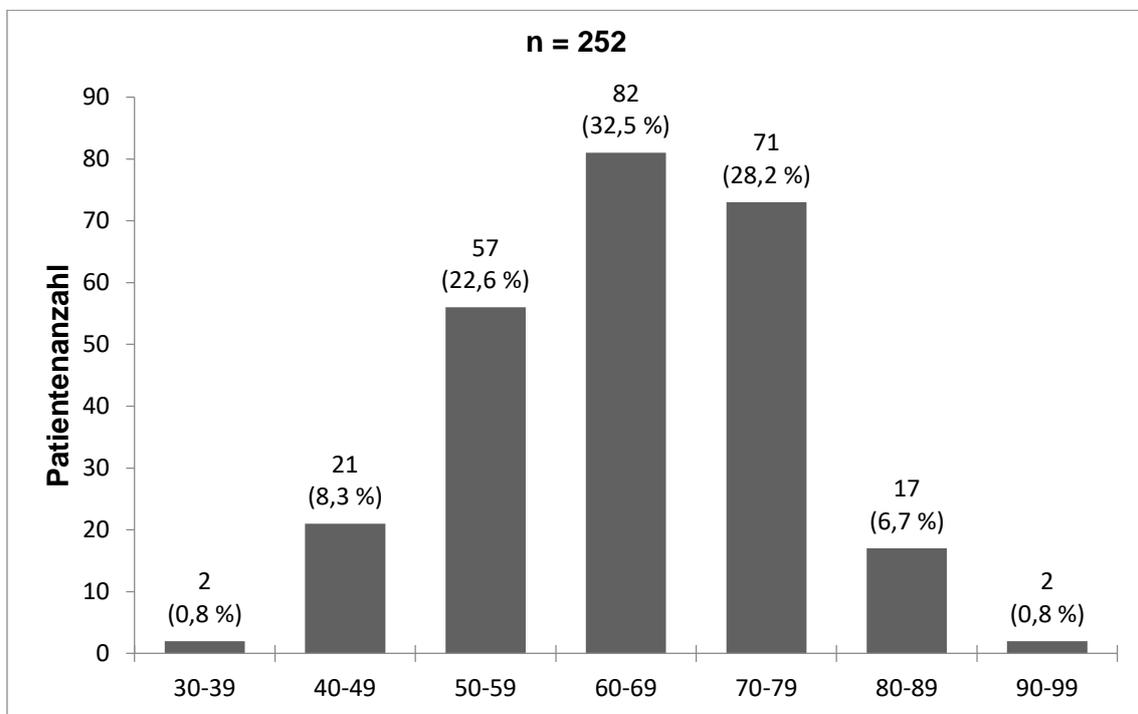


Abbildung 7: Altersverteilung der Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose

Den größten Anteil der CCC-Patienten, nämlich 83,3 %, bilden Patienten, die zwischen dem 50. und 80. Lebensjahr erkrankten.

Das Durchschnittsalter an einem CCC zu erkranken liegt bei 64 Jahren (Range 37 - 92 Jahre) bei einer Standardabweichung von 10,6 Jahren. Der Median liegt bei 66 Jahren. Der Median liegt bei männlichen Patienten bei 66 Jahren und bei weiblichen Patienten bei 65 Jahren, wie im folgenden Boxplot (Abbildung 8) zu sehen ist.

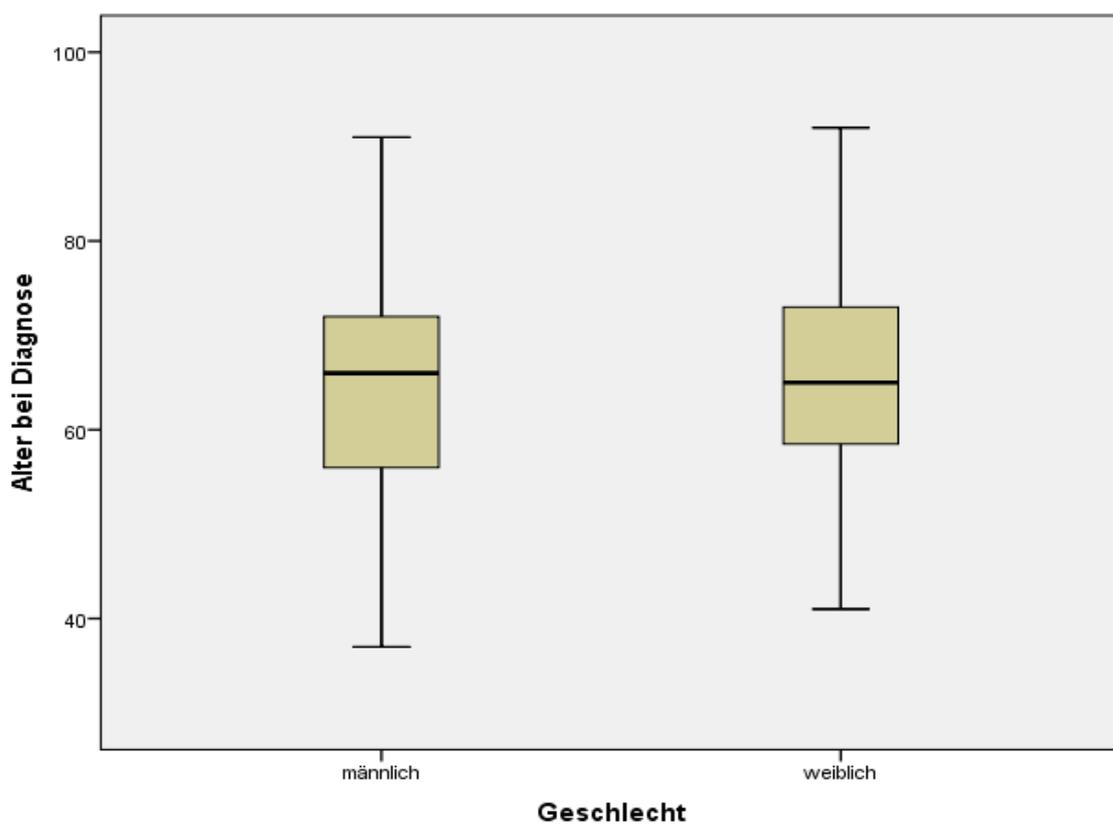


Abbildung 8: Median des Alters bei Diagnose

3.2 Risikofaktoren

3.2.1 Der Body Mass Index

Die Angaben bezüglich der Körpergröße und des Gewichtes, aus denen sich der Body Mass Index (BMI) berechnen lässt, fehlten bei der Anamnese bei 74 Patienten. Somit konnten BMI-Werte bei 178 Patienten berechnet werden. Die Verteilung der Patienten gemäß eines BMI < 25 , ≥ 25 und > 30 wird in Abbildung 9 dargestellt.

81 Patienten (45,5 %) hatten einen physiologischen BMI-Wert von $< 25 \text{ kg/m}^2$, 68 Patienten (38,2 %) einen erhöhten Wert $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ und 29 Patienten (16,3 %) einen extrem pathologisch erhöhten Wert von $> 30 \text{ kg/m}^2$.

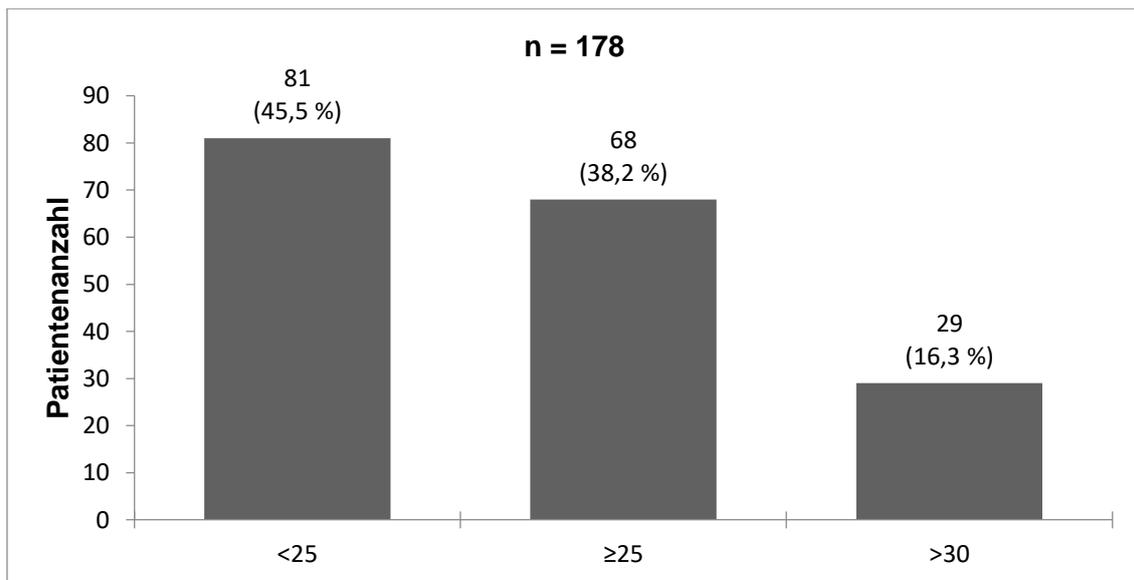


Abbildung 9: Verteilung der Patienten nach dem Body Mass Index (BMI = kg/m^2)

Der Mittelwert des Body Mass Index der Patienten betrug $25,9 \text{ kg/m}^2$ (Range: $17 - 53,4 \text{ kg/m}^2$, Standardabweichung: $5,2 \text{ kg/m}^2$) und der Median lag bei $25,1 \text{ kg/m}^2$ (Abbildung 10).

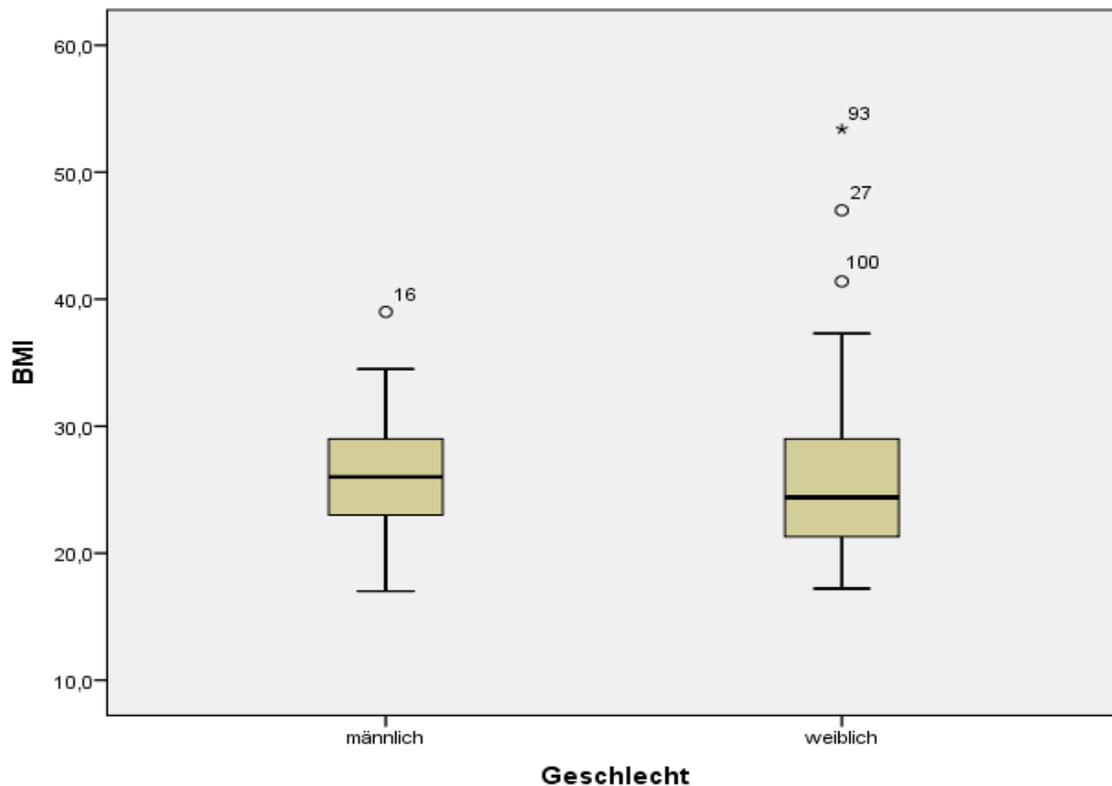


Abbildung 10: Median der BMI-Werte

54,5 % der Patienten ($n = 97$), also über die Hälfte der 178 Patienten, hatten einen zu hohen Body Mass Index, d.h. Werte ≥ 25 oder > 30 . Später sollen Aussagen über den Einfluss des BMI auf den Krankheitsverlauf gemacht werden.

3.2.2 Der Alkoholkonsum

Anhand der Arztbriefe und des Pflegeprotokolls wurden retrospektiv Angaben der Patienten über ihren Alkoholkonsum gesammelt.

Von 170 Patienten fehlten in der Auswertung der Anamnesebögen die Angaben bezüglich des Alkoholkonsums, so dass sich Abbildung 11 auf eine Anzahl von 82 Patienten bezieht.

31 Patienten (37,8 %) machten Angaben dazu Alkohol zu trinken, 11 Patienten (13,4 %) tranken in der Vergangenheit Alkohol und 40 Patienten (48,8 %) verneinten Alkohol zu konsumieren.

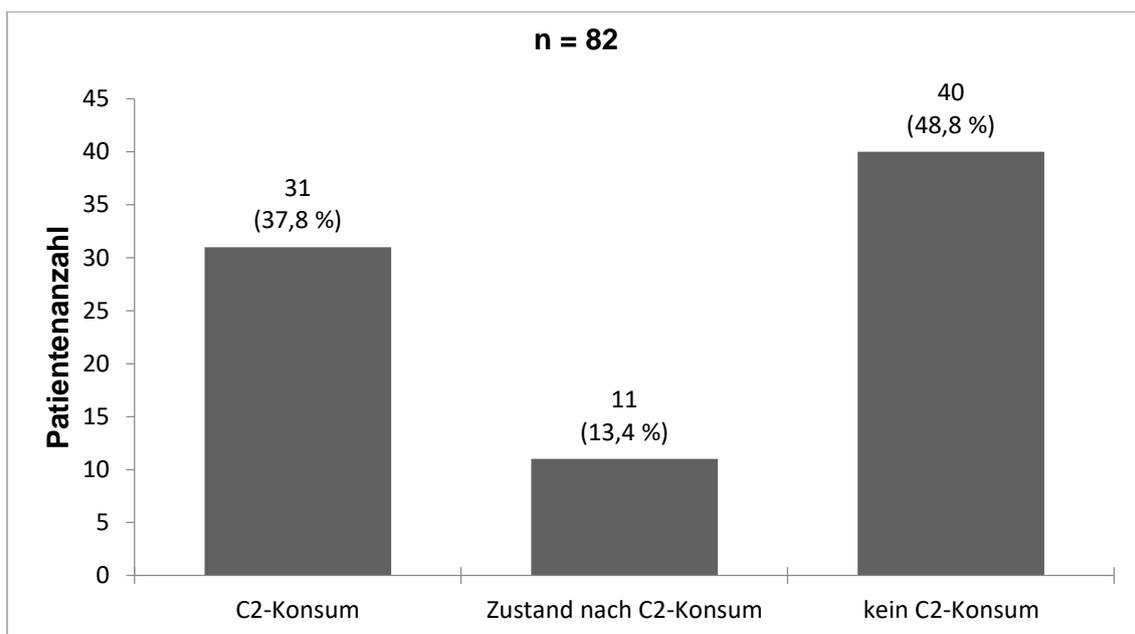


Abbildung 11: Patientenangaben zum Alkoholkonsum bei der Anamnese

3.2.3 Der Nikotinkonsum

Es fehlten bei der Anamnese von 152 Patienten die Angaben ihren Nikotinkonsum betreffend. Somit bezieht sich Abbildung 12 auf ein Kollektiv von 100 Patienten, über die es diesbezüglich Informationen gab.

16 Patienten (16 %) bejahten die Frage, ob sie rauchen würden, 28 Patienten (28 %) gaben an in der Vergangenheit geraucht zu haben und 56 Patienten (56 %) verneinten Tabak zu konsumieren.

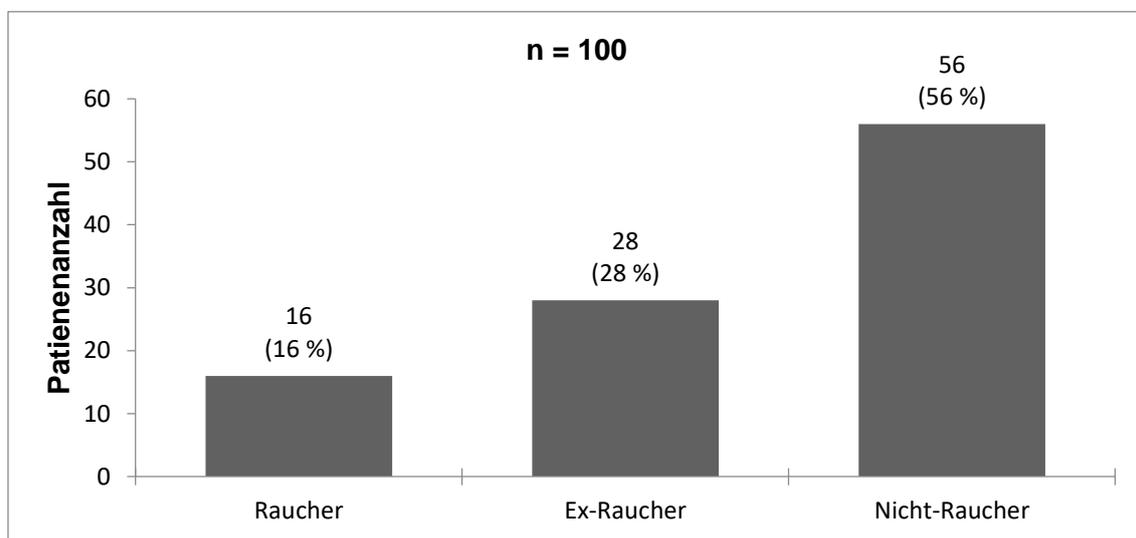


Abbildung 12: Nikotinkonsum der Patienten bei Anamneseerhebung

3.2.4 Weitere Risikofaktoren

Neben dem BMI und dem Alkohol- und Nikotinkonsum werden hier als weitere Risikofaktoren der Diabetes mellitus und die arterielle Hypertonie, also die Volkskrankheiten Zucker und Bluthochdruck, angeführt. Von den 252 CCC-Patienten litten 61 Patienten (24,2 %) an einem Diabetes mellitus Typ I oder II und 121 Patienten (48,0 %) an einem erhöhten Blutdruck, wie den Anamnesebögen zu entnehmen war.

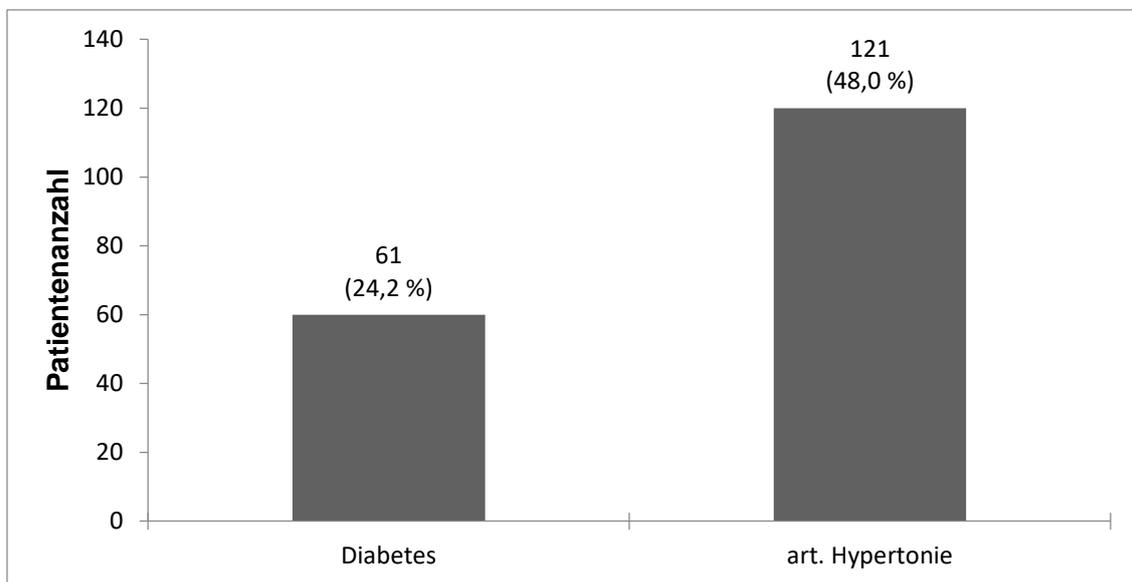


Abbildung 13: weitere Risikofaktoren bei CCC-Patienten

3.3 Zusätzliche Lebererkrankungen

Von den 252 CCC-Patienten hatten 33 Patienten (13,1 %) eine Leberzirrhose, 4 Patienten (1,6 %) eine PSC, 12 Patienten (4,8 %) eine Steatosis hepatis und 15 Patienten (5,9 %) eine Hepatitis B- und/ oder C-Infektionskrankheit (siehe Abbildung 14).

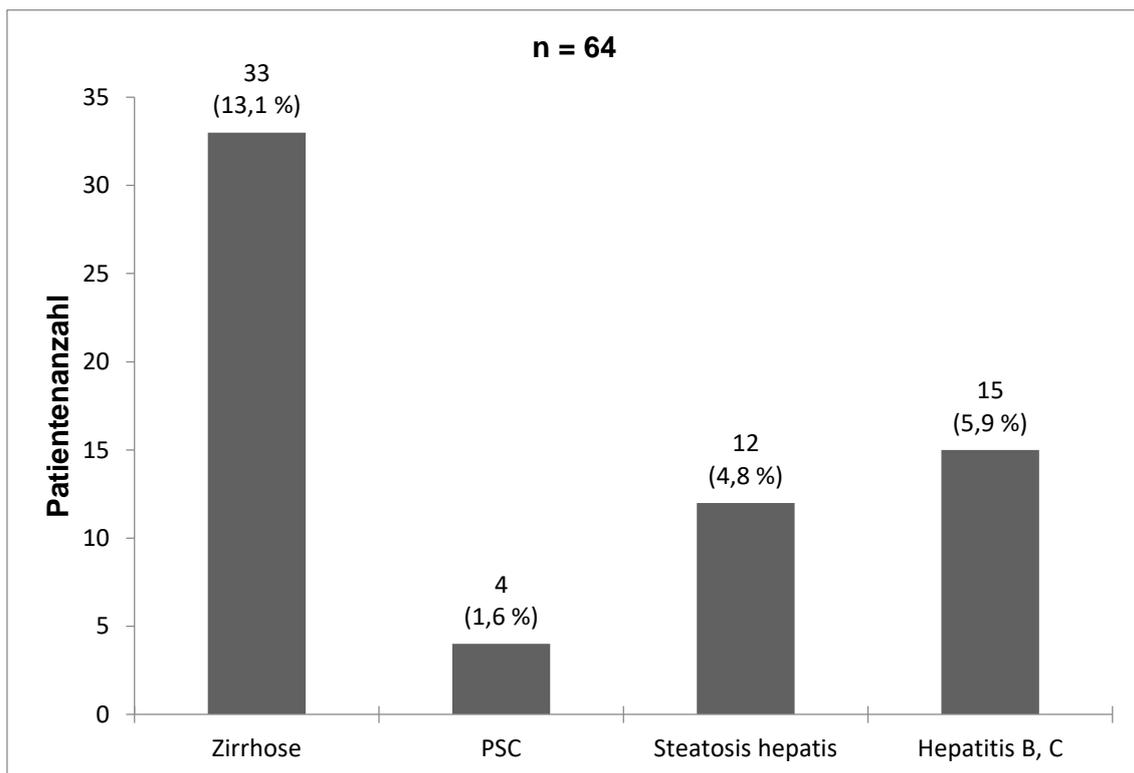


Abbildung 14: zusätzliche Lebererkrankungen bei Patienten mit CCC

3.4 Lokalisation des Tumors

Bei 150 Patienten (59,5 %) befand sich das CCC intrahepatisch, bei 86 Patienten (34,1 %) extrahepatisch, bei einem Patienten (0,4 %) befand es sich sowohl intra- als auch extrahepatisch und 15 Patienten (6,0 %) litten an einem sogenannten CCC / HCC-Mischtumor, einer Kombination aus Gallenwegs- und Leberzellkarzinom (siehe Abbildung 15).

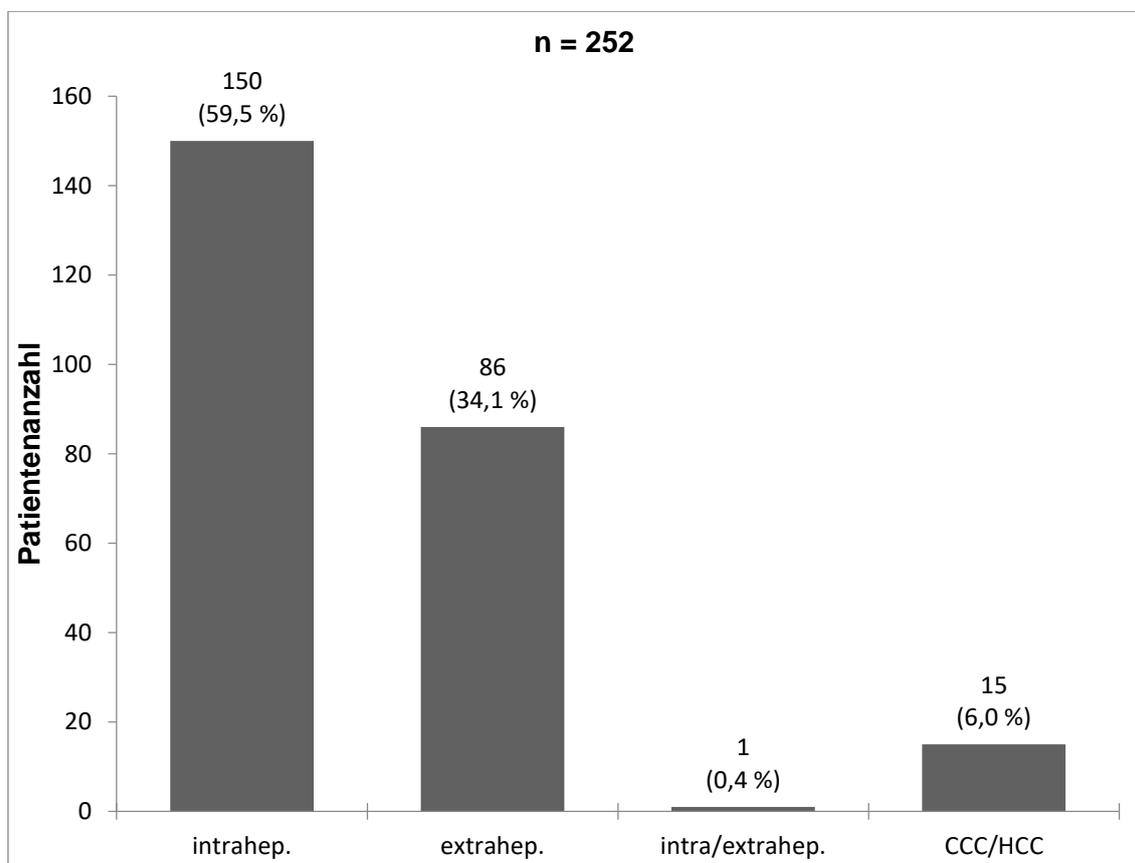


Abbildung 15: Lokalisation des Tumors

3.5 Sonderform Klatskin-Tumor

Der Klatskin-Tumor ist ein extrahepatisches Gallenwegskarzinom, das an der Gabelung der beiden Gallengänge Ductus hepaticus dexter und sinister lokalisiert ist, und ist eine Sonderform des CCC. Die Einteilung dieses Tumors erfolgt nach Bismuth-Corlette in vier Stadien I – IV (siehe Tabelle 2).

168 Patienten hatten eine andere Form des CCC, so dass sich Abbildung 16 auf 84 Patienten mit einem Klatskin-Tumor bezieht.

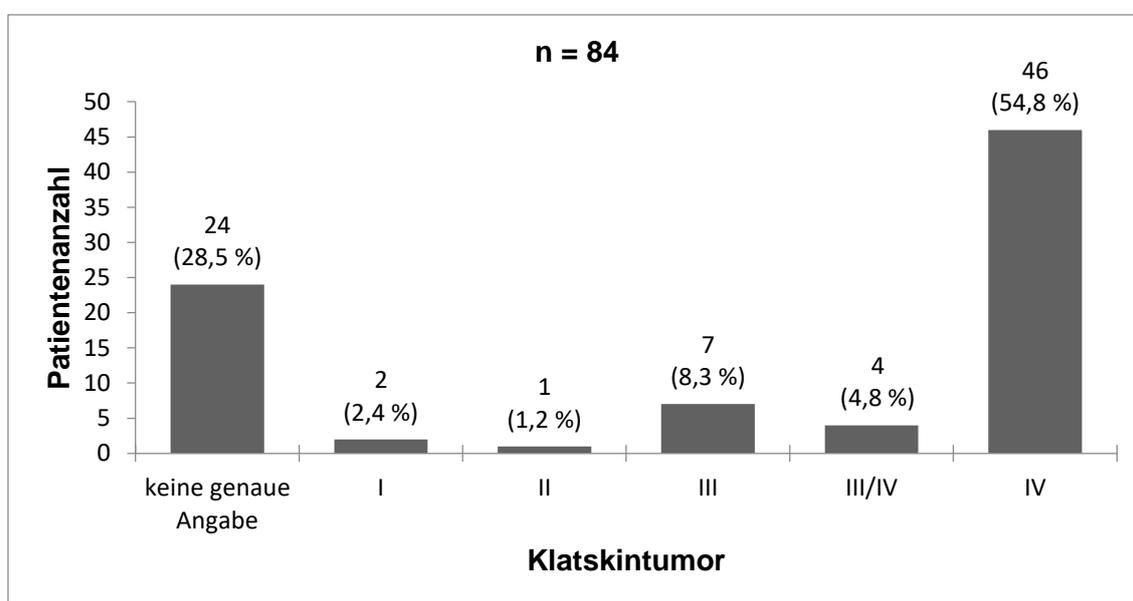


Abbildung 16: Verteilung der Patienten mit Klatskin-Tumor

Bei 24 Patienten (28,5 %) wurde in den vorliegenden Dokumenten keine genaue Angabe bezüglich der Einteilung des Klatskin-Tumors vorgenommen. Im Patientenkollektiv lag bei 2 Patienten (2,4 %) ein Stadium I vor, bei einem Patienten (1,2 %) Stadium II, bei 7 Patienten (8,3 %) Stadium III vor. Bei 4 Patienten (4,8 %) ließ sich keine eindeutige Einteilung in eines der vier Stadien vornehmen, sie hatten eine Mischform aus den Stadien III und IV. Bei 46 Patienten (54,8 %) wurde der Klatskin-Tumor Stadium IV zugeteilt.

3.6 Das Tumorstadium

Um das Tumorstadium einzuteilen bedient man sich der TNM-Klassifikation, wobei T (Tumor) für die Tumorgröße und seine Infiltration, N (Lymphknoten) für den Lymphknotenbefall und M (Metastasierung) für das Vorliegen von Fernmetastasen stehen.

Von den 252 am CCC erkrankten Patienten lag von 116 Patienten die Angabe bezüglich des T vor; von 102 Patienten bezüglich des N; von 252 Patienten bezüglich des M (vergleiche Tabelle 4).

Tabelle 4: TNM-Klassifikation bei CCC-Patienten

| TNM-Klassifikation | Patientenzahl n | Patienten in % |
|---------------------------------|------------------------|-----------------------|
| Tumorgröße/-infiltration | | |
| T1 | 9 | 7,8 |
| T1a | 1 | 0,9 |
| T1b | 3 | 2,6 |
| T2 | 31 | 26,7 |
| T2a | 2 | 1,7 |
| T2b | 7 | 6,0 |
| T3 | 39 | 33,6 |
| T4 | 24 | 20,7 |
| Lymphknotenbefall | | |
| N0 | 53 | 52,0 |
| N1 | 44 | 43,1 |
| N2 | 4 | 3,9 |
| N3 | 1 | 1,0 |
| Fernmetastasen | | |
| M0 | 132 | 52,1 |
| M1 | 120 | 47,9 |

3.7 Die Tumordifferenzierung

Das Grading G gibt den Differenzierungsgrad des Krebsgewebes an und wird durch die UICC in vier Grade (G1 - G4) eingeteilt. Von 160 Patienten fehlten die Tumordifferenzierungsangaben in der elektronischen Berichterstattung. Somit bilden 92 Patienten das Patientenkollektiv der nachfolgenden Abbildung 17.

6 Patienten (6,5 %) hatten gut differenziertes Tumorgewebe (G1), bei 3 Patienten (3,3 %) war das Gewebe gut bis mäßig differenziert (G1 / 2), 57 Patienten (62 %) hatten einen Tumor mit mäßiger Differenzierung (G2), 5 Patienten (5,4 %) hatten mäßig bis wenig differenziertes Tumorgewebe (G2 / 3) und bei 21 Patienten (22,8 %) wurde wenig differenziertes Gewebe (G3) nachgewiesen.

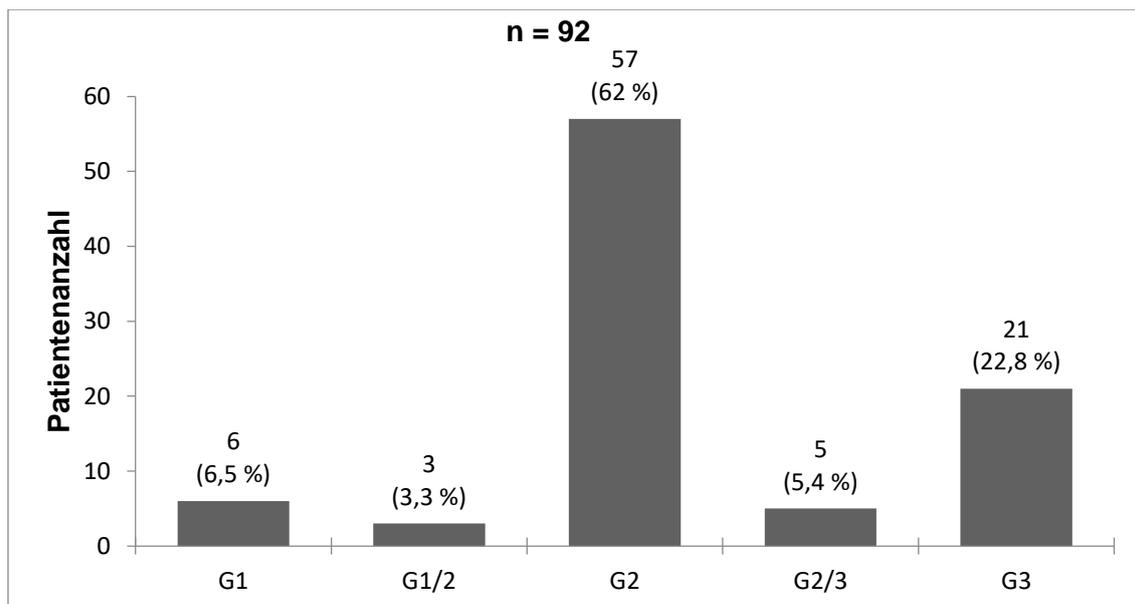


Abbildung 17: Tumordifferenzierung (Grading G) nach UICC

3.8 Die Symptome

Der Großteil der am CCC erkrankten Patienten wies im Laufe der Behandlung verschiedene Symptome auf. Eines der am häufigsten aufgetretenen Ereignisse war der Ikterus der Skleren und der Haut mit 97 betroffenen Patienten (38,5 %), gefolgt vom Abdominalschmerz mit 72 betroffenen Patienten (28,6 %) und dem Gewichtsverlust mit 61 Betroffenen (24,2 %). Tabelle 4 liefert eine Übersicht über alle in den Arztbriefen genannten Symptome. 25 Patienten (9,9 %) gaben weitere als die speziell in Tabelle 5 aufgelisteten Symptome an, wie beispielsweise Dyspnoe, Rückenschmerzen oder Singultus.

Tabelle 5: Symptome der CCC-Patienten

| Symptome | Patientenanzahl n | Patienten in % (von n=252) |
|-------------------------------|--------------------------|-----------------------------------|
| Abdominalschmerz | 72 | 28,6 |
| Appetitlosigkeit | 40 | 15,9 |
| Erbrechen | 31 | 12,3 |
| Fieber | 39 | 15,5 |
| Gewichtsverlust | 61 | 24,2 |
| Gewichtszunahme | 5 | 1,9 |
| Ikterus (Haut/Skleren) | 97 | 38,5 |
| Nachtschweiß | 12 | 4,8 |
| Ödeme | 23 | 9,1 |
| Pruritus | 32 | 12,7 |
| Schüttelfrost | 20 | 7,9 |
| Stuhl- / Urinveränderungen | 54 | 21,4 |
| Übelkeit | 36 | 14,3 |
| Völlegefühl | 10 | 3,9 |
| sonstige Symptome | 25 | 9,9 |

Der Gewichtsverlust der Patienten bewegte sich in einem Bereich zwischen zwei bis 30 kg. Wohingegen lediglich fünf bis sechs Kilogramm bei den betroffenen Patienten an Gewichtszunahme vermerkt waren.

An dieser Stelle ist zu erwähnen, dass 81 Patienten (32,1 %) an einem Aszites litten, worunter man eine pathologische Ansammlung von Wasser in der Peritonealhöhle versteht, umgangssprachlich als Bauchwasser bezeichnet.

Einige der oben aufgezeigten Symptome treten auch bei Aszites auf, wie zum Beispiel die Gewichtszunahme.

Eine Cholestase trat im Laufe der Behandlung bei 119 Patienten (47,2 %) auf. Unter Cholestase versteht man den Rückstau der Gallenflüssigkeiten innerhalb der Gallengänge. Als Symptome treten hier der Ikterus und sehr häufig begleitende Übelkeit mit Erbrechen auf.

Bei 26 Patienten (10,3 %) wurde eine Cholezystolithiasis festgestellt, was per definitionem ein Vorhandensein von Konkrementen in der Gallenblase ist. Sieben Patienten (2,8 %) wiesen Konkreme in den Gallenwegen auf, was als Choledocholithiasis bezeichnet wird. Einer der Patienten (0,4 %) hatte sowohl Konkreme in der Gallenblase als auch in den Gallenwegen.

74 Patienten (29,4 %) litten an einer Cholangitis, einer Entzündung der Gallenwege, die oftmals durch eine Abflussbehinderung, beispielsweise durch eine Choledocholithiasis, der Gallenflüssigkeiten entsteht. Bei sieben Patienten (9,5%) lag eine sklerosierende, bei drei Patienten (4,0 %) eine rezidivierende und bei jeweils einem Patienten eine eitrige (1,4 %) beziehungsweise eine chronische (1,4 %) Cholangitis vor. Von 62 Patienten (83,8 %) mit einer Cholangitis wurde keine genaue Angabe zur Art der diagnostizierten Cholangitis vermerkt.

3.9 Metastasen

Während der ärztlichen Behandlung wiesen 132 Patienten (52,1 %) keine Metastasen auf. Bei 120 der insgesamt 252 Patienten (47,9 %) ließen sich Metastasen nachweisen. Der Großteil der Metastasen befiel Organe wie die Leber (9,5 %), die Lunge (1,2 %), das Peritoneum (10,0 %) und die Lymphknoten (6,0 %). Jedoch traten Metastasen nicht nur solitär in diesen zumeist betroffenen Organen auf, sondern auch in vielen anderen Organen in Kombination mit diesen (21,2 %), was Tabelle 6 darstellen soll. Es sind Doppelnennungen in der Tabelle möglich.

Tabelle 6: Verteilung der Metastasen

| Lokalisation der Metastasen | Patientenanzahl n | Patienten in % |
|------------------------------------|--------------------------|-----------------------|
| Lymphknoten | 15 | 6,0 |
| Lymphknoten + weitere Metastase(n) | 29 | 11,6 |
| Lunge | 3 | 1,2 |
| Lunge + weitere Metastase(n) | 4 | 1,6 |
| Leber | 24 | 9,5 |
| Leber + weitere Metastase(n) | 19 | 7,6 |
| Peritoneum | 25 | 10,0 |
| Peritoneum + weitere Metastase(n) | 1 | 0,4 |
| keine Metastasen | 132 | 52,1 |

3.10 Laborparameter

Tabelle 7 liefert einen Überblick über die aus den Laborbefunden erhobenen Laborparameter: Laktat-Dehydrogenase (LDH), Bilirubin, Gamma-Glutamyl-Transferase (GGT), alkalische Phosphatase (AP) und Carbohydate-Antigen 19-9 (CA 19-9).

Erfasst wurden Werte, die in Anlehnung an in der Literatur bereits beschriebenen cut-off-Werte den Normbereich des entsprechenden Blutwertes überschritten; für LDH liegt dieser bei 135 - 225 U/l, für Bilirubin bei 0,2 - 1,1 mg/dl, für GGT bei <40 U/l, für AP bei 35 - 129 U/l und für den Tumormarker CA 19-9 bei <37 U/ml.

Nicht veränderte Blutwerte hatten für die LDH 152 Patienten (60,3 %), für das Bilirubin 94 Patienten (39,3 %), für die GGT 23 Patienten (9,1 %), für die AP 55 Patienten (21,8 %) und für den Tumormarker CA 19-9 142 Patienten (56,3 %).

Lediglich bei 12 Patienten (4,8 %) wurden keine veränderten Blutwerte bei einem der oben genannten aussagekräftigen Laborparameter gemessen.

Tabelle 7: veränderte Laborparameter der Patienten bei Erstdiagnose

| | LDH (U/l) | Bilirubin (mg/dl) | GGT (U/l) | AP (U/l) | CA 19-9 (U/ml) |
|--|----------------------|------------------------------|----------------------|---------------------|---------------------------|
| Mittelwert | 475,8 | 8,6 | 780,7 | 587,7 | 31293,0 |
| Median | 348,0 | 6,4 | 573,0 | 372,0 | 1720,5 |
| Standardabweichung | 449,8 | 7,9 | 844,0 | 1211,9 | 118130,5 |
| Minimum | 251,0 | 1,2 | 58,0 | 89,0 | 39,0 |
| Maximum | 3577,0 | 42,3 | 8614,0 | 15056,0 | 1052148,0 |
| Patientenanzahl n (% von n=252) | 100 (39,7%) | 158 (62,7 %) | 229 (90,9%) | 197 (78,2%) | 110 (43,7%) |

3.10.1 LDH

Die Laktat-Dehydrogenase findet als Hämolyseparameter und als unspezifischer Tumormarker Verwendung. Der Normbereich für LDH liegt bei 135 - 225 U/l. Bei 152 Patienten (60,3 %) ergab die Blutuntersuchung einen Wert ≤ 225 U/l, 100 Patienten (39,7 %) wiesen einen über 225 U/l erhöhten LDH-Spiegel auf (siehe Tabelle 8).

Tabelle 8: Verteilung der Patienten anhand des LDH-Wertes bei einem cut-off-Wert von 225 U/l

| LDH | Patientenanzahl n | Patienten in % (von n=252) |
|----------------|--------------------------|-----------------------------------|
| ≤ 225 U/l | 152 | 60,3 |
| > 225 U/l | 100 | 39,7 |

Von diesen 100 Patienten, bei denen ein erhöhter LDH-Spiegel ermittelt wurde, lag der LDH-Wert bei 76 Patienten (76,0 %) unter oder genau bei dem cut-off-Wert von 450 U/l. Bei 24 Patienten (24,0 %) ließ sich ein über 450 U/l erhöhter Wert im Blut nachweisen (siehe Tabelle 9).

Tabelle 9: Verteilung der Patienten anhand der LDH bei einem cut-off-Wert von 450 U/l

| LDH | Patientenanzahl n | Patienten in % (von n=100) |
|-------------|--------------------------|-----------------------------------|
| 226-450 U/l | 76 | 76 |
| > 450 U/l | 24 | 24 |

3.10.2 Bilirubin

Dem Bilirubin als Abbauprodukt des Hämoglobins, dem roten Blutfarbstoff, wird große Bedeutung beigemessen, wenn es um die Beurteilung der Leber- und Gallenfunktion geht. Der Normbereich des Bilirubins liegt bei 0,2 - 1,1 mg/dl.

Wie in Tabelle 7 dargestellt, ließ sich in den Blutproben von 158 Patienten (62,7 %) ein erhöhter Bilirubin-Wert messen. 94 Patienten (37,3 %) wiesen einen Bilirubin-Wert auf, der sich im physiologischen Bereich befand.

3.10.3 GGT

Für die Gamma-Glutamyl-Transferase, die an Stoffwechselprozessen im Körper beteiligt ist und zum größten Teil aus den Gallengängen der Leber stammt, gilt ein gemessener Blutserumwert von <40 U/l als physiologisch.

229 Patienten (90,9 %) hatten während ihres Aufenthalts am UKT einen erhöhten GGT-Wert (siehe Tabelle 7), wohingegen 23 Patienten (9,1 %) einen im Normbereich liegenden Blutwert für die Transferase aufwiesen.

3.10.4 AP

Die alkalischen Phosphatasen sind eine Gruppe von Enzymen, die dazu befähigt sind Phosphorsäuremonoester zu spalten. Im Rahmen der Diagnostik von Krankheiten der Leber, Gallenwege und Knochen ist die Bestimmung der AP indiziert. Der Normbereich liegt bei 35 - 129 U/l.

Bei 197 Patienten (78,2 %) war im Blutserum ein erhöhter Wert der AP nachzuweisen, 55 Patienten (21,8 %) hatten keine erhöhten AP-Werte.

3.10.5 CA 19-9

Das Glykoprotein CA 19-9 (Carbohydrate-Antigen 19-9) dient in der Onkologie als Tumormarker und hat einen festgelegten Normbereich von <37 U/ml.

Wie Tabelle 7 aufzeigt, hatten von den 252 Patienten der Studie 110 (43,7 %) einen höheren CA 19-9-Wert als 37 U/ml und 142 Patienten (56,3 %) einen sich im Normbereich befindlichen Wert.

3.11 Therapie

3.11.1 Operationen

Eine palliative oder kurative Operation wurde bei 131 Patienten (52,0 %) durchgeführt.

Bei 32 Patienten (24,43 %) erfolgte eine Cholezystektomie, 13 Patienten (9,92 %) erhielten eine Whipple-Operation, bei zwei Patienten (1,53 %) wurden die extrahepatischen Gallenwege reseziert und eine Hemihepatektomie wurde bei 19 Patienten (14,5 %) durchgeführt. Bei den restlichen 65 (49,6 %) der 131 Patienten, die operiert wurden, erfolgten diverse Kombinationen aus den bisher genannten und weiteren Operationen.

Bei 121 Patienten (48,0 %) erfolgte keine Operation.

Von den 131 Patienten, bei denen eine Operation durchgeführt wurde, wurde bei 55 Patienten (42,0 %) R0, bei 23 Patienten (17,5 %) R1 und bei 2 Patienten (1,5 %) R2 reseziert, wie in Abbildung 18 dargestellt wird. Von 51 Patienten (39,0 %) war keine Angabe bezüglich des Resektionsstatus in den Akten vermerkt (siehe auch Tabelle 3). Bei 62 Patienten (47,3 %) trat nach der operativen Tumorentfernung ein Lokalrezidiv auf.

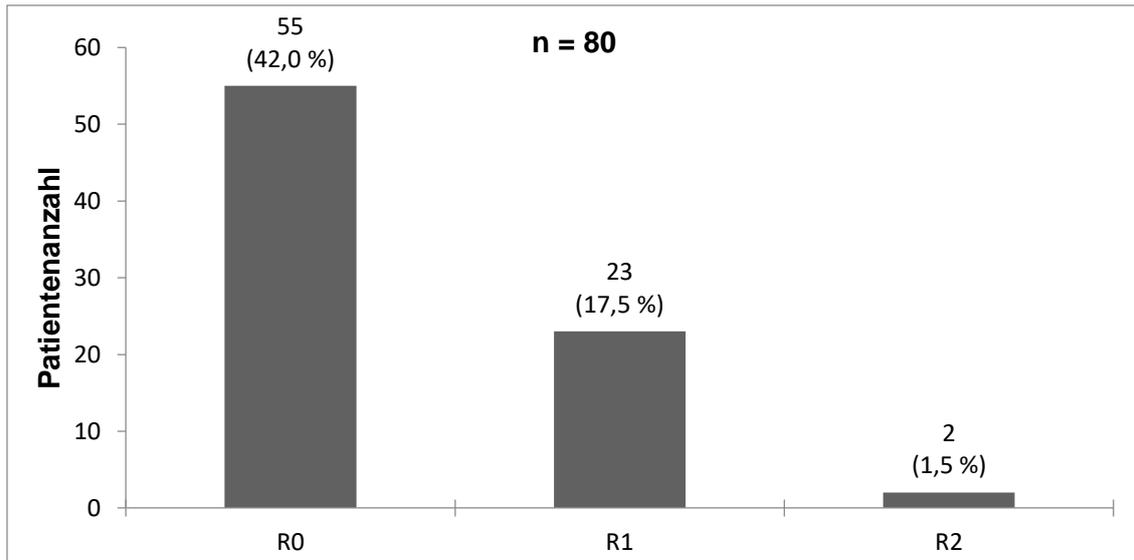


Abbildung 18: Verteilung des Resektionsstatus R bei den operierten Patienten

Um den Abfluss der Gallensäuren zu gewährleisten wurde im Laufe der Behandlung bei 110 Patienten (43,65 %) ein Stent beziehungsweise eine Drainage eingesetzt, wohingegen 142 Patienten (56,35 %) keinen Stent / keine Drainage erhielten. Hierbei wurde bei 64 Patienten (58,2 %) ein Stent aus Kunststoff (Pigtail, Yamakawa) und bei 17 Patienten (15,5 %) ein Stent aus Metall (Wallstent) verwendet. Bei 29 Patienten (26,4 %), die drainiert wurden, fehlte eine genaue Materialangabe bezüglich des Stents / der Drainage.

3.11.2 Chemotherapien

3.11.2.1 Erstlinientherapie

Eine palliative Erstlinien-Chemotherapie wurde bei 115 (45,63 %) von den insgesamt 252 Patienten der Studie durchgeführt, wie Tabelle 10 veranschaulicht.

Tabelle 10: Chemotherapeutika bei Erstlinientherapie

| Erstlinientherapie | Patientenanzahl n | Patienten in % |
|---------------------------------|--------------------------|-----------------------|
| Gemcitabin | 20 | 17,4 |
| Gemcitabin / Platin | 39 | 33,9 |
| Gemcitabin / Capecitabin | 27 | 23,5 |
| Cisplatin / Capecitabine | 5 | 4,3 |
| Cisplatin / Adriamycin | 1 | 0,9 |
| Capecitabine | 7 | 6,0 |
| Capecitabine / Platin | 8 | 6,9 |
| Capecitabine / Irinotecan | 1 | 0,9 |
| Sorafenib | 2 | 1,7 |
| FOLFIRINOX | 1 | 0,9 |
| Rituximab | 1 | 0,9 |
| Carboplatin / Taxol | 1 | 0,9 |
| 5-Fluorouracil | 1 | 0,9 |
| 25/50 Cytochemia vs. Placebo | 1 | 0,9 |

Die meisten Patienten (n = 86 \pm 75 %) erhielten als Chemotherapeutikum Gemcitabin oder Gemcitabin in Kombination mit Cisplatin oder Capecitabine.

26 Patienten waren Teilnehmer der PiCCA-Studie, einer randomisierten klinischen Phase-II-Studie, bei der Gemcitabin / Cisplatin + Panitumumab verabreicht werden. Sie sind in Tabelle 10 bei der Gemcitabin/ Platin-Gruppe eingeschlossen.

Bei 137 der 252 Patienten (54,37 %) der Studie wurde von einer Chemotherapie abgesehen.

3.11.2.2 Zweitlinientherapie

Eine palliative Zweitlinien-Chemotherapie erhielten noch 47 (40,87 %) von den anfänglich 115 mit einer Erstlinien-Chemotherapie behandelten Patienten (siehe Tabelle 11).

Tabelle 11: Chemotherapeutika bei Zweitlinientherapie

| Zweitlinientherapie | Patientenanzahl n | Patienten in % |
|----------------------------|--------------------------|-----------------------|
| Gemcitabin | 10 | 21,28 |
| Gemcitabin / Cisplatin | 2 | 4,25 |
| Gemcitabin / Capecitabine | 8 | 17,02 |
| Capecitabine | 2 | 4,25 |
| Capecitabine / Oxaliplatin | 12 | 25,53 |
| Oxaliplatin | 2 | 4,25 |
| FOLFOX | 9 | 19,15 |
| Erlotinib | 1 | 2,13 |
| Erlotinib / Avastin | 1 | 2,13 |

Auch das Chemotherapieprotokoll der Zweitlinientherapie enthielt bei dem Großteil der Patienten ($n = 20 \hat{=} 43 \%$) Gemcitabine oder Gemcitabine in Kombination mit Cisplatin oder Capecitabine.

3.11.2.3 Dritt- bis Achtlinientherapie

Eine Drittlinien-Chemotherapie wurde 20 (42,55 %) von den 47 eine Zweitlinientherapie erhaltenen Patienten verabreicht.

Eine Viertlinientherapie erhielten 6 (30,0 %) von den 20 Drittlinienchemotherapie verabreichten Patienten.

Von den sechs Patienten, die noch eine Chemotherapie in vierter Linie erhielten, wurde bei zwei Patienten (33,33 %) eine Fünftlinientherapie durchgeführt.

Eine Sechst- / Siebt- und Achtlinien-Chemotherapie erhielten von den zwei Fünftlinientherapie-Patienten noch jeweils zwei Patienten (jeweils 100 %).

Abbildung 19 soll einen Überblick über die Anzahl der Patienten geben, bei denen ein Chemotherapeutikum verabreicht wurde. Bezugspunkt für die Prozentangaben ist hier die Gesamtzahl der Patienten, die sich einer chemotherapeutischen Behandlung unterzogen haben.

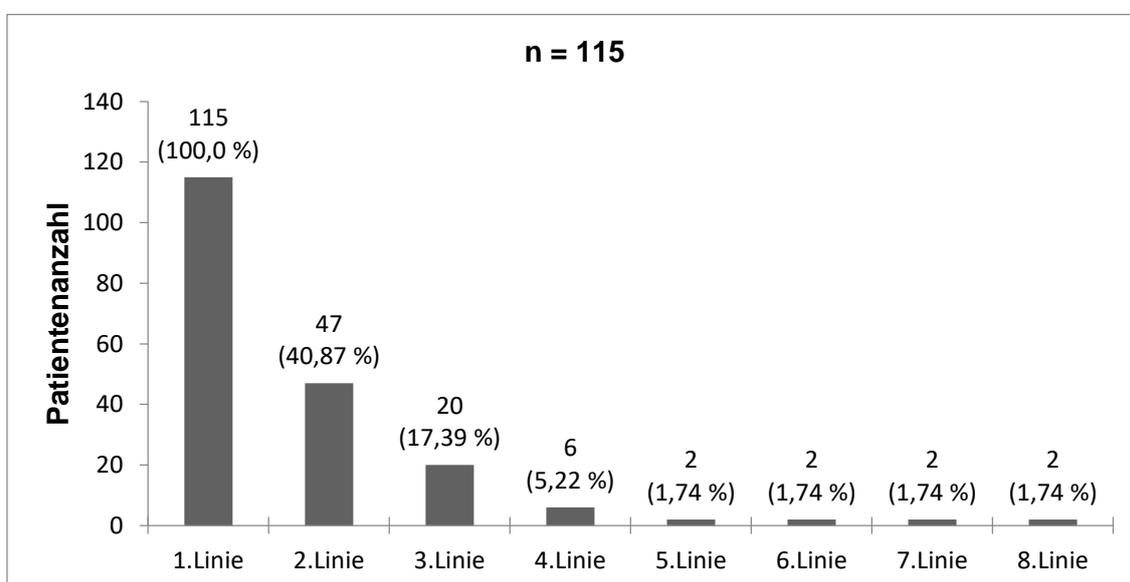


Abbildung 19: Erst- bis Achtlinien-Chemotherapien bei Patienten mit CCC

3.11.3 weitere Therapien

Neben den Operationen und chemotherapeutischen Behandlungen, wurden bei 15 Patienten weitere andersartige Therapien durchgeführt. Drei Patienten erhielten eine TACE (transarterielle Chemoembolisation), vier Patienten wurden im Laufe der Behandlung des CCC bestrahlt, bei weiteren vier Patienten wurde eine RFA angewandt, drei Patienten erhielten eine Radiochemotherapie und ein Patient wurde photodynamisch therapiert (Reaktion von Licht und lichtaktivierbarer Substanz mit im Gewebe befindlichem Sauerstoff).

3.12 Überlebensanalysen

Von den 252 Patienten, die zwischen 2002 und 2012 an einem CCC erkrankten, starben im Verlauf der Behandlung 70 Patienten (27,8 %). Von 182 Patienten (72,2 %) war ein aktueller Eintrag in den elektronischen Akten des UKT bezüglich eines Erscheinens der Patienten vermerkt.

Bei der Analyse von Überlebenszeitdaten wird das Kaplan-Meier-Verfahren benutzt. Es können Überlebensraten und die mediane Überlebenszeit angegeben werden. Mit Hilfe des Log-rank-Tests kann man die Überlebenszeiten von zwei Gruppen in einer univariaten Regressionsanalyse miteinander vergleichen. Für multivariable Modelle verwendet man die Cox-Regression. Das Hazard Ratio als deskriptives Maß für den Unterschied von Überlebenszeiten wird erläutert.

3.12.1 Das Gesamtüberleben

Die untenstehende Kaplan-Meier-Überlebenskurve zeigt das Gesamtüberleben (Overall Survival) des Kollektivs ($n = 252$) in Monaten (siehe Abbildung 20). Das OS ist definiert als die Zeitspanne vom Diagnosedatum bis zum Tod oder follow-up der Patienten. Zensiert bedeutet, dass das Ereignis nicht eingetreten ist, also die Patienten nicht verstorben sind. 70 Patienten unseres Kollektivs sind gestorben. Das durchschnittliche Gesamtüberleben aller Patienten betrug 17,6 Monate ($SD = 24,2$), die mediane Überlebenszeit lag bei 10,0 Monaten.

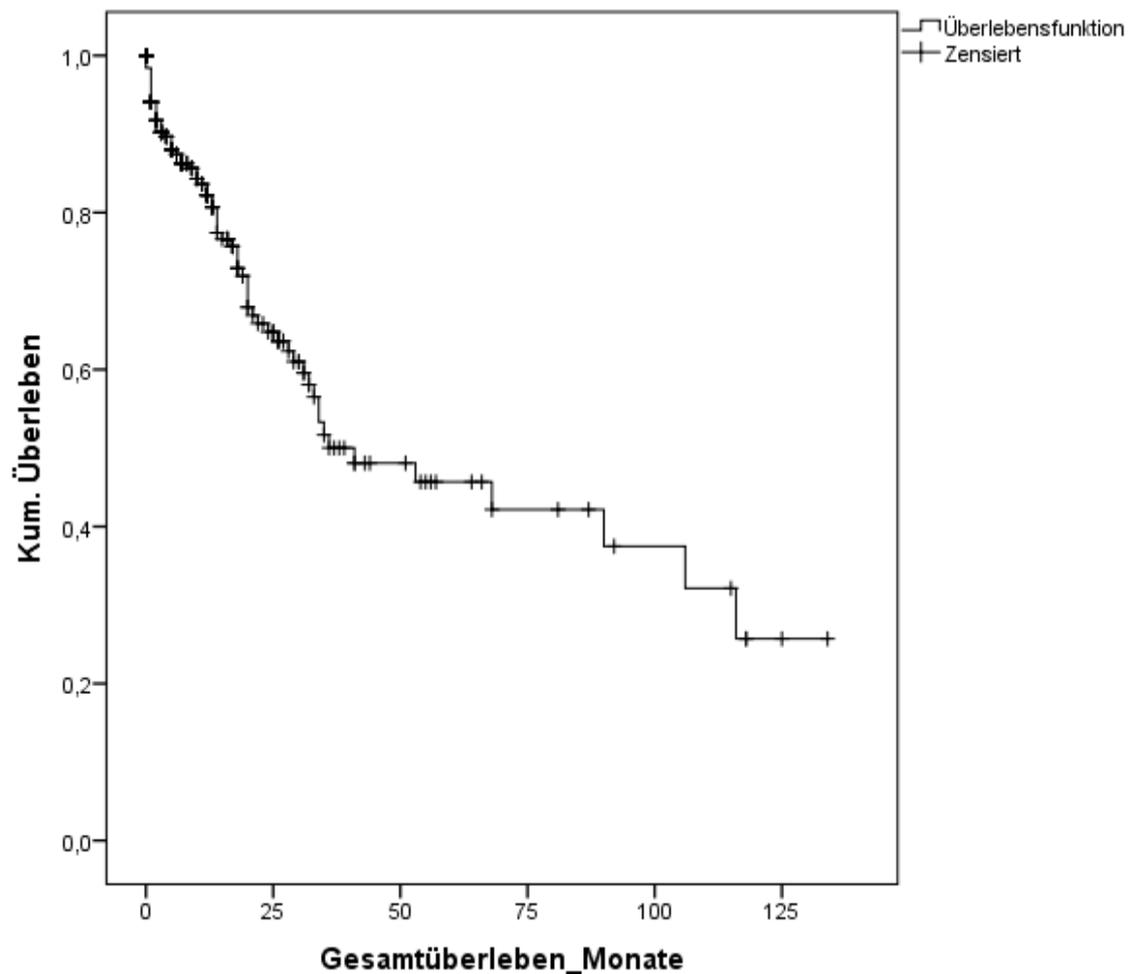


Abbildung 20: Gesamtüberleben des Gesamtkollektivs

Die Kaplan-Meier-Kurve zeigt das OS des Kollektivs ($n = 252$) in Bezug auf das Geschlecht (siehe Abbildung 21).

Das mittlere Überleben lag bei Männern ($n = 145$) bei 18,0 Monaten mit einer SD von 24,9; das mediane Überleben bei 11,0 Monaten.

Das mittlere Überleben von Frauen ($n = 107$) lag bei 16,9 Monaten mit einer SD von 23,3; das mediane Überleben bei 10,0 Monaten.

Mit $\chi^2(1) = 0,273$ und $p = 0,601$ zeigt sich kein signifikanter Einfluss des Geschlechts auf das OS.

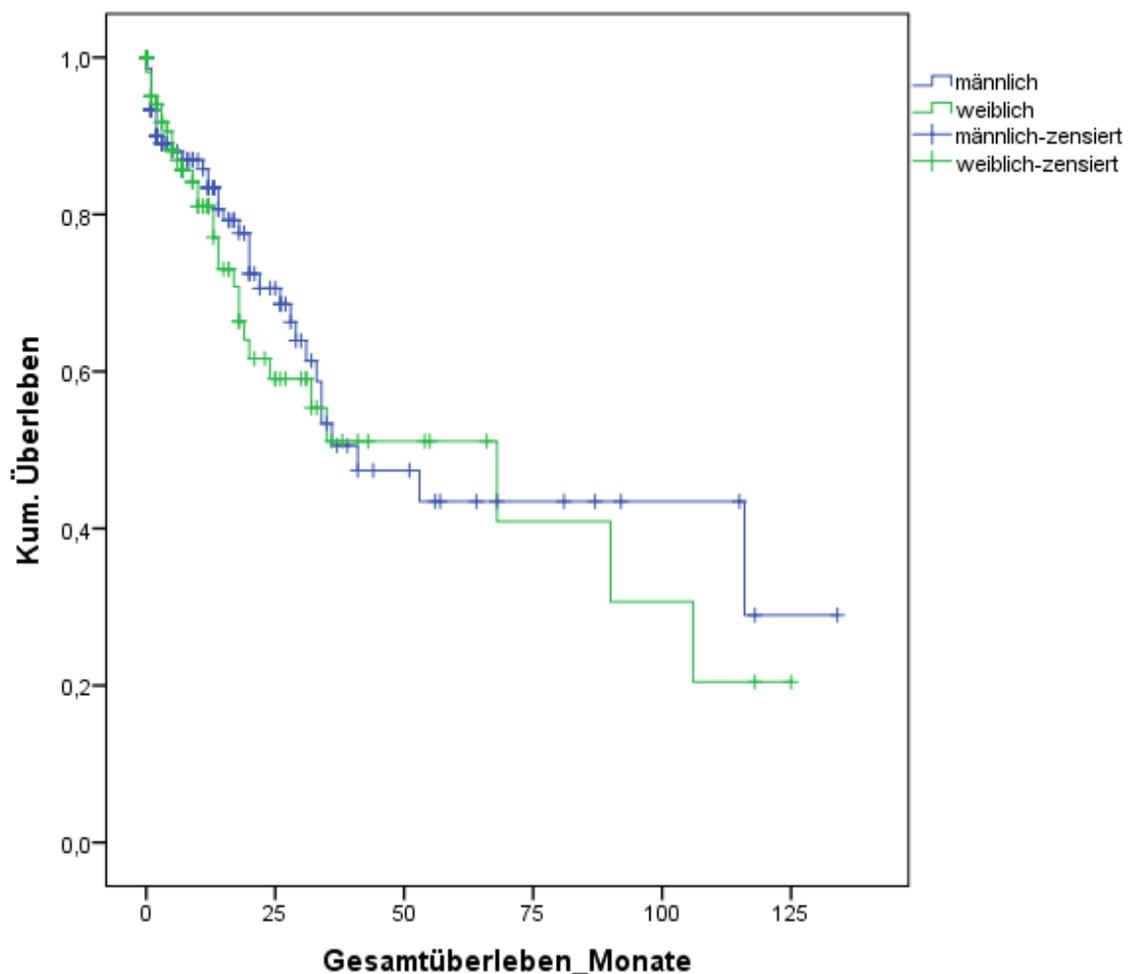


Abbildung 21: Gesamtüberleben abhängig vom Geschlecht

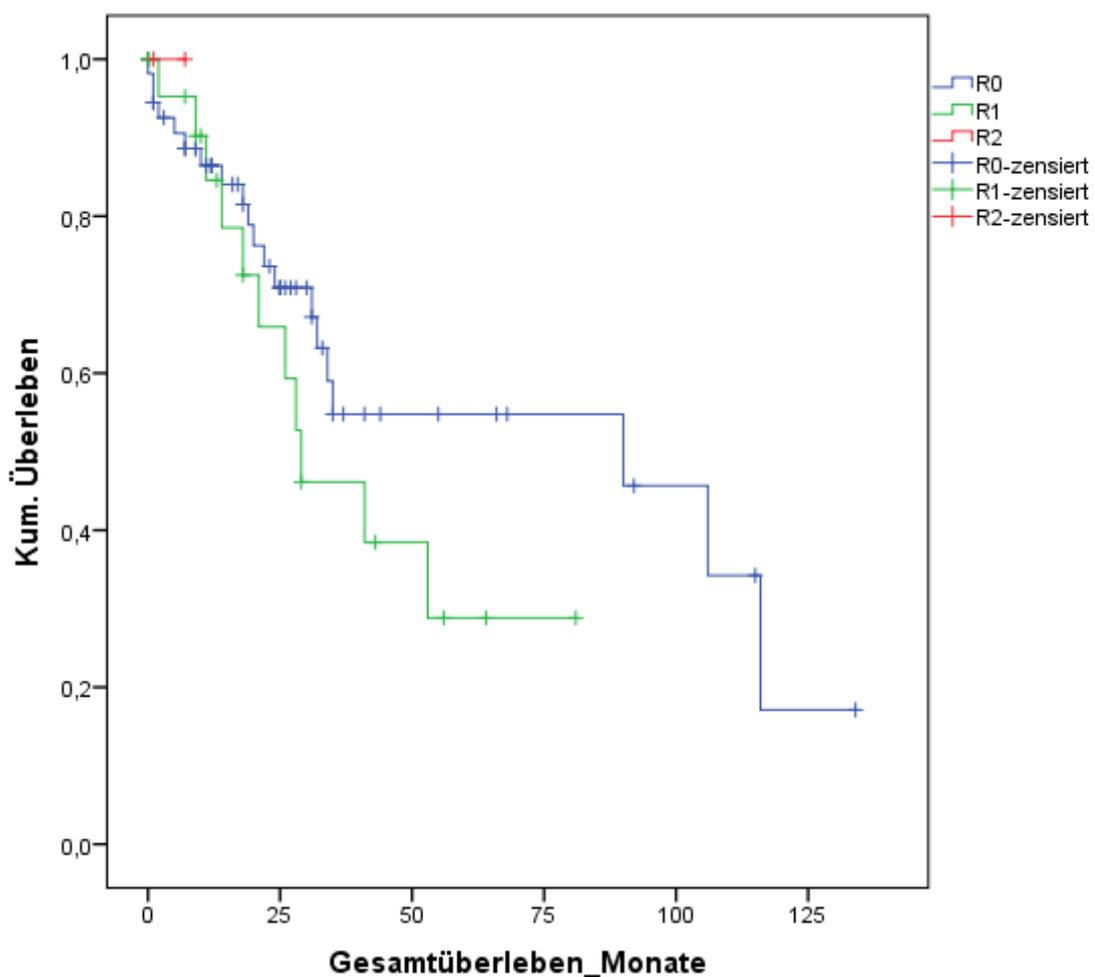
Die Kaplan-Meier-Kurve (siehe Abbildung 22) zeigt das Gesamtüberleben in Bezug auf den Resektionsstatus (n = 80).

Die 55 R0-Patienten hatten ein durchschnittliches OS von 30,6 Monaten (SD = 32,0); das mediane OS lag bei 23,0 Monaten.

Die 23 R1-Patienten hatten ein durchschnittliches OS von 25,3 Monaten (SD = 21,8); das mediane OS lag bei 18,0 Monaten.

Die 2 R2-Patienten hatten ein durchschnittliches OS von 4,0 Monaten (SD = 4,2); das mediane OS lag bei 4,0 Monaten.

Mit $\chi^2(2) = 1,684$ und $p = 0,431$ ergibt sich kein signifikanter Einfluss der Resektionsstatus auf das OS.



In der Kaplan-Meier-Kurve (siehe Abbildung 23) sieht man das OS bezüglich der LDH-Werte (n = 252).

152 Patienten hatten keine erhöhten LDH-Blutwerte. Bei dieser Gruppe lag das durchschnittliche OS bei 18,2 Monaten (SD = 24,6); das mediane OS bei 11,0 Monaten.

100 Patienten hatten erhöhte LDH-Spiegel. Bei dieser Gruppe lag das durchschnittliche OS bei 16,6 Monaten (SD = 23,8); das mediane OS lag bei 9,0 Monaten.

Der Log-rank-Test gibt mit $\chi^2(1) = 7,169$ und einem p -Wert von 0,007 einen hoch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gesamtüberleben an. Es wurde gezeigt, dass erhöhte LDH-Werte mit einem kürzeren Gesamtüberleben korrelieren.

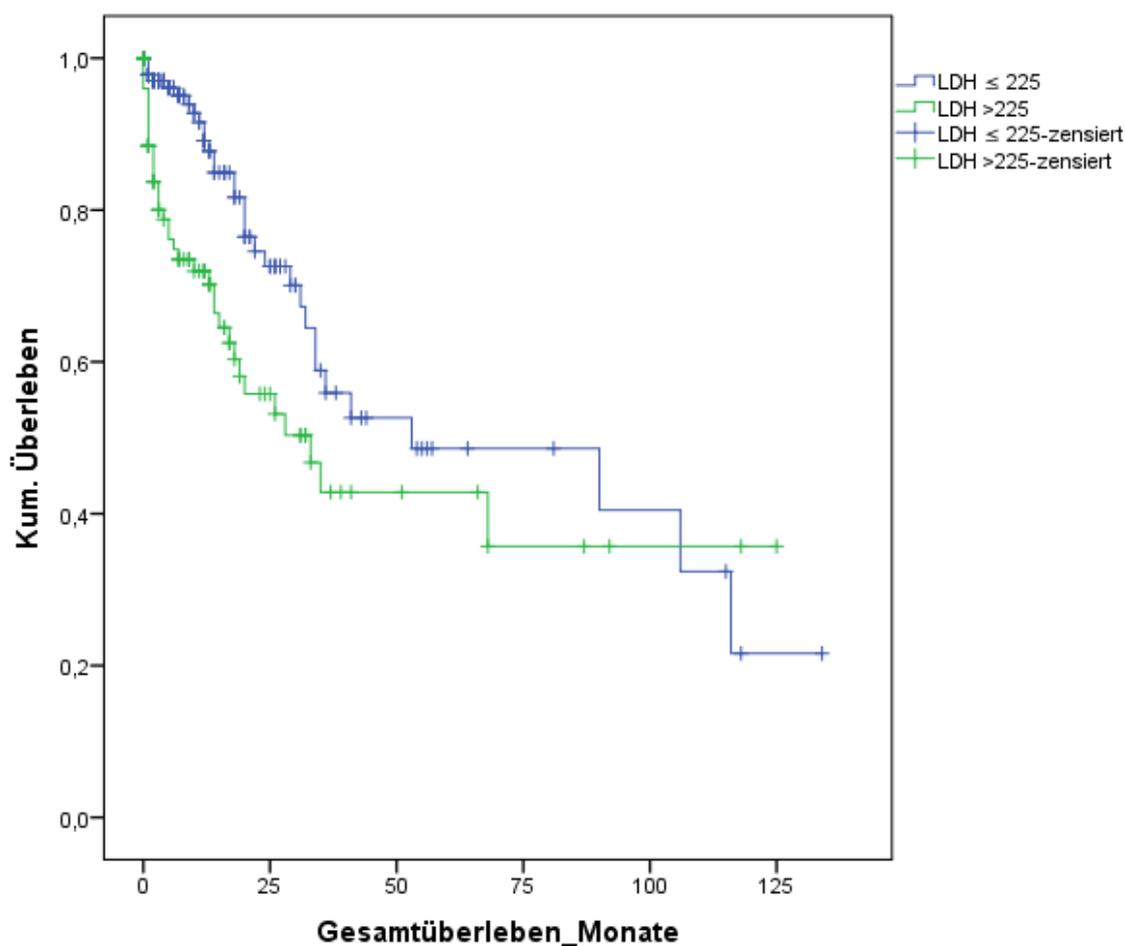


Abbildung 23: Gesamtüberleben abhängig vom LDH-Wert

Die Kaplan-Meier-Kurve (siehe Abbildung 24) zeigt das OS in Bezug auf den BMI (n = 178).

Bei 81 Patienten war ein im Normalbereich liegender BMI zu berechnen. Das durchschnittliche OS lag in dieser Gruppe bei 20,6 Monaten (SD = 28,1); das mediane OS bei 12,0 Monaten.

Bei 97 Patienten lag ein erhöhter BMI vor. Das OS dieser Gruppe lag bei 20,1 Monaten (SD = 27,0); das mediane Gesamtüberleben bei 11,0 Monaten.

Der Log-rank-Test ergibt keinen signifikanten Unterschied für diese beiden Gruppen in Bezug auf das OS, $\chi^2(1) = 0,290$, $p = 0,590$.

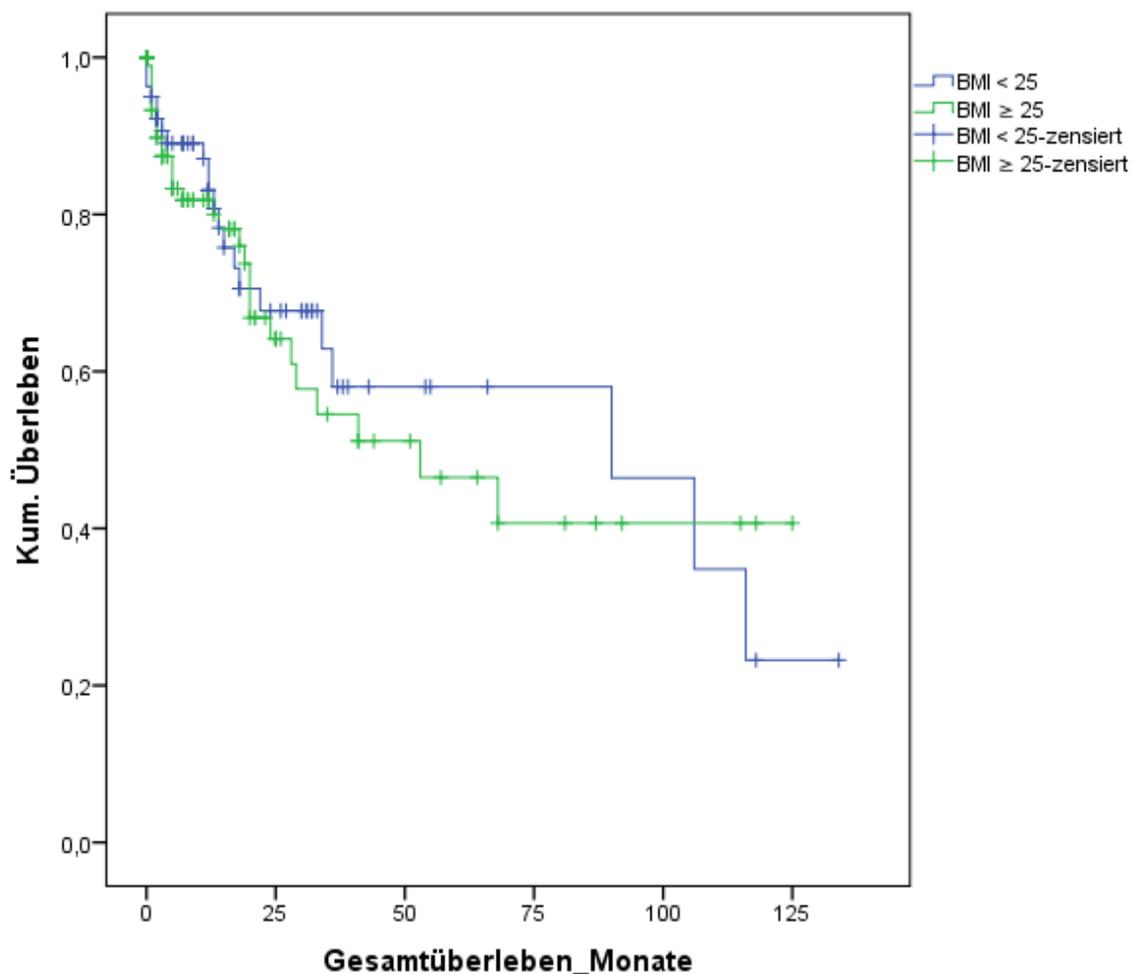


Abbildung 24: Gesamtüberleben abhängig vom BMI

Die Kaplan-Meier-Kurve (siehe Abbildung 25) zeigt das Gesamtüberleben in Bezug auf die spezifische Lokalisation des CCC (n = 236).

Bei 150 Patienten befand sich der Tumor intrahepatisch. Deren durchschnittliches OS betrug 14,2 Monate (SD = 17,6); das mediane OS betrug 8,0 Monate.

Bei 86 Patienten befand sich das Karzinom extrahepatisch. Deren durchschnittliches OS betrug 24,9 Monate (SD = 32,9); das mediane OS betrug 12,0 Monate.

Der Chi-Quadrat-Test ergibt einen marginal signifikanten Unterschied zwischen den Gesamtüberleben der beiden Kohorten ($\chi^2(1) = 3,555$, $p = 0,059$). Patienten mit einem extrahepatischen CCC überlebten länger als Patienten mit einem intrahepatisch lokalisierten Gallengangstumor.

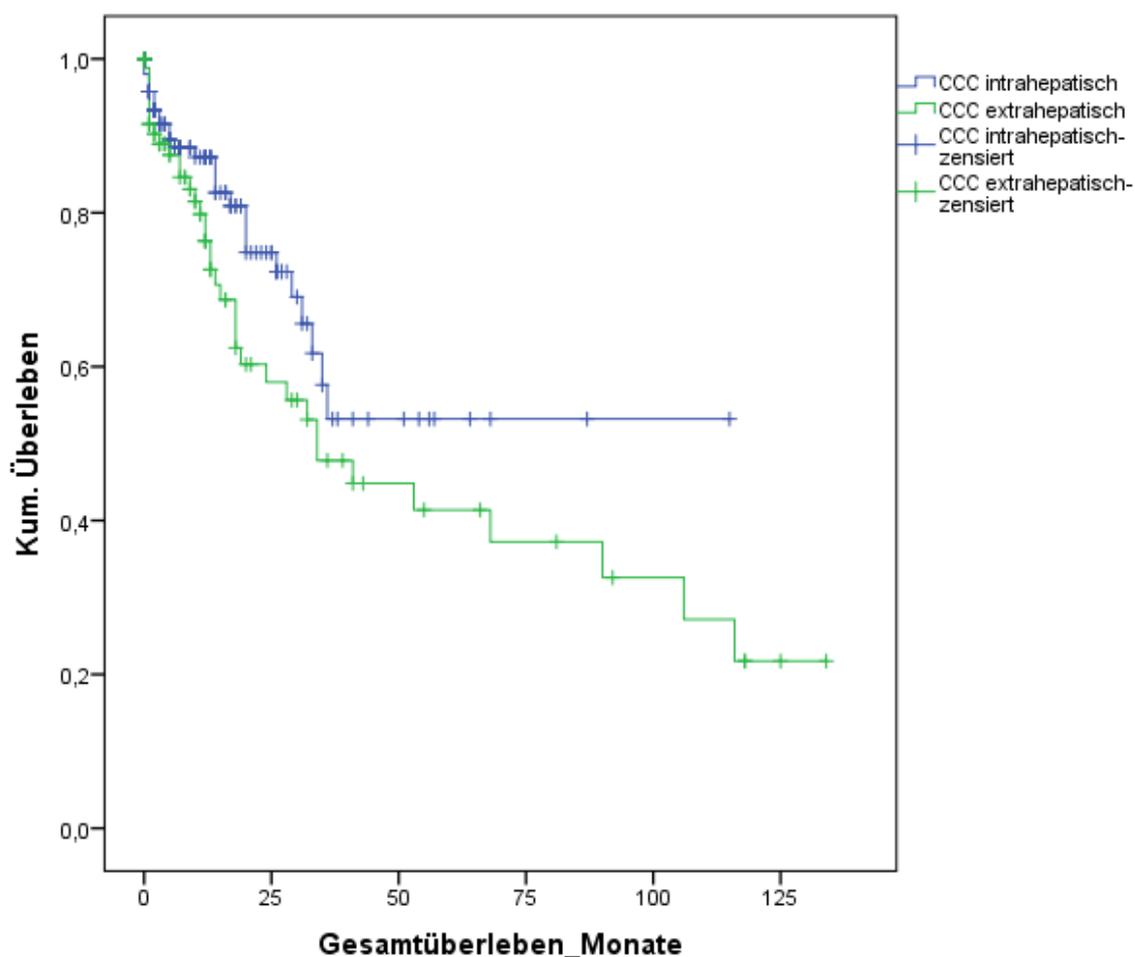


Abbildung 25: Gesamtüberleben abhängig von der Lokalisation des CCC

Die Kaplan-Meier-Kurve (siehe Abbildung 26) zeigt das OS bezüglich des Bilirubins (n = 252).

Bei 94 Patienten lag ein im physiologischen Bereich befindlicher Bilirubin-Wert vor. Das durchschnittliche OS dieser Gruppe lag bei 19,0 Monaten (SD = 24,9); das mediane OS lag bei 12,0 Monaten.

Bei 158 Patienten lag ein erhöhter Bilirubin-Wert im Blut vor. Das durchschnittliche OS dieser Gruppe betrug 16,7 Monate (SD = 23,8); das mediane OS 9,0 Monate.

Der Log-rank-Test gibt einen hoch signifikanten Unterschied im Gesamtüberleben dieser beiden Gruppen an, $p = 0,001$ und $\chi^2(1) = 10,305$. Lag ein erhöhter Bilirubin-Wert vor, starben mehr Patienten.

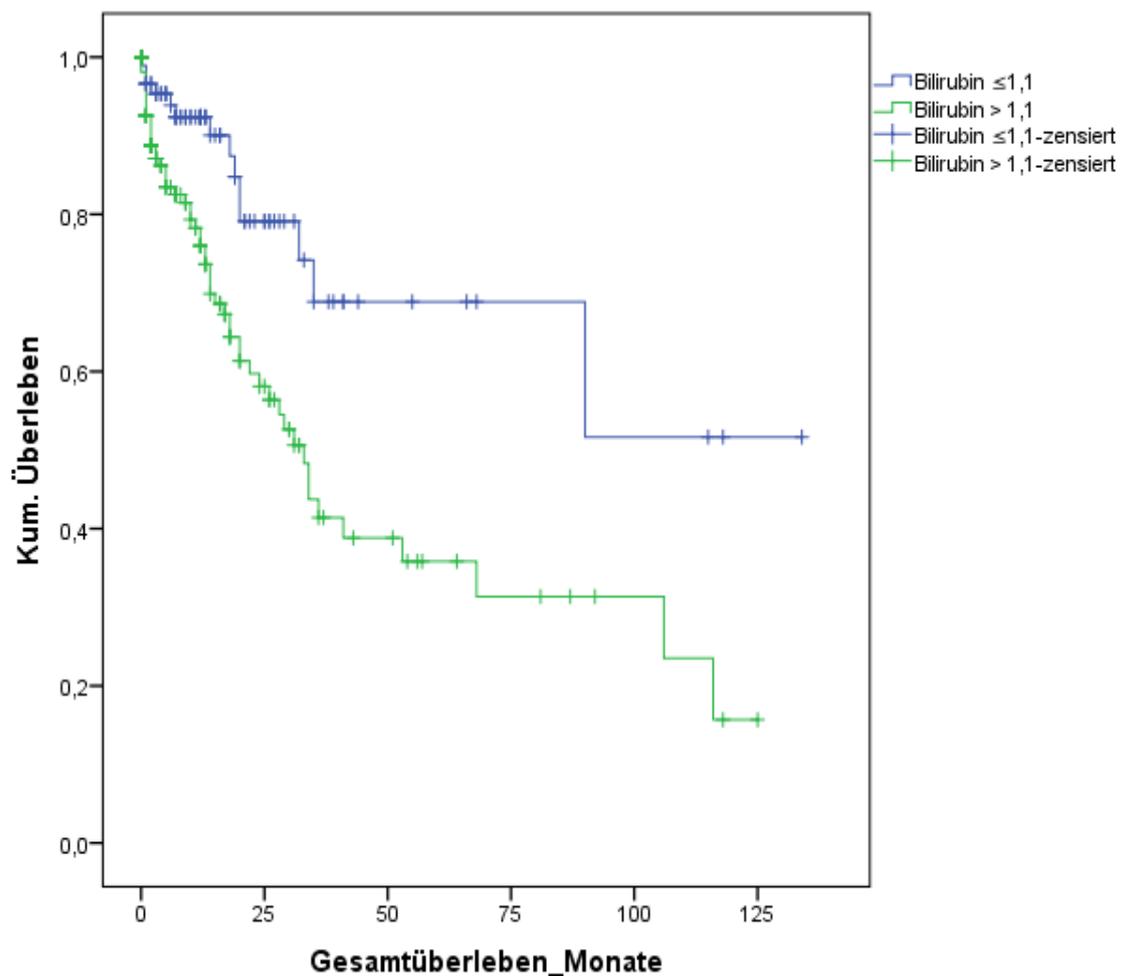


Abbildung 26: Gesamtüberleben abhängig vom Bilirubin-Wert

In Abbildung 27 sieht man die Kaplan-Meier-Kurve, die das OS bezüglich der GGT im Blut zeigt (n = 252).

Das durchschnittliche OS in der Gruppe der Patienten ohne eine GGT-Erhöhung (n = 23) lag bei 7,8 Monaten mit einer SD von 7,6; das mediane OS lag bei 5,0 Monaten.

Das durchschnittliche OS in der Gruppe der Patienten mit einer GGT-Erhöhung (n = 229) lag bei 18,6 (SD = 25,1); das mediane OS lag bei 11,0 Monaten.

Mit $\chi^2(1) = 3,830$, $p = 0,050$ zeigt sich im Log-rank Test ein signifikanter Einfluss des Blutparameters GGT auf das Gesamtüberleben. Es muss festgehalten werden, dass die Relevanz dieser Aussage, Patienten mit erhöhten GGT-Werten lebten länger als diejenigen ohne Erhöhung, gering ist. Patienten mit einem nicht erhöhten GGT-Wert überlebten alle.

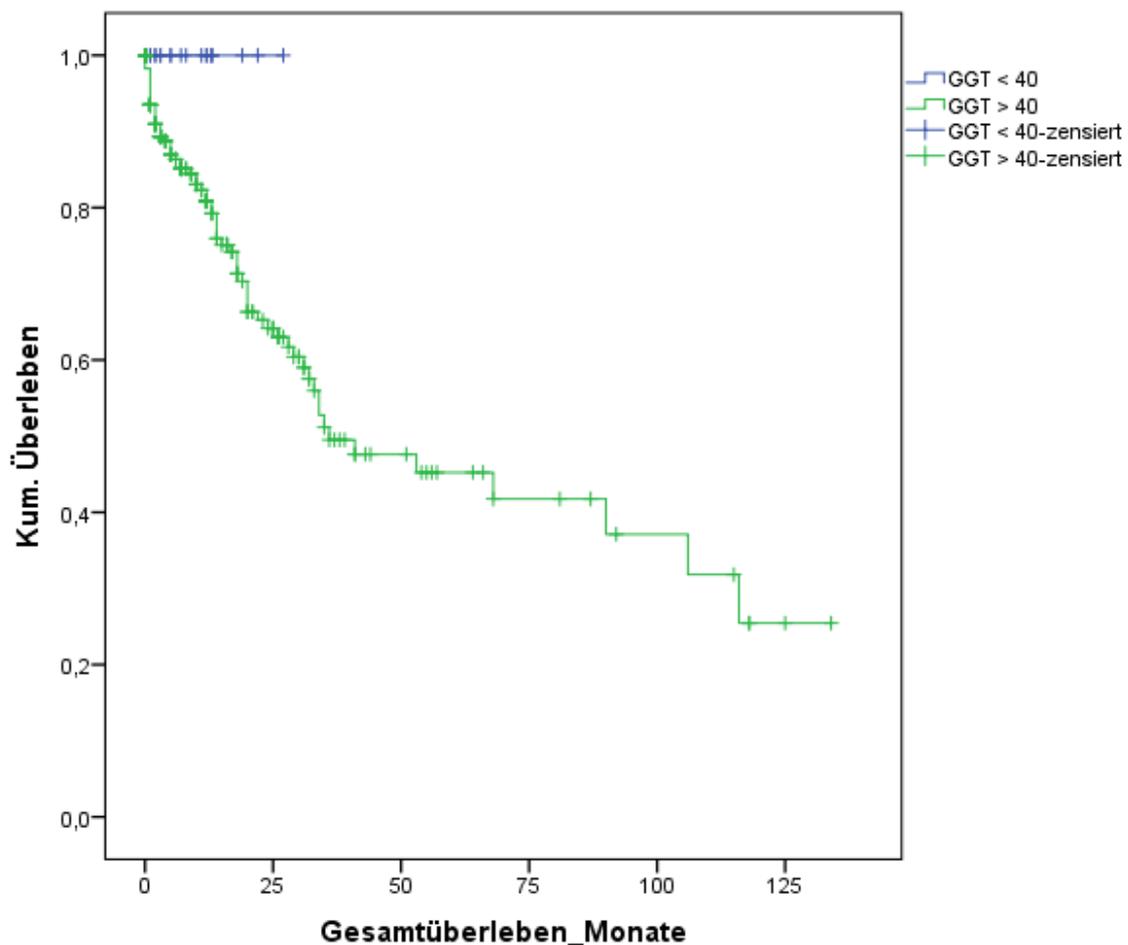


Abbildung 27: Gesamtüberleben abhängig vom GGT-Wert

Die Kaplan-Meier-Kurve (siehe Abbildung 28) zeigt das OS bezüglich der AP (n = 252).

Bei 55 Patienten lag ein normaler AP-Wert vor. Das durchschnittliche OS dieser Gruppe lag bei 12,8 Monaten (SD = 13,4); das mediane OS bei 9,0 Monaten.

Bei 197 Patienten lag ein erhöhter AP-Wert im Blut vor. Das durchschnittliche OS in dieser Gruppe belief sich auf 18,9 Monate (SD = 26,4); das mediane OS auf 10,0 Monate.

Der Log-rank-Test zeigt in der univariaten Regressionsanalyse einen marginal signifikanten Unterschied zwischen dem Gesamtüberleben dieser beiden Kohorten $\chi^2(1) = 3,296$, $p = 0,069$. Dass Patienten mit erhöhten AP-Werten jedoch länger überlebten als diejenigen mit normalen Werten hat keine Aussagekraft.

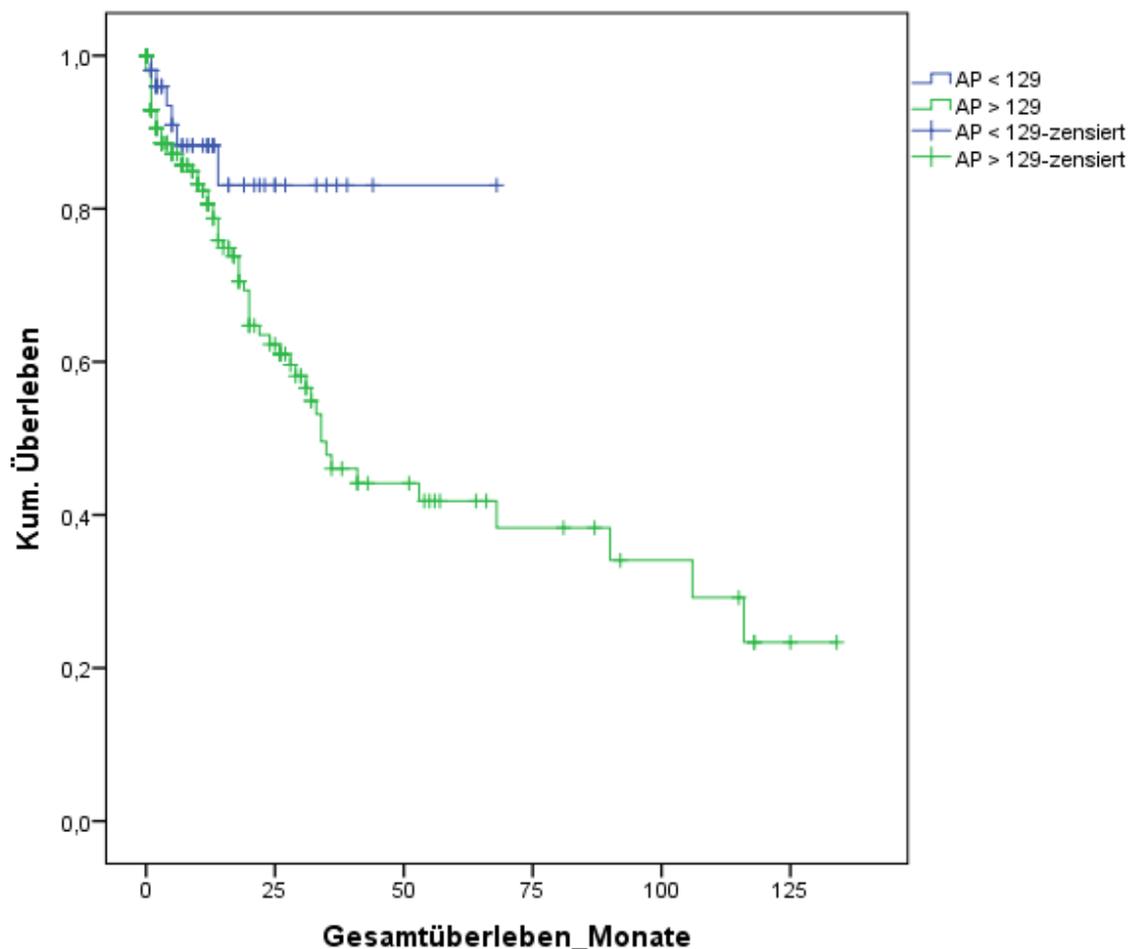


Abbildung 28: Gesamtüberleben abhängig vom AP-Wert

Die Kaplan-Meier-Kurve zeigt das OS bezüglich des CA 19-9 (n = 252) (siehe Abbildung 29).

Bei 142 Patienten lag ein physiologischer CA 19-9-Wert vor. Das arithmetische Mittel des OS dieser Gruppe lag bei 17,3 Monaten (SD = 23,7); der Median lag bei 9,5 Monaten.

Bei 110 Patienten lag ein erhöhter Wert des Tumormarkers im Blut vor. Das durchschnittliche OS lag bei 17,9 Monaten (SD = 25,0); der Median bei 10,0 Monaten.

Mit $\chi^2(1) = 1,349$, $p = 0,245$ ergibt sich in unserem Patientenkollektiv kein signifikanter Einfluss des CA 19-9-Werts auf das OS.

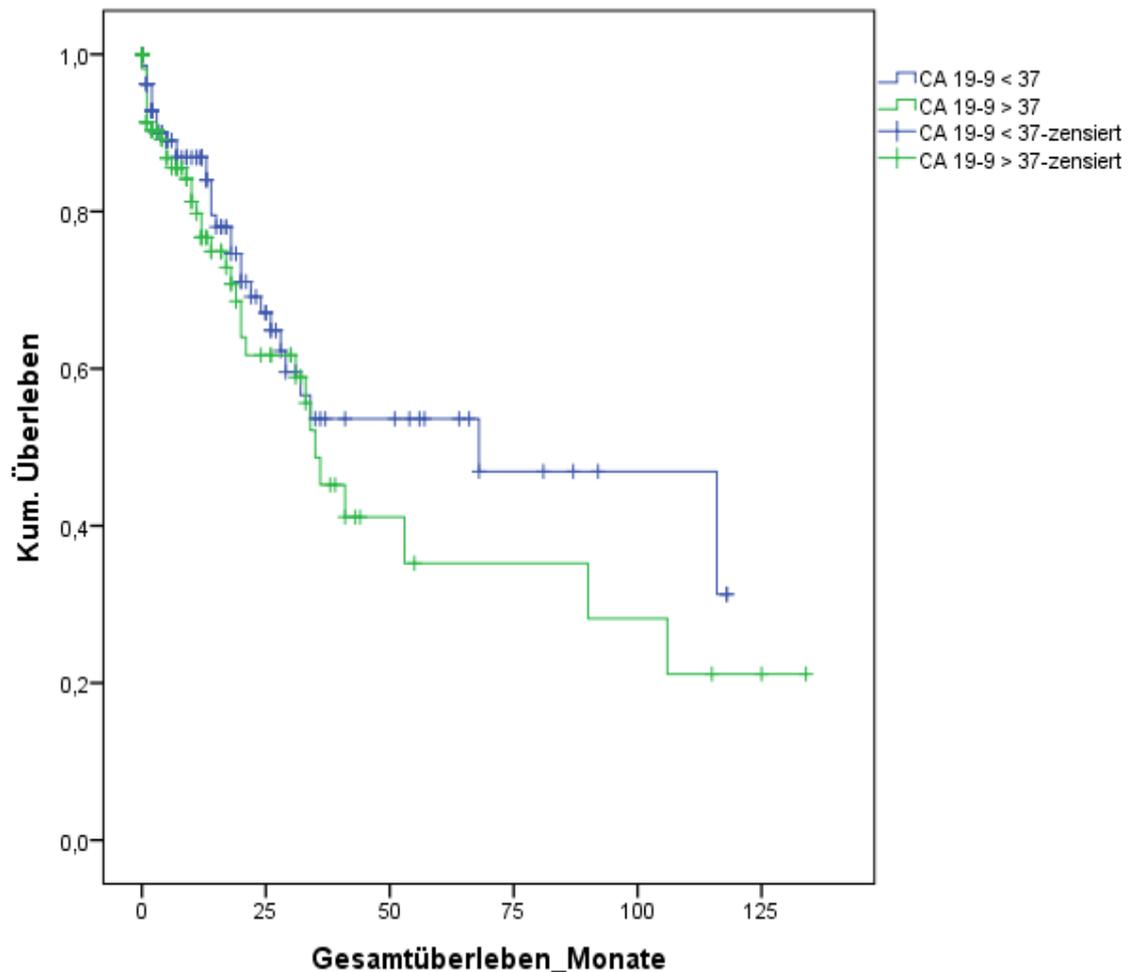


Abbildung 29: Gesamtüberleben abhängig vom CA 19-9-Wert

Die Kaplan-Meier-Kurve zeigt das OS in Bezug auf das Alter der Patienten bei Diagnosestellung (n = 210) (siehe Abbildung 30).

Das durchschnittliche OS bei Patienten im Alter von 50 - 59 Jahren (n = 57) betrug 16,9 Monate (SD = 22,6); das mediane OS betrug bei 11,0 Monaten.

Das durchschnittliche OS bei Patienten im Alter von 60 - 69 Jahren (n = 82) betrug 20,9 Monate (SD = 28,6); das mediane OS lag bei 12,0 Monaten.

Das durchschnittliche OS bei Patienten im Alter von 70 - 79 Jahren (n = 71) lag bei 14,5 Monaten (SD = 18,8); das mediane OS bei 7,0 Monaten.

Die univariate Regressionsanalyse zeigt keinen signifikanten Unterschied bezüglich des Gesamtüberlebens der drei Altersgruppen ($\chi^2(2) = 3,171$, $p = 0,205$).

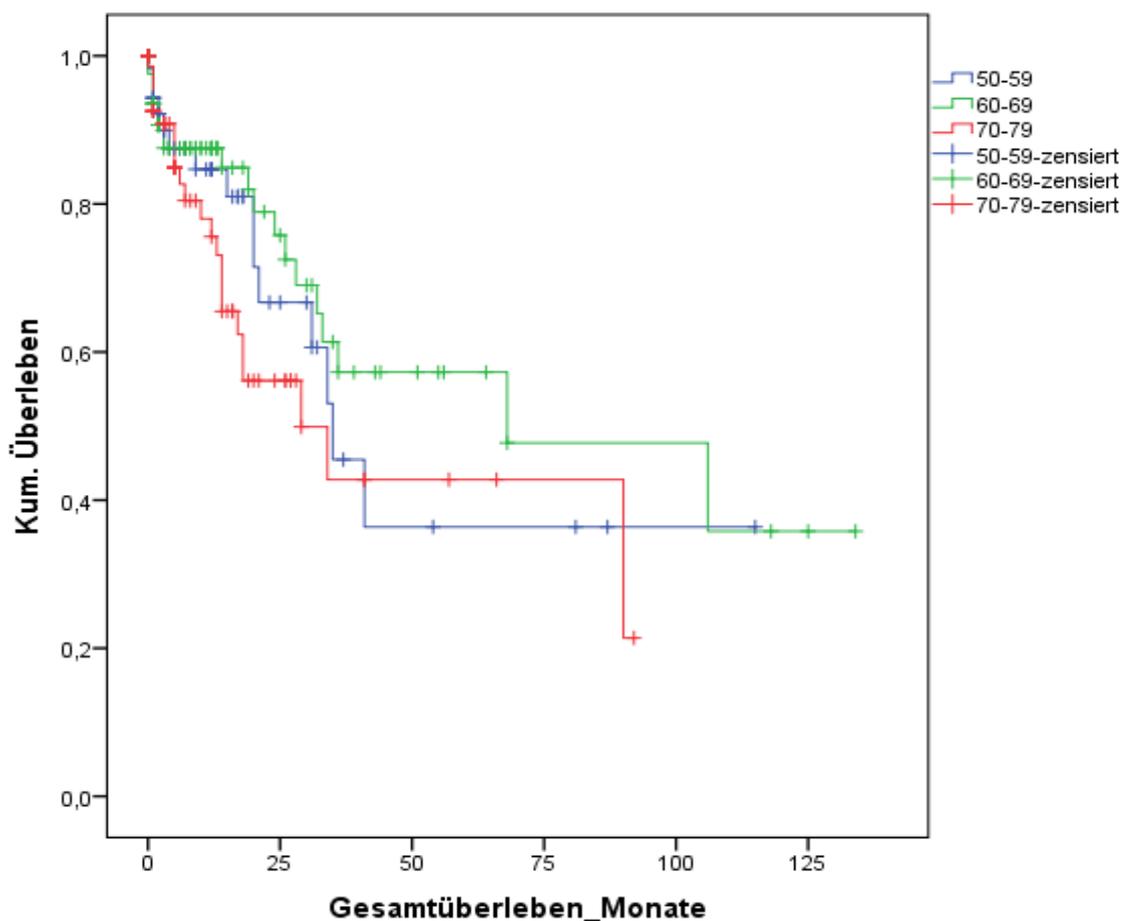


Abbildung 30: Gesamtüberleben abhängig vom Alter bei Diagnose

Die Kaplan-Meier-Kurve zeigt das OS in Bezug auf das Auftreten von Metastasen (n = 252) (siehe Abbildung 31).

Das arithmetische Mittel des OS lag bei Patienten mit Metastasen (n = 120) bei 14,3 Monaten (SD = 17,1), das mediane OS bei 10,0 Monaten.

Das arithmetische Mittel des OS lag bei Patienten ohne Metastasen (n = 132) bei 20,4 Monaten (SD = 28,9), das mediane OS bei 10,5 Monaten.

Mit $\chi^2(1) = 2,784$ und $p = 0,095$ zeigt sich ein marginal signifikanter Einfluss des Vorhandenseins von Metastasen auf das OS der Patienten. Im Durchschnitt lebten Patienten, bei denen das CCC nicht metastasiert hatte, länger.

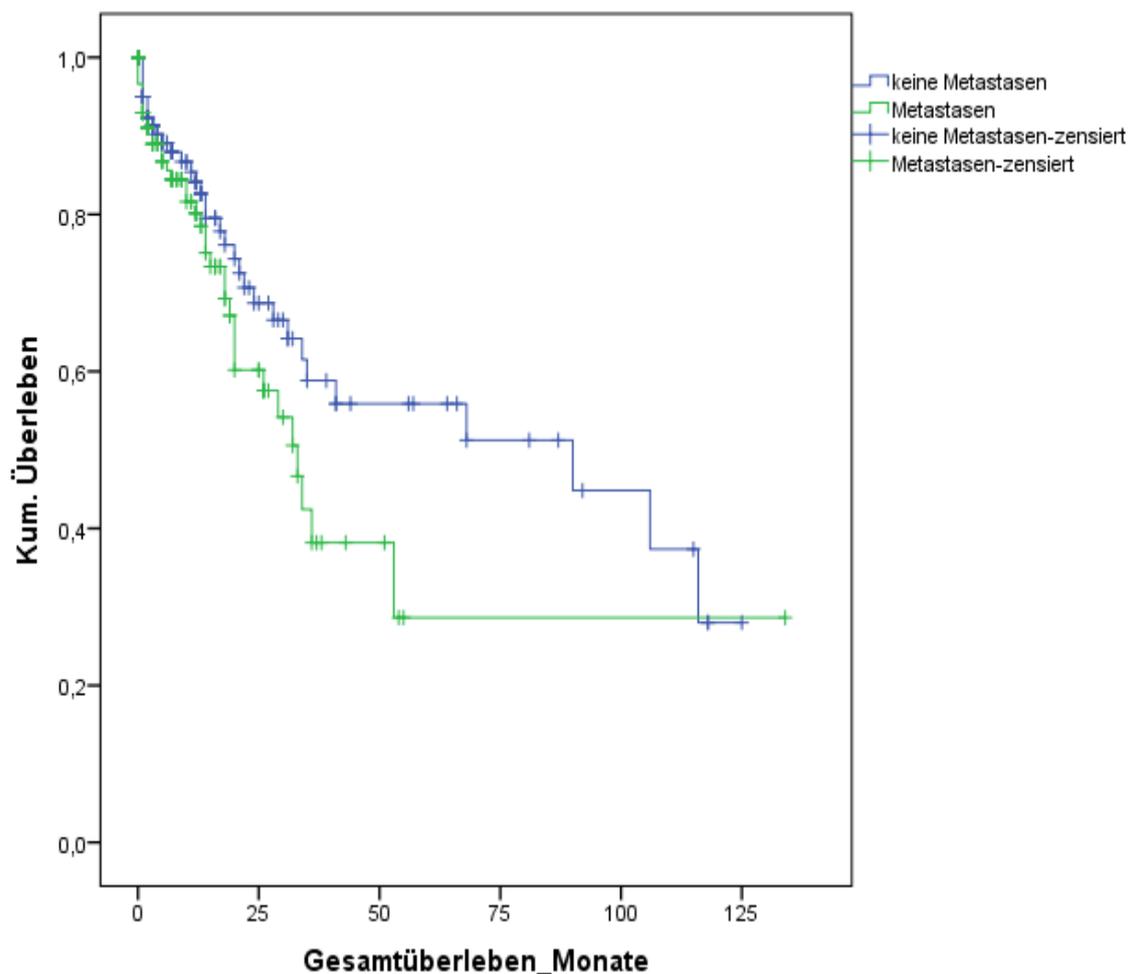


Abbildung 31: Gesamtüberleben abhängig vom Vorliegen von Metastasen

Die Kaplan-Meier-Kurve zeigt das OS in Bezug auf das Auftreten eines Rezidivs (n = 252) (siehe Abbildung 32).

Bei Patienten ohne Rezidiv (n = 190) betrug das durchschnittliche OS 13,4 Monate (SD = 22,5), das mediane OS betrug 5,0 Monate.

Bei Patienten mit Rezidiv (n = 62) betrug das durchschnittliche OS 30,3 Monate (SD = 25,2), das mediane OS betrug 24,5 Monate.

Mit $\chi^2(1) = 4,193$ und $p = 0,041$ liegt ein signifikanter Einfluss des Vorliegens von Rezidiven auf das OS vor. Jedoch ist die Aussage, dass Patienten mit einem Rezidiv länger überleben, wissenschaftlich ohne relevante Aussagekraft.

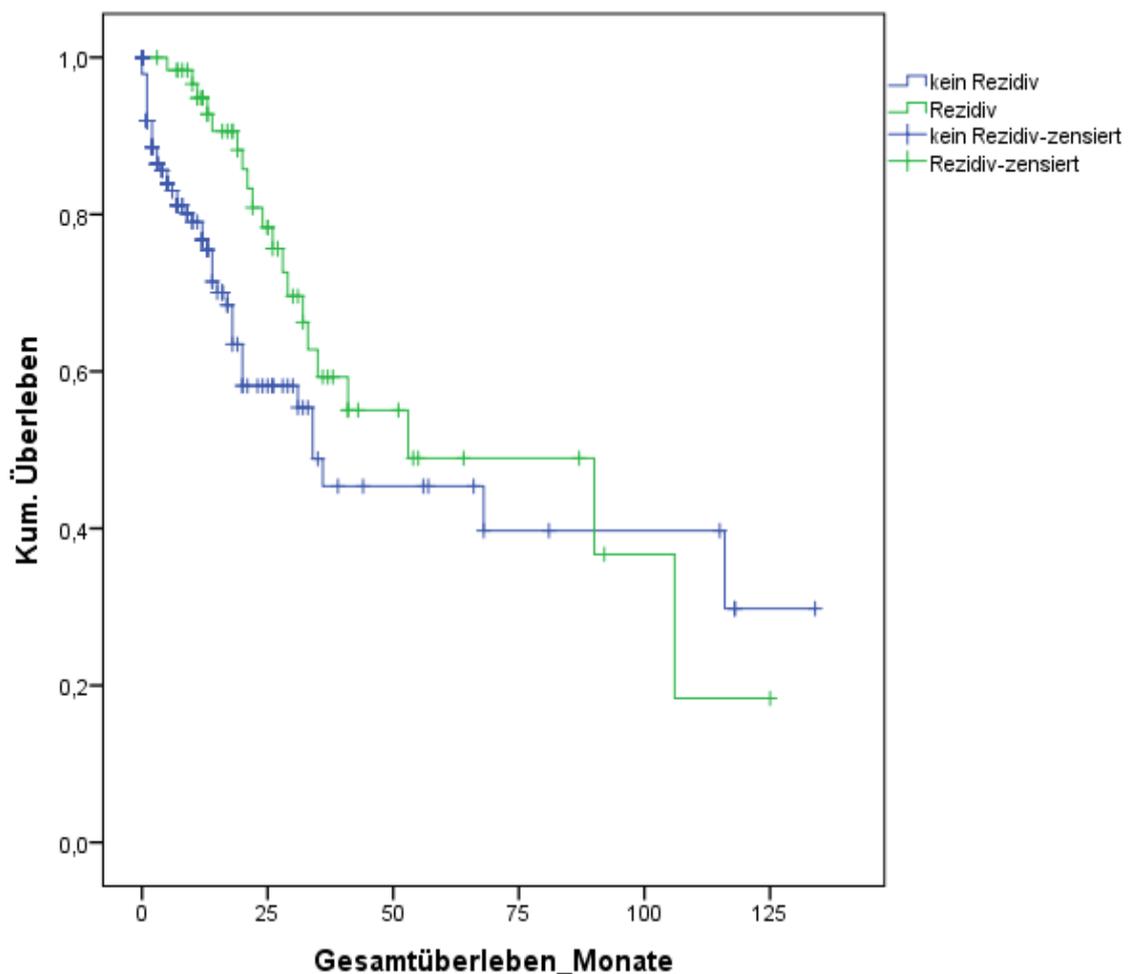


Abbildung 32: OS abhängig vom Vorliegen eines Rezidivs

3.12.2 Das progressionsfreie Überleben

Die untenstehende Kaplan-Meier-Überlebenskurve zeigt das progressionsfreie Intervall (PFS) (siehe Abbildung 33). Das PFS ist definiert als Zeitspanne vom ersten Tag der Therapie (Chemotherapie, TACE, SIRT) bis zur Umstellung auf eine andere Therapieform oder bis zum Tod / follow-up. Bei 121 Patienten (48,02 %) wurde eine derartige Therapie durchgeführt und eine gewisse Zeit später umgestellt.

Das durchschnittliche PFS betrug 11,6 Monate, SD = 20,8; die mediane progressionsfreie Überlebenszeit betrug 6,0 Monate.

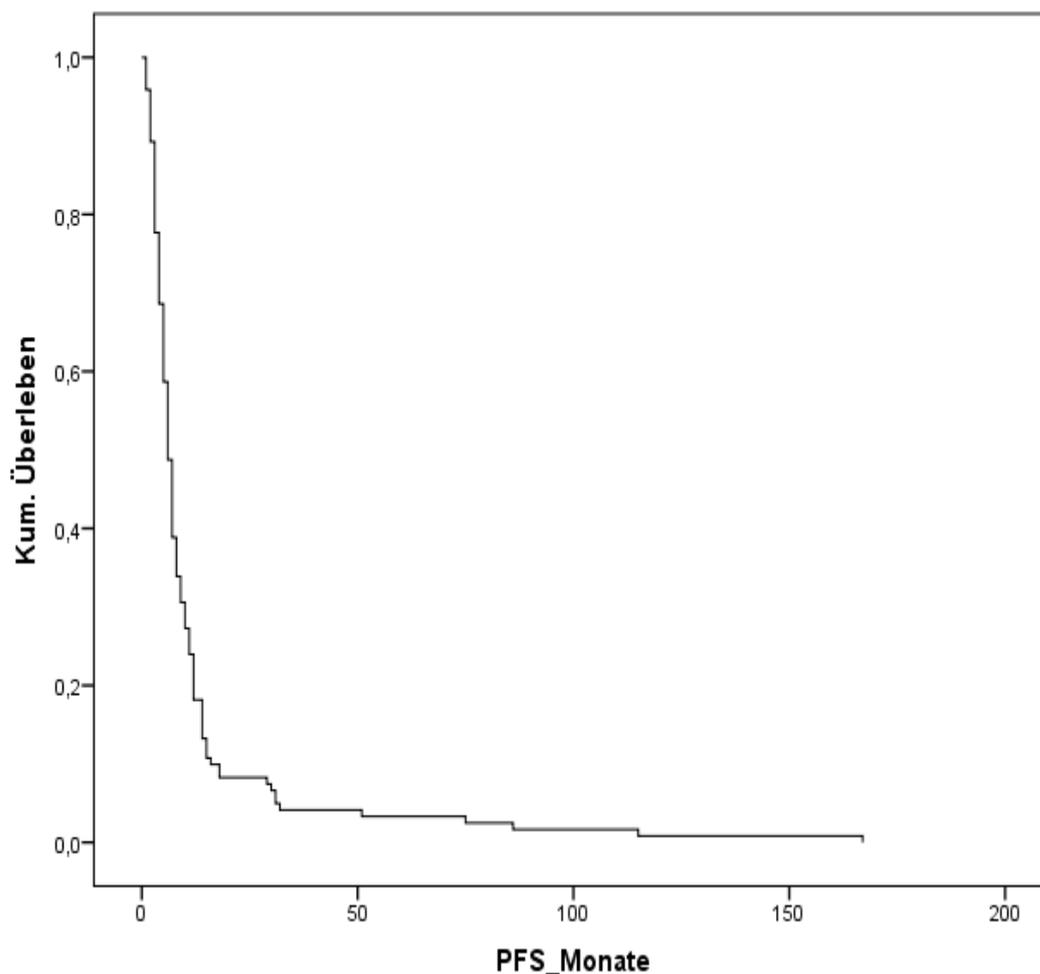


Abbildung 33: PFS in Monaten

Die Kaplan-Meier-Kurve (siehe Abbildung 34) zeigt das PFS bezüglich des Geschlechts (n = 121).

Das durchschnittliche PFS von Männern (n = 68) betrug 13,2 Monate (SD = 23,9); das mediane PFS betrug 7,0 Monate.

Das durchschnittliche PFS von Frauen (n = 53) betrug 9,5 Monate (SD = 16,2); das mediane PFS betrug 6,0 Monate.

Mit $\chi^2(1) = 1,948$, $p = 0,163$ lässt sich kein signifikanter Einfluss des Geschlechts auf das PFS feststellen.

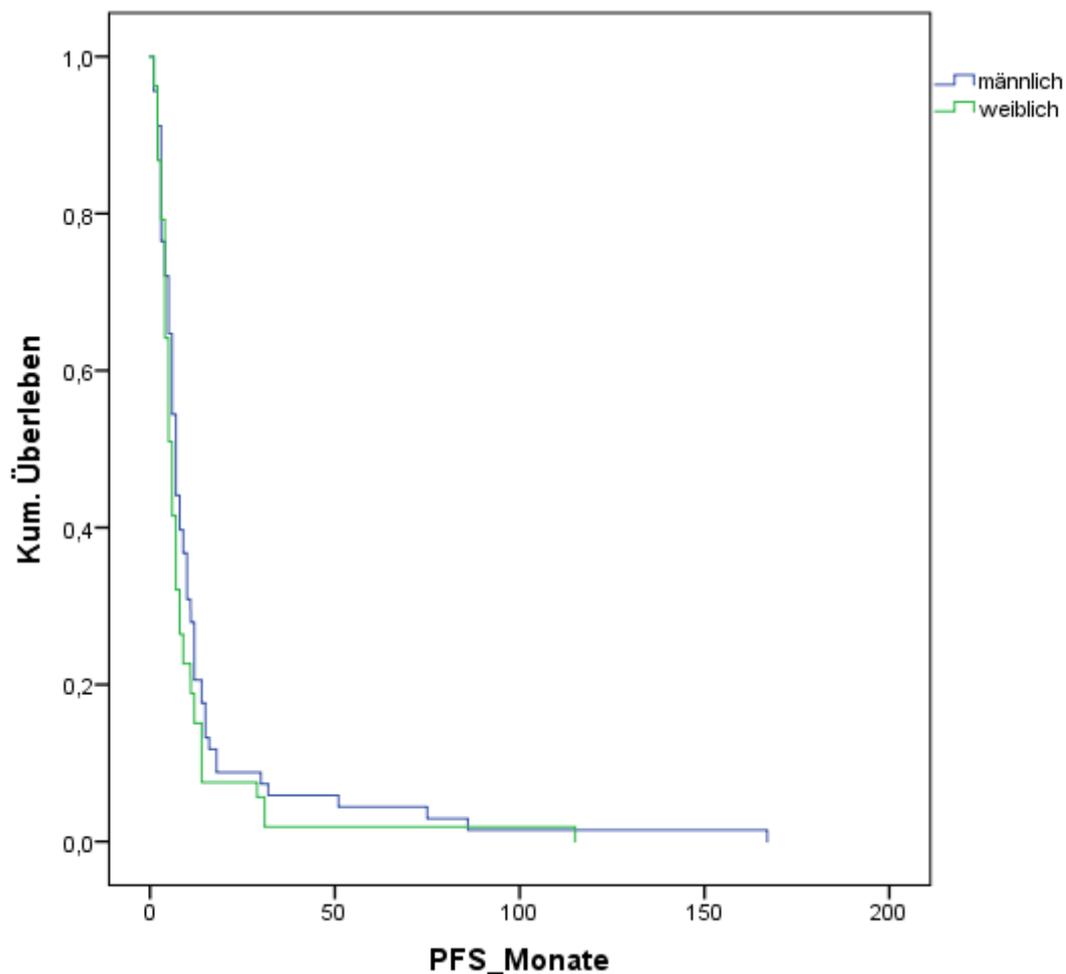


Abbildung 34: PFS abhängig vom Geschlecht

Die folgende Kaplan-Meier-Kurve (siehe Abbildung 35) zeigt das PFS in Bezug auf den Resektionsstatus (n = 36).

Bei R0-Patienten (n = 24) lag das durchschnittliche PFS bei 17,5 Monaten (SD = 35,3), das mediane PFS bei 6,0 Monaten.

Bei R1-Patienten (n = 10) lag das durchschnittliche PFS bei 13,5 Monaten (SD = 15,3), das mediane PFS lag bei 7,5 Monaten.

Bei R2-Patienten (n = 2) lag das durchschnittliche PFS bei 5,5 Monaten (SD = 2,1) und das mediane PFS bei 5,5 Monaten.

Der Resektionsstatus hat keinen signifikanten Einfluss auf das PFS, $\chi^2(2) = 0,760$, $p = 0,684$.

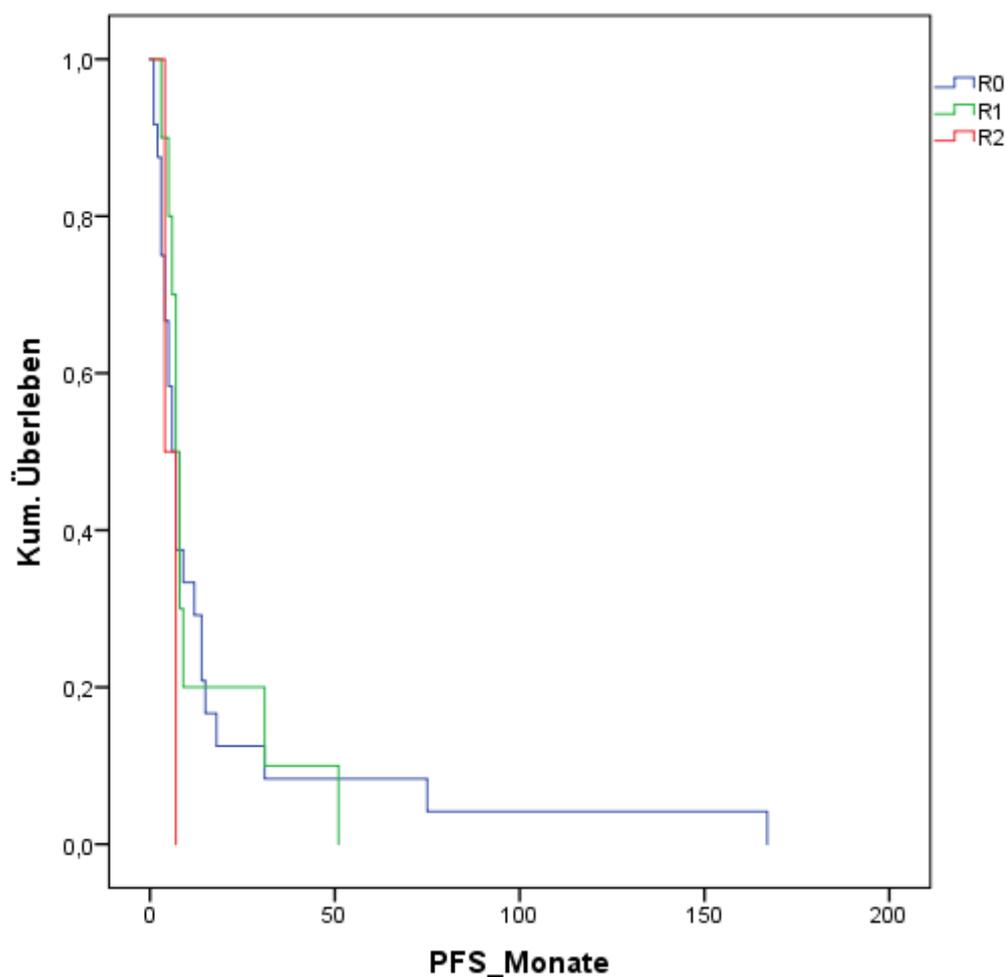


Abbildung 35: PFS abhängig vom R-Status

Die Kaplan-Meier-Kurve (siehe Abbildung 36) zeigt das PFS in Bezug auf den Blutparameter LDH (n = 121).

Bei Patienten mit LDH-Werten ≤ 250 U/l (n = 68) betrug das durchschnittliche PFS 10,8 Monate (SD = 20,9); das mediane PFS betrug 6,5 Monate.

Bei Patienten mit LDH-Werten > 250 U/l (n = 53) betrug das durchschnittliche PFS 12,7 Monate (SD = 20,9); das mediane PFS betrug 6,0 Monate.

$\chi^2(1) = 0,241$, $p = 0,624$ spricht für keinen signifikanten Einfluss der LDH-Spiegel auf das PFS.

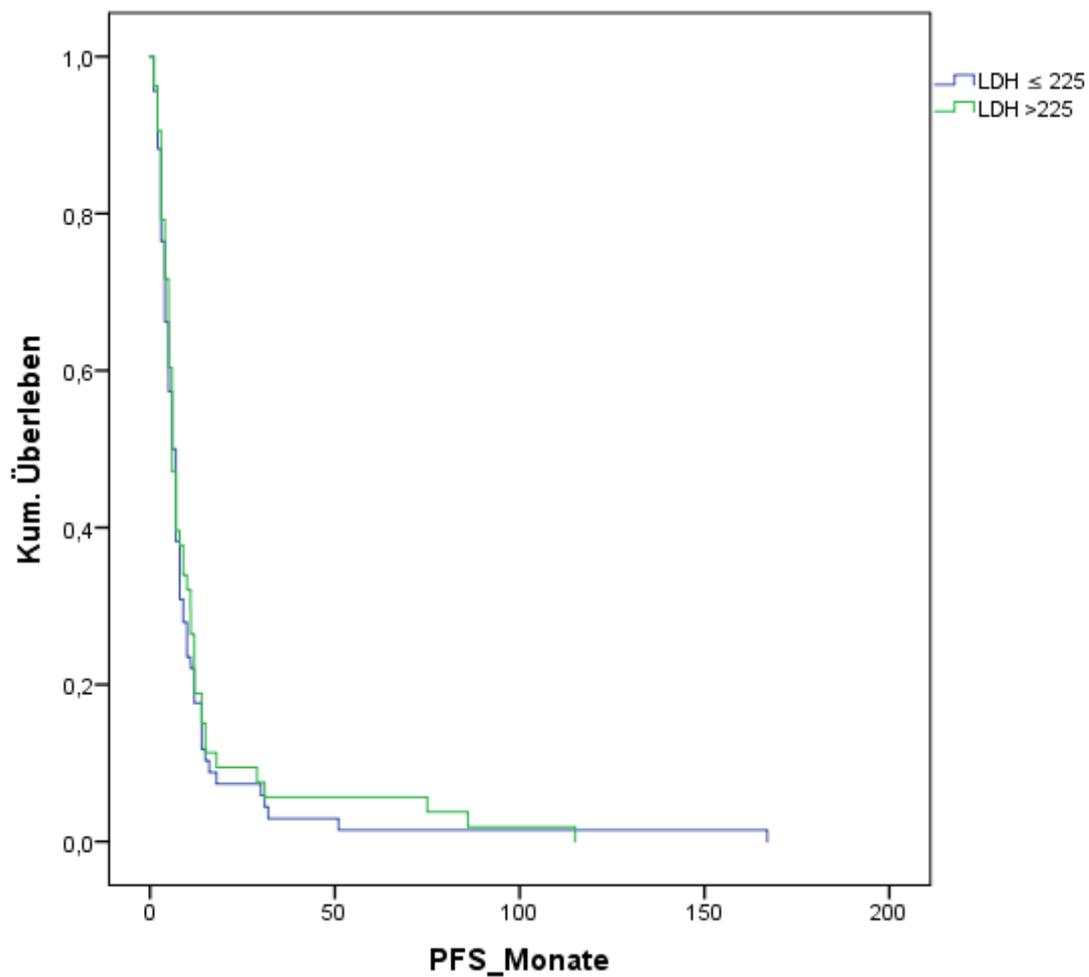


Abbildung 36: PFS abhängig vom LDH-Wert

Die Kaplan-Meier-Kurve zeigt das PFS in Bezug auf den BMI ($n = 99$) (siehe Abbildung 37).

Das durchschnittliche PFS lag bei Patienten mit einem BMI < 25 ($n = 49$) bei 11,5 Monaten (SD = 23,7); das mediane PFS bei 6,0 Monaten.

Bei Patienten mit einem BMI ≥ 25 ($n = 50$) lag das durchschnittliche PFS bei 13,6 Monaten (SD = 22,2); das mediane PFS lag bei 7,0 Monaten.

Zwischen normalgewichtigen und übergewichtigen Patienten zeigt sich kein signifikanter Einfluss auf das PFS ($\chi^2(1) = 0,156$, $p = 0,693$).

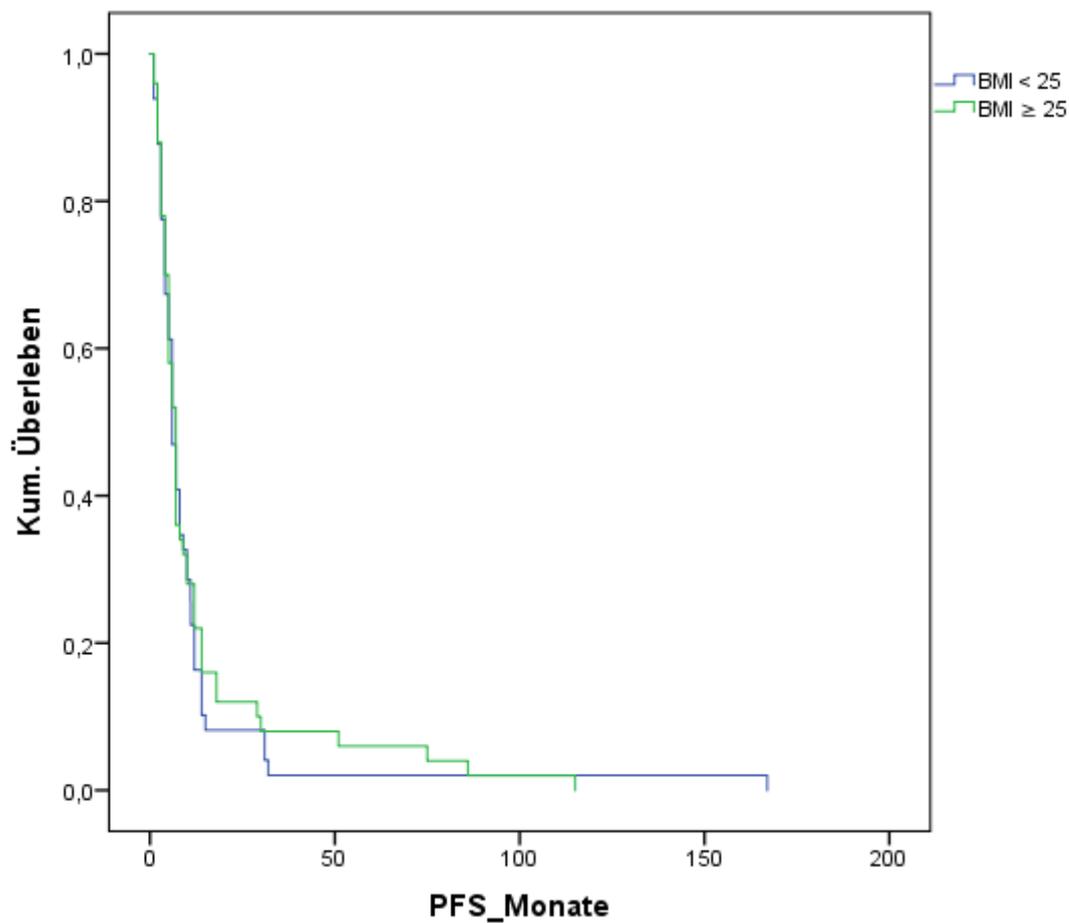


Abbildung 37: PFS abhängig vom BMI

Die Kaplan-Meier-Kurve (siehe Abbildung 38) zeigt das PFS in Bezug auf die Lokalisation des CCC (n = 112).

Patienten mit einem reinen intrahepatischen CCC (n = 78) zeigten ein durchschnittliches PFS von 8,9 Monaten (SD = 12,1) und ein medianes PFS von 5,0 Monaten.

Patienten mit einem reinen extrahepatischen CCC (n = 34) zeigten ein durchschnittliches PFS von 18,5 Monaten (SD = 34,1) und ein medianes PFS von 7,5 Monaten.

Die Tumorlokalisierung hat einen signifikanten Einfluss auf das PFS, $\chi^2(1) = 5,160$, $p = 0,023$. Patienten mit einem intrahepatisch gelegenen CCC lebten kürzer ohne Progress als Patienten, bei denen der Tumor extrahepatisch lokalisiert war.

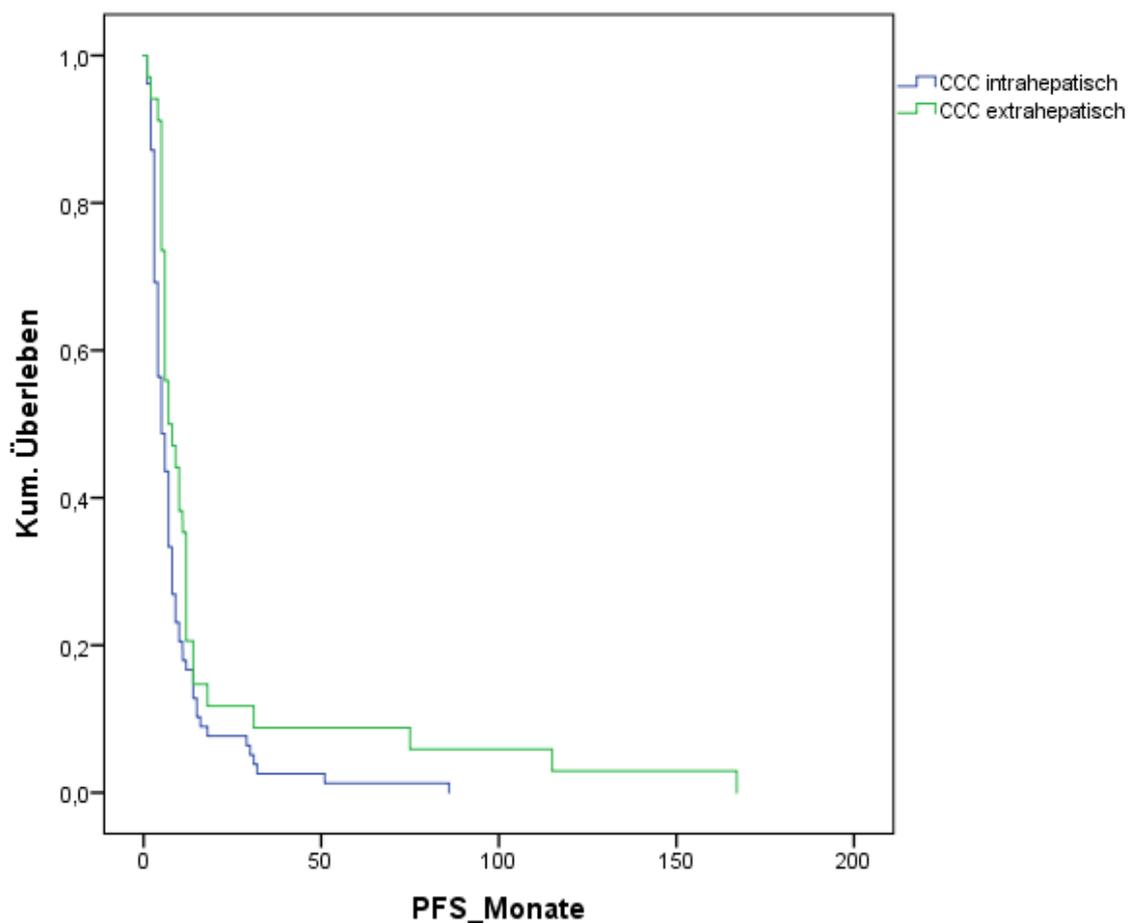


Abbildung 28: PFS abhängig von der Lokalisation des CCC

Die Kaplan-Meier-Kurve zeigt das PFS in Bezug auf den Bilirubin-Wert im Blut der Patienten (n = 121) (siehe Abbildung 39).

Bei 52 Patienten lag ein physiologischer Wert vor. Das durchschnittliche PFS betrug 12,2 Monate (SD = 26,9); das mediane PFS betrug 6,0 Monate.

Bei 69 Patienten lag ein erhöhter Bilirubin-Wert vor. Das durchschnittliche PFS betrug 11,1 Monate (SD = 14,8); das mediane PFS betrug 7,0 Monate.

Der Bilirubin-Blutwert weist keinen signifikanten Einfluss auf das PFS auf, $\chi^2(1) = 0,288$, $p = 0,591$.

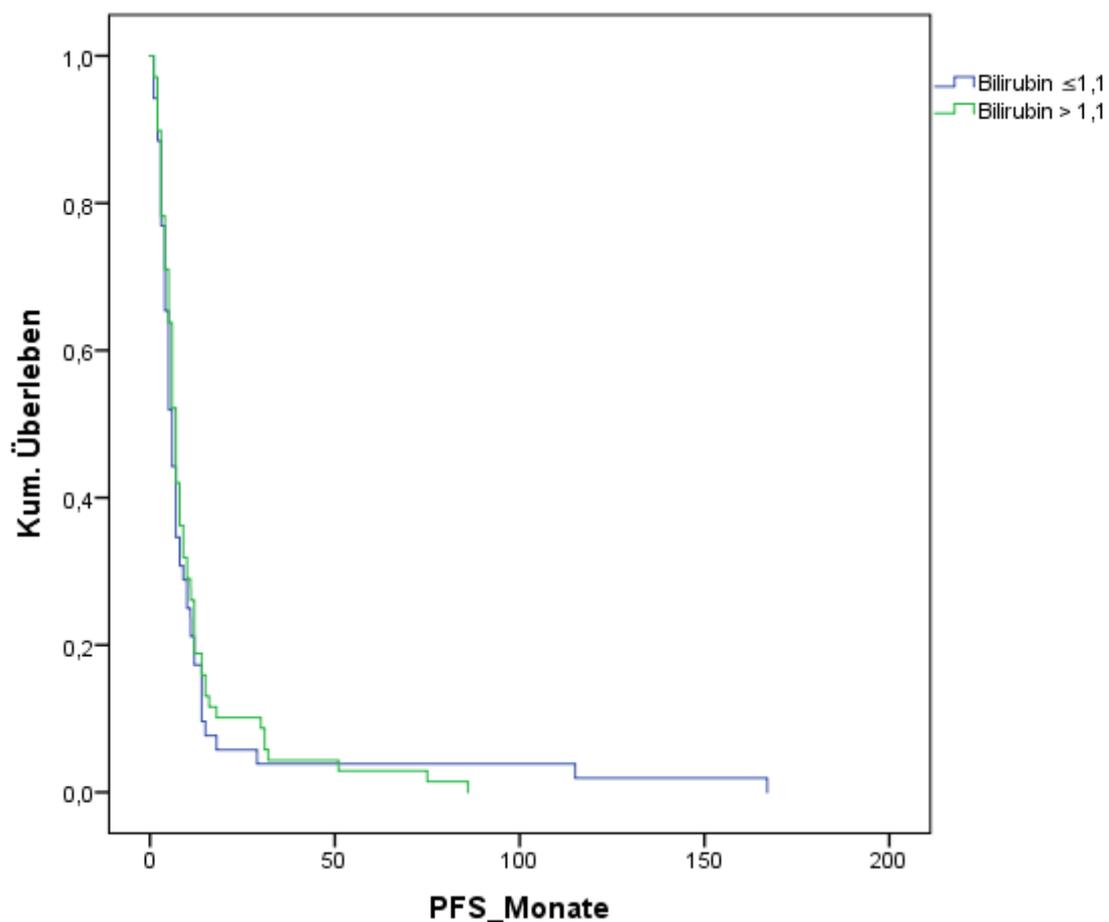


Abbildung 39: PFS abhängig vom Bilirubin-Wert

Die Kaplan-Meier-Kurve zeigt das PFS in Bezug auf GGT (n = 121) (siehe Abbildung 40).

Bei Patienten mit physiologischen GGT-Werten (n = 9) zeigte sich ein durchschnittliches PFS von 6,0 Monaten (SD = 4,8) und ein medianes PFS von 5,0 Monaten.

Bei Patienten mit erhöhten GGT-Werten (n = 112) zeigte sich ein durchschnittliches PFS von 12,0 Monaten (SD = 21,6) und ein medianes PFS von 6,5 Monaten.

Mit $\chi^2(1) = 1,548$, $p = 0,213$ ergibt sich im Log-rank-Test kein signifikanter Einfluss auf das PFS.

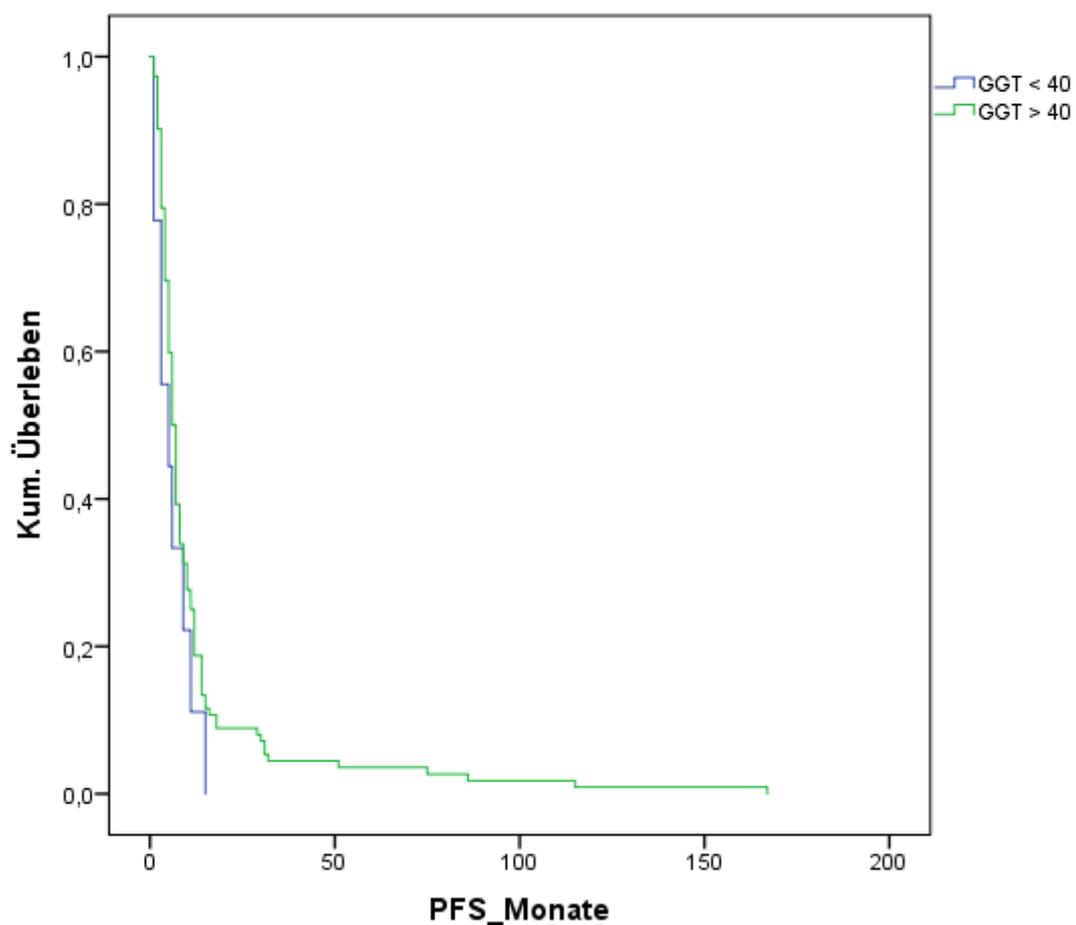


Abbildung 40: PFS abhängig vom GGT-Wert

Die Kaplan-Meier-Kurve (siehe Abbildung 41) zeigt das PFS in Bezug auf die AP-Blutwerte (n = 121).

Bei Patienten mit einem nicht erhöhten AP-Wert (n = 28) zeigte sich ein durchschnittliches PFS von 6,6 Monaten (SD = 3,8) und ein medianes PFS von 6,0 Monaten.

Bei Patienten mit einem erhöhten AP-Wert (n = 93) zeigte sich ein durchschnittliches PFS von 13,1 Monaten (SD = 23,5) und ein medianes PFS von 7,0 Monaten.

Es zeigt sich im Chi-Quadrat-Test ein marginal signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit im Normbereich liegenden und erhöhten AP-Blutwerten, $\chi^2(1) = 3,037$, $p = 0,081$. Dass Patienten mit erhöhten Werten jedoch eine bessere Tendenz in Bezug auf das PFS zeigten, hat keine relevante Aussagekraft.

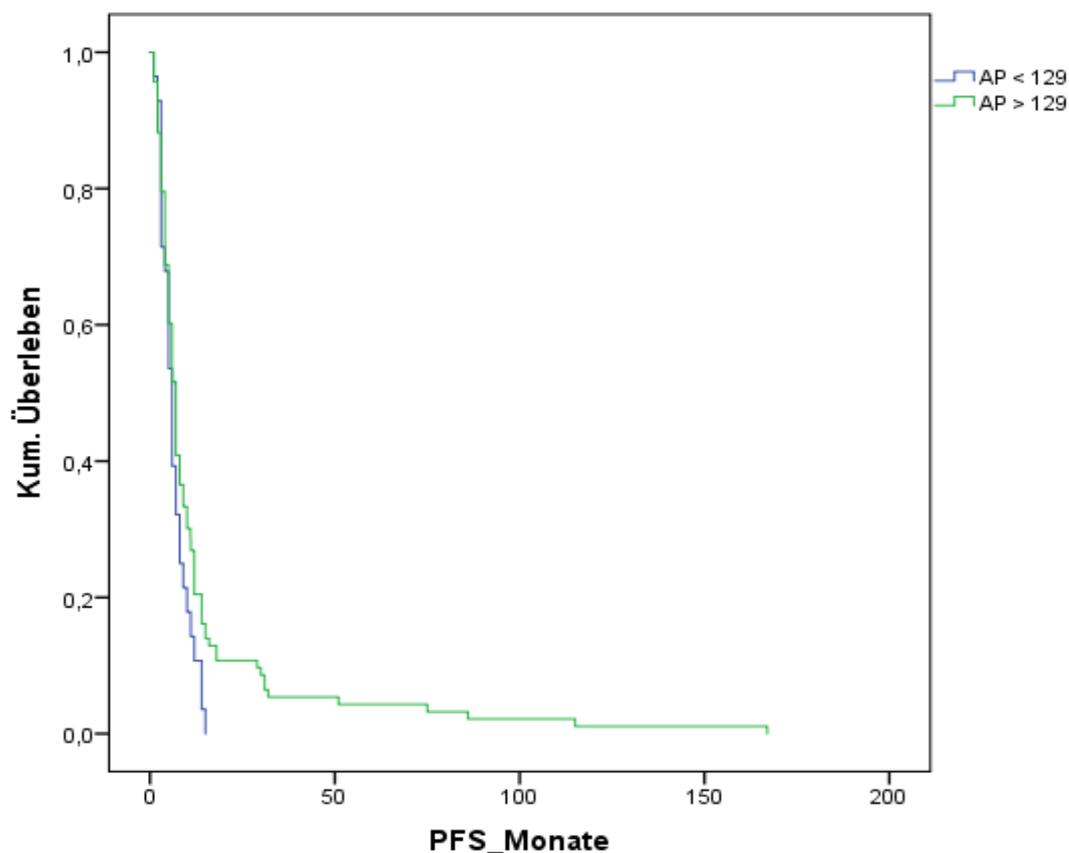


Abbildung 41: PFS abhängig vom AP-Wert

Die Kaplan-Meier-Kurve zeigt das PFS in Bezug auf das CA 19-9 (n = 252) (siehe Abbildung 42).

Bei 59 Patienten lag ein im physiologischen Bereich befindlicher CA 19-9-Wert vor. Das durchschnittliche PFS lag hier bei 12,5 Monaten (SD = 20,8), der Median bei 6,0 Monaten.

Bei 62 Patienten lag ein erhöhter Tumormarker-Wert vor. Das durchschnittliche PFS lag hier bei 10,8 Monaten (SD = 21,0); der Median lag bei 7,0 Monaten.

Mit $\chi^2(1) = 0,022$, $p = 0,882$ zeigt sich kein signifikanter Einfluss des CA 19-9-Werts auf das PFS im vorliegenden Patientenkollektiv.

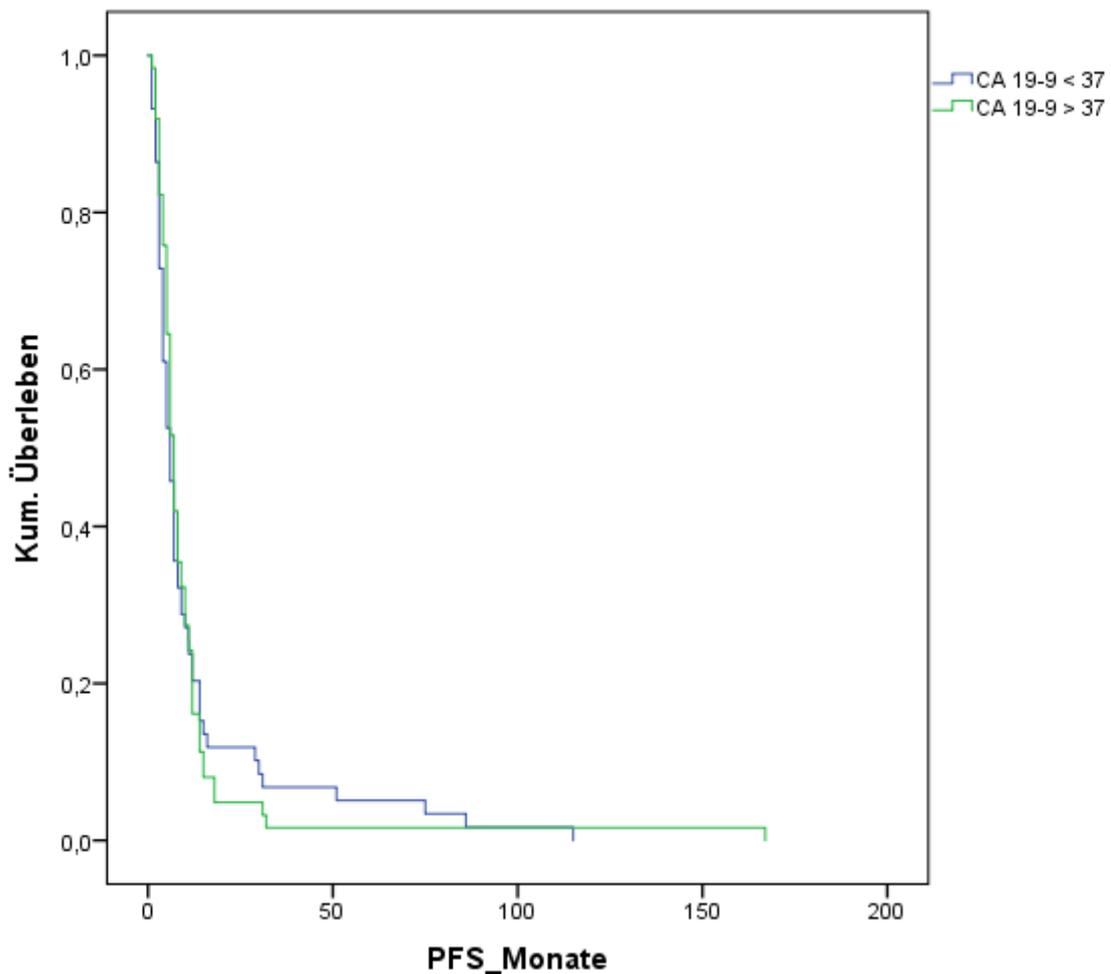


Abbildung 42: PFS abhängig vom CA 19-9-Wert

Die Kaplan-Meier-Kurve (siehe Abbildung 43) zeigt das PFS bezüglich des Alters der Patienten bei Diagnosestellung (n = 110).

Das durchschnittliche PFS der 33 Patienten im Alter von 50 - 59 Jahren betrug 9,7 Monate (SD = 14,2); das mediane PFS lag bei 7,0 Monaten.

Das durchschnittliche PFS der 48 Patienten im Alter von 60 - 69 Jahren betrug 13,8 Monate (SD = 28,9); das mediane PFS lag bei 6,0 Monaten.

Das durchschnittliche PFS der 29 Patienten im Alter von 70 - 79 Jahren betrug 10,9 Monate (SD = 14,3); das mediane PFS lag bei 7,0 Monaten.

Mit $\chi^2(2) = 0,035$, $p = 0,983$ zeigt sich kein signifikanter Einfluss des Alters auf das PFS.

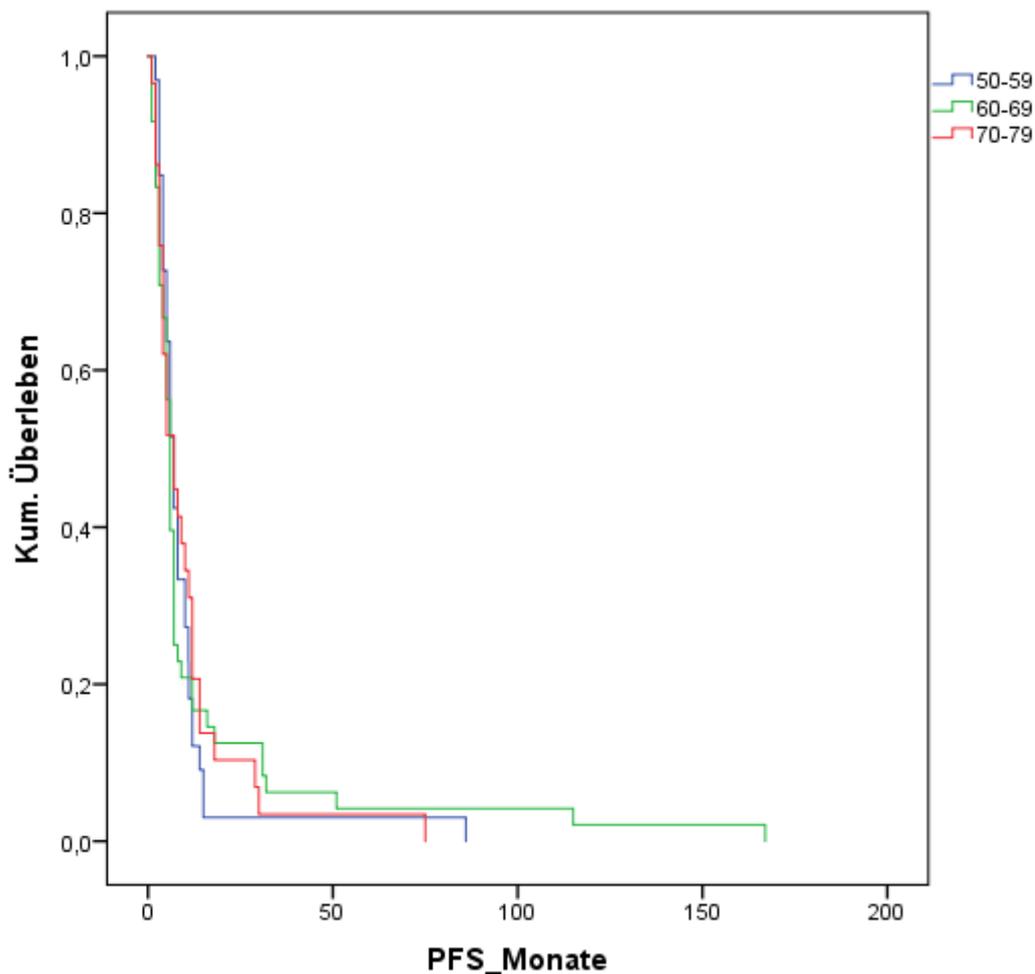


Abbildung 43: PFS abhängig vom Alter bei Diagnose

Die Kaplan-Meier-Kurve zeigt das PFS in Bezug auf das Vorhandensein von Metastasen (siehe Abbildung 44).

Das arithmetische Mittel des PFS bei Patienten ohne Metastasen ($n = 49$) lag bei 15,2 Monaten ($SD = 22,1$), das mediane PFS bei 8,0 Monaten.

Das durchschnittliche PFS bei Patienten mit Metastasen ($n = 72$) lag bei 9,1 Monaten ($SD = 19,7$), das mediane PFS bei 6,0 Monaten.

Das Vorhandensein von Metastasen hat einen signifikanten Einfluss auf das PFS; der Log-rank-Test zeigt $\chi^2(1) = 5,975$, $p = 0,015$. Patienten mit Metastasen lebten kürzer ohne Progress als Patienten, die frei von Metastasen waren.

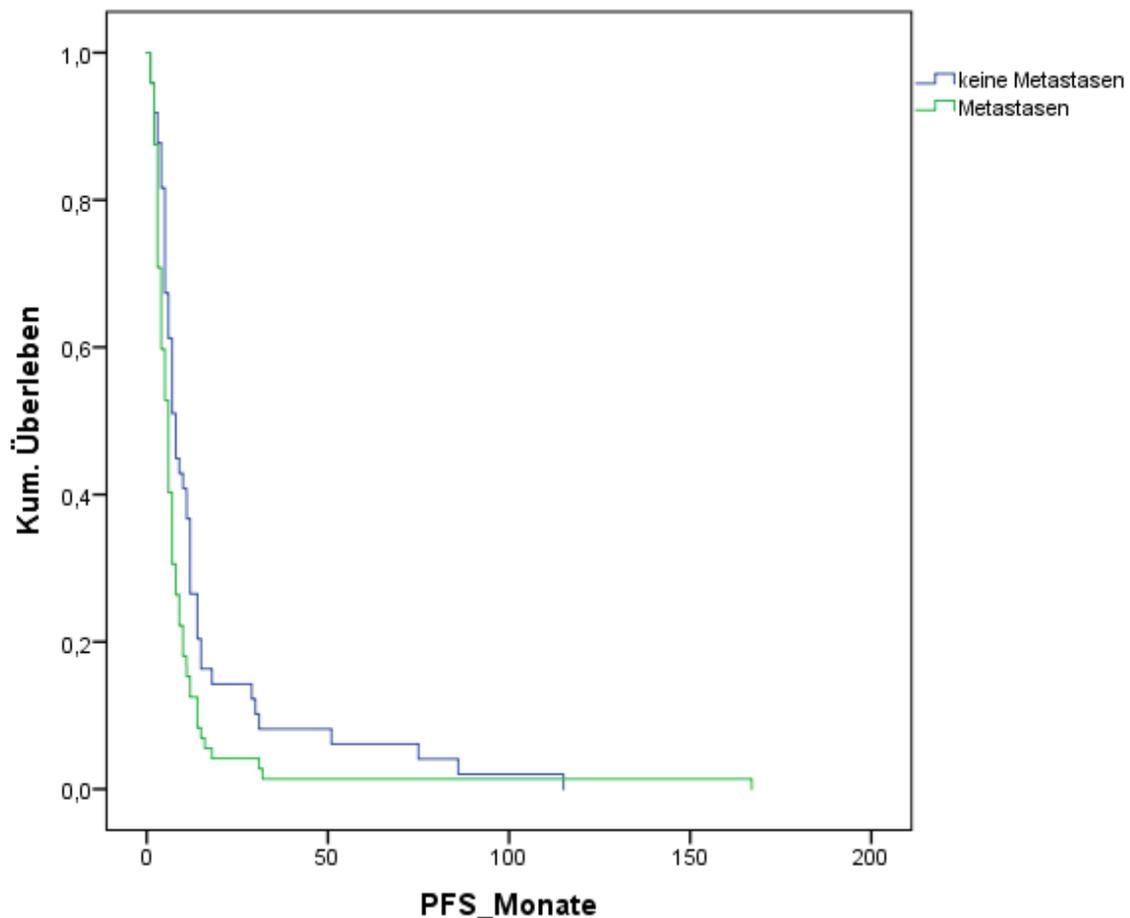


Abbildung 44: PFS abhängig vom Vorhandensein von Metastasen

Die Kaplan-Meier-Kurve zeigt das PFS in Bezug auf das Vorhandensein eines Rezidivs (siehe Abbildung 45).

Das arithmetische Mittel des PFS bei Patienten ohne Rezidiv ($n = 79$) lag bei 10,5 Monaten ($SD = 22,2$), das mediane PFS lag bei 6,0 Monaten.

Das arithmetische Mittel des PFS bei Patienten mit Rezidiv ($n = 42$) lag bei 13,7 Monaten ($SD = 18,0$), das mediane PFS lag bei 7,5 Monaten.

Mit $\chi^2(1) = 2,775$, $p = 0,096$ zeigt sich ein marginal signifikanter Einfluss des Vorliegens eines Rezidivs auf das PFS. Demnach lebten Patienten mit einem Rezidiv länger ohne Progress als Patienten ohne Rezidiv, eine Feststellung, die keine relevante Aussagekraft für die Studie aufweist.

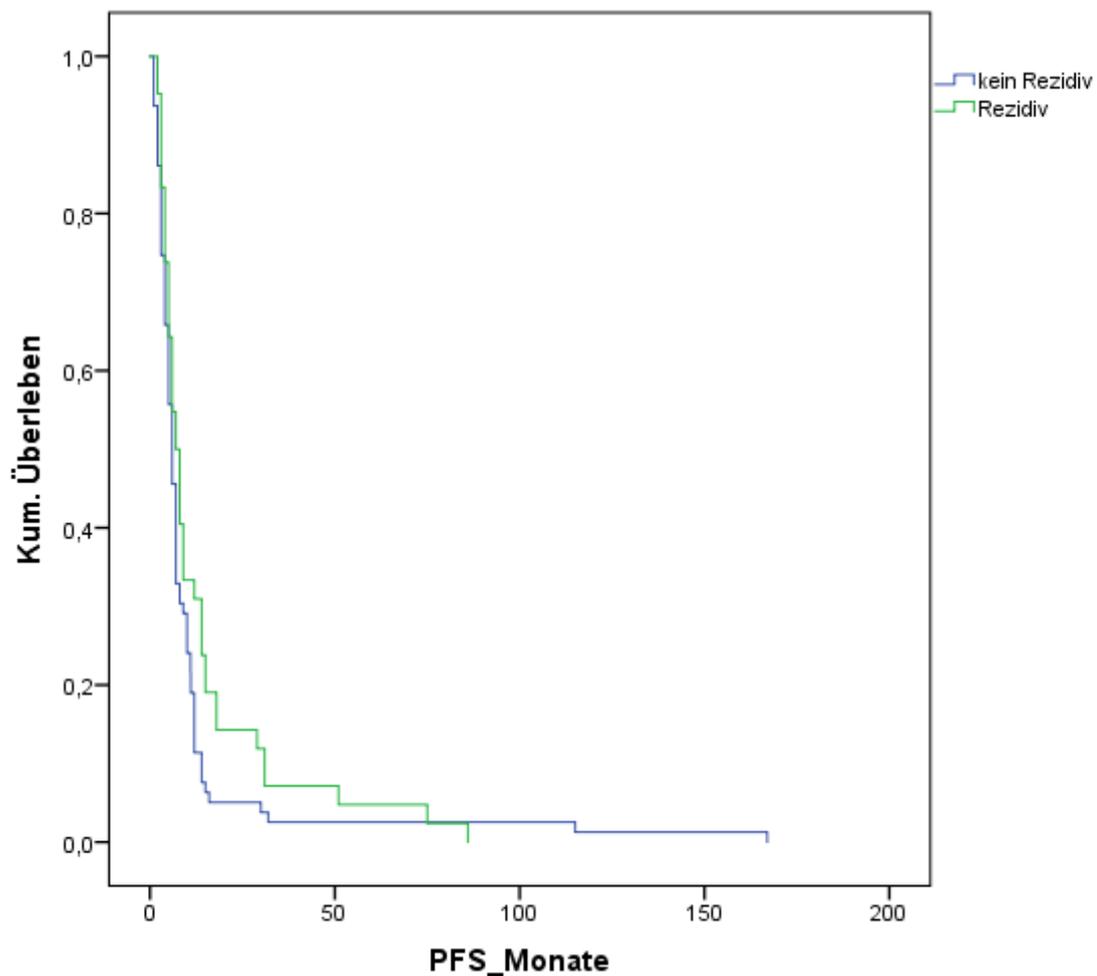


Abbildung 45: PFS abhängig vom Vorliegen eines Rezidivs

3.12.3 Prognostische Faktoren

Die multivariate Regressionsanalyse nach Cox wird zur Untersuchung prognostischer Faktoren und deren Einfluss auf das Gesamtüberleben herangezogen. Zunächst wurden alle signifikanten Faktoren aus der univariaten Analyse in der multivariaten schrittweise getestet (siehe Tabelle 12). Variablen, wie die GGT und AP fielen im multivariaten Modell heraus, weil sich keine Signifikanz bestätigte.

Tabelle 12: multivariate schrittweise Regressionsanalyse nach Cox (OS)

| Faktor | n | zensiert | HR | KI₉₅ | p |
|------------------|----------|-----------------|-----------|------------------------|----------|
| ICC | 150 | | | 1,072 | |
| vs. | | 1 | 1,807 | - | 0,026 |
| ECC | 86 | | | 3,048 | |
| LDH ≤ 225 | 143 | | | 1,339 | |
| vs. | | 1 | 2,208 | - | 0,002 |
| LDH > 225 | 93 | | | 3,640 | |
| Bilirubin ≤ 1,1 | 88 | | | 1,262 | |
| vs. | | 1 | 2,285 | - | 0,006 |
| Bilirubin > 1,1 | 148 | | | 4,138 | |
| keine Metastasen | 123 | | | 1,046 | |
| vs. | | 1 | 1,757 | - | 0,033 |
| Metastasen | 113 | | | 2,949 | |

Patienten, bei denen ein ICC vorlag, hatten ein signifikant höheres Risiko zu versterben ($p = 0,026$); das Risiko war beinahe doppelt so hoch ($HR = 1,807$, $KI_{95} [1,072 - 3,048]$). Auf die Lokalisation des Tumors bezogen liegt der wahre Wert des Risikos zwischen 7 % und maximal 205 %.

Bei Patienten mit erhöhten LDH-Blutwerten ist die Wahrscheinlichkeit an einem CCC zu sterben hoch signifikant ($p = 0,002$). Sie ist um mehr als das Doppelte

erhöht, HR = 2,208, KI₉₅ [1,339 - 3,640]. Dabei liegt der wahre Wert des Risikos zwischen 34 % und einem Maximum von 264 %.

Bei Patienten mit erhöhten Bilirubin-Werten ist die Wahrscheinlichkeit am CCC zu sterben hoch signifikant ($p = 0,006$). Sie ist um mehr als das Doppelte erhöht, HR = 2,285, KI₉₅ [1,262 - 4,138]. Dabei liegt der wahre Wert des Risikos zwischen 26 % und maximal um 314 %.

Patienten mit Fernmetastasen wiesen ein signifikant höheres Risiko auf, am CCC zu sterben ($p = 0,033$); das Risiko war beinahe doppelt so hoch (HR = 1,757, KI₉₅ [1,046 - 2,949]). Der wahre Wert des Risikos liegt zwischen 5 % und einem Maximum von 195 %.

Nun wurden die signifikanten Faktoren aus der univariaten Analyse in der multivariaten Analyse getestet (siehe Tabelle 13). In Bezug auf das PFS zeigten sich folgende Zusammenhänge, wie Tabelle 13 darstellt.

Tabelle 13: multivariate schrittweise Regressionsanalyse nach Cox (PFS)

| Faktor | n | zensiert | HR | KI₉₅ | p |
|------------------|----------|-----------------|-----------|------------------------|----------|
| ICC | 78 | | | 0,422 | |
| vs. | | 0 | 0,640 | - | 0,036 |
| ECC | 34 | | | 0,970 | |
| keine Metastasen | 42 | | | 1,033 | |
| vs. | | 0 | 1,527 | - | 0,034 |
| Metastasen | 70 | | | 2,259 | |

Patienten mit einem ICC wiesen ein signifikant höheres Risiko auf, einen Progress zu entwickeln ($p = 0,036$); das Hazard Ratio lag bei 0,640, das KI₉₅ [0,422 - 0,970].

Beim Vorliegen von Metastasen hatten die Patienten eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit einen Progress zu erleiden ($p = 0,034$). Das Risiko war mehr als eineinhalbmal so hoch (HR = 1,527, KI₉₅ [1,033 - 2,259]). Der wahre Wert des Risikos lag zwischen einem Minimum von 3 % und maximal 126 %.

4 Diskussion

Das CCC weist häufig eine infauste Prognose auf, da es keine gesicherten Frühsymptome gibt und die Diagnosestellung deshalb oftmals erst spät, also in einem irresektablen und fortgeschrittenen Stadium erfolgt [89]. Zahlreiche Tumoren, eine große Tumorausdehnung, Lymphknotenmetastasen, Gefäßinvasion und nicht R0-Tumorränder lassen auf eine ungünstige Prognose schließen [90]. Die Komplettresektion stellt die einzig mögliche kurative Therapieoption dar. Die Gesamtprognose ist mit Überlebensraten von 5 - 15 % als schlecht einzustufen und es bestehen wenige therapeutische Möglichkeiten [91, 92, 93]. Aus diesen Gründen ist es wichtig und dringlich, spezifische Tumormarker und eine gewinnbringende Therapiestrategie für das CCC zu finden.

4.1 Studienrahmen

Das Ziel der Auswertung war es, Erkenntnisse über Risikofaktoren, Laborwerte und Behandlungsdaten des CCC am UKT zu erhalten.

Dafür wurden alle Patienten aus den elektronischen Akten ermittelt, die im Zeitraum vom 01.01.2002 bis zum 31.12.2012 am UKT aufgrund eines CCC behandelt wurden.

Es war retrospektiv leider nicht immer möglich eine komplette Datenerfassung zu erhalten. Traf der Fall ein, dass Patienten nicht am UKT verstarben, wurde des Datum des letzten Erscheinens als Endpunkt herangezogen. Dies bezog sich vor allem auf die statistischen Berechnungen des Gesamtüberlebens und des Progressionsfreien Überlebens. 70 Patienten sind laut Datenbank gesichert verstorben.

4.2 Demografische Daten

Bei der Evaluation der Patientendaten ergab sich eine Geschlechterverteilung von 145 Männern (57,5 %) und 107 Frauen (42,5 %). In der Literatur wird ebenfalls eine leicht erhöhte Anzahl an vom Tumor betroffenen Männern angegeben [94, 95, 96].

Der Median des Alters bei Diagnosestellung lag bei den erkrankten Patienten, die sich am UKT vorstellten, bei 66 Jahren. Das entspricht nahezu den Angaben der Fachliteratur; hier werden Median-Werte von 67 Jahren für ICC und von 72 Jahren für ECC berichtet [97]. Nach Tyson et al. und Shaib et al. erkrankten Patienten im Mittel mit 70 - 80 Jahren an einem CCC [36, 98]. Auch Blechacz et al. hielten fest, dass mehr als 60 % der Patienten mit über 65 Jahren an einem CCC erkrankten [4]. In unserem Patientenkollektiv war der jüngste Patient 37 und der älteste Patient 92 Jahre bei Erstdiagnose.

4.3 Lokalisation

Bei 59,5 % der Patienten lag das CCC intrahepatisch, bei 34,1% lag es extrahepatisch, davon war es bei 84 Patienten ein pCCC. In der Literatur werden andere Verteilungen angegeben. Nach DeOliveira et al. lag der Tumor bei weniger als 10 % des Kollektivs intrahepatisch, bei annähernd 40 % lag er distal und ungefähr 50 % der Patienten wiesen ein pCCC auf [12]. Die HCC / CCC-Mischtumoren machen insgesamt weniger als 1 % der Lebertumore aus [99, 100]. Khan et al. geben für Mischtumore Zahlen von 1-15 % aller CCC an [101]. Ebenso waren in unserem Patientenkollektiv lediglich 15 Patienten (6 %) an einem Mischtumor erkrankt. Somit etwas mehr als in der Literatur angegeben, aber insgesamt auch ein geringer Prozentsatz.

4.4 Risikofaktoren

Ein weiteres Ziel dieser Arbeit war es Risikofaktoren zu eruieren. Eine Leberzirrhose, Diabetes, Übergewicht, eine PSC, Alkoholkonsum und die chronische Infektion mit einer Virushepatitis (B, C) werden mit einem erhöhten Erkrankungsrisiko in Zusammenhang gestellt [102, 103]. Bei 33 Patienten unseres Kollektivs lag eine Zirrhose vor (13,1 %), 61 Patienten litten an einem Diabetes mellitus (24,2 %), übergewichtig war mehr als die Hälfte der Patienten (n = 97, 54,5 %), bei vier Patienten wurde eine PSC nachgewiesen (1,6 %) und 15 Patienten waren mit einer Hepatitis B / C infiziert (5,9 %). Einige Studien belegen, dass die PSC in der westlichen Welt den häufigsten prädisponierenden Faktor darstellt. Bei mehr als 50 % der Patienten mit einer PSC wird innerhalb eines Jahres, nachdem die PSC diagnostiziert worden ist, die Diagnose CCC gestellt [103, 104, 105, 106, 107]. Somit zeigt sich auch in unserem Kollektiv eine Korrelation zwischen den genannten Risikofaktoren und der Manifestation des Tumors.

Die Leberzirrhose und chronische Hepatitisinfektionen gelten laut Tyson et al. und Palmer et al. als wahrscheinliche Risikofaktoren für das CCC [36, 102]. In unserem Kollektiv wiesen 13,1 % eine Zirrhose und 5,9 % eine Hepatitis B / C auf.

In einer Metaanalyse von Ye et al. wurde auch das Rauchen als Risikofaktor für die Entstehung eines ECC bestätigt. Raucher hatten demnach ein um 23 % erhöhtes Risiko ein ECC zu entwickeln [108]. Bei der Evaluation der Anamnesebögen konnten bei 100 Patienten Angaben bezüglich ihres Zigarettenkonsums gefunden werden; 16 Patienten rauchten, 28 Patienten waren ehemalige Raucher und 56 Patienten Nicht-Raucher.

Alkohol konnte nicht signifikant als ein Risikofaktor für die Entstehung des Tumors eingeschätzt werden, wird jedoch positiv mit der Entstehung in Zusammenhang gestellt [102, 108]. Am UKT machten 82 CCC-Patienten Aussagen über ihren Alkoholkonsum; 31 Patienten tranken Alkohol, 11 Patienten hatten früher getrunken und 40 Patienten verneinten Alkoholkonsum.

Die Metaanalyse von Palmer et al. zeigte einen Zusammenhang zwischen einer vorliegenden Diabetes Erkrankung, Übergewicht und dem Auftreten eines ICC [102]. Tyson et al. und Palmer et al. stellten fest, dass Adipositas ein aus biologischer Sicht nachvollziehbarer Risikofaktor für die Kanzerogenese darstellt, es jedoch noch an Studien mangelt, sie als gesicherten Faktor zu etablieren [36, 102]. Welzel et al. hielten einen Zusammenhang zwischen Übergewicht und einem ICC fest [49]. Saengboonmee et al. untermauerten ebenfalls die Vermutung, dass der Diabetes mellitus ein Co-Risikofaktor für die Entstehung eines CCC darstellt [109]. Auch Huang et al. sprachen Menschen, die an einem Diabetes erkrankt sind, ein erhöhtes Risiko zu, ein ICC und ECC zu entwickeln [110].

Knapp die Hälfte des Kollektivs (n = 121, 48 %) litt neben dem Tumor unter einer arteriellen Hypertonie. Bislang wurde in der Literatur kein Zusammenhang zwischen diesen beiden Krankheiten diskutiert.

4.5 Symptome

Symptome sind beim CCC oft sehr unspezifisch, wurden aber von den Patienten größtenteils mit Ikterus, Abdominalschmerzen und Gewichtsverlust beschrieben. Diese Informationen bestätigen sich auch in der Literatur. Laut Blechacz et al. gaben Patienten mit einem ICC besonders Symptome wie Abdominalschmerz, Kachexie, Nachtschweiß und Abgeschlagenheit an [4]. Blechacz et al. und Nagorney et al. berichteten ebenfalls, dass Patienten mit einem Klatskin-Tumor unter einem schmerzlosen Ikterus, Cholangitis und Symptomen wie Gewichtsverlust, Appetitlosigkeit, Übelkeit, Unpässlichkeit und abdominellen Schmerzen litten [111, 112]. Auch Siddiqui et al. führten den schmerzlosen Ikterus beim distalen CCC als das häufigste Symptom auf [113].

4.6 Laborwerte

4.6.1 LDH

Die LDH spielt bekanntermaßen eine wichtige Rolle bei der Entstehung maligner Tumore [114]. Im vorliegenden Patientenkollektiv wiesen 100 Patienten (39,7 %) erhöhte LDH-Spiegel auf. Thonsri et al. versuchten im Jahr 2016 einen Zusammenhang zwischen der Expression von LDH-A und der Karzinogenese des CCC nachzuweisen. Die LDH-A kodiert die A Untereinheit der LDH. Sie stellten in der Studie fest, dass ein hoher LDH-A-Spiegel mit einem kürzeren Überleben der Patienten statistisch in Verbindung zu bringen war. Sie zeigten in ihrer Studie jedoch auch, dass bei den Ergebnissen der Kontrollgruppe der gesunden Probanden und der CCC-Patienten beim Plasma-LDH-Wert (im Blutplasma gemessene LDH) kein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden konnte [115]. Diese Aussage traf auch Wulaningsih et al. in seiner Studie über hepatobiliäre Tumore [116]. Auch Yu et al. evaluierten, dass die LDH-A zukünftig ein Angriffspunkt in der Behandlung von ICC sein wird [117].

In unserem Patientenkollektiv lag das arithmetische Mittel des OS bei 16,6 Monaten, der Median bei 9,0 Monaten bei den 100 Patienten mit erhöhten LDH-Werten. Sie lebten sowohl im Durchschnitt als auch im Median kürzer als die 152 Patienten, bei denen der LDH-Spiegel im Normbereich lag. Es ergab sich in der univariaten Analyse ein hoch signifikanter Einfluss eines erhöhten LDH-Spiegels auf das Gesamtüberleben.

In Bezug auf das PFS zeigte sich in der univariaten Analyse kein signifikanter Einfluss des LDH-Spiegels.

Die multivariate schrittweise Regressionsanalyse nach Cox ergab, dass die Wahrscheinlichkeit am CCC zu sterben um mehr als das Doppelte erhöht ist, wenn ein erhöhter LDH-Wert vorliegt (HR = 2,208, KI₉₅ [1,339 – 3,640]).

4.6.2 Bilirubin

Erhöhte Bilirubin-Werte konnten bei 158 CCC-Patienten (62,7 %) erhoben werden. Patienten mit erhöhten Bilirubin-Werten ($n = 158$) lebten im Durchschnitt 16,7 Monate, im Median 9,0 Monate. Dagegen lebten die 94 Patienten, bei denen der Bilirubin-Wert im Normbereich lag durchschnittlich 19,0 Monate und im Median 12,0 Monate. Im Log-rank-Test ergab sich ein hoch signifikanter Einfluss eines erhöhten Bilirubin-Spiegels auf das OS der UKT-Patienten; sie lebten sowohl im Durchschnitt als auch im Median kürzer. Die Bilirubin-Werte hatten in unserem Kollektiv keinen signifikanten Einfluss auf das PFS. In der Multivariatanalyse unseres Kollektivs konnte dem Laborparameter ein signifikant ungünstiger Einfluss auf das Gesamtüberleben des Kollektivs nachgewiesen werden. Die Wahrscheinlichkeit am CCC zu sterben war für Patienten mit erhöhten Bilirubin-Werten um mehr als das Doppelte erhöht (HR = 2,285, KI₉₅ [1,262 – 4,138]). Dies wurde auch in der monozentrischen Analyse von Schweitzer et al. gezeigt [118]. Nach Wongkham et al. können Patienten in zwei Gruppen aufgeteilt werden. Die einen, bei denen ein obstruktiver Ikterus vorliegt, weisen einen erhöhten totalen Bilirubin-Wert im Blutserum auf und die anderen, bei denen kein Ikterus diagnostiziert wird, haben auch keinen erhöhten Bilirubin-Wert im Serum [119].

4.6.3 GGT

Die GGT ist ein Marker für oxidativen Stress im Körper. Dieser oxidative Stress wiederum kann chronische Leberschäden hervorrufen, aus denen sich konsekutiv Karzinome der Leber entwickeln können. Bei schon bestehendem Tumorleiden kann der oxidative Stress zu einem Progress führen, bei dem sich noch aggressivere Formen mit schlechterer Prognose entwickeln [120, 121, 122, 123, 124]. Am UKT wurden bei 229 CCC-Patienten (90,0 %) den Normbereich überschreitende GGT-Werte im Blut festgestellt. Sie lebten laut univariater Analyse länger als diejenigen Patienten, die normale GGT-Werte aufwiesen, was keine relevante Aussagekraft für die Studie hat.

Es ergab sich kein signifikanter Einfluss eines erhöhten GGT-Spiegels auf das PFS der Patienten.

In einer Studie von Yang et al. wurde der GGT nur eine geringfügige diagnostische Präzision beigemessen. Wird jedoch ein Kombinationstest aus GGT und CEA durchgeführt stiegen sowohl die Sensitivität (71,05 %) als auch die Spezifität (82,05 %) [125]. Als signifikanten Risikofaktor für die Entwicklung eines CCC stellten Boyd et al. einen erhöhten GGT-Wert fest [126].

Lu et al. gaben an, dass Patienten mit einem ICC und erhöhten GGT-Werten von einer adjuvant durchgeführten TACE und anschließender kurativer Lebertransplantation profitieren [127].

4.6.4 AP

197 Patienten aus unserem Kollektiv (78,2 %) wiesen bei der Blutuntersuchung erhöhte AP-Spiegel auf. Diese Kohorte wies ein durchschnittliches OS von 18,9 Monaten auf, der Median lag bei 10,0 Monaten. Die 55 Patienten mit einem im Normbereich liegenden AP-Wert wiesen ein durchschnittliches OS von 12,8 Monaten und ein Median von 9,0 Monaten auf. Der Log-rank-Test ergab zwar einen marginal signifikanten Einfluss, hat aber keine Aussagekraft. Ebenso ergab sich zwar ein signifikanter Einfluss der AP auf das PFS, jedoch lebten Patienten mit erhöhten Werten durchschnittlich und im Median länger als Patienten mit im Normbereich befindlichen AP-Werten. Diese Aussage hat ebenfalls wenig Relevanz.

Der AP wird in der Studie von Sombatheera et al. eine deutliche Aussagekraft bei der Diagnosestellung vom CCC ohne Ikterus zugesprochen. Sie befassten sich diesbezüglich mit dem totalen Gallensäurespiegel im Serum in Kombination mit weiteren Parametern. Besonders das Zusammenspiel von TSBA (total serum bile acid) und der AP steigerte die Spezifität im Gegensatz zum Aussagewert bei jeweils alleinigem Gebrauch [128]. Stanich et al. und Al Mamari et al. beschäftigten sich ebenfalls mit der Wirkung eines erhöhten AP-Spiegels. Sie kamen zu dem Schluss, dass ein anhaltend erhöhter AP-Wert über biochemische

Wege zur PSC führt und dieser Blutspiegel auch im gesamten Verlauf der Krankheit erhöht bleibt [129, 130].

4.6.5 CA 19-9

Bei 110 Patienten (43,7 %) konnten bei der Laboruntersuchung erhöhte Tumormarker-Werte gemessen werden. Der Tumormarker CA 19-9 kann ein Hinweis auf das Vorliegen eines CCC sein, also bei der Diagnosestellung als klinisches Kriterium helfen. Die Studie von Blechacz et al. schreibt CA 19-9 bei der Sicherung der Diagnose eines ICC jedoch nur 62 % Sensitivität und 63 % Spezifität zu. Es muss außerdem konstatiert werden, dass CA 19-9-Werte im Blut ebenfalls bei gutartigen Erkrankungen (zum Beispiel Choledocholithiasis, bakterielle Cholangitis) erhöht vorliegen können und demzufolge nicht ausnahmslos für das Vorliegen einer Malignität sprechen [111]. CA 19-9 vermag laut Patel et al. weniger zur Diagnosestellung als vielmehr als Maß zur Einstufung des CCC dienen, weil stark erhöhte Werte für ein metastasiertes ICC sprechen können [131]. Die Kombination aus AP und CCA-CA, also das CCC-assoziierte Carbohydrat-Antigen, brachten laut Pattanapairoj et al. eine genauere Diagnose des CCC [132].

4.7 Rezidivrisiko

Eine italienische Studie zeigte, dass sich eine R0-Resektion im Gegensatz zu Patienten mit positivem Tumorrand positiv auf die 5-Jahres-Überlebensrate und die Rezidivrate auswirkt [133]. Kobayashi et al. nannten 3- und 4-Jahres-Rezidivraten von 52 - 56 % nach einer R0-Operation bei Patienten mit einem hilären CCC. Dabei traten häufiger Fernmetastasen (81%) als Lokalrezidive auf (19 %) [134]. Bei der Untersuchung unserer CCC-Patienten wurde bei 62 Patienten ein Lokalrezidiv (47,3 %) und bei 120 Patienten Metastasen (47,9 %) diagnostiziert. Die Angaben bezüglich der Rezidivrate beziehen sich lediglich auf operierte Patienten (n = 131, 52 %) und decken sich inhaltlich

nahezu mit den Aussagen von Kobayashi et al. Eine andere Studie von Park et al. machte Aussagen über eine Rezidivrate von 63 % bei ICC-Patienten, die sich einer Operation unterzogen [135].

Es bleibt jedoch zusammenfassend zu sagen, dass die Rezidivrate im Allgemeinen hoch bleibt, auch wenn ein kurativ chirurgischer Eingriff durchgeführt wurde. Das ist verschiedenen Faktoren geschuldet. Zumeist bleiben viele Patienten lange symptomlos und der Tumor wird daher in einem fortgeschrittenen und metastasierten Stadium diagnostiziert. Obwohl die Inzidenz des CCC steigt, bleibt es ein seltener Tumor, für den es noch wenig festgelegte Diagnoseparameter gibt. Außerdem stellt sich das CCC sehr facettenreich dar und Faktoren wie eine große Anzahl an Tumorknoten, die Größe des Tumors und ein positiver Lymphknotenbefund haben einen ungünstigen Einfluss auf das rezidivfreie Überleben. Somit bleibt das CCC eine Herausforderung für Mediziner [5, 136].

4.8 Gesamtüberleben

Das Gesamtüberleben der 252 Patienten aus dem UKT lag im Durchschnitt bei 17,6 Monaten (SD = 24,2) und der Median lag bei 10,0 Monaten. Die Studie von Andrianello et al. zeigte ein Überleben von 35 Monaten bei Patienten mit einem distalen CCC [137]. Bei dieser Tumorart gaben DeOliveira und Yoshida einen Median von 18 Monaten und eine 5-Jahres-Überlebensrate von 27 – 44 % an [12, 138]. Auch an dieser Stelle muss erwähnt werden, dass sich der Resektionsstatus auf die Überlebensrate auswirkt. Die 5-Jahres-Überlebensrate lag bei R0-Patienten bei 39,8 % im Gegensatz zu 4,7 % bei R1- oder R2-Patienten [133]. Einige Studien unterscheiden die Überlebensraten hinsichtlich der Stadien des Tumors. Mavros et al. gaben in ihrer Metaanalyse über ICC-Patienten 5-Jahres-Überlebensraten von 30 % an (5 – 56 %) und ein medianes Gesamtüberleben von etwa 28 Monaten (9 – 53 Monate) an [139].

In unserem Kollektiv stellten sich in der multivariaten schrittweisen Regressionsanalyse nach Cox die intrahepatische Lokalisation, ein erhöhter LDH-Wert, ein erhöhter Bilirubin-Spiegel und das Vorhandensein von Metastasen als Faktoren heraus, die mit einem signifikant höheren Risiko verbunden sind, an einem CCC zu sterben. In der Literatur finden sich bislang keine Studien, die diese Aussagen im Detail bestätigen.

4.9 Progressionsfreies Überleben

Das PFS der 121 Patienten (48,02 %), bei denen eine Chemotherapie, SIRT oder TACE durchgeführt und später auf ein anderes Chemotherapeutikum oder eine andere Therapiemethode umgestellt wurde, lag im Durchschnitt bei 11,6 Monaten (SD = 20,8), der Median lag bei 6,0 Monaten. Berndt gibt an, dass 25 – 50 % der Patienten sich für eine Zweitlinientherapie entscheiden, weil sie sich nach der Erstlinientherapie in einem recht guten Allgemeinzustand befinden [140]. Die in der Literatur aufgeführten Zahlen decken sich also mit denen unseres Kollektivs.

4.10 Prognostische Faktoren

Es wurden potentielle prognostische Einflussfaktoren, die sich auf das Überleben der erkrankten Patienten auswirken, untersucht. Dazu wurde zunächst eine Univariate Analyse der Faktoren durchgeführt, die möglicherweise als prognostische Faktoren eine Rolle spielen. Konnten in dieser Analyse signifikante Einflüsse festgestellt werden, wurden diese Faktoren in einem zweiten Schritt in der Multivariatanalyse überprüft. Als marginal signifikant wurden hierbei $p < 1$, als signifikant $p < 0,05$ gewertet.

Die Durchführung der univariaten Analyse zeigte, dass das Gesamtüberleben maßgeblich vom negativen Einfluss der Tumorlokalisation ($p = 0,059$), des LDH-Werts ($p = 0,007$), des Bilirubin-Werts ($p = 0,001$), des GGT-Spiegels

($p = 0,050$), des AP-Werts ($p = 0,069$) und dem Vorliegen von Metastasen ($p = 0,095$) abhing. Ebenfalls zeigten sich in der Univariateanalyse signifikante Zusammenhänge zwischen der Tumorlokalisation ($p = 0,023$), dem AP-Wert ($p = 0,081$), dem Vorhandensein von Metastasen ($p = 0,015$) und dem PFS.

Diese (marginal) signifikanten Variablen wurden anschließend in eine schrittweise multivariate Regressionsanalyse eingeschlossen. Hierbei zeigten sich folgende Faktoren mit einem signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben. Die Lokalisation des Tumors betreffend konnte im Modell festgestellt werden, dass intrahepatische CCC ein 1,8-fach höheres Risiko (HR) darstellen zu sterben ($p = 0,026$; $KI_{95} [1,072 - 3,048]$). Ein erhöhter LDH-Wert geht mit einem 2,2-fach gesteigerten Risiko einher dem CCC zu erliegen ($p = 0,002$; $KI_{95} [1,339 - 3,640]$). War der Bilirubin-Spiegel erhöht, stieg das Risiko am Tumor zu sterben, um das 2,3-Fache ($p = 0,006$; $KI_{95} [1,262 - 4,138]$). Lagen Metastasen vor stieg das Sterberisiko um das 1,8-Fache ($p = 0,033$; $KI_{95} [1,046 - 2,949]$).

Auch Schweitzer et al. deklarierten eine Erhöhung der Bilirubinkonzentration ($p = 0,0069$) und das Vorliegen von Metastasen ($p < 0,0001$) als ungünstige prognostische Faktoren [118].

Auch für das PFS wurden prognostische Faktoren, die sich in der Univariateanalyse als signifikant herausstellten, im multivariaten Modell geprüft. Das Risiko einen Progress zu bekommen stieg um das 1,5-Fache, wenn der Tumor metastasiert hatte ($p = 0,034$; $KI_{95} [1,033 - 2,259]$).

4.11 Schlussfolgerung

In unserer Studie zeigten sich erhöhte LDH, erhöhtes Bilirubin, die intrahepatische Tumor-Lokalisation und das Vorliegen von Metastasen als ungünstige prognostische Faktoren für das Gesamtüberleben bei Patienten mit einem CCC. Gesicherte Diagnoseparameter für eine frühzeitige Erkennung des Tumors fehlen. Somit ist zumeist das fortgeschrittene Stadium, in dem sich die

Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung befinden, ein limitierender Faktor für die Therapie und Prognose.

Eine kurative Operation stellt nur für einen Bruchteil der Betroffenen eine Option dar, eine palliative Chemotherapie ist oft mit Nebenwirkungen verbunden und Methoden wie die SIRT und TACE sind noch nicht hinreichend durch große randomisierte Studien als Therapie der Wahl etabliert worden.

Da die kurative Operation die beste Behandlungsmöglichkeit für Patienten mit einem CCC darstellt, ist es von großer Bedeutung, nach Parametern zu suchen, die eine möglichst frühe Diagnose des Tumors garantieren können.

5 Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit dem cholangiozellulären Karzinom (CCC), das meist erst in einem fortgeschrittenen bzw. metastasierten Stadium diagnostiziert wird, und deshalb für die Mehrheit der Patienten eine schlechte Prognose bedeutet. Die Inzidenz des Karzinoms nimmt in den westlichen Ländern zu. Dadurch, dass eindeutige prognostische Marker fehlen, befinden sich viele Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose in einem irresektablen Zustand und somit in einer palliativen Behandlungssituation.

Zielsetzung dieser Studie war es, mögliche prognostische Parameter für die Diagnosestellung zu überprüfen, Risikofaktoren des CCC beim vorliegenden Patientenkollektiv mit denen der Literatur zu vergleichen und mögliche Faktoren für ein Rezidivrisiko zu evaluieren.

Dafür wurden 252 Patienten, die sich im Zeitraum 01.01.2002 bis 31.12.2012 am UKT wegen eines CCC vorstellten, ausgewertet. Die statistische Berechnung erfolgte mit Hilfe des Auswertungsprogramms SPSS.

Es konnte eine leichte Prävalenz bei Männern festgestellt werden. Im Mittel erkrankten die Patienten mit 64 Jahren; ein Großteil der Tumore war intrahepatisch lokalisiert. Bei Diagnosestellung waren Abdominalschmerzen, Gewichtsverlust und ein Ikterus führend. Bei 13,1 % der Patienten unseres Kollektivs lag eine Zirrhose vor, 24,2 % der Patienten litten an einem Diabetes mellitus, übergewichtig war mehr als die Hälfte der Patienten (54,5 %), bei 1,6 % der Patienten wurde eine PSC nachgewiesen und 5,9 % der Patienten waren mit einer Hepatitis B/C infiziert. Die spezifischen Laborparameter lagen bei vielen Patienten in einem unphysiologisch erhöhten Bereich. Bei den meisten Patienten (62 %) lag histologisch ein G2-differenziertes CCC vor. Mehr als die Hälfte der Patienten (52,0 %) wurde operiert, in 42 % der Fälle erfolgte eine R0-Resektion. Ein Lokalrezidiv trat bei 62 der operierten Patienten auf (47,3 %). Als palliative Chemotherapie wurde am häufigsten Gemcitabine in Kombination

mit Platin eingesetzt. Es wurde ein Gesamtüberleben von 17,6 Monaten und ein Median von 10,0 Monaten erreicht.

In unserer Auswertung zeigten sich erhöhte LDH, erhöhtes Bilirubin, die intrahepatische Tumor-Lokalisation und das Vorliegen von Metastasen als ungünstige prognostische Faktoren für das Gesamtüberleben bei Patienten mit einem CCC.

In Bezug auf das PFS konnte festgestellt werden, dass das Risiko einen Progress zu bekommen um das 1,5-Fache stieg, wenn Metastasen vorlagen.

Die Diagnostik und Therapie des CCC stellen weiterhin eine interdisziplinäre Herausforderung dar. Da die kurative Operation die beste Behandlungsmöglichkeit für Patienten mit einem CCC darstellt, ist es von großer Bedeutung, nach weiteren Parametern zu suchen, welche eine frühe Diagnose und den Therapieverlauf zusätzlich beeinflussen.

6 Literaturverzeichnis

1. Vogel, A. and O. Dudeck, *Is There Any Evidence for a Role of Local Treatment in Cholangiocarcinoma?* *Visceral Medicine*, 2014. **30**(4): p. 254-260.
2. Shin, H.R., et al., *Comparison of incidence of intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma--focus on East and South-Eastern Asia.* *Asian Pac J Cancer Prev*, 2010. **11**(5): p. 1159-66.
3. Carpizo, D.R. and M. D'Angelica, *Management and Extent of Resection for Intrahepatic Cholangiocarcinoma.* *Surgical Oncology Clinics of North America*, 2009. **18**(2): p. 289-305.
4. Blechacz, B., et al., *Clinical diagnosis and staging of cholangiocarcinoma.* *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology*, 2011. **8**(9): p. 512-522.
5. Ulrich, F., J. Albert, and S. Zangos, *Diagnostics and therapy of cholangiocellular carcinoma.* *Der Onkologe*, 2013. **19**(7): p. 589-600.
6. Bergquist, A. and E. von Seth, *Epidemiology of cholangiocarcinoma.* *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2015. **29**(2): p. 221-32.
7. Patel, T., *Cholangiocarcinoma—controversies and challenges.* *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology*, 2011. **8**(4): p. 189-200.
8. Nathan, H., et al., *Trends in Survival after Surgery for Cholangiocarcinoma: A 30-Year Population-Based SEER Database Analysis.* *Journal of Gastrointestinal Surgery*, 2007. **11**(11): p. 1488-1497.
9. Wadsworth, C.A., et al., *The risk factors and diagnosis of cholangiocarcinoma.* *Hepatol Int*, 2013. **7**(2): p. 377-93.
10. Spangenberg, H.C., R. Thimme, and H.E. Blum, *Der Leberrundherd.* *Dtsch Arztebl*, 2007. **104**(33): p. 2279-88.
11. Carriaga, M.T. and D.E. Henson, *Liver, gallbladder, extrahepatic bile ducts, and pancreas.* *Cancer*, 1995. **75**(1 Suppl): p. 171-90.
12. DeOliveira, M.L., et al., *Cholangiocarcinoma: thirty-one-year experience with 564 patients at a single institution.* *Ann Surg*, 2007. **245**(5): p. 755-62.
13. Chaiteerakij, R., et al., *Risk factors for intrahepatic cholangiocarcinoma: association between metformin use and reduced cancer risk.* *Hepatology*, 2013. **57**(2): p. 648-55.
14. Shaib, Y.H., et al., *Rising incidence of intrahepatic cholangiocarcinoma in the United States: a true increase?* *J Hepatol*, 2004. **40**(3): p. 472-7.

15. Vauthey, J.N. and L.H. Blumgart, *Recent advances in the management of cholangiocarcinomas*. Semin Liver Dis, 1994. **14**(2): p. 109-14.
16. Stahl, M., et al., *Cholangiozelluläres Karzinom*, in *Kompendium Internistische Onkologie: Standards in Diagnostik und Therapie*, H.-J. Schmoll, K. Höffken, and K. Possinger, Editors. 2006, Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg. p. 4027-4044.
17. Sriamporn, S., et al., *Prevalence of Opisthorchis viverrini infection and incidence of cholangiocarcinoma in Khon Kaen, Northeast Thailand*. Trop Med Int Health, 2004. **9**(5): p. 588-94.
18. Vatanasapt, V., et al., *Cancer incidence in Thailand, 1988-1991*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 1995. **4**(5): p. 475-83.
19. Sripa, B. and C. Pairojkul, *Cholangiocarcinoma: lessons from Thailand*. Curr Opin Gastroenterol, 2008. **24**(3): p. 349-56.
20. Kaatsch, P., et al., *Krebs in Deutschland 2009/2010*. 2013.
21. Gatto, M. and D. Alvaro, *New insights on cholangiocarcinoma*. World J Gastrointest Oncol, 2010. **2**(3): p. 136-45.
22. Kornek, G., *Gallenblasen- und Gallengangskarzinom*, in *Die Onkologie: Teil 1: Allgemeiner Teil — Epidemiologie — Pathogenese — Grundprinzipien der Therapie. Teil 2: Spezieller Teil — Solide Tumoren — Lymphome — Leukämien*. 2004, Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg. p. 973-981.
23. Henedige, T.P., W.T. Neo, and S.K. Venkatesh, *Imaging of malignancies of the biliary tract- an update*. Cancer Imaging, 2014. **14**: p. 14.
24. Kubicka, S. and M. Manns, *Das Gallenblasen und Gallengangskarzinom*. Der Internist, 2000. **41**(9): p. 841-847.
25. Welzel, T.M., et al., *Impact of classification of hilar cholangiocarcinomas (Klatskin tumors) on the incidence of intra- and extrahepatic cholangiocarcinoma in the United States*. J Natl Cancer Inst, 2006. **98**(12): p. 873-5.
26. Choi, D., et al., *Cholangiocarcinoma and Clonorchis sinensis infection: a case-control study in Korea*. J Hepatol, 2006. **44**(6): p. 1066-73.
27. Lim, M.K., et al., *Clonorchis sinensis infection and increasing risk of cholangiocarcinoma in the Republic of Korea*. Am J Trop Med Hyg, 2006. **75**(1): p. 93-6.
28. Shin, H.R., et al., *Hepatitis B and C virus, Clonorchis sinensis for the risk of liver cancer: a case-control study in Pusan, Korea*. Int J Epidemiol, 1996. **25**(5): p. 933-40.

29. Cheng, Q., et al., *Predictive factors for prognosis of hilar cholangiocarcinoma: postresection radiotherapy improves survival*. Eur J Surg Oncol, 2007. **33**(2): p. 202-7.
30. Boberg, K.M. and G.E. Lind, *Primary sclerosing cholangitis and malignancy*. Best Pract Res Clin Gastroenterol, 2011. **25**(6): p. 753-64.
31. Ehiken, H. and C. Schramm, *Primary Sclerosing Cholangitis and Cholangiocarcinoma: Pathogenesis and Modes of Diagnostics*. Digestive Diseases, 2013. **31**(1): p. 118-125.
32. Bergquist, A., et al., *Risk factors and clinical presentation of hepatobiliary carcinoma in patients with primary sclerosing cholangitis: a case-control study*. Hepatology, 1998. **27**(2): p. 311-6.
33. Rosen, C.B., et al., *Cholangiocarcinoma complicating primary sclerosing cholangitis*. Ann Surg, 1991. **213**(1): p. 21-5.
34. Broome, U., et al., *Natural history and prognostic factors in 305 Swedish patients with primary sclerosing cholangitis*. Gut, 1996. **38**(4): p. 610-5.
35. Kubicka, S., *Cholangiozelluläres Karzinom und Gallenblasenkarzinom*. Zeitschrift für Gastroenterologie, 2004. **42**(05): p. 397-402.
36. Tyson, G.L. and H.B. El-Serag, *Risk factors for cholangiocarcinoma*. Hepatology, 2011. **54**(1): p. 173-184.
37. Kato, I. and C. Kido, *Increased risk of death in thorotrast-exposed patients during the late follow-up period*. Jpn J Cancer Res, 1987. **78**(11): p. 1187-92.
38. Rustagi, T. and C.A. Dasanu, *Risk Factors for Gallbladder Cancer and Cholangiocarcinoma: Similarities, Differences and Updates*. Journal of Gastrointestinal Cancer, 2012. **43**(2): p. 137-147.
39. Parsi, M.A., *Obesity and cholangiocarcinoma*. World J Gastroenterol, 2013. **19**(4): p. 457-62.
40. Mabrut, J.Y., et al., *Management of congenital bile duct cysts*. Dig Surg, 2010. **27**(1): p. 12-8.
41. Edil, B.H., et al., *Choledochal cyst disease in children and adults: a 30-year single-institution experience*. J Am Coll Surg, 2008. **206**(5): p. 1000-5; discussion 1005-8.
42. Watanabe, Y., A. Toki, and T. Todani, *Bile duct cancer developed after cyst excision for choledochal cyst*. J Hepatobiliary Pancreat Surg, 1999. **6**(3): p. 207-12.

43. Voyles, C.R., et al., *Carcinoma in choledochal cysts. Age-related incidence*. Arch Surg, 1983. **118**(8): p. 986-8.
44. Kobayashi, S., et al., *Risk of bile duct carcinogenesis after excision of extrahepatic bile ducts in pancreaticobiliary maljunction*. Surgery, 1999. **126**(5): p. 939-44.
45. Endo, I., et al., *Intrahepatic cholangiocarcinoma: rising frequency, improved survival, and determinants of outcome after resection*. Ann Surg, 2008. **248**(1): p. 84-96.
46. Lee, T.Y., et al., *Hepatitis B Virus Infection and Intrahepatic Cholangiocarcinoma in Korea: A Case-Control Study*. Am J Gastroenterol, 2008. **103**(7): p. 1716-1720.
47. Zhou, Y.M., et al., *Risk factors for intrahepatic cholangiocarcinoma: a case-control study in China*. World J Gastroenterol, 2008. **14**(4): p. 632-5.
48. Welzel, T.M., et al., *Risk factors for intrahepatic cholangiocarcinoma in a low-risk population: a nationwide case-control study*. Int J Cancer, 2007. **120**(3): p. 638-41.
49. Welzel, T.M., et al., *Risk factors for intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma in the United States: a population-based case-control study*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2007. **5**(10): p. 1221-8.
50. Shaib, Y.H., et al., *Risk factors for intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma: a hospital-based case-control study*. Am J Gastroenterol, 2007. **102**(5): p. 1016-21.
51. Shaib, Y.H., et al., *Risk factors of intrahepatic cholangiocarcinoma in the United States: a case-control study*. Gastroenterology, 2005. **128**(3): p. 620-6.
52. Grainge, M.J., et al., *The antecedents of biliary cancer: a primary care case-control study in the United Kingdom*. Br J Cancer, 2009. **100**(1): p. 178-80.
53. Sorensen, H.T., et al., *Risk of liver and other types of cancer in patients with cirrhosis: a nationwide cohort study in Denmark*. Hepatology, 1998. **28**(4): p. 921-5.
54. Wiwanitkit, V., *Pesticides, fresh water fish, liver flukes and nitrosamines: A story of cholangiocarcinoma development in Thailand*. Asian Pac J Cancer Prev, 2009. **10**(5): p. 961-2.
55. Schmielau, J., J. Klempnauer, and W. Schmiegel, *Cholangiokarzinome*. Der Internist, 1997. **38**(10): p. 970-976.

56. Plentz, R.R. and N.P. Malek, *Clinical presentation, risk factors and staging systems of cholangiocarcinoma*. Best Practice & Research Clinical Gastroenterology, 2015. **29**(2): p. 245-252.
57. Poultides, G.A., et al., *Intrahepatic Cholangiocarcinoma*. Surgical Clinics of North America, 2010. **90**(4): p. 817-837.
58. Khan, S.A., et al., *Cholangiocarcinoma*. Lancet, 2005. **366**(9493): p. 1303-14.
59. Alvaro, D., et al., *Cholangiocarcinoma in Italy: A national survey on clinical characteristics, diagnostic modalities and treatment. Results from the "Cholangiocarcinoma" committee of the Italian Association for the Study of Liver disease*. Dig Liver Dis, 2011. **43**(1): p. 60-5.
60. Rizvi, S. and G.J. Gores, *Pathogenesis, diagnosis, and management of cholangiocarcinoma*. Gastroenterology, 2013. **145**(6): p. 1215-29.
61. Marsh Rde, W., et al., *Comprehensive review of the diagnosis and treatment of biliary tract cancer 2012. Part I: diagnosis-clinical staging and pathology*. J Surg Oncol, 2012. **106**(3): p. 332-8.
62. Riener, M.O., *[Diagnosis of tumours of the liver and the biliary tract: new tissue and serum markers]*. Pathologe, 2011. **32 Suppl 2**: p. 304-9.
63. Valls, C., et al., *Intrahepatic peripheral cholangiocarcinoma: CT evaluation*. Abdom Imaging, 2000. **25**(5): p. 490-6.
64. Singh, A. and U.D. Siddiqui, *The Role of Endoscopy in the Diagnosis and Management of Cholangiocarcinoma*. J Clin Gastroenterol, 2015. **49**(9): p. 725-37.
65. Friman, S., *Cholangiocarcinoma--current treatment options*. Scand J Surg, 2011. **100**(1): p. 30-4.
66. Bork, U., et al., *Surgery of hepatobiliary tumors*. Der Chirurg, 2010. **81**(2): p. 111-116.
67. Spangenberg, P.D.H., L. Mohr, and H. Blum, *Regionale Therapie von Lebertumoren*. Der Internist, 2007. **48**(1): p. 40-45.
68. Rosen, C.B., J.K. Heimbach, and G.J. Gores, *Liver transplantation for cholangiocarcinoma*. Transpl Int, 2010. **23**(7): p. 692-7.
69. Rea, D.J., et al., *Major hepatic resection for hilar cholangiocarcinoma: analysis of 46 patients*. Arch Surg, 2004. **139**(5): p. 514-23; discussion 523-5.
70. de Groen , P.C., et al., *Biliary Tract Cancers*. New England Journal of Medicine, 1999. **341**(18): p. 1368-1378.

71. Fahy, B.N., et al., *Synchronous Hepatic Metastases from Colon Cancer: Changing Treatment Strategies and Results of Surgical Intervention*. *Annals of Surgical Oncology*, 2009. **16**(2): p. 361-370.
72. Jaeck, D., et al., *Significance of hepatic pedicle lymph node involvement in patients with colorectal liver metastases: a prospective study*. *Ann Surg Oncol*, 2002. **9**(5): p. 430-8.
73. Molina, V., et al., *Klatskin tumor: Diagnosis, preoperative evaluation and surgical considerations*. *Cir Esp*, 2015. **93**(9): p. 552-60.
74. Bismuth, H. and P.E. Majno, *Hepatobiliary surgery*. *J Hepatol*, 2000. **32**(1 Suppl): p. 208-24.
75. Klempnauer, J., et al., *Resectional surgery of hilar cholangiocarcinoma: a multivariate analysis of prognostic factors*. *J Clin Oncol*, 1997. **15**(3): p. 947-54.
76. Okada, S., *Chemotherapy in hepatocellular carcinoma*. *Hepatogastroenterology*, 1998. **45 Suppl 3**: p. 1259-63.
77. Sangchan, A., et al., *Efficacy of metal and plastic stents in unresectable complex hilar cholangiocarcinoma: a randomized controlled trial*. *Gastrointest Endosc*, 2012. **76**(1): p. 93-9.
78. Nadalin, S., et al., *Primäre Lebertumoren*. *Interventionelle Radiologie Scan*, 2016. **4**(02): p. 159-171.
79. Valle, J.W., et al., *Gemcitabine alone or in combination with cisplatin in patients with advanced or metastatic cholangiocarcinomas or other biliary tract tumours: a multicentre randomised phase II study - The UK ABC-01 Study*. *Br J Cancer*, 2009. **101**(4): p. 621-7.
80. Valle, J.W., et al., *Cisplatin and gemcitabine for advanced biliary tract cancer: a meta-analysis of two randomised trials*. *Ann Oncol*, 2014. **25**(2): p. 391-8.
81. Ortner, M.E., et al., *Successful photodynamic therapy for nonresectable cholangiocarcinoma: a randomized prospective study*. *Gastroenterology*, 2003. **125**(5): p. 1355-1363.
82. Zoepf, T., et al., *Palliation of nonresectable bile duct cancer: improved survival after photodynamic therapy*. *The American journal of gastroenterology*, 2005. **100**(11): p. 2426-2430.
83. Burger, I., et al., *Transcatheter arterial chemoembolization in unresectable cholangiocarcinoma: initial experience in a single institution*. *J Vasc Interv Radiol*, 2005. **16**(3): p. 353-61.

84. Ahmadzadehfar, H., H.J. Biersack, and S. Ezziddin, *Radioembolization of liver tumors with yttrium-90 microspheres*. *Semin Nucl Med*, 2010. **40**(2): p. 105-21.
85. Scartozzi, M., et al., *The role of LDH serum levels in predicting global outcome in HCC patients undergoing TACE: implications for clinical management*. *PLoS One*, 2012. **7**(3): p. e32653.
86. Sobin, L.H., M.K. Gospodarowicz, and C. Wittekind, *TNM classification of malignant tumours*. 2011: John Wiley & Sons.
87. Bismuth, H., R. Nakache, and T. Diamond, *Management strategies in resection for hilar cholangiocarcinoma*. *Ann Surg*, 1992. **215**(1): p. 31-8.
88. Wittekind, C., et al., *TNM residual tumor classification revisited*. *Cancer*, 2002. **94**(9): p. 2511-6.
89. Jordan, E., G.K. Abou-Alfa, and M.A. Lowery, *Systemic therapy for biliary cancers*. *Chinese Clinical Oncology*, 2016. **5**(5).
90. Guglielmi, A., et al., *Intrahepatic cholangiocarcinoma: prognostic factors after surgical resection*. *World J Surg*, 2009. **33**(6): p. 1247-54.
91. Horgan, A.M., et al., *Adjuvant therapy in the treatment of biliary tract cancer: a systematic review and meta-analysis*. *J Clin Oncol*, 2012. **30**(16): p. 1934-40.
92. Ito, H., et al., *Treatment outcomes associated with surgery for gallbladder cancer: a 20-year experience*. *J Gastrointest Surg*, 2004. **8**(2): p. 183-90.
93. Hezel, A.F., V. Deshpande, and A.X. Zhu, *Genetics of biliary tract cancers and emerging targeted therapies*. *J Clin Oncol*, 2010. **28**(21): p. 3531-40.
94. Everhart, J.E. and C.E. Ruhl, *Burden of digestive diseases in the United States Part III: Liver, biliary tract, and pancreas*. *Gastroenterology*, 2009. **136**(4): p. 1134-44.
95. Randi, G., et al., *Epidemiology of biliary tract cancers: an update*. *Ann Oncol*, 2009. **20**(1): p. 146-59.
96. Mosadeghi, S., et al., *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*. *Hepatal Res*, 2016. **46**(7): p. 669-77.
97. Saha, S.K., et al., *Forty-Year Trends in Cholangiocarcinoma Incidence in the U.S.: Intrahepatic Disease on the Rise*. *The Oncologist*, 2016. **21**(5): p. 594-599.

98. Shaib, Y. and H.B. El-Serag, *The epidemiology of cholangiocarcinoma*. Semin Liver Dis, 2004. **24**(2): p. 115-25.
99. Komuta, M., et al., *Histological diversity in cholangiocellular carcinoma reflects the different cholangiocyte phenotypes*. Hepatology, 2012. **55**(6): p. 1876-1888.
100. Akiba, J., et al., *Clinicopathologic analysis of combined hepatocellular-cholangiocarcinoma according to the latest WHO classification*. Am J Surg Pathol, 2013. **37**(4): p. 496-505.
101. Khan, S.A., et al., *Guidelines for the diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma: an update*. Gut, 2012. **61**(12): p. 1657-69.
102. Palmer, W.C. and T. Patel, *Are common factors involved in the pathogenesis of primary liver cancers? A meta-analysis of risk factors for intrahepatic cholangiocarcinoma*. J Hepatol, 2012. **57**(1): p. 69-76.
103. Razumilava, N. and G.J. Gores, *Classification, Diagnosis, and Management of Cholangiocarcinoma*. Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association, 2013. **11**(1): p. 13-e4.
104. Razumilava, N., G.J. Gores, and K.D. Lindor, *Cancer surveillance in patients with primary sclerosing cholangitis*. Hepatology, 2011. **54**(5): p. 1842-52.
105. Chapman, M.H., et al., *Cholangiocarcinoma and dominant strictures in patients with primary sclerosing cholangitis: a 25-year single-centre experience*. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2012. **24**(9): p. 1051-8.
106. Boberg, K.M., et al., *Cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis: risk factors and clinical presentation*. Scand J Gastroenterol, 2002. **37**(10): p. 1205-11.
107. Claessen, M.M.H., et al., *High lifetime risk of cancer in primary sclerosing cholangitis*. Journal of Hepatology. **50**(1): p. 158-164.
108. Ye, X.-H., et al., *Smoking, alcohol consumption, and the risk of extrahepatic cholangiocarcinoma: A meta-analysis*. World Journal of Gastroenterology : WJG, 2013. **19**(46): p. 8780-8788.
109. Saengboonmee, C., et al., *Diabetes mellitus: Possible risk and promoting factors of cholangiocarcinoma: Association of diabetes mellitus and cholangiocarcinoma*. Cancer Epidemiology, 2015. **39**(3): p. 274-278.
110. Huang, Y.J., et al., *Interactive role of diabetes mellitus and female sex in the risk of cholangiocarcinoma: A population-based nested case-control study*. Oncotarget, 2016.

111. Blechacz, B. and G.J. Gores, *Cholangiocarcinoma: advances in pathogenesis, diagnosis, and treatment*. Hepatology, 2008. **48**(1): p. 308-21.
112. Nagorney, D.M., et al., *Outcomes after curative resections of cholangiocarcinoma*. Arch Surg, 1993. **128**(8): p. 871-7; discussion 877-9.
113. Siddiqui, A.A., et al., *Identification of Cholangiocarcinoma by Using the Spyglass Spyscope System for Peroral Cholangioscopy and Biopsy Collection*. Clinical Gastroenterology and Hepatology. **10**(5): p. 466-471.
114. Le, A., et al., *Inhibition of lactate dehydrogenase A induces oxidative stress and inhibits tumor progression*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2010. **107**(5): p. 2037-42.
115. Thonsri, U., et al., *Overexpression of lactate dehydrogenase A in cholangiocarcinoma is correlated with poor prognosis*. Histol Histopathol, 2016: p. 11819.
116. Wulaningsih, W., et al., *Serum lactate dehydrogenase and survival following cancer diagnosis*. Br J Cancer, 2015. **113**(9): p. 1389-96.
117. Yu, Y., et al., *Overexpression of lactate dehydrogenase-A in human intrahepatic cholangiocarcinoma: its implication for treatment*. World J Surg Oncol, 2014. **12**: p. 78.
118. Schweitzer, N., et al., *Prognostische Faktoren bei Patienten mit cholangiozellulärem Karzinom-monozentrische Analyse von 570 Patienten*. Zeitschrift für Gastroenterologie, 2013. **51**(08): p. K87.
119. Wongkham, S. and A. Silsirivanit, *State of serum markers for detection of cholangiocarcinoma*. Asian Pac J Cancer Prev, 2012. **13 Suppl**: p. 17-27.
120. Lim, J.S., et al., *Is serum gamma-glutamyltransferase inversely associated with serum antioxidants as a marker of oxidative stress?* Free Radic Biol Med, 2004. **37**(7): p. 1018-23.
121. Grossi, S., et al., *DNA damage in peripheral blood lymphocytes of patients with cirrhosis related to alcohol abuse or to hepatitis B and C viruses*. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2008. **20**(1): p. 22-5.
122. Sia, D., et al., *Intrahepatic cholangiocarcinoma: pathogenesis and rationale for molecular therapies*. Oncogene, 2013. **32**(41): p. 4861-70.
123. Fentiman, I.S., *Gamma-glutamyl transferase: risk and prognosis of cancer*. Br J Cancer, 2012. **106**(9): p. 1467-8.
124. Tanaka, S., et al., *Oxidative stress pathways in noncancerous human liver tissue to predict hepatocellular carcinoma recurrence: a prospective, multicenter study*. Hepatology, 2011. **54**(4): p. 1273-81.

125. Yang, C., et al., [*Risk factors of hepatolithiasis-associated intrahepatic cholangiocarcinoma and the value of serum tumor-related makers in its diagnosis*]. Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban, 2014. **45**(4): p. 628-32.
126. Boyd, S., et al., *Surveillance of primary sclerosing cholangitis with ERC and brush cytology: risk factors for cholangiocarcinoma*. Scand J Gastroenterol, 2016: p. 1-8.
127. Lu, Z., et al., *Serum gamma-glutamyl transferase levels affect the prognosis of patients with intrahepatic cholangiocarcinoma who receive postoperative adjuvant transcatheter arterial chemoembolization: A propensity score matching study*. Int J Surg, 2016.
128. Sombattheera, S., et al., *Total serum bile acid as a potential marker for the diagnosis of cholangiocarcinoma without jaundice*. Asian Pac J Cancer Prev, 2015. **16**(4): p. 1367-70.
129. Stanich, P.P., et al., *Alkaline phosphatase normalization is associated with better prognosis in primary sclerosing cholangitis*. Dig Liver Dis, 2011. **43**(4): p. 309-13.
130. Al Mamari, S., et al., *Improvement of serum alkaline phosphatase to <1.5 upper limit of normal predicts better outcome and reduced risk of cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis*. J Hepatol, 2013. **58**(2): p. 329-34.
131. Patel, A.H., et al., *The utility of CA 19-9 in the diagnoses of cholangiocarcinoma in patients without primary sclerosing cholangitis*. Am J Gastroenterol, 2000. **95**(1): p. 204-7.
132. Pattanapairoj, S., et al., *Improve discrimination power of serum markers for diagnosis of cholangiocarcinoma using data mining-based approach*. Clin Biochem, 2015. **48**(10-11): p. 668-73.
133. Ribero, D., et al., *Additional resection of an intraoperative margin-positive proximal bile duct improves survival in patients with hilar cholangiocarcinoma*. Ann Surg, 2011. **254**(5): p. 776-81; discussion 781-3.
134. Kobayashi, A., et al., *Disease recurrence patterns after R0 resection of hilar cholangiocarcinoma*. Br J Surg, 2010. **97**(1): p. 56-64.
135. Park, H.M., et al., *Outcomes for Patients with Recurrent Intrahepatic Cholangiocarcinoma After Surgery*. Annals of Surgical Oncology, 2016. **23**(13): p. 4392-4400.
136. Fairweather, M., V.P. Balachandran, and M.I. D'Angelica, *Surgical management of biliary tract cancers*. Chin Clin Oncol, 2016. **5**(5): p. 63.

137. Andrianello, S., et al., *Over 700 Whipples for Pancreaticobiliary Malignancies: Postoperative Morbidity Is an Additional Negative Prognostic Factor for Distal Bile Duct Cancer*. J Gastrointest Surg, 2016.
138. Yoshida, T., et al., *Prognostic factors after pancreatoduodenectomy with extended lymphadenectomy for distal bile duct cancer*. Arch Surg, 2002. **137**(1): p. 69-73.
139. Mavros, M.N., et al., *Treatment and Prognosis for Patients With Intrahepatic Cholangiocarcinoma: Systematic Review and Meta-analysis*. JAMA Surg, 2014. **149**(6): p. 565-74.
140. Berndt, C., *Gallengangstumor: Wenn Chemotherapie versagt*. Im Focus Onkologie, 2016. **19**(3): p. 28-28.

7 Erklärung zum Eigenanteil

Die Konzeption der Studie erfolgte in Zusammenarbeit mit Professor Dr. med. Ruben R. Plentz, geschäftsführender Oberarzt der Medizinischen Klinik I des Universitätsklinikums Tübingen.

Die Erhebung der Daten wurde von mir eigenständig in den Räumlichkeiten des UKT durchgeführt.

Die statistische Auswertung erfolgte eigenständig nach Beratung durch das Institut für Biometrie der Universität Tübingen.

Ich versichere, das Manuskript selbstständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Mindelheim, den 17.01.2017

Anna Hüttmann

8 Danksagung

Herrn Professor Dr. Ruben R. Plentz, geschäftsführender Oberarzt der Medizinischen Klinik I des Universitätsklinikums Tübingen, meinem Doktorvater und Betreuer, gilt mein besonderer Dank für die Möglichkeit dieses interessante Thema abseits von Zähnen, Kiefer und Gesichtsnerven bearbeiten zu dürfen und seine hilfreiche und kompetente Unterstützung bei allen Schritten zur fertigen Promotionsarbeit während der vergangenen Jahre.

Ich möchte des Weiteren meiner ganzen Familie für ihre Hilfe, nicht nur bei der Erstellung dieser Arbeit, von ganzem Herzen großen Dank aussprechen.