

Diplomarbeit

**Moderne Therapiekonzepte in der Behandlung des
intrahepatischen cholangiozellulären Karzinoms**

eingereicht von

Michael Uran

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

Univ.-Prof. Dr.med.univ. Kornprat Peter

Dr.med.univ. Waha James Elvis

Eidesstattliche Erklärung

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

Graz, am 15.10.2019

Michael Uran eh

Danksagung

Der größte Dank gilt **Univ.-Prof. Priv.-Doz. Dr.med.univ. Peter Kornprat** der mir diese Diplomarbeit erst ermöglicht hat, mir stets als Betreuer hilfreich zur Seite stand und mit seinem Fachwissen unterstützt hat.

Weiters möchte ich mich bei **Dr.med.univ. James Elvis Waha** bedanken, der sich regelmäßig die Zeit nahm, mich mit seinem Wissen über das wissenschaftliche Arbeiten zu unterstützen und mir die nötigen Unterlagen zum Fall bereitstellte.

Desweiteren möchte ich mich bei meiner Familie bedanken, welche mich über die gesamte Zeit des Studiums in jeglicher Hinsicht unterstützt haben.

Zusammenfassung

Das intrahepatische cholangiozelluläre Karzinom (iCCC) ist ein primärer Lebertumor, welcher vom Epithel der Gallengänge ausgeht [1]. In der westlichen Welt zählt das cholangiozelluläre Karzinom, mit einer Inzidenz von etwa 2 pro 100 000 Personen, zu den eher selten auftretenden malignen Tumoren, jedoch zeigte sich in den letzten Jahren ein stetiger, weltweiter Anstieg der Inzidenz [2]. Damit liegt das iCCC mit 10-20% aller primären Lebermalignomen an zweiter Stelle, hinter dem hepatozellulären Karzinom (HCC) mit 80-90% [1].

Aufgrund der unspezifischen und späten Symptomatik sowie der frühen lymphogenen Metastasierung, werden iCCCs überwiegend im fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert, was in Folge eine große therapeutische Herausforderung darstellt und eine enge interdisziplinäre Zusammenarbeit erfordert. Heutzutage stellt die chirurgische Resektion mit lokaler Lymphadenektomie immer noch die einzige kurative Therapie des iCCC dar. Voraussetzung dafür ist eine frühe Diagnosestellung und ein lokal resektabler Tumor ohne Fernmetastasen [2]. Wird die Diagnose zu einem späteren Zeitpunkt, bei fortgeschrittenem Tumorstadium gestellt, erfordert dies ein engmaschiges palliatives Therapiekonzept bestehend aus Chemotherapie, lokaler Radiotherapien, Radioembolisation und des lokalablativen Radiofrequenzverfahrens zur Tumorreduktion [2].

Diese Diplomarbeit bearbeitet die allgemeinen Grundlagen des intrahepatischen Cholangiokarzinoms und soll die diagnostischen Verfahren, sowie die Therapiemodalitäten unter Berücksichtigung aktueller Literatur aufzeigen. Im Anschluss findet sich ein Fallbericht, welcher die Wichtigkeit von radikalen chirurgischen Maßnahmen und den engmaschigen postoperativen Kontrollen in der Behandlung des iCCCs nochmals widerspiegelt.

Abstract

Intrahepatic cholangiocellular carcinoma (iCCC) is a primary liver tumor originating from the epithelium of the bile ducts. In the western world cholangiocellular carcinoma is one of the rarest malignant tumors. But with an incidence of about 2 per 100,000 people there has been a steady, worldwide increase in incidence in recent years [2]. This puts the iCCC with 10-20% of all primary liver malignancies in second place right behind the hepatocellular carcinoma (HCC) with 80%-90%. Due to the nonspecific and late symptoms as well as the early lymphogenic metastasis, iCCCs are mainly diagnosed at an advanced stage, which consequently represents a major therapeutic challenge and requires close interdisciplinary collaboration. Today surgical resection with local lymphadenectomy is still the only curative therapy of iCCC. Prerequisite for this is an early diagnosis and a locally resectable tumor without distant metastases. If the diagnosis is made at a later advanced stage, it requires a close-meshed palliative therapy concept consisting of chemotherapy, local radiotherapy, radioembolization and the locative radiofrequency procedure for tumor reduction. This thesis deals with the general basics of intrahepatic cholangiocarcinoma and is intended to show the diagnostic procedures as well as the modalities of therapy considering current literature. This is followed by a case report that reiterates the importance of radical surgical procedures and close-meshed postoperative controls in the treatment of the iCCC.

Inhaltsverzeichnis

Danksagung	3
Zusammenfassung	4
Abstract.....	5
I. Allgemeiner Teil.....	8
1. Das intrahepatische cholangiozelluläre Karzinom	8
1.1 Epidemiologie	9
1.2 Pathogenese	10
1.3 Risikofaktoren.....	10
1.3.1 Primär sklerosierende Cholangitis (PSC)	11
1.3.2 Leberegel (Clonorchis sinensis und Opisthorcis viverrini)	11
1.3.3 Chronische Hepatitis B und C	11
1.3.4 Hepatolithiasis	12
1.3.5 Alkohol- und Tabakkonsum	12
1.3.6 Gallengangsanomalien.....	13
1.4 Pathologie und Metastasierung	14
1.4.1 Makroskopische Morphologie	15
1.4.2 Mikroskopische Morphologie.....	17
1.4.3 Metastasierung.....	19
2. Klinisches Bild	20
2.1 Symptomatik	20
2.2 Screening	20
3. Diagnostik.....	21
3.1 Bildgebende Diagnostik.....	21
3.1.1 Computertomographie und Magnet-Resonanz-Tomographie	21
3.1.2 Magnet-Resonanz-Cholangiopankreatikographie	26
3.1.3 F18-FDG-Positronen-Emissions-Tomographie (F18-FDG-PET/CT).....	27
3.2 Laborchemische Diagnostik	28
3.3 Biopsie/Zytologie.....	29
3.4 Staging	29

4.	Therapieverfahren bei intrahepatischen cholangiozellulären Karzinoms	31
4.1	Der Therapiealgorithmus	31
4.2	Chirurgische Therapie des intrahepatischen cholangiozellulären Karzinoms.....	32
4.2.1	Präoperative Maßnahmen	32
4.2.2	Die Pfortaderembolisation.....	33
4.2.3	ALPPS - Associating Liver Partition and Portal Vein Ligation for staged Hepatectomy.....	34
4.3	Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT).....	34
4.4	Radioembolisation (Selektive interne Radiotherapie - SIRT)	36
4.4.1	Radiopharmazeutische Eigenschaften	36
4.4.2	Patientenselektion und Therapieablauf.....	36
4.4.3	Survival Outcomes und Prognose.....	38
4.5	Transarterielle Chemoembolisation (TACE).....	38
4.6	Photodynamische Therapie (PDT).....	39
4.7	Lokaldestruktive Ablationsverfahren	40
4.7.1	Radiofrequenzablation.....	40
4.7.2	Stereotaktische Radiofrequenzablation (SRFA).....	41
4.7.3	Mikrowellenablation (MWA).....	42
4.8	Systemische Therapiekonzepte	43
4.9	Zielgerichtete Therapien (Targeted Therapies)	45
II.	Kasuistik.....	47
III.	Schlussfolgerung	58
	Abbildungsverzeichnis	59
	Tabellenverzeichnis	63
	Literaturverzeichnis.....	64
	Abkürzungsverzeichnis	72

I. Allgemeiner Teil

1. Das intrahepatische cholangiozelluläre Karzinom

Das cholangiozelluläre Karzinom ist ein maligner epithelialer Tumor, der sich aus den Cholangiozyten, den Epithelzellen, welche die Gallengänge auskleiden, entwickelt. Pathologisch unterscheidet man je nach Lokalisation zwischen extrahepatischen und intrahepatischen cholangiozellulären Karzinomen [3], wobei ca. 92% aller Cholangiokarzinome den extrahepatischen (*in Abbildung 1 als pCCA und dCCA dargestellt*) und ca. 8% den intrahepatischen zugeordnet werden können [4].

Das extrahepatische cholangiozelluläre Karzinom wird weiter unterteilt in perihilär (sog. Klatskin-Tumor) und distal gelegenen Karzinomen, während intrahepatische Karzinome in den Gallengängen innerhalb der Leber, d.h. proximal der Bifurkation des Ductus hepaticus communis, auftreten [3, 5].

In dieser Diplomarbeit wird vorwiegend auf die intrahepatische Form des Karzinoms Bezug genommen.

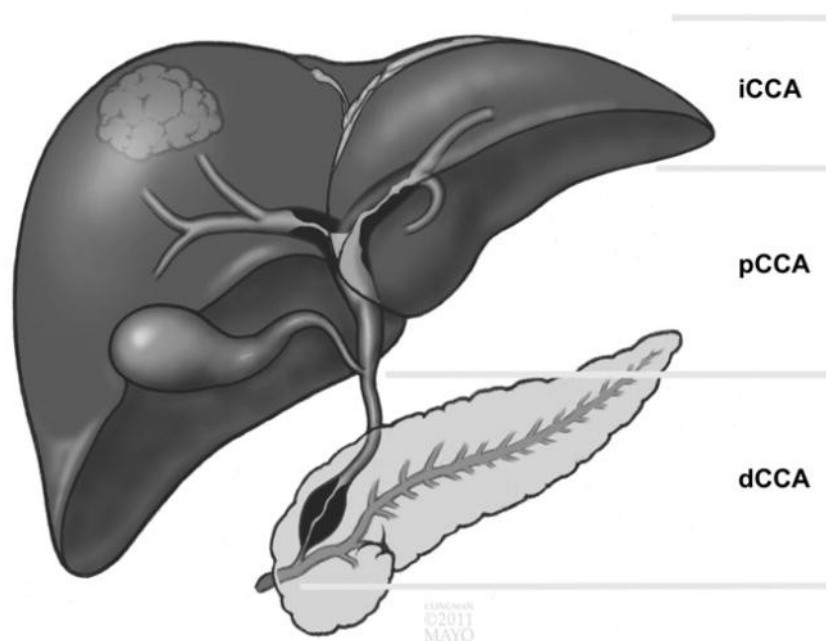


Abbildung 1: iCCC (intrahepatisch), pCCC (perihilär), dCCC (distal) aus
“Classification, diagnosis, and management of cholangiocarcinoma”, Razumilava
Nataliya et al. [3]

1.1 Epidemiologie

Die Inzidenz des intrahepatischen cholangiozellulären Karzinoms (iCCC) variiert weltweit sehr stark (siehe Abbildung 2). In Thailand, in der Provinz Khon Kaen, liegt die Inzidenz bei etwa 71/100 000 pro Jahr bei Männern und 32/100 000 pro Jahr bei Frauen und ist dort für >85% der primären Lebertumore verantwortlich [6]. Grund dafür ist die endemische Verbreitung der Leberegel (*Clonorchis sinensis* und *Opisthorcis viverrini*) in Teilen Asiens. In Taiwan, Korea und China liegt die Inzidenz zwischen 4-10/100 000 pro Jahr, während die Inzidenz in Japan (1.7/100 000/Jahr) mit den Inzidenzen in Europa (1.0-2.0/100 000/Jahr) und Amerika (1.18/100 000/Jahr) vergleichbar sind. Die Inzidenzen des iCCC zeigen jedoch im Gegensatz zum extrahepatischen cholangiozellulären Karzinom (eCCC) eine steigende Tendenz weltweit [7, 8]. In den USA beispielsweise beobachtete man im Zeitraum zwischen 1975 und 1999 einen Anstieg der altersstandardisierten Inzidenz des iCCCs um 165% von 0.32/100 000 pro Jahr auf 0.85/100 000 pro Jahr, während sich die Inzidenz des eCCCs um 14% verringerte [9].

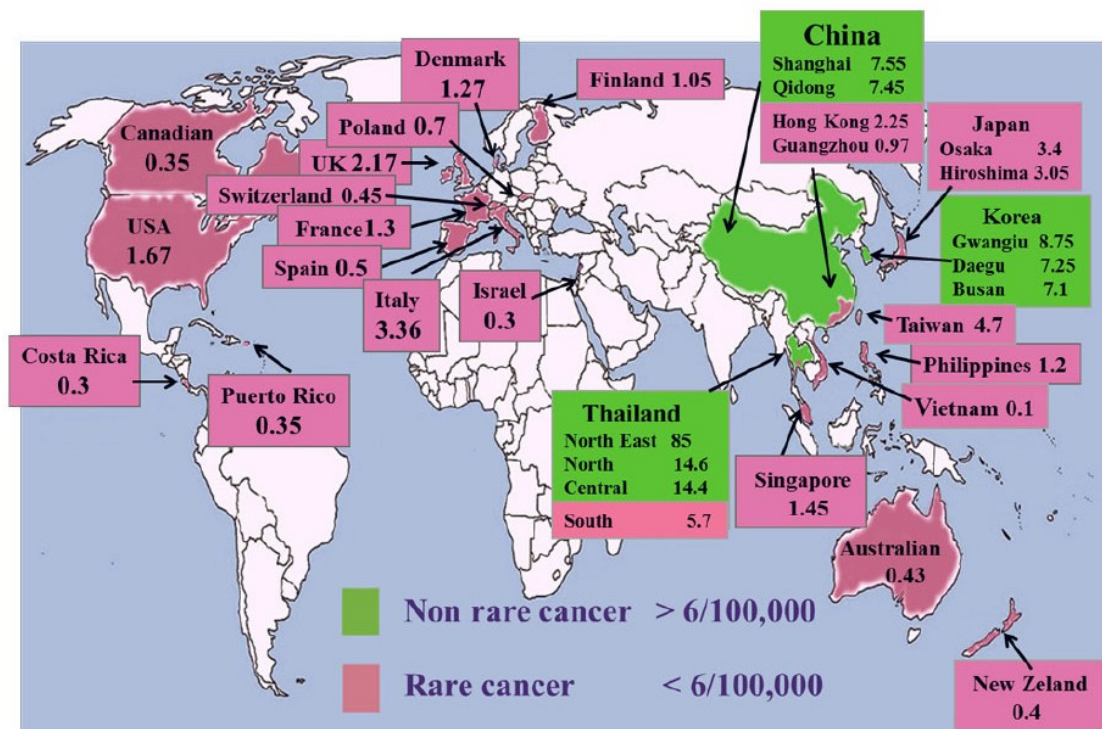


Abbildung 2: Verteilung der Inzidenzen des CCCs weltweit (Fälle/100 000/Jahr), aus „Cholangiocarcinoma: Epidemiology and risk factors“, Bragazzi Maria Consiglia et al. [10]

1.2 Pathogenese

Die molekulare Pathogenese des intrahepatischen cholangiozellulären Karzinoms (iCCC) ist noch nicht vollständig geklärt [11], jedoch scheint ein chronischer Entzündungsvorgang der Gallengänge eine wichtige Rolle in der Pathogenese des iCCCs zu spielen. Während eines chronisch entzündlichen Prozesses werden Entzündungsmediatoren und Wachstumsfaktoren freigesetzt, Cyclooxygenase-2 up-reguliert und reaktive Sauerstoffspezies gebildet, welche die DNA dauerhaft schädigen und so zur krankhaften Genmutation führen [12]. Die dadurch auftretenden genetischen Veränderungen der Onkogene und Tumorsuppressorgene, in Kombination mit der stetigen Freisetzung von Wachstumsfaktoren, führt schlussendlich zur malignen Entartung und zur fehlerhaften Regulation von wichtigen Schlüsselwegen, wie z.B. des VEGFR (Vascular Endothelial Growth Factor Receptor) und des EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor), welche einen bedeutenden Einfluss auf die Invasivität darstellen [11].

1.3 Risikofaktoren

Es konnten mittlerweile viele prädisponierende Faktoren für das Auftreten von intrahepatischen cholangiozellulären Karzinomen (iCCC) identifiziert werden, wobei es große geografische Unterschiede gibt. Ein Großteil dieser Faktoren beruht auf der Entstehung von chronisch entzündlichen oder cholestatischen Prozessen. Hauptrisikofaktoren sind:

- Autoimmunerkrankungen wie PSC (Primäre Sklerosierende Cholangitis)
- parasitäre Erkrankungen (Leberegel)
- virale Erkrankungen (chronische Hepatitis B und C)
- Hepatolithiasis
- Alkoholmissbrauch und Tabakkonsum
- Gallengangsanomalien wie Choledochuszysten und das Caroli-Syndrom [6, 13]

Weitere vermeintliche Risikofaktoren sind unter anderem Adipositas und Diabetes [14].

1.3.1 Primär sklerosierende Cholangitis (PSC)

Die primär sklerosierende Cholangitis ist eine chronisch verlaufende Erkrankung, bei der es durch fibrotischen Veränderungen der Gallengangswand zu Obstruktionen und in weiterer Folge zur Cholestase kommt. Die auftretende Cholestase und die daraus folgende Entzündung scheint die Hauptursache für die Entwicklung eines cholangiozellulären Karzinoms zu sein [13]. Das Risiko für die Entstehung eines Karzinoms (sowohl intrahepatisch, als auch extrahepatisch) bei Patienten und Patientinnen mit PSC liegt bei 7-15% und die Inzidenz bei etwa 0.5-1% pro Jahr [15].

1.3.2 Leberegel (*Clonorchis sinensis* und *Opisthorcis viverrini*)

Die weltweit höchste Inzidenz des Cholangiozellulären Karzinoms findet man im Nordosten Thailands, in der Provinz Khon Kaen. Mit einer Inzidenz von 71/100 000 Erkrankungen pro Jahr beim Mann und 32/100 000 bei der Frau, stellt Thailand den Spitzenreiter. Grund dafür ist die Infektion mit Leberegeln der Gattung *Opisthorcis viverrini* und *Clonorchis sinensis*. Eine vergleichbare Situation findet man in China, Japan, Korea und Taiwan vor. Hier überwiegt der Befall mit dem Parasit *Clonorchis sinensis* [6, 8].

Der Verzehr von rohem oder nicht ausreichend gekochten, infektiösen Süßwasserfischen bzw. Meerestieren führt zum Befall und zur Ansiedelung im hepatobiliären System, wo eine Entzündungsreaktion induziert wird, welche schließlich die Entstehung eines Karzinoms zu fördern scheint [6, 13].

1.3.3 Chronische Hepatitis B und C

Bei einer Meta-Analyse, bestehend aus 13 Fall-Kontroll-Studien und 3 Kohorten-Studien, ist man zum Ergebnis gekommen, dass es einen direkten Zusammenhang zwischen einer HBV bzw. HCV-Infektion und dem Auftreten eines intrahepatischen cholangiozellulären Karzinoms gibt [16]. Die genaue Pathogenese des Hepatitis bedingten Karzinoms ist zurzeit nicht vollständig geklärt. Man geht davon aus, dass eine durch die chronische Infektion resultierende Leberzirrhose die Entstehung eines cholangiozellulären Karzinoms begünstigt [17]. Eine andere Studie ermittelte jedoch gegenteilige Resultate. Nur 12% der untersuchten iCCCs konnten mit einer Leberzirrhose in Verbindung gebracht werden, während 87.8% an einer chronisch persistierenden oder chronisch aktiven Hepatitis litten.

Dies zeigt, dass die alleinige Persistenz des Virus ein Risiko darstellt, und sich das iCCC nicht nur auf Basis einer Leberzirrhose entwickelt [18].

1.3.4 Hepatolithiasis

Hepatolithiasis ist mittlerweile als Hochrisikofaktor für die Entstehung eines intrahepatischen cholangiozellulären Karzinoms (iCCC) bekannt [19]. Dabei handelt es sich um eine Obstruktion der intrahepatisch gelegenen Gallengänge durch Gallensteine [20]. In westlichen Ländern ein eher selten gesehenes Leiden, in Asien jedoch (bes. Süd-Ost-Asien) wird dieses vermehrt beobachtet [19]. Die wiederholte mechanische Verletzung der Gallengänge und die darauffolgende Entzündungsreaktion führt im Laufe der Zeit zu Gallengangstrikturen und schlussendlich zur Leberzirrhose, welche ein Entartungsrisiko darstellt [20].

1.3.5 Alkohol- und Tabakkonsum

Alkoholmissbrauch und Tabakkonsum werden mit vielen verschiedenen Tumorerkrankungen assoziiert, sowie auch mit dem intrahepatischen cholangiozellulären Karzinom (iCCC). Personen, welche im großen Ausmaß Alkohol konsumieren (>5 alkoholische Getränke pro Tag), haben im Vergleich zu Personen, welche keinen Alkohol konsumieren, ein 68% höheres Risiko (Hazard Ratio 1.68, 95% CI: 0.99-2.86) an einem iCCC zu erkranken [21]. Grund dafür sind die mit verstärktem Alkoholkonsum einhergehenden Erkrankungen, wie Steatosis Hepatitis (Fettleber), alkoholische Steatohepatitis (Fettleberhepatitis) und Leberzirrhose. Besteht eine dieser alkoholbedingten Lebererkrankungen, so erhöht sich das Risiko um das 3,7-fache (OR = 3.72, 95% CI: 3.17–4.35) [22].

Der Zusammenhang zwischen dem Konsum von Tabak und der Entwicklung eines iCCCs ist kontrovers. Nach einer Analyse mehrerer Studien kam man zum Ergebnis, dass Raucher einem 31% höheren Risiko für die Entstehung eines iCCCs ausgesetzt sind, als Nicht-Raucher. Im Vergleich zu den anderen etablierten Risikofaktoren, besteht also beim Rauchen von Tabak ein viel geringeres Risiko, weshalb man das Rauchen als Risikofaktor mit Vorsicht betrachten muss [23].

1.3.6 Gallengangsanomalien

Choledochuszysten sind kongenitale, abnormale Erweiterungen von Gallengängen bei welchen ein vermehrtes Auftreten von intrahepatischen cholangiozellulären Karzinomen (iCCC) beobachtet wird. Die Todani-Klassifikation teilt diese Zysten, je nach ihrer Lokalisation, in 5 Klassen ein (siehe Abbildung 3) [13].

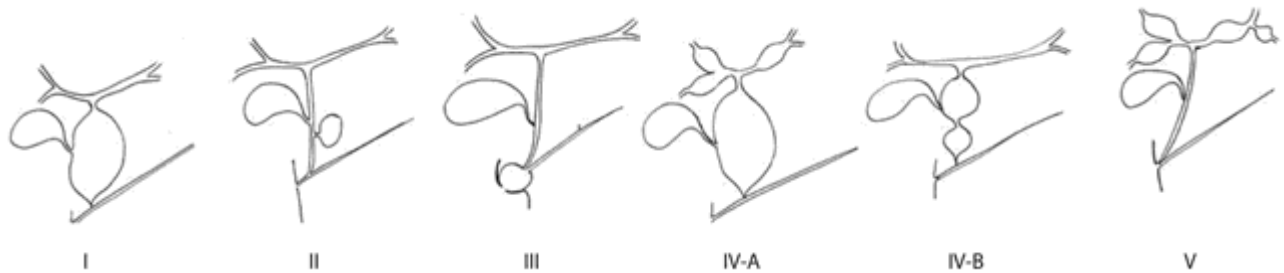


Abbildung 3: Todani-Klassifikation der Choledochuszysten; Typ I (fusiforme Dilatation des Ductus Choledochus), Typ II (Divertikel des Ductus Choledochus, Typ III (Choledochozele), Typ IVA (intrahepatische und extrahepatische Gallengangszysten), Typ IVB (extrahepatische Gallengangszysten), Typ V (Caroli-Syndrom; intrahepatische Gallengangszysten) aus „Management of Congenital Bile Duct Cysts“, Jean-Yves Mabrut et al. [24]

Zysten vom Typ IVA (multiple intra- und extrahepatische Gallengangszysten) und Typ V (intrahepatische Gallengangszysten, auch Caroli-Syndrom genannt) werden mit der Entwicklung eines iCCCs assoziiert, während Zysten vom Typ I-III mit extrahepatischen cholangiozellulären Karzinomen in Verbindung gebracht werden.[13]

1.4 Pathologie und Metastasierung

Intrahepatische cholangiozelluläre Karzinome (iCCC) entstehen aufgrund einer malignen Transformation von Cholangiozyten im biliären Epithelzellverband der intrahepatisch gelegenen Gallengänge. Neben diesen wird vermutet, dass die peribiliären Drüsen (*Peribiliary Glands*), sowie die hepatischen Stammzellen und Progenitorzellen (*Hepatic Progenitor Cells*) ebenfalls einen Ausgangspunkt für die Entwicklung eines iCCCs darstellen [25].

Für das Verständnis der genauen Lokalisation der unterschiedlichen makroskopischen Wachstumsformen innerhalb der Leber, bietet sich die Nomenklatur der intrahepatischen Gallenwege nach Schmidt und Guttman an (*siehe Abbildung 4*). Diese Nomenklatur veranschaulicht die hierarchische Anordnung des Gallengangsystems und teilt dieses in drei Ordnungen ein.

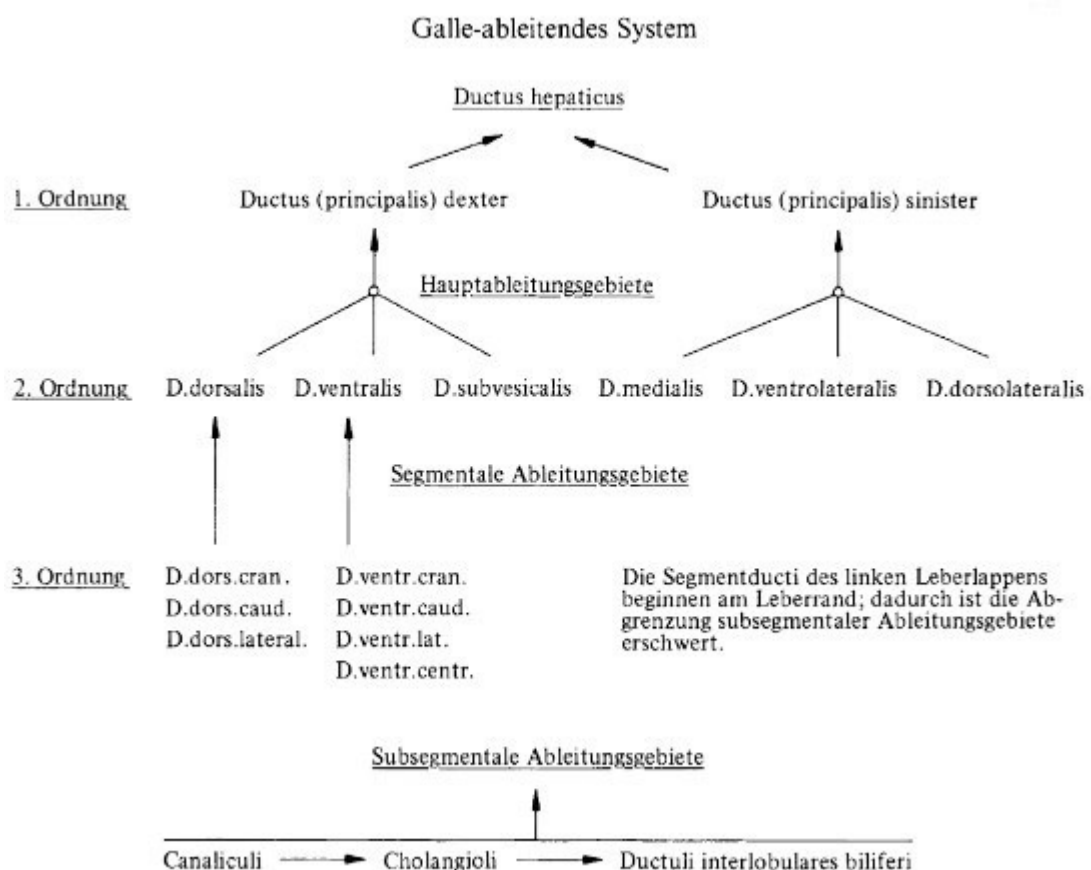


Abbildung 4: Darstellung und Nomenklatur des intrahepatischen Gallengangsystems nach Schmidt und Guttman aus „Leber und Gallenwege“, Denk Helmut et al., Springer-Verlag, 2013, Seite 31 [26]

1.4.1 Makroskopische Morphologie

Betrachtet man das iCCC mit bloßem Auge, so können drei unterschiedliche Wuchsformen beschrieben werden: knotenartig (*engl. mass-forming, MF*), periductal infiltrierend (*engl. periductal infiltrating, PI*) und intraductal (*engl. intraductal growth, IG*) [27].

Mit 65% aller iCCCs stellt der MF-Typ (*siehe Abbildung 6*) die häufigste Wuchsform dar. Dieser präsentiert sich als ein grau-weißer, solider, gut abgrenzbarer Knoten, welcher in das Leberparenchym hineinragt und im Gegensatz zu den anderen Wuchsformen eine beträchtliche Größe erreichen kann. Diesen Typ findet man vor allem im Bereich der kleinen Gallengänge dritter Ordnung, den portalen Gallengängen des subsegmentalen Ableitungsgebietes (*siehe Abbildung 4*) und auch als Mischform in den segmentalen Gallengängen zweiter Ordnung, weist aber makroskopisch keine Verbindung zu einem Gallengang auf. Etwa 25% der Tumore zeigen eine Mischform, meist aus einer Kombination eines MF- und PI-Typs (*siehe Abbildung 5*) [27].

Der PI-Typ (*siehe Abbildung 7*) differenziert sich aus dem Epithel der segmentalen Gallengänge (2. Ordnung) und macht 6% aller iCCCs aus. Tumore dieser Art zeigen ein expandierendes Wachstum entlang der Gallengänge, und haben das Potential eine Gallengangsstenose auszulösen, welche in weiterer Folge zur Cholangitis führen kann [27]. 4% der iCCCs sind Karzinome vom IG-Typ. So wie der PF-Typ, befinden sich intraductale Tumore vorzugsweise in den Gallengängen zweiter Ordnung und wachsen dort papillär/polypoid in das Lumen vor (*siehe Abbildung 8*) [27].

Untersucht man die Schnittfläche von Resektionspräparaten, so sind zentrale Nekrosen und Narben- bzw. Muzinbildung bei allen Wachstumsformen üblich [28].



Abbildung 5: Makroskopische Ansicht einer Mischform aus einem Mass-Forming-Typ und einem Periductal-Infiltrating-Typ aus „Pathology of intrahepatic cholangiocarcinoma“, Sandrine Vijgen et al. [27]

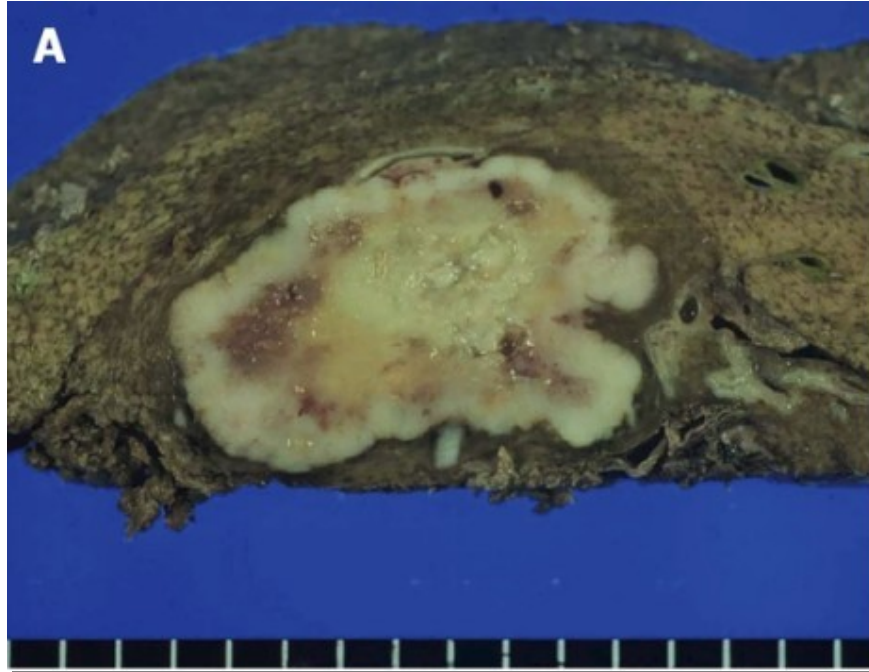


Abbildung 6: Makroskopische Ansicht eines intrahepatischen cholangiozellulären Karzinoms vom Mass-Forming-Type aus „Pathological classification of intrahepatic cholangiocarcinoma based on a new concept“, Yasuni Nakanuma et al. [28]

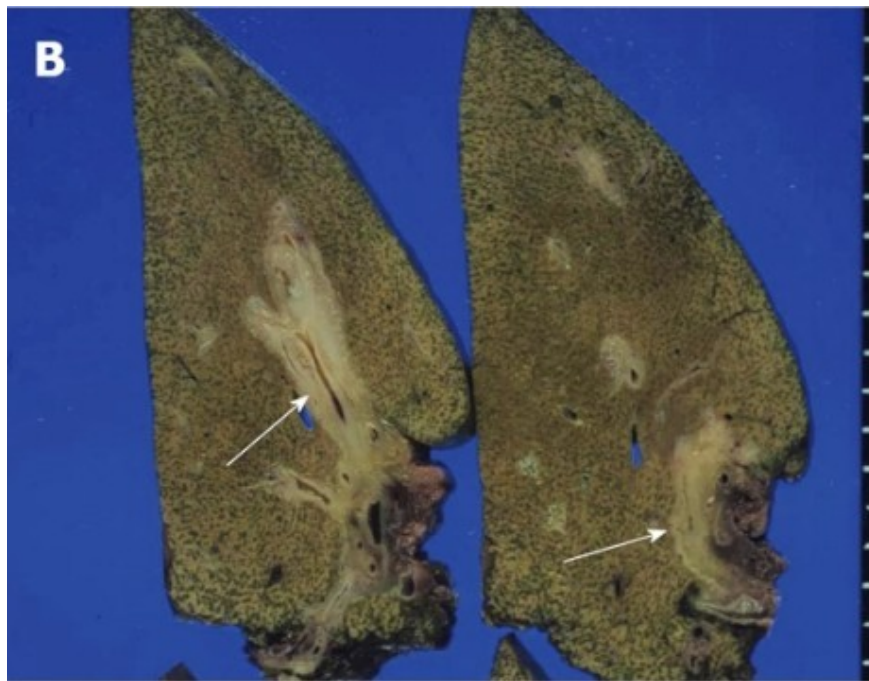


Abbildung 7: Makroskopische Ansicht eines intrahepatischen cholangiozellulären Karzinoms vom Periductal-Infiltrating-Typ, mit Expansion des Tumors entlang eines Gallenganges aus „Pathological classification of intrahepatic cholangiocarcinoma based on a new concept“, Yasuni Nakanuma et al. [28]



Abbildung 8: Makroskopische Ansicht eines Karzinoms mit intraductalem Wachstum und dilatiertem Gallengang aus „Pathological classification of intrahepatic cholangiocarcinoma based on a new concept“, Yasuni Nakanuma et al. [28]

1.4.2 Mikroskopische Morphologie

Am histologischen Schnitt sieht man meist ein klassisches Adenokarzinom unterschiedlichen Differenzierungsgrades und verschieden stark ausgeprägter Fibrose. Das bindegewebige Stroma präsentiert sich oft variabel verteilt und verfolgt keiner eindeutig systematischen Struktur. Das Zentrum des Tumors ist geprägt von dichter Fibrose mit wenigen Tumorzellen und möglichem Auftreten von zentralen Nekrosen oder Kalzifizierungen, während in der Peripherie vor allem die proliferierenden Tumorzellen zu sehen sind, welche dicht aneinander stehen und das umgebende Leberparenchym infiltrieren. Schon in frühen Stadien der Erkrankung ist eine Invasion der portalen Venolen, der intrahepatischen Nerven und der intrahepatischen lymphatischen Gefäße nicht unüblich [27].

Adenokarzinome werden in der traditionellen Klassifikation in gut-, mittel- und schlecht differenzierte Adenokarzinome und in ‚seltene Varianten‘ eingeteilt. In der aktuellen Literatur findet man neben der traditionellen Klassifikation auch neuere Klassifikationen, welche in den folgenden Tabellen aufgezeigt werden [27].

Traditionelle Klassifikation	
Adenokarzinom	Seltene Varianten
gut differenziert	adenosquamöses/squamöses Karzinom
mittelmäßig differenziert	muzinöses Karzinom
schlecht differenziert	Siegelringzell-Karzinom
	klarzelliges Karzinom
	lymphoepitheliales Karzinom
	sarkomatoides Karzinom

Tabelle 1: Traditionelle histologische Klassifikation des intrahepatischen cholangiozellulären Karzinoms [27].

Neue Klassifikationen des intrahepatischen cholangiozellulären Karzinoms	
Klassifikation nach Sempoux et al. [29]	Klassifikation nach Komuta et al. [30]
Konventionelle iCCC	Mucin-iCCC (large bile duct type)
Unkonventionelle iCCC	Mixed-iCCC (small bile duct type)
	CLC (Cholangiocarcinoma)

Tabelle 2: Neue Klassifikationen des iCCCs nach Sempoux et al. und Komuta et al [29, 30].

In der Klassifikation nach Sempoux et al. werden Konventionelle von Unkonventionellen iCCCs unterschieden [29]. Konventionelle iCCCs sind Adenokarzinome mit biliären Eigenschaften, welche in einer ansonsten gesunden Leber auftreten. Im Gegensatz dazu entstehen Unkonventionelle iCCCs meist auf Basis einer nicht-biliären chronischen Lebererkrankung, wie beispielsweise einer Leberzirrhose, und werden nach ihren histologischen Eigenschaften und der Architektur weiter subklassifiziert in: (I) trabekulär, (II) hilär, (III) intraductaler Neoplasie, (IV) iCCC mit prädominanter ductaler Plattenfehlbildung und (V) klassischem Cholangiokarzinom [27].

Die Klassifikation von Komuta et al. [30] beschreibt zwei Gruppen von iCCCs. Zum einen muzinproduzierende iCCCs (Mucin-iCCC) und zum anderen gemischte- oder nicht-muzinproduzierende iCCCs (Mixed-iCCC). Mucin-iCCCs differenzieren sich aus den zylindrischen muzin-produzierenden Cholangiozyten der großen segmentalen und septalen Gallengänge. Mixed-iCCCs entstehen aus muzin-negativen kuboiden Cholangiozyten der kleinen interlobären Gallengänge. In der Regel werden Mucin-iCCCs mit einer hilären Lokalisation, einer kleinen Tumorgröße und einer höheren Wahrscheinlichkeit zur lymphatischen und perineuralen Invasion vergesellschaftet [27].

1.4.3 Metastasierung

Je nachdem um welchen makroskopisch-morphologischen Typ eines intrahepatischen cholangiozellulären Karzinoms (iCCC) es sich handelt, unterscheidet man verschiedene Wege der Metastasierung und im Zusammenhang damit eine jeweils bessere oder schlechtere Prognose.

In frühen Stadien der Erkrankung breiten sich Tumore vom MF-Typ überwiegend intrahepatisch aus. Dies erfolgt über die Invasion der benachbarten peripheren Portalvenen. In Folge dessen kommt es zu einem vermehrten Auftreten von intrahepatischen Metastasen. Ist der Tumor bereits fortgeschritten, kommt es zur Invasion der Glisson-Trias und im weiteren zur Ausbreitung des Tumors über das Portalvenen- und Lymphgefäßsystem [31].

Periductal-infiltrierende Tumore (PI-Typ) zeichnen sich durch ihr expandierendes Wachstum entlang der Gallengänge aus. Mit fortschreitendem Wachstum des Tumors kommt es im Verlauf zu Gallengangsverengungen und später zu Dilatationen der befallenen Gallengänge [32]. Die Metastasierung erfolgt vorwiegend über die lymphatischen Gefäße entlang der Glisson-Trias bis hin zum Leberhilus, wo eine weitere Infiltration des Ligamentum Hepatoduodenale und der großen Gefäße der Leberpforte üblich ist [33].

Im Gegensatz dazu ist die Gefahr einer Metastasierung eines Tumors vom Intraductal-Growth-Typ (IG-Typ) gering. Durch das papilläre/polypoide Wachstum in das Lumen des Gallenganges und der superfiziellen, minimal invasiven Ausbreitung des Tumors tritt, im Vergleich zu den anderen morphologischen Typen, eine lymphatische oder intrahepatische Metastasierung seltener auf [32, 33].

Die typischen Lokalisationen für das Auftreten von extrahepatischen Metastasen sind die Lymphknoten, das Peritoneum, sowie die Lunge und die Pleura [34].

2. Klinisches Bild

2.1 Symptomatik

Für gewöhnlich treten Symptome bei intrahepatischen cholangiozellulären Karzinomen (iCCC) erst in fortgeschrittenen Stadien der Erkrankung auf, was eine frühe Diagnosestellung erschwert und eine schlechte Prognose nach sich zieht. Erste Symptome die auf ein iCCC hinweisen können, sind beispielsweise Symptome wie Gewichtsverlust, Juckreiz (Pruritus), ein schmerzloser Ikterus, lehmfarbener Stuhl, ein dunkler Urin in Kombination mit Abdominellen Schmerzen und Nachtschweiß. Da dies relativ unspezifische Symptome sind, müssen weitere diagnostische Maßnahmen eingeleitet werden, welche die Diagnosestellung wiederum weiter verzögern können. Weitere Spätsymptome, welche vor allem durch die Obstruktion der Gallengänge aufgrund der Tumorgröße hervorgerufen werden, sind unter anderem eine Cholangitis, die Ausbildung von Abszessen, sowie die Entwicklung einer Sepsis bis hin zum Leberversagen [35, 36].

2.2 Screening

Da sich die Symptomatik häufig erst spät im fortgeschrittenen Tumorstadium präsentiert, fällt die Prognose oft fatal aus. Umso wichtiger ist es eine Möglichkeit zur früheren Diagnosestellung zu finden und so die Überlebensraten zu verbessern. In Ländern mit einer hohen Inzidenzrate, wie zum Beispiel Thailand, bietet sich die Sonographie als Screeningverfahren an. Hier, wo die Durchseuchungsrate der Leberegelinfektion besonders hoch ist, profitieren vor allem Menschen ab einem Alter von 40 Jahren von der Sonographie. Prämaligne oder maligne Läsionen können so früher erkannt, und die Heilungschancen erhöht werden [37].

Weiters besteht die Möglichkeit zur Ermittlung der Glykoproteine CA19-9 und CEA im Serum. Das Problem bei diesen Serummarkern liegt jedoch in der geringen Sensitivität und Spezifität für das iCCC. So können diese auch bei anderen Tumorentitäten und benignen Läsionen erhöht sein. Darum empfiehlt sich die alleinige Bestimmung dieser zwei Serumproteine nicht als zukünftiges Screeningverfahren für das iCCC. Die Kombination aus bildgebenden Verfahren wie MRT und CT mit der laborchemischen Diagnostik, könnte in Zukunft für bessere Aufdeckungsraten sorgen [35, 38].

3. Diagnostik

Um eine sichere Diagnose stellen zu können, bedarf es der genauen Untersuchung des radiologischen Bildmaterials und einer anschließenden Bestätigung des Verdachts mit Hilfe einer gezielten Biopsie. Zusätzlich kann eine laborchemische Bestimmung der Serummarker CA19-9 und CEA angeordnet werden, welcher in Kombination mit der radiologischen Bildgebung einen Aufschluss über die Ausbreitung und die Resektabilität des Tumors geben kann [3, 39].

3.1 Bildgebende Diagnostik

Die Computertomographie und die Magnet-Resonanz-Tomographie sind für die Diagnose des intrahepatischen cholangiozellulären Karzinoms (iCCC) unabdingbar. Das CT liefert gegenüber dem MRT eine bessere Darstellung der vaskulären Anatomie und kann zudem eine extrahepatische Invasion des Tumors besser detektieren, was ein präziseres Staging ermöglicht [40]. Das MRT hingegen stellt auffällige Veränderungen des Kontrastes innerhalb des Leberparenchyms besser dar, was wiederum die Beurteilung von Satellitenläsionen in der Peripherie des Tumors erleichtert. Neben diesen gängigen bildgebenden Verfahren gewinnt die Magnet-Resonanz-Cholangiographie (MRCP) immer mehr an Bedeutung. Die Magnet-Resonanz-Cholangiographie führt in über 90% der Fälle mit Verdacht auf tumorbedingter Gallengangsobstruktion zur richtigen Diagnose. Die Sonographie spielt in der Diagnostik eine untergeordnete Rolle, da eine genauere Differenzierung zwischen iCCCs vom MF-Type und einem HCC bzw. sekundäre Metastasen nicht möglich ist [41].

3.1.1 Computertomographie und Magnet-Resonanz-Tomographie

In der nativen computertomographischen Bildgebung präsentiert sich das iCCC vom MF-Typ als hypodense, hepatische Läsion ohne Kapsel, meist einhergehend mit Dilatation distal gelegener Gallengänge und variablen auftretenden Hyperdensitäten innerhalb des Tumors, welche auf Kalzifikationen hinweisen. Bei wenigen Patienten und Patientinnen finden sich zudem Einziehungen der Leberkapsel. Dies ist auf den fibrotischen Aufbau des Tumors zurückzuführen [34, 41].

Eine Möglichkeit zur Differenzierung zwischen iCCC und HCC ist die kontrastmittelverstärkte dynamische Computertomographie oder Magnet-Resonanz-Tomographie, welche das unterschiedliche Verhalten der Tumore gegenüber dem Kontrastmittel nützt, um so ein tumortypisches Bild zu erzeugen [34, 41].

Im Falle des iCCCs zeigt sich nach der Kontrastmittelverabreichung eine hyperdense Randverstärkung in der arteriellen sowie in der venösen Phase (*siehe Abbildung 9 und 10*), mit einer stetigen zentralen Kontrastverstärkung in der Spätphase. Die zentrale Kontrastverstärkung in der Spätphase lässt sich durch die langsame Diffusion des Kontrastmittels in die interstitiellen Räume des Tumors erklären [41, 42]. Im Gegensatz dazu kommt es bei hypervaskularisierten Tumoren, wie dem HCC, zu einer enormen Kontrastverstärkung in der arteriellen Phase und einem vergleichsweise niedrigen bis gar keine Kontrastverstärkung in der venösen Phase [41]. Kleine iCCCs können jedoch über ein ähnliches Verteilungsmuster verfügen und so ein HCC imitieren [43].

Eine Sonderform des iCCCs stellt das hypervaskularisierte intrahepatische cholangiozelluläre Karzinom (HICCC) dar. Diese Form wird vermehrt bei Patienten und Patientinnen mit zugrundeliegender Lebererkrankung (chronischer Virushepatitiden, Leberzirrhose) beobachtet und wird oft als HCC missinterpretiert. Die radiologische Unterscheidung dieser Tumore ist Gegenstand derzeitiger Forschung. Eine eindeutige Differenzierung erfordert eine Tumorbiopsie [44].

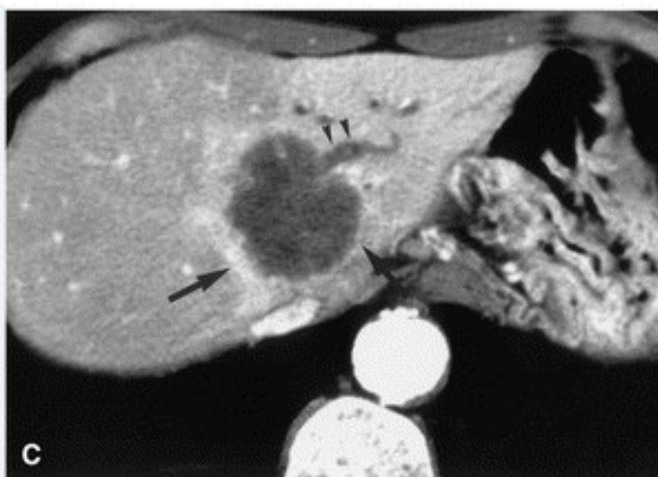


Abbildung 9: CT-Aufnahme eines iCCCs vom Mass-Forming-Typ in der venösen Phase. Wie in der arteriellen Phase zeigt sich eine Kontrastverstärkung am Rande des Tumors (große Pfeile). Zusätzlich ist eine Dilatation eines intrahepatischen Gallenganges im linken lateralen Segment der Leber zu sehen (kleine Pfeile). Aus „Imaging of intrahepatic and hilar cholangiocarcinoma“, B. I. Choi et al. [41]



Abbildung 10: *Dynamisches CT-Bild eines intrahepatischen cholangiozellulären Karzinoms vom Mass-Forming-Typ in der arteriellen Phase. Auffallend ist die Kontrastverstärkung am Rande des Tumors. Zusätzlich ist eine leichte Hyperdensität im normalen Leberparenchym (schwarze Pfeile) und eine Kapselretraktion (weiße Pfeile) zu sehen. Aus „Imaging of intrahepatic and hilar cholangiocarcinoma“, B. I. Choi et al. [41]*

Im T1-gewichteten MRT erscheint das iCCC vom MF-Typ als eine hypointense Masse und im T2-gewichteten MRT als eine hyperintense Masse (*siehe Abbildung 11*) [32, 34, 41]. Die Beurteilung des Tumors fällt im T2-gewichteten MRT, aufgrund des größeren Kontrastunterschiedes zwischen Tumor und normalen Leberparenchym, grundsätzlich leichter aus [41].

Die Eigenschaften des Tumors im dynamischen MRT sind mit denen im dynamischen CT vergleichbar. Wie im dynamischen CT zeigt sich sowohl in der arteriellen Phase, als auch in der venösen Phase eine Verstärkung des Kontrastes in der Peripherie des Tumors. In der Spätphase kommt es zu einer progredienten Zunahme des Kontrastes im Zentrum des Tumors (*siehe Abbildung 12*) [32, 34, 41].

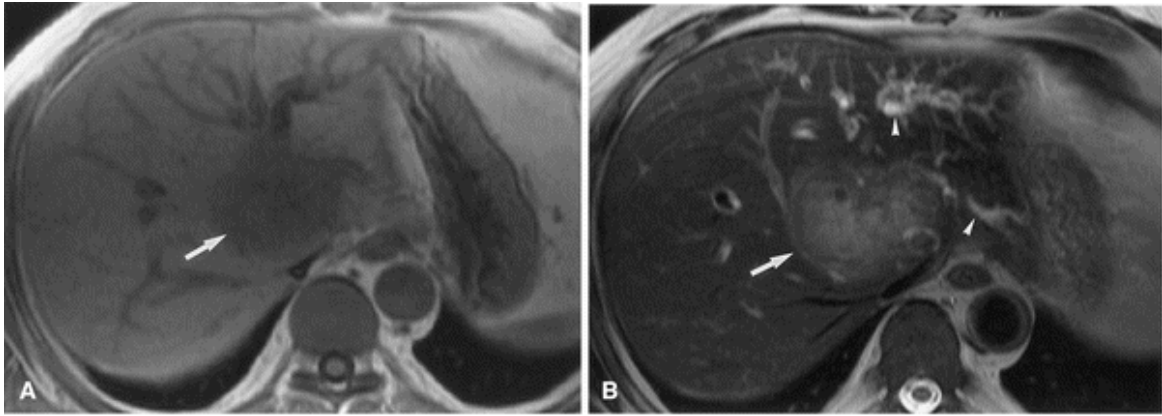


Abbildung 11: *A* Im T1-gewichteten Bild erscheint der Tumor hypointens. *B* Im T2-gewichteten Bild erscheint der Tumor hyperintens. Die Grenzen des Tumors sowie Dilatationen sind besser beurteilbar. Aus „Imaging of intrahepatic and hilar cholangiocarcinoma“ B. I. Choi et al. [41]

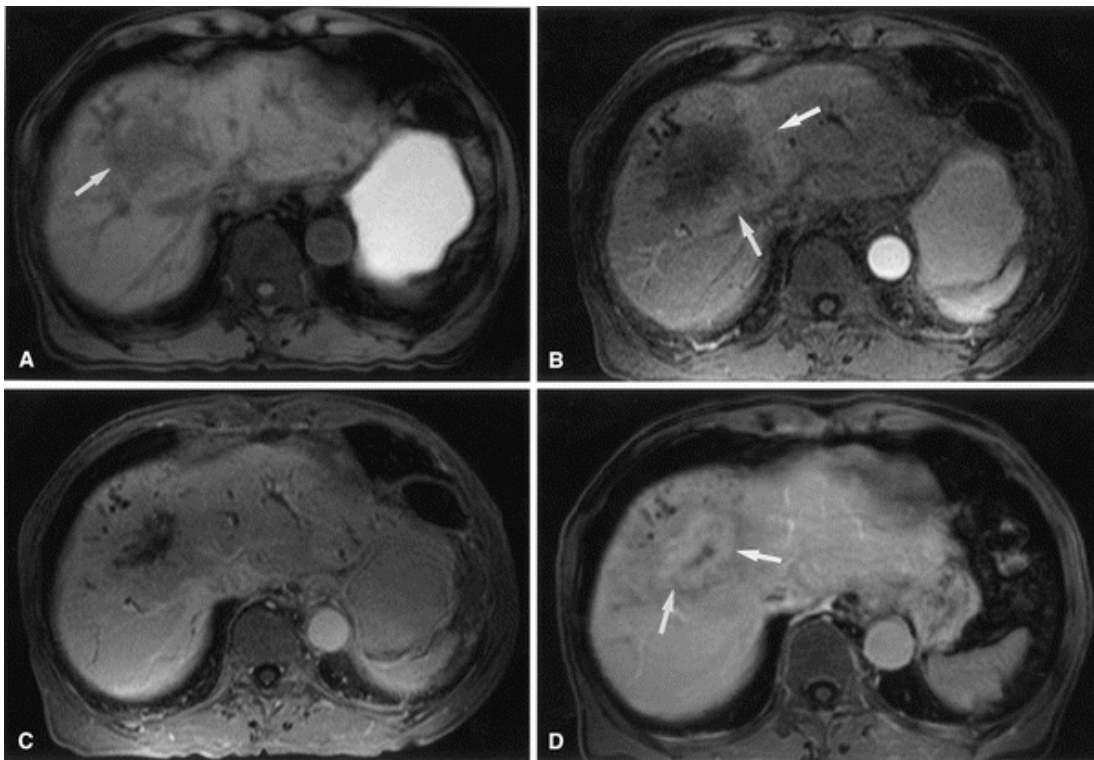


Abbildung 12: *A* T1-gewichtetes MRT-Bild zeigt eine unregelmäßige begrenzte Masse im rechten Leberlappen. *B* Nach der Verabreichung des Kontrastmittels erscheint eine randständige Verstärkung des Kontrastes. *C* Progrediente zentrale Füllung des Tumors mit Kontrastmittel. *D* Vollständige zentrale Füllung des Tumors mit Kontrastmittel in der Spätphase (ca. eine Stunde nach Verabreichung des Kontrastmittels). Aus „Imaging of intrahepatic and hilar cholangiocarcinoma“ B. I. Choi et al. [41]

Tumore vom PI-Typ präsentieren sich im CT als eine hypodense, fokale Wandverdickung intrahepatischer Gallengänge. Aufgrund dieser kommt es im weiteren Verlauf zu Gallengangsobstruktionen und zur Dilatation proximal gelegener Gallengänge (*siehe Abbildung 13*). Das Lumen dilatierter Gallengänge zeigt keine Abschwächungen im CT, und erscheint, bis zum Zeitpunkt des Auftretens von Gallensteinen oder Gallengries, vorwiegend dunkel [42].

Periductal infiltrierende iCCCs verfügen über eine starke Vaskularisierung und zeigen, ähnlich dem MF-Typ, einen fibrotischen Aufbau. Aufgrund dessen kommt es im dynamischen CT zu einer Kontrastverstärkung in der arteriellen Phase und zu einer verzögerten Kontrastverstärkung in der späten venösen Phase (3-5 Minuten nach Kontrastmittelverabreichung) [45, 46]. Da die Expansion dieses Tumor-Typs entlang der Gallengänge erfolgt, ist die Bildgebung der arteriellen Phase für die Beurteilung der Ausbreitung, sowie der Darstellung der Gefäßversorgung des Tumors von besonderer Wichtigkeit [45].

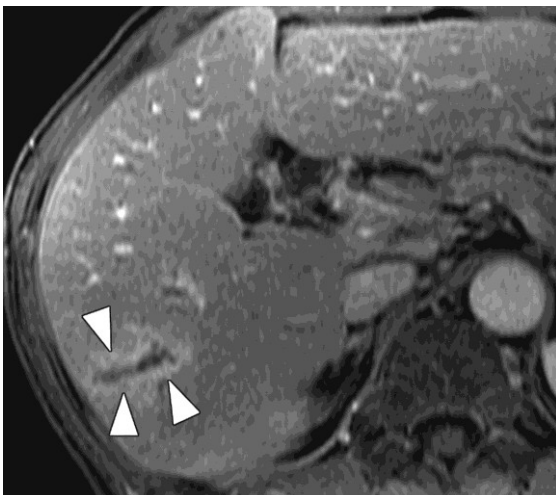


Abbildung 13: T2-gewichtetes Bild eines iCCCs vom PI-Typ. Dieses Bild zeigt einen dilatierten, peripheren Gallengang, welcher von einer leicht hyperintensiven Läsion umschlossen wird. Aus „*Varying Appearances of Cholangio-carcinoma: Radiologic Pathologic Correlation*“, Yong Eun Chung et al. [47]

Das typische Bild eines intraductal wachsenden Tumors (IG-Typ) zeigt eine sichtbare polypoide Läsion im Lumen des Gallenganges mit einer vorwiegend proximal betonter Dilatation betroffener Gallengangsabschnitte [41, 45]. Dieser Tumortyp tritt oft multipel auf, produziert große Mengen an Schleim und führt zu einer diffusen Dilatation des gesamten hepatobiliären Gangsystems (*siehe Abbildung 14 und 15*) [41].

Im Ultraschall zeigt sich eine echogene intraluminale Masse mit begleitender Dilatation, welche leicht mit einem Gallensteinleiden abgetan werden kann. Der Schleim zeigt sich echoarm bis echofrei. Nach intravenöser Verabreichung eines Kontrastmittels, beobachtet man im dynamischen CT bzw. MRT eine Anreicherung des Kontrastmittels im Tumor [45].

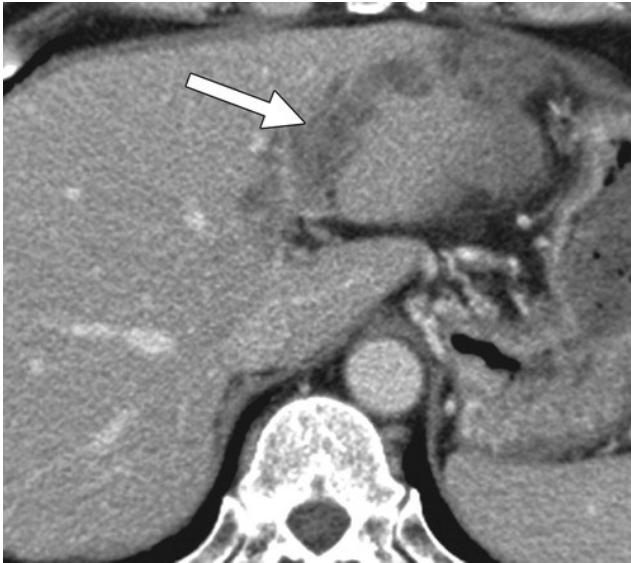


Abbildung 14: Dieses CT-Bild zeigt einen dilatierten Gallengang ausgefüllt mit weichteilartigem Gewebe. Aus „Varying Appearances of Cholangiocarcinoma: Radiologic Pathologic Correlation“, Yong Eun Chung et al. [47]

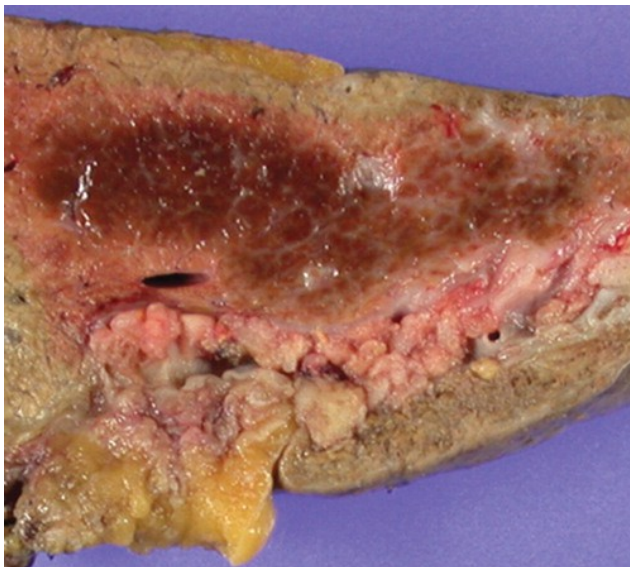


Abbildung 15: Makroskopische Ansicht des intraductal wachsenden iCCCs aus Abbildung 14. Aus „Varying Appearances of Cholangiocarcinoma: Radiologic Pathologic Correlation“, Yong Eun Chung et al. [47]

3.1.2 Magnet-Resonanz-Cholangiopankreatikographie

Die Magnet-Resonanz-Cholangiopankreatikographie (MRCP) ist ein äußerst präzises Verfahren zur Darstellung der Gallen- und der Pankreasgänge (*siehe Abbildung 16*) [48]. Mit dieser Methode können Obstruktionen im hepatobiliären System, welche vor allem bei Tumoren vom IG- und vom PI-Typ auftreten, sichtbar gemacht werden [45, 48]. Im Gegensatz zur endoskopisch retrograden Cholangiopankreatikographie (ERCP) ist die MRCP ein nicht-invasives Verfahren und erfordert in der Regel keine Kontrastmittelapplikation [48].

Das Prinzip der Darstellung von Gallen- und Pankreasgängen beruht auf den unterschiedlichen T2-Zeiten von Galle (lange T2-Zeit) und dem umliegenden Leberparenchym (kurze T2-Zeit). Mittels einer stark T2-gewichteten MRT-Sequenz wird die Galle als hyperintens (signalreich) und Weichteilstrukturen als hypointens (signalarm) dargestellt. So entsteht ein deutlicher Kontrastunterschied zwischen Galle und Leberparenchym, welcher eine Beurteilung des Gallengangsystems ermöglicht [48].

Um ein zufriedenstellendes Ergebnis zu ermöglichen, sollten Patienten und Patientinnen mindestens vier Stunden vor dem Beginn der Untersuchung auf jegliche Nahrungsmittel- und Flüssigkeitsaufnahme verzichten, um Überlagerungen gefüllter Dünndarm- sowie Magenabschnitte zu vermeiden. Eine orale Gabe eines negativen Kontrastmittels zur Vorbeugung dieser Artefakte, erscheint oft als sinnvoll [45, 48].

Die Untersuchung kann auch unter Gabe eines leberspezifischen, auf Gadolinium basierten Kontrastmittels durchgeführt werden.



Abbildung 16: Darstellung der Gallengänge mittels MRCP. Dieses Verfahren bietet eine äußerst präzise Ansicht der Gallengänge. Aus „Role of MRCP in Differentiation of Benign and Malignant Causes of Biliary Obstruction“, Meena Suthar et al. [49]

3.1.3 F18-FDG-Positronen-Emissions-Tomographie (F18-FDG-PET/CT)

Die 18F-Fluorodesoxyglucose-Positronen-Emissions-Tomographie (F18-FDG-PET/CT) ist eine nicht-invasive Untersuchung, welche eine bildliche Darstellung maligner metabolischer Prozesse ermöglicht. Das Prinzip dieser Untersuchungsform basiert auf den erhöhten Energieumsatz und damit zur vermehrten Expression von GLUT1-Transportern

(Glukosetransporter-1) in der Membran von Tumorzellen. Nach intravenöser Applikation des Radionuklids ¹⁸F-Fluordesoxyglucose wird dieses über GLUT1-Transporter vermehrt in die Tumorzellen aufgenommen und als sogenannte „Hot-Spots“ im nachfolgenden CT-Scan angezeigt [48].

Eine besondere Stärke des PET/CT ist das Aufspüren von Fernmetastasen. Hier erreicht man eine Sensitivität von bis zu 100% [50] und ist anderen Verfahren wie dem CT und dem MRT überlegen [51].

3.2 Laborchemische Diagnostik

Ziel der momentanen Forschung ist es einen für das intrahepatische cholangiozelluläre Karzinom (iCCC) spezifischen Biomarker zu finden, um eine frühe, sichere Diagnose stellen zu können und in Folge eine bessere Prognose zu ermöglichen. In der klinischen Praxis werden derzeit die Glykoproteine CA19-9 und CEA verwendet. Diese werden aus dem Blutserum bestimmt und geben vorwiegend Aufschluss über den Status des Fortschreitens der Tumorerkrankung [3]. Die alleinige Bestimmung dieser Biomarker als ein Mittel zur Diagnose ist aufgrund der geringen Spezifität (63%) und Sensitivität (62%) begrenzt möglich [52]. So können beispielsweise andere Tumorerkrankungen oder cholestatische Prozesse ebenfalls in einer Erhöhung dieser Werte resultieren [39].

Besonders hohe CA19-9-Werte von über 1000U/ml werden mit nicht resektablen Tumoren und mit einer außerordentlich schlechten Prognose in Verbindung gebracht [53].

Andere vielversprechende Biomarker sind Interleukin-6, CA-125, DU-PAN-2 [39], sowie CYFRA 21-1 und CA242 [52]. In einigen wenigen Studien zeigen CYFRA 21-1 und CA242, eine im Vergleich zu CA19-9 und CEA, höhere Spezifität auf. In den klinischen Alltag haben diese jedoch, aufgrund der noch wenigen durchgeführten Studien, keinen Einzug gehalten [52].

Neben dem CEA und dem CA19-9 sollten, bei Patienten und Patientinnen mit bestehendem Verdacht eines ICCCs, auch das AFP (Alpha-Fetoprotein) sowie die Alkalische Phosphatase und das Bilirubin bestimmt werden. Die Ermittlung dieser Parameter dient überwiegend dem Ausschluss von Differentialdiagnosen. Ein erhöhter Wert des AFP wird eher mit einem HCC in Verbindung gebracht und erfordert demnach eine weitere Abklärung [34].

3.3 Biopsie/Zytologie

Um eine optimale Therapiestrategie gewährleisten zu können, ist es von besonderer Wichtigkeit das histopathologische Profil des Tumors zu ermitteln und die Diagnose eindeutig zu bestätigen. Dies erfolgt mit Hilfe einer Ultraschall-gezielten Nadelbiopsie, oder im Rahmen einer ERCP (Endoskopisch-Retrograden-Cholangiopankreatiographie) [54]. Im Zuge einer ERCP kann mittels einer Bürste (sogenannte Bürstenzytologie) Zellmaterial von malignitätsverdächtigen Läsionen abgetragen, sowie die Galle selbst auf maligne Zellen untersucht werden. Zusätzlich besteht die Möglichkeit über den Führungsdraht eine Biopsiezange einzuführen und eine Gewebeprobe der Läsion abzunehmen.

Für eine Nadelbiopsie muss die Läsion gut im Ultraschall darstellbar sein [54]. Zudem können Komplikationen wie Blutungen, Verletzung des Gallenganges mit Austreten von Galle, Pneumothorax, biliäre Peritonitis, sowie Tumoraussaat innerhalb des Punktionskanals, auftreten [55, 56].

3.4 Staging

2010 wurde vom AJCC (*The American Committee on Cancer*) die 7. Edition des *AJCC Cancer Staging Manual* publiziert, welche erstmals ein einheitliches Stagingssystem für das intrahepatische cholangiozelluläre Karzinom einführte [57]. Auf Basis dieser veröffentlichte das AJCC im Oktober 2016 die 8. und neueste Edition dieses Staging-Guides [58]. Das Staging eines iCCCs erfolgt nach der klassischen TNM-Klassifikation. Hierbei werden die Anzahl der Tumore, Gefäßeinbrüche, Befall und Perforation des viszeralen Peritoneums, Befall lokaler extrahepatischer Strukturen sowie der Lymphknotenstatus und das Vorhandensein von Fernmetastasen berücksichtigt [59].

Die Unterschiede zwischen der 7. Edition und der 8. Edition des AJCC Cancer Staging Manuals, sowie die genaue Einteilung der Stadien werden in Tabelle 3 aufgezeigt.

AJCC staging of intrahepatic cholangiocarcinoma: comparison of 7th and 8th editions

7 th edition	8 th edition
T category	
T1: solitary tumor without vascular invasion	T1a: solitary tumor ≤5 cm without vascular invasion T1b: solitary tumor >5 cm without vascular invasion
T2a: solitary tumor with vascular invasion	T2: solitary tumor with intrahepatic vascular invasion or multiple tumors, with or without vascular invasion
T2b: multiple tumors, with or without vascular invasion	
T3: tumor perforating the visceral peritoneum or involving local hepatic structures by direct invasion	T3: tumor perforating the visceral peritoneum
T4: tumor with periductal invasion	T4: tumor involving local extrahepatic structures by direct invasion
N category	
N0: no regional lymph node metastasis	N0: no regional lymph node metastasis
N1: regional lymph node metastasis present	N1: regional lymph node metastasis present
TNM stage	
I: T1 N0 M0	IA: T1a N0 M0 IB: T1b N0 M0
II: T2 N0 M0	II: T2 N0 M0
III: T3 N0 M0	IIIA: T3 N0 M0 IIIB: T4 and/or N1, M0
IVA: T4 N0 M0/any T, N1, M0	IV: any T, any N, M1
IVB: any T, any N, M1	

Tabelle 3: Unterschiede beider Editionen des AJCC Cancer Staging Manuals bezüglich des Stagings bei intrahepatischen cholangiozellulären Karzinom. Aus „Intrahepatic cholangiocarcinoma: the AJCC/UICC 8th edition updates“, Andrew J. Lee et al. [59]

4. Therapieverfahren bei intrahepatischen cholangiozellulären Karzinoms

4.1 Der Therapiealgorithmus

Nach Verifikation der Diagnose eines iCCCs stellt sich die Frage, ob eine Resektion anatomisch sowie auch funktionell möglich ist und welche Schritte für eine optimale Therapie eingeleitet werden müssen. Dabei wird wie in *Abbildung 17* vorgegangen.

Im nachfolgenden Teil der Arbeit werden die unterschiedlichen Therapieoptionen im Detail aufgeführt.

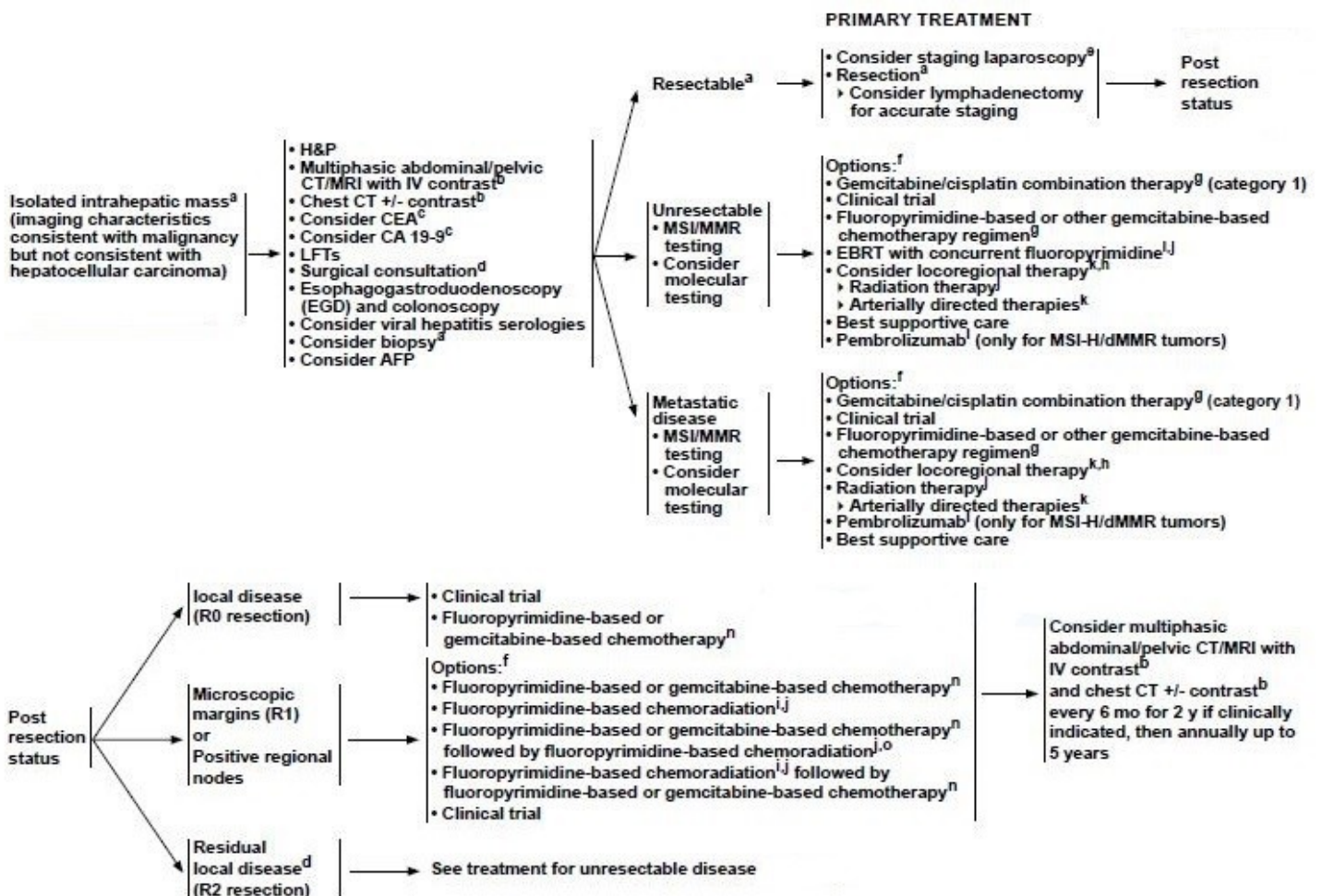


Abbildung 17: Therapiealgorithmus bei intrahepatischen cholangiozellulären Karzinom, aus „NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology – Hepatobiliary Cancers“ von Al B. Benson et al. [60]

4.2 Chirurgische Therapie des intrahepatischen cholangiozellulären Karzinoms

Die chirurgische Resektion stellt nach wie vor die einzige potentiell kurative Therapie in der Behandlung des iCCCs dar. Voraussetzung für eine Leberteileresektion ist der Ausschluss von Fernmetastasen, ein technisch resektabler Befund, sowie eine ausreichende Restleberfunktion nach erfolgter Resektion. Aufgrund der meist späten Diagnose können iCCCs eine beträchtliche Größe erreichen, welche unter Einhaltung eines entsprechenden onkologischen Sicherheitsabstandes in einer erweiterten Leberresektion resultieren [2]. Dazu sind oft präoperative, hypertrophieinduzierende Maßnahmen, wie eine Pfortaderembolisation oder die Anlage einer ALPPS (*Associating Liver Partition and Portal Vein Ligation for staged Hepatectomy*), nötig, um eine adäquate postoperative Leberfunktion garantieren zu können. Desweiteren wird seitens der EASL (*European Association for the Study of the Liver*) eine Lymphadenektomie empfohlen [61], da anzunehmen ist, dass sich bis zum Zeitpunkt der Operation bei etwa einem Drittel der Patienten und Patientinnen bereits Lymphknotenmetastasen gebildet haben [62].

Vergleicht man die Langzeitüberlebensraten anderer viszeraler Tumorentitäten, so kann man erkennen, dass trotz erfolgreicher R0-Resektion das Langzeitergebnis bei Patienten und Patientinnen mit iCCC schlechter ausfällt. Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt nach erfolgter Operation bei 20-40%, wobei die Gefahr für das Auftreten von Rezidiven mit etwa 50% relativ hoch ist [63]. Die 5-Jahres-Überlebensrate bei Patienten und Patientinnen mit Lymphknotenmetastasen liegt bei unter 20% [61]. Treten nach erfolgreicher operativer Resektion des Primärtumors Rezidive auf, so sollte eine erneute Resektion in Betracht gezogen werden, da diese gegenüber anderen interventionellen Eingriffen bzw. systemischer Therapie bessere Ergebnisse bezüglich des Langzeitüberlebens erzielt [64].

4.2.1 Präoperative Maßnahmen

Die präoperativen Maßnahmen umfassen eine Sonographie der Leber, mit welcher Gefäßstrukturen innerhalb der Leber, sowie die Portalgefäße und Lebervenen beurteilt werden können, ein Abdomen-CT mit und ohne Kontrastmittel zur Beurteilung verschiedener Volumina (Gesamtlebervolumen, Tumolvolumen, Volumen des rechten und linken Leberlappens) und ein MRT, für die Anfertigung frontaler und sagittaler

Schnittbilder, welche ein dreidimensionales Verlaufsmuster großer Arterien, Venen und Gallengänge liefern [65].

Besonders wichtig ist neben der Berechnung des zu entfernenden Lebervolumens, die Berechnung des nach der Operation verbleibenden, funktionellen Restlebertolumens (präoperative Volumenplanung). Mittels spezieller Software werden aus dem computertomographischen Bildmaterial die verschiedenen Volumina berechnet. So kann das Risiko einer postoperativen Leberinsuffizienz bei maximaler Radikalität möglichst gering gehalten werden [65].

4.2.2 Die Pfortaderembolisation

Es ist möglich, aufgrund des außerordentlich guten Regenerationspotenzials der Leber, bis zu 70-80% des Leberparenchyms, bei ansonsten lebergesunden Patienten und Patientinnen, zu entfernen. Bei bestehenden sekundären Erkrankungen, beispielsweise einer Leberzirrhose, verringert sich der Wert enorm [66, 67]. Darum sind größere Resektionen unter Umständen nicht durchführbar. Abhilfe dabei schaffen hyperthrophieinduzierende Verfahren wie die Pfortaderembolisation und die ALPPS (*Associating Liver Partition and Portal Vein Ligation for staged Hepatectomy*). Ziel der Pfortaderembolisation ist die Wachstumsstimulation der gesunden, tumorfreien Leberanteile durch die selektive Embolisation der zuführenden Pfortaderäste der erkrankten Leberanteile [67]. Die Einbringung des Embolisates kann dabei über zwei Wege erfolgen. Entweder wird das Zielgefäß direkt unter Ultraschallsicht punktiert, oder die Applikation erfolgt über einen externen Gefäßzugang mittels eines Katheters. Hier wird die Vena ileocolica punktiert und der Katheter über die Vena Portae bis hin zum Zielgefäß vorgeschoben [65].

Folgende Verschlussmaterialien für die zentralen Anteile des Pfortaderstromgebietes werden eingesetzt:

- Gelatinepulver mit 5000 Einheiten Thrombin und einem Kontrastmittel
- Butyl-2-Cyano-Acrylat gemischt mit Jod-haltigem Öl
- Applikation eines 99-prozentigen Alkohols, was unmittelbar zur Ausbildung eines Thrombus führt [65],
- Vaskuläre Plugs und Coils
- sowie Polyvinylalkoholpartikel zur Embolisation des peripheren Pfortaderstromgebietes [67].

Zwischen der Embolisation und der Resektion der erkrankten Leberanteile sollten zumindest 4 Wochen liegen [68]. Der durchschnittliche Zuwachs nach einer erfolgreichen Embolisation liegt um die 40%. In manchen Fällen sogar bis 70% [69].

4.2.3 ALPPS - Associating Liver Partition and Portal Vein Ligation for staged Hepatectomy

Bei der ALPPS handelt es sich um ein zweizeitiges Verfahren. Bei der ersten Operation wird das kranke vom gesunden Lebergewebe getrennt und die Blutzufuhr zum erkrankten Leberanteil, durch Anlage einer Ligatur des jeweiligen Pfortaderastes, gekappt. In Folge dessen kommt es zum Wachstum der kontralateralen, gesunden Seite. Nach einer Woche wird das Wachstum beurteilt. Liegt das Verhältnis von Restlebertvolumen zu Gesamtlebertvolumen (FLR/TLV) über 30%, kann die zweite Operation durchgeführt werden. Liegt das Verhältnis noch unter 30%, wird das Wachstum nach weiteren 7 Tagen neu evaluiert und die zweite Operation dementsprechend verschoben.

Die zweite Operation besteht aus der Durchtrennung zentraler Strukturen⁰ und der Entfernung des erkrankten Leberanteils aus dem Körper.

In einer Studie von Jun Li et al. konnte durch Anlage einer ALPPS ein Größenwachstum von bis zu 189% nach 7 Tagen vermerkt werden. Der Median liegt bei 61% (33% bis 189%) [70]. Andere Studien zeigen einen Median von 62% [71] bzw. 78% [72], jedoch mit unterschiedlicher Art der Durchtrennung des Leberparenchyms (Radiofrequenzablation und Mikrowellenablation) und Dauer der Ligatur.

4.3 Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT)

Bei der Stereotaktische Radiotherapie handelt es sich um eine Form der Strahlentherapie, welche ursprünglich für die Behandlung intrakraniell gelegener Tumoren konzipiert wurde, aber immer mehr den Einzug in der Therapie von extrakraniellen Malignitäten, wie beispielsweise Lebertumoren, findet. Hierbei wird eine hohe Dosis an Strahlung, aufgeteilt in mehrere Einzelfractionen, mittels computerassistierter Systeme gezielt auf einen Punkt im Körper gerichtet, um so einen Gewebsuntergang zu erzielen [73, 74]. Um die Strahlendosis möglichst präzise in das Zielgebiet einbringen zu können, ist eine genaue

Planung nötig. Diese beinhaltet die korrekte Lagerung des Patienten bzw. der Patientin, welche über dem gesamten Zeitraum der Therapie exakt gleich sein muss, sowie die Bestimmung der Tumorlokalisation und die Erstellung des Bestrahlungsprofils.

Die Herausforderung bei der Behandlung von Lebertumoren, besteht in der Kontrolle der atmungsabhängigen Bewegungen der Leber, welche während der Bestrahlung berücksichtigt werden müssen. Es gibt eine Vielzahl von Methoden um diese mit einzuberechnen: Respiratory Gating (Bestrahlung in einer bestimmten Phase des Atemzyklus), Atemhalte-Manöver, die Anordnung eines 4D-CT-Scans, welcher die Atembewegungen der Leber aufzeichnet und in den Bestrahlungsablauf mit einberechnet, oder die Implantation eines Goldmarkers, der ein real-time Tracking des Tumors ermöglicht [73, 74].

Ein weiterer Faktor, auf welchen Rücksicht genommen werden muss, ist die hohe Strahlensensitivität der Leber. Die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten strahlungsinduzierter Leberschäden (*RILD - Radiation-induced liver disease*) steigt beim Überschreiten einer Dosis von 35Gy stark an [73]. Zusätzlich können strahleninduzierte Schäden anderer nahe gelegener Organe auftreten. Häufige Komplikationen und Folgen sind unter anderem Duodenalulzera, Magenulzera, Leberversagen, Leberabszess, Übelkeit und Erbrechen, entzündliche Reaktionen (strahleninduzierte Cholangitis) und eine Erhöhung der Leberenzyme (ALT, AST, AP) [75].

Die SBRT ist eine Therapiemethode, die überwiegend im palliativen Setup ihre Verwendung findet. Patienten und Patientinnen, bei welchen eine chirurgische Resektion nicht in Frage kommt, können von dieser Art der Strahlentherapie profitieren [76-78]. Aktuelle Studien, welche die Behandlung von Lebertumoren mittels SBRT betrachten, beziehen sich aber vorwiegend auf die Behandlung des hepatozellulären Karzinoms. Nur einige wenige Studien gehen auf die Behandlung des iCCCs ein. In einer Meta-Analyse, durchgeführt von Jeongshim Lee *et al.*, wurden die Ergebnisse aus 11 Studien (insgesamt 226 Patienten und Patientinnen), welche die Effektivität der SBRT bei der Behandlung von nicht-resektablen bzw. rezidivierenden cholangiozellulären Karzinomen untersuchten, miteinander verglichen. Die mediane Dosis betrug 45Gy (30-55Gy) und wurde in 1-6 Einzelfractionen verabreicht. Die OS (Overall Survival) reichte von 10 bis 35,5 Monaten. Die gepoolte 1-Jahres-LC-Rate (Local-Control-Rate) betrug respektable 81,8%. Angesichts dessen, stellt die SBRT eine durchaus plausible Behandlungsoption bei chirurgisch nicht-resektablen bzw. rezidivierenden Cholangiokarzinomen dar [75].

4.4 Radioembolisation (Selektive interne Radiotherapie - SIRT)

Die Radioembolisation (SIRT) ist eine Form der Brachytherapie (interne Strahlentherapie). Hierbei wird ein Betastrahler (meist Yttrium-90) über einen in der Leberarterie gelegenen Katheter direkt in das Gefäßsystem der Leber appliziert. Diese etwa 20-60 Mikrometer großen Glas-, oder Resinkügelchen, welche die radioaktive Substanz enthalten, verteilen sich in der Leber und reichern sich in den besonders gefäßreichen Tumoren an. Dadurch kommt es im Bereich des Tumors zu strahlungsbedingten Schäden, während die Dosis im gesunden Leberparenchym vergleichsweise gering bleibt [79, 80].

4.4.1 Radiopharmazeutische Eigenschaften

Das Radioisotop Yttrium-90 ist ein Betastrahler, welcher überwiegend bei Radioembolisationen eingesetzt wird [81]. Die Halbwertszeit liegt bei etwa 64,1 Stunden, sodass nach rund 11 Tagen etwa 94% des gesamten Yttriums in das nicht-radioaktive, stabile Zirkonium-90 zerfällt [82]. Das Yttrium-90 wird in Form von Mikrosphären aus Glas oder Resin verabreicht. Die Reichweite, sprich die Gewebspenetration von Yttrium-90, beträgt 2,5mm bis 11mm. Eine Injektion enthält 40-80 Millionen dieser 20-60 Mikrometer großen Kügelchen, welche nach dem Zerfall der radioaktiven Isotope weder metabolisiert noch ausgeschieden werden. Diese verbleiben stets im Körper des Patienten bzw. der Patientin [79]. Je nach Anforderung des Patienten bzw. der Patientin, können unterschiedliche Aktivitäten geliefert werden. Diese reichen von 3 Gigabequerel bis 20 Gigabequerel (1Bq = 1 Zerfall pro Sekunde) [80].

4.4.2 Patientenselektion und Therapieablauf

Nicht jeder Patient bzw. nicht jede Patientin ist für eine Embolisationstherapie geeignet. Es gibt einige Einschlusskriterien, welche erfüllt werden müssen. Diese sind:

- Eine histologisch gesicherte Diagnose eines intrahepatischen cholangiozellulären Karzinoms mit einem auf die Leber beschränkten, soliden Tumor.
- Eine adäquate Leberfunktion mit einem Serumbilirubin von < 2mg/dl
- Eine ausreichende Nierenfunktion mit einem Serumkreatinin von < 2mg/dl
- Ein ECOG-Performance-Status von 0, 1 oder 2 (Eastern Cooperation Oncology Group)

- Adäquates hämatologisches Profil (Neutrophile Granulozyten $>1.5 \times 10^9/L$ und Thrombozyten $>80 \times 10^9/L$)
- Möglichkeit zur Angiographie und zur Gefäß-Katheterapplikation [79, 80].

Zudem gibt es Kontraindikationen, die vor Therapiebeginn abgeklärt werden müssen. Diese sind:

- Zeichen einer hepatischen Enzephalopathie
- Funktionelle Leberreserven von weniger als 700ml
- Ein mittels Coil-Embolisation nicht korrigierbarer Leber-Shunt zum Gastrointestinaltrakt und/oder zur Lunge
- Ein Shuntvolumen von $> 20\%$
- Das Vorhandensein von extrahepatischen Metastasen
- Dekompensierte Leberfunktion (Leberversagen)
- Portalvenenthrombose
- Schwangerschaft
- Bestehender Aszites [79, 83].

Ähnlich der SBRT muss die Radioembolisationstherapie den Eigenschaften des Patienten bzw. der Patientin angepasst werden. Um die passende Dosis berechnen zu können, muss das Tumor- und das Lebervolumen mittels CT und/oder MRT ermittelt werden. Durch die Bildgebung können weiters eine bestehende Portalvenenthrombosen, sowie eine extrahepatische Tumorausbreitung ausgeschlossen werden [80]. Zudem ist eine Darstellung des Gefäßsystems der Leber durch eine Angiographie vonnöten, um die für die Therapie wichtige Gefäßkonstellation des Tumors und das Vorhandensein von arterio-venösen Shunts zwischen Leber und Lunge zu überprüfen [79, 80]. Um sicher zu stellen, dass kein relevanter Shunt vorliegt, muss eine intrahepatische Leber-Lungen-Shuntbestimmung mit Tc-99-Human-Serum-Albumin (Tc-99-HSA-Szintigraphie) durchgeführt werden. Diese ermöglicht eine Berechnung des Shuntvolumens [79, 80]. Bei einem Shuntvolumen von mehr als 20% ist eine Radioembolisationstherapie absolut kontraindiziert. In einzelnen Fällen ist ein Shuntverschluss mit einer Platzierung eines Coils möglich [79].

Nach erfolgter Verabreichung der therapeutischen Fraktion, wird mit einer Yttrium-90-PET-Untersuchung die genaue Verteilung der Mikrosphären überprüft [79].

Die am häufigsten auftretenden Nebenwirkungen nach einer Radioembolisation sind gastrointestinale Beschwerden und eine verstärkte Müdigkeit, die meist innerhalb eines Zeitraumes von 14 Tagen erscheinen [79]. Diese werden als Postradioembolisations-syndrom zusammengefasst [80].

Seltene schwere Komplikationen die auftreten können, sind unter anderem Gastrointestinale Ulzerationen, ausgehend von einer falschen Umverteilung der Mikrosphären, Portale Hypertension, Vaskuläre Verletzungen, strahleninduzierte Schäden an Gallengängen, Strahlenpneumonitis und eine hepatische Dysfunktion (*RILD – Radiation Induced Liver Disease*) [80].

4.4.3 Survival Outcomes und Prognose

Die mediane Überlebensrate nach Verabreichung der ersten therapeutischen Fraktion beträgt 15.5 Monate (lt. Meta-Analyse) [84]. Im Vergleich dazu liegt die Überlebensrate der Standard-Chemotherapie mit Cisplatin-Gemcitabin nur bei etwa 11.7 Monaten [85]. Die Einbindung der Radioembolisation in das multidisziplinäre Therapiekonzept zur Behandlung des chirurgisch nicht resektablen iCCCs kann im palliativen Setup somit das Überleben verbessern [84].

4.5 Transarterielle Chemoembolisation (TACE)

Bei dieser Methode wird ein Chemotherapeutikum über einen Injektionskatheter direkt in das Gefäßsystem von hypervaskulären Tumoren appliziert und das zuführende Gefäß anschließend embolisiert [86]. Die therapeutischen Mittel die dabei zum Einsatz kommen sind neben Gemcitabin zumeist Doxorubicin, Cisplatin und Mitomycin-C. Diese Substanzen werden mit Lipiodol emulgiert und verabreicht. Lipiodol hat dabei zweierlei Funktionen: zum einen als Träger des Chemotherapeutikums und zum anderen hat es die Funktion eines Embolisates. Bei der Embolisation des zuführenden Hauptastes kommen Substanzen wie Polyvinyl-Alkohol-Partikel oder Trisacryl-Gelatine zum Einsatz [87].

Bei der Behandlung des hepatozellulären Karzinoms hat sich die TACE bereits als eine

effektive Therapiemöglichkeit etabliert [86]. Die Effektivität dieser Methode bei der Behandlung des intrahepatischen Cholangiokarzinoms (iCCC) wird hingegen heiß diskutiert. Vergleicht man derzeitige Studien, welche die TACE in ihrer Effektivität untersuchten, findet man eine hohe Variabilität der Ergebnisse vor. Dies ist womöglich auf die geringe Probandenanzahl in diesen Studien zurückzuführen [88].

4.6 Photodynamische Therapie (PDT)

Die Photodynamische Therapie findet ihren Einsatz in der Behandlung von malignen Gallengangsstrikturen bei Patienten und Patientinnen mit nicht-resektablen Tumoren der Leber [89]. Vorteil dieses minimal- bzw. nicht-invasiven Verfahrens ist die meist problemlose Kombination mit anderen therapeutischen Eingriffen. Und der positive therapeutische Effekt scheint sich durch Kombination mehrerer Verfahren zu potenzieren. So zeigen Meta-Analysen bessere Ergebnisse in Bezug auf „Quality of Life“ und Lebenserwartung bei Kombinationstherapien aus PDT + Stent-Implantation, als bei alleiniger Stent-Implantation [90-92], bzw. bessere Ergebnisse bei PDT + Systemischer Chemotherapie, als bei alleiniger PDT [93].

Das Prinzip der PDT beruht auf die Erzeugung toxischer Substanzen durch Licht. Dabei wird ein Photosensibilisator systemisch verabreicht oder lokal appliziert, welcher anschließend durch Licht einer spezifischen Wellenlänge aktiviert wird. In Kombination mit dem sich im Gewebe befindlichen Sauerstoffs, kommt es zur lokalen Umsetzung reaktiver Sauerstoffspezies, die weiters zur gewünschten Gewebeschädigung führen [94]. Oftmals kommt es nach einer PDT zu einer erneuten biliären Obstruktion. Dies ist auf die lokale Entzündungsreaktion und die Ausbildung eines Ödems nach stattgefunder PDT zurückzuführen. Die Implantation eines Stents nach einer PDT ist aufgrund dessen als Standard anzusehen [92].

Die Lichtquelle wird in den meisten Fällen mittels ERCP in Position gebracht (*siehe Abbildung 17*) [89], kann aber auch perkutan erfolgen [92].

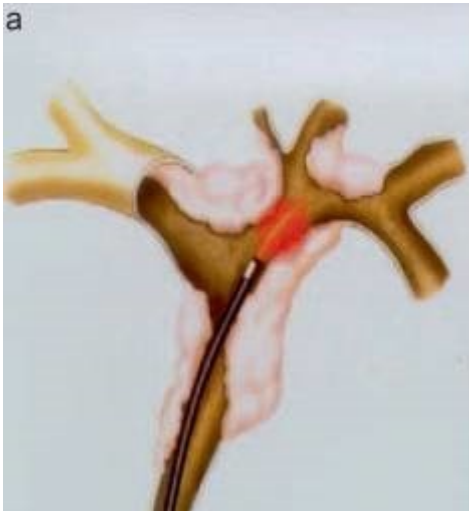


Abbildung 18: Anwendung der PDT bei maligner Gallengangsstriktion. Aus „Endoscopic and Photodynamic Therapy of Cholangiocarcinoma“, Benjamin Meier ad Karel Caca [89]

4.7 Lokaldestruktive Ablationsverfahren

4.7.1 Radiofrequenzablation

Die Radiofrequenzablation ist ein lokaldestruktives Verfahren, welches die durch den Stromfluss induzierte Wärmeenergie nützt, um eine lokale Gewebsdestruktion hervorzurufen [95]. Dabei fließt ein Sinusstrom mit einer Frequenz von 400 bis 500 kHz über eine zuvor unter Ultraschall- bzw. ERCP-Sicht platzierten, meist bipolaren Elektrode (siehe *Abbildung 18*) und bringt die Wasserstoffionen im Gewebe zum Schwingen. Die dabei entstehende Hitze von bis zu 100° Celsius führt zur Destruktion des in unmittelbarer Umgebung der Elektroden gelegenen Gewebes. Mit dieser Methode ist es möglich Tumor mit einem Durchmesser von bis zu vier Zentimeter zu behandeln [65].

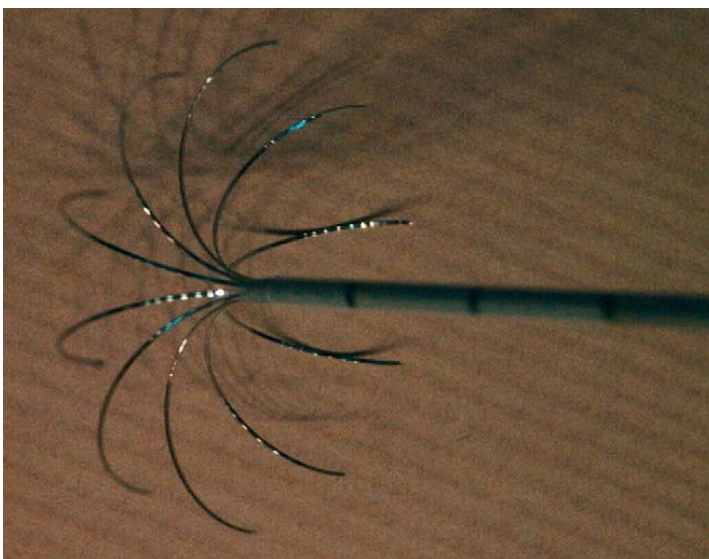


Abbildung 19: Radiofrequenzsonde mit ausgefahrenem Endstück sorgt für eine bessere Verteilung des Stromes und führt zu einer sphärischen Hyperthermiezone. Aus „Leberchirurgie und Chirurgie der portalen Hypertonie“, Urban & Fischer in Elsevier [65]

Die Anwendung kann perkutan, laparoskopisch, oder intraoperativ über eine Laparotomie erfolgen [65] und wird überwiegend zur Behandlung von malignen Gallengangsstrikturen in Kombination mit einer Stent-Implantation im palliativen Setup verwendet [95]. Die Studienlage über die Verwendung der Radiofrequenzablation bei solitären intrahepatischen cholangiozellulären Karzinomen begrenzt sich auf wenige Einzelfallberichte und Studien mit niedriger Probandenanzahl, was eine präzise Aussage über die Therapieerfolge erschwert. Vergleicht man derzeitige Studienergebnisse, so erkennt man eine deutliche Abhängigkeit des Therapieerfolges von der Tumorgröße [96-98]. Gute Therapieergebnisse können bei Tumoren, deren Durchmesser maximal vier Zentimeter betragen, erzielt werden [96, 97]. Bei Tumoren mit einem Durchmesser von mehr als vier Zentimeter, ist die Wahrscheinlichkeit für das Verbleiben eines Resttumors erhöht.

Die 1-, 3- und 5-Jahres-Überlebensrate nach einer Radiofrequenzablationstherapie lässt sich auf 85%, 51% und 15% beziffern. Die mediane Gesamtüberlebensrate beläuft sich auf respektable 38.5 Monate [98].

4.7.2 Stereotaktische Radiofrequenzablation (SRFA)

Im Gegensatz zur konventionellen Radiofrequenzablation, werden bei der stereotaktischen Radiofrequenzablation mehrere, präzise platzierte Elektroden verwendet. Die genaue Positionierung der Elektroden erfolgt computergestützt.

Durch die höhere Anzahl an Elektroden können Tumore mit einer Größe von mehr als 5 Zentimeter in einer oder mehreren Sitzungen behandelt werden [99]. Erste Langzeitdaten, publiziert von Haidu et al., zeigen eine 1-Jahres- bzw. 3-Jahres-Überlebensrate von 91% und 71%. Die mediane Gesamtüberlebenszeit beläuft sich auf 60 Monate [100]. In einer weiteren Studie der medizinischen Universitätsklinik Innsbruck, konnte ebenfalls eine Gesamtüberlebenszeit von 60 Monaten erzielt werden. Die 5-Jahres-Überlebensrate beträgt hier 68% [99]. Durch die geringe Patientenzahl in diesen Studien (11 bzw. 17 Patienten und Patientinnen), sind diese Werte jedoch mit Vorsicht zu betrachten.

Vergleicht man gegenwärtige therapeutische Alternativen bei nicht-operablen ICCCs, so stellt die stereotaktische Radiofrequenzablation, durch die guten Ergebnisse und der guten Verträglichkeit, eine überlegene Therapieoption dar und sollte bei nicht-resektablen, sowie auch bei resektablen Tumoren in Betracht gezogen werden [99].

4.7.3 Mikrowellenablation (MWA)

Die Mikrowellenablation ist wie die RFA ein lokaldestruktives Verfahren, welches durch Entstehung hoher Temperaturen zu einer Gewebszerstörung führt. Das Prinzip gleicht der RFA. Wassermoleküle im Gewebe werden durch hochfrequente Mikrowellen in Schwingung gebracht. Die dabei entstehende kinetische Reibung führt zur Hitzeentstehung und folgend zur Denaturierung intrazellulärer Proteine, zur Zerstörung der Zellmembran und somit zum Untergang der Zelle [101].

Die Applikation der Sonde kann perkutan, laparoskopisch, intraoperativ unter Ultraschall- oder computertomographischer Sicht erfolgen. Derzeitige Geräte verfügen über zwei Frequenzmodi: 915 MHz und 2.45 GHz, mit einer Leistung von bis zu 100 Watt [102].

Vorteil der 915 MHz ist die tiefere Gewebspenetration und somit die größere Ablationszone gegenüber der 2.45 GHz. Damit kann eine Ablationszone von mehr als 5cm erzielt werden [103].

Ziel der Therapie ist es eine Temperatur von 50° bis 60° Celsius für mindestens fünf Minuten im definierten Ablationsgebiet aufrechtzuerhalten. Höhere Temperaturen führen zu ungewollter Gasentwicklung und zur Verkohlung [101].

Im Vergleich zur RFA verfügt die MWA über eine homogenere, uniforme Ablationszone, einer kürzeren Anwendungszeit durch schnelleren Temperaturanstieg, höheren Endtemperaturen und einer geringeren Abhängigkeit von der elektrischen Leitfähigkeit unterschiedlicher Gewebetypen [101, 102].

In einer Untersuchung von Kai Zhang et al. wurden die Ergebnisse von 107 Patienten und Patientinnen, welche sich einer MWA unterzogen haben, genau analysiert. Mit einer medianen Gesamtüberlebensrate von 28 Monaten und 1-, 3- und 5-Jahres-Überlebensraten von 93.5%, 39.6% und 7.9% ist die MWA der RFA knapp unterlegen, jedoch stellt die MWA aufgrund ihrer äußerst geringen Komplikationsrate eine alternative Therapieoption bei Behandlung nicht-resektabler ICCCs dar [102].

4.8 Systemische Therapiekonzepte

Um das Rezidivrisiko nach erfolgter Resektion des Cholangiokarzinoms so gering wie möglich zu halten, ist es sinnvoll zu adjuvanten Therapiemaßnahmen zu greifen. Vor allem Patienten und Patientinnen mit bereits bestehenden Lymphknotenmetastasen oder Gefäßinfiltration scheinen von den adjuvanten Therapien zu profitieren. So zeigen diese Patienten und Patientinnen in der Regel eine längere 1-Year-Progression-Free-Survival-Rate als Patienten und Patientinnen ohne adjuvanter Systemtherapie (71.6% zu 45%)[104]. Die Studienlage speziell zur Behandlung des intrahepatischen Cholangiokarzinoms zeigt sich dennoch bescheiden.

Die Therapeutika, die bei Karzinomen des Gallentraktes eingesetzt werden, entsprechen jenen der Behandlung des fortgeschrittenen Pankreaskarzinoms. Dazu zählen die Gemcitabin-Monotherapie und Kombinationstherapien aus Gemcitabin + Capecitabine bzw. Gemcitabin + Cisplatin [105]. Jedoch hat sich vorrangig die Therapie aus Gemcitabin mit Cisplatin im klinischen Alltag etabliert [106].

Die derzeitige Standardtherapie bei der Behandlung des fortgeschrittenen Cholangiokarzinoms besteht aus der Kombination des Nukleosids Gemcitabin mit Cisplatin. Vergleiche dieser Kombinationstherapie mit der Gemcitabin-Monotherapie zeigen einen Vorteil auf der Seite der Kombinationstherapie, mit einer medianen Überlebenszeit von 11.7 Monaten gegenüber 8.1 Monaten [60, 105].

Ebenfalls wurden Kombinationen aus zytotoxischen Substanzen mit Biologika wie dem Cediranib, einem VEGF-Inhibitor, erprobt. Jedoch zeigt sich hierbei kein nennenswerter Unterschied, wie es beispielweise bei Karzinomen des Magens und des Kolons der Fall ist. Die erhoffte höhere Survival-Rate bei intrahepatischen Cholangiokarzinomen, welche mit Gemcitabin + Cisplatin und einem Biologika behandelt wurden, blieb aus [105].

Weitere Therapeutika die zum Einsatz kommen sind Fluoropyrimidine wie 5-Fluorouracil und Kombinationen dieser mit anderen Therapeutika, wie 5-Fluorouracil + Oxaliplatin (FOLFOX) und 5-Fluorouracil + Irinotecan (FOLFIRI) [105, 106].

Patienten und Patientinnen, bei welchen der Tumor im Gesunden reseziert wurde (R0), können im weiteren Verlauf von einer adjuvanten Therapie mit Gemcitabin oder einem Fluoropyrimidin profitieren. Dazu zählen die Gemcitabin- und Fluoropyrimidin-Monotherapie, aber auch Kombinationen wie Gemcitabin + Capecitabin/Cisplatin, 5-Fluorouracil + Cisplatin/Oxaliplatin und Capecitabin + Cisplatin/Oxaliplatin.

Findet sich ein mikroskopischer Tumorrest (R1-Resektion) oder liegt ein positiver Lymphknotenstatus vor, so empfiehlt sich eine Kombinationstherapie auf Basis von Gemcitabin oder Fluoropyrimidin, gefolgt von einer Strahlentherapie (*EBRT – External Body Radiation Therapy*).

Konnte der Tumor nicht im Ganzen entfernt werden (R2-Resektion) gleichen sich die Therapieoptionen mit denen eines nicht-resektablen Tumors (*siehe Abbildung 17*) [60].

4.9 Zielgerichtete Therapien (Targeted Therapies)

Das Ziel derzeitiger Forschung ist die Identifikation potentieller molekularer Angriffspunkte und die Entwicklung spezifischer Medikamente für die Behandlung des CCAs (Cholangiocellular Carcinoma). Dies gelingt vor allem durch den technischen Fortschritt im Bereich der DNA-Sequenzierung. Dank dieser kann nun das pathogenetische Muster des CCAs besser verstanden und neue Therapiemöglichkeiten entwickelt werden (siehe Abbildung 20).

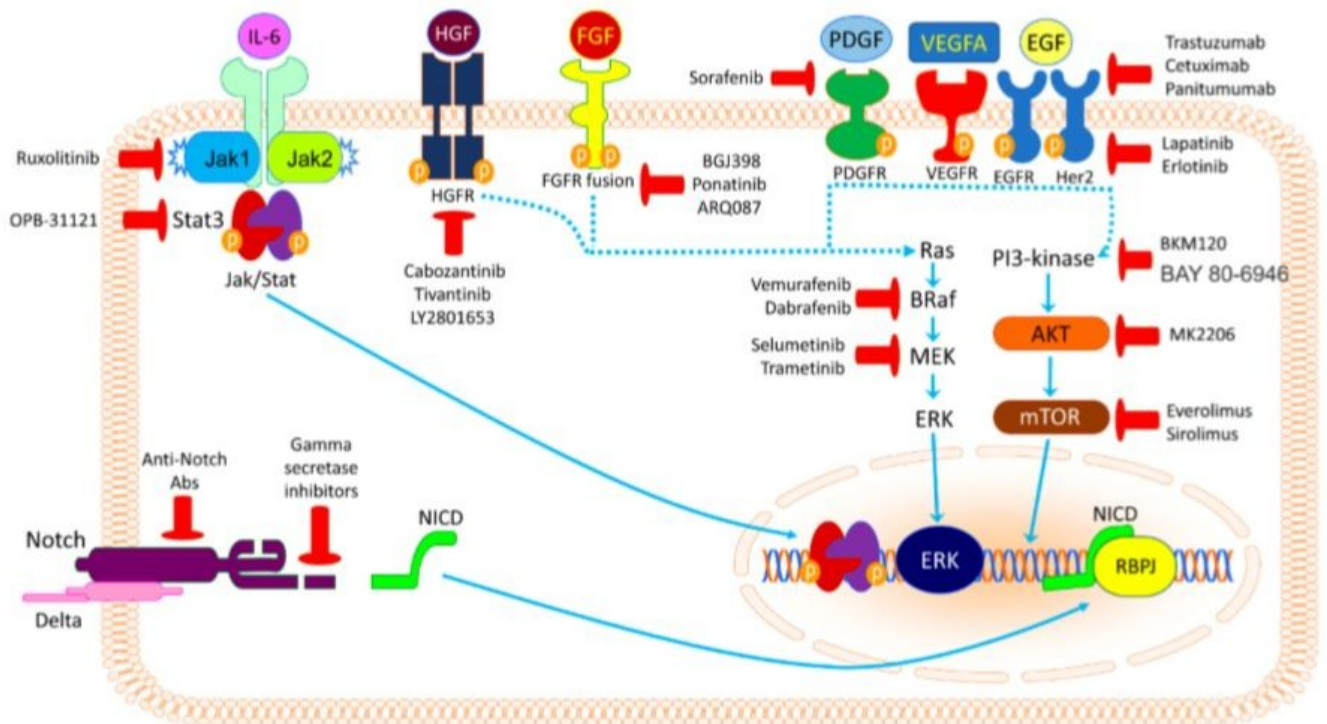


Abbildung 20: Übersicht einiger molekularer Angriffspunkte in CCAs und den dazugehörigen inhibierenden Therapeutika, aus „Targeted Therapies in Cholangiocarcinoma: Emerging Evidence from Clinical Trials“ von Simile, M.M., et al. [107]

In 50% der Patienten und Patientinnen mit iCCC findet sich eine dysregulierte Aktivität der JAK/STAT-Signalkaskade vor. Bei iCCCs mit entzündlicher Genese sogar bis zu 70%. Dies stellt einen vielversprechenden Angriffspunkt für den Einsatz von JAK-Inhibitoren wie Ruxolitinib dar.

Eine Überexpression von VEGF findet sich in 54% der iCCCs vor. Insbesondere bei Tumoren mit Ausbildung von intrahepatischen Metastasen wird VEGF vermehrt exprimiert [107].

Neben diesen befinden sich eine Vielzahl unterschiedlicher Medikamente in Phase-I bzw. Phase-II-Studien wo ihre klinische Relevanz evaluiert wird (*siehe Tabelle 4*).

Treatment	Target(s)	Phase	Identifier
Gemcitabine + oxaliplatin + capecitabine vs. gemcitabine + oxaliplatin + panitumumab + capecitabine	EGFR	II	NCT00779454
Gemcitabine + oxaliplatin + capecitabine + panitumumab or bevacizumab	EGFR – VEGFR	II	NCT01206049
Trastuzumab + tipifarnib	HER2/neu + FTI	I	NCT00005842
Varlitinib	EGFR	II	NCT02609958
Gemcitabine + oxaliplatin + cetuximab + trastuzumab + gefitinib + lapatinib + sorafenib + crizotinib	Multiple targets	I/II	NCT02836847
CART-EGFR	EGFR	I/II	NCT01869166
Afatinib + capecitabine	EGFR	I	NCT02451553
LY2801653 + cetuximab or cisplatin or gemcitabine or ramucirumab	Multiple targets	I	NCT01438554
Pazopanib + GSK1120212	Multiple targets	I	NCT01438554
Sunitinib	Multiple targets	II	NCT01718327
Gemcitabine + pazopanib	Multiple targets	II	NCT01855724
Regorafenib	Multiple targets	II	NCT02053376
Gemcitabine + oxaliplatin + regorafenib	Multiple targets	II	NCT02386397
Ramucirumab	VEGFR	II	NCT02520141
Ramucirumab + pembrolizumab	Multiple targets	I	NCT02443324
Cediranib + AZD0530	Multiple targets	I	NCT00475956
Oxaliplatin + leucovorin calcium + fluorouracil + cediranib	Multiple targets	II	NCT01229111
Sorafenib	VEGFR – PDGFR – BRAF	II	NCT00238212
Sorafenib + oxaliplatin/capecitabine	VEGFR – PDGFR – BRAF	I/II	NCT00634751
Ponatinib	FGFR	II	NCT02265341
JNJ-42756493	FGFR	I	NCT01703481
BGJ398	FGFR2	II	NCT02150967
ARQ087	FGFR2	II	NCT01752920
FRA144	FGFR2b	I	NCT02318329
Ceritinib	ROS1 – ALK	II	NCT02638909
Entrectinib	ROS1 – ALK	II	NCT02568267
LDK378 (Ceritinib)	ROS1 – ALK	II	NCT02374489
PLX8394	BRAF	I/II	NCT02428712
Gemcitabine + selumetinib vs gemcitabine	MEK	II	NCT02151084
Refametinib	MEK	II	NCT02346032
Trametinib vs 5-fluorouracil or capecitabine	MEK	II	NCT02042443
Gemcitabine + MEK162	MEK	II	NCT01828034
Everolimus + gemcitabine	mTOR	I	NCT00949949
Sunitinib + gemcitabine	mTOR	I	NCT01888302
Copanlisib + gemcitabine	PI3K	II	NCT02631590
AG-881	IDH	I	NCT02481154
AG-120	IDH	I	NCT02073994
AG-120	IDH	III	NCT02989857
Rucaparib + nivolumab	PARP	II	NCT03639935
BBI-503	STAT3	II	NCT02232633
Pembrolizumab + GM – CSF	PD1	II	NCT02703714
Pembrolizumab	PD1	II	NCT02628067
Pembrolizumab	PD1	I/II	NCT02268825
Nivolumab or Ipilimumab	PD1 – CTL4	II	NCT02834013

Tabelle 4: Laufende klinische Studien zur Behandlung fortgeschrittener CCAs, aus „Targeted Therapies in Cholangiocarcinoma: Emerging Evidence from Clinical Trials“ von Simile, M.M., et al. [107]

II. Kasuistik

Bei einem 54-jährigen Patienten zeigt sich im Ultraschall eine verdächtige Läsion im Segment VIII der Leber. Der Patient wird zur weiteren Abklärung in die Universitätsklinik überwiesen, wo eine CT-Untersuchung mit i.v. Kontrastmittel-Bolus veranlasst wird.

(9.2010)

CT des Abdomens – Leberprotokoll im i.v. KM-Bolus: Im computertomographischen Bild zeigt sich eine knapp 4 Zentimeter im Maximaldurchmesser haltende Leberläsion im Segment VIII der rechten Leber mit randständigem, inhomogenen Kontrastmittel-Enhancement und zentral zystisch-nekrotischen Anteilen (*siehe Abbildung 19*). In der Postbolus-Phase zeigt sich eine beinahe vollständige Maskierung der zentralen Anteile mit zentralen hypovaskulären Anteilen ebendort. Es besteht ein Verdacht auf ein malignes Geschehen, wobei die Läsion vorerst keiner bestimmten Entität zugeordnet werden kann. Primär scheint ein HCC sehr wahrscheinlich, differentialdiagnostisch käme ein CCC oder eine atypische Metastase in Frage. Ein atypisches Hämangiom erscheint eher unwahrscheinlich.

Weiters sind keine pathologisch vergrößerten abdominellen Lymphknoten sichtbar. Es gibt keinen Hinweis auf Konkremente in der Gallenblase und die Gallenwege stehen in regelrechter Weite. Die Darstellung der übrigen Bauchorgane bleibt unauffällig.

Insbesondere die ventrale Oberfläche der Leber zeigt eine diskrete Irregularität, die dem Bild einer mikronodulären zirrhotischen Leber entspricht, mit zusätzlich geringer Irregularität der arteriellen Gefäße.

Zusätzlich wurden Frakturen der 6. – 8. Rippe mitdargestellt.

Study Date: 2010.09.30
Study Time: 08:47:24

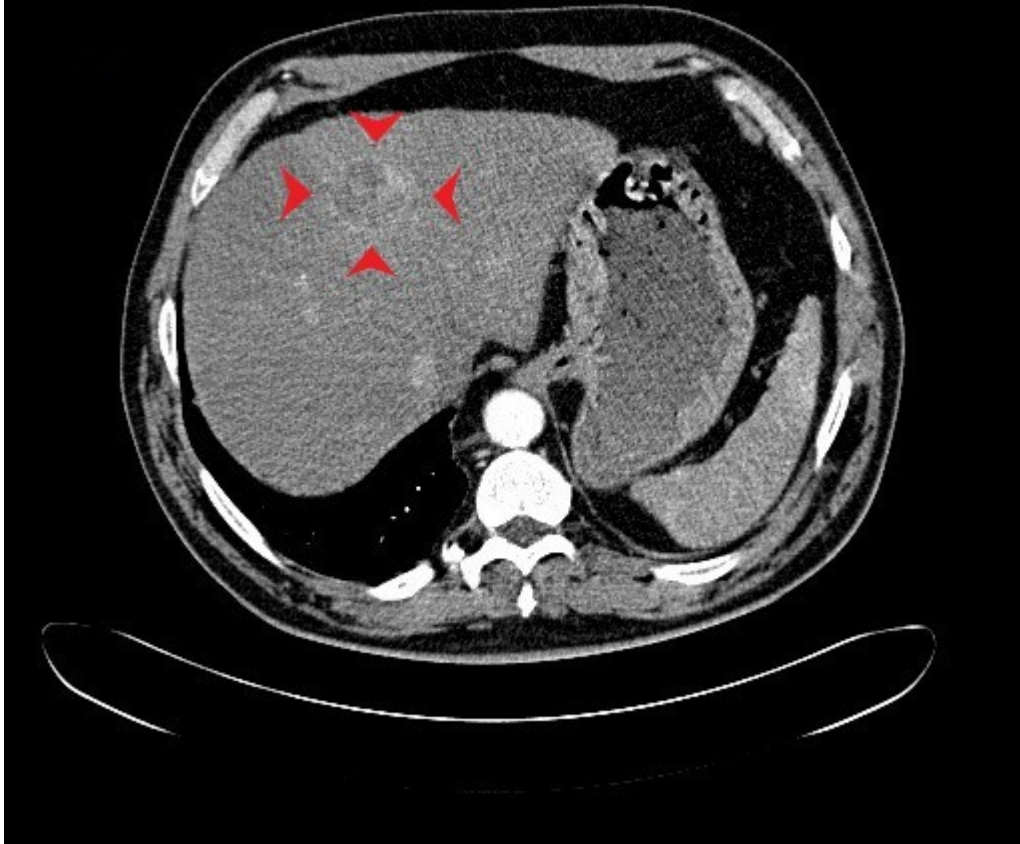


Abbildung 21: CT-Aufnahme vom 30.9.2010, welche die verdächtige Läsion zeigt 30. September 2010, LKH-Univ. Klinikum Graz

(10/2010)

Ganzkörper PET-CT-Untersuchung mit F18-FDG i.v.: Entgegen der Erwartung bezüglich des CT-Befundes zuvor, zeigt sich kein fokal gesteigerter Tracer-Uptake in der Leber. Es zeigen sich jedoch vermehrt hyper- und hypometabole Areale über die gesamte Leber hinweg, welche auf einen Leberparenchymschaden zurückzuführen sind.

Entzündliche Vorgänge über dem gesamten Magen, im Kolon (primär in der rechten Kolonflexur), sowie in den Schulter- und Hüftgelenkskapseln und AC-Gelenken beidseits, zeigen ebenso einen gesteigerten Tracer-Uptake.

Ansonsten unauffälliges FDG-Verteilungsmuster im übrigen Ganzkörper.

(11/2010)

Der Patient wird im November für 2 Tage stationär aufgenommen. Im Rahmen dieses Aufenthaltes erfolgt die präoperative Untersuchung für die Narkosetauglichkeit. Danach wird er vorübergehend nach Hause entlassen und eine Wiederaufnahme zur Operation im Dezember vereinbart.

(12/2010)

Probeexzision mit anschließender atypischer Leberteilresektion der Segmente 4/8:

Die Probeexzision zeigt Formationen eines mittelgradig differenzierten tubulären Adenokarzinoms (Differenzierungsgrad G2) auf den Boden einer Leberzirrhose.

In allgemeiner Intubationsnarkose wird über einen Rippenbogenrandschnitt rechts die Abdominalhöhle eröffnet und der Oberbauch inspiziert. Die Leber erscheint derb verplumpt, mit fibrotischem Umbau im Sinne einer kleinknotigen Leberzirrhose. Die Leber wird mobilisiert und anschließend ein intraoperativer Ultraschall durchgeführt. Dieser zeigt die im Größendurchmesser etwa 4cm große Läsion, welche zuvor in den bildgebenden Verfahren diagnostiziert wurde. Die Resektionsgrenzen werden mit dem Elektrokauter markiert, der Tumor in toto reseziert und nachfolgend zum Schnellschnitt eingesandt. Da im ventralen Anteil die Resektion relativ nahe am Tumor stattgefunden hat, wird hier eine Nachresektion vorgenommen.

Das Ergebnis des Schnellschnittes ergibt die Diagnose eines cholangiozelluläres Karzinoms. Der Tumor reicht bis zum Resektionsrand heran, das Nachresektat im korrespondierenden Bereich tumorfrei.

Im weiteren Verlauf erfolgt die Blutstillung im Operationsgebiet, die Vernähung eines Gallecks, sowie die Platzierung eines Drains mit nachfolgendem schichtweisen Wundverschluss. Der Patient wird danach auf die Intensivstation gebracht.

Am 1. postoperativen Tag wurde der Patient nach erfreulichem Verlauf, auf die Normalstation verlegt. Die eingelegte Drainage konnte am 7. postoperativen Tag entfernt werden und der Patient am 8. postoperativen Tag mit blanden Wundverhältnissen und mit liegenden Klammernähten in die häusliche Pflege entlassen werden.

Das histologische Bild ist vereinbar mit einem primären Leberkarzinom vom cholangiozellulären Typ mit der Klassifikation: **G2; pT1; pNx; pMx; R0** (unter **Annahme, dass es sich um ein primäres Leberkarzinom handelt**)

(3/2011)

Ein Kontroll-CT etwa 3 Monate postoperativ zeigt die Ausbildung von Narbengewebe im ehemaligen Resektionsgebiet (*siehe Abbildung 20*).

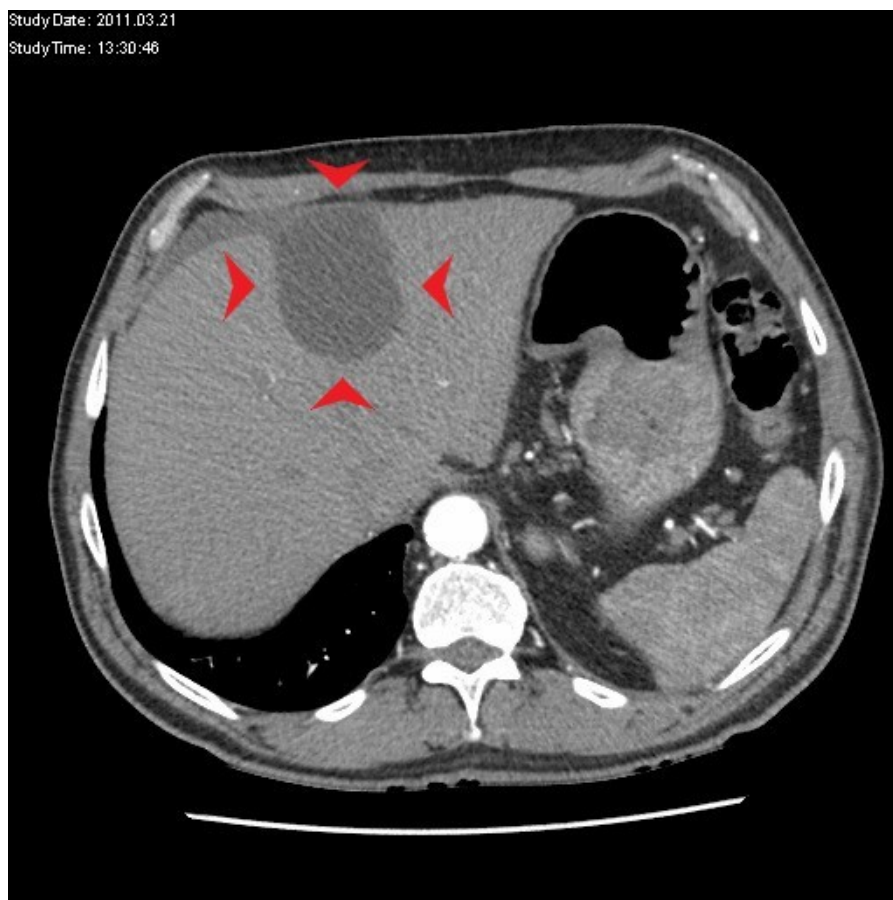


Abbildung 22: Kontroll-CT, etwa drei Monate postoperativ. 21. März 2011, LKH-Univ. Klinikum Graz

(12/2015)

PET-CT-Untersuchung mit F18-FDG i.v. bezüglich fraglichen Rezidiven im Segment IV, V und II der Leber: Es zeigt sich inhomogener Tracer-Uptake in der gesamten Leber, allerdings kein auffälliges Areal mit signifikanten Akzentuierungen intrahepatisch. Das Tracerverteilungsmuster im übrigen Ganzkörper ist unauffällig.

(9/2016)

Der Patient kommt zur Verlaufskontrolle, bei welcher folgende Untersuchungen durchgeführt werden: MRCP (Magnet-Resonanz-Cholangiopankreatikographie), MR der Leber und des Oberbauches.

Im MRT der Leber zeigt sich eine größenprogrediente, in den dynamischen Phasen flauere, hypervaskuläre Läsion subkapsulär im Segment 2 mit nun 1.3 cm Durchmesser (gegenüber der Voruntersuchung 1cm) (*siehe Abbildung 21*). Vom Vaskularisationsverhalten nicht typisch für ein CCC, jedoch als suspekt zu werten. Zusätzlich ist eine größenkonstante Läsion im ehemaligen Gallenblasenbett im Segment 5 und ein tendenziell größenregredientes 3.5x2 cm großes bekanntes postoperatives Serom am Resektionsrand zu sehen.

Die MRCP verbleibt, neben einer unveränderten 2mm kleinen Pankreaszyste an der Cauda, unauffällig.

Die Beurteilung der übrigen Oberbauchorgane ergab, bis auf ein atroph imponierendes Pankreasparenchym, keine Auffälligkeiten.



Abbildung 23: sichtbare, größenprogrediente Läsion im Segment II der Leber. 2. September 2016, LKH-Univ. Klinikum Graz

(10/2016)

Der Patient wird nach der viszeralchirurgischen- radiologischen Fallbesprechung zu Operation einberufen. Lage der Läsion: Segment II; 1.4cm im Durchmesser.

(10/2016)

Der Patient wird erneut aufgrund einer suspekten Leberläsion im Segment II stationär aufgenommen und ein präoperatives Thoraxröntgen durchgeführt. Das Röntgen zeigt eine verstärkte peribronchovaskuläre Lungengerüstzeichnung, einen geringen Zwerchfellhochstand links (bei luftdiestendiertem Magen sowie linker Flexur) und eine Aortensklerose bei ansonsten unauffälligem Befund. Zudem zeigt sich eine bereits knöchern konsolidierte Fraktur der 5. Und 6. Rippe rechtslateral.

Nach der Überprüfung der Narkosetauglichkeit folgen die atypische Segmentresektion im Segment II, sowie eine Darmadhäsiolyse. Der Tumor wird, nach intraoperativer sonographischer Überprüfung der Lage im Segment II, im Gesunden reseziert. Die Leber erscheint allerdings massiv geschädigt, mit bereits beginnender Zirrhosis Hepatis.

Histopathologisch kann vorerst, aufgrund des morphologischen und immunhistochemischen Bildes, nicht zwischen einem primären cholangiozellulären Karzinom der Leber oder einer Metastase eines Adenokarzinoms des Pankreas, der extrahepatischen Gallenwege oder der Gallenblase unterschieden werden.

Am 2. Postoperativen Tag wird ein erneutes Thoraxröntgen angefordert. Dabei zeigt sich, neben den Befunden des ersten Thoraxröntgens, ein neu aufgetretener pleurobasaler Erguss rechts, ein weitgehend unveränderter pleurobasaler Erguss links, sowie Dystelektasen beidseits lateral. Der postoperative stationäre Aufenthalt gestaltet sich jedoch komplikationslos, sodass der Patient am 8. Postoperativen Tag in zufriedenstellendem Allgemeinzustand in die häusliche Pflege entlassen werden kann und zur nächsten Labor- und CT-Kontrolle in 3 Monaten empfohlen wird.

(3/2017)

Der Patient wird vorstellig an der Kieferchirurgie aufgrund einer verdächtigen Läsion in der Regio 38 (Trigonum retromolare). Eine histologische Probe kam zum Ergebnis eines niedrig-differenzierten Plattenepithelkarzinoms. Noch am selbigen Tag werden eine PET- und eine CT-Untersuchung vollzogen. Die PET zeigt einen signifikant, fokal pathologisch gesteigerten Tracer-Uptake am linken Unterkiefer in der Regio 38, was auf einen malignen Prozess hinweist. Im Rahmen der PET-Untersuchung wird zudem kein pathologisches Speicherverhalten der Leber vermerkt.

Auf dem computertomographischen Bildmaterial ist eine umschriebene Osteolyse im Bereich des linken Unterkiefers (Regio 38) zu erkennen. In diesem Bereich findet sich auch eine kontrastmittelaufnehmende, kleine Weichteilformation mit einer Größe von 10x8mm, welche nach Betrachtung der CT-Bilder nicht weiter zuzuordnen ist.

Es sind keine pathologisch vergrößerte zervikale Lymphknoten abzugrenzen, aber es zeigen sich jedoch einzelne reaktive bis zu 8mm im Querdurchmesser erhaltende Lymphknoten, betont im Level III und IV beidseits.

(4/2017)

Nach Besprechung im Tumorboard wird der Patient für eine Operation empfohlen. (Unterkieferresection links mit supraomohyoidaler Neck-Dissection links und mikrovasikulärem Beckenkammtransplantat rechts).

(5/2017)

Durchführung Tumor-Resektion und der Neck-Dissection I-III links.

Die histopathologischen Befunde ergeben ein mittelgradig differenziertes, invasives Plattenepithelkarzinom mit deutlicher Knocheninfiltration im Trigonum retromolare links Regio 38; Tumorklassifikation **G2 pT4a N0 R0**. Alle Resektatränder sind tumorfrei.

Im Rahmen der Neck Dissection wurden 14 tumorfreie, reaktiv veränderte Lymphknoten entfernt.

Nach Besprechung im Tumorboard wird eine weitere postoperative Radiatio empfohlen.

(2/2018)

PET-CT-Untersuchung: Es zeigt sich ein fokal gesteigerter Tracer-Uptake tonsillär beidseits mit deutlicher linksseitiger Betonung, sowie ein fokal gesteigerter Tracer-Uptake ovaloid an das linke Os hyoideum angrenzend.

Langstreckig gesteigerter Tracer-Uptake in vereinzelt Dünndarmschlingen im Unterbauch mit rechtsseitiger Betonung, sowie im Colon descendens und im Colon sigmoideum. Das Tracer-Verteilungsmuster im übrigen Ganzkörper bleibt unauffällig.

(5/2018)

CT des Oberbauches mit Kontrastmittel: Es zeigt sich eine neu aufgetretene randständig hypervaskularisierte, zentral hypodense, rundliche Läsion mit einem Durchmesser von maximal 2cm im Bereich des Resektionsgebietes im Lebersegment IV (*siehe Abbildung 22 und 23*). Es besteht dringender Verdacht auf ein Lokalrezidiv oder einer Sekundärabsiedelung bei bekanntem CCC. Pathologisch vergrößerte retroperitoneale oder mesenteriale Lymphknoten sind nicht nachweisbar.

Im ehemaligen Resektionsbereich der Segmente IV/II zeigt sich ein gering größenrückläufiges Biliom. Ebenfalls zu sehen sind Leberparenchymverkalkungen im Segment VII.



Abbildung 24: Ansicht der Läsion in der Frontalebene, 14. Mai 2018, LKH-Univ. Klinikum Graz

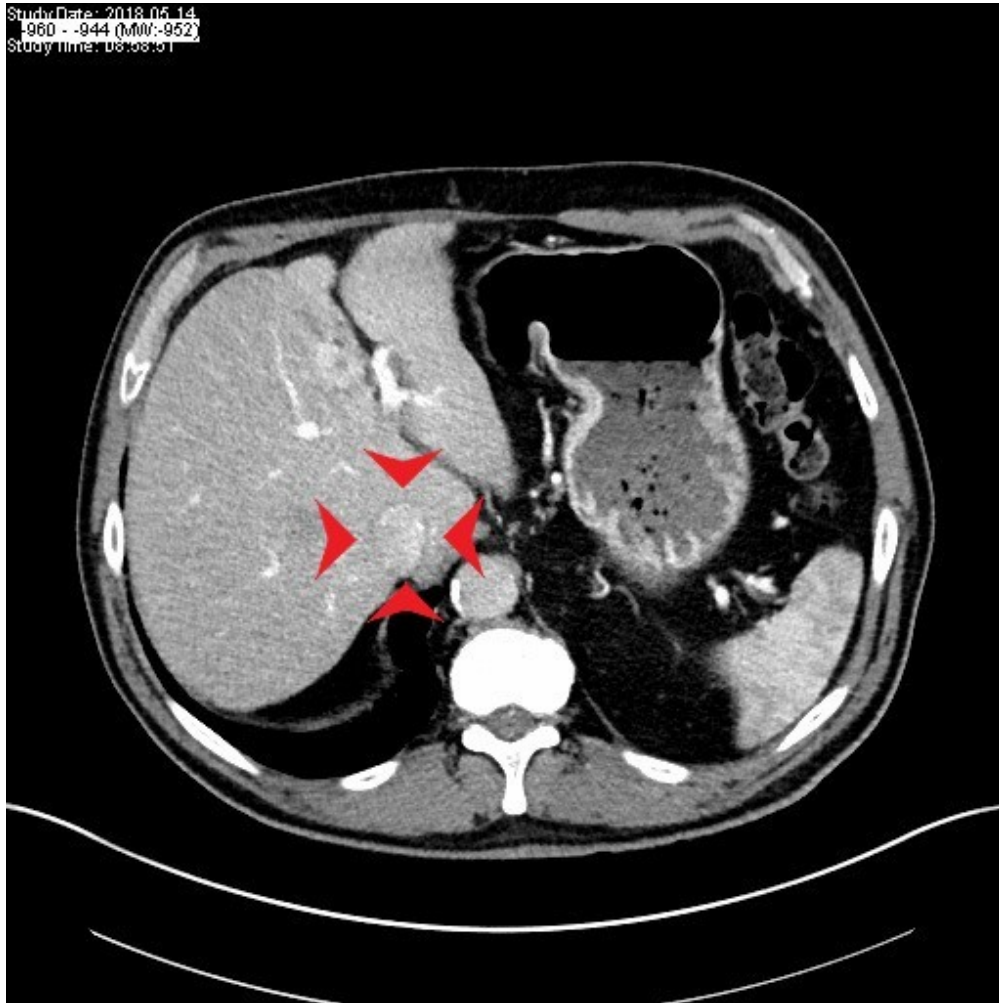


Abbildung 25: Transversale Ansicht der Läsion. 14. Mai 2018, LKH-Univ. Klinikum Graz

(5/2018)

Nach präoperativ durchgeführter Narkosetauglichkeitsuntersuchung erfolgt die Operation im Sinne einer zentralen Leberresektion, sowie einer Adhäsiolyse, Lavage, Drainage und einer Cholezystektomie. Im ersten Schritt wird die Gallenblase aus dem Gallenblasenbett herauspräpariert, weiters wird eine Lymphadenektomie des Ligamentum hepatoduodenale durchgeführt und als „Lig. Hepatoduoenale und Truncus Coeliacus“ zur histologischen Aufbereitung eingesandt. In der intraoperativen Sonographie zeigt sich zentral eine tumoröse Formation. Es werden folgend die Segmente **IV**, **IVb** und teilweise **V**, bis hinüber Richtung **IVa**, reseziert. Die Resektion erfolge nicht im Gesunden, sodass eine weite Nachresektion nötig ist. Desweiteren wird das Biliom nachreseziert.

Das Nachresektat ist nun tumorfrei und die Operation wird nach Einlage eines Drains, nach erfolgter Blutstillung und des schichtweisen Verschlusses der Bauchdecke, beendet.

Laut des histopathologischen Befundes handelt es sich um ein klinisches Rezidiv des bekannten Adenokarzinoms vom pankreato-biliären bzw. cholangiozellulären Typ (Tumorklassifikation **G2 rpT1a**). Die Nachresektion erfolgte allseits im Gesunden. Die im Rahmen der zentralen Leberresektion entfernte Gallenblase ist ebenso tumorfrei, zeigt jedoch entzündliche Infiltrate im Sinne einer geringgradig chronischen Cholezystitis. Der Ductus-Cysticus-Resektatrand ist tumorfrei.

Bei der histologischen Aufbereitung des Lig. Hepatoduodenale, in welcher drei Lymphknoten erkennbar sind, ist ebenso kein Tumorrest nachweisbar.

Der postoperative stationäre Aufenthalt gestaltet sich komplikationslos und der Patient kann, nach Entfernung der Drainage, im guten Allgemeinzustand am 9. postoperativen Tag in die häusliche Pflege entlassen werden.

(6/2018)

PET-CT-Untersuchung mit F18-FDG i.v.; Kontrastmittel i.v.: Der im Vorbefund (siehe unter 2/2018) beschriebene gesteigerte Tracer-Uptake tonsillär linksseitig ist deutlich rückläufig und der vorbeschriebene Tracer-Uptake des linken Os hyoideums ist nicht mehr nachweisbar.

Jedoch findet sich ein neu aufgetretener kleinfokaler, unscharf begrenzter Tracer Uptake randständig gelegen im Bereich des Resektionsgebietes im Lebersegment IV. Es besteht Verdacht auf ein Residuum (status post Resektion des cholangiozellulären Karzinoms 5/2018).

Desweiteren zeigt sich ein gesteigerter Tracer-Uptake entlang der Gallengänge, vereinbar mit einer chronischen Cholangitis, und wie im Vorbefund beschrieben ein unveränderter, langstreckiger Tracer-Uptake in den Dünndarmschlingen und dem Colonrahmen.

CT des Gesichtsschädels: CT-morphologisch findet sich kein eindeutiger Hinweis auf Rest-/ bzw. Rezidivtumor.

CT des Oberbauches: Zustand nach mehrfacher Lebersegmentresektion mit kompensatorischer Hypertrophie des Lobus caudatus. Zu sehen sind irreguläre Parenchymhypodensitäten im OP-Gebiet an der Resektionsfläche mit angrenzender Demaskierung, bei erster postoperativer Genese, teilweise jedoch suspekt und nicht in der Dignität zu beurteilen.

Die Oberbauchorgane sind sonst ohne wesentliche Auffälligkeiten.

(2/2019)

Der Patient erscheint ambulant an der klinischen Abteilung für Onkologie zu Kontrolluntersuchung.

Im mitgebrachten computertomographischen Bildmaterial (nativ, da Hyperthyreose) ist soweit kein Tumorrezidiv nachweisbar.

Die mitgebrachten Unterlagen zum PET-CT, bringen im Vergleich zu Voruntersuchung (siehe 6/2018), folgende Erkenntnisse:

- Der vorbekannte Tracer-Uptake der linken Tonsille ist wieder progredient, jedoch im zeitlichen Verlauf weiterhin eher als chronisch entzündlich reaktiver Prozess anzusehen.
- Der im Vorbefund beschriebene unscharf begrenzte Tracer-Uptake im Resektionsgebiet des IV. Lebersegmentes ist nicht mehr nachweisbar.
- Kein Hinweis auf chronische Cholangitis
- Im Übrigen unauffälliges Tracerverteilungsmuster im Ganzkörper.

In der durchgeführten Staginguntersuchung zeigt sich somit kein Hinweis auf ein Tumorrezidiv bzw. Metastasierung der Tumorerkrankung.

Die nächste Kontrolle wird in drei Monaten vereinbart. Inzwischen sollte die hyperthyreote Stoffwechsellage beim niedergelassenen Internisten abgeklärt und in Zukunft eine MR-Untersuchung der Leber vorgenommen werden.

III. Schlussfolgerung

Das intrahepatische cholangiozelluläre Karzinom ist das zweithäufigste primäre Karzinom der Leber und wird, trotz der stetigen Weiterentwicklung diagnostischer Methoden, meist im fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert. In dieser Situation sind eine intensive interdisziplinäre Zusammenarbeit und die Erstellung eines optimalen patientenspezifischen Therapiekonzeptes, unabdinglich. Für Patienten und Patientinnen mit lokal resektablem Befund bleibt die chirurgische Resektion nach wie vor die einzig kurative Therapie.

Der anschließende Fallbericht greift nochmals die Wichtigkeit der radikalen chirurgischen Maßnahmen in der Behandlung des intrahepatischen cholangiozellulären Karzinoms auf.

Bei diesem Patienten fanden in einem Zeitraum von knapp 8 Jahren bisher vier große Eingriffe statt, wobei drei davon ausgiebige Leberteileresektionen waren, welche Hochrisikoeingriffe mit relevanter perioperativer Morbidität und Mortalität darstellen. Trotzdem besteht derzeit die Hoffnung auf eine komplette Remission, welche ohne dem aggressiv-chirurgischen Vorgehen, der Zusammenarbeit unterschiedlicher klinischer Disziplinen, sowie der engmaschigen postoperativen Kontrollen, nicht möglich gewesen wäre.

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: <i>iCCC (intrahepatisch), pCCC (perihilär), dCCC (distal) aus „Classification, diagnosis, and management of cholangiocarcinoma“, Razumilava Nataliya et al. [3]</i>	8
Abbildung 2: <i>Verteilung der Inzidenzen des CCCs weltweit (Fälle/100 000/Jahr), aus „Cholangiocarcinoma: Epidemiology and risk factors“, Bragazzi Maria Consiglia et al. [10]</i>	9
Abbildung 3: <i>Todani-Klassifikation der Choledochuszysten; Typ I (fusiforme Dilatation des Ductus Choledochus), Typ II (Divertikel des Ductus Choledochus, Typ III (Choledochozele), Typ IVA (intrahepatische und extrahepatische Gallengangszysten), Typ IVB (extrahepatische Gallengangszysten), Typ V (Caroli-Syndrom; intrahepatische Gallengangszysten) aus „Management of Congenital Bile Duct Cysts“, Jean-Yves Mabrut et al. [24]</i>	13
Abbildung 4: <i>Darstellung und Nomenklatur des intrahepatischen Gallengangsystems nach Schmidt und Guttman aus „Leber und Gallenwege“, Denk Helmut et al., Springer-Verlag, 2013, Seite 31 [26]</i>	14
Abbildung 5: <i>Makroskopische Ansicht einer Mischform aus einem Mass-Forming-Typ und einem Periductal-Infiltrating-Typ aus „Pathology of intrahepatic cholangiocarcinoma“, Sandrine Vijgen et al. [27]</i>	15
Abbildung 6: <i>Makroskopische Ansicht eines intrahepatischen cholangiozellulären Karzinoms vom Mass-Forming-Type aus „Pathological classification of intrahepatic cholangiocarcinoma based on a new concept“, Yasuni Nakanuma et al. [28]</i>	16
Abbildung 7: <i>Makroskopische Ansicht eines intrahepatischen cholangiozellulären Karzinoms vom Periductal-Infiltrating-Typ, mit Expansion des Tumors entlang eines Gallenganges aus „Pathological classification of intrahepatic cholangiocarcinoma based on a new concept“, Yasuni Nakanuma et al. [28]</i>	16

Abbildung 8: Makroskopische Ansicht eines Karzinoms mit intraductalem Wachstum und dilatiertem Gallengang aus „Pathological classification of intrahepatic cholangiocarcinoma based on a new concept“, Yasuni Nakanuma et al. [28] 17

Abbildung 9: CT-Aufnahme eines iCCCs vom Mass-Forming-Typ in der venösen Phase. Wie in der arteriellen Phase zeigt sich eine Kontrastverstärkung am Rande des Tumors (große Pfeile). Zusätzlich ist eine Dilatation eines intrahepatischen Gallenganges im linken lateralen Segment der Leber zu sehen (kleine Pfeile). Aus „Imaging of intrahepatic and hilar cholangiocarcinoma“, B. I. Choi et al. [41] 22

Abbildung 10: Dynamisches CT-Bild eines intrahepatischen cholangiozellulären Karzinoms vom Mass-Forming-Typ in der arteriellen Phase. Auffallend ist die Kontrastverstärkung am Rande des Tumors. Zusätzlich ist eine leichte Hyperdensität im normalen Leberparenchym (schwarze Pfeile) und eine Kapselretraktion (weiße Pfeile) zu sehen. Aus „Imaging of intrahepatic and hilar cholangiocarcinoma“, B. I. Choi et al. [41] 23

Abbildung 11: A Im T1-gewichteten Bild erscheint der Tumor hypointens. B Im T2-gewichteten Bild erscheint der Tumor hyperintens. Die Grenzen des Tumors sowie Dilatationen sind besser beurteilbar. Aus „Imaging of intrahepatic and hilar cholangiocarcinoma“ B. I. Choi et al. [41] 24

Abbildung 12: A T1-gewichtetes MRT-Bild zeigt eine unregelmäßige begrenzte Masse im rechten Leberlappen. B Nach der Verabreichung des Kontrastmittels erscheint eine randständige Verstärkung des Kontrastes. C Progrediente zentrale Füllung des Tumors mit Kontrastmittel. D Vollständige zentrale Füllung des Tumors mit Kontrastmittel in der Spätphase (ca. eine Stunde nach Verabreichung des Kontrastmittels). Aus „Imaging of intrahepatic and hilar cholangiocarcinoma“ B. I. Choi et al. [41] 24

Abbildung 13: T2-gewichtetes Bild eines iCCCs vom PI-Typ. Dieses Bild zeigt einen dilatierten, peripheren Gallengang, welcher von einer leicht hyperintensiven Läsion umschlossen wird. Aus „Varying Appearances of Cholangio-carcinoma: Radiologic Pathologic Correlation“, Yong Eun Chung et al. [47] 25

Abbildung 14: Dieses CT-Bild zeigt einen dilatierten Gallengang ausgefüllt mit weichteilartigem Gewebe. Aus „Varying Appearances of Cholangio-carcinoma: Radiologic Pathologic Correlation“, Yong Eun Chung et al. [47]	26
Abbildung 15: Makroskopische Ansicht des intraductal wachsenden iCCCs aus Abbildung 14. Aus „Varying Appearances of Cholangio-carcinoma: Radiologic Pathologic Correlation“, Yong Eun Chung et al. [47].....	26
Abbildung 16: Darstellung der Gallengänge mittels MRCP. Dieses Verfahren bietet eine äußerst präzise Ansicht der Gallengänge. Aus „Role of MRCP in Differentiation of Benign and Malignant Causes of Biliary Obstruction“, Meena Suthar et al. [49].....	27
Abbildung 17: Therapiealgorithmus bei intrahepatischen cholangiozellulären Karzinom, aus „NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology – Hepatobiliary Cancers“ von Al B. Benson et al. [60]	31
Abbildung 18: Anwendung der PDT bei maligner Gallengangsstriktion. Aus „Endoscopic and Photodynamic Therapy of Cholangiocarcinoma“, Benjamin Meier ad Karel Caca [89]	40
Abbildung 19: Radiofrequenzsonde mit ausgefahrenem Endstück sorgt für eine bessere Verteilung des Stromes und führt zu einer sphärischen Hyperthermiezone. Aus „Leberchirurgie und Chirurgie der portalen Hypertonie“, Urban & Fischer in Elsevier [65]	40
Abbildung 20: Übersicht einiger molekularer Angriffspunkte in CCAs und den dazugehörigen inhibierenden Therapeutika, aus „Targeted Therapies in Cholangiocarcinoma: Emerging Evidence from Clinical Trials“ von Simile, M.M., et al. [107]	45
Abbildung 21: CT-Aufnahme vom 30.9.2010, welche die verdächtige Läsion zeigt 30. September 2010, LKH-Univ. Klinikum Graz.....	48

Abbildung 22: Kontroll-CT, etwa drei Monate postoperativ. 21. März 2011, LKH-Univ. Klinikum Graz 50

Abbildung 23: sichtbare, größenprogrediente Läsion im..... 51

Abbildung 24: Ansicht der Läsion in der Frontalebene, 14. Mai 2018, 54

Abbildung 25: Transversale Ansicht der Läsion. 14. Mai 2018, LKH-Univ. Klinikum Graz 55

Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1: Traditionelle histologische Klassifikation des intrahepatischen cholangiozellulären Karzinoms [27].....</i>	18
<i>Tabelle 2: Neue Klassifikationen des iCCCs nach Sempoux et al. und Komuta et al [29, 30].....</i>	18
<i>Tabelle 3: Unterschiede beider Editionen des AJCC Cancer Staging Manuals bezüglich des Stagings bei intrahepatischen cholangiozellulären Karzinom. Aus „Intrahepatic cholangiocarcinoma: the AJCC/UICC 8th edition updates“, Andrew J. Lee et al. [59]....</i>	30
<i>Tabelle 4: Laufende klinische Studien zur Behandlung fortgeschrittener CCAs, aus „Targeted Therapies in Cholangiocarcinoma: Emerging Evidence from Clinical Trials“ von Simile, M.M., et al. [107].....</i>	46

Literaturverzeichnis

1. Pellino, A., et al., *Precision medicine in cholangiocarcinoma*. *Transl Gastroenterol Hepatol*, 2018. **3**: p. 40.
2. Lurje, G., et al., *[Intrahepatic cholangiocarcinoma - current perspectives and treatment algorithm]*. *Chirurg*, 2018. **89**(11): p. 858-864.
3. Razumilava, N. and G.J. Gores, *Classification, diagnosis, and management of cholangiocarcinoma*. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2013. **11**(1): p. 13-21 e1; quiz e3-4.
4. DeOliveira, M.L., et al., *Cholangiocarcinoma: thirty-one-year experience with 564 patients at a single institution*. *Ann Surg*, 2007. **245**(5): p. 755-62.
5. Wang, K., et al., *Surgical options for intrahepatic cholangiocarcinoma*. *Hepatobiliary Surg Nutr*, 2017. **6**(2): p. 79-90.
6. Braconi, C. and T. Patel, *Cholangiocarcinoma: new insights into disease pathogenesis and biology*. *Infect Dis Clin North Am*, 2010. **24**(4): p. 871-84, vii.
7. Beal, E.W., et al., *Cohort contributions to trends in the incidence and mortality of intrahepatic cholangiocarcinoma*. *Hepatobiliary Surg Nutr*, 2018. **7**(4): p. 270-276.
8. Shin, H.R., et al., *Comparison of incidence of intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma--focus on East and South-Eastern Asia*. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2010. **11**(5): p. 1159-66.
9. Shaib, Y. and H.B. El-Serag, *The epidemiology of cholangiocarcinoma*. *Semin Liver Dis*, 2004. **24**(2): p. 115-25.
10. Bragazzi, M.C., et al., *Cholangiocarcinoma: Epidemiology and risk factors*. *Translational Gastrointestinal Cancer*, 2011. **1**(1): p. 21-32.
11. Patel, T., *New insights into the molecular pathogenesis of intrahepatic cholangiocarcinoma*. *J Gastroenterol*, 2014. **49**(2): p. 165-72.
12. Nakanuma, Y., et al., *Anatomic and molecular pathology of intrahepatic cholangiocarcinoma*. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*, 2003. **10**(4): p. 265-81.
13. Massarweh, N.N. and H.B. El-Serag, *Epidemiology of Hepatocellular Carcinoma and Intrahepatic Cholangiocarcinoma*. *Cancer Control*, 2017. **24**(3): p. 1073274817729245.
14. Petrick, J.L., et al., *Body Mass Index, Diabetes and Intrahepatic Cholangiocarcinoma Risk: The Liver Cancer Pooling Project and Meta-analysis*. *Am J Gastroenterol*, 2018.
15. Lindor, K.D., *Characteristics of primary sclerosing cholangitis in the USA*. *Hepatol Res*, 2007. **37 Suppl 3**: p. S474-7.

16. Zhou, Y., et al., *Hepatitis viruses infection and risk of intrahepatic cholangiocarcinoma: evidence from a meta-analysis*. BMC Cancer, 2012. **12**: p. 289.
17. Luh, F., et al., *Intrahepatic cholangiocarcinoma and hepatitis: case study and literature review*. Anticancer Res, 2009. **29**(8): p. 3239-43.
18. Wang WL, G.G., Hu M, *Expression and significance of HBV genes and their antigens in human primary intrahepatic cholangiocarcinoma*. World J Gastroenterol, 1998 Oct: p. 392-396.
19. Kuroki, T., Y. Tajima, and T. Kanematsu, *Hepatosolithiasis and intrahepatic cholangiocarcinoma: carcinogenesis based on molecular mechanisms*. J Hepatobiliary Pancreat Surg, 2005. **12**(6): p. 463-6.
20. Xiao, J., et al., *Role of surgical treatment for hepatolithiasis-associated intrahepatic cholangiocarcinoma: A retrospective study in a single institution*. J Cancer Res Ther, 2017. **13**(5): p. 756-760.
21. Petrick, J.L., et al., *Tobacco, alcohol use and risk of hepatocellular carcinoma and intrahepatic cholangiocarcinoma: The Liver Cancer Pooling Project*. Br J Cancer, 2018. **118**(7): p. 1005-1012.
22. Petrick, J.L., et al., *Risk factors for intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma in the United States: A population-based study in SEER-Medicare*. PLoS One, 2017. **12**(10): p. e0186643.
23. Palmer, W.C. and T. Patel, *Are common factors involved in the pathogenesis of primary liver cancers? A meta-analysis of risk factors for intrahepatic cholangiocarcinoma*. J Hepatol, 2012. **57**(1): p. 69-76.
24. Mabrut, J.Y., et al., *Management of congenital bile duct cysts*. Dig Surg, 2010. **27**(1): p. 12-8.
25. Blechacz, B. and G.J. Gores, *Cholangiocarcinoma: advances in pathogenesis, diagnosis, and treatment*. Hepatology, 2008. **48**(1): p. 308-21.
26. Denk, H., et al., *Leber und Gallenwege*. 2013: Springer Berlin Heidelberg.
27. Vijgen, S., B. Terris, and L. Rubbia-Brandt, *Pathology of intrahepatic cholangiocarcinoma*. Hepatobiliary Surg Nutr, 2017. **6**(1): p. 22-34.
28. Nakanuma, Y., et al., *Pathological classification of intrahepatic cholangiocarcinoma based on a new concept*. World J Hepatol, 2010. **2**(12): p. 419-27.
29. Sempoux, C., et al., *Intrahepatic cholangiocarcinoma: new insights in pathology*. Semin Liver Dis, 2011. **31**(1): p. 49-60.
30. Komuta, M., et al., *Histological diversity in cholangiocellular carcinoma reflects the different cholangiocyte phenotypes*. Hepatology, 2012. **55**(6): p. 1876-88.

31. Sasaki, A., et al., *Intrahepatic peripheral cholangiocarcinoma: mode of spread and choice of surgical treatment*. Br J Surg, 1998. **85**(9): p. 1206-9.
32. Seo, N., D.Y. Kim, and J.Y. Choi, *Cross-Sectional Imaging of Intrahepatic Cholangiocarcinoma: Development, Growth, Spread, and Prognosis*. AJR Am J Roentgenol, 2017. **209**(2): p. W64-W75.
33. Yang, J. and L.N. Yan, *Current status of intrahepatic cholangiocarcinoma*. World J Gastroenterol, 2008. **14**(41): p. 6289-97.
34. Zhang, H., et al., *Intrahepatic cholangiocarcinoma: Epidemiology, risk factors, diagnosis and surgical management*. Cancer Lett, 2016. **379**(2): p. 198-205.
35. Patel, T., *Cholangiocarcinoma--controversies and challenges*. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2011. **8**(4): p. 189-200.
36. Tasch, J.J. and N. Dube, *An Unusual Presentation of Advanced Intrahepatic Cholangiocarcinoma: When Biopsy Results Fail*. Am J Case Rep, 2018. **19**: p. 35-40.
37. Sungkasubun, P., et al., *Ultrasound screening for cholangiocarcinoma could detect premalignant lesions and early-stage diseases with survival benefits: a population-based prospective study of 4,225 subjects in an endemic area*. BMC Cancer, 2016. **16**: p. 346.
38. Lozada, M.E., R. Chaiteerakij, and L.R. Roberts, *Screening for hepatocellular carcinoma and cholangiocarcinoma: Can biomarkers replace imaging?* Curr Hepatol Rep, 2015. **14**(2): p. 128-138.
39. Haga, H. and T. Patel, *Molecular diagnosis of intrahepatic cholangiocarcinoma*. J Hepatobiliary Pancreat Sci, 2015. **22**(2): p. 114-23.
40. Zhang, Y., et al., *Intrahepatic peripheral cholangiocarcinoma: comparison of dynamic CT and dynamic MRI*. J Comput Assist Tomogr, 1999. **23**(5): p. 670-7.
41. Choi, B.I., J.M. Lee, and J.K. Han, *Imaging of intrahepatic and hilar cholangiocarcinoma*. Abdom Imaging, 2004. **29**(5): p. 548-57.
42. Han, J.K., et al., *Cholangiocarcinoma: pictorial essay of CT and cholangiographic findings*. Radiographics, 2002. **22**(1): p. 173-87.
43. Kim, S.A., et al., *Intrahepatic mass-forming cholangiocarcinomas: enhancement patterns at multiphasic CT, with special emphasis on arterial enhancement pattern--correlation with clinicopathologic findings*. Radiology, 2011. **260**(1): p. 148-57.
44. Sano, S., et al., *The Radiological Differentiation of Hypervascular Intrahepatic Cholangiocarcinoma from Hepatocellular Carcinoma with a Focus on the CT Value on Multi-phase Enhanced CT*. Anticancer Res, 2018. **38**(9): p. 5505-5512.
45. Oliveira, I.S., et al., *Cholangiocarcinoma: classification, diagnosis, staging, imaging features, and management*. Abdom Radiol (NY), 2017. **42**(6): p. 1637-1649.

46. Olthof, S.C., et al., *Imaging of Cholangiocarcinoma*. *Visc Med*, 2016. **32**(6): p. 402-410.
47. Chung, Y.E., et al., *Varying appearances of cholangiocarcinoma: radiologic-pathologic correlation*. *Radiographics*, 2009. **29**(3): p. 683-700.
48. Fabrega-Foster, K., et al., *Multimodality imaging of intrahepatic cholangiocarcinoma*. *Hepatobiliary Surg Nutr*, 2017. **6**(2): p. 67-78.
49. Suthar, M., et al., *Role of MRCP in Differentiation of Benign and Malignant Causes of Biliary Obstruction*. *J Clin Diagn Res*, 2015. **9**(11): p. TC08-12.
50. Petrowsky, H., et al., *Impact of integrated positron emission tomography and computed tomography on staging and management of gallbladder cancer and cholangiocarcinoma*. *J Hepatol*, 2006. **45**(1): p. 43-50.
51. Seo, S., et al., *Fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography predicts lymph node metastasis, P-glycoprotein expression, and recurrence after resection in mass-forming intrahepatic cholangiocarcinoma*. *Surgery*, 2008. **143**(6): p. 769-77.
52. Blechacz, B., et al., *Clinical diagnosis and staging of cholangiocarcinoma*. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2011. **8**(9): p. 512-22.
53. Patel, A.H., et al., *The utility of CA 19-9 in the diagnoses of cholangiocarcinoma in patients without primary sclerosing cholangitis*. *Am J Gastroenterol*, 2000. **95**(1): p. 204-7.
54. Ikeura, T., et al., *Intrahepatic cholangiocarcinoma diagnosed via endoscopic retrograde cholangiopancreatography with a short double-balloon enteroscope*. *World J Gastroenterol*, 2013. **19**(27): p. 4427-31.
55. Chang, S., et al., *Needle tract implantation after sonographically guided percutaneous biopsy of hepatocellular carcinoma: evaluation of doubling time, frequency, and features on CT*. *AJR Am J Roentgenol*, 2005. **185**(2): p. 400-5.
56. Piccinino, F., et al., *Complications following percutaneous liver biopsy. A multicentre retrospective study on 68,276 biopsies*. *J Hepatol*, 1986. **2**(2): p. 165-73.
57. Burkhart, R.A. and T.M. Pawlik, *Staging and Prognostic Models for Hepatocellular Carcinoma and Intrahepatic Cholangiocarcinoma*. *Cancer Control*, 2017. **24**(3): p. 1073274817729235.
58. Amin, M.B., et al., *The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging*. *CA Cancer J Clin*, 2017. **67**(2): p. 93-99.
59. Lee, A.J. and Y.S. Chun, *Intrahepatic cholangiocarcinoma: the AJCC/UICC 8th edition updates*. *Chin Clin Oncol*, 2018. **7**(5): p. 52.
60. al., A.B.B.e., *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology – Hepatobiliary Cancers*. August 2019.

61. Bridgewater, J., et al., *Guidelines for the diagnosis and management of intrahepatic cholangiocarcinoma*. J Hepatol, 2014. **60**(6): p. 1268-89.
62. Nathan, H., et al., *A proposed staging system for intrahepatic cholangiocarcinoma*. Ann Surg Oncol, 2009. **16**(1): p. 14-22.
63. Ercolani, G., et al., *Intrahepatic cholangiocarcinoma: primary liver resection and aggressive multimodal treatment of recurrence significantly prolong survival*. Ann Surg, 2010. **252**(1): p. 107-14.
64. Spolverato, G., et al., *Management and Outcomes of Patients with Recurrent Intrahepatic Cholangiocarcinoma Following Previous Curative-Intent Surgical Resection*. Ann Surg Oncol, 2016. **23**(1): p. 235-43.
65. *Leberchirurgie und Chirurgie der portalen Hypertonie*. 2007: München [u.a.], : Urban & Fischer in Elsevier, 2007.
66. Kishi, Y., et al., *Three hundred and one consecutive extended right hepatectomies: evaluation of outcome based on systematic liver volumetry*. Ann Surg, 2009. **250**(4): p. 540-8.
67. *Zentralblatt für Chirurgie - Zeitschrift für Allgemeine, Viszeral-, Thorax- und Gefäßchirurgie 2018; 143(01) 7 - 10.pdf*>. Zentralblatt für Chirurgie, 2018.
68. Higuchi, R. and M. Yamamoto, *Indications for portal vein embolization in perihilar cholangiocarcinoma*. J Hepatobiliary Pancreat Sci, 2014. **21**(8): p. 542-9.
69. Madoff, D.C., et al., *Transhepatic ipsilateral right portal vein embolization extended to segment IV: improving hypertrophy and resection outcomes with spherical particles and coils*. J Vasc Interv Radiol, 2005. **16**(2 Pt 1): p. 215-25.
70. Li, J., et al., *Associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy: From technical evolution to oncological benefit*. World J Gastrointest Surg, 2016. **8**(2): p. 124-33.
71. Gall, T.M., et al., *Radio-frequency-assisted Liver Partition with Portal vein ligation (RALPP) for liver regeneration*. Ann Surg, 2015. **261**(2): p. e45-6.
72. Gringeri, E., et al., *Laparoscopic microwave ablation and portal vein ligation for staged hepatectomy (LAPS): a minimally invasive first-step approach*. Ann Surg, 2015. **261**(2): p. e42-3.
73. Choi, S.H. and J. Seong, *Stereotactic Body Radiotherapy: Does It Have a Role in Management of Hepatocellular Carcinoma?* Yonsei Med J, 2018. **59**(8): p. 912-922.
74. Venkat, P.S., S.E. Hoffe, and J.M. Frakes, *Stereotactic Body Radiation Therapy for Hepatocellular Carcinoma and Intrahepatic Cholangiocarcinoma*. Cancer Control, 2017. **24**(3): p. 1073274817729259.
75. Lee, J., et al., *Efficacy of stereotactic body radiotherapy for unresectable or recurrent cholangiocarcinoma: a meta-analysis and systematic review*. Strahlenther Onkol, 2019. **195**(2): p. 93-102.

76. Gkika, E., et al., *Stereotactic body radiotherapy (SBRT) for locally advanced intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma*. BMC Cancer, 2017. **17**(1): p. 781.
77. Sandler, K.A., et al., *Stereotactic body radiotherapy (SBRT) for locally advanced extrahepatic and intrahepatic cholangiocarcinoma*. Adv Radiat Oncol, 2016. **1**(4): p. 237-243.
78. Shen, Z.T., et al., *Clinical outcomes and prognostic factors of stereotactic body radiation therapy for intrahepatic cholangiocarcinoma*. Oncotarget, 2017. **8**(55): p. 93541-93550.
79. Filippi, L., et al., *Yttrium-90 resin microspheres and their use in the treatment of intrahepatic cholangiocarcinoma*. Future Oncol, 2018. **14**(9): p. 809-818.
80. Mosconi, C., et al., *Yttrium-90 microsphere radioembolization in unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma*. Future Oncol, 2017. **13**(15): p. 1301-1310.
81. Kennedy, A., et al., *Recommendations for radioembolization of hepatic malignancies using yttrium-90 microsphere brachytherapy: a consensus panel report from the radioembolization brachytherapy oncology consortium*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2007. **68**(1): p. 13-23.
82. Jakobs, T.F., et al., *[Therapy response of liver tumors after selective internal radiation therapy]*. Radiologe, 2008. **48**(9): p. 839-49.
83. Kiszkaa, J. and B. Karczmarek-Borowska, *Radioembolization treatment for liver metastases*. Contemp Oncol (Pozn), 2017. **21**(4): p. 274-278.
84. Al-Adra, D.P., et al., *Treatment of unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma with yttrium-90 radioembolization: a systematic review and pooled analysis*. Eur J Surg Oncol, 2015. **41**(1): p. 120-7.
85. Valle, J., et al., *Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer*. N Engl J Med, 2010. **362**(14): p. 1273-81.
86. Zechlinski, J.J. and W.S. Rilling, *Transarterial therapies for the treatment of intrahepatic cholangiocarcinoma*. Semin Intervent Radiol, 2013. **30**(1): p. 21-7.
87. Savic, L.J., J. Chapiro, and J.H. Geschwind, *Intra-arterial embolotherapy for intrahepatic cholangiocarcinoma: update and future prospects*. Hepatobiliary Surg Nutr, 2017. **6**(1): p. 7-21.
88. Currie, B.M. and M.C. Soulen, *Decision Making: Intra-arterial Therapies for Cholangiocarcinoma-TACE and TARE*. Semin Intervent Radiol, 2017. **34**(2): p. 92-100.
89. Meier, B. and K. Caca, *Endoscopic and Photodynamic Therapy of Cholangiocarcinoma*. Visc Med, 2016. **32**(6): p. 411-413.
90. Leggett, C.L., et al., *Photodynamic therapy for unresectable cholangiocarcinoma: a comparative effectiveness systematic review and meta-analyses*. Photodiagnosis Photodyn Ther, 2012. **9**(3): p. 189-95.

91. Lu, Y., et al., *Efficacy and safety of photodynamic therapy for unresectable cholangiocarcinoma: A meta-analysis*. Clin Res Hepatol Gastroenterol, 2015. **39**(6): p. 718-24.
92. Buerlein, R.C.D. and A.Y. Wang, *Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography-Guided Ablation for Cholangiocarcinoma*. Gastrointest Endosc Clin N Am, 2019. **29**(2): p. 351-367.
93. Wentrup, R., et al., *Photodynamic Therapy Plus Chemotherapy Compared with Photodynamic Therapy Alone in Hilar Nonresectable Cholangiocarcinoma*. Gut Liver, 2016. **10**(3): p. 470-5.
94. Lee, H.H., M.G. Choi, and T. Hasan, *Application of photodynamic therapy in gastrointestinal disorders: an outdated or re-emerging technique?* Korean J Intern Med, 2017. **32**(1): p. 1-10.
95. Committee, A.T., et al., *Radiofrequency ablation devices*. VideoGIE, 2017. **2**(10): p. 252-259.
96. Carrafiello, G., et al., *Radiofrequency ablation of intrahepatic cholangiocarcinoma: preliminary experience*. Cardiovasc Intervent Radiol, 2010. **33**(4): p. 835-9.
97. Chiou, Y.Y., et al., *Percutaneous ultrasound-guided radiofrequency ablation of intrahepatic cholangiocarcinoma*. Kaohsiung J Med Sci, 2005. **21**(7): p. 304-9.
98. Kim, J.H., et al., *Radiofrequency ablation for the treatment of primary intrahepatic cholangiocarcinoma*. AJR Am J Roentgenol, 2011. **196**(2): p. W205-9.
99. Bale, R., et al., *[Stereotactic Radiofrequency Ablation (SRFA) of intrahepatic cholangiocellular carcinomas: a minimal invasive alternative to liver resection]*. Wien Med Wochenschr, 2013. **163**(5-6): p. 128-31.
100. Haidu, M., et al., *Stereotactic radiofrequency ablation of unresectable intrahepatic cholangiocarcinomas: a retrospective study*. Cardiovasc Intervent Radiol, 2012. **35**(5): p. 1074-82.
101. Vogl, T.J., et al., *Microwave Ablation (MWA): Basics, Technique and Results in Primary and Metastatic Liver Neoplasms - Review Article*. Rofo, 2017. **189**(11): p. 1055-1066.
102. Zhang, K., et al., *Clinical and survival outcomes of percutaneous microwave ablation for intrahepatic cholangiocarcinoma*. Int J Hyperthermia, 2018. **34**(3): p. 292-297.
103. Sun, Y., et al., *Comparison of temperature curve and ablation zone between 915- and 2450-MHz cooled-shaft microwave antenna: results in ex vivo porcine livers*. Eur J Radiol, 2012. **81**(3): p. 553-7.
104. Bupathi, M., D.H. Ahn, and T. Bekaii-Saab, *Therapeutic options for intrahepatic cholangiocarcinoma*. Hepatobiliary Surg Nutr, 2017. **6**(2): p. 91-100.

105. Chun, Y.S. and M. Javle, *Systemic and Adjuvant Therapies for Intrahepatic Cholangiocarcinoma*. *Cancer Control*, 2017. **24**(3): p. 1073274817729241.
106. Morizane, C., et al., *New developments in systemic therapy for advanced biliary tract cancer*. *Jpn J Clin Oncol*, 2018. **48**(8): p. 703-711.
107. Simile, M.M., et al., *Targeted Therapies in Cholangiocarcinoma: Emerging Evidence from Clinical Trials*. *Medicina (Kaunas)*, 2019. **55**(2).

Abkürzungsverzeichnis

AFP	Alpha-Fetoprotein
AJCC	American Joint Committee on Cancer
ALPPS	Associating Liver Partition and Portal Vein Ligation
CA	Carbohydrate-Antigen
CCA	Cholangiocellular Carcinoma
CEA	Carcinoembryonales Antigen
CT	Computertomographie
CYFRA	Cytokeratin-Fragment
dCCC	distales cholangiozelluläres Karzinom
EASL	European Association for the Study of the Liver
EBRT	External Body Radiation Therapy
eCCC	extrahepatisches cholangiozelluläres Karzinom
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EGFR	epidermal growth factor receptor
ERCP	endoskopische retrograde Cholangiopankreatikographie
F18-FDG	18F-Fluorodesoxyglucose
FLR/TLV	future liver remnant/total liver volume
GLUT1	Glukosetransporter-1
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCC	hepatozelluläres Karzinom
HCV	Hepatitis-C-Virus
HICCC	hypervaskularisiertes intrahepatisches cholangiozelluläres Karzinom
iCCC	intrahepatisches cholangiozelluläres Karzinom
IG	intraductal growth
MF	mass forming
MRCP	Magnet-Resonanz-Cholangiopankreatikographie
MRT	Magnet-Resonanz-Tomographie
MWA	Mikrowellenablation
OS	overall survival
pCCC	perihiläres cholangiozelluläres Karzinom

PDT	Photodynamische Therapie
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PI	periductal infiltrating
PSC	Primär sklerosierende Cholangitis
RFA	Radiofrequenzablation
RILD	Radiation-Induced Liver Disease
SBRT	Stereotactic Body Radiation Therapy
SIRT	selektive interne Radiotherapie
SRFA	stereotaktische Radiofrequenzablation
TACE	transarterielle Chemoembolisation
TNM	Tumor, Nodus, Metastasen
VEGF	vascular endothelial growth factor
VEGFR	vascular endothelial growth factor receptor