

Diplomarbeit

Malignancies of the Biliary Tract: the Impact of Tumor Location on Therapy
and Prognosis - 10 Years Experience at the Surgical Department of the
Medical University Graz, Austria.

eingereicht von

Carlos Gabriel Uribe-Garay

Matrikelnummer: 0214356

Zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Klinischen Abteilung für Allgemein Chirurgie

unter der Anleitung von

Herrn Ao.Univ.-Prof. Dr.med.univ. Herwig Cerwenka

und Herrn OA. Dr.med. Azab El-Shabrawi

Graz, im Juli 2009

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwende habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am

Carlos Gabriel Uribe Garay

Anmerkung: In dieser Diplomarbeit wird auf die geschlechtsspezifische Differenzierung, z.B. Patienten/Innen, verzichtet. Entsprechende Begriffe gelten im Sinne der Gleichbehandlung grundsätzlich für beide Geschlechter.

Danksagung

Ich möchte mich an dieser Stelle bei den Personen bedanken, die mir bei der Erarbeitung dieser Diplomarbeit geholfen haben. Mein herzlicher Dank gilt Herrn OA. Dr. Azab El-Shabrawi und Herrn Univ. Prof. Dr. Herwig Cerwenka für die Betreuung meiner Arbeit.

A mis padres y a mi hermana muchas gracias por todo su apoyo y sacrificio a lo largo de estos seis años de estudio, por brindarme esta oportunidad y hacer posible todas estas experiencias de vida. Gracias por sentir mis triunfos como propios, por guiarme y ayudarme en momentos difíciles y decisivos!

Abstract

Malignancies of the Biliary Tract: the Impact of Tumor Location on Therapy and Prognosis - 10 Years Experience at the Surgical Department of the Medical University of Graz, Austria.

G. Uribe-Garay², A. El-Shabrawi¹, H. Cerwenka¹, H. Bacher¹, H-J. Mischinger¹.

¹ Division of General Surgery, Department of Surgery, ² Medical Student, Medical University of Graz, Austria

Introduction

Cholangiocarcinoma (CCC) is a rare tumor disease in Western Europe with a poor prognosis. These tumors develop from cells of the bile duct epithelia and can appear in several locations along the biliary tract.

Patients and Methods

Between 1998 and 2008, a total of 215 patients were treated at our surgical department for malignant bile duct tumors. One hundred sixteen patients with histologically confirmed cholangiocarcinoma were included in this study. Those with gall bladder and papillary cancer were excluded. The tumors were classified into 3 groups - intrahepatic, perihilar and distal - based on the tumor classification by Johns Hopkins Hospital. Data was obtained retrospectively from the surgical, histopathological and clinical records of the patients.

Results

Out of 116 patients 31 had intrahepatic (27%), 33 perihilar (28%) and 52 distal CCC (45%). The overall R0 resectability rate was 54% (51% for intrahepatic, 27% for perihilar and 71% for distal tumors). The overall perioperative mortality rate was 12% (7%, 18% and 12%, respectively). The overall 1-, 3- and 5-year survival rate was 64%, 25% and 23% and the median survival time 18 months. The 5-year survival rate for the intrahepatic, perihilar and distal group after resection was 33%, 39% and 27%; the median survival time was 18, 17 and 19 months, respectively (p=0.7). The recurrence rate was 56% with a median interval of 9 months after surgery.

Conclusion

Cholangiocarcinoma is a malignant tumor disease with poor prognosis. In our patients, tumor location had a decisive impact on resectability. However, if the tumor was resectable, location had no effect on the prognosis.

Abstract

Bösartige Tumore der Gallenwege: Die Bedeutung der Tumorlokalisation für die Therapie, Prognose und Langzeit-Ergebnisse von operativ behandelten Patienten - 10-Jahreserfahrung an der allgemeinchirurgischen Abteilung der Medizinischen Universität Graz, Österreich

G. Uribe-Garay², A. El-Shabrawi¹, H. Cerwenka¹, H. Bacher¹, H-J. Mischinger¹.

¹Klinische Abteilung für Allgemein Chirurgie, Universitätsklinik für Chirurgie, ²Medizinstudent, Medizinische Universität Graz, Österreich

Einleitung

Bösartige Tumore der Gallenwege sind mit einer Inzidenz von 2-3/100.000 Patienten pro Jahr relativ selten in Europa. Sie entstehen aus Zellen des Gallengangsepithels und können entlang der Gallenwege in diversen Lokalisationen auftreten. Es gibt in der Literatur nur wenige Studien aus spezialisierten Single-Zentren, die sich mit der Bedeutung der Tumorlokalisation für Therapie und Prognose auseinandergesetzt haben.

Patienten und Methoden

Im Zeitraum von 1998 bis 2008 wurden 215 Patienten aufgrund maligner Erkrankungen der Gallenwege behandelt. Einbezogen wurden 116 Patienten mit histopathologisch gesichertem cholangiozellulären Karzinom. Gallenblasenkarzinome und Karzinome der Papilla Vateri wurden nicht berücksichtigt. Die topographische Einteilung der Tumore basierte auf der vom Johns Hopkins Hospital vorgebrachten Klassifikation in intrahepatische, perihiläre und distale CCC. Die Daten wurden von der Datenbank des Pathologischen Institutes an der Medizinischen Universität Graz, der Leberambulanz der Chirurgischen Klinik und aus den Krankengeschichten der Patienten erhoben. Für die statistische Auswertung wurden explorative und deskriptive Datenanalysemethoden sowie die Kaplan-Meier-Methode mit dem Log-Rank-Test verwendet.

Ergebnisse

Von den 116 Patienten hatten 31 ein intrahepatisches (27%), 33 ein perihiläres (28%) und 52 ein distales CCC (45%). Die perioperative Mortalität im gesamten Patientenkollektiv betrug 12% und war bei den perihilären Tumoren am höchsten (18%). Die R0-Resektionsrate betrug 51% bei intrahepatischen Tumoren, 27% bei perihilären und 71% bei den distalen. Die 1-, 3- und 5-Jahres-Überlebensrate für das gesamte Kollektiv war 64%, 25% und 23%, und die mediane Überlebenszeit 18 Monate. Die 5-Jahres-

Überlebensrate für die intrahepatische, perihiläre und distale Gruppe nach Tumorresektion war 33%, 39% und 27% ($p=0,7$). Die Rezidivrate betrug 56% mit einem medianen Intervall von 9 Monaten nach Operation.

Schlussfolgerung

Das CCC ist eine maligne Tumorerkrankung mit einer außerordentlich schlechten Prognose. Die Tumorlokalisierung hatte keinen Einfluss auf die Langzeit-Ergebnisse unserer operativ behandelten Patienten, allerdings hatte diese eine signifikante Auswirkung auf die Resektabilität. Die R0-Resektion stellt das einzige kurative Verfahren zur Behandlung des cholangiozellulären Karzinoms dar.

Inhaltsverzeichnis

1	EINLEITUNG.....	1
1.1	Definition.....	1
1.2	Anatomie, Histologie und Physiologie der Leber und Gallenwege	1
1.2.1	Topographische Anatomie	2
1.2.2	Histologische Merkmale	5
1.2.3	Hepatobiliäre Funktion	7
1.3	Pathologische Merkmale des CCC.....	7
1.3.1	Klassifizierung nach der Tumorlokalisation	7
1.3.2	Pathogenese und Risikofaktoren	8
1.3.3	TNM und UICC Klassifikation.....	9
1.3.4	Metastasierung und lokale Tumorausbreitung	12
1.4	Diagnostik	12
1.4.1	Nicht-invasive diagnostische Methoden	13
1.4.2	Invasive diagnostische Methoden	18
1.5	Therapie	20
1.5.1	Präoperative Maßnahmen	20
1.5.2	Kurative Therapiemöglichkeiten.....	22
1.5.3	Palliative Therapiemöglichkeiten	27
1.6	Prognose.....	32
2	PATIENTEN UND METHODEN	33
3	ERGEBNISSE.....	44
3.1	Mortalität und Morbidität.....	44
3.2	Überlebenszeit.....	45
3.3	Rezidive	50
4	SCHLUSSFOLGERUNG	51
	ABKÜRZUNGEN.....	60
	ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....	61
	TABELLENVERZEICHNIS	62
	LITERATURVERZEICHNIS	63

DAS CHOLANGIOZELLULÄRE KARZINOM

1 Einleitung

1.1 Definition

Das cholangiozelluläre Karzinom (CCC) ist eine seltene bösartige Tumorerkrankung, welche von Zellen des Gallengangsepithels ausgeht und sowohl intrahepatisch als auch extrahepatisch lokalisiert sein kann. Ihre Prognose ist besonders schlecht und die 5-Jahres-Überlebensrate überschreitet kaum 30%. Männer sind etwas häufiger als Frauen betroffen und der Altersgipfel liegt zwischen dem 50. und 70. Lebensjahr. [1]

Im europäischen und amerikanischen Raum spielt diese Krankheit eine untergeordnete Rolle. Das CCC macht weniger als 1% aller Tumoren aus und hat eine Inzidenz von etwa 2-3/100.000 Patienten pro Jahr [1]. In anderen Ländern wie Japan, Chile und Thailand kommt diese Tumorentität viel häufiger mit Inzidenzen von bis 96/100.000 Patienten pro Jahr vor [2]. Diese Tatsache weist auf Unterschiede in der Pathogenese und den Risikofaktoren hin.

Neue epidemiologische Studien haben in den letzten Jahren gezeigt, dass, obwohl diese Erkrankung immer noch eine geringe Inzidenz hat (im Vergleich zu anderen Krebsarten wie Prostata-, Colon- oder Lungenkarzinom), ein deutlicher Anstieg in der Anzahl der Fälle zu beobachten war. Es gibt eine Erhöhung der Inzidenz und Mortalität des intrahepatischen CCC, dagegen eine Regredienz der extrahepatischen Tumore [2-5].

1.2 Anatomie, Histologie und Physiologie der Leber und Gallenwege

Um diese Krankheit, ihre Pathogenese, pathologische Eigenschaften und klinische Manifestationen besser verstehen zu können, ist es entscheidend, die topographischen, physiologischen und histologischen Grundlagen der Leber und des hepatobiliären Trakts zu kennen.

1.2.1 Topographische Anatomie

1.2.1.1 Leber (Hepar)

Die Leber ist das zweitgrößte Organ des menschlichen Körpers mit einem Gewicht von etwa 1500g. Sie befindet sich zum Großteil im rechten Oberbauch, sowie im Epigastrium und teilweise auch im Bereich des linken Oberbauches. [3]

Das Organ hat zwei Oberflächen, die konkave Facies visceralis und die konvexe Facies diaphragmatica, und wird fast vollständig vom Peritoneum überzogen. Der oberste Teil der Facies diaphragmatica befindet sich in engem Kontakt mit beiden Zwerchfellschenkeln und der Vena cava, und ist durch zahlreiche Ligamenta (Ligg. falciforme, teres, triangulare sin. und dext. und Appendix fibrosa) fixiert. Außerdem lassen sich an ihrer Oberfläche Abdrücke erkennen (Impressio oesophagealis, gastrica, colica, renalis, suprarenalis, usw.), welche die enge topographische Beziehung zu den Nachbarorganen anzeigen. [3]

1.2.1.1.1 Gliederung der Leber

Die Leber lässt sich in zwei große Leberlappen (Lobus dexter und sinister), den Lobus caudatus und den Lobus quadratus teilen. Die funktionelle Grenze zwischen beiden Lappen wird durch die Cava-Gallenblasenlinie, auch Hauptgrenzspalte genannt, gebildet. Die anatomische Grenze wird durch die Fissura sagittalis sinistra und das Lig. falciforme markiert. [3, 6]

Die funktionelle Gliederung der Leber basiert auf den Aufteilungsmodellen nach Couinaud, Hjortsjo und Healy & Schroy, welche den Verlauf der Vena portae und der Gallengänge berücksichtigten. Man erkennt vier Pfortadersektoren, zwischen denen sich die drei Hauptlebervenen (Venae intersectoriales) befinden. Jeder Pfortadersektor wird wiederum in zwei Segmente aufgeteilt, womit insgesamt acht Segmente (I-VIII) entstehen. [6]

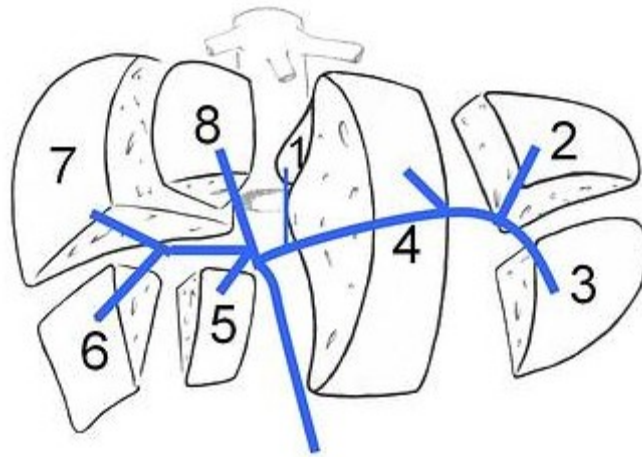


Abbildung 1. Funktionelle Gliederung der Leber. Quelle: www.chirurgievorlesung-wuerzburg.de

1.2.1.1.2 Gefäßversorgung

An der Facies visceralis befindet sich die Leberpforte, auch Porta hepatis genannt. Sie liegt an der caudalen Fläche der Leber zwischen dem Lobus caudatus und quadratus, und wird hauptsächlich von der A. hepatica, der V. portae und dem Ductus hepatocholedochus gebildet. Diese drei Gefäße sind von der Glisson'schen Kapsel umhüllt und bilden eine einheitliche Struktur, welche von der Leberpforte bis zum Duodenum verläuft, das Ligamentum hepatoduodenale. [3, 6]

Die Leber wird über die Arteria hepatica mit sauerstoffreichem Blut versorgt und bekommt über die Vena portae die resorbierten Nährstoffe aus dem Magen-Darm-Bereich, Stoffwechselabbauprodukte, Arzneistoffe, usw. [3, 6]

1.2.1.1.2.1 Arteria hepatica

Die arterielle Gefäßversorgung der Leber erfolgt über die *Arteria hepatica communis*, welche aus dem Truncus coeliacus im Bereich der Aorta abdominalis entspringt. In ihrem Verlauf zur Leber gibt diese die *Arteria gastrica dextra* und die *A. gastroduodenalis* ab, welche einen Teil des Magens und des Omentum majus, das Pankreas und Duodenum versorgen; ab dieser Stelle wird sie *Arteria hepatica propria* genannt. Sie teilt sich in einen linken und einen rechten Ast. Die Arteria hepatica dextra kreuzt unter dem Ductus

hepaticus communis und ist deswegen beim perihilären cholangiozellulären Karzinom früh befallen. [3, 6, 7]

Es gibt in diesem Bereich signifikante Gefäßvariationen, welche aufgrund der Änderung der vaskulären Versorgung und des Gefäßverlaufes für einen chirurgischen Eingriff eine wichtige Rolle spielen können.

1.2.1.1.2.2 Vena portae

Sie wird gebildet durch den Zusammenfluss der *Vena mesenterica superior et inferior*, *V. lienalis* und *V. gastrica sinistra*. Sie versorgt die Leber mit nahrungsreichem Blut aus dem Gastrointestinaltrakt und Stoffwechselabbauprodukten, welche über die Galle ausgeschieden werden. Die Vena portae bildet mit Venen aus dem systemischen Kreislauf Shunts, welche eine Verbindung zu den epigastrischen, paraumbilikalischen und oesophagealen Venen ermöglichen, sowie zu denen aus dem oberen Rektumdrittel. [3, 6, 7]

1.2.1.1.2.3 Venae hepaticae

Es gibt drei Hauptvenen, welche sich zwischen den vier Hauptsektoren der Leber befinden. Sie bringen die hepatischen Stoffwechselprodukte in die Vena cava inferior und somit in den systemischen Kreislauf. [3, 6, 7]

1.2.1.1.3 Nervenversorgung

Der *Plexus hepaticus* ist zuständig für die Nervenversorgung der Region. Er entspringt aus dem *Plexus coeliacus* und bekommt Äste vom *N. vagus anterior und posterior*. In seinem Verlauf wird er von der Arteria hepatica und der Vena portae begleitet und innerviert über den *Plexus cysticus* die hepatischen Venen, die Gallengänge sowie die Gallenblase. Die vagalen Äste wirken erregend auf die Muskulatur der Gallenblase und -gänge und inhibitorisch auf den Sphinkter.

Weiters versorgt der Plexus den Pylorus, die rechte Seite des Magens, den ersten Teil vom Duodenum und den Pankreaskopf. [3, 6, 7]

1.2.1.2 Gallenwege

Die Gallenwege bilden ein System aus kleinen Gefäßen bzw. Gängen, welche die in der Leber produzierte Galle ins Duodenum transportieren. Sie lassen sich in intrahepatische und extrahepatische Gallengänge teilen.

In jedem Lebersegment wird durch das Zusammenfließen vieler *Canaliculi biliares* ein segmentaler Gallengang gebildet; dieser fließt gemeinsam mit den verschiedenen Segmentgängen eines Hauptleberlappens in ein großes Gefäß zusammen. Es entstehen letztendlich zwei große Gallengänge aus den beiden Hauptlappen, der *Ductus hepaticus dexter und sinister* [3, 6, 7]. Beide Gallengänge vereinigen sich auf Höhe der Porta hepatis und bilden den *Ductus hepaticus communis*. Nach der Einmündung des *Ductus cysticus* in den *D. hepaticus communis* verläuft er als *Ductus choledochus* in Richtung Duodenum, wo er nach der Vereinigung mit dem *Ductus pancreaticus* im Bereich der Pars descendens duodeni endet. [6]

1.2.2 Histologische Merkmale

1.2.2.1 Histologie der Leber

Die Leber wird von zwei bindegewebigen Schichten umhüllt, der *Tunica fibrosa* (*Glisson'sche Kapsel*) und der *Tunica serosa* (*Peritoneum viscerale*). Diese verlaufen gemeinsam mit den Gefäßabzweigungen ins Innere des Organs. [8]

Die Baueinheit der Leber ist das Leberläppchen, auch Lobulus hepatis genannt. Die Leberläppchen bilden miteinander periportale Felder, welche die versorgenden Blutgefäße (Äste der A. hepatica und der V. portae) und die ableitende Gallengänge (*Ductus interlobulares biliferi*) beinhalten [8]. Siehe Abbildung 2.

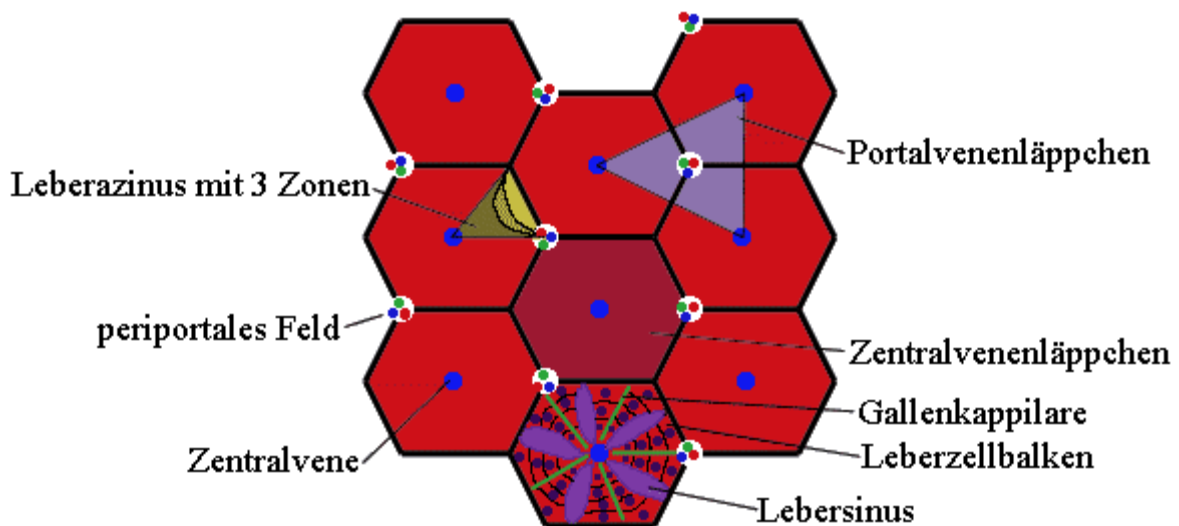


Abbildung 2. Darstellung des Leberläppchen. Quelle: www.tobias-schwarz.net

Das venöse, nährstoffreiche Blut kommt aus dem Gastrointestinal-Trakt über die Vena portae in die Leber, wo diese sich bis in die Kapillarnetze weiterteilt und die Hepatozyten erreicht. Die Abbauprodukte des Leberstoffwechsels sowie Proteine, Nährstoffe und eine breite Palette an Enzymen werden über die *Venae centrales* in die großen Venae hepaticae und dann in den systemischen Kreislauf (über die Vena cava inferior) abtransportiert. [8]

Der letzte wichtige Bestandteil des Leberläppchen sind die Gallenkapillaren, welche miteinander anastomosieren und in die interlobulären Gallengänge einmünden. Sie bilden zusammen mit den Ästen der A. hepatica und der V. porta die *Glisson'sche Trias*. [8]

Das Leberparenchym befindet sich zwischen den Sinusoiden des Leberläppchens in Form von Balken und Platten, welche die Leberzellen oder Hepatozyten beinhalten.

1.2.2.2 Histologie der großen Gallengänge

Alle 3 große Gallengänge (D. cysticus, hepaticus und choledochus) sind ähnlich aufgebaut. Sie bestehen aus einem *hochprismatischen Epithel*, einer *Lamina propria*, einer *Tunica muscularis* und einer *Adventitia*. [8]

1.2.3 Hepatobiliäre Funktion

Die Leber ist eines der größten Organe unseres Körpers und erfüllt eine Vielfalt von lebenswichtigen Funktionen.

Eine wichtige Aufgabe der Leber besteht in der Galleproduktion. Die Galle dient einerseits der Ausscheidung von Stoffwechselabbauprodukten, wie zum Beispiel dem Bilirubin aus dem Hämoglobin-Abbau, und andererseits enthält sie die Gallensäuren und -salze, welche für die Emulgierung und Resorption von Lipiden notwendig sind.

Die aus dem Magen-Darm-Trakt resorbierten Stoffe werden in der Leber umgewandelt, verstoffwechselt und entweder gleich über die Galle ausgeschieden oder in den systemischen Kreislauf weiter transportiert. Die Leber ist zuständig für die Aktivierung und Deaktivierung verschiedener Enzyme, Medikamente, Hormone und Toxine. Arzneistoffe wie Penicillin, Erythromycin und Sulfonamide werden über die Galle ausgeschieden, wie auch Stoffwechselabbauprodukte und die Schilddrüsen- und Steroidhormone (Östrogen). [9]

Zusätzlich arbeitet die Leber als Lager- und Umwandlungsstelle von Kohlenhydraten, Fetten und Proteinen. [10]

1.3 Pathologische Merkmale des CCC

Das CCC ist der zweithäufigste primäre Lebertumor, entwickelt sich aus Zellen des Gallengangsepithels und kann in jedem Abschnitt des hepatobiliären Systems auftreten. In 90% der Fälle handelt es sich um Adenokarzinome. [11]

1.3.1 Klassifizierung nach der Tumorlokalisation

Nach der Tumorlokalisation wird das CCC in zwei Gruppen klassifiziert: *intrahepatisch* und *extrahepatisch*. Die extrahepatischen CCC werden wiederum in *perihilär* und *distal* unterteilt. Siehe Abbildung 3.

Das Klatskin-Karzinom, welches in der Hepatikus-Bifurcation entsteht, macht etwa 60-70% aller Fälle aus. Das distale CCC befindet sich im untersten Bereich des Ductus choledochus in der peripankreatischen Region und kommt in 20-30% der Fälle vor. In 5-10% der Fälle findet man ein intrahepatisches CCC. [11, 12]

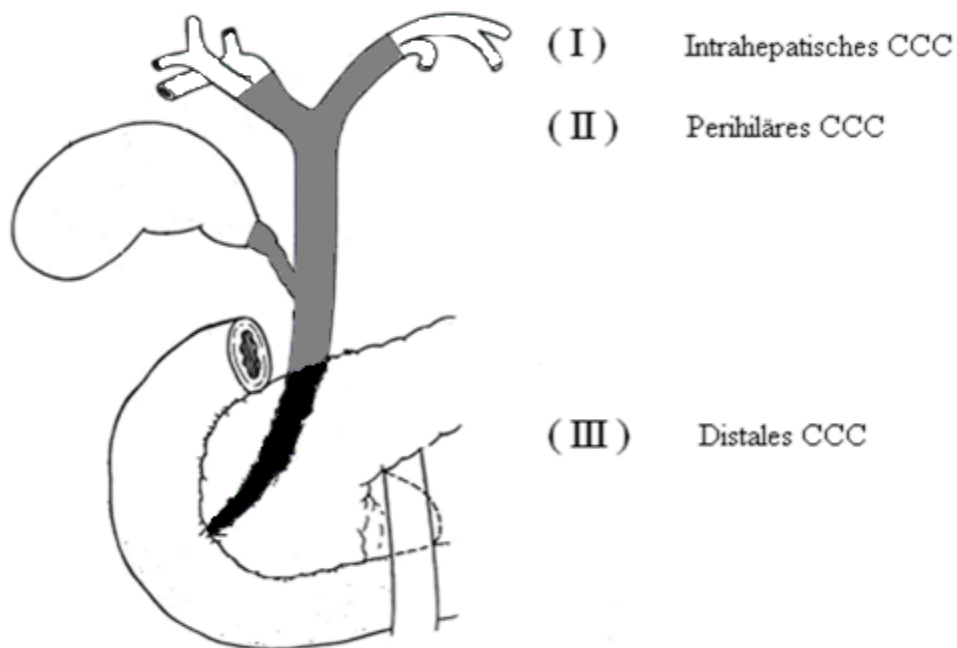


Abbildung 3. CCC-Klassifizierung nach der anatomischen Tumorlokalisation.

Quelle: Modifiziert nach Kondo et al.[13]

1.3.2 Pathogenese und Risikofaktoren

Der Entstehungsmechanismus des CCC ist noch unklar. Es sind bis jetzt nur wenige Risikofaktoren oder prädisponierende Erkrankungen bekannt, welche möglicherweise durch eine chronische Entzündung und Reizung des Gallengangsepithels zur Entwicklung der Erkrankung beitragen könnten [11]. Hier werden die wichtigsten Risikofaktoren und ihre Bedeutung erläutert:

1. Primär sklerosierende Cholangitis (PSC)

Die PSC wird als eine chronisch entzündliche Erkrankung der extrahepatischen und intrahepatischen Gallenwege definiert, welche eine obliterierende Fibrose zur Folge hat.

Sie ist in der westlichen Welt der bekannteste prädisponierende Faktor für das CCC [2]. In 8-40% der PSC-Patienten tritt ein Karzinom der Gallenwege auf, welches sich im Durchschnitt wesentlich früher präsentiert (im Alter zwischen 30 und 50) als bei Patienten ohne PSC.

2. *Fibropolyzystische Lebererkrankungen*

Hierbei handelt es sich um angeborene Anomalien des Gallengangssystems, wie zum Beispiel das Caroli Syndrom, die hepatische Fibrose und die Choledochus-Zysten. Das CCC-Risiko beträgt 15% und das durchschnittliche Manifestationsalter in dieser Patientengruppe liegt um das 35. Lebensjahr. [11]

3. *Wurmerkrankungen*

Der Befall des Organismus mit Parasiten wie *Opisthorcis viverrini* wird als Risikofaktor, vor allem im asiatischen Raum, angesehen. Die Übertragung auf Menschen erfolgt über Fische, welche diese Würmer enthalten und das hepatobiliäre System befallen. In Thailand beträgt die Inzidenz des CCC 87/100.000 Einwohner und 7 Millionen haben Opisthorchiasis. [11, 14]

Andere mögliche Risikofaktoren sind Hepato- und Choledocholithiasis und die Thorotrast Exposition.

1.3.3 TNM und UICC Klassifikation

Die TNM-Klassifikation wurde von P. Denoix in den Jahren 1943 – 1952 entwickelt, um eine genauere Einteilung von malignen Tumoren zu ermöglichen. Sie wird seit 1950 von der „*Union internationale contre le cancer*“ (UICC) weitergeführt.

Das intrahepatische CCC wird anhand der TNM-Klassifikation gleich wie das hepatozelluläre Karzinom klassifiziert. Siehe Tabelle 1.

TNM -Klassifikation Intrahepatisches CCC	
<i>T- TumorgroÙe</i>	
Tx	Primärtumor nicht beurteilbar
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tcis	Carcinoma in situ
T1	Tumor auf den Gallengang beschränkt
T2	Tumor infiltriert perifibromuskuläres Bindegewebe
T3	Tumor infiltriert Nachbarstrukturen (Leber, Gallenblase, Pankreas) und/oder unilaterale Äste der V.portae (rechts oder links) oder der A. hepatica propria (rechts oder links)
T4	Infiltration von einem/mehreren Nachbarorganen (Magen, Duodenum, Kolon, Abdominalwand) und/oder bilateral Pfortader/ A. hepatica bzw. Hauptstamm der Pfortader/ A. hepatica
<i>N - Lymphknoten Status</i>	
Nx	Regionäre Lymphknoten nicht beurteilbar
N0	Lymphknoten tumorfrei
N1	Metastasen in LK am Ductus cysticus, um den Choledochus und / oder am Leberhilus
<i>M – Fernmetastasen</i>	
Mx	Fernmetastasen nicht beurteilbar
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen vorhanden

UICC- Klassifikation			
Stadium	T	N	M
0	Tis	0	0
I	1	0	0
II	2	0	0
IIIa	3	0	0
IIIb	4	0	0
IIIc	Jedes T	1	0
IV	Jedes T	Jedes N	1

Tabelle 1. TNM-Klassifikation und UICC-Staging des intrahepatischen CCC. [15]

Tabelle 2 präsentiert die TNM- und UICC-Klassifikation der extrahepatischen Gallengangstumoren.

Die Klatskin–Tumore werden zusätzlich nach der Bismuth-Corlette Klassifikation in vier Gruppen eingeteilt. (Abb. 4)

- *Typ I nach Bismuth:* Proximale Stenose des Ductus choledochus ohne Befall der Hepatikusgabel.
- *Typ II nach Bismuth:* Obstruktion des rechten und linken Ductus hepaticus ohne Einbeziehung von Segmentgallengängen.
- *Typ III nach Bismuth (65%):* *Typ IIIa* Obstruktion des rechten Ductus hepaticus mit Beteiligung von Segmentgallengängen in einem Leberlappen. *Typ IIIb:*

Obstruktion des linken Ductus hepaticus mit Beteiligung von Segmentgallengängen in einem Leberlappen.

- *Typ IV nach Bismuth*: Obstruktion des linken und rechten Ductus hepaticus. [15]

TNM -Klassifikation Extrahepatisches CCC	
<i>T- Tumorgroße</i>	
Tx	Primärtumor nicht beurteilbar
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tcis	Carcinoma in situ
T1	Tumor auf den Gallengang beschränkt
T2	Tumor infiltriert jenseits des Gallengangs
T3	Tumor infiltriert die Leber, Gallenblase, Pankreas und/oder unilaterale Äste der V.portae (rechts oder links) oder der A. hepatica propria (rechts oder links)
T4	Tumor infiltriert eine oder mehrere Nachbarstrukturen: Hauptstamm der V. portae Oder ihrer Äste bilateral, A. hepatica communis oder Nachbarorgane/-strukturen wie Kolon, Magen, Duodenum, Abdominalwand.
<i>N - Lymphknoten Status</i>	
Nx	Regionäre Lymphknoten nicht beurteilbar
N0	Lymphknoten tumorfrei
N1	Metastasen in LK am Ductus cysticus, um den Choledochus und / oder am Leberhilus
<i>M – Fernmetastasen</i>	
Mx	Fernmetastasen nicht beurteilbar
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen vorhanden

UICC- Klassifikation			
Stadium	T	N	M
0	Tis	0	0
Ia	1	0	0
Ib	2	0	0
IIa	3	0	0
IIb	1,2,3	1	0
III	4	Jedes N	0
IV	Jedes T	Jedes N	1

Tabelle 2. TNM-Klassifikation und UICC-Staging der extrahepatischen CCC. [15]



Abbildung 4. Klassifikation der Klatskin-Tumoren nach Bismuth et Corlette. [16, 17]

1.3.4 Metastasierung und lokale Tumorausbreitung

Beim CCC werden eine longitudinale und eine vertikale Tumorausbreitung beobachtet. Bei der longitudinalen Expansion handelt sich um eine oberflächliche Infiltration entlang des Gallenganges, welche auf die Submucosa beschränkt ist; Lymphgefäße und Nervenscheiden werden auf diese Weise befallen. Aufgrund dieser Ausbreitungsform wird empfohlen, Resektionsrandabstände von mindestens 10 mm einzuhalten, eine Forderung, welche aufgrund der engen anatomischen Beziehungen zu vitalen Strukturen sehr schwierig einzuhalten ist. [18]

Perihiläre und distale CCC zeigen zusätzlich ein vertikales Wachstum, d.h. Invasion von etwas tiefer liegenden Nachbarstrukturen wie Ligamentum hepatoduodenale (die Arteria hepatica und Pfortader), Pankreas und Duodenum. [18]

Fernmetastasen sind selten zu finden und wenn überhaupt, dann im späteren Krankheitsverlauf. Es kommt häufig zu einem Befall der regionalen Lymphknoten (im Bereich des Ligamentum hepatoduodenale) und zum Auftreten von Satelliten-Tumoren in der Leber. Der Befall von entfernten Lymphknoten wird als Fernmetastasierung bezeichnet und bedeutet zumeist Inoperabilität.

1.4 Diagnostik

Gallengangstumore werden in der Regel sehr spät klinisch manifest. Dies gilt vor allem für die intrahepatischen Tumore, welche eine unspezifische Symptomatik mit abdominalen Beschwerden, kaum Ikterus oder labor-serologischen Veränderungen erkennen lassen. Das perihiläre und distale CCC präsentieren sich am häufigsten mit einer Ikterus-Symptomatik (90%) aufgrund der tumorbedingten Verlegung des extrahepatischen Gallengangs, in vielen Fällen ist der Ikterus von Juckreiz, unspezifischen Schmerzen im rechten Oberbauch, Gewichtsverlust und Fieber begleitet. Trotz dieser früheren Manifestation sind die Langzeit-Ergebnisse von beiden Gruppen vergleichbar schlecht. [19]

Im Gegensatz zu anderen Tumorentitäten ist beim cholangiozellulären Karzinom weder eine etablierte diagnostische Vorgehensweise noch einen Algorithmus oder Laborparameter zur Früherkennung dieser Erkrankung zu finden [20]. Zeigt ein Patient dieses Krankheitsbild oder wird ein CCC vermutet, ist der erste Schritt in der Diagnostik der Einsatz von bildgebenden Verfahren und die labor-serologische Analyse. Je nach Bedarf und Verfügbarkeit können folgende Methoden zum Einsatz kommen: endoskopisch-retrograde Cholangiographie (ERC), Computertomographie (CT), Magnetresonanztomographie (MRT) mit MR-Cholangiographie und MR-Angiographie, und die perkutan-transhepatische Cholangiographie (PTC) [19, 21].

Die Anforderungen an die bildgebenden Verfahren beim CCC beinhalten den Ausschluss eines Steinleidens als Ursache des Ikterus, den Nachweis eines Tumors im Bereich der Gallenwege, die Beurteilung der Tumordinfiltration der umgebenden Strukturen, das Tumorstaging und somit eine Aussage über die Resektabilität des Tumors.

1.4.1 Nicht-invasive diagnostische Methoden

Zu den nicht-invasiven diagnostischen Verfahren gehören die labor-serologische Analyse, die perkutane Sonographie (US), die Computertomographie (CT) und die Magnetresonanztomographie (MRT) in Kombination mit der MR-Cholangiopankreatographie (MRCP) und der MR-Angiographie.

1.4.1.1 Labor-serologische Analyse und Tumormarker

Wie bereits erwähnt, gibt es in der Praxis keine Tests bzw. Tumormarker, welche für die Diagnose eines cholangiozellulären Karzinoms spezifisch sind. Bei Patienten mit CCC kann es aufgrund der hepatischen Dysfunktion und des Ikterus zu labor-serologischen Veränderungen und zu einem Anstieg der Cholestaseparameter kommen (Alkalische Phosphatase (AP), Gamma-Glutamyl Transpeptidase (GGT) und Gesamt-Bilirubin). Eine langdauernde mechanische Obstruktion der Gallenwege führt zusätzlich zur Verminderung der fettlöslichen Vitamine (Vit. A, D, E, K) und zum Abfall des Quick-Wertes [14].

CA19-9 und das carcinoembryonale Antigen (CEA) sind die am häufigsten gemessenen Tumormarker. Die Spezifität und Sensitivität sind allgemein sehr niedrig und ihre Anwendbarkeit unklar. CA19-9 ist in 85% der CCC-Fälle erhöht, dieser Parameter kann aber auch bei benignen hepatischen Erkrankungen, langdauernder Cholestase sowie bei anderen bösartigen Neoplasien (Magen-, Darm- und Pankreaskarzinom) über dem Normbereich liegen. CA19-9 spielt eine wichtige Rolle in der Diagnose des CCC bei Patienten mit primär sklerosierender Cholangitis (>75% Sensitivität und Spezifität bei Werten über 100mg/dl). Der CEA-Wert ist nur in 30% der Fälle erhöht und somit irrelevant. [14]

1.4.1.2 Oberbauch-Sonographie

Die perkutane Oberbauch-Sonographie ist bei der Abklärung eines Ikterus oft das bildgebende Verfahren der ersten Wahl. Die sonographische Untersuchung ist gut verfügbar, von kurzer Dauer, nicht-invasiv und ohne Strahlungsbelastung. Die Leber und die Gallengänge können in den meisten Fällen mittels Ultraschall sehr gut dargestellt werden. Abhängig von der Grunderkrankung wurden Sensitivitäten von 20-90% und Spezifitäten von 89-93% beschrieben [22]. Diese Zahlen können stark schwanken und sind von vielen Faktoren abhängig, wie z.B. von der Erfahrung des Untersuchers, der Compliance des Patienten, dem Ernährungszustand des Patienten (schlechte Beurteilbarkeit bei adipösen Patienten sowie bei meteoristisch geblähten Patienten). [15, 22, 23]

Intrahepatische CCC, vor allem der „Mass-forming“ Typ, können damit gut dargestellt werden. Sie präsentieren sich als eine homogene hypoechogene Masse, welche zusätzlich von Satelliten-Läsionen begleitet sein kann. Das intrahepatische CCC kann mittels Ultraschall nicht von anderen Leberläsionen, wie einer Lebermetastase oder einem HCC, unterschieden werden [12]. Die Ultraschall-Untersuchung ist vor allem zum Ausschluss einer malignen mechanischen Cholestase bzw. eines Steinleidens beim ikterischen Patient von Bedeutung. Ausgeweitete intrahepatische Gallengänge lassen die Diagnose eines CCC vermuten und geben Anlass für die weitere diagnostische Abklärung. Beim peripheren und distalen Gallengangskarzinom ist die Treffsicherheit von der Größe des Tumors und seiner Höhenlokalisation abhängig. Mittels Farbdoppler-Sonographie kann der lokale Gefäßstatus zusätzlich beurteilt werden. [15, 22, 24]

Mit der Einführung neuer Verfahren wie der Power-Doppler-Methode und der intravasalen Ultraschallkontrastmittel ist die Treffsicherheit der Ultrasonographie weiter angestiegen. Die Kontrastmittel-Technik beruht auf dem Prinzip der Echoverstärkung durch stabile Mikrobubbles, die eine Beurteilung der Perfusionen von normalem und pathologischem Lebergewebe sowie von Tumoren ermöglichen. Der Nachteil ist der benötigte zeitliche Aufwand und der Mangel an erfahrenem Personal, das die Untersuchung exakt durchführen kann. [24]

1.4.1.3 Computertomographie (CT)

Die Computertomographie ist die Methode der Wahl zum primären Staging und Follow-Up maligner Tumoren der Leber. Die CT-Untersuchung erlaubt eine bessere Beurteilung des expansiven Prozesses, dessen Ausbreitung, Beziehung zu den Nachbarstrukturen und der Blutfluss-Dynamik in der Leber und den Gallengängen. Weiters können damit bestehende Veränderungen des Leberparenchyms (z.B. Leberzirrhose oder Steatosis), Fernmetastasen und pathologische vergrößerte Lymphknoten beurteilt werden, welche auf eine maligne Neoplasie hinweisen können. [25]

Beim cholangiozellulären Karzinom, welches aufgrund seiner Größe mit einem konventionellen CT-Gerät nicht immer gut genug dargestellt werden kann (Treffsicherheit von 75% bei malignen Neoplasien in der Leber [22]), ist ein *Spiral-CT* oder ein *Multidetector-CT* für eine präzise Diagnose und Beurteilung der Gallengangsobstruktion erforderlich. Diese Methoden ermöglichen eine hochauflösende koronare und parakoronare Bildrekonstruktion und die exakte Trennung der verschiedenen Kontrastmittelperfusionsphasen (arteriell, portal-venös und spätvenös) der Leber. Das CCC präsentiert sich in der arteriellen Phase als eine hypovaskularisierte Läsion und zeigt in der portal-venösen Phase eine randständige KM-Anreicherung mit zentral hypodensen Bereichen [15]. Die Treffsicherheit dieser Verfahren ist den Ergebnissen der MRT gleichwertig zu stellen. [22]

Lymphadenopathien im CT-Befund deuten nicht immer auf ein Karzinom hin; sie können entzündlich oder durch den Tumor bedingt sein. Bei Patienten mit primär-sklerosierender Cholangitis (PSC) kommt es zu entzündlichen Veränderungen und Zerstörung der

Gallengänge und des Leberparenchyms; es entsteht eine noduläre Leberzirrhose mit entzündlicher Lymphadenopathie, welche in CT-Bildern als Lymphknotenmetastase erscheint und zu falsch-positiven Ergebnissen führen kann. [25]

Der Nachteil des CT besteht in der hohen Bestrahlungsdosis (1000-mal höher als bei einer Thorax-Röntgenaufnahme und 50-mal höher als bei einer Mammographie) und im Einsatz von nephrotoxischen Kontrastmitteln. Bei Kontrastmittelallergie und/oder eingeschränkter Nierenfunktion sollte eine MRT durchgeführt werden.

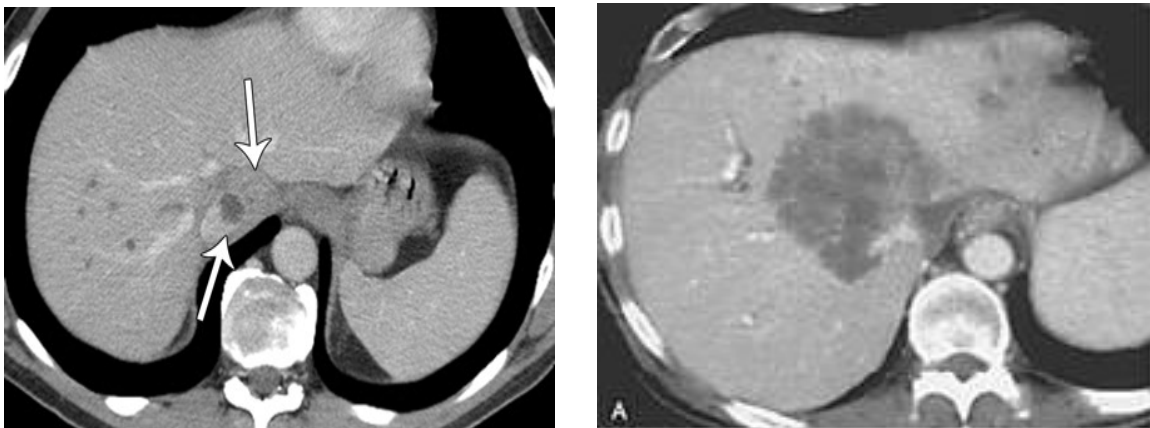


Abbildung 5. CT-Bilder eines cholangiozellulären Karzinoms

Quelle : <http://radiographics.rsnajnl.org/content/vol28/issue2/images/medium/g08mr19g16a.gif>

1.4.1.4 Magnetresonanztomographie (MRT)

Die Treffsicherheit der MRT beträgt ca. 90%. Der entscheidende Vorteil liegt in der schnellen, hochaufgelösten und kontrastreichen direkten Darstellung des gesamten Gallengangssystems ohne Kontrastmittelapplikation in Form der MRCP [22]. Weiters verläuft die Untersuchung ohne Strahlungsbelastung und ohne Einsatz von nephrotoxischen Kontrastmitteln (Einsatz von Gadolinium-Chelat-Komplexen und superparamagnetischen Eisenoxid-Nanopartikeln). [24]

Das cholangiozelluläre Karzinom zeigt in der arteriellen und portal-venösen Phase eine geringe Kontrastmittelaufnahme (hypointens), dagegen kommt es während der späten Phasen zu einer verstärkten Aufnahme (hyperintens) [15]. Anhand von MRT-Bildern

können die hepatobiliäre Anatomie sowie die lokale Tumorausbreitung, Lymphknoten- und Fernmetastasen genauer dargestellt werden. Mittels MRCP und MR-Angiographie ist es möglich Gallengangs- und Gefäßinvasionen zu diagnostizieren; diese nicht-invasiven Verfahren können in der gleichen MRT-Sitzung durchgeführt werden und repräsentieren kein zusätzliches Risiko für den Patienten. Die mögliche 3D-Darstellung des Tumors und der Nachbarstrukturen erlaubt eine bessere Beurteilung der Tumorausbreitung und Resektabilität. Die Mitdarstellung von flüssigkeitsgefüllten Strukturen im oberen Gastrointestinaltrakt, in der Niere oder den Harnwegen könnte Schwierigkeiten in der Beurteilung der Bilder bereiten. [12, 14, 21, 24]

Kontraindikationen für die Untersuchung sind bestimmte Metalle im Körper (z.B. Metallsplitter oder Gefäßclips in ungünstigerer Lokalisation wie z.B. im Gehirn), Herzschrittmacher und ICD-Systeme, sowie das 1. Trimenon der Schwangerschaft u.a. [26]

1.4.1.5 Andere Methoden

Die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) ist ein anderes bildgebendes Verfahren, welches für die Diagnose von bis zu 1cm großen Gallengangstumoren, Fernmetastasen und befallenen Lymphknoten zur Verfügung steht. Das Verfahren beruht auf dem In-vivo-Nachweis von intravenös gegebenen Positronen-emittierenden Substanzen wie des Glukagonanalogons ¹⁸F-FDG (Fluoro-2-Deoxy-D-Glukose), welche sich im Tumorgewebe aufgrund der hohen Stoffwechselraten anreichern. [25]

Die Diagnose mittels PET wird durch falsch-positive Ergebnisse bei benignen Läsionen wie PSC, Infektionen und bestehenden biliären Stents nach ERCP oder PTC erschwert. Für bessere Ergebnisse empfiehlt sich der Einsatz von PET in Kombination mit CT (FDG PET/CT) [25]. Die Bedeutung von PET für die Diagnostik des CCC konnte bis jetzt nicht abschließend beurteilt werden [24].

1.4.2 Invasive diagnostische Methoden

Zu den invasiven diagnostischen Verfahren gehören die endoskopisch-retrograde Cholangiopankreaticographie (ERCP) mit der Möglichkeit eines intraduktalen Ultraschalls (IDUS) und die perkutan-transhepatische Cholangiographie (PTC).

1.4.2.1 Cholangiographie (ERCP, PTC)

Diese Methoden galten lange Zeit als der Goldstandard der CCC-Diagnostik, die Bildqualität ist vergleichbar gut und die diagnostische Treffsicherheit beträgt zwischen 64% und 88%. Typische cholangiographische Befunde für eine maligne Tumorerkrankung sind lange, irreguläre, asymmetrische Strikturen [21, 24, 25]. Heute liegt ihre Bedeutung in der Drainage und der histologischen Diagnosesicherung [22].

Die ERCP ist immer dann indiziert, wenn therapeutische Eingriffe wie Papillotomie, Steinentfernung oder Stentimplantation vorgesehen sind oder spezielle diagnostische Verfahren wie Zytologie, Biopsie oder ein intraduktaler Ultraschall geplant sind [11, 15, 27]. Die Komplikationsrate hängt von der Erfahrung des Untersuchers ab und beträgt ca. 2-3%. Zu den schwersten Komplikationen zählen akute Pankreatitis und Sepsis. Die Inzidenz einer ERCP-induzierten Pankreatitis liegt bei etwa 1%. Patienten mit vorbestehender Pankreaserkrankung sind stärker gefährdet [24].

Die Bedeutung der ERCP als diagnostisches Verfahren hat mit der Entwicklung der Sonographie und insbesondere der Magnetresonananz-Cholangiopankreaticographie (MRCP) stark abgenommen. Der Vorteil der MRCP gegenüber der ERCP ist die geringere Invasivität und die Möglichkeit, das gesamte Gallengangssystem ohne Einschränkung darstellen zu können. Außerdem ermöglicht diese Methode bei simultaner Durchführung einer MRT und einer MR-Angiographie eine exakte Darstellung der Leber, ihrer versorgenden Gefäße und Nachbarstrukturen.

Die PTC ist selten für diagnostische Zwecke indiziert und wird meistens als therapeutische Ableitungsmaßnahme (im Sinne einer Extern-internen-Drainage) bei inoperablen Patienten eingesetzt. Diagnostisch sollte dieses Verfahren nur dann eingesetzt werden, wenn eine MRCP nicht zur Verfügung steht und eine ERCP nicht

durchführbar ist [14, 27]. Die Ursache der Gallengangsverlegung sollte vor dem Einsatz interventioneller Maßnahmen möglichst sicher bekannt sein [24].

1.4.2.2 *Andere Methoden*

Die endoskopische und intraduktale Sonographie (EUS/IDUS) mit Feinnadel-Biopsie sind relativ neue Methoden, die die Unterscheidung zwischen malignen und benignen Gallengangsläsionen ermöglichen können. Irreguläre und über 3 mm verdickte Gallengangswände sowie hypoechogene Wandinfiltrationen sprechen für ein malignes Geschehen. [25, 27]

In Kombination mit Feinnadel-Biopsien ist eine histopathologische Diagnosesicherung möglich, wobei ein negativer Befund ein Karzinom nicht ausschließt. [25, 27]

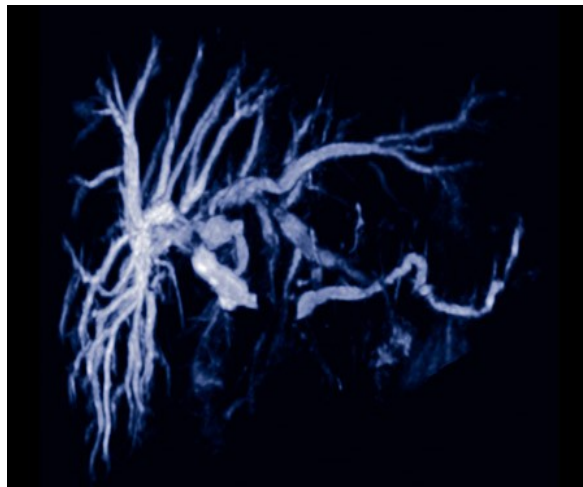


Abbildung 6. MRCP-Befund: Verlegung v. Gallengängen und Ductus pancreaticus.

Quelle: www.qldxray.com.au

1.5 Therapie

1.5.1 Präoperative Maßnahmen

1.5.1.1 Präoperative biliäre Drainage (PBD)

Die präoperative Entlastung der Gallenwege bei tumorbedingter mechanischer Cholestase spielt eine wichtige Rolle beim cholangiozellulären Karzinom. Es gibt vier Arten von präoperativen biliären Drainagen: *die externe perkutan-transhepatische biliäre Drainage (EPTBD), die interne perkutan-transhepatische biliäre Drainage (IPTBD) die endoskopisch-retrograde biliäre Drainage (ERBD) und die chirurgische Drainage.* (Siehe auch Kapitel *nicht-operative biliäre Drainage*).

Die Hyperbilirubinämie führt zu einer Funktionsstörung der Leber und anderer lebenswichtiger Organe. Eine extrahepatische Cholestase führt sowohl beim Tier als auch beim Menschen innerhalb von einigen Wochen zu einer Hepatopathie mit Proliferation der Gallengänge, Fibrose und schließlich sekundär-biliärer Zirrhose. Obwohl das Volumen der Hepatozyten konstant bleibt, sind wichtige hepatische Funktionen eingeschränkt, so z. B. die Albuminsynthese [28]. Das Fehlen von Galle im Darm führt zu Malabsorption, insbesondere von Triglyzeriden und fettlöslichen Vitaminen. Verminderte Absorption von Triglyzeriden kann zu Steatorrhoe und schließlich Malnutrition führen. Ein Mangel an Vitamin K kann leicht am Sinken des Quick-Wertes festgestellt werden [29]. Diese Situation führt zu einer Verschlechterung des Allgemeinzustandes des Patienten, welche sich wiederum in einer Erhöhung der perioperativen Morbidität und Mortalität nach größeren Eingriffen widerspiegelt. Die Hauptursache für die postoperative Mortalität nach erweiterter Hemihepatektomie ist das Leberversagen.[30] Die Normalisierung der Leberfunktion nach Cholestase dauert zwischen 2 und 4 Wochen [29].

Derzeit gibt es keinen Konsensus darüber, welche Art der Drainage das effektivste Verfahren zur Entlastung des biliären Systems darstellt und ob diese routinemäßig durchgeführt werden soll. Diverse retrospektive Studien aus westlichen Ländern behaupten im Gegensatz zu asiatischen Ländern, dass eine präoperative Drainage nicht bei allen ikterischen Patienten indiziert ist. Diese sollte nur bei Patienten mit Zeichen einer Cholangitis oder herabgesetzter hepatischer Funktion durchgeführt werden. Im Fall

eines fortgeschrittenen perihilären CCC, bei dem ein komplexerer Eingriff die einzige Therapiemöglichkeit darstellt, sollte eine präoperative Entlastung der Gallengänge erfolgen. Bei cephalen Pankreatoduodenektomien oder wenig invasiven Operationen ist dieses Vorgehen nicht notwendig. [31-34]

In der Praxis ist die endoskopisch-retrograde Methode das am häufigsten verwendete Verfahren zur biliären Drainage; die PTBDs werden erst bei misslungener ERBD eingesetzt. Die ERBD eignet sich sehr gut bei Patienten mit distalem CCC sowie bei perihilären Tumoren im Stadium I und II nach Bismuth. Beim perihilären CCC im Stadium III oder IV haben IPTBD und EPTBD bessere Ergebnisse gezeigt, da hier eine genauere Platzierung des Stents möglich ist; oft werden beide Verfahren kombiniert [34].

Eine chirurgische Drainage sollte vermieden werden, weil bei definitiver operativer Versorgung mögliche Narbenbildungen und Adhäsionen die Operation erschweren könnten. In der Regel wird sie nur bei inoperablen Patienten als palliative Maßnahme durchgeführt.

Die häufigsten Komplikationen sind Cholangitis, Perforation der Gallengänge mit anschließender galliger Peritonitis und Sepsis. Es wurden weiters Fälle von Tumorverschleppung und Peritoneal- und Pleurametastasen beschrieben. [35, 36]

1.5.1.2 Embolisation der Vena portae: Hypertrophieinduktion der Restleber

Die transhepatisch-perkutane Embolisation der Vena portae (PVE: portal vein embolization) ist eine andere präoperative Maßnahme bei primären bösartigen Lebertumoren, perihilären Cholangiokarzinomen und Lebermetastasen. Die PVE wird vor größeren Leberoperationen durchgeführt, bei denen bereits präoperativ mit einem nicht ausreichenden postoperativen Restlebervolumen zu rechnen ist. Damit können mögliche postoperative Komplikation wie eine hepatische Insuffizienz vermeiden werden.

Die physiologische Grundlage dieses Verfahrens beruht auf der Regenerationskapazität der Leber nach Schädigung. Leberzellen sind in der Lage, sich weiter zu teilen und zu differenzieren, um auf diese Weise die Leberzellanzahl zu steigern. Dieses Wachstum

wird durch diverse intra- und extrahepatische Faktoren reguliert, wie zum Beispiel dem hepatocyte growth factor (HGF), epidermal and transforming growth factor (TGF), den Tumornekrosefaktor (TNF), Insulin und Interleukin-6. Die extrahepatischen Wachstumsfaktoren werden zum Großteil über die Pfortader in die Leber gebracht. [37]

Durch die Blockierung des portal-venösen Blutflusses in den betroffenen Lebersegmenten kommt es zu einer Atrophie der ipsilateralen Leberseite und gleichzeitig zu einer Hypertrophie der kontralateralen Seite. Das maximale Wachstum wird nach 2 Wochen erreicht und wird als das Verhältnis von FLR (Future Liver Remnant) zu TELV (Total Estimated Liver Volume) angegeben, welches bei Patienten mit normaler Leber 25% und bei chronisch-beschädigter Leber 40% betragen sollte [30].

Es wird vermutet, dass eine Zunahme des Restlebervolumens mit einer Besserung der Leberfunktion korreliert [30]. Die PVE minimiert die Effekte der postoperativen metabolischen Veränderungen und des ansteigenden Blutdruckes im entero-hepatischen Kreislauf auf die Restleber. [38]

Es gibt keine absoluten Kontraindikationen für dieses Verfahren. Als relative Kontraindikationen gelten Fernlymphknotenmetastasen, diffuse intrahepatische Tumore, unbehandelbare Koagulopathie, Tumorinvasion der Pfortader, portaler Hypertonus und die dialyse-pflichtige Niereninsuffizienz. [38]

Spezifische Komplikationen nach PVE sind in der Regel selten und treten in Form von portaler Hypertension mit anschließender ösophagealer Varizenblutung, Hämobilie oder Infektion auf. [38]

1.5.2 Kurative Therapiemöglichkeiten

Die radikale Resektion des Tumors und der befallenen Nachbarstrukturen ist nach wie vor die einzig kurative Therapiemöglichkeit bei Patienten mit cholangiozellulärem Karzinom. Der genauere Einsatz von bildgebenden Verfahren und ein exaktes Verständnis der anatomischen Beziehungen sind unerlässlich für eine sichere Operationsplanung. [13, 18]

1.5.2.1 Chirurgische Maßnahmen beim intrahepatischen CCC

Die operative Vorgehensweise beim intrahepatischen CCC gleicht der des hepatozellulären Karzinoms (HCC) ohne assoziierte Zirrhose. Dabei werden die Tumorbefallenen Segmente der Leber reseziert [15]. Tabelle 3 und Abbildung 7 stellen die Standardresektionsmethoden in der Leberchirurgie dar.

Bei den Standardresektionsmethoden wird zwischen den typischen anatomiegerechten und den atypischen (ohne Orientierung an Leitstrukturen) Leberresektionen unterschieden. Größere operative Eingriffe können unter temporärer Abklemmung des Leberhilus (Pringle-Manöver) und somit der Blutzufuhr durchgeführt werden. [39]

Typische Leberresektionen	
Segmentresektionen (Typisch oder atypisch)	
Monosegmentresektion	Resektion von einem Lebersegment, z.B Segment I (Lobus caudatus)
Bisegmentresektion	Resektion von zwei Segmenten, z.B Segment II und III (Links laterale Segmentresektion)
Trisegmentresektion	Resektion von drei benachbarten Monosegmenten
Hemihepatektomie	
Rechte Hemihepatektomie	Durchtrennen der Leber in der Gallenblasen-Cava-Ebene unter Erhaltung der V. hepatica media (Resektion der Seg. V, VI, VII u. VIII)
Linke Hemihepatektomie	Durchtrennen der Ebene Gallenblase-Mündungsbereich linke Lebervene
Erweiterte Hemihepatektomie (Trisegmentektomie)	
Rechte Trisegmentektomie	Über die cava-Gallenblasenlinie nach links auf segment I und IV erweitert, die V. hepatica med. wird dabei mitreseziert
Linke Trisegmentektomie	Erweiterung der linken Hemihepatektomie auf die rechte Leberhälfte mit segment V und VIII, evtl. auch Mitresektion des Lobus caudatus notwendig

Tabelle 3. Standardresektionsmethoden in der Leberchirurgie. [39]

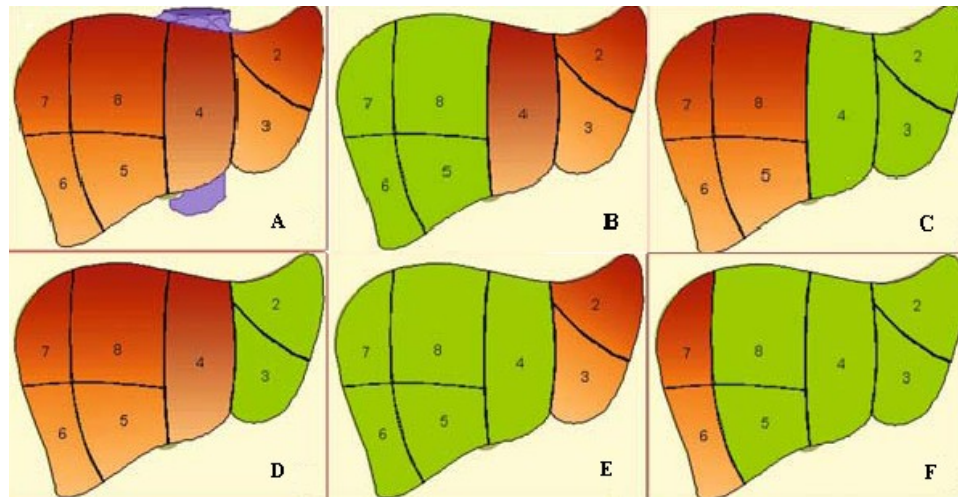


Abbildung 7. Graphische Darstellung der Standardresektionsmethoden in der Leberchirurgie: A) Segmentanatomie der Leber, B) Hemihepatektomie rechts, C) Hemihepatektomie links, D) Links-laterale Segmentresektion, E) Trisegmentektomie rechts, F) Trisegmentektomie links. Quelle: Siewert, *Praxis der Viszeralchirurgie, Siewert Onkologische Chirurgie*. 2 ed. 2007.

Anmerkung: Um Unklarheiten durch die unterschiedliche Verwendung der Bezeichnung „Segment“ zu vermeiden, wurde in der „Brisbane-2000-Nomenklatur“ empfohlen, bei den erweiterten Hemihepatektomien den Begriff „Trisegmentectomy“ durch „Trisectionectomy“ zu ersetzen.

1.5.2.2 Chirurgische Maßnahmen beim perihilären CCC

Das Hauptziel in der Behandlung dieser Karzinome stellt die radikale Entfernung des Tumors dar, welche nach den Prinzipien der onkologischen Chirurgie durchgeführt werden soll. Diese Prinzipien beinhalten *No-Touch Techniken*, *En-Bloc-Resektionen*, *tumorfreie Resektionsränder* und *keine intraoperativen offenen Tumorbiopsien*. [16, 40-43]

Aufgrund der typisch vertikalen Tumorausbreitung mit Befall der nahe liegenden Komponenten des Ligamentum hepatoduodenale und des schnellen Tumorwachstums entlang der Gallengänge sind erweiterte Operationsverfahren erforderlich. Diese sind aufgrund der engen anatomischen Verhältnisse der Region besonders schwierig durchzuführen und enden in vielen Fällen in der Inoperabilität des Tumors.

Tumorbedingte Kriterien für Irresektabilität sind:

1. Tumorinvasion der Gallengänge zweiter Ordnung auf beiden Seiten,
2. Beteiligung beider Pfortaderhauptäste,

3. Unzureichendes Restlebertvolumen,
4. Infiltration von rechter und linker Leberarterie bei normaler Anatomie. [20]

Fernmetastasen und Peritonealkarzinose gelten auch als Irresektabilitätskriterien für das perihiläre CCC.

Je nach Art der Tumordinfiltration, Bismuth-Corlette Klassifikation und Allgemeinzustand des Patienten kommen unterschiedliche Operationsverfahren in Frage. Siehe Tabelle 4.

1.5.2.2.1 Hepatikusgabelresektion

Bei Bismuth-I-Karzinomen sollte eine Resektion des Tumors *in sano* mit Cholezystektomie und regionaler Lymphadenektomie durchgeführt werden. Ist der distale Resektionsrand vom Tumor befallen, sollte eine Erweiterung des Eingriffs im Sinne einer cephalen Pankreatoduodenektomie erfolgen. Die Gallenpassage wird über eine biliodigestive Anastomose wiederhergestellt [15, 18-20]. Die alleinige Resektion der Hepatikusbifurkation wird als therapeutisch unzureichend bezeichnet und wird nicht als Standardverfahren empfohlen. Dabei kommt zu hohen R1-Resektionen (50%) und dementsprechend häufigen Rezidiven [20].

Bei Bismuth-II-Karzinomen zeigt sich häufig ein Befall der zum Lobus caudatus (Segment 1) hinführenden Gallengänge. Deswegen wird bei diesem Tumortyp eine zusätzliche Resektion des I. Lebersegmentes empfohlen. Beim Befall der Pfortader sollte auch eine Gefäßresektion durchgeführt werden, ansonsten ist die operative Therapie wie beim Typ I. [15, 18-20]

1.5.2.2.2 Hepatikusgabelresektion mit zusätzlicher Leberresektion

Bei Bismuth-III-Karzinomen wird je nach Lokalisation des Tumors eine lokale Tumorresektion im Sinne einer Hemihepatektomie bzw. einer erweiterten Hemihepatektomie rechts oder links, Resektion des Lobus caudatus, Cholezystektomie und regionale Lymphadenektomie durchgeführt (siehe Abbildung 7 und Tabelle 4). Die Gallenpassage wird über eine biliodigestive Anastomose wiederhergestellt. [15, 18-20]

Die erweiterte Hemihepatektomie rechts (auch Trisektorektomie genannt) kombiniert mit der Resektion des Lobus caudatus und präoperativer Pfortaderembolisation wurde in den letzten Jahren von einigen Leberzentren propagiert. Sie zeigten die höchste R0-Resektionsrate mit 5-Jahres-Überlebensraten von über 57%. Diese Verfahren sind jedoch mit hohen perioperativen Mortalitäts- und Komplikationsraten assoziiert. [15, 18-20]

Eine kurative Resektion von Bismuth-IV-Karzinomen ist nicht möglich. Neue ultraradikale Operationsverfahren, wie die totale Hepatektomie (alleine oder kombiniert mit einer cephalen Pankreatoduodenektomie) und die orthotope Lebertransplantation, wurden bereits angewandt; ihre Ergebnisse waren allerdings bis jetzt nicht erfolgreich. [15, 18-20]

Postoperative Blutungen, akutes Leberversagen, Leberabszesse, eitrige und gallige Peritonitis, Verletzungen der Gallenwege mit Ikterus und Cholangitis zählen zu den möglichen lebensbedrohlichen postoperativen Komplikationen.

Chirurgisches Management von perihilären CCC	
Bismuth	Prozedere
I-II	Resektion des Tumors <i>in sano</i> mit Cholezystektomie, regionaler Lymphadenektomie und biliodigestiver Anastomose. Bei Typ II Leberresektion v. Segment 1.
IIIa	Wie oben plus (erweiterte) Hemihepatektomie rechts, ggf. präop. PVE
IIIb	Wie oben plus (erweiterte) Hemihepatektomie links, ggf. präop. PVE

Tabelle 4. Chirurgisches Management von perihilären CCC je nach Bismuth-Klassifikation. [15]

1.5.2.3 Chirurgische Maßnahmen beim distalen CCC

Die Methode der Wahl bei Patienten mit resezierbaren distalen CCC ist die cephale Pankreatoduodenektomie (PD) nach Whipple bzw. die Pylorus-erhaltende PD. [44]

Bei der konventionellen Whipple'schen Operation werden folgende Strukturen *en bloc* reseziert: der Pankreaskopf, das Duodenum, der Ductus hepatocholedochus auf Höhe der

Hepaticusbifurkation, die Gallenblase und das Antrum des Magens. Die Wiederherstellung der Passage erfolgt über eine Pancreaticojejunostomie, eine Hepaticojejunostomie und eine Gastrojejunostomie ggf. mit Braun'scher Fußpunkt-Anastomose [15, 39]. Abbildung 8 stellt die Whipple'sche Operation und die Wiederherstellung der Magendarmpassage dar.

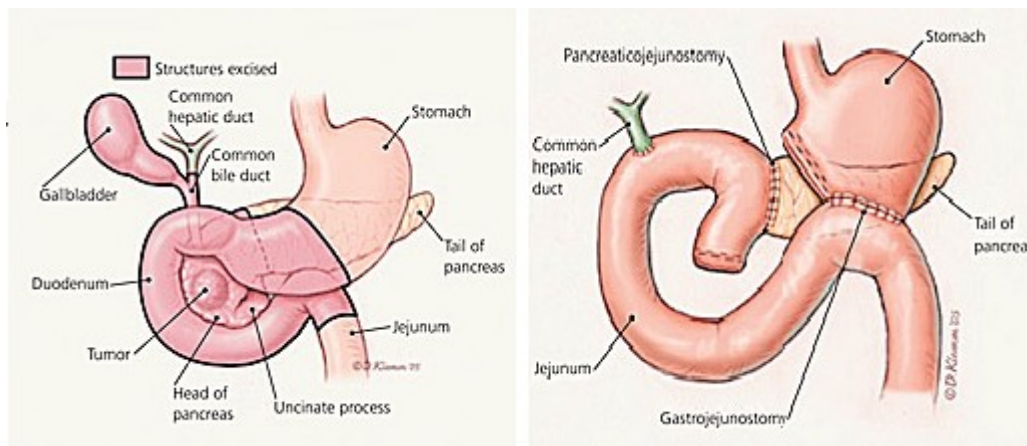


Abbildung 8. Schematische Darstellung der Whipple'schen Operation und die Wiederherstellung der Darmpassage. Quelle: www.aafp.org

Typische Komplikationen nach der Whipple'schen Operation sind Anastomoseninsuffizienzen (vor allem der Pancreatojejunostomie), Pankreatitis, Gallefistel und Diabetes mellitus.

1.5.3 Palliative Therapiemöglichkeiten

Da das cholangiozelluläre Karzinom oft inoperabel ist, sind palliative Maßnahmen von großer Bedeutung in der symptomatischen Behandlung und Besserung der Lebensqualität des CCC-Patienten.

Die durch das okklusive Tumorwachstum bedingte mechanische Obstruktion der Gallenwege manifestiert sich in Form von Ikterus, Pruritus, Cholangitis, Sepsis und progressiver hepatischer Insuffizienz. Diese Zustände tragen erheblich zu einer Verschlechterung der Lebensqualität und der allgemeinen Befindlichkeit des Patienten,

und somit zu einem schnelleren Tod, bei. Diese Problematik wird vor allem beim perihilären und distalen CCC beobachtet. [45, 46]

In Frage kommen Methoden wie die chirurgische, endoskopische und perkutan-transhepatische biliäre Drainage, die palliative Radiochemotherapie, die photodynamische Behandlung und die R1-Resektion als palliative Maßnahmen.

1.5.3.1 Nicht-operative biliäre Drainage

Die nicht-operative biliäre Drainage ist die Methode der Wahl für die palliative Behandlung von malignen Gallengangsobstruktionen. Durch die endoskopische oder perkutan-transhepatische Einlage von Stents in die verlegten Gallengängen wird die Durchgängigkeit des hepatobiliären Systems und Entlastung der betroffenen Lebersegmente gewährleistet [47]. Dabei werden die gleichen Verfahren wie zur präoperativen biliären Drainage eingesetzt: *die perkutan-transhepatische biliäre Drainage (PTBD) und die endoskopisch-retrograde biliäre Drainage (ERBD)*.

Zwei Arten von Stents sind verfügbar: diejenigen aus Plastik und die aus Metall. Ihr Einsatz hängt von der Tumorlokalisation und der Prognose des Patienten ab. Metall-Stents, vor allem die selbst expandierenden Stents, kommen bei Patienten ohne Lebermetastasen und einer erwarteten Überlebenszeit von 3-6 Monaten zum Einsatz, dagegen werden Plastik-Stents bei Patienten mit einer schlechteren Prognose (weniger als 3 Monate) angewandt. Im Fall eines perihilären CCC wird ein selbst expandierender Metall-Stent bevorzugt, diese können je nach Tumorstadium nach der Bismuth-Klassifikation unilateral oder bilateral platziert werden. Unilaterale Stents eignen sich für Bismuth I-Tumoren. Bei Bismuth II-IV sollten zuerst unilaterale Stents verwendet werden, erst bei mangelnder Drainage mit Cholangitissymptomatik und Sepsis ist eine bilaterale Entlastung durchzuführen. Die Durchgängigkeitsraten beim distalen CCC sind deutlich höher als bei perihilären Tumoren, hier kommen vor allem Plastik-Stents zum Einsatz. [11, 14, 48]

1.5.3.1.1 Endoskopisch-retrograde Biliäre Drainage (ERBD)

Die ERBD ist in der Praxis die primäre Methode zur Entlastung des hepatobiliären Systems bei Patienten mit inoperablen Gallengangskarzinomen; erst bei misslungener

Drainage wird eine PTBD durchgeführt (z.B. bei Duodenalstenose, nicht-passierbarer Gallengangstriktur, Z.n. Magenoperation mit Billroth-II-Anastomose oder bestehender biliodigestiven Anastomose). Die ERBD eignet sich sehr gut für die palliative Behandlung des distalem CCC und von Bismuth-I- und -II-Karzinomen, hier ist die Erfolgsrate mit der PTBD vergleichbar [47]. Bei perihilären Tumoren vom Typ III und IV nach Bismuth ist die Erfolgsrate aufgrund der technisch komplizierteren selektiven Platzierung der Stents niedriger, wodurch die PTBD in diesen Fällen bevorzugt wird. [34, 47-49]

Ein wesentlicher Nachteil der endoskopischen biliären Drainage ist die sehr häufig vorkommende Okklusion der Stents durch das Tumorwachstum mit resultierender Cholangitis und Sepsis. Hier weisen Covered-Metall-Stents einen deutlichen Vorteil gegenüber Plastik-Stents auf. Die Komplikationen gleichen denjenigen der präoperativen biliären Drainage, hier spielen vor allem die Kontrastmittel-induzierte Cholangitis und Pankreatitis eine wichtige Rolle. (Siehe *Präoperative Maßnahmen*) [11, 14, 47]

1.5.3.1.2 Perkutan-transhepatische biliäre Drainage (PTBD)

Dieses über PTCDD durchgeführte Verfahren erlaubt sowohl eine externe Ableitung (*externe perkutan-transhepatische biliäre Drainage (EPTBD)*) als auch eine interne Drainage des obstruierten hepatobiliären Systems (*interne perkutan-transhepatische biliäre Drainage (IPTBD)*). Sie werden Ultraschall-gezielt durchgeführt. Eingesetzt werden selbst expandierende Metall-Stents, welche eine niedrigere Obstruktionsrate als Plastik-Stents zeigen und im Fall einer Wiederverlegung nicht entfernt werden müssen; der neue Stent wird einfach in den alten Stent platziert. [47]

Die PTBD ist prinzipiell dann indiziert, wenn eine Drainage über ERCP technisch nicht durchführbar ist. Bei Bismuth-III- und -IV-Tumoren zeigt die PTBD bezüglich des therapeutischen Erfolgs bessere Ergebnisse als die ERBD (71% vs. 42%), häufigere Komplikationen (Blutungen, Leberabszess, Galle-Leakage u.a.) sowie eine gleich hohe Mortalitätsrate (<2%). Eine Indikation für den kombinierten Gebrauch der internen und externen PTBD besteht in der Behandlung von rezidivierenden Obstruktionen beim bereits ERBD-vorbehandelten perihilären CCC. [34, 47]

1.5.3.2 Chirurgische biliäre Drainage

Die operative biliäre Drainage erfolgt in Form einer biliodigestiven Anastomose (Hepaticojejunostomie) ggf. mit Gastric-Bypass (Gastrojejunostomie). Hierbei wird eine ausgeschaltete Dünndarmschlinge mit dem Ductus hepaticus anastomosiert. Je nach Lokalbefund wird eine Seit-zu-Seit-, Seit-zu-End- oder End-zu-Seit-Anastomose durchgeführt. [15, 39]

Die Operation bietet eine längerfristige palliative Maßnahme in der Behandlung von tumorbedingten biliären Obstruktionen und ist indiziert bei Patienten im guten Allgemeinzustand mit einer besseren Prognose (erwartete Überlebenszeit länger als 6 Monate), die bei der explorativen Laparotomie einen inoperablen Tumor präsentierten. Eine weitere Indikation ist eine gescheiterte endoskopische bzw. perkutan-transhepatische Drainage. [47]

Die Nachteile dieses Verfahrens sind die hohen postoperativen Mortalitäts- und Morbiditätsraten (2-5% und 17-37%), der längere Krankenhausaufenthalt und die daraus resultierenden Kosten. Allerdings zeigen diese Patienten deutlich seltenere Ikterus-Episoden. [47]

1.5.3.3 Palliative Radiotherapie

Das Hauptziel der Bestrahlungstherapie besteht in der Erhaltung der Durchgängigkeit der Stents. Sie ist aufgrund der fehlenden Evidenz noch kein Standardverfahren für das palliative Management von CCC-Patienten.

Die Radiotherapie erfolgt normalerweise in Kombination mit einer endoskopischen biliären Drainage, da sie bei Ikterus nicht durchführbar ist. Eine Bestrahlungsdosis von über 50 Gy ist aufgrund der niedrigen Radiosensibilität des CCC notwendig, vor allem bei Adenokarzinomen, um ein lokales Wachstum zu verhindern bzw. zu verlangsamen. Bei externer Radiatio würde diese Dosierung zu erheblichen Schäden von Nachbarstrukturen führen, deswegen wird die intraluminale Brachytherapie (über PTCD-Katheter) bevorzugt. [11, 14, 50]

Mögliche Komplikationen nach Radiatio mit hohen Dosen sind Magen-Darm-Blutungen und Gallefisteln.

Die Kombination von Radio- und Chemotherapie könnte vorteilhaft sein, in der Literatur sind jedoch keine genaueren Daten vorhanden, die das bestätigen würden. [11, 14, 50]

1.5.3.4 Photodynamische Therapie (PDT)

Die PDT beruht auf dem zytotoxischen Effekt des kombinierten Einsatzes von zwei nichttoxischen Faktoren: dem Licht und einem photosensibilisierenden chemischen Stoff. Nach i.v. Gabe des Photosensibilisators, welcher sich im proliferierenden Gewebe anreichert, und anschließender Beleuchtung der betroffenen Region, kommt es zur Bildung von zytotoxischen O₂-Radikalen und in der Folge zur Nekrose von Tumorgewebe. Weiters kann es zur Thrombose im Bereich der Tumorblutgefäße kommen. Der Einsatz von PDT bei inoperablen Patienten zeigte eine signifikante Verlängerung der Überlebenszeit. [48]

Als Nebenwirkung gilt vor allem die Hautphotosensibilisierung. Die Patienten dürfen sich für mindestens 3-4 Tage nach PDT-Behandlung nicht dem Sonnenlicht aussetzen und sollten für 3-4 Wochen eine übermäßige Sonnenlichtexposition vermeiden. [48]

1.5.3.5 Palliative Chemotherapie

Die palliative Chemotherapie ist bei Patienten mit fortgeschrittenen Lokalbefunden, Fernmetastasen oder Tumorrezidiven nach Resektion indiziert. Von dieser Therapie profitieren Patienten im guten Allgemeinzustand und einer ausreichenden biliären Dekompression, d.h. kein Ikterus. Es gibt momentan keine Daten, die eine signifikante Steigerung der Überlebenszeit bzw. der Lebensqualität zeigen.

Ein fixes Chemotherapie-Schema für CCC-Patienten fehlt, es wird lediglich eine Therapie mit Gemcitabine oder Tegafur/Gimeracil/Oteracil empfohlen. [51]

1.6 Prognose

Cholangiozelluläre Karzinome sind trotz weiteren Entwicklungen im chirurgischen und radiologischen Bereich immer noch maligne Tumorerkrankungen mit einer sehr schlechten Prognose. Studien aus spezialisierten Single-Institutionen wie dem Johns Hopkins Hospital zeigen mediane Überlebenszeiten von 26 Monaten für intrahepatische Neoplasien, 19 Monate für perihiläre und 22 Monate für distale. [52] Die 5-Jahres-Überlebensrate beträgt dementsprechend 8-40%, 30% und 20-30%. [14]

Negative Resektionsränder (R0), gute Differenzierung des Tumors und Lymphknotenmetastasen sind Faktoren, die das Outcome nach chirurgischer Behandlung beeinflussen. [53]

2 Patienten und Methoden

Im Zeitraum von 1998 bis 2008 wurden an der Medizinischen Universität Graz 215 Patienten aufgrund einer malignen Erkrankung der Gallenwege behandelt. Einbezogen in diese Studie wurden 116 Patienten mit histopathologisch gesichertem cholangiozellulären Karzinom (CCC), welche sich einem kurativ chirurgischen Eingriff bzw. einer explorativen Laparotomie unterzogen haben. Gallenblasenkarzinome und Karzinome der Papilla Vateri wurden nicht berücksichtigt. Die Daten wurden von der Datenbank des Institutes für Pathologische Anatomie an der Medizinischen Universität Graz, der Leberambulanz der Chirurgischen Klinik und aus den Krankengeschichten der Patienten erhoben und retrospektiv analysiert. Für die statistische Auswertung wurden Kreuztabellen mit dem Chi-Quadrat-Test, explorative und deskriptive Datenanalyseverfahren verwendet, sowie die Kaplan-Meier-Methode mit dem Log-Rank-Test für die Erstellung von Überlebenskurven. P-Werte unter 0,05 wurden als statistisch signifikant definiert.

Die topographische Einteilung der Tumore basierte auf der vom Johns Hopkins Hospital vorgebrachten Klassifikation: *Intrahepatisches CCC* (definiert als Tumor aus den intrahepatischen Gallengängen, welcher den Leberhilus nicht involviert), *perihiläres CCC* (Tumor dessen Ursprung im Bereich der Bifurkation bzw. im linken und/oder rechten Ductus hepaticus zu finden war) und *distales CCC*. [52]

Von den 116 einbezogenen Patienten hatten 31 (27%) ein intrahepatisches CCC, 33 (28%) ein perihiläres Gallengangskarzinom und 52 (45%) ein distales CCC. Das Patientenalter variierte zwischen 35 und 83 Jahren mit einem durchschnittlichen Alter von 65 Jahren. Von den 116 Patienten waren 48 (41%) Frauen und 68 (59%) Männer. In der intrahepatischen Gruppe waren Frauen (n=19/31, 61%) häufiger betroffen als Männer (n=12/3, 49%), in den anderen zwei Gruppen wurde eine Dominanz des männlichen Geschlechts beobachtet (78% beim perihilären CCC und 57% beim distalen CCC).

Der Großteil der Patienten mit extrahepatischen Gallenwegskarzinomen (89%) präsentierte sich mit Ikterus und Pruritus (79% der perihilären und 96% der distalen

Tumore), nur bei einer geringen Anzahl der Patienten war der Tumor ein Zufallsbefund. In der Gruppe des intrahepatischen CCC wurde in 29% der Fälle eine unspezifische Symptomatik mit abdominalen Beschwerden und Gewichtsverlust beobachtet, in 26% ein Zufallsbefund und in 42% war der klinische Zustand nicht beschrieben. Nur ein Patient zeigte eine Ikterus-Symptomatik.

Fünf Laborparameter wurden untersucht: Gesamtbilirubin, GGT und AP als Leberparameter für Cholestase sowie die Tumormarker CA19-9 und CEA. Bei den intrahepatischen Tumoren wurden erhöhte mediane GGT-, AP- und CA19-9-Werte beobachtet; die medianen Bilirubin- und CEA-Werte waren mit 1mg/dl und 3,7mg/dl im Normbereich. In der perihilären Gruppe war der mediane Bilirubinwert mit 8,7mg/dl pathologisch hoch, sowie der GGT-, AP- und CA19-9-Wert; der CEA-Wert war im Normbereich. Bei Patienten mit distalem CCC wurde im Vergleich zu den anderen Gruppen ein noch höherer Gesamtbilirubinwert gefunden; GGT-, AP- und CA19-9 lagen ebenfalls im höheren pathologischen Bereich. Der statistische Vergleich der Laborwerte der extrahepatischen und intrahepatischen Tumore ergab einen signifikanten Unterschied bezüglich der Cholestaseparameter, dagegen wurde keine statistische Signifikanz bei den Tumormarkern gesehen. Es gab keine relevanten Unterschiede zwischen distalen und perihilären Tumoren.

Tabelle 5 zeigt die statistische Analyse der demographischen und labor-serologischen Patientendaten.

	Intrahepatisch (n=31)	Extrahepatisch (n=85)	Perihilär (n=33)	Distal (n=52)
Alter (Jahre)	65 (39-83)		65 (35-78)	65 (40-83)
Männer	12 (39%)		26 (79%)	30 (57%)
Frauen	19 (51%)		7 (21%)	22(43%)
Symptome				
Ikterus	3%		79%	96%
Abdominale Beschwerden	29%		0%	0%
Zufallsbefund	26%		9%	0%
Unbekannt	42%		12%	4%
Laborparameter (mg/dl)				
Gesamte Bilirubin	1 (0,34-4,8)	8,6 (p<0,001*)	9 (0,6-42)	10 (0,6-24)
GGT	258 (26-1535)	579 (p=0,001*)	601 (41-1790)	647 (20-2540)
AP	309 (57-1443)	424 (p=0,007*)	517 (93-1342)	499 (68-2095)
CA19-9	474 (7-43883)	535 (p=0,5)	860 (2-17648)	258 (2-1192)
CEA	4 (1-820)	3 (p=0,2)	17 (2-154)	0,3 (0,3-7)
* p<0,05. Signifikanter Unterschied intrahepatisch vs. extrahepatisch.				

Tabelle 5. Demographische, labor-serologische und klinische Patientendaten in den verschiedenen Gruppen bzw. Tumorlokalisationen.

Biliäre Drainagen als präoperative Maßnahme wurden ausschließlich bei Patienten mit perihilären und distalen Tumoren (n=85) mittels folgenden Verfahren durchgeführt: *ERCP-Drainage und –Fistulotomie* (bei 71% der Patienten mit einem extrahepatischen CCC), *PTCD* (16%) und *die nasobiliäre Sonde* (1%). Nur bei fünf der 85 extrahepatischen Tumorpatienten wurde keine präoperative Drainage gemacht; bei vier Patienten war darüber nichts bekannt. In beiden Gruppen war die Drainage mittels ERCP die Methode der Wahl und wurde bei 49% der Patienten mit perihilären und 77% der distalen Gallenwegstumoren eingesetzt. Es wurden 14 PTCD durchgeführt (neun Patienten mit einem perihilären CCC und fünf mit einem distalen CCC).

Nur bei zwei Patienten mit einem intrahepatischen Tumor wurde eine Pfortaderembolisation durchgeführt, bei den restlichen 29 Patienten war präoperativ keine Intervention notwendig.

Tabelle 6 zeigt die Verteilung der präoperativen Maßnahmen in den verschiedenen Gruppen.

	Intrahepatisch (n=31)	Perihilär (n=33)	Distal (n=52)	Gesamt (n=116)
<i>Verfahren</i>				
ERCP-Stenting		16 (49%)	40 (77%)	56 (48%)
ERCP-Fistulotomie		4 (12%)	1 (2%)	5 (4%)
PTCD		9 (27%)	5 (9%)	14 (12%)
Nasobiliäre Sonde		0	1 (2%)	1 (1%)
Keine	29 (94%)	2 (6%)	3 (6%)	34 (29%)
Nicht bekannt		2 (6%)	2 (4%)	4 (4%)
Pfortaderembolisation	2 (6%)			2 (2%)

Tabelle 6. Präoperative Maßnahmen in den verschiedenen Gruppen bzw. Tumorlokalisationen.

In allen drei Gruppen wurde eine radikale Resektion mit kurativer Intention angestrebt. Fand man intraoperativ einen inoperablen Tumor, wurde die Operation als explorative Laparotomie mit Probenentnahme abgeschlossen. Insgesamt wurde bei 88 Patienten (76%) eine Tumorsektion durchgeführt. 28 Patienten (24%) zeigten intraoperativ einen inoperablen Befund und wurden nur exploriert. Tabelle 7 präsentiert die durchgeführten operativen Eingriffe.

Von den 31 Patienten mit intrahepatischem CCC konnte bei 19 Patienten (61%) eine radikale Resektion mit kurativer Intention durchgeführt werden; in 12 Fällen (39%) wurde intraoperativ ein inoperabler Tumor gefunden. 16 Patienten wurden R0 (mikroskopisch tumorfreie Resektionsränder) reseziert, das ergibt eine R0-Resektionsrate von 51% bezogen auf die gesamte Gruppe; es gab einen Fall (3%) mit einer R1-Resektion (Resektionsränder mikroskopisch mit Tumorzellen befallen) und zwei Patienten (6%) mit einer R2-Resektion (befallene Resektionsränder im makroskopischen Präparat erkennbar). Folgende Eingriffe wurden durchgeführt: acht Hemihepatektomien (eine rechts und sieben links, bei einer davon wurde zusätzlich eine Resektion der Hepatikusbifurkation gemacht), drei erweiterte Hemihepatektomien (zwei linke und eine rechte erweiterte Hemihepatektomie), drei Bisegmentresektionen, eine zentrale Leberresektion und vier atypische Leberresektionen. Eine regionale Lymphadenektomie des Ligamentum hepatoduodenale erfolgte bei allen resezierten Patienten.

In der Gruppe des perihilären CCC (n=33) wurde bei 20 Patienten (61%) eine radikale Resektion mit kurativer Intention durchgeführt; in 13 Fällen (39%) wurde intraoperativ ein inoperabler Tumor gefunden. Neun Patienten (27%) konnten R0 reseziert werden, zehn Patienten (30%) wurden R1 und ein Patient (3%) R2 reseziert. Folgende Eingriffe wurden durchgeführt: acht Choledochus- und Hepatikusgabelresektionen, acht Hemihepatektomien plus Choledochus- und Hepatikusgabelresektion (vier rechts und vier links, bei einer davon wurde zusätzlich der Lobus caudatus reseziert), zwei erweiterte Hemihepatektomien (zwei links) und zwei zentrale Leberresektionen. Eine regionale Lymphadenektomie erfolgte bei 18 Patienten (95% der resezierten Patienten).

Bei den 52 Patienten mit einem distalen CCC konnte in 94% der Fälle (n=49) der Tumor reseziert werden; bei drei Patienten (6%) wurde intraoperativ ein inoperabler Tumor gefunden. Bei 37 Patienten (71%) konnte R0 reseziert werden; es gab elf Fälle (21%) mit einer R1-Resektion und einen (2%) mit R2-Resektion. Folgende Eingriffe wurden durchgeführt: drei Choledochusresektionen, 34 Pankreaskopfresektionen nach Whipple, wobei bei vier Patienten zusätzlich portale Gefäße reseziert wurden (drei Pfortaderteilresektionen und eine Teilresektion der Arteria hepatica). Bei drei der 34 Patienten wurde neben der Whipple'schen Operation eine Leberteileresektion mit/ohne Hepatikusgabelresektion durchgeführt. Bei zwölf Patienten (25%) wurde eine Pylorus-erhaltende Whipple-Operation durchgeführt, bei einem davon mit zusätzlicher zentraler Leberresektion und Entfernung der Hepatikusgabel sowie Pfortaderteilresektion. Eine regionale Lymphadenektomie erfolgte bei allen kurativ operierten Patienten.

Chirurgische Eingriffe			
	Resektion	Expl. Laparotomie	Gesamt
Intrahepatisches CCC	19 (61%)	12 (39%)	n=31
R0	16 (84%)	0 (0%)	16 (51%)
R1	1 (5%)	0 (0%)	1 (3%)
R2	2 (11%)	0 (0%)	2 (6%)
Keine Resektion	0 (0%)	12 (92%)	12 (40%)
<i>Hemihepatektomie links bzw. rechts</i>	8 (42%)		
<i>Erweiterte Hemihepatektomie li. bzw. re</i>	3 (16%)		
<i>Bisegmentresektion</i>	3 (16%)		
<i>Zentrale Leberresektion</i>	1 (5%)		
<i>Atypische Leberresektion</i>	4 (21%)	0 (0%)	
<i>Explorative Laparotomie</i>		12 (92%)	
Perihiläres CCC	20 (61%)	13 (39%)	n=33
R0	9 (45%)	0 (0%)	9 (27%)
R1	10 (50%)	0 (0%)	10 (30%)
R2	1 (5%)	0 (0%)	1 (3%)
Keine Resektion	0 (0%)	13 (100%)	13 (40%)
<i>lokale Tumorresektionen</i>	8 (40%)	0 (0%)	
<i>Hemihepatektomien plus lokale Tumorresektion</i>	8 (40%)		
<i>Erweiterte Hemihepatektomien</i>	2 (10%)		
<i>Zentrale Leberresektionen</i>	2 (10%)		
<i>Explorative Laparotomie</i>		13 (93%)	
Distales CCC	49 (94%)	3 (6%)	n=52
R0	37 (76%)	0 (0%)	37 (71%)
R1	11 (22%)	0 (0%)	11 (21%)
R2	1 (2%)	0 (0%)	2 (2%)
Keine Resektion	0 (0%)	3 (100%)	3 (6%)
<i>Lokale Choledochusresektionen</i>	3 (6%)	0 (0%)	
<i>Whipple-OP</i>	34 (69%)		
<i>Pylorus-erhaltende Whipple-OP</i>	12 (25%)		
<i>Explorative Laparotomie</i>		3 (100%)	

Tabelle 7. Deskriptive Analyse der durchgeführten operativen Eingriffe je nach therapeutischer Intention in jeder Tumorlokalisation sowie der Resektionsränder.

Die histopathologische Analyse der Tumore wurde am Institut für anatomische Pathologie an der Medizinischen Universität Graz durchgeführt. Für die Klassifizierung des Tumors nach Bismuth wurden radiologische Befunde und klinische Daten

miteinbezogen. Berücksichtigt wurden zusätzlich die TNM- und die UICC-Klassifikation. Tabelle 8 stellt die histopathologischen Eigenschaften resezierter Gallengangskarzinomen je nach Lokalisation dar.

Histopathologische Merkmale				
	Intrahepatisch (n=31)		Perihilär (n=33)	Distal (n=52)
	Resektion (n=19)		Resektion (n=20)	Resektion (n=49)
<i>UICC-Klassifikation</i>		<i>UICC-Klassifikation</i>		
I	4 (21%)	Ia	2 (10%)	2 (4%)
II	2 (10%)	Ib	7 (35%)	4 (8%)
IIIa	3 (16%)	IIa	3 (15%)	7 (15%)
IIIb	0 (0%)	IIb	2 (10%)	23 (47%)
IIIc	7 (37%)	III	1 (5%)	11 (22%)
IV	0 (0%)	IV	1 (5%)	2 (4%)
x	3 (16%)	x	4 (20%)	0 (0%)
<i>Grading</i>				
1	0 (0%)		6 (30%)	6 (12%)
2	11 (58%)		10 (50%)	17 (35%)
3	6 (32%)		3 (15%)	25 (51%)
4	1 (5%)		0 (0%)	1 (2%)
nicht beurteilbar	1 (5%)		1 (5%)	0 (0%)
Perineurale Invasion	n=2 (11%)		n=13 (65%)	n=32 (68%)
Lymphgefäßeinbrüche	n=3 (17%)		n=6 (32%)	n=22 (45%)
Veneneinbrüche	n=4 (22%)		n=0 (0%)	n=14 (30%)
<i>Bismuth-Klassifikation</i>				
I			3 (15%)	
II			3 (15%)	
IIIa			4 (20%)	
IIIb			4 (20%)	
IV			5 (25%)	
x			1 (5%)	

Tabelle 8. Deskriptive und explorative Analyse der histopathologischen Eigenschaften resezierter Gallengangskarzinome je nach Lokalisation.

Von den 31 intrahepatischen Tumoren befanden sich 16 (51%) im Stadium IIIc und IV nach der UICC-Klassifikation, d.h. es waren zum Zeitpunkt der Operation bereits Lymphknoten- und/oder Fernmetastasen vorhanden. Von diesen 16 Patienten wurde bei sieben (22%) reseziert und neun (29%) explorativ laparotomiert. In 13% der Fälle (n=4) konnte aufgrund fehlender einzelner Parameter des TNM-Systems keine vollständige

UICC-Klassifizierung durchgeführt werden. 55% der Tumore zeigten eine gute bis mittelgradige Differenzierung, 39% waren niedrig bis schlecht differenziert und 6% konnten nicht klassifiziert werden. Bei den resezierten Tumoren waren in 11% der Fälle eine perineurale Invasion, in 17% Lymphgefäßeinbrüche und in 22% Veneneinbrüche zu finden. Siehe Tabelle 8 sowie Abbildungen 9 und 10.

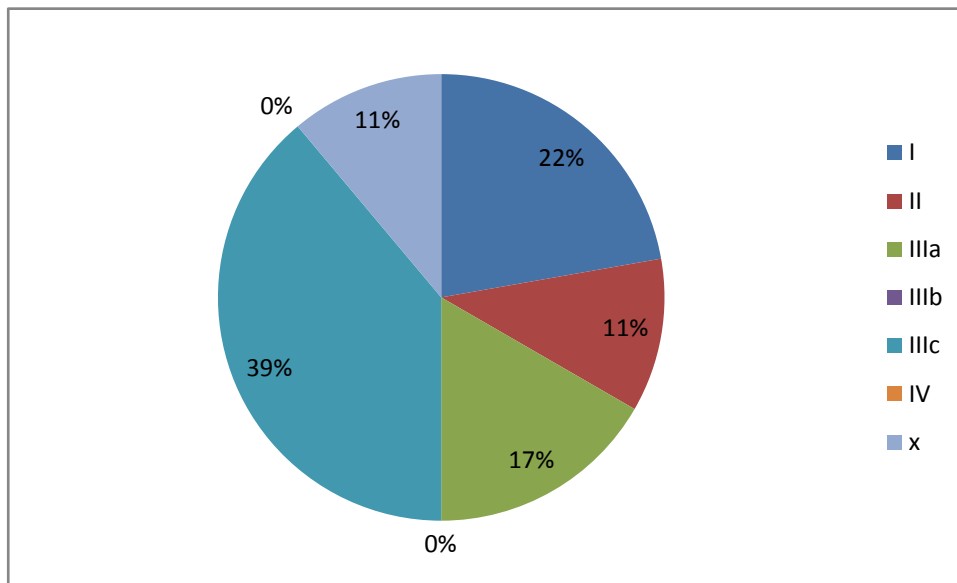


Abbildung 9. UICC-Klassifikation der resezierten intrahepatischen Gallenwegskarzinome.

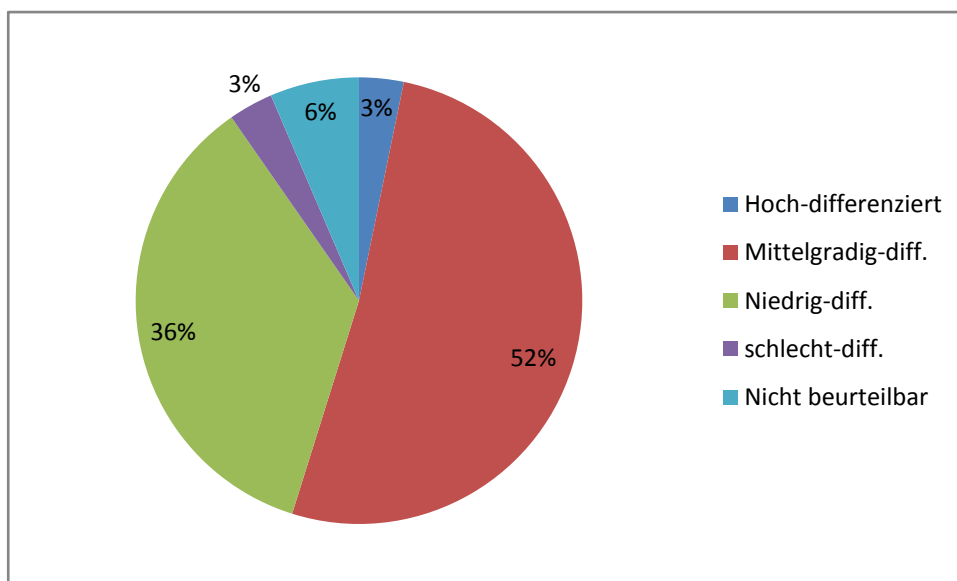


Abbildung 10. Differenzierungsgrad intrahepatischer CCC.

40% der Patienten (n=13) mit perihilärem CCC hatten zum Zeitpunkt der Operation bereits regionale Lymphknoten- und/oder Fernmetastasen (UICC-Stadien IIb bis IV). Von diesen dreizehn Patienten wurde bei vier (12%) reseziert und bei neun (28%) explorativ laparotomiert. In 21% der Fälle konnte aufgrund einzelner fehlender Parameter des TNM-Systems keine vollständige UICC-Klassifizierung durchgeführt werden. 67% der Tumore waren gut bis mittelgradig differenziert, 24% zeigten eine schlechte Differenzierung und 9% konnten nicht klassifiziert werden. Nach der Bismuth-Klassifikation hatten 33% (n=11) der 33 Patienten mit perihilärem CCC Typ IV, 33% (n=11) Typ III, 15% Typ II (n=5) und 12% (n=4) Typ I; bei zwei Patienten war keine Klassifikation beschrieben. Bei 63% der resezierten Tumore wurde eine perineurale Invasion (n=12), bei 32% einen Lymphgefäßeinbruch (n=6) diagnostiziert. Siehe Tabelle 8 sowie Abbildungen 11 und 12.

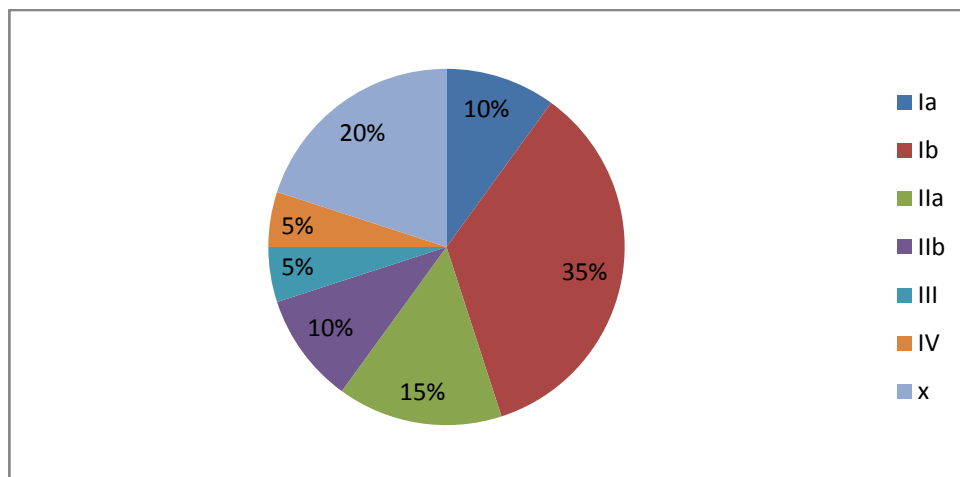


Abbildung 11. UICC-Klassifikation der resezierten perihilären Gallenwegskarzinome.

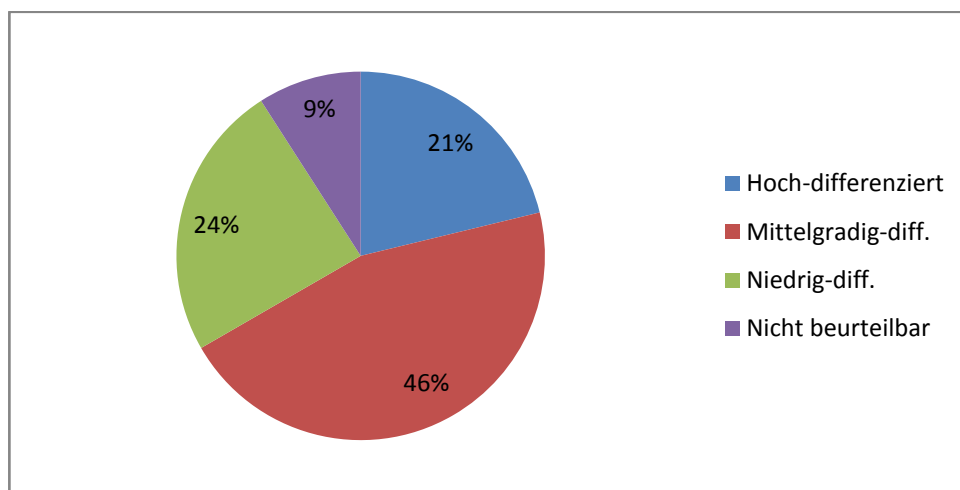


Abbildung 12. Differenzierungsgrad perihilärer CCC.

67% der Patienten (n=35) mit distalem CCC hatten zum Zeitpunkt der Operation bereits regionale Lymphknoten- und/oder Fernmetastasen und wurden reseziert. Keiner von den drei inoperablen Patienten bekam aufgrund unvollständiger TNM-Klassifikation ein komplettes Staging. 50% der Tumore waren niedrig differenziert, 35% mittelgradig- und 11% hoch-differenziert. Bei 68% der kurativ behandelten Patienten war eine perineurale Invasion (n=32) zu sehen, bei 45% Lymphgefäßeinbrüche (n=21) und bei 30% Venengefäßeinbrüche (n=14). Siehe Tabelle 8 sowie Abbildungen 13 und 14.

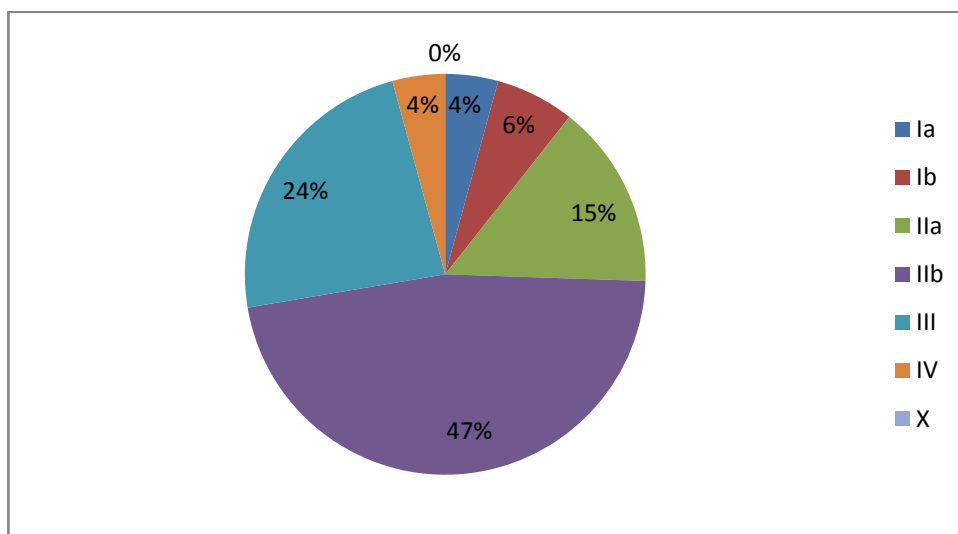


Abbildung 13. UICC-Klassifikation der resezierten distalen Gallenwegskarzinome.

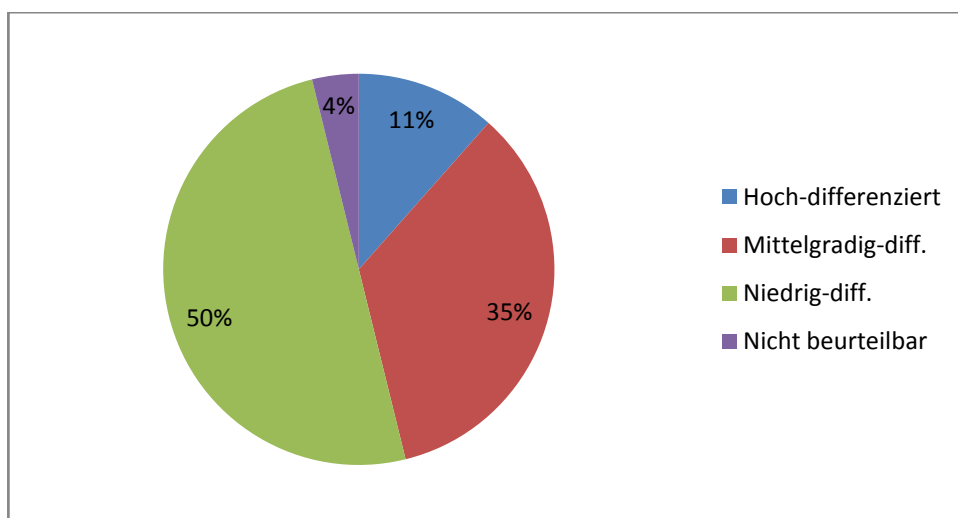


Abbildung 14. Differenzierungsgrad distaler CCC.

In 16% (n=18) der Patienten mit CCC (n=116) waren bereits Fernmetastasen vorhanden: von diesen 18 Fällen hatten neun Patienten ein perihiläres CCC, vier ein distales CCC und fünf einen intrahepatischen Tumor. Die Hauptlokalisation war die Leber (n=12) gefolgt von der Lunge (n=2). Bei 4 Patienten wurde eine Peritonealkarzinose gefunden.

3 Ergebnisse

3.1 Mortalität und Morbidität

Als perioperative Mortalität wurde der Tod des Patienten innerhalb der ersten 30 Tage nach der Operation definiert. Diese betrug 12% (n=14) im gesamten Patientenkollektiv. Von diesen 14 Patienten wurden zwölf Patienten reseziert und sechs explorativ laparotomiert. 46% der Patienten (n=53) hatten postoperative Komplikationen. Tabelle 9 stellt die perioperative Mortalitätsrate und postoperative Morbiditätsrate bei Patienten mit einem cholangiozellulären Karzinom dar.

	Intrahepatisch (n=31)	Perihilär (n=33)	Distal (n=52)	Gesamt (n=116)
Perioperative Mortalitätsrate	7%	18%	12%	12%
<i>nach Resektion</i>	5% (n=1/19)	25% (n=5/20)	12% (n=6/49)	14% (n=12/88)
<i>nach explorativer Laparotomie</i>	8% (n=1/12)	8% (n=1/13)	0% (n=0/3)	7% (n=2/28)
Postoperative Morbiditätsrate	25% (n=8)	42% (n=14)	60% (n=31)	46% (n=53)
<i>nach Resektion</i>	21% (n=4/19)	55% (n=11/20)	59% (n=29/49)	50% (n=44/88)
<i>nach explorativer Laparotomie</i>	33% (n=4/12)	23% (n=3/13)	66% (n=2/3)	32% (n=9/28)
Art der Komplikation				
<i>Anastomoseninsuffizienz u. Pankreatitis</i>	0 (0%)	2 (14%)	11 (36%)	12 (24%)
<i>Akute Blutung</i>	0 (0%)	1 (7%)	2 (6%)	3 (6%)
<i>Kardiopulmonale Komplikationen</i>	1 (12,5%)	3 (22%)	4 (13%)	8 (15%)
<i>Multiorgan-/Leberversagen</i>	1 (12,5%)	4 (28%)	0 (0%)	5 (9%)
<i>Wundheilungsstörungen</i>	1 (12,5%)	0 (0%)	4 (13%)	5 (9%)
<i>Cholangitis/Sepsis/Abszess</i>	2 (25%)	3 (22%)	5 (16%)	10 (19%)
<i>Magen-Darmenleerungsstörung</i>	0 (0%)	1 (7%)	5 (16%)	6 (12%)
<i>Nierenversagen</i>	1 (12,5%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (2%)
<i>Andere</i>	2 (25%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (4%)

Tabelle 9. Perioperative Mortalitätsrate und postoperative Morbiditätsrate bei Patienten mit einem cholangiozellulären Karzinom.

Von den 31 Patienten mit einem intrahepatischen CCC hatten acht Patienten (25%) postoperative Komplikationen, bei vier davon wurde reseziert (21%) und bei den restlichen vier (33%) explorativ laparotomiert. Eitrige Cholangitis, PAE, subdiaphragmaler Abszess, Pneumothorax, NINS und hypertone Krisen traten bei diesen Patienten auf. Die perioperative Mortalität betrug in dieser Gruppe 7%, insgesamt sind zwei Patienten perioperativ verstorben (ein Patient nach Tumorresektion und der andere nach explorativer Laparotomie). Siehe Tabelle 9.

Die Morbiditätsrate in der perihilären Gruppe betrug 42% (n=14, elf Patienten mit Resektion, drei mit Exploration). Die häufigsten postoperativen Komplikationen waren: Anastomoseninsuffizienzen, gastrointestinale Blutungen, Ateminsuffizienz, Sepsis, Leber- und Multiorganversagen. Sechs Patienten (18%) sind innerhalb der ersten 30 Tage nach der Operation verstorben, davon wurde bei fünf reseziert und bei einem exploriert. Siehe Tabelle 9.

12% (n=6) der 52 Patienten mit distalem CCC sind innerhalb der ersten 30 Tage verstorben. Bei allen sechs Patienten wurde reseziert, die häufigste Todesursache war Leber-, Herz- und Multiorganversagen, sowie Sepsis und gastrointestinale Blutungen. 31 Patienten (60%) hatten postoperative Komplikationen, am häufigsten traten Anastomoseninsuffizienzen, Hämorrhagien, Pankreatitiden und hämodynamische Instabilität auf. Siehe Tabelle 9.

3.2 Überlebenszeit

Von den 116 Patienten sind 77 (66%) bereits verstorben (davon 14 perioperativ), 26 (22%) leben immer noch und bei 13 Patienten (12%) ist der aktuelle Zustand nicht bekannt. Die 1-, 3- und 5-Jahres-Überlebensrate für das gesamte Patientenkollektiv mit einem cholangiozellulären Karzinom betrug 64%, 25% und 23%; die mediane Überlebenszeit war 17,6 Monate. Von den 116 Patienten konnte in 76% der Fälle (n=88) eine Tumorresektion durchgeführt werden, davon wurde bei 63 Patienten (54%) R0 reseziert. In der Gruppe der Patienten mit Resektion betrug die Überlebensrate nach 1-, 3- und 5-Jahren 73%, 34%, 30% und die mediane Überlebenszeit 20 Monate. Patienten mit R0-Resektion haben deutlich länger überlebt als Patienten mit Exploration (24 Mo. vs. 7 Mo.), die Überlebensrate nach R0-Resektion betrug 72%, 38% und 34% nach 1, 3 und 5 Jahren ($p<0,001$). Die Überlebensraten in der Gruppe der R1-resezierten Patienten betragen 81%, 23% und 23% und die mediane Überlebenszeit 17 Monate. Der statistische Test auf Signifikanz ergab keinen signifikanten Unterschied in der Überlebenszeit zwischen R0- und R1-resezierten Patienten ($p=0,2$). R1-Patienten haben deutlich länger als die explorierten Patienten (17 Mo. vs. 7 Mo.) überlebt. In der inoperablen Gruppe haben nur 38% der Patienten das erste Jahr überlebt, kein Patient hat die 3 Jahres-Grenze erreicht. Die mediane Überlebenszeit war mit 7 Monaten deutlich niedriger als in der kurativen Gruppe ($p<0,001$). Siehe Abbildung 15.

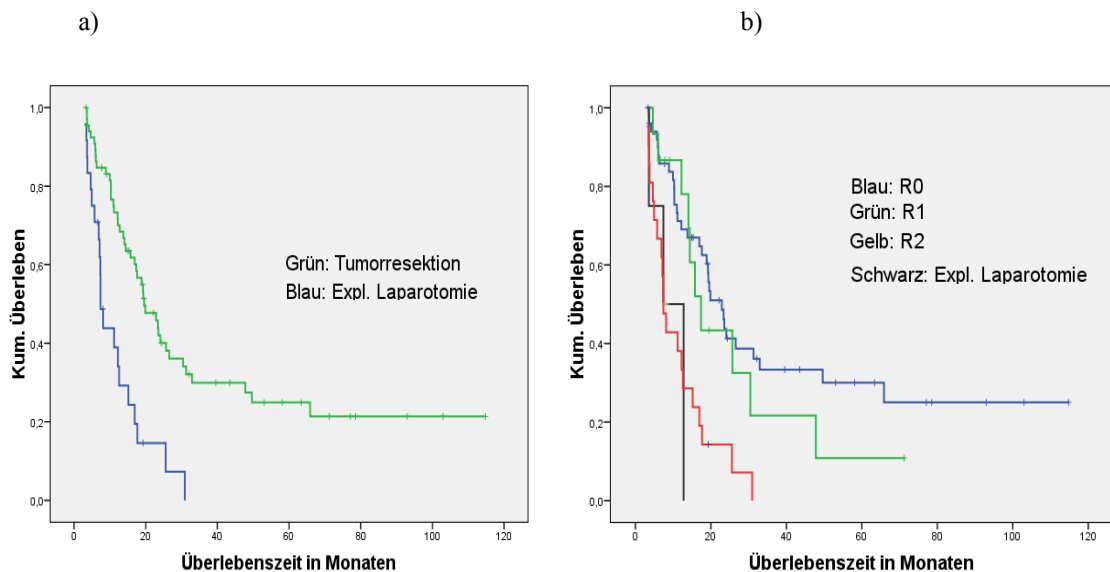


Abbildung 15. Überlebenskurven. (a) nach Art der Therapie: Resektion vs. explorative Laparotomie ($p < 0,001$). (b) nach Status der Resektionsränder ($p < 0,001$)

Die mediane Überlebenszeit (ÜLZ) aller Patienten mit intrahepatischem CCC betrug 18 Monate, die 1-, 3- und 5-Jahres Überlebensrate (ÜLR) 61%, 23% und 23%. Die mediane ÜLZ der resezierten Patienten war deutlich länger als die der inoperablen Patienten (24 Mo. vs. 8 Mo.), die ÜLR betragen in der Gruppe der resezierten Patienten 76%, 33% und 33%, und waren somit deutlich höher als in der Gruppe der inoperablen Tumore (34%, 0% und 0%). R0-resezierte Patienten überlebten am längsten (24 Monate).

Die 1-, 3- und 5-Jahres Überlebensrate bei allen Patienten mit perihilärem CCC war 65%, 22% und 22%; die mediane Überlebenszeit betrug 17 Monate. Patienten, bei denen eine Resektion durchgeführt wurde, hatten eine mediane Überlebenszeit von 26 Monaten und zeigten eine Überlebensrate von 85%, 39% und 39% nach 1, 3 und 5 Jahren. Im Vergleich dazu lebten explorativ laparotomierte Patienten viel kürzer (mediane ÜLZ von 5 Monaten) und keiner überschritt die 3 Jahres-Grenze. Nach einer lokalen Resektion der Hepatikusbifurkation als einzige chirurgische Therapie hat die 1-, 3- und 5-Jahres-Überlebensrate 73%, 29% und 29% betragen, die mediane Überlebenszeit war 17 Monate. Nach Kombination von Hepatikusgabel- und additiver Leberresektion betragen diese 83%, 50% und 50%, die mediane Überlebenszeit war mit 30 Monaten wesentlich länger; allerdings hat der Log Rank Test auf statistische Signifikanz keinen relevanten Unterschied gezeigt ($p = 0,45$). Die kombinierte Leberresektion geht mit einer Erhöhung der perioperativen Mortalität und Morbidität einher, bei 83% der perioperativ

verstorbenen Patienten (n=5) wurde eine lokale Tumorentfernung kombiniert mit einer hepatischen Resektion durchgeführt.

In der Gruppe der Patienten mit distalem CCC war die mediane Überlebenszeit 19 Monate und die 1-, 3- und 5-Jahres-Überlebensraten waren 66%, 31% und 25%. Patienten mit einem resektablen Tumor überlebten signifikant länger als die inoperablen Patienten (20 Mo. vs. 7 Mo.), die Überlebensraten für beide Gruppen betrugen 69%, 33%, 27% und 33%, 0%, 0%. R0 resezierte Patienten lebten am längsten (mediane Überlebenszeit von 24 Mo.) und zeigten eine Überlebensrate von 70%, 39% und 31% nach 1, 3 und 5 Jahren.

Die Kaplan-Meier-Methode ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen den intrahepatischen und extrahepatischen Tumoren ($p=0,8$). Die 1-, 3- und 5-Jahres-Überlebensrate bei den intrahepatischen CCC betrug 61%, 23% und 23% und die mediane Überlebenszeit 18 Monate, im Vergleich dazu betrugen die der extrahepatischen Tumore 66%, 26%, 23% und 19 Monate. Vergleichbare Ergebnisse ohne bedeutsame Signifikanz wurden beim Vergleich von folgenden Gruppen beobachtet: Intrahepatisch + perihilär vs. distal ($p=0,5$) und perihilär vs. distal ($p=0,4$). Siehe Abbildung 16 und 17.

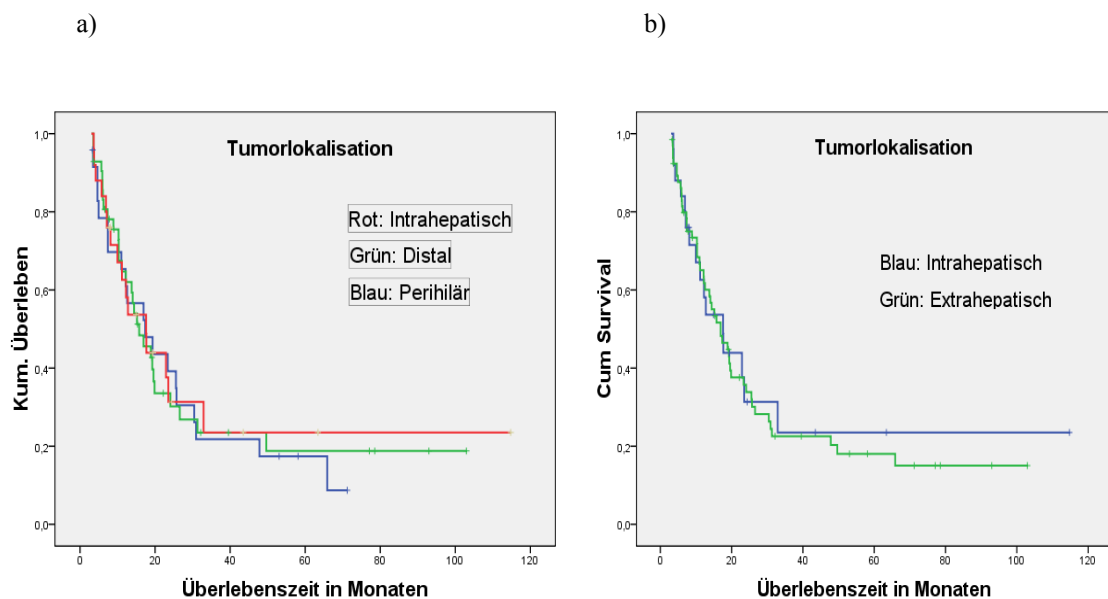


Abbildung 16. Überlebenskurven des gesamten CCC-Kollektives (a) Tumorlokalisation: Intrahepatisch, perihilär und distal ($p=0,7$). (b) Tumorlokalisation: Intrahepatisch vs. extrahepatisch ($p=0,8$).

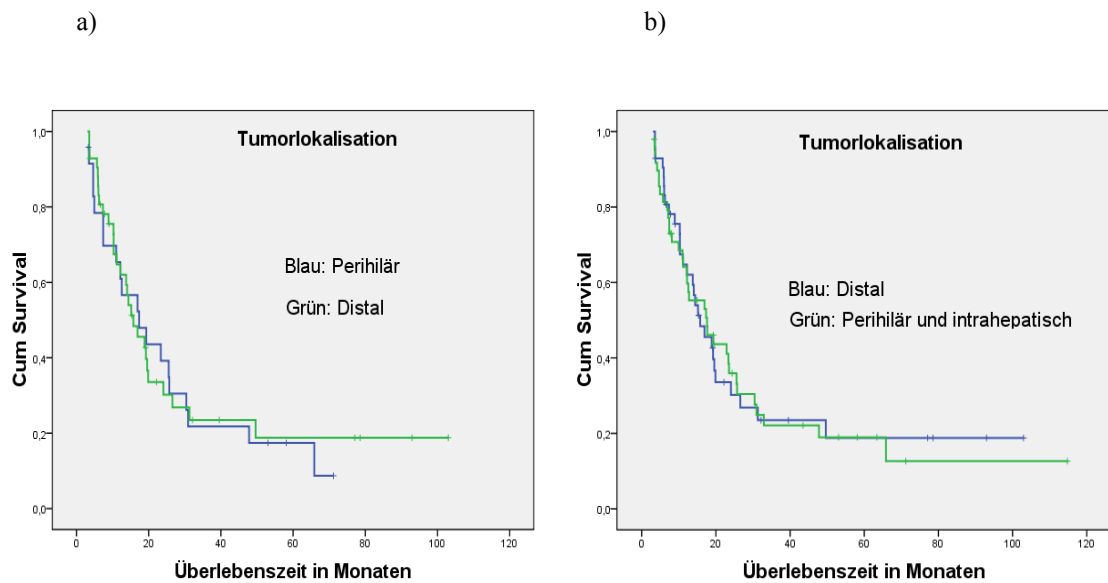


Abbildung 17. Überlebenskurven des gesamten CCC-Kollektives (a) Distal vs. intrahep.+perihilar ($p=0,5$). (b) Distal vs. perihilar ($p=0,4$).

Die Auswirkung von Lymphknotenmetastasen, perineuraler Invasion, Venengefäßeinbrüchen und Grading auf die Prognose und Langzeit-Ergebnisse des gesamten CCC-Kollektives wurde zusätzlich untersucht. Patienten mit Lymphknotenmetastasen zeigten eine mediane Überlebenszeit von 13 Monaten, dagegen lebten die ohne LK-Befall 30 Monate ($p=0,009$). Die 1-, 3- und 5-Jahres-Überlebensraten betragen bei Patienten mit LK-Befall 55%, 17% und 17% bzw. 83%, 42%, 36% bei denen ohne Lymphknotenmetastasen. Patienten mit gut bis mäßig differenzierten Tumoren überlebten länger als die mit schlecht-differenzierten Neoplasien, der Unterschied war aber nicht signifikant ($p=0,4$). Bei der Frage nach der Bedeutung von Venengefäßeinbrüchen zeigte sich kein signifikanter Unterschied. Nicht signifikant ($p=0,1$) war die Auswirkung von perineuralen Invasionen; die 5-Jahres Überlebensrate bei den Patienten ohne perineurale Invasion betrug 43% gegenüber 13% bei Patienten mit positiver Invasion. Siehe Abbildung 18.

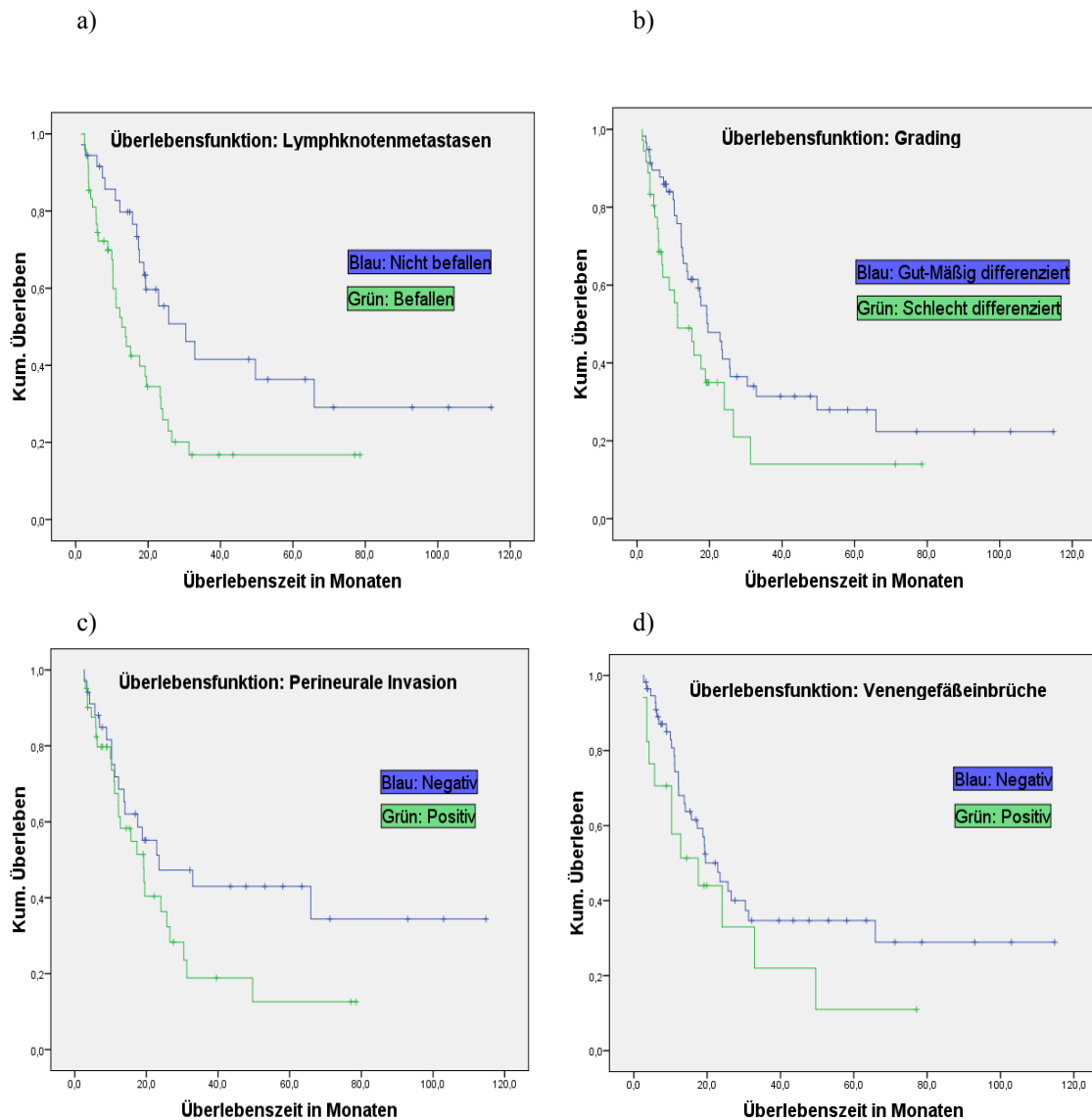


Abbildung 18. Überlebenskurven des gesamten CCC-Kollektives (a) Lymphknotenstatus ($p=0,009$), (b) Differenzierungsgrad ($p=0,07$). (c) bestehende Perineuralinvasion ($p=0,1$). (d) Veneneinbrüchen ($p=0,1$).

Patienten mit Fernmetastasen überlebten signifikant kürzer als Patienten, bei denen keine Fernmetastasen vorhanden waren (5 Mo. vs. 18 Mo); die 1-, 3- und 5-Jahres-Überlebensrate betrug 66%, 28% und 23% bei Patienten ohne Metastasen. Kein Patient der Gruppe mit Fernmetastasen überlebte länger als 3 Jahre, nur 38% der Patienten lebten länger als 1 Jahr, siehe Abbildung 19.

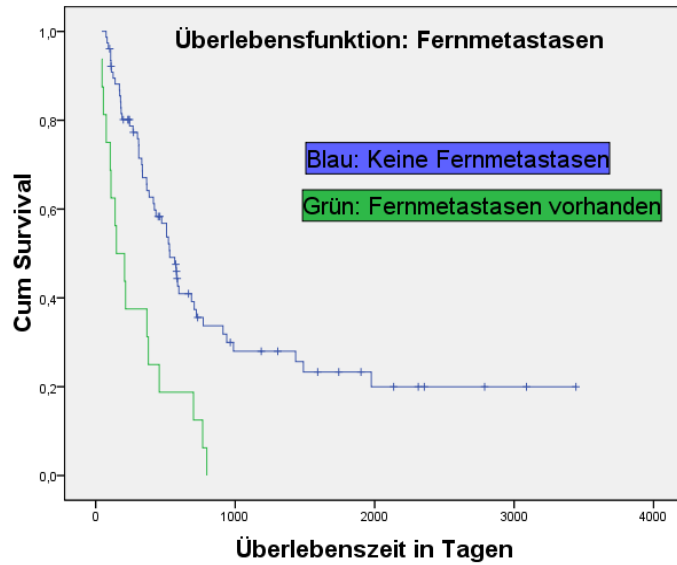


Abbildung 19. Überlebenskurve mit bzw. ohne Fernmetastasen ($p < 0,001$).

3.3 Rezidive

56% der resezierten Patienten ($n=49/85$) hatten ein Tumorrezidiv, dessen Hauptlokalisation die Leber war. Die mediane Zeit bis zum Rezidiv betrug 9 Monate. In 22% der Fälle wurde beim Rezidiv eine palliative Chemotherapie mit Gemcitabine eingeleitet, bei 6% der Patienten wurde eine perkutane endoluminale Brachytherapie durchgeführt.

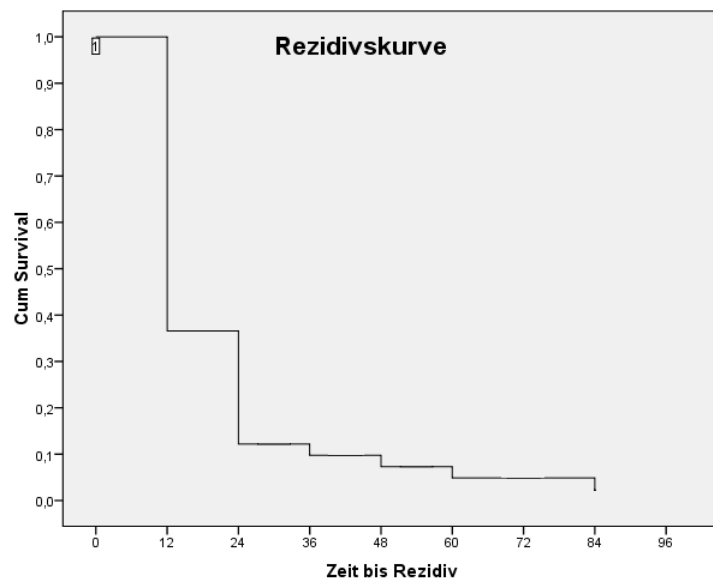


Abbildung 20. Rezidivskurve resezierter Patienten.

4 Schlussfolgerung

Diese retrospektive Studie hat sich mit der Problematik des cholangiozellulären Karzinoms und der Frage nach der Auswirkung der Tumorlokalisation entlang des Gallengangssystems auf die Prognose und Langzeit-Ergebnisse von chirurgisch behandelten Patienten beschäftigt. Das CCC präsentiert sich als eine seltene bösartige Tumorerkrankung, welche eine sehr schlechte Prognose hat und eine große Herausforderung darstellt. Diese Krankheit macht eine exakte präoperative Diagnostik sowie eine intensive postoperative Überwachung und Unterstützung des Patienten erforderlich, weshalb sie nur in spezialisierten Zentren behandelt werden sollte.

Das cholangiozelluläre Karzinom tritt am häufigsten auf Höhe der Hepatikus-Bifurkation als perihilärer Tumor auf, welcher nach Angaben der Literatur 60 bis 70% aller Fälle ausmacht, gefolgt von den distalen CCC (20-30%) und den intrahepatischen Gallenwegstumoren (10%) [11, 52]. Interessanterweise war in unserem Patientenkollektiv das distale CCC die häufigste Tumorlokalisation (45%); das perihiläre CCC machte im gleichen Ausmaß wie die intrahepatischen Tumore nur 28% aller Fälle aus. Die Ursache dieses Phänomens dürfte in der Zuweisungspraxis an unsere Institution liegen. Es wurden in diese retrospektive Studie nur Patienten einbezogen, welche wegen eines potentiell resektablen Tumors an unserer Abteilung vorgestellt wurden. Dies bedeutet, dass wir nicht die gesamte CCC-Population untersuchen konnten.

Die in der Literatur definierte klinische Symptomatik aller drei Lokalisationen konnte in dieser Studie dargestellt werden [11, 14, 21, 44]. Der Ikterus war bei 92% der Patienten mit einem extrahepatischen Tumor (perihiläres oder distales CCC) das erste klinische Zeichen. Eine Drainage des mechanisch verlegten Gallengangssystems wurde bei 89% der Patienten mit extrahepatischen Neoplasien durchgeführt. Die ERCP war die Methode der Wahl und wurde in 66% der Fälle eingesetzt. Eine Pfortaderembolisation als präoperative Maßnahme wurde bei zwei Patienten mit einem intrahepatischen Tumor durchgeführt.

Die Tumorresektion mit begleitender regionaler Lymphknotendissektion ist die Therapie der Wahl bei Patienten mit intrahepatischem CCC [5, 11]. Hemihepatektomien bzw. erweiterte Hemihepatektomien machten 61% aller kurativen Eingriffe in dieser Gruppe aus.

In der Gruppe der perihilären Tumore wurde je nach Tumorausbreitung eine lokale Resektion der Hepatikusbifurkation (40%) oder eine Kombination von lokaler Tumorentfernung und additiver Leberresektion (60%) durchgeführt. Von den 20 tumorresezierten Patienten sind fünf (25%) nach Tumorresektion mit Leberteileresektion perioperativ verstorben. Obwohl die Patienten nach kombinierter Resektion länger überlebt haben, war kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Verfahren zu sehen ($p=0,45$).

Der Eingriff der Wahl für das distale CCC war die Whipple'sche Operation, wobei in 25% der Fälle Pylorus-erhaltend operiert wurde.

Die operativen Verfahren zur Behandlung des CCC gehen mit einer hohen perioperativen Mortalitäts- (12%) und Komplikationsrate (46%) einher. Die intrahepatische Lokalisation zeigte die niedrigste Mortalitäts- und Morbiditätsrate (7% bzw. 25%). Die perioperative Mortalitätsrate war beim perihilären CCC (18%) am höchsten. Die postoperative Morbiditätsrate bei Patienten mit distalem CCC war mit 60% die höchste aller Lokalisationen. Die perioperative Mortalitätsrate hat sich in keiner der drei Lokalisationen signifikant unterschieden. Tabelle 10 stellt die perioperative Mortalitäts- und Morbiditätsrate anderer Arbeitsgruppen je nach Tumorlokalisierung dar. Ein direkter Vergleich ist aufgrund der unterschiedlichen Patientenzahlen und der unterschiedlichen Risikofaktoren nicht möglich.

	Perioperative Mortalitätsrate	Postoperative Morbiditätsrate
Intrahepatisches CCC		
<i>Eigene Daten</i>	7%	25%
Endo et al.[5]	1%	38%
Konstadoulakis et al.[4]	7%	11%
Sano et al.[43]	3%	54%
Nakeeb et al.[52]	6%	22%
Saiura et al.[55]	0%	35%
Guglielmi et al.[54]	4%	32%
Perihiläres CCC		
<i>Eigene Daten</i>	18%	42%
Nakeeb et al.[52]	4%	47%
Jarnagin et al.[53]	10%	64%
Launois et al.[57]	13%	
Neuhaus et al.[58]	6%	59%
Hemming et al.[56]	9%	40%
Distales CCC		
<i>Eigene Daten</i>	12%	60%
Nakeeb et al.[52]	0%	33%
Allen et al.[59]	3%	
Murakami et al.[60]	0%	44%
Fong et al.[61]	6%	34%
Choi et al.[62]	4%	
Jang et al.[41]	5%	
Sasaki et al.[63]	7%	
Bahra et al.[44]	4%	

Tabelle 10. Perioperative Mortalitäts- und Morbiditätsrate verschiedener Arbeitsgruppen je nach Tumorlokalisation.

Die R0-Resektionsrate beim distalen Gallenwegskarzinom war mit 71% am höchsten und hat sich von der der perihilären (27%) und intrahepatischen Tumore (51%) signifikant unterschieden ($p=0,001$). Ein möglicher Grund für die höhere Resektabilitätsrate beim distalen CCC kann darin liegen, dass bei dieser Lokalisation auch fortgeschrittene Tumorstadien operabel sind, während beim perihilären und intrahepatischen CCC nur günstigere Tumorstadien reseziert werden können. Nakeeb et al. zeigten eine ähnliche Datenlage mit einem Anstieg der Tumorresektabilität je weiter distal der Tumor gelegen war [42, 52].

Die R0-Resektionsrate beim intrahepatischen CCC variiert nach Angaben der Literatur zwischen 32% und 65% [4, 5, 52, 54, 55]. Endo et al. untersuchten 238 Patienten mit einem intrahepatischen CCC. 128 Patienten waren zum Zeitpunkt der Diagnosestellung nicht mehr operabel, die restlichen 110 Patienten wurden unter kurativer Intention operiert. Eine Tumorresektion konnte bei 77 Patienten durchgeführt werden, wobei in 91% der Fälle (n=70) R0 reseziert wurde. Bezogen auf alle operierten Patienten (n=110) ergab sich eine R0-Resektionsrate von 64% [5]. Nakeeb et al. untersuchten 18 Patienten mit intrahepatischem CCC, von denen nur die Hälfte reseziert wurde. Die R0-Resektionsrate betrug 78% bezogen auf die tumorresezierten Patienten bzw. 39% bezogen auf das gesamte Kollektiv [52]. Konstadoulakis et al. erreichten eine R0-Resektionsrate von 78% bezogen auf die tumorresezierten Patienten bzw. 58% auf das gesamte Kollektiv [4]. Guglielmi et al. konnten 52 von 88 Patienten resezieren, davon waren 43 tumorfrei. Bezogen auf das gesamte Kollektiv betrug die R0-Resektionsrate 83%, bezogen auf die resezierten Patienten 53% [54]. Tabelle 11 stellt die Ergebnisse anderer Arbeitsgruppen bezüglich der R0-Resektionsrate beim intrahepatischen CCC dar.

R0-Resektionsrate beim intrahepatischen CCC		
	bezogen auf das gesamte Kollektiv	bezogen auf die resezierten Patienten
<i>Eigene Daten</i>	51%	84%
Endo et al.[5]	64%	91%
Nakeeb et al.[52]	39%	78%
Konstadoulakis et al.[4]	58%	78%
Guglielmi et al.[54]	53%	83%
Saiura et al.[55]	65%	75%

Tabelle 11. Ergebnisse anderer Arbeitsgruppen bezüglich der R0-Resektionsrate beim intrahepatischen CCC

Verglichen mit anderen Institutionen wurde an unserer Klinik beim perihilären CCC eine niedrigere Resektabilitätsrate beobachtet; nach Angaben der Literatur variiert die R0-Resektionsrate zwischen 12% und 61% [53, 56-60]. Eine Erklärung für die niedrige Resektabilitätsrate bei den perihilären Tumoren könnte sein, dass 66% der Patienten einen Tumor im Stadium III-IV nach der Bismuth-Klassifikation hatten (33% Bismuth IV). Dies könnte darauf hinweisen, dass die Indikation zur Tumorresektion an unserer Klinik großzügig gestellt wurde und deswegen viele Patienten mit fortgeschrittenen

Tumoren operiert wurden. Tabelle 12 stellt die Ergebnisse anderer Arbeitsgruppen bezüglich der R0-Resektionsrate beim perihilären CCC dar.

R0-Resektionsrate beim perihilären CCC		
	bezogen auf das gesamte Kollektiv	bezogen auf die resezierten Patienten
<i>Eigene Daten</i>	27%	45%
Todoroki et al.[59]	12%	14%
Launois et al.[57]	40%	80%
Neuhaus et al.[58]	61%	
Kawasaki et al.[60]	51%	68%
Hemming et al.[56]	52%	79%
Jarnagin et al.[53]	39%	78%

Tabelle 12. Ergebnisse anderer Arbeitsgruppen bezüglich der R0-Resektionsrate beim perihilären CCC

Studien anderer Arbeitsgruppen berichten beim distalen CCC über eine R0-Resektionsrate zwischen 44% und 84% [52, 61-64]. Verglichen mit den Ergebnissen anderer Studien liegt die R0-Resektionsrate unserer Institution im mittleren Bereich. Siehe Tabelle 13.

R0-Resektionsrate beim distalen CCC		
	bezogen auf das gesamte Kollektiv	bezogen auf die resezierten Patienten
<i>Eigene Daten</i>	71%	76%
Nakeeb et al.[52]	83%	90%
Allen et al.[62]	84%	84%
Murakami et al.[61]	70%	70%
Launois et al.[57]	51%	
Fong et al.[63]	44%	82%

Tabelle 13. Ergebnisse anderer Arbeitsgruppen bezüglich der R0-Resektionsrate beim distalen CCC

Die 5-Jahres-Überlebensrate für alle Patienten mit einem CCC war 23% und die mediane Überlebenszeit 18 Monate. Wie zu erwarten war, haben Patienten nach Tumorresektion länger als Patienten nach alleiniger explorativer Laparotomie überlebt ($p < 0,001$), die 5-

Jahres-Überlebensrate betrug bei den tumorresezierten Patienten 30% vs. 0% der explorativ laparotomierten Patienten und die medianen Überlebenszeit 23 vs. 7 Monate. Interessant war die Tatsache, dass R1-resezierte Patienten im Vergleich zu den inoperablen Patienten deutlich länger überlebt haben ($p=0,008$) und eigentlich nicht wesentlich kürzer als R0-resezierte Patienten ($p=0,4$).

Nakeeb et al. präsentierten 1996 eine ähnliche Arbeit mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von 10% und einer medianen Überlebenszeit von 14 Monaten, allerdings berücksichtigte diese Studie 294 Patienten in einem Zeitraum von 23 Jahren [52]. Diese Studie zeigte eine 5-Jahres-Überlebensrate von 17% und eine mediane Überlebenszeit von 20 Monaten bei Patienten nach Tumorresektion, dagegen überlebte keiner der inoperablen Patienten länger als 5 Jahre und die mediane ÜLZ war 8 Monate [52]. Endo et al. zeigten in ihrer Studie über das intrahepatische CCC eine deutlich längere mediane Überlebenszeit bei tumorresezierten Patienten als bei nur explorativ laparotomierten Patienten (36 Mo. vs. 9 Mo.), die mediane ÜLZ im gesamten Patientenkollektiv betrug 19 Monate [5]. Konstadoulakis et al. präsentierten eine 5-Jahres-Überlebensrate von 29% nach Tumorresektion bei Patienten mit intrahepatischem CCC gegenüber 0% bei inoperablen Patienten ($p<0,001$); R1-resezierte Patienten haben signifikant länger als explorativ laparotomierte Patienten überlebt (14% vs. 0%, $p<0,008$) [4].

Anhand unserer Ergebnisse und der Daten anderer Studien konnte sich für das gesamte CCC-Kollektiv zeigen, dass die chirurgische Intervention von entscheidender Bedeutung für Therapie, Prognose und Langzeit-Ergebnisse dieser Tumorerkrankung ist. Ist nach positivem Resektionsrandbefund im Schnellschnitt eine weitere Resektion des Leberparenchyms anatomisch und/oder funktionell nicht mehr möglich, profitiert der Patient von der Resektion trotz der möglichen Anwesenheit von Tumorzellen im Restorgan. R1-resezierte Patienten zeigten in unserer Studie ein signifikant besseres Outcome als R2-resezierte und inoperable Patienten. Die R1-Klassifikation durch den Pathologen bedeutet, dass Tumorgewebe den Resektionsrand erreicht, aber nicht unbedingt, dass noch Resttumorgewebe zurückgeblieben ist.

Unsere Hypothese bezüglich der Tumorlokalisation und deren Auswirkung auf die Prognose war, dass Patienten mit distalen Gallenwegstumoren eine bessere Prognose nach Tumorresektion haben sollten, als Patienten mit Tumoren anderer Lokalisationen.

Diese Annahme beruhte auf der Beobachtung, dass distale Gallenwegstumore in unserem Patientenkollektiv eher resektabel waren als Patienten mit einer anderen Tumorlokalisation. Daraus zogen wir die Schlussfolgerung, dass distale Gallenwegstumore, welche resektabel sind, ein günstigeres Tumorstadium als potentiell resektabel Tumore anderer Lokalisation haben. Diese Hypothese hat sich in dieser Studie nicht bestätigt. Die 5-Jahres-Überlebensrate und die mediane Überlebenszeit nach kurativer Resektion für Patienten mit einem intrahepatischen CCC betrug 33% und 24 Monate, für Patienten mit einem perihilären CCC 39% und 26 Monate, und für Patienten mit einem distalen CCC 27% und 20 Monate. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den drei Tumorlokalisationen war nicht zu sehen ($p=0,69$), obwohl die R0-Resektionsrate beim distalen CCC signifikant höher war. Die Tatsache, dass bei 67% der Patienten mit einem distalen CCC bereits Lymphknoten- und/oder Fernmetastasen vorhanden waren und somit auch eine ungünstigere Prognose, könnte der Grund für die schlechteren Langzeit-Ergebnisse trotz der höheren Resektabilitätsrate sein.

Die 5-Jahres-Überlebensrate nach Tumorresektion liegt beim intrahepatischen CCC zwischen 20 und 44% [52, 54, 55, 65]. Bei perihilären Tumoren werden nach Tumorrsektion 5-Jahres-ÜLR von 11% bis 70% beobachtet [18, 52, 53, 56-60]. Neuhaus et al. präsentierten versprechende Daten mit einer 72%igen 5-Jahres-Überlebensrate nach Trisektorektomie, ein sehr aggressives und komplikationsreiches operatives Verfahren; allerdings waren seine Ergebnisse nach Durchführung von Hemihepatektomien (5-Jahres-Überlebensrate von 23%) mit unseren Daten vergleichbar [40]. Beim distalen CCC variiert die 5-Jahres-Überlebensrate zwischen 27% und 43% [18, 52, 62, 63]. Tabelle 14 stellt die 5-Jahres-ÜLR anderer Arbeitsgruppen je nach Tumorlokalisation dar.

5-Jahres- Überlebensrate			
	Intrahepatisch	Perihilär	Distal
<i>Eigene Daten</i>	33%	39%	27%
Nakeeb et al.[52]	44%	11%	28%
Zhou et al.[65]	26%		
Saiura et al.[55]	43%		
Guglielmi et al.[54]	20%		
Todoroki et al.[59]		28%	
Launois et al.[57]		27%	
Neuhaus et al.[58]		22%	
Kawasaki et al.[60]		40%	
Hemming et al.[56]		35%	
Jarnagin et al.[53]		37%	
Allen et al.[62]			43%
Fong et al.[63]			27%
Seyama et al.[17]		>40%	24-39%

Tabelle 14. 5-Jahres-Überlebenszeit nach Resektion in verschiedenen CCC-Studien (je nach Tumorlokalisierung)

Der Befall von den regionären Lymphknoten hatte einen statistisch signifikanten Einfluss auf das Überleben des gesamten Kollektivs ($p=0,01$), dagegen hatten Veneneinbrüche und das Grading keine signifikante Bedeutung ($p=0,1$ bzw $p=0,07$). Die statistische Analyse dieser Parameter in den einzelnen Tumorlokalisationen ergab folgende Ergebnisse: bei dem intrahepatischen CCC hatte nur das Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen einen signifikanten Einfluss auf die Langzeit-Ergebnisse ($p=0,01$), in der Gruppe des perihilären CCC hatten Lymphknotenbefall ($p=0,01$), Lymphgefäßinvasion ($p=0,003$) und die perineurale Invasion ($p=0,007$) eine Auswirkung auf die Prognose. Beim distalen CCC hatten diese Parameter bei unseren Patienten keine Bedeutung.

Obwohl das cholangiozelluläre Karzinom als ein langsam-wachsender bösartiger Tumor mit einer geringen Neigung zur Fernmetastasierung definiert wird [66], wurden bei 18 Patienten (16%) Fernmetastasen gefunden. Die Hauptlokalisierung war die Leber ($n=12$) gefolgt der Lunge ($n=2$); vier Patienten präsentierten eine Peritonealkarzinose.

Anhand unserer Patientendaten konnten wir interessante Aspekte der Klinik, Pathologie und Therapie des cholangiozellulären Karzinoms beobachten. Die Tumorlokalisierung

hatte keinen Einfluss auf die Langzeit-Ergebnisse operativ behandelter Patienten, allerdings hatte diese eine signifikante Auswirkung auf die Resektabilität. Die R0-Resektion stellt das einzige kurative Verfahren zur Behandlung des cholangiozellulären Karzinoms dar, dennoch hat offenbar ein Teil unserer Patienten auch von einer R1-Resektion profitiert.

Abkürzungen

CCC	Cholangiozelluläres Karzinom
OP	Operation
LKH	Landeskrankenhaus
Lig(g)	Ligamentum bzw. Ligamenta
Sin	Sinistra
Dext	Dextra
A.	Arteria
V.	Vena
N.	Nervus
D.	Ductus
PSC	Primär sklerosierende Cholangitis
UICC	Union internationale contre le cancer
T	Tumorgröße
N	Lymphknoten
M	Fernmetastasen
CT	Computer Tomographie
MRT	Magnetresonanztomographie
ERCP	Endoskopisch retrograde Cholangiopankreatographie
PTC	Perkutan transhepatische Cholangiographie
AP	Alkalische Phosphatase
GGT	Gamma-Glutamyl Transpeptidase
CRP	C-Reaktives Protein
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
CEA	Carcinoembryonales Antigen
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
EUS	Endoskopischer Ultraschall
IDUS	Intraduktaler Ultraschall
PBD	Präoperative biliäre Drainage
ENBD	Endoskopische nasobiliäre Drainage
PVE	Portal Vein Embolization
PD	Pankreatoduodenektomie
ppPD	pylorus-erhaltende Pankreatoduodenektomie
VMS	Vena mesenterica superior
NINS	Niereninsuffizienz
PAE	Pulmonalarterienembolie
GI	Gastrointestinal
P	P-Wert = Statistischer Parameter auf Signifikanz
ÜLR	Überlebensrate
ÜLZ	Überlebenszeit
Gy	Gray

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1. Funktionelle Gliederung der Leber.	3
Abbildung 2. Darstellung des Leberläppchen.	6
Abbildung 3. CCC-Klassifizierung nach der anatomischen Tumorlokalisation.	8
Abbildung 4. Klassifikation der Klatskin-Tumoren nach Bismuth et Corlette.	11
Abbildung 5. CT-Bilder eines cholangiozellulären Karzinoms	16
Abbildung 6. MRCP-Befund: Verlegung v. Gallengängen und Ductus pancreaticus.	19
Abbildung 7. Graphische Darstellung der Standardresektionsmethoden in der Leberchirurgie.	24
Abbildung 8. Schematische Darstellung der Whipple'schen Operation und die Wiederherstellung der Darmpassage.	27
Abbildung 9. UICC-Klassifikation der resezierten intrahepatischen Gallenwegskarzinome.	40
Abbildung 10. Differenzierungsgrad intrahepatischer CCC.	40
Abbildung 11. UICC-Klassifikation der resezierten perihilären Gallenwegskarzinome.	41
Abbildung 12. Differenzierungsgrad perihilärer CCC.	41
Abbildung 13. UICC-Klassifikation der resezierten distalen Gallenwegskarzinome.	42
Abbildung 14. Differenzierungsgrad distaler CCC.	42
Abbildung 15. Überlebenskurven. (a) nach Art der Therapie: Resektion vs. explorative Laparotomie ($p < 0,001$). (b) nach Status der Resektionsränder ($p < 0,001$)	46
Abbildung 16. Überlebenskurven des gesamten CCC-Kollektives (a) Tumorlokalisation: Intrahepatisch, perihilär und distal ($p = 0,7$). (b) Tumorlokalisation: Intrahepatisch vs. extrahepatisch ($p = 0,8$).	47
Abbildung 17. Überlebenskurven des gesamten CCC-Kollektives (a) Distal vs. intrahep.+perihilär ($p = 0,5$). (b) Distal vs. perihilär ($p = 0,4$).	48
Abbildung 18. Überlebenskurven des gesamten CCC-Kollektives (a) Lymphknotenstatus ($p = 0,009$), (b) Differenzierungsgrad ($p = 0,07$). (c) bestehende Perineuralinvasion ($p = 0,1$). (d) Veneneinbrüchen ($p = 0,1$).	49
Abbildung 19. Überlebenskurve mit bzw. ohne Fernmetastasen ($p < 0,001$).	50
Abbildung 20. Rezidivskurve resezierter Patienten.	50

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1. TNM-Klassifikation und UICC-Staging des intrahepatischen CCC.....	10
Tabelle 2. TNM-Klassifikation und UICC-Staging der extrahepatischen CCC.	11
Tabelle 3. Standardresektionsmethoden in der Leberchirurgie.	23
Tabelle 4. Chirurgisches Management von perihilären CCC je nach Bismuth-Klassifikation.....	26
Tabelle 5. Demographische, labor-serologische und klinische Patientendaten in den verschiedenen Gruppen bzw. Tumorlokalisationen.	35
Tabelle 6. Präoperative Maßnahmen in den verschiedenen Gruppen bzw. Tumorlokalisationen.....	36
Tabelle 7. Deskriptive Analyse der durchgeführten operativen Eingriffe je nach therapeutischer Intention in jeder Tumorlokalisation sowie der Resektionsränder.	38
Tabelle 8. Deskriptive und explorative Analyse der histopathologischen Eigenschaften resezierter Gallengangskarzinome je nach Lokalisation.	39
Tabelle 9. Perioperative Mortalitätsrate und postoperative Morbiditätsrate bei Patienten mit einem cholangiozellulären Karzinom.....	44
Tabelle 10. Perioperative Mortalitäts- und Morbiditätsrate verschiedener Arbeitsgruppen je nach Tumorlokalisation.	53
Tabelle 11. Ergebnisse anderer Arbeitsgruppen bezüglich der R0-Resektionsrate beim intrahepatischen CCC.....	54
Tabelle 12. Ergebnisse anderer Arbeitsgruppen bezüglich der R0-Resektionsrate beim perihilären CCC.....	55
Tabelle 13. Ergebnisse anderer Arbeitsgruppen bezüglich der R0-Resektionsrate beim distalen CCC.....	55
Tabelle 14. 5-Jahres-Überlebenszeit nach Resektion in verschiedenen CCC-Studien (je nach Tumorlokalisation).....	58

Literaturverzeichnis

1. Krinsky, M.L., Cholangiocarcinoma. In: Johnson, LR, ed. Encyclopedia of Gastroenterology, Vol. 1. San Diego, Elsevier, 2004:301.
2. Khan, S.A., M.B. Toledano, and S.D. Taylor-Robinson, *Epidemiology, risk factors, and pathogenesis of cholangiocarcinoma*. HPB (Oxford), 2008. 10(2): p. 77-82.
3. Anderhuber F., Bauchhöhle, Cavitas abdominis. In: Fanghänel J., Anderhuber F., Nitsch R., eds. Waldeyer, Anatomie des Menschen. 17th ed. de Gruyter. 2003:954-971.
4. Konstadoulakis, M.M., et al., *Fifteen-year, single-center experience with the surgical management of intrahepatic cholangiocarcinoma: operative results and long-term outcome*. Surgery, 2008. 143(3): p. 366-74.
5. Endo, I., et al., *Intrahepatic cholangiocarcinoma: rising frequency, improved survival, and determinants of outcome after resection*. Ann Surg, 2008. 248(1): p. 84-96.
6. Standring S, ed. Gray's Anatomy. 40th ed. ElSevier, 2008: 1163-1175
7. Drenckhahn D, Fahimi D. In: Drenckhahn D, ed. Benninghoff Anatomie. 17th ed. München, Urban & Fischer - ElSevier, 2008:697-720
8. Bucher O, Wartenberg H. Cytologie, Histologie und mikroskopische Anatomie des Menschen. 12th ed. Verlag Hans Huber, 1997:296-305.
9. Tortora G.J., Derrickson B.H. Principles of Anatomy and Physiology. 11th ed. Wiley-VCH, 2006:1066-1069.
10. Suchy F.J., Hepatobiliary function. In: Boron W., Boulpaep E. Medical physiology. 2nd ed. Saunders - Elsevier, 2007:980-1007.
11. Khan, S.A., et al., *Cholangiocarcinoma*. Lancet, 2005. 366(9493): p. 1303-14.
12. Choi, B.I., J.M. Lee, and J.K. Han, *Imaging of intrahepatic and hilar cholangiocarcinoma*. Abdom Imaging, 2004. 29(5): p. 548-57.
13. Kondo, S., et al., *Guidelines for the management of biliary tract and ampullary carcinomas: surgical treatment*. J Hepatobiliary Pancreat Surg, 2008. 15(1): p. 41-54.
14. Khan, S.A., et al., *Guidelines for the diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma: consensus document*. Gut, 2002. 51 Suppl 6: p. VI1-9.
15. Jonas S, Neuhaus P. Chirurgische Therapie primärer maligner Lebertumoren. In: Siewert J.R, Rothmund M., Schumpelick V., eds. Onkologische Chirurgie, Praxis der Viszeralchirurgie. 2nd ed. Springer, 2007:539-609.
16. Bismuth, H., R. Nakache, and T. Diamond, *Management strategies in resection for hilar cholangiocarcinoma*. Ann Surg, 1992. 215(1): p. 31-8.
17. Bismuth, H. and M.B. Corlette, *Intrahepatic cholangioenteric anastomosis in carcinoma of the hilus of the liver*. Surg Gynecol Obstet, 1975. 140(2): p. 170-8.
18. Seyama, Y. and M. Makuuchi, *Current surgical treatment for bile duct cancer*. World J Gastroenterol, 2007. 13(10): p. 1505-15.
19. Heron, D.E., et al., *Cholangiocarcinoma: the impact of tumor location and treatment strategy on outcome*. Am J Clin Oncol, 2003. 26(4): p. 422-8.
20. Timm S., Gassel H.-J., Thiede A., *Die chirurgische Therapie proximaler extrahepatischer Gallengangstumoren*. Zentralbl Chir, 2007(132): p. 328-335.
21. Tsukada, K., et al., *Diagnosis of biliary tract and ampullary carcinomas*. J Hepatobiliary Pancreat Surg, 2008. 15(1): p. 31-40.

22. Helmberger H. Gallenblasen- und Gallenwegskarzinom. In: Layer G., Van Kaick G., Delorme S., Radiologische Diagnostik in der Onkologie, Vol 2. Springer Berlin Heidelberg, 2008: 121-142
23. Konstantinos N., Lazaridis N., Larusso NF., Management of specific PSC complications - Cholangiocarcinoma. In: Schiff ER., Sorrell MF., Maddrey WC., eds. Schiff's Diseases of the liver. 10th ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2007:672-673.
24. Helmberger H. Erkrankungen von Leber und Gallenwegen. In Freyschmidt J., ed. Handbuch diagnostische Radiologie. Vol. Gastrointestinales System. Springer Berlin Heidelberg New York, 2007:556-578.
25. Weber, A., R.M. Schmid, and C. Prinz, *Diagnostic approaches for cholangiocarcinoma*. World J Gastroenterol, 2008. 14(26): p. 4131-6.
26. Wikipedia. Magnetresonanztomographie.
<http://de.wikipedia.org/wiki/Magnetresonanztomographie>.
27. Brugge, W.R., *Endoscopic techniques to diagnose and manage biliary tumors*. J Clin Oncol, 2005. 23(20): p. 4561-5.
28. Krahenbuhl, S., et al., *Characterization of mechanisms causing hypoalbuminemia in rats with long-term bile duct ligation*. J Hepatol, 1995. 23(1): p. 79-86.
29. Krähenbühl S. Pathophysiologie der Gallensekretion und Motilität der Gallenwege. In: Siewert J.R, Rothmund M., Schumpelick V., eds. Gastroenterologische Chirurgie, Praxis der Viszeralchirurgie. 2nd ed. Springer, 2007:554-557.
30. Hemming, A.W., et al., *Preoperative portal vein embolization for extended hepatectomy*. Ann Surg, 2003. 237(5): p. 686-91; discussion 691-3.
31. Aly, E.A. and C.D. Johnson, *Preoperative biliary drainage before resection in obstructive jaundice*. Dig Surg, 2001. 18(2): p. 84-9.
32. Gouma, D.J. and F.G. Moody, *Preoperative percutaneous transhepatic drainage: use or abuse. A clinical review*. Surg Gastroenterol, 1984. 3(2): p. 74-80.
33. Sewnath, M.E., et al., *A meta-analysis on the efficacy of preoperative biliary drainage for tumors causing obstructive jaundice*. Ann Surg, 2002. 236(1): p. 17-27.
34. Lee, S.H., et al., *Optimal biliary drainage for inoperable Klatskin's tumor based on Bismuth type*. World J Gastroenterol, 2007. 13(29): p. 3948-55.
35. Laurent, A., C. Tayar, and D. Cherqui, *Cholangiocarcinoma: preoperative biliary drainage (Con)*. HPB (Oxford), 2008. 10(2): p. 126-9.
36. Nimura, Y., *Preoperative biliary drainage before resection for cholangiocarcinoma (Pro)*. HPB (Oxford), 2008. 10(2): p. 130-3.
37. de Graaf W, v.d.E.J., van Lienden KP, van Gulik TM., *Induction of tumor growth after preoperative portal vein embolization: is it a real problem?* Ann Surg Oncol, 2009. 16(2): p. 423-30.
38. Madoff, D.C., et al., *Transhepatic portal vein embolization: anatomy, indications, and technical considerations*. Radiographics, 2002. 22(5): p. 1063-76.
39. Mischinger HJ., Bacher H., Werkgartner G., Cerwenka H., El Shabrawi A., Leber und Gallenwege. In: Tscheliessnigg KH., Uranüs S., Pierer G., eds. *Lehrbuch der Allgemeinen und Speziellen Chirurgie*. 2nd ed. Verlag Wilhelm Maudrich, 2003:122-123.
40. Neuhaus, P., et al., *Surgical management of proximal bile duct cancer: extended right lobe resection increases resectability and radicality*. Langenbecks Arch Surg, 2003. 388(3): p. 194-200.
41. Jang, J.Y., et al., *Actual long-term outcome of extrahepatic bile duct cancer after surgical resection*. Ann Surg, 2005. 241(1): p. 77-84.

42. Lillemoe, K.D. and J.L. Cameron, *Surgery for hilar cholangiocarcinoma: the Johns Hopkins approach*. J Hepatobiliary Pancreat Surg, 2000. 7(2): p. 115-21.
43. Sano, T., et al., *Prognosis of perihilar cholangiocarcinoma: hilar bile duct cancer versus intrahepatic cholangiocarcinoma involving the hepatic hilus*. Ann Surg Oncol, 2008. 15(2): p. 590-9.
44. Bahra, M., J.M. Langrehr, and P. Neuhaus, [*Carcinomas of the distal bile duct*]. Chirurg, 2006. 77(4): p. 335-40.
45. Kuhlmann, K.F., et al., *Initial and long-term outcome after palliative surgical drainage of 269 patients with malignant biliary obstruction*. Eur J Surg Oncol, 2007. 33(6): p. 757-62.
46. Witzigmann, H., H. Lang, and H. Lauer, *Guidelines for palliative surgery of cholangiocarcinoma*. HPB (Oxford), 2008. 10(3): p. 154-60.
47. van Delden, O.M. and J.S. Lameris, *Percutaneous drainage and stenting for palliation of malignant bile duct obstruction*. Eur Radiol, 2008. 18(3): p. 448-56.
48. Stern, N. and R. Sturgess, *Endoscopic therapy in the management of malignant biliary obstruction*. Eur J Surg Oncol, 2008. 34(3): p. 313-7.
49. Connor, S., et al., *Palliation for suspected unresectable hilar cholangiocarcinoma*. Eur J Surg Oncol, 2007. 33(3): p. 341-5.
50. Saito, H., et al., *Radiation therapy and photodynamic therapy for biliary tract and ampullary carcinomas*. J Hepatobiliary Pancreat Surg, 2008. 15(1): p. 63-8.
51. Furuse, J., et al., *Guidelines for chemotherapy of biliary tract and ampullary carcinomas*. J Hepatobiliary Pancreat Surg, 2008. 15(1): p. 55-62.
52. Nakeeb, A., et al., *Cholangiocarcinoma. A spectrum of intrahepatic, perihilar, and distal tumors*. Ann Surg, 1996. 224(4): p. 463-73; discussion 473-5.
53. Jarnagin, W.R., et al., *Staging, resectability, and outcome in 225 patients with hilar cholangiocarcinoma*. Ann Surg, 2001. 234(4): p. 507-17; discussion 517-9.
54. Guglielmi, A., et al., *Intrahepatic cholangiocarcinoma: prognostic factors after surgical resection*. World J Surg, 2009. 33(6): p. 1247-54.
55. Saiura, A., et al., *Intrahepatic cholangiocarcinoma: analysis of 44 consecutive resected cases including 5 cases with repeat resections*. Am J Surg, 2009.
56. Neuhaus, P., et al., *Extended resections for hilar cholangiocarcinoma*. Ann Surg, 1999. 230(6): p. 808-18; discussion 819.
57. Launois, B., et al., *Proximal bile duct cancer: high resectability rate and 5-year survival*. Ann Surg, 1999. 230(2): p. 266-75.
58. Todoroki, T., et al., *Radical resection of hilar bile duct carcinoma and predictors of survival*. Br J Surg, 2000. 87(3): p. 306-13.
59. Kawasaki, S., et al., *Results of surgical resection for patients with hilar bile duct cancer: application of extended hepatectomy after biliary drainage and hemihepatic portal vein embolization*. Ann Surg, 2003. 238(1): p. 84-92.
60. Hemming, A.W., et al., *Surgical management of hilar cholangiocarcinoma*. Ann Surg, 2005. 241(5): p. 693-9; discussion 699-702.
61. Murakami, Y., et al., *Prognostic significance of lymph node metastasis and surgical margin status for distal cholangiocarcinoma*. J Surg Oncol, 2007. 95(3): p. 207-12.
62. Allen, P.J., et al., *Extrahepatic cholangiocarcinoma: a comparison of patients with resected proximal and distal lesions*. HPB (Oxford), 2008. 10(5): p. 341-6.
63. Fong, Y., et al., *Outcome of treatment for distal bile duct cancer*. Br J Surg, 1996. 83(12): p. 1712-5.
64. Launois, B., et al., *Surgery for hilar cholangiocarcinoma: French experience in a collective survey of 552 extrahepatic bile duct cancers*. J Hepatobiliary Pancreat Surg, 2000. 7(2): p. 128-34.

65. Zhou, X.D., et al., *Intrahepatic cholangiocarcinoma: report of 272 patients compared with 5,829 patients with hepatocellular carcinoma*. J Cancer Res Clin Oncol, 2009.
66. Jarnagin, W.R., *Cholangiocarcinoma of the extrahepatic bile ducts*. Semin Surg Oncol, 2000. 19(2): p. 156-76.

Curriculum Vitae

Persönliche Daten:

Geburtsdatum: 01.04.1985
Geburtsort: Cúcuta, Kolumbien
Familienstand: Ledig
Nationalität: Kolumbianer

Schulbildung und Auslandserfahrung nach dem Abitur

Abitur 2001 Colegio Calasanz, Cúcuta - Kolumbien
01/2002-07/2002 Aspect School of English - Sprachkurs
Cambridge – UK
10/2002-02/2003 Austauschschüler - Akademisches Gymnasium
Graz, Österreich

Hochschulstudium:

03/2003-10/2003 Vorstudienlehrgang der Grazer Universität.
Ergänzungsprüfung für Deutsch, Chemie, Biologie, Physik
und Mathematik.
Seit WS/2003 **Medizinstudium an der Medizinischen Universität in
Graz – Österreich.**
02.07.2004 Erste Diplomprüfung
02.07.2008 Zweite Diplomprüfung
10/2008-12/2008 2. Fächergruppe, Praktisches Jahr
**Abteilung für Innere Medizin am Landeskrankenhaus
West, Graz – Österreich**
12/2008-01/2009 Allgemeinmedizin – Famulatur, Praktisches Jahr
Frau Dr. med. Reinhild Höfler, Graz – Österreich
03/2009- 04/2009 3. Fächergruppe, Praktisches Jahr
**Universitätsklinik für Gynäkologie und Geburtshilfe am
Landeskrankenhaus in Graz – Österreich**

04/2009-07/2009

1. Fächergruppe, Praktisches Jahr
**Abteilung für Allgemeine Chirurgie am
Landeskrankenhaus Leoben, Österreich**

Diplomarbeit

„Malignancies of the biliary tract: the impact of tumor location on therapy and prognosis“ 10 years experience at the surgical department of the Medical University Graz, Austria

Berufserfahrung:

Seit WS/2007

Assistent bei der Bearbeitung der Leberdatenbank.
Betreuer: OA. Dr. Azab El-Shabrawi.
Universitätsklinik für Allgemeine Chirurgie in Graz – Österreich

Seit WS/2003

Mitarbeiter bei Bildungs- und
Gemeinschaftsveranstaltungen der Katholischen
Hochschulgemeinde und des Afro-Asiatischen Instituts,
Graz – Österreich

Famulaturen und Praktika

11.07 – 11.08.2005

Abteilung für Allgemeine Chirurgie, Hospital Universitario Erasmo Meoz, Cúcuta – Kolumbien

06.02 – 17.02.2006

Abteilung für Gastroenterologie an der Medizinischen Universitätsklinik, LKH Graz – Österreich

10.07 – 14.08.2006

Abteilung für Allgemeine Chirurgie, Hospital Universitario Erasmo Meoz, Cúcuta – Kolumbien

10.07 – 10.08.2007

Pflichtfamulatur an der Klinik für Allgemeine-, Viszeral-, und Transplantationschirurgie, Universitätsklinikum Heidelberg – Deutschland

04.02 – 22.02.2008

Universitätsklinikum für Allgemeine Chirurgie am Landeskrankenhaus in Graz - Österreich

29.06 – 15.08.2008

Wissenschaftliche Famulatur im Labor von Prof. Dr. Jürgen Weitz.
Universitätsklinik für Allgemeine-, Viszeral-, und Transplantationschirurgie, Heidelberg – Deutschland

Weiterbildung:

24.10 – 09.12.2005	Geschicklichkeitskurs für Minimal Invasive Chirurgie
22.08 – 25.08.2006	XXXII Kolumbianischer Chirurgie – Kongress Bogotá – Kolumbien
21.08 – 24.08.2007	XXXIII Kolumbianischer Chirurgie – Kongress Cartagena – Kolumbien
02.10 – 04.10 2008	„Multimodale Therapie des kolorektalen Karzinoms“ - 25. Jahrestagung der Österreichischen Gesellschaft für Chirurgische Onkologie. St. Wolfgang – Österreich
18.06 – 20.06.2009	50. Chirurgenkongress. Posterpräsentatio. <i>„Bösartige Tumore der Gallenwege: Die Bedeutung der Tumorlokalisation für Therapie, Prognose und Langzeit-Ergebnisse von operativ behandelten Patienten“.</i> Wien - Österreich

Stipendien:

WS/2006 - SS/2009	„Eine-Welt-Stipendium“ des Afro-Asiatischen Instituts in Graz – Österreich
-------------------	--

Sprachen:

- Spanisch (Muttersprache)
- Deutsch
- Englisch

Hobbys:

- Sport: Fußball, Tennis, Schwimmen, Tischtennis
- Gitarre
- Kochen