

Aus der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Retrospektive Analyse potentiell prädiktiver Marker in Bezug  
auf das Überleben nach chirurgischer Therapie des  
intrahepatischen Cholangiokarzinoms

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Tobias Neuwirth

aus Ludwigsburg

Datum der Promotion: 16.06.2018

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>EINLEITUNG</b> .....	<b>8</b>
1.1	Begriffsbestimmung, Definition und Klassifikation.....	8
1.2	Epidemiologie.....	11
1.3	Risikofaktoren .....	13
1.4	Pathogenese und Pathologie.....	14
1.5	Klinisches Bild und Diagnose.....	16
1.6	Therapie .....	18
1.6.1	Resektion.....	18
1.6.2	Transplantation .....	21
1.6.3	Palliative Therapie.....	21
1.7	Klassifikation der Tumorstadien.....	23
1.7.1	Intrahepatische Cholangiokarzinome.....	23
1.8	Prognose und Überleben .....	25
1.9	Zielsetzung .....	25
<b>2</b>	<b>MATERIAL UND METHODEN</b> .....	<b>26</b>
2.1	Patienten.....	26
2.2	Datenerhebung.....	26
2.3	Definitionen .....	28
2.3.1	Pathologie.....	28
2.3.2	Überlebenszeiten .....	28
2.3.3	Lost to Follow-up.....	28
2.4	Statistik.....	29
<b>3</b>	<b>ERGEBNISSE</b> .....	<b>30</b>

<b>3.1</b>	<b>Patientenkollektiv .....</b>	<b>30</b>
<b>3.2</b>	<b>Operativer Eingriff .....</b>	<b>31</b>
3.2.1	Operationsdauer .....	31
3.2.2	Art des Eingriffes .....	31
3.2.3	Nachbehandlung (Dauer stationärer Aufenthalt) .....	31
3.2.4	Lokalisation .....	32
3.2.5	Postoperative Komplikationen .....	32
<b>3.3</b>	<b>Überleben .....</b>	<b>33</b>
<b>3.4</b>	<b>Potentielle Prognosefaktoren (Überleben) .....</b>	<b>34</b>
3.4.1	Alter .....	34
3.4.2	Tumorstadium nach TNM-Klassifikation .....	36
3.4.3	Lymphknotenstatus nach TNM-System .....	38
3.4.4	Grading .....	40
3.4.5	Lymphangiosis Carcinomatosa .....	42
3.4.6	Perineuralscheiden-Infiltration .....	44
3.4.7	Vaskuläre Infiltration .....	46
3.4.8	Tumorgröße .....	48
3.4.9	CA19-9 .....	50
3.4.10	Radikalität (R0/R1-Resektion) .....	52
3.4.11	Univariate Analyse der untersuchten Faktoren .....	54
3.4.12	Multivariate Analyse .....	56
<b>4</b>	<b>DISKUSSION .....</b>	<b>57</b>
<b>4.1</b>	<b>Allgemeine Vorbemerkungen .....</b>	<b>57</b>
<b>4.2</b>	<b>Patientenkollektiv .....</b>	<b>57</b>
<b>4.3</b>	<b>Überleben .....</b>	<b>58</b>
<b>4.4</b>	<b>Präoperative Prognosefaktoren für das Überleben .....</b>	<b>59</b>
<b>4.5</b>	<b>TNM-Klassifikation als Prognosefaktor .....</b>	<b>61</b>

4.6	Radikalität.....	64
4.7	Multivariate Analyse.....	65
4.8	Schlussfolgerung und Ausblick .....	66
5	LITERATURVERZEICHNIS.....	70
6	EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG .....	77
7	LEBENS LAUF .....	78
8	DANKSAGUNG.....	79

## **Abstract:**

### **Einleitung:**

Trotz großer Fortschritte im Management von Patienten mit intrahepatischem Cholangiokarzinom (IHC) ist die Prognose oftmals schlecht. Dennoch konnte in zahlreichen Studien gezeigt werden, dass ein Langzeitüberleben grundsätzlich möglich ist. Die Identifizierung von Hochrisiko-Patienten oder Patienten mit günstiger Prognose anhand valider prognostischer Marker ist daher von großer Bedeutung.

### **Material und Methoden:**

Von September 1991 bis März 2010 wurden 195 Patienten, die aufgrund eines IHC in kurativer Absicht operiert wurden, in die Studie eingeschlossen. Neben den histopathologischen Parametern wurden auch klinische Daten und perioperative Details in einer prospektiven Datenbank erfasst und der Einfluss der einzelnen Parameter auf das Patientenüberleben analysiert.

### **Ergebnisse:**

Das mediane Alter der Patienten am Operationstag lag bei 63 Jahren (24-83). Es zeigte sich, dass etwa zwei Drittel eine fortgeschrittenere T-Kategorie aufwiesen (T3: 53,8 %; T4: 11,8 %). Dennoch konnte bei 57,2 % der Patienten eine R0-Resektion erreicht werden.

Die postoperative Mortalität des gesamten Kollektivs betrug 5,6 %. Das mediane Überleben in der Gesamtgruppe lag bei 18,0 Monaten (0,2-221).

In der univariaten Überlebensanalyse zeigte sich ein signifikant prognostischer Wert für folgende Parameter: T-Kategorie, LK-Status, Lymphangiosis carcinomatosa (LC), PNS-Infiltration, CA19-9 (Cut-off-Wert 100/U/ml) und R-Status (R0/R1).

Weitere Faktoren mit negativem Einfluss auf das Überleben waren: LK-Status (N1 vs. N0: 11 vs. 29 Monate;  $p < 0,001$ ), Lymphangiosis carcinomatosa (L1 vs. L0: 10 vs. 33 Monate;  $p < 0,001$ ), Perineuralscheiden-Infiltration (Pn1 vs. Pn0: 8 vs. 27 Monate;  $p < 0,001$ ), vaskuläre Infiltration (V1 vs. V0: 13 vs. 35 Monate;  $p = 0,002$ ) und der R-Status (R1 vs. R0: 13 vs. 24 Monate;  $p = 0,001$ ).

Im Rahmen der multivariaten Analyse ergaben sich als einzige unabhängige signifikante Variablen der T-Kategorie (T2 vs. T4) und die PNS-Infiltration (Pn0 vs. Pn1).

**Schlussfolgerung:**

In der vorliegenden unizentrischen Studie konnten verschiedene histopathologische Parameter als mögliche prognostische Marker für das intrahepatische Cholangiokarzinom identifiziert werden. Eine besondere Bedeutung kam insbesondere der perineuralen Infiltration zu, die sich im Rahmen der multivariaten Analyse als unabhängig erwiesen hatte.

## Abstract

Despite advances in management of patients with intrahepatic cholangiocarcinoma (IHC), the prognosis of these patients often remains poor. Nevertheless, in numerous studies it has been shown that prolonged life expectancy generally is possible. The discrimination between patients with worse and favourable prognosis, respectively, is therefore of great importance.

Between September 1991 and March 2012, 195 patients with IHC underwent hepatic resection with curative intent. In addition to the histopathologic parameters, perioperative details were recorded in a prospective database. The influence of each parameter on patient survival was controlled and analyzed.

The median age of the entire group was 63 years (24-83). About two thirds showed high T-Stage (T3: 53,8% and T4: 11,8%). Nevertheless, R0-resection could be obtained in 57,2 percent.

Postoperative mortality was 5,6 percent. Median survival was 18,0 month (0,2-221).

Univariate analysis showed significant prognostic results for some parameters: T-Stage (T), Lymphnode-Stage (N), Lymphangiosis carcinomatosa (LC), Perineural Infiltration (PNS-Infiltration), postoperative complications, CA19-9, and R-Status (R0/R1).

Further parameters which negatively influenced survival were: positive lymph node status (11 vs. 29 months;  $p < 0,001$ ), lymphangiosis carcinomatosa (10 vs. 33 month;  $p < 0,001$ ), and perineural invasion (8 vs. 27 month;  $p < 0,001$ ), vascular infiltration (13 vs. 35 month;  $p = 0,002$ ), and R-Status (13 vs. 24 month;  $p = 0,001$ ).

In multivariate analysis only T-Stage (T2 vs. T4) and PNS-Infiltration (Pn0 vs. Pn1) could be shown as significant independent factors.

In this study various histopathologic parameters could be identified as prognostic marker for intrahepatic carcinoma. CA19-9 seemed to be of some clinical relevance, since this tumor marker may be helpful as prognostic value at preoperative stage. Furthermore PNS-Infiltration must be regarded as strong prognostic factor.

# 1 Einleitung

## 1.1 Begriffsbestimmung, Definition und Klassifikation

Als Gallengangkarzinom oder Cholangiokarzinom (engl. Bile Duct Cancer; Cholangiocarcinoma) werden alle Malignome bezeichnet, welche von den Gallengangsepithelien ausgehen. Nach der Lokalisation werden intra- und extrahepatische Gallengangskarzinome unterschieden (Tamandl u. Grünberger 2009). Das extrahepatische Karzinom wird weiterhin noch in ein perihiläres und ein distales Cholangiokarzinom differenziert (AJCC 2013) (Abb. 1).

**Abb. 1:** Topografische Kodierung des Gallengang-Karzinoms nach ICD-O.

ICD-0-Code*	Topografie
C22.1	Intrahepatisch
C24.0	Extrahepatisch, perihilär
C24.0	Extrahepatisch, distal

\*3. Auflage 2013

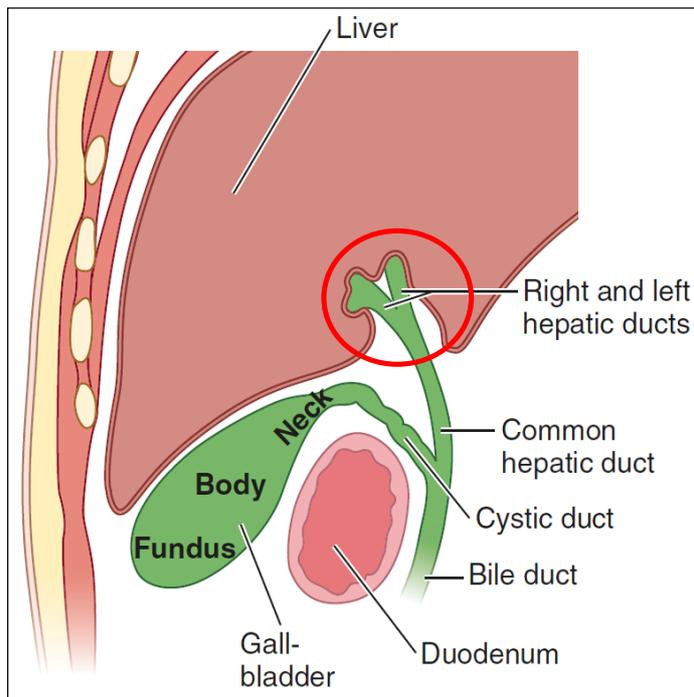
Hinsichtlich der Nomenklatur finden sich in der Literatur verschiedene Bezeichnungen für das Gallengangkarzinom. Am häufigsten ist die Bezeichnung Cholangiokarzinom (engl.: Cholangiocarcinoma; CC), wobei immer wieder auch der Terminus cholangiozelluläres Karzinom (engl.: Cholangiocellular Carcinoma; CCC) verwendet wird.

Für das intrahepatische Cholangiokarzinom sind folgende Abkürzungen gebräuchlich: IHC oder ICC (engl.: Intrahepatic Cholangiocarcinoma).

Gelegentlich wird das intrahepatische Cholangiokarzinom (IHC) auch als peripheres Gallengangkarzinom bezeichnet, wie etwa bei Wittekind u. Oberschmid (2010a).

Das extrahepatische Cholangiokarzinom (engl.: Extrahepatic Cholangiocarcinoma; EHC oder ECC) wird, wie oben bereits ausgeführt, in eine perihiläre und eine distale Variante eingeteilt. Das perihiläre CC (engl.: Perihilar Cholangiocarcinoma) liegt im proximalen Anteil der extrahepatischen Gallenwege, der sich unmittelbar an die intrahepatischen

Gallengänge im Leberhilus anschließt, also im Bereich der Aufzweigung der Gallenwege (Abb. 2).



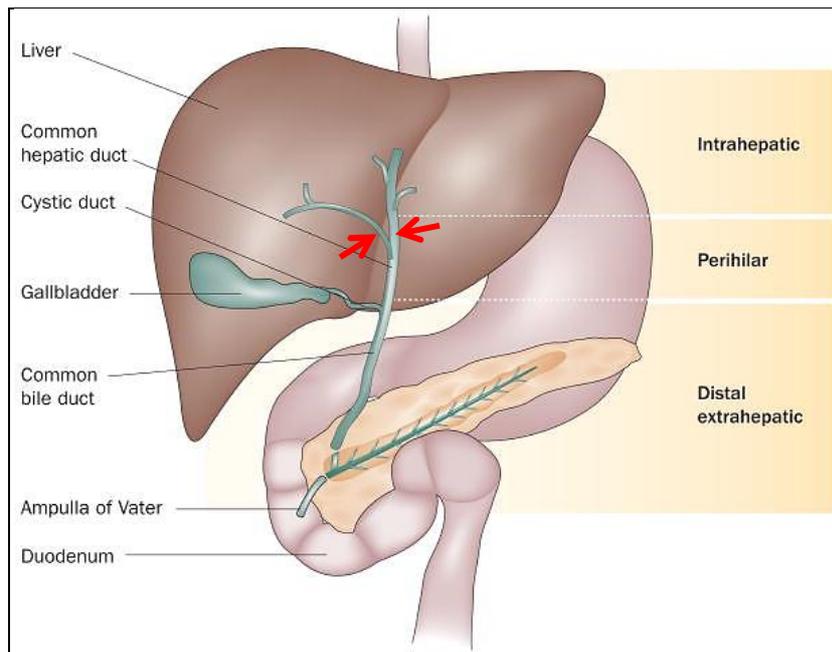
**Abb. 2:** Anatomische Lage des perihilären Cholangiokarzinoms (markiert durch roten Kreis).

Quelle: Moore et al. (2014)

Das perihiläre Cholangiokarzinom entspricht dem sog. Klatskin-Tumor, wie er im Jahr 1965 als besondere Form des EHC (ECC; eCCC; eCC) beschrieben wurde (Klatskin 1965, Munding u. Tannapfel 2012). Dieser Tumor wird mitunter auch als zentrales Gallengangkarzinom bezeichnet, wie zum Beispiel bei Thelen et al. (2010).

Etwas zutreffender für die Umschreibung des perihilären Tumors ist die Bezeichnung proximales Cholangiokarzinom, wie sie sich zum Beispiel bei Compton et al. (2012) findet.

In der folgenden Abbildung ist zur Orientierung noch einmal die anatomische Lage der drei zu differenzierenden Formen des Cholangiokarzinoms dargestellt (Abb. 3).



**Abb. 3:** Anatomische Klassifizierung des Cholangiokarzinoms (CC).

Das perihiläre CC mündet im Bereich der Aufspaltung des Ductus hepaticus comm. (Common hepatic duct) in den rechten und linken Ductus hepaticus (rote Pfeile).

Quelle: Blechacz et al. (2011)

Wenn im Folgenden vom intrahepatischen Cholangiokarzinom die Rede ist (Thema dieser Studie), so wird die Abkürzung IHC verwendet; für die extrahepatischen Formen entsprechend EHC bzw. perihiläres Cholangiokarzinom (pEHC) und distales EHC (dEHC).

## 1.2 Epidemiologie

Cholangiokarzinome gehören mit einer jährlichen Neuerkrankungsrate von weltweit etwa zwei bis drei Fällen pro 100.000 Einwohner zu den eher seltenen Tumoren (Ulrich et al. 2013). In der Gesamtheit aller hepatobiliären Tumore machen sie einen Anteil von ca. 10 bis 15 % aus; in Bezug auf die gastrointestinalen Tumore einen Anteil von 3 % (Kocher et al. 2014).

Weltweit weisen die Inzidenzen der Cholangiokarzinome eine sehr große regionale Variabilität auf. Ursächlich hierfür sind vermutlich genetische Faktoren, ebenso wie Umwelteinflüsse oder unterschiedliche Formen des Lebensstiles (Blechacz u. Gores 2008, Rizvi u. Gores 2013).

Vergleichsweise hohe Inzidenzen wurden in bestimmten Regionen Thailands beobachtet (Männer ca. 130 pro 100.000 Einwohner; Frauen ca. 40 pro 100.000). Hohe Raten fanden sich auch in Japan, Korea und Osteuropa (Kocher et al. 2014). Harder et al. (2009) geben die Rate der jährlichen Neuerkrankungsrate in Südost- und Ostasien mit mehr als 10 pro 100.000 an und weisen in diesem Zusammenhang darauf hin, dass in jenen Regionen, der Gallenwegsinfektion durch Parasiten wie *Opisthorchis viverrini* oder *Clonorchis sinensis* (chinesischer Leberegel) eine besondere Bedeutung zukommt. Es ist bekannt, dass derartige Trematoden ein Cholangiokarzinom auslösen bzw. triggern können (Watanapa 1996, Watanapa u. Watanapa 2002).

Die geringste Inzidenz mit Raten von deutlich weniger als einem Karzinom pro 100.000 Einwohnern wurde in Australien registriert (Shaib u. El-Serag 2004, Rizvi u. Gores 2013).

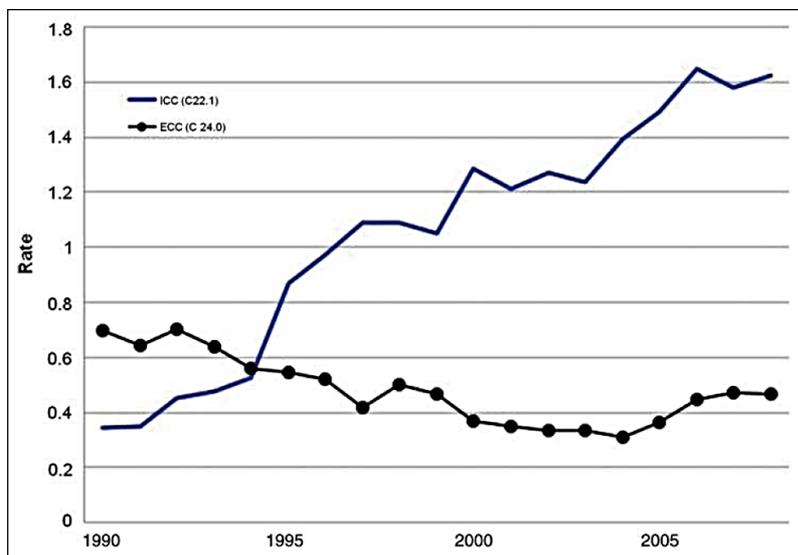
Männer sind meist etwas häufiger von Tumoren der Gallenwege betroffen als Frauen, wobei das Geschlechterverhältnis bei etwa 1,5 zu 1 liegen soll (Brown et al. 2014).

Intrahepatische Cholangiokarzinome (IHC) stellen mit einem Anteil von ca. 20 bis 25 % einen eher geringen Anteil an der Gesamtheit aller Gallengangkarzinome dar. Am häufigsten kommt das perihiläre Cholangiokarziom (pEHC) vor, das einen Anteil von ungefähr 55 bis 60 % ausmacht. Die distale Variante (dEHC) tritt demgemäß mit einer Häufigkeit von ebenfalls 20 bis 25 % auf. Dennoch gehört das IHC zu den zweithäufigsten

primären Malignomen der Leber, nach dem hepatozellulären Karzinom (Brown et al. 2014).

Bemerkenswert ist, dass die Inzidenz des IHC seit den 1970er Jahren weltweit beträchtlich zugenommen hat, während die epidemiologischen Daten für des EHC weitgehend stabil geblieben sind oder sogar leicht rückläufige Tendenz zeigten (Cardinale et al. 2010). So stieg zum Beispiel in den USA die Zahl der jährlichen Neuerkrankungen bei der weißen Bevölkerung zwischen den 1970er und den 1990er Jahren um das 4-fache an; von 0,15 auf 0,58 pro 100.000 Einwohner (Patel 2001).

In England konnte im vergleichbaren Zeitraum sogar eine Steigerung der IHC-Inzidenz um den Faktor 12 beobachtet werden; von 0,11 auf 1,33 pro 100.000 Männer bzw. von 0,09 auf 1,06 pro 100.000 Frauen. Die jährliche Neuerkrankungsrate des EHC hingegen halbierte sich zwischen 1971 und 2001 (West et al. 2006). Ganz ähnliche Daten finden sich auch in einer aktuellen Arbeit von Azodo et al. (2014), die ebenfalls in England durchgeführt worden war (Abb. 4).



**Abb. 4:** Inzidenz des IHC (ICC) und EHC (ECC) in England und Wales.

Quelle: Azodo et al. (2014)

Verlässliche Daten liegen auch aus Italien vor, wo sich die Inzidenz des IHC zwischen 1988 und 2002 von 0,5 auf 1,2 pro 100.000 Einwohner erhöhte. Männer waren hier etwa doppelt so oft betroffen wie Frauen (Alvaro et al. 2010).

Die höchsten Inzidenzen liegen, wie bereits erwähnt, in einigen asiatischen Ländern vor. Für Thailand (Khon Kaen) wurden sie mit 71,3 bzw. 31,6 angegeben, gefolgt von China (Qidong) mit 10,3 bzw. 4,6 und Thailand (Chiang Mai) mit 8,2 bzw. 4,0 (jeweils Männer vs. Frauen pro 100.000).

### **1.3 Risikofaktoren**

Als bedeutsamster Risikofaktor für die Entwicklung eines Cholangiokarzinoms gilt die primär sklerosierende Cholangitis (PSC), deren Ätiologie allerdings nicht hinreichend geklärt ist. Es handelt sich um eine Erkrankung, die mit einer chronischen Cholestase, in Verbindung mit einer chronischen Inflammation des biliären Epithels, einhergeht. Dies wiederum führt zu multifokalen Strikturen der Gallenwege, die das gesamte biliäre System betreffen können. Die chronische Entzündung führt längerfristig zur Fibrose, die auch das Leberparenchym mit einbezieht, wodurch letztlich das Risiko für die Entwicklung von Malignomen ansteigt. Gut belegt ist, dass die PSC häufig mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen, wie Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa assoziiert ist (Tamandl u. Grünberger 2009, Eaton et al. 2013).

Patienten mit PSC entwickeln in bis zu 20 % der Fälle ein Cholangiokarzinom (Broome et al. 1995, Shaib u. El-Serag 2004). Harder et al. (2009) geben sogar ein Erkrankungsrisiko von bis zu 30 % an.

Neben der PSC stellen auch Malformationen der Gallenwege, wie zum Beispiel das Caroli-Syndrom oder Choledochuszysten, ein erhöhtes Cholangiokarzinom-Risiko dar (Tamandl u. Grünberger 2009).

In asiatischen Ländern spielt, wie im Kapitel 1.2 (Epidemiologie) bereits ausgeführt, vor allem die Infektion mit Parasiten eine tragende Rolle. Das Cholangiokarzinom ist dort stark auf endemische Infektionen mit den Gallengangsparasiten *Clonorchis sinensis* oder *Opisthochis viverrini* zurückzuführen (Tischhoff u. Tannapfel 2012).

Die mutmaßlich größten Risikofaktoren, insbesondere für das IHC sind in der folgenden Tabelle aufgeführt (sortiert nach Risiko, absteigend) (Tab. 1).

Das Röntgenkontrastmittel Thorotrast, das ebenfalls als potentieller Auslöser für Cholangiokarzinome galt, spielt heute insofern keine Rolle mehr, als dass es klinisch nicht mehr zum Einsatz kommt (Brown et al. 2014).

**Tab. 1:** Risikofaktoren für die Entwicklung eines IHC modifiziert nach Cardinale et al. (2010).

Risikofaktoren	Odds-Ratio
Cholangitis / PSC	64,2
Hepatalithiasis	bis 50
Choledochus-Zysten	bis 36,9
Cholelithiasis	bis 34
Biliäre Zirrhose (PBC)	19,8
Unspezifische Leberzirrhose	bis 16,5
Clonorchis sinensis-Infektion	bis 13,6
Schistosomiasis der Leber	11
Hepatitis C	bis 9,7
<u>Weitere Faktoren:</u> Inflammatorische Darmerkrankungen (M. Crohn, Colitis ulcerosa); Ulcus duodeni; chron. Pankreatitis; Diabetes mellitus; Z.n. Cholezystektomie; Cholezystitis; alkoholische Lebererkrankungen; nicht-alkoholische Lebererkrankungen; HBsAg-positiver Befund; endokrine Störungen; Nikotinabusus; Alkoholkonsum > 80g/Tag; Adipositas; Hämochromatose.	unter 10

## 1.4 Pathogenese und Pathologie

Pathogenetisch handelt es sich bei über 90 % der Gallengangsmalignome um Adenokarzinome. Makroskopisch manifestieren sich diese meist als grau-weiße solitäre Tumore, was durch den hohen Bindegewebsanteil bedingt ist (Tannapfel u. Wittekind 2004, Harder et al. 2009, Wittekind u. Oberschmid 2010b). In etwa 10 bis 20 % der Fälle wird auch im nichtneoplastischen Bereich des Lebergewebes eine Fibrose bis hin zur sekundären Zirrhose vorgefunden. Insbesondere bei Tumoren, die im Bereich des Leberhilus liegen, kann hierbei das Tumorgewebe nur schwer vom fibrotischen Gewebe unterschieden werden (Tischoff u. Tannapfel 2007, Tischoff u. Tannapfel 2012).

Der Ursprung aller Adenokarzinome der Gallenwege liegt in den Epithelzellen bzw. in der malignen Transformation der Cholangiozyten der Epithelschicht (Tannapfel u. Wittekind 2004, Ulrich et al. 2013).

Histologisch weisen die Adenokarzinome meist eine drüsenartige Differenzierung auf, wobei das Bild auch von soliden Abschnitten ohne solche drüsenartigen Veränderungen geprägt sein kann (Tannapfel u. Wittekind 2001).

Die histologische Differenzierung der Cholangiokarzinome wird in vier Grade eingeteilt (G1 bis G4) (Tannapfel u. Wittekind 2004). Die Diagnose eines gut differenzierten Adenokarzinoms (G1) setzt hierbei voraus, dass mindestens 95 % des Tumors Drüsen enthalten. Bei mäßig differenzierten Adenokarzinomen (G2) soll dieser Anteil 40 bis 94 % betragen, bei schlecht differenzierten (G3) fünf bis 39 %. Undifferenzierte Karzinome (G4) weisen einen Drüsenanteil von weniger als fünf Prozent auf. Am häufigsten werden mäßig bis schlecht differenzierte Tumore beobachtet (G2 bis G3) (Wittekind u. Oberschmid 2010a).

Zur Pathogenese der Cholangiokarzinome tragen vielfach inflammatorische Prozesse bei. Diskutiert wird in diesem Zusammenhang auch das rezidivierende Auftreten von cholestatischen Ereignissen, wobei die rückgestauten Gallensäuren wiederum zur Entzündung beitragen. Die Folge davon sind letztlich Störungen der Zellproliferation, die mit einer Apoptose oder auch mit einer malignen Entartung einhergehen können (Munding u. Tannapfel 2012, Rizvi u. Gores 2013).

Insgesamt handelt es sich bei der Pathogenese des Cholangiokarzinoms um ein multifaktorielles Geschehen, wobei mehrere Stufen oder Stadien eine Rolle spielen. Kocher et al. (2014) beschrieben diese folgendermaßen:

1. Prädisposition oder Risikofaktoren für die Entwicklung eines Cholangiokarzinoms.
2. Genotoxische Ereignisse, zum Beispiel bedingt durch chemische Karzinogene, die zu DNA-Schädigungen und Mutationen führen können.
3. Alterationen im Epithelbereich, wie zum Beispiel inflammatorische und fibrotische Reparaturmechanismen, welche die Tumorzellen beim Wachstum fördern.

4. Weitere Dysregulationen der DNA-Reparatur-Mechanismen inkl. der Apoptose, in Verbindung mit epigenetischen Veränderungen, die letztlich wiederum das Überleben der mutierten Zellen begünstigen.
5. Schlussendlich führt die morphologische Entwicklung der prä-malignen biliären Läsionen dann zum Cholangiokarzinom (Kocher et al. 2014).

## **1.5 Klinisches Bild und Diagnose**

Als Leitsymptom für das Cholangiokarzinom gilt der schmerzlose Ikterus, was jedoch in erster Linie nur für die extrahepatischen Tumore gilt. Sofern beim intrahepatischen Cholangiokarzinom ein Ikterus auftritt, deutet dies meist schon auf ein sehr fortgeschrittenes Stadium hin. Dominierend sind beim IHC eher unspezifische Beschwerden, wie etwa abdominelle Schmerzen oder allgemeine Oberbauchbeschwerden (Tamandl u. Grünberger 2009). DeOliveira et al. (2007) stellten im Rahmen einer Studie mit über 500 Patienten fest, dass derartige Symptome bei etwa der Hälfte der IHC-Patienten auftraten. Ein Ikterus hingegen wurde nur bei 16 % beobachtet, gegenüber 90 % bei Patienten mit EHC. Dies wird unter anderem durch die Studie von Alvaro et al. (2011) bestätigt.

Neben dem cholestatischen Ikterus und den Oberbauchbeschwerden können gelegentlich auch weitere unspezifische Symptome, wie Abgeschlagenheit, Gewichtsverlust, Appetitlosigkeit oder Nachtschweiß auftreten (Gatto u. Alvaro 2010).

Da beim IHC meist nur unspezifische Beschwerden vorherrschend sind, wird die Diagnose oft erst sehr spät gestellt; nicht selten auch nur im Rahmen eines Zufallsbefundes (Brown et al. 2014). Dies ist auch ein Grund dafür, weshalb über die Hälfte der intrahepatischen Cholangiokarzinome zum Zeitpunkt des ersten Arztkontaktes als nicht mehr resektabel eingestuft werden (Endo et al. 2008, Brown et al. 2014).

Laborchemisch kann sich das Cholangiokarzinom in der Routinediagnostik durch eine Erhöhung des Bilirubins, der Leberenzyme (alkalische Phosphatase und gamma-GT) und der Transaminasen (GOT und GPT) manifestieren, wobei diese Parameter unspezifisch sind. Etwas richtungsweisender ist die Bestimmung des Carbohydrat-Antigens CA 19-9, wobei auch dieser Marker nur eine begrenzte Sensitivität und Spezifität auf-

weist (Kocher et al. 2014). So ist zum Beispiel CA 19-9 auch bei benigner Cholestase oder bei einer primär sklerosierenden Cholangitis erhöht (Kim et al. 1999, Patel et al. 2000).

Im Verdachtsfall steht als Primärdiagnostik zur Orientierung zunächst die Sonografie im Vordergrund, jedoch eher, um andere Ursachen ausschließen zu können, wie zum Beispiel eine Cholelithiasis (Harder et al. 2009). Vor allem intrahepatische Cholangiokarzinome weisen in der Sonografie kein charakteristisches Bild auf. Lediglich beim perihilären Karzinom kommt dem Verfahren eine größere Bedeutung zu, da hier hinsichtlich Sensitivität und Spezifität Werte um 80 % erreicht werden können (Rauchfuss et al. 2010, Ulrich et al. 2013).

In den letzten Jahren haben sich die MRT (Magnet-Resonanz-Tomographie) sowie die MRCP (Magnet-Resonanz-Cholangio-Pankreatographie) als wichtige Instrumente bei der Diagnostik von Cholangiokarzinomen etabliert (Khan et al. 2012). Allerdings erlaubt selbst die MRT beim IHC keine eindeutige Diagnose, da oftmals keine Abgrenzung gegenüber anderen Lebertumoren möglich ist (Ariff et al. 2009).

Zur Diagnose des intrahepatischen Cholangiokarzinoms eignet sich besonders gut die sog. FDG-PET (Fluoro-2-Deoxy-D-Glucose-Positronen-Emissions-Tomographie), die hier eine Sensitivität und Spezifität von über 90 % erreicht (Kluge et al. 2001, Harder et al. 2009). Grund hierfür ist die besonders gute FDG-Anreicherung der IHCs, was auch für deren Fernmetastasen gilt (Rauchfuss et al. 2010) (Abb. 5).



**Abb. 5:** FDG-PET eines ausgedehnten IHC.

Die starke FDG-Anreicherung (Pfeile) spricht für eine geringer Tumor-Differenzierung.  
Quelle: Rauchfuss et al. (2010)

Zur Diagnosestellung können auch Kontrastmittel-unterstützte MRT-Untersuchungen eine wertvolle Hilfestellung bieten. Als Kontrastmittel bieten sich hierbei insbesondere die sog. Gadoxetate (z.B. Primovist®) an, da diese über die Gallenwege ausgeschieden werden, und die sich insofern gut für die Untersuchung jener Abflusswege eignen (Bastati-Huber et al. 2011).

Differenzialdiagnostisch ist beim IHC in erster Linie an Lebermetastasen und an das hepatozelluläre Karzinom (HCC) zu denken (Tischhoff u. Tannapfel 2012).

## 1.6 Therapie

### 1.6.1 Resektion

Das primäre Ziel der Therapie des Cholangiokarzinoms ist die vollständige chirurgische Entfernung des Tumors. Nur dieses Verfahren ermöglicht eine kurative Behandlung und

somit die Chance auf Heilung. Da die Malignome meist jedoch erst spät entdeckt werden, kann nur etwa ein Drittel der Patienten kurativ behandelt werden (Harder et al. 2009).

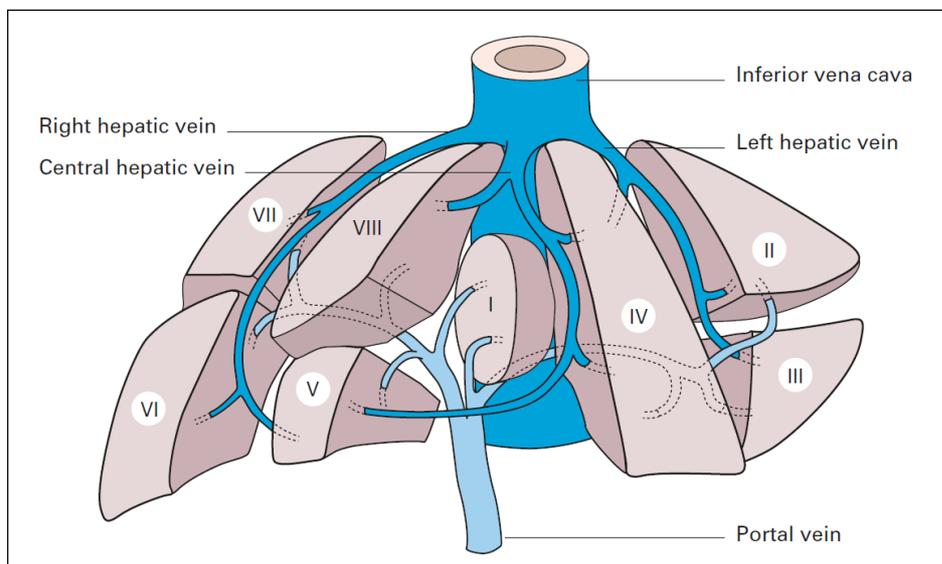
Die Notwendigkeit der Radikalität, um eine R0-Resektion zu erreichen, kann beispielhaft anhand der Studie von Lang et al. (2005) verdeutlicht werden. Konnte nur eine R1-Resektion erreicht werden (keine negativen Resektionsränder), so lag die mediane Überlebensdauer bei lediglich fünf bis sieben Monaten. Bei der R0-Resektion hingegen lagen die 1- und 3-Jahresüberlebensraten bei 94 und 82 % (Lang et al. 2005).

Daraus ergibt sich die Vermutung, dass ein chirurgischer Eingriff keinen Nutzen mehr verspricht, wenn abzusehen ist, dass eine R0-Resektion nicht mehr erreicht werden kann. Diese Frage ist deshalb präoperativ so gut wie möglich zu klären, um unnötige Operationen vermeiden zu können. Aus diesem Grund wurde im Jahr 2000 auf der Jahrestagung der IHPBA (International Hepatopancreatobiliary Association) in Brisbane vereinbart, dass die Indikation zur Operation nur dann gestellt werden sollte, wenn mit hinreichender Wahrscheinlichkeit auch eine R0-Resektion erreicht werden kann (kurative Resektion). Außerdem sollte gewährleistet sein, dass auch ein ausreichend großes Leberrestvolumen verbleibt, um dem postoperativen Leberversagen vorzubeugen. Die vereinfachte Formel lautete sinngemäß: Soviel Radikalität wie nötig, soviel Parenchymerhalt wie möglich (Harder et al. 2009).

Als grobe Orientierung hinsichtlich des postoperativen Lebervolumens gilt ein funktioneller Parenchymanteil von etwa 30 % (Ferrero et al. 2007) als ausreichend. Zu berücksichtigen ist jedoch in jedem Falle die mutmaßliche Qualität der später verbleibenden Restleber. Sofern die Leber Vorschädigungen aufweist, etwa durch Cholestase oder Cholangitis, so ist ein größeres Restlebervolumen anzustreben (Ispikoudis et al. 2012, Okabe et al. 2014). Bei bereits präoperativ eingeschränkter Leberfunktion müssen folglich mindestens 40 % des funktionellen Parenchyms erhalten werden, um einem postoperativen Leberversagen entgegenzuwirken (Ispikoudis et al. 2012, Brown et al. 2014). Im Falle einer schweren hepatischen Zirrhose (Child B) sollte deshalb grundsätzlich eine ausgedehnte Resektion nicht mehr durchgeführt werden, da die postoperative Mortalität wegen der mangelnden Leberfunktion zu hoch ist (Harder et al. 2009).

Sofern absehbar ist, dass das verbleibende postoperative Lebergewebe nicht mehr ausreichend ist, kann eine sog. Pfortader-Embolisation in Erwägung gezogen werden. Ziel des von Makuuchi et al. (1990) eingeführten Verfahrens ist es, durch Verschluss der portalvenösen Strombahn des zu resezierenden Leberlappens auf der kontralateralen Seite eine reaktive Hypertrophie des Leberparenchyms zu erreichen (Ferrero et al. 2007, Rauchfuss et al. 2010).

Die Resektion der Leber wird nach anatomischen Gesichtspunkten vorgenommen, wobei insgesamt acht Segmente berücksichtigt werden. Im Gegensatz zur atypischen Leberresektion, sind die anatomischen Resektionen dadurch charakterisiert, dass die Durchtrennung des Gewebes entlang der intrahepatischen Segmentgrenzen erfolgt, wie sie von Couinaud festgelegt wurden. Man unterscheidet hierbei zwischen Monosegmentresektionen, Bisegmentresektionen, Resektionen des linkslateralen Leberlappens (Segment II und III), der Hemihepatektomie links und rechts und komplexeren anatomischen Resektionen, wie zum Beispiel der Trisegmentektomie rechts (Segmente I, IV-VIII). Ferner sind auch Kombinationen dieser OP-Methoden möglich (Harder et al. 2009) (Abb. 6).



**Abb. 6:** Anatomische Aufteilung der acht Lebersegmente.

Quelle: Ellis u. Mahadevan (2013)

## **1.6.2 Transplantation**

Aufgrund einer unzureichenden Erfolgsrate kommt die Lebertransplantation bei Patienten mit Cholangiokarzinom nur in ausgewählten Fällen und nur im Rahmen von Studien infrage; zum Beispiel beim perihilären Karzinom, wie es bei der primär sklerosierenden Cholangitis (PSC) auftreten kann (Grossman u. Millis 2010). Im Falle eines IHC wird die Option der Lebertransplantation jedoch sehr kontrovers diskutiert, da in der überwiegenden Zahl der Fälle (ca. 70 %) innerhalb von fünf Jahren mit einem Rezidiv gerechnet werden muss. Das krankheitsfreie postoperative Intervall lag in einer Studie bei acht Monaten (Rizvi u. Gores 2013).

## **1.6.3 Palliative Therapie**

Da beim Cholangiokarzinom die Rate an nicht-resektablen Tumoren sehr hoch ist (R0-Resektion nicht möglich), kommt den palliativen Maßnahmen ein großer Stellenwert zu. Eine besondere Rolle spielt dabei das Ziel, die Galleabflusswege freizuhalten, da insbesondere bei den extrahepatischen Tumoren die Obstruktion sehr häufig zur Cholangitis führt. Als Standardtherapie der Cholangitis-Prophylaxe gilt die endoskopische Einlage von Stents, wobei es sich um Plastik-Endoprothesen oder um selbstexpandierende Metall-Endoprothesen handeln kann. Durch diese Maßnahmen kann das mediane Überleben allerdings nur unwesentlich verlängert werden (Sangchan et al. 2012, Ulrich et al. 2013). Primäres Ziel solcher Maßnahmen ist es jedoch auch nicht, die Überlebensdauer zu verlängern, sondern es geht vielmehr darum, die Lebensqualität der Patienten zu verbessern.

Anders als bei anderen Malignomen, spielt die Chemotherapie bei der Behandlung des Cholangiokarzinoms nur eine untergeordnete Rolle. Im Hinblick auf die palliative Therapie ist sie jedoch seit dem Jahr 2009 wieder zunehmend in den Fokus des Interesses gerückt, nachdem auf dem amerikanischen Krebskongress (ASCO) die positiven Ergebnisse der ABC-02-Studie vorgestellt worden waren. In dieser prospektiven Studie mit über 400 Patienten konnte gezeigt werden, dass sich durch eine Kombinationstherapie mit Cisplatin und Gemcitabin die mediane Überlebensdauer von 8,3 auf 11,7 Monate erhöhen ließ, im Vergleich zur Gemcitabin-Monotherapie (Valle et al. 2010). Als

ähnlich nutzbringend erwies sich auch die Kombination von Oxaliplatin mit Gemcitabin (Malka et al. 2014).

## 1.7 Klassifikation der Tumorstadien

Cholangiokarzinome werden gemäß der TNM-Klassifikation charakterisiert, wie sie von der UICC (Union for International Cancer Control; Union internationale contre le cancer; Internationale Vereinigung gegen Krebs) festgelegt sind. Intrahepatische und extrahepatische Cholangiokarzinome werden hierbei nach verschiedenen Klassifikationen beschrieben (Tannapfel u. Wittekind 2001).

### 1.7.1 Intrahepatische Cholangiokarzinome

In der folgenden Tabelle ist die TNM-Klassifikation des intrazellulären Cholangiokarzinoms gemäß UICC dargestellt (Tab. 2). Die darauf basierende Einteilung der Tumorstadien ist in Tab. 3 wiedergegeben.

**Tab. 2:** TNM-Klassifikation des intrahepatischen Cholangiokarzinoms (IHC) gemäß UICC (7. Aufl. 2010).

Tx	Primärtumor kann nicht beurteilt werden.
T0	Kein Anhalt für Primärtumor.
T1	Solitärer Tumor ohne Gefäßinvasion.
T2a	Solitärer Tumor mit Gefäßinvasion.
T2b	Multiple Tumore mit oder ohne Gefäßinvasion.
T3a	Tumoren mit Perforation des viszeralen Peritoneums oder mit direkter Invasion extrahepatischer Strukturen.
T4	Tumor mit periduktaler Invasion (periduktalem Wachstum).
Nx	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden.
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen.
N1	Regionäre Lymphknotenmetastasen*.
Mx	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden.
M0	Keine Fernmetastasen.
M1	Fernmetastasen.

Quelle: Wittekind (2011)

\*Für die rechte Leberseite sind die regionären Lymphknoten (LK) die hilären (entlang des Ductus choledochus, der A. hepatica communis, der V. portae und des Ductus cysticus), periduodenalen und peripankreatischen LK. Für die linke Leberseite sind die regionären LK die hilären und die gastrohepatischen LK. LK außerhalb dieser Regionen gelten als Fernmetastasen (M1).

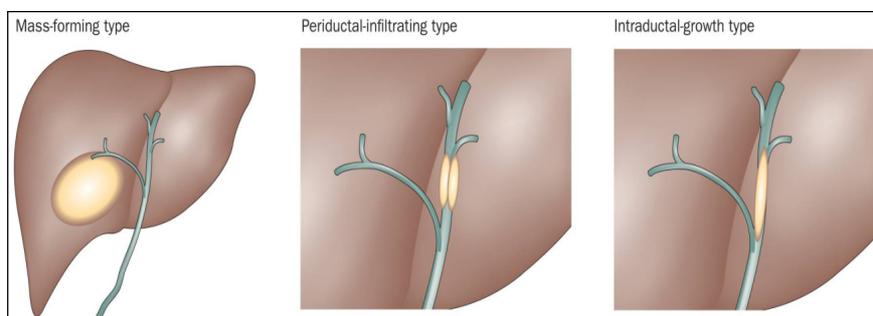
**Tab. 3:** Stadien-Gruppierung des IHC gemäß UICC.

Stadium I	T1	N0	M0
Stadium II	T2	N0	M0
Stadium III	T3	N0	M0
Stadium IVa	Jedes T	N1	M0
Stadium IVb	Jedes T	Jedes N	M1

Quelle: Wittekind (2011)

Im Hinblick auf die Prognose und die Planung der Therapie muss als Ergänzung zur TNM-Klassifikation noch das 'R-Stadium' angegeben werden. R0 würde bedeuten, dass eine vollständige Resektion des Tumors im Gesunden möglich war. Im Falle von R1 lägen histologisch nachweisbare Karzinominfiltrate am Resektionsrand vor. R2 steht für makroskopisch nachweisbare Karzinomanteile im Resektionsbereich (Wittekind 2011, Munding u. Tannapfel 2012). Ferner sollten als mögliche Prognoseparameter auch noch Faktoren wie die perineurale Infiltration, die Infiltration der Lymphgefäße, die Hämangioinvasion oder das Tumor-Grading (G) herangezogen werden (DeOliveira et al. 2007, Murakami et al. 2011, Kim et al. 2014).

Von prognostischer Bedeutung ist beim IHC auch die Art und Weise, wie sich der Tumor ausbreitet. Man unterscheidet hierbei den Masse-formenden Typ, den periduktal-infiltrierenden Typ und den intraduktal-wachsenden Typ (Yamasaki 2003, Blechacz et al. 2011) (Abb. 7).



**Abb. 7:** Klassifikation des IHC nach Ausbreitungstyp (japanische Klassifikation).

Quelle: Blechacz et al. (2011)

## 1.8 Prognose und Überleben

Die Prognose des intrahepatischen Cholangiokarzinoms (IHC) ist als eher ungünstig zu betrachten, was maßgeblich durch die hohe Rate an Patienten zu erklären ist, die erst in einem fortgeschrittenen und dann oftmals inoperablen Zustand identifiziert werden. Harder et al. geben für diese Patienten eine 1-Jahres-Überlebensrate von etwa 25 % an; nach fünf Jahren reduziert sich dieser Anteil auf 3 % (Harder et al. 2009). Das mediane Überleben beträgt bei R1-Resektion lediglich etwa ein halbes Jahr und liegt somit im Bereich jener Patienten, die als inoperabel gelten (Lang et al. 2005).

Sofern jedoch eine kurative Operation möglich ist, was bei etwa 20 bis 30 % der Patienten der Fall ist, so steigt die 5-Jahres-Überlebensrate auf ca. 30 % an (Tamandl u. Grünberger 2009). Zum Teil finden sich in der Literatur sogar 5-Jahres-Überlebensraten von bis zu 73 % (Thelen et al. 2010). Das mediane Überleben wird beim resezierten IHC in verschiedenen Studien mit 12 bis 43 Monaten angegeben (DeOliveira et al. 2007, Brown et al. 2014).

## 1.9 Zielsetzung

Patienten mit der Diagnose eines intrahepatischen Cholangiokarzinoms (IHC) haben heutzutage weiterhin generell eine schlechte Prognose. In der Mehrzahl der Fälle ist keine kurative Behandlung mehr möglich, da sich die Symptome meist erst in einem fortgeschrittenen Stadium manifestieren. Ein Langzeitüberleben kann in der Regel nur durch eine R0-Resektion ermöglicht werden, wobei selbst in diesen Fällen eine Überlebensdauer von zehn Jahren oder mehr nur von wenigen Patienten erreicht wird. Dennoch wird in der Literatur immer wieder auch von Langzeitüberleben berichtet.

Es wird über zahlreiche Prognosefaktoren diskutiert, die das Überleben der Patienten beeinflussen. Allerdings gibt in der Literatur leider kaum Studien mit einem entsprechend großen Patientenkollektiv, um solche Prognosefaktoren hinreichend genau verifizieren zu können.

Primäres Ziel dieser Arbeit war es deshalb, solche Faktoren zu identifizieren und auf deren Relevanz im Hinblick auf die Prognose zu untersuchen.

## **2 Material und Methoden**

### **2.1 Patienten**

In die Analyse eingeschlossen wurden alle Patienten der Datenbank, die aufgrund der Diagnose eines intrahepatischen Cholangiokarzinoms eine Leberresektion an unserem Zentrum erhielten und der Teilnahme an der Studie zustimmten. Patienten, die eine palliative Chemotherapie erhielten oder bei denen intraoperativ eine Peritonealkarzinose festgestellt wurde, gingen nicht in die Analyse mit ein.

### **2.2 Datenerhebung**

Basis der Studie stellte die Access-Datenbank der Klinik für Allgemein, Viszeral- und Transplantationschirurgie der Charité-Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow Klinikum, dar, in der alle Operationen im Zeitraum von September 1991 bis März 2010 erfasst wurden. Die Datenbank wurde unter Berücksichtigung wichtiger Parameter für das intrahepatische Cholangiokarzinom kontinuierlich erweitert.

Um möglichst umfassendes Datenmaterial zu erhalten, wurden die Patientenakten in Bezug auf Arztbriefe, Operationsberichte, Histologiebefunde und Anästhesieprotokolle gesichtet.

Dabei wurden alle studienrelevanten Daten erfasst und in die Access-Datenbank übertragen.

Im Follow-up wurde das postoperative Überleben über den Kontakt zum Hausarzt oder ggf. durch direkten Kontakt mit den Patienten erfragt. Soweit möglich, wurde auch versucht, Informationen über die Todesursachen zu erhalten.

### **Patientenbezogene Merkmale (Stammdaten):**

**Patient:** Name und Vorname (nur zum Zwecke der Identifikation), Geburtsdatum, Alter bei OP, Aufnahmedatum, Entlassungsdatum, Erstdiagnosedatum.

**Anamnese:** Vorerkrankungen der Leber (Hepatitis B/C, Alkohol, Leberzirrhose, Ursache).

**Laborparameter:** AP, AST, ALT, Quick, CRP, Leukozyten, AFP, CA 19-9.

**Therapie und Verlauf:** Dauer des stationären Aufenthaltes, Dauer des Intensivstationsaufenthaltes.

**Komplikationen:** Leberinsuffizienz, Gallenleck, Cholangitis, Pneumonie, Sepsis, Nierenversagen, Thrombose, Embolie, Nachblutung, sekundäre Wundheilungsstörung, Multiorganversagen, Anastomoseninsuffizienz.

**Operative Details:** OP-Datum, OP-Diagnose, Übereinstimmung mit der präoperativen Diagnose, Operationszeit, Zirrhose intraoperativ, Anzahl der Tumorknoten, multiple Tumorknoten, größte Ausdehnung, größter, zweitgrößter, drittgrößter Knoten, Fibrose intraoperativ, intraoperativer Neubefund, geschätzter Organbefall, Lappenbefall.

**Tumorentfernung:** Anatomische Resektion rechts/links, erweiterte Resektion rechts/links, Trisegmentresektion rechts/links, Keilresektion rechts/links, linkslaterale Resektion, Unisegmentresektion, Plurisegmentresektion, atypische Resektion. Angabe zum Resektionsrand.

**Pathologie des intrahepatischen Cholangiokarzinoms:** Größte Ausdehnung des Tumors, Gewicht des Resektats, Lymphknotenbefall, Perineuralscheideninfiltration, Lymphangiosis carcinomatosa, TNM-Formel.

## **2.3 Definitionen**

### **2.3.1 Pathologie**

Generell wurden nur intrahepatische Karzinome in die Studie eingeschlossen, die histologisch als solche identifiziert wurden.

Für die Charakterisierung der Tumoren wurde die 6. Auflage der TNM-Klassifikation verwendet. Ältere Klassifikationen wurden nachträglich in die aktuelle Klassifikation umgewandelt. Die Tumorgröße, Lymphknotenstatus, Infiltration von Nachbarorganen und die Resektionsränder sind pathologischen Berichten entnommen. Radiologische Berichte dienen bei Fernmetastasen als Informationsgrundlage.

### **2.3.2 Überlebenszeiten**

Als postoperatives Überleben wurde der Zeitraum zwischen OP-Zeitpunkt und dem Todeszeitpunkt bzw. dem Zeitpunkt des Follow-up-Datums definiert.

### **2.3.3 Lost to Follow-up**

Patienten, bei denen eine Kontaktaufnahme erfolglos war, wurden als "Lost to follow-up" klassifiziert.

## 2.4 Statistik

Alle Berechnungen wurden mit dem Statistikprogramm IBM SPSS Statistics Version 22 (IBM Deutschland GmbH, Ehningen) durchgeführt.

Die errechneten Durchschnittswerte wurden je nach Verteilung als Mittelwert (MW) und Standardabweichung (SD) oder Median inkl. der Minimal- und Maximalwerte angegeben.

Da die Daten keine Normalverteilung aufwiesen, kamen bei allen Berechnungen nur nicht-parametrische Verfahren zum Einsatz. Die Überprüfung auf das Vorliegen einer Normalverteilung erfolgte mittels Kolmogororov-Smirnov- und Shapiro-Wilk-Test. Bei p-Werten  $< 0,05$  wurde eine Normalverteilung ausgeschlossen.

Für den Vergleich von Parametern zwischen zwei Gruppen kam der Mann-Whitney-U-Test zur Anwendung.

Die Gruppenvergleiche im Zusammenhang mit den Kaplan-Meier-Überlebenszeiten wurden mittels des Log Rank-Tests (Mantel-Cox) berechnet.

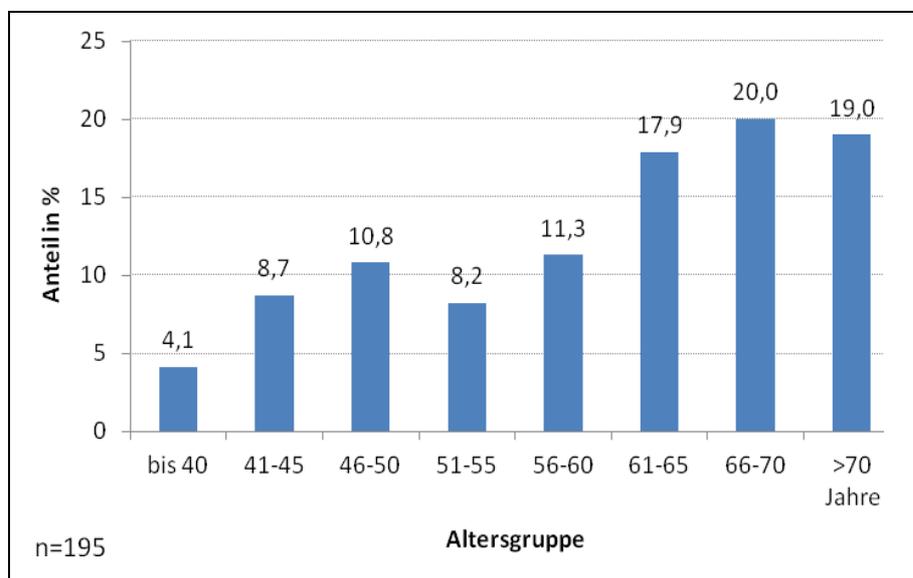
Das Signifikanzniveau (2-seitig) wurde bei allen Berechnungen mit 0,05 festgelegt. Werte  $\geq 0,05$  wurden als nicht signifikant betrachtet.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Patientenkollektiv

Für die Studie konnten die Daten von insgesamt 195 Patienten mit intrahepatischem Cholangiokarzinom (IHC) berücksichtigt werden. Der Anteil der männlichen Patienten war mit 46,2 % (n=90) etwas geringer als jener der weiblichen mit 53,8 % (n=105). Das mediane Alter zum Zeitpunkt der Operation lag in der Gesamtgruppe bei 60,0 Jahren (24-83 Jahre); ein signifikanter Unterschied zwischen den Geschlechtern bestand nicht ( $p=0,447$ ).

In der folgenden Säulengrafik ist die Verteilung der Patienten nach Altersgruppen dargestellt. Es wird deutlich, dass vor allem die über 60-jährigen vom IHC betroffen waren. Während bei den 40 bis 60-jährigen Patienten die Anteile zwischen etwa 4 und 11 % lagen, war in den beiden nächst höheren Altersgruppen ein deutlicher Anstieg auf 17,9 bzw. 20,0 % zu verzeichnen. Allein die Gruppe der 61 bis 70-jährigen umfasste mehr als ein Drittel aller IHC-Fälle (37,9 %) (Abb. 8).



**Abb. 8:** Verteilung der Patienten nach Altersgruppen.

## **3.2 Operativer Eingriff**

### **3.2.1 Operationsdauer**

Die mediane Dauer des operativen Eingriffs lag bei 270 Minuten. Die kürzeste Operation dauerte 120 Minuten, die längste 500 Minuten.

### **3.2.2 Art des Eingriffes**

Bei den Leberresektionen kann zwischen einer Major- und Minor-Resektion differenziert werden. Die Major-Resektion umfasst hierbei die anatomische Resektion (rechts/links), die erweiterte Resektion (rechts/links) und die Trisegment-Resektion (rechts/links).

Die Keilresektion (rechts/links), die linkslaterale Resektion, die Unisegment-Resektion, die Plurisegement-Resektion, und die atypische Resektion wurden als Minor-Resektion klassifiziert.

Bei den meisten Patienten (n=171 von 195; 87,7 %) wurde eine Major-Resektion durchgeführt. Bei den übrigen 24 Patienten (12,3 %) fand eine Minor-Resektion statt.

### **3.2.3 Nachbehandlung (Dauer stationärer Aufenthalt)**

Die mediane Dauer der stationären Behandlung lag bei 21 Tagen (0 bis 110 Tage). Der mediane Aufenthalt auf der Intensivstation (sofern notwendig) betrug 2 Tage (0 bis 50 Tage).

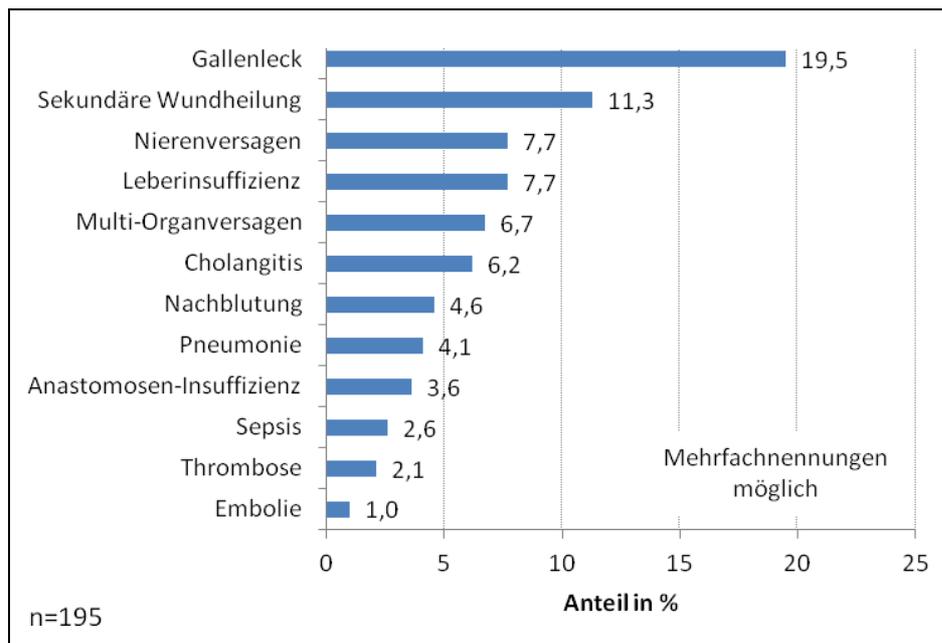
Komplikationen wie Leberinsuffizienz, Gallenleck, Pneumonie etc., wie sie bei insgesamt 60 der 195 Patienten (30,8 %) aufgetreten waren, führten zu einer signifikanten Verlängerung sowohl des stationären Aufenthaltes, als auch der intensivmedizinischen Versorgung. Lagen keine postoperativen Komplikationen vor, so war die mediane Dauer der stationären Behandlung deutlich kürzer (17,0 vs. 31,5 Tage;  $p < 0,001$ ).

### 3.2.4 Lokalisation

Jeweils etwa ein Drittel der Cholangiokarzinome war im rechten Leberlappen oder beidseitig lokalisiert (36,9 bzw. 34,9 %); ca. ein Fünftel (21,0 %) im linken. In den übrigen 7,2 % der Fälle lag keine Angabe vor.

### 3.2.5 Postoperative Komplikationen

Bei 74 der 195 Patienten (37,9 %) traten postoperative Komplikationen auf. Am häufigsten beobachtet wurde dabei das Gallenleck (19,5 %), gefolgt von Wundheilungsstörungen im Sinne einer sekundären Wundheilung (11,3 %) und Nieren- sowie Leberinsuffizienz mit je 7,7 %. Eine Cholangitis entwickelte sich bei 6,7 % der Patienten, eine Anastomosen-Insuffizienz bei 3,6 % (Abb. 9).

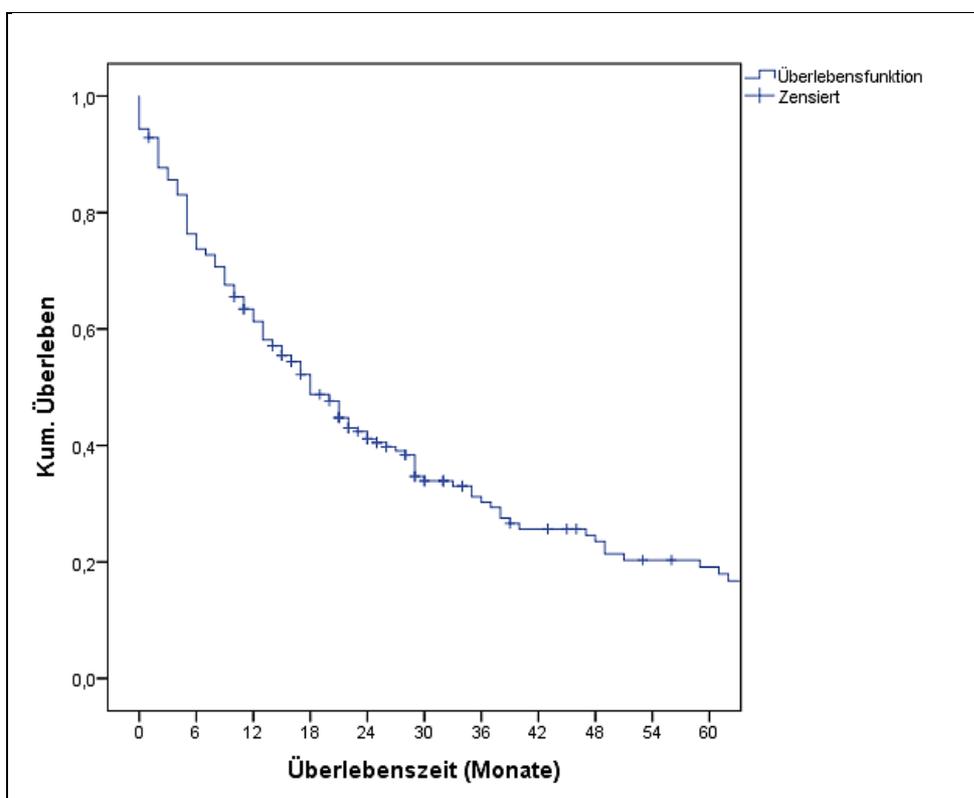


**Abb. 9:** Postoperative Komplikationen nach absteigender Häufigkeit.

### 3.3 Überleben

Im Beobachtungszeitraum der Studie waren 140 der 195 Patienten (71,8 %) verstorben. Elf Patienten verstarben innerhalb von 30 Tagen nach dem operativen Eingriff, so dass sich eine postoperative 30-Tages-Letalität von 5,6 % ergab.

In der folgenden Grafik und der zugehörigen Tabelle ist das Überleben nach Kaplan-Meier dargestellt (Abb. 10 und Tab. 4).



**Abb. 10:** Kumuliertes Überleben nach Kaplan-Meier.

**Tab. 4:** Anteil der Überlebenden (%) nach 12, 24, 36 und 60 Monaten.

12 Mon.	24 Mon.	36 Mon.	60 Mon.
61,3	41,1	30,3	20,3

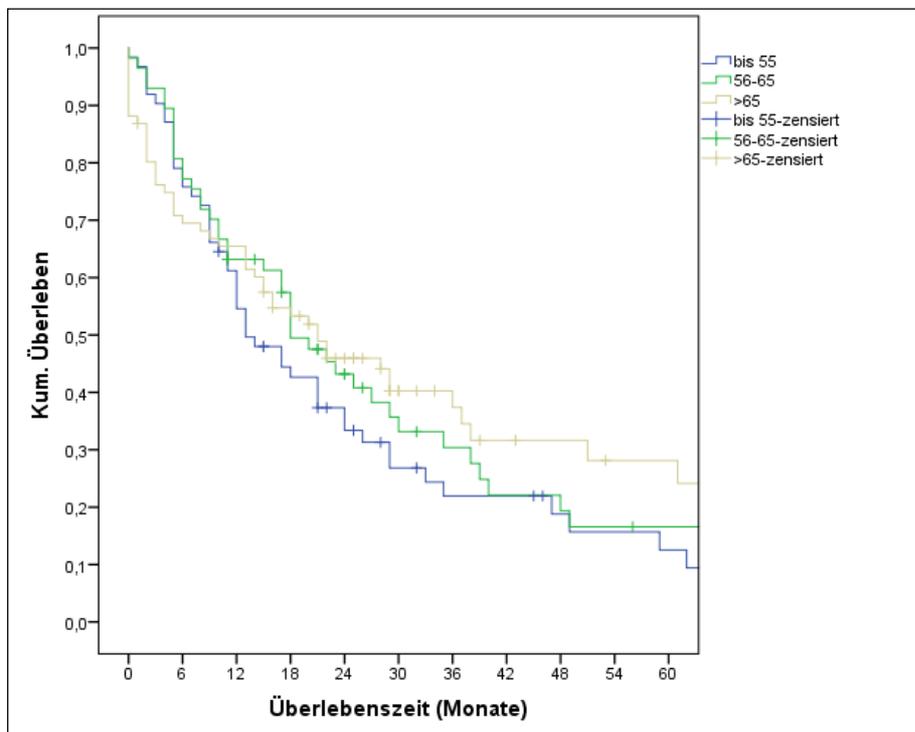
Die mediane Überlebenszeit gemäß der Kaplan-Meier-Analyse lag bei 18,0 Monaten (1,5 Jahre). Die Spannweite reichte von 6 Tagen bis 221 Monaten bzw. 18,4 Jahren.

### 3.4 Potentielle Prognosefaktoren (Überleben)

#### 3.4.1 Alter

Von den 195 Patienten waren 62 (31,8 %) bis 55 Jahre alt, weitere 57 Patienten (29,2 %) 56 bis 65 Jahre alt und 76 Patienten (39,0 %) über 65 Jahre alt.

In der folgenden Abbildung und der zugehörigen Tabelle ist das kumulierte Überleben nach Kaplan-Meier dargestellt. Die Differenzen zwischen den drei Altersgruppen erreichten keine statistische Signifikanz ( $p=0,416$ )



**Abb. 11:** Kumulierte Überlebenszeit in Abhängigkeit vom Alter.

[ $p=0,416$ ]

**Tab. 5:** Anteil der Überlebenden (%) nach 12, 24, 36 und 60 Monaten.

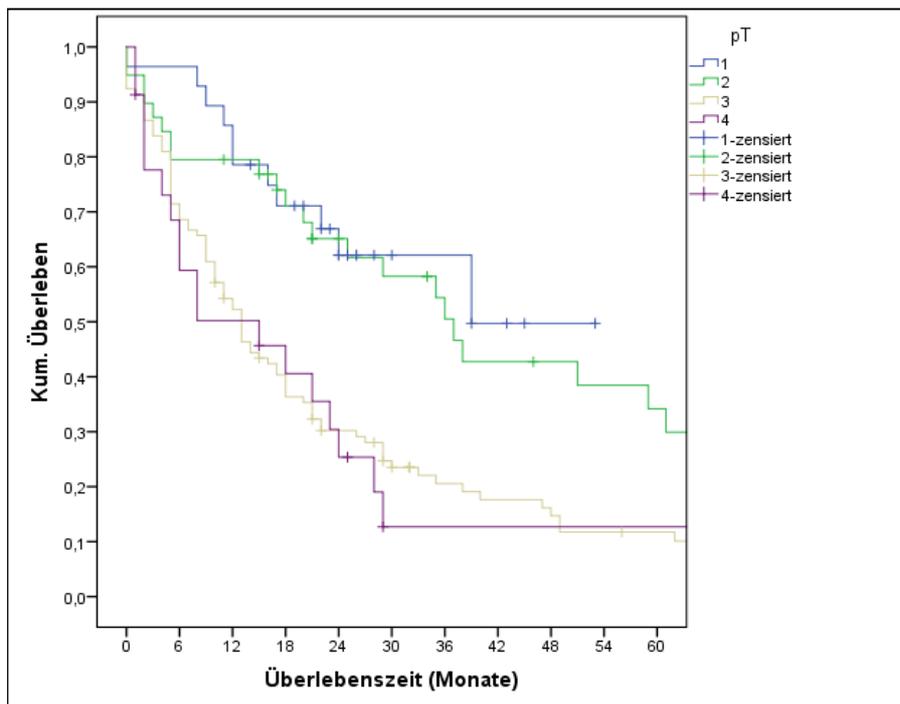
Alter (Jahre)	12 Mon.	24 Mon.	36 Mon.	60 Mon.
bis 55	54,6	37,3	21,9	12,5
56-65	63,2	43,2	33,1	16,6
>65	65,5	45,9	37,4	28,1

Die mediane Überlebenszeit gemäß der Kaplan-Meier-Analyse lag bei 13,0 Monaten (bis 55 J.), bei 18,0 Monaten (56-65 J.) und bei 21,0 Monaten (>65 J.).

### 3.4.2 Tumorstadium nach TNM-Klassifikation

Bei den meisten Patienten lag bereits ein weiter fortgeschrittenes Tumorstadium gemäß TNM-Klassifikation vor. Etwas über die Hälfte (53,8 %) wies Stadium T3 auf; bei knapp 12 % fanden sich T4-Tumoren. Somit lag bei etwa einem Drittel der Patienten ein Stadium von T1 oder T2 vor.

In der folgenden Abbildung und der zugehörigen Tabelle ist das Überleben nach Kaplan-Meier dargestellt. Es wird deutlich, dass Patienten mit T1- und T2-Stadium eine deutlich bessere Prognose aufwiesen, als Patienten in den höheren Stadien T3 und T4. Nach 24 Monaten lebten unter den T1- und T2-Patienten noch 78,6 bzw. 79,5 %, unter den T3- und T4-Patienten mit 30,2 bzw. 25,4 % weniger als halb so viele ( $p < 0,001$ ) (Abb. 12 und Tab. 6).



**Abb. 12:** Kumulierte Überlebenszeit in Abhängigkeit vom Tumorstadium (T).

[ $p < 0,001$ ]

**Tab. 6:** Anteil der Überlebenden (%) nach 12, 24, 36 und 60 Monaten.

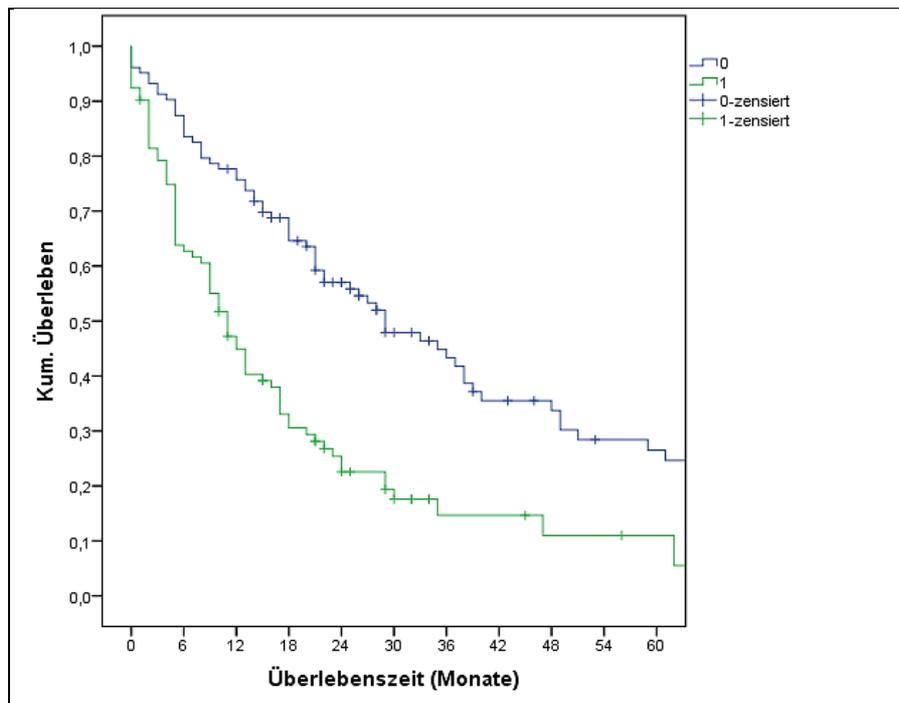
T-Kategorie	12 Mon.	24 Mon.	36 Mon.	60 Mon.
T1	78,6	62,1	62,1	-
T2	79,5	65,1	50,5	34,2
T3	52,3	30,2	20,6	11,8
T4	50,2	25,4	12,7	12,7

Die mediane Überlebenszeit gemäß der Kaplan-Meier-Analyse lag bei 39,0 Monaten (T1), 37,0 Monaten (T2); 15,0 Monaten (T3) und 18,0 Monaten (T4).

### 3.4.3 Lymphknotenstatus nach TNM-System

Ein Befall regionaler Lymphknoten (N1) fand sich bei knapp der Hälfte der 195 Patienten (47,2 %).

In der folgenden Abbildung und der zugehörigen Tabelle ist das kumulierte Überleben nach Kaplan-Meier dargestellt. Es wird deutlich, dass Patienten mit N0-Stadium eine wesentlich bessere Prognose aufwiesen, als Patienten im Stadium N1 ( $p < 0,001$ ). Während unter den N0-Patienten nach 24 Monaten noch 57 % der Patienten lebten, lag diese Quote bei den N1-Patienten mit 22,6 % weniger als halb so hoch. Nach 36 und 60 Monaten waren diese Unterschiede sogar noch deutlicher (Abb. 13 und Tab. 7).



**Abb. 13:** Kumulierte Überlebenszeit in Abhängigkeit vom LK-Status (N).

[ $p < 0,001$ ]

**Tab. 7:** Anteil der Überlebenden (%) nach 12, 24, 36 und 60 Monaten.

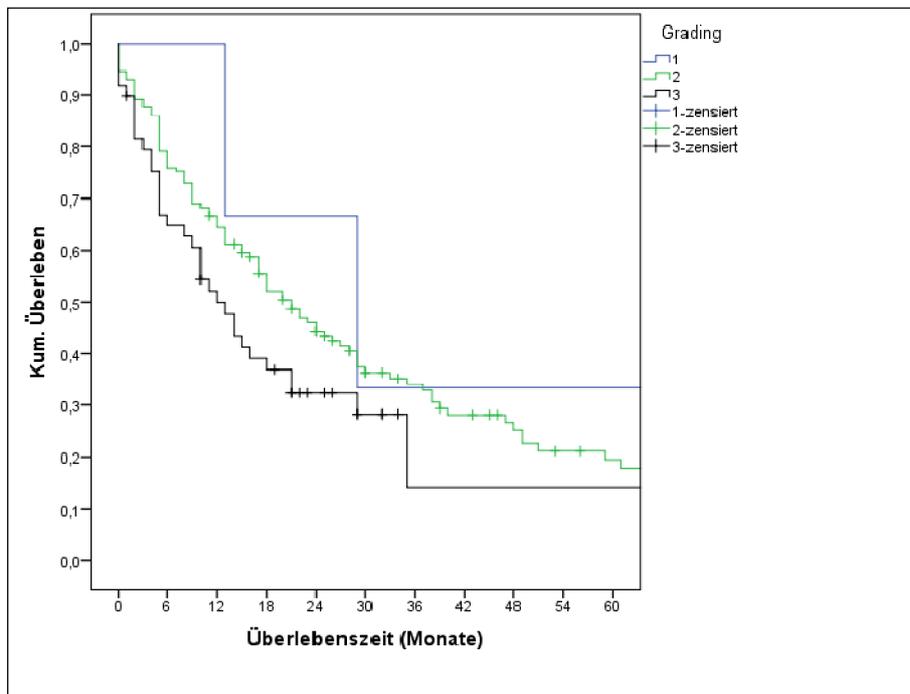
N-Stadium	12 Mon.	24 Mon.	36 Mon.	60 Mon.
N0	75,7	57,0	43,3	26,5
N1	44,9	22,6	14,7	11,0

Die mediane Überlebenszeit gemäß der Kaplan-Meier-Analyse lag bei 29,0 Monaten (N0) und bei 11,0 Monaten (N1).

### 3.4.4 Grading

Bei 181 der 195 Patienten lagen Angaben zum Grading vor. Drei dieser Patienten wiesen hierbei den Status G1 auf (1,7 %), 129 Patienten G2 (71,3 %) und 49 Patienten G3 (27,1 %).

In der folgenden Abbildung und der zugehörigen Tabelle ist das kumulierte Überleben nach Kaplan-Meier dargestellt. Die Differenzen zwischen den drei Gruppen erreichten keine statistische Signifikanz ( $p=0,170$ ) (Abb. 14 und Tab. 8).



**Abb. 14:** Kumulierte Überlebenszeit in Abhängigkeit vom Grading (G).

[ $p=0,170$ ]

**Tab. 8:** Anteil der Überlebenden (%) nach 12, 24, 36 und 60 Monaten.

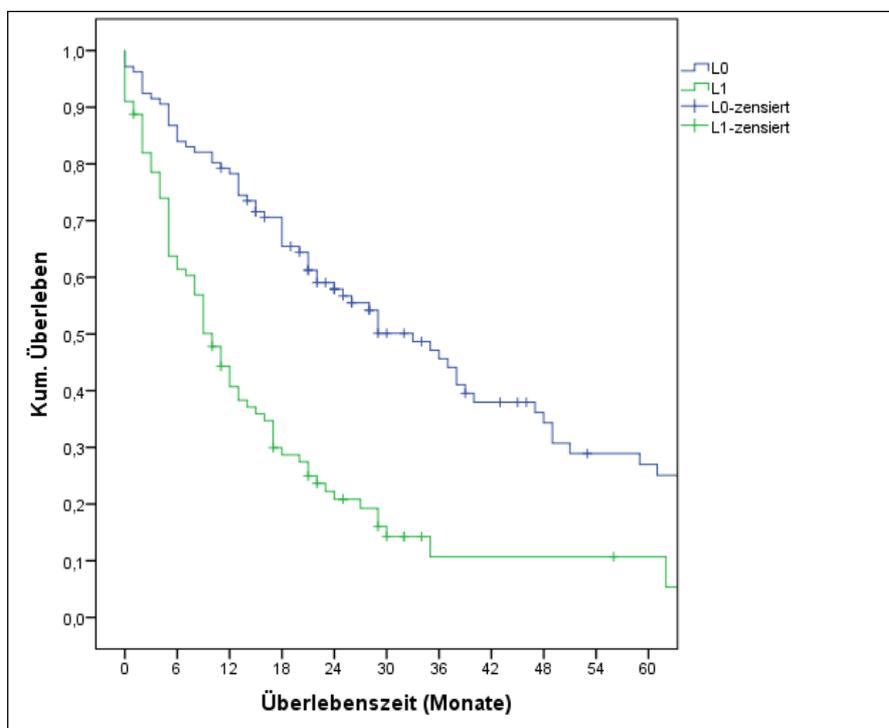
Grading	12 Mon.	24 Mon.	36 Mon.	60 Mon.
1	100	66,7	33,3	33,3
2	64,3	44,4	34,0	19,5
3	50,0	32,3	14,1	14,1

Die mediane Überlebenszeit gemäß der Kaplan-Meier-Analyse lag bei 29,0 Monaten (Grading 1), bei 21,0 Monaten (Grading 2) und bei 12,0 Monaten (Grading 3).

### 3.4.5 Lymphangiosis Carcinomatosa

Bei 89 der 195 Patienten (45,6 %) lag eine Lymphangiosis carcinomatosa (L1) vor, bei den übrigen Patienten das Stadium L0.

In der folgenden Abbildung und der zugehörigen Tabelle ist das kumulierte Überleben nach Kaplan-Meier dargestellt. Es wird deutlich, dass Patienten ohne Infiltration der Lymphgefäße (L0) eine signifikant bessere Prognose aufwiesen, als Patienten mit Lymphangiosis carcinomatosa (L1) ( $p < 0,001$ ) (Abb. 15).



**Abb. 15:** Kumulierte Überlebenszeit in Abhängigkeit einer Lymphangiosis carcinomatosa.

[ $p < 0,001$ ]

**Tab. 9:** Anteil der Überlebenden (%) nach 12, 24, 36 und 60 Monaten.

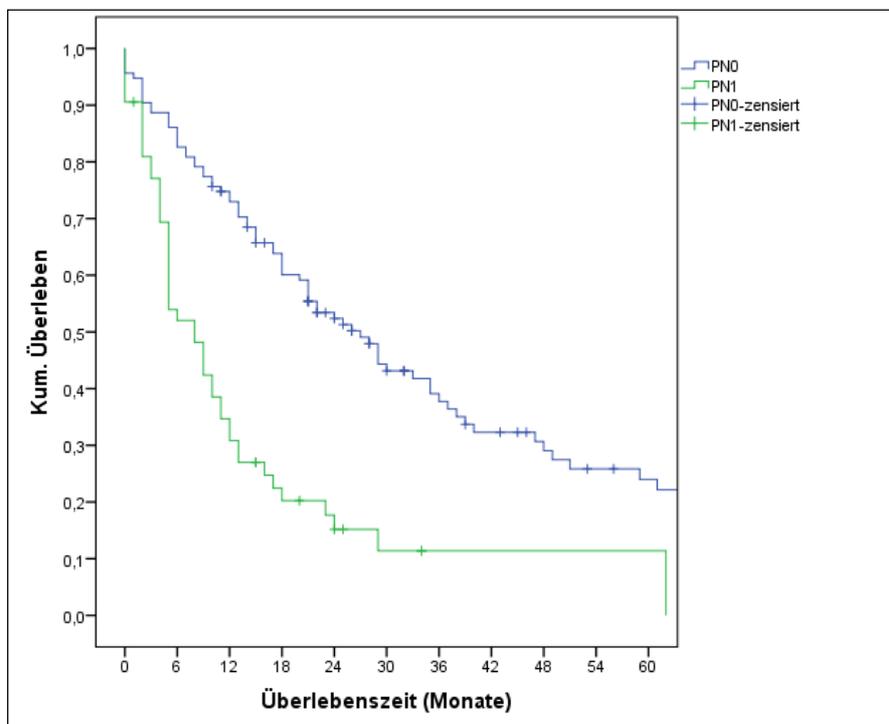
<b>Lymphangiosis Carcinomatosa</b>	<b>12 Mon.</b>	<b>24 Mon.</b>	<b>36 Mon.</b>	<b>60 Mon.</b>
L0	78,3	57,9	45,6	27,0
L1	40,7	20,9	10,7	10,7

Die mediane Überlebenszeit gemäß der Kaplan-Meier-Analyse lag bei 33,0 Monaten (L0) und bei 10,0 Monaten (L1).

### 3.4.6 Perineuralscheiden-Infiltration

Bei 53 Patienten (27,2 %) wurde eine Perineuralscheiden-Infiltration (PNS-Infiltration) festgestellt (Pn1). Bei 118 Patienten lag diesbezüglich ein negativer Befund vor (Pn0). In den verbleibenden 27 Fällen fehlte eine entsprechende Angabe.

In der folgenden Abbildung und der zugehörigen Tabelle ist das kumulierte Überleben nach Kaplan-Meier dargestellt. Es wird deutlich, dass Patienten ohne Infiltration der Perineuralscheiden (Pn0) eine wesentlich bessere Prognose aufwiesen, als Patienten mit Infiltration (Pn1) ( $p < 0,001$ ) (Abb. 16 und Tab. 10).



**Abb. 16:** Kumulierte Überlebenszeit in Abhängigkeit einer PNS-Infiltration.

[ $p < 0,001$ ]

**Tab. 10:** Anteil der Überlebenden (%) nach 12, 24, 36 und 60 Monaten.

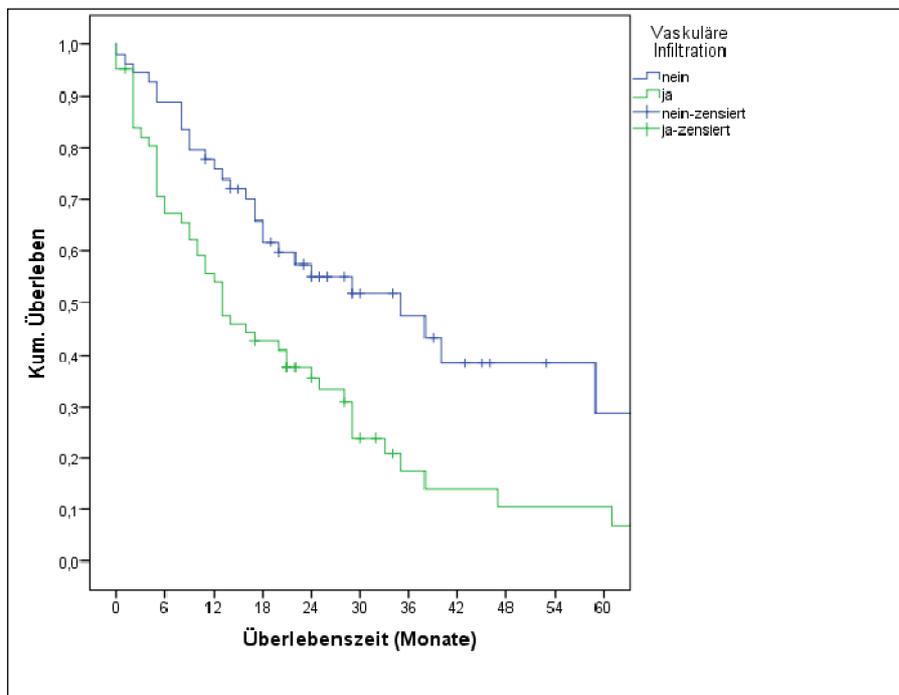
PNS-Infiltration	12 Mon.	24 Mon.	36 Mon.	60 Mon.
Pn0	73,0	52,4	37,7	24,0
Pn1	34,7	15,2	11,4	11,4

Die mediane Überlebenszeit gemäß der Kaplan-Meier-Analyse lag bei 27,0 Monaten (Pn0) und bei 8,0 Monaten (Pn1).

### 3.4.7 Vaskuläre Infiltration

Bei 116 der 195 Patienten lagen Angaben zur vaskulären Infiltration vor, wobei 62 dieser Patienten hierbei einen positiven Befund aufwiesen (53,4 %). Bei den übrigen 54 Patienten (46,6 %) lag keine Infiltration der Gefäße vor.

In der folgenden Abbildung ist das kumulierte Überleben nach Kaplan-Meier dargestellt. Patienten ohne vaskuläre Infiltration wiesen eine signifikant bessere Prognose auf, als Patienten mit Infiltration ( $p=0,002$ ) (Abb. 17 und Tab. 11).



**Abb. 17:** Kumulierte Überlebenszeit in Abhängigkeit der vaskulären Infiltration.  
[ $p=0,002$ ]

**Tab. 11:** Anteil der Überlebenden (%) nach 12, 24, 36 und 60 Monaten.

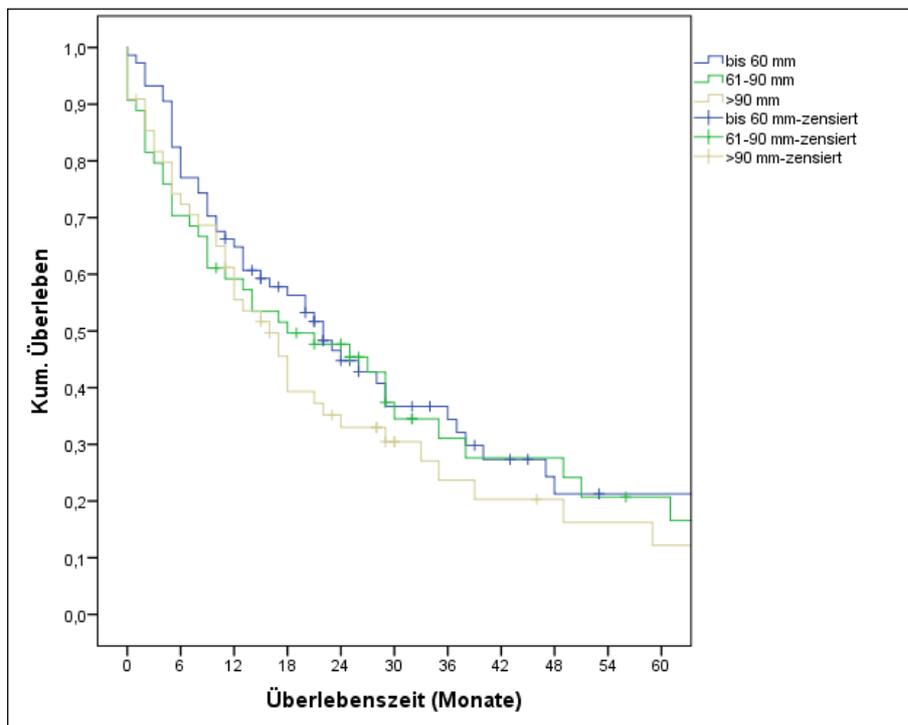
Vaskuläre Infiltration	12 Mon.	24 Mon.	36 Mon.	60 Mon.
Nein	75,9	55,2	47,6	28,8
Ja	54,1	35,5	17,4	10,4

Die mediane Überlebenszeit gemäß der Kaplan-Meier-Analyse lag bei 35,0 Monaten (V0) und bei 13,0 Monaten (V1).

### 3.4.8 Tumorgröße

Bei den meisten Patienten lagen Angaben zur Größe des Tumors (größte Ausdehnung) und zum Gewicht des Resektates vor (n=183 bzw. n=168). Die mediane Tumorgröße lag bei 75 mm (4-220 mm), das mediane Gewicht des Resektates bei 858 g (81-2.869 g).

In der folgenden Abbildung und der zugehörigen Tabelle ist das kumulierte Überleben nach Kaplan-Meier dargestellt. Ein signifikanter Einfluss der Tumorgröße auf das Überleben konnte nicht festgestellt werden (p=0,463) (Abb. 18 und Tab. 12).



**Abb. 18:** Kumulierte Überlebenszeit in Abhängigkeit von der Tumorgröße.

[p=0,463]

**Tab. 12:** Anteil der Überlebenden (%) nach 12, 24, 36 und 60 Monaten.

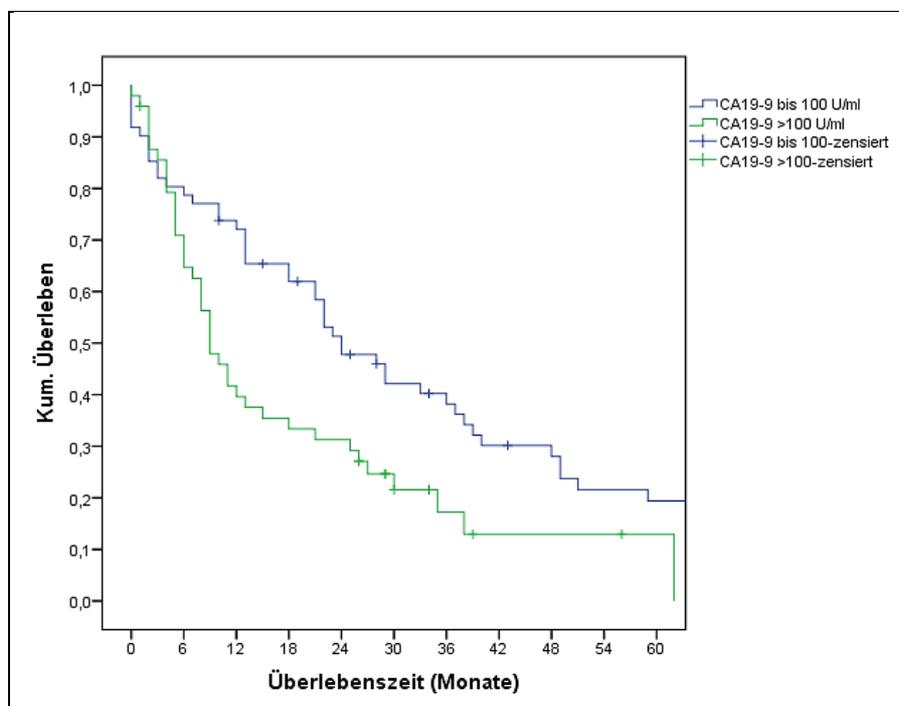
Tumorgröße	12 Mon.	24 Mon.	36 Mon.	60 Mon.
bis 60 mm	64,8	44,8	34,4	32,1
61 - 90 mm	59,2	47,7	45,4	12,4
>90 mm	55,5	33,0	23,7	12,2

Die mediane Überlebenszeit gemäß der Kaplan-Meier-Analyse lag bei 22,0 Monaten (Tumorgroße bis 60 mm), bei 18,0 Monaten (61-90 mm) und bei 16,0 Monaten (>90 mm).

### 3.4.9 CA19-9

Bei 110 der 195 Patienten lagen Angaben zur CA19-9-Konzentration vor. Die mediane Konzentration lag bei 77,5 U/ml (1,0 - 249.434 U/ml).

In der folgenden Abbildung und der zugehörigen Tabelle ist das kumulierte Überleben nach Kaplan-Meier dargestellt. Patienten mit CA19-9-Konzentrationen von maximal 100 U/ml wiesen eine bessere Prognose auf ( $p=0,008$ ). Der Unterschied im Hinblick auf die Überlebenszeit war dabei vor allem in den ersten 48 Monaten deutlich ausgeprägt (Abb. 19 und Tab. 13)



**Abb. 19:** Kumulierte Überlebenszeit in Abhängigkeit von der CA19-9-Konzentration.

[ $p=0,008$ ]

**Tab. 13:** Anteil der Überlebenden (%) nach 12, 24, 36 und 60 Monaten.

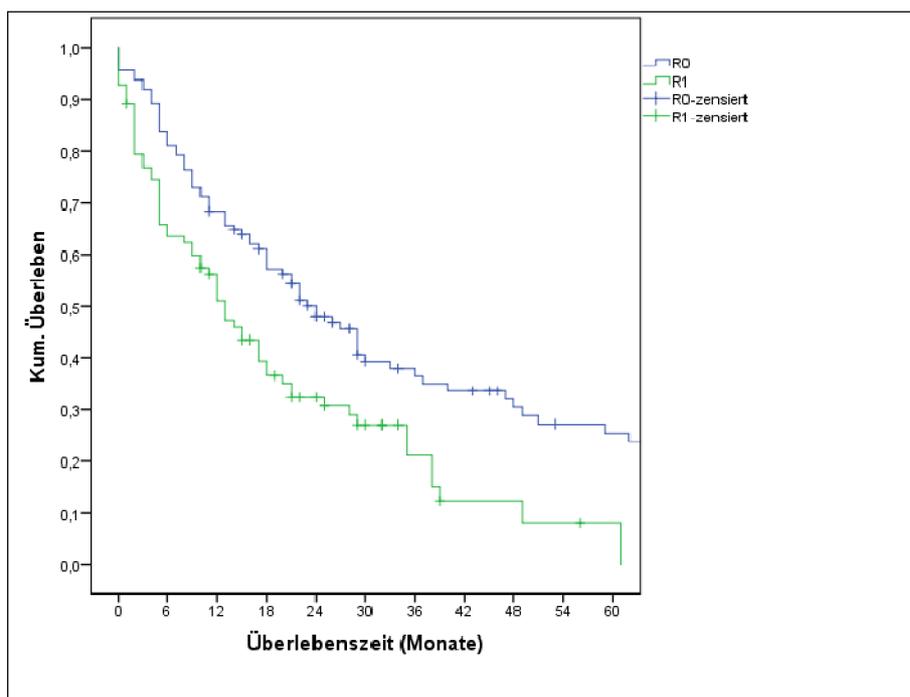
CA19-9-Konzentration	12 Mon.	24 Mon.	36 Mon.	60 Mon.
bis 100 U/ml	72,1	51,3	40,2	19,4
> 100 U/ml	41,7	31,3	17,3	12,9

Die mediane Überlebenszeit gemäß der Kaplan-Meier-Analyse lag bei 24,0 Monaten (CA19-9 bis 100 U/ml) und bei 9,0 Monaten (>100 U/ml).

### 3.4.10 Radikalität (R0/R1-Resektion)

Bei 111 Patienten (57,2 %) konnte eine Resektion im Gesunden erreicht werden (R0-Resektion; Resektionsabstand  $\geq 1\text{mm}$ ), während bei 83 Patienten eine R1-Situation vorlag.

In der folgenden Abbildung und der zugehörigen Tabelle ist das kumulierte Überleben nach Kaplan-Meier dargestellt. Die Patienten, bei denen eine R0-Resektion erreicht werden konnte wiesen eine signifikant bessere Prognose auf, als die R1-Patienten ( $p=0,001$ ). Die am stärksten ausgeprägte Differenz fand sich hierbei nach 60 Monaten, wobei hier unter den R0-Patienten noch 25,6 % der Patienten lebten, unter den R1-Patienten hingegen 8,0 % (Abb. 20 und Tab. 14).



**Abb. 20:** Kumulierte Überlebenszeit in Abhängigkeit von der Radikalität.

[ $p=0,001$ ]

**Tab. 14:** Anteil der Überlebenden (%) nach 12, 24, 36 und 60 Monaten.

<b>R-Stadium</b>	<b>12 Mon.</b>	<b>24 Mon.</b>	<b>36 Mon.</b>	<b>60 Mon.</b>
R0	68,5	48,0	36,5	25,6
R1	51,0	32,4	27,1	8,0

Die mediane Überlebenszeit gemäß der Kaplan-Meier-Analyse lag bei 24,0 Monaten (R0) und bei 13,0 Monaten (R1).

### **3.4.11 Univariate Analyse der untersuchten Faktoren**

In der folgenden Tabelle finden sich die Ergebnisse der univariaten Analyse der potentiellen Prognosefaktoren. Sie stellen eine Zusammenfassung der obigen Einzelanalysen dar. Als signifikante Faktoren fanden sich der R-Status, die T-Kategorie, der LK-Status, die Lymphangiosis carcinomatosa, die PNS-Infiltration, die vaskuläre Infiltration und der Tumorfaktor CA19-9 (Tab. 15).

**Tab. 15:** Univariate Überlebensanalyse der potentiellen Prognosefaktoren (Kaplan-Meier).

Faktor	Sub-Gruppe	Anzahl	%	Events	Überleben (Median in Mon.)*	95%-CI in Monaten	Signifikanz (p-Wert)**
Alter bei Diagnose-Stellung	≤55 J.	62	31,8	49	13,0	8,5-17,5	0,416
	56-65 J.	57	29,2	42	18,0	12,4-23,6	
	>65 J.	76	40,0	49	21,0	9,9-32,1	
Geschlecht	männl.	90	46,2	64	17,0	11,1-22,9	0,935
	weibl.	105	53,8	76	21,0	15,6-26,4	
T-Status	T1	28	14,4	11	39,0	28,7-48,9	<0,001
	T2	39	20,0	23	37,0	26,8-47,3	
	T3	105	53,8	88	13,0	10,0-16,6	
	T4	23	11,8	18	15,0	1,7-28,3	
LK-Status	N0	103	52,8	66	29,0	19,6-38,4	<0,001
	N1	92	47,2	74	11,0	8,0-14,1	
Grading	G1	3	1,7	2	29,0	3,4-54,6	0,170
	G2	129	71,3	93	21,0	15,5-26,5	
	G3	49	27,0	34	12,0	7,9-16,1	
Anzahl Tumorknoten	0	22	14,4	20	17,0	14,7-19,3	0,063
	1	103	67,3	65	27,0	20,8-33,2	
	>1	28	18,3	21	14,0	1,5-26,4	
Lymphangiosis Carcinomatosa	L0	106	54,4	66	33,0	23,1-42,9	<0,001
	L1	89	45,6	74	10,0	7,5-12,5	
PNS-Infiltration	Pn0	115	68,5	77	27,0	20,1-33,9	<0,001
	Pn1	53	31,5	45	8,0	5,5-10,5	
Vaskuläre Infiltration	V0	54	46,6	28	35,0	16,8-53,2	0,002
	V1	62	53,4	49	13,0	7,5-18,5	
Tumorgroße	≤60mm	74	40,4	50	27,0	15,8-21,1	0,463
	61-90mm	54	29,5	39	18,0	5,1-30,9	
	>90mm	55	30,1	41	16,0	11,0-21,0	
Lokalisation Tumor	rechts	102	56,0	69	21,0	11,6-30,4	0,081
	links	54	29,0	39	22,0	14,8-29,2	
	beidseits	26	14,0	19	13,0	4,8-21,3	
CA19-9	≤100 U/ml	61	55,5	47	24,0	17,7-30,3	0,008
	>100 U/ml	49	44,5	46	9,0	6,1-11,9	
Resektionsart	major	171	87,7	123	18,0	13,6-22,4	0,752
	minor	24	12,3	17	20,0	11,8-28,2	
R-Status	R0	111	57,2	75	24,0	18,5-29,5	0,001
	R1	83	47,8	64	13,0	9,6-16,4	

\*Schätzung des Medians nach Kaplan-Meier; \*\*Log-Rank-Test (Mantel-Cox)

### 3.4.12 Multivariate Analyse

Um zu prüfen, ob sich unter den untersuchten Variablen auch unabhängige Faktoren finden, wurde eine multivariate Analyse (Cox-Regression) durchgeführt. Berücksichtigt wurden hierbei alle Einzelfaktoren, die bei univariater Analyse einen signifikanten Befund ( $p < 0,05$ ) ergeben hatten und für die in mindestens 80 % der Fälle Daten vorlagen.

Die einzigen Variablen, die sich als unabhängige prognostische Faktoren herausgestellt hatten, waren das Tumorstadium T ( $P = 0,037$ ) und die PNS-Infiltration ( $p = 0,001$ ). Die übrigen Faktoren waren nicht als unabhängig zu betrachten (Tab. 16).

**Tab. 16:** Multivariate Analyse (Überprüfung auf unabhängige prognostische Faktoren).

Faktor	Hazard Ratio (HR)	95%-CI	Signifikanz (p-Wert)
T-Kategorie			<b>0,037</b>
T1	0,55	0,25-1,22	0,143
T2	0,50	0,25-0,99	<b>0,046</b>
T3	0,98	0,51-1,43	0,534
T4	1,0 (Referenz)		
LK-Status			
N0	1,05	0,63-1,77	0,852
N1	1,0 (Referenz)		
Lymphangiosis Carcinom.			
L0	0,63	0,037-1,07	0,089
L1	1,0 (Referenz)		
PNS-Infiltration			
Pn0	0,46	0,30-0,72	<b>0,001</b>
Pn1	1,0 (Referenz)		
R-Stadium			
R0	0,79	0,53-1,17	0,244
R1	1,0 (Referenz)		

## **4 Diskussion**

### **4.1 Allgemeine Vorbemerkungen**

Bei den Karzinomen der Gallenwege (Cholangiokarzinome) handelt es sich um seltene Tumore, wobei unter diesen das intrahepatische Cholangiokarzinom (IHC), einen Anteil von ca. 25 %, aufweist (Brown et al. 2014). In den letzten Jahren konnten Studien vermehrt eine wachsende Inzidenz des IHC feststellen (Patel 2001, West et al. 2006, Cardinale et al. 2010). Da das IHC in den meisten Fällen nur unspezifische Symptome verursacht, wird ein großer Anteil an Patienten erst in einem fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert, in dem eine Resektion des Tumors oftmals nicht mehr möglich ist (Brown et al. 2014). Wird ein IHC präoperativ als operabel eingestuft, gelingt dennoch nur in ca. 30% aller Fälle eine R0-Resektion, für die übrigen Patienten bleibt die Prognose sehr schlecht (Lang et al. 2005, Harder et al. 2009). Trotz der weiterhin schlechten Überlebenschancen der Patienten mit IHC konnten zahlreiche Studien dennoch auch Patienten mit Langzeitüberleben identifizieren, wobei die Prädiktion dieser besonders günstig verlaufenden Fälle ebenso wie die Identifikation besonders ungünstiger Verläufe bisher schwierig ist.

Ziel dieser Untersuchung war es daher, mittels eines großen Patientenkollektivs aussagekräftige prädiktive Faktoren zu ermitteln, anhand derer eine Identifizierung von Hochrisikopatienten sowie Patienten mit besonders günstigen Überlebenschancen möglich sein könnte.

### **4.2 Patientenkollektiv**

Im Rahmen dieser Studie konnten die Daten von 195 Patienten mit intrahepatischem Cholangiokarzinom (IHC) ausgewertet werden, die in unserem Zentrum operiert wurden. In Anbetracht der geringen Inzidenz des IHC (vgl. Einleitung, Abschnitt 1.2, Epidemiologie), stellt die vorliegende Studie somit ein großes Kollektiv an Patienten mit dieser seltenen Diagnose dar. Soweit bekannt, war zum Zeitpunkt der Datenerhebung in Europa keine Studie mit größeren Fallzahlen durchgeführt worden - von Metaanalysen abgesehen. Vor diesem Hintergrund kommt der Untersuchung, im Hinblick auf deren Aussagekraft, eine besondere Bedeutung zu.

### 4.3 Überleben

Die mediane Überlebensdauer der Studienkohorte lag bei 18,0 Monaten (6 Tage bis 221 Monate). Die 1-, 3- und 5-Jahres-Überlebensdauer lag bei 61, 30 und 20 %, was die relativ schlechte Prognose des IHC widerspiegelt.

Die Überlebensraten der eigenen Daten sind in etwa vergleichbar mit einer anderen deutschen Studie, in der die 1-, 3- und 5-Jahresüberlebensraten bei 71, 38 und 21 % lagen (Lang et al. 2009). Nahezu mit der eigenen Studie identisch waren ferner die Ergebnisse der großen US-amerikanischen Studie von Nathan et al. (2009) mit 598 Patienten, der rumänischen Studie von Ionel et al. (2014) mit 104 Patienten und der derzeit aktuellsten Studie von Yeh et al. (2015), in der 224 Patienten aus China untersucht worden waren.

Deutlich schlechtere Überlebensraten fanden sich in der US-amerikanischen Studie von Dhanasekaran et al. (2013) mit 105 Patienten (63, 17 und 9%) sowie in der thailändischen Studie von Sriputtha et al. (2013) mit 73 Patienten (52, 22, 11%). Bessere Überlebensrate hingegen fanden sich in den beiden internationalen Multicenterstudien von (de Jong et al. 2011) mit 449 Patienten und Hyder et al. (2014) mit 514 Patienten. Hier lagen die Raten bei 78, 44 und 30 % (de Jong et al. 2011) bzw. bei 81, 52 und 40 % (Hyder et al. 2014).

Zusammenfassend konnte anhand der eigenen Daten bestätigt werden, dass die längerfristige Prognose bei IHC-Patienten mit einer 5-Jahresüberlebenszeit von ca. 20 % weiterhin ungünstig ist. Die Ergebnisse waren hierbei in guter Übereinstimmung mit anderen Studien, wobei eine relativ große Variabilität festgestellt werden konnte. Was die Ursachen für die Unterschiede zwischen den einzelnen Studien war, ist im Einzelnen schwer zu beurteilen. Einer der Hauptgründe dürfte jedoch in der Patientenauswahl liegen bzw. in den Selektionskriterien für die Patientenauswahl. So wiesen zum Beispiel in der eigenen Studie etwa zwei Drittel der Patienten ein T3- oder T4-Stadium auf. In der Studie von Hyder et al. (2014) hingegen lag dieser Anteil mit 12,3 % deutlich niedriger, was die längeren Überlebenszeiten in jener Multi-Center-Studie erklären könnte.

#### 4.4 Präoperative Prognosefaktoren für das Überleben

Das Alter gilt als der größte unabhängige Risikofaktor für die Entwicklung eines Cholangiokarzinoms (Bridgewater et al. 2014). Es schien deshalb die Frage von Interesse, ob das Alter auch als Prognosefaktor für das Überleben dient.

Im Rahmen der eigenen Studie konnte ein Zusammenhang zwischen Alter und Überleben allerdings nicht gezeigt werden. Jüngere Patienten (bis 55 Jahre) wiesen zwar eine kürzere mediane Überlebenszeit auf, als Patienten zwischen 56 und 65 Jahren sowie Patienten über 65 Jahre (13 vs. 18 vs. 21 Monate), die Unterschiede zwischen den drei Gruppen erreichten allerdings keine statistische Signifikanz.

Das Ergebnis ist in Übereinstimmung mit der derzeit aktuellsten Studie von Dhanasekaran et al. (2013), in der ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Altersgruppen gezeigt werden konnte.

Entgegen den Ergebnissen der genannten Studien konnte in anderen Studien ein prognostischer Wert des Alters im Hinblick auf das Überleben dargestellt werden, beispielsweise in der Multicenterstudie von Hyder et al. (2014), in die 514 Patienten eingeschlossen waren. Die Überlebenswahrscheinlichkeit war hier bei den unter 60-jährigen Patienten signifikant besser (Hazard Ratio: 1,33 [95% CI 1,12-1,58]  $p < 0,001$ ).

Wie diese Unterschiede zu erklären sind muss an dieser Stelle offenbleiben, wobei auch hier ein Selektionsbias bei der Zusammensetzung der Studienkohorten nicht ausgeschlossen werden darf.

Als weiterer potentieller Prognosefaktor, der häufig in der Literatur genannt wird, wurde auch im Rahmen der vorliegenden Studie die prognostische Wertigkeit des Carbohydrat-Antigen 19-9 (CA19-9) untersucht. Bei einem Cut-off von 100 U/ml zeigte sich, dass Patienten unterhalb dieses Wertes eine mehr als doppelt so lange mediane Überlebenszeit aufwiesen als Patienten mit höheren CA19-9-Werten (24,0 vs. 9,0 Monate;  $p = 0,008$ ). Patienten mit CA19-9-Werten  $< 100$  U/ml ließen vor allem in den ersten 48 Monaten eine deutlich bessere Prognose erkennen. Der Anteil der Patienten, die nach 1 und 3 Jahren noch lebten, war in dieser Gruppe ca. doppelt so groß wie bei den Patienten mit höheren Werten (1 Jahr: 80,3 vs. 39,6%; 3 Jahre: 38,3 vs. 17,3%).

Die eigenen Ergebnisse waren in guter Übereinstimmung mit den Daten aus anderen Studien. So werteten zum Beispiel Shen et al. (2009) in einer Analyse von 429 IHC-Patienten diesen Tumormarker ebenfalls als prognostischen Faktor. Das relative Risiko (Hazard ratio) wurde mit 1,2 angegeben (95%CI: 1,03-1,43;  $p=0,024$ ). Bemerkenswert waren auch die Ergebnisse von Tamandl et al. (2008). Patienten mit CA19-9-Werten  $< 100$  U/ml wiesen eine deutlich längere mediane Überlebenszeit auf, als Patienten mit höheren Werten (45,7 vs. 5,0 Monate;  $p=0,015$ ). Ähnliches konnte auch in einigen anderen Studien gezeigt werden (Malaguarnera et al. 2013, Wang et al. 2013), wobei einzelne Untersuchungen gegensätzliche Ergebnisse zeigten. Kim et al. (2014) konnten beispielsweise keinen Zusammenhang zwischen CA19-9 und Überlebens-Prognose feststellen ( $p=0,338$ ). Allerdings war in jener Studie die Prüfgruppe mit 91 Patienten relativ gering, zum anderen wurde für den Vergleich ein Cut-off-Wert von 39 U/ml zugrunde gelegt. Auch in der Studie von Yeh et al. (2015), die mit 224 Patienten deutlich mehr Patienten umfasste, konnte kein signifikanter Zusammenhang gezeigt werden, wobei auch hier wiederum ein eher geringer Cut-off von 37 U/ml zugrunde gelegt wurde.

Vor dem Hintergrund der eigenen Ergebnisse unter Berücksichtigung der Literatur kann angenommen werden, dass dem Tumormarker CA 19-9 durchaus eine Bedeutung als prognostischer Faktor zukommt. Zu dieser Einschätzung kamen im Übrigen auch Bridgewater et al. (2014) aufgrund deren umfassenden Analyse der Literatur. Die Empfehlung der Autoren lautete, dass dem Marker CA 19-9 im Hinblick auf die Diagnose eines IHC zwar keine maßgebliche Bedeutung zukommt, dass es sich jedoch um einen Faktor mit prognostischer Signifikanz handelt.

Einschränkend ist allerdings im Hinblick auf die eigene Studie anzumerken, dass dieser Parameter nur bei etwa 60 % der Patienten ermittelt worden war, weshalb er für die multivariate Analyse auch nicht berücksichtigt werden konnte. Die tatsächliche Bedeutung dieses Faktors sollte folglich im Zuge weiterer Studien geklärt werden.

Die prognostische Bedeutung der Tumorgröße wird in der aktuellen Literatur weiterhin kontrovers diskutiert. In der eigenen Studie konnte bei Patienten, bei denen die größte Ausdehnung des Tumors 60 mm betrug, eine mediane Überlebenszeit von 22 Monaten erreicht werden. Im Falle einer Ausdehnung von 61 bis 90 mm war sie mit 18 Monaten

nur unwesentlich kürzer; bei den übrigen Patienten (>90 mm) fand sich eine mediane Überlebenszeit von 16 Monaten. Eine statistische Signifikanz wurde beim Vergleich der drei Gruppen nicht erreicht, so dass der Tumorgröße am eigenen Kollektiv keine prognostische Relevanz zukam.

Unterstützt werden diese Ergebnisse unter anderem auch durch eine aktuelle Studie aus China (n=224), in der kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Tumorgröße und Überleben nachgewiesen werden konnte (Yeh et al. 2015). Hierzu widersprüchliche Ergebnisse fanden sich in der multinationalen Studie von Hyder et al. (2014) (n=514), in der gezeigt wurde, dass Patienten mit einer Tumorgröße  $\geq 50$  mm (n=288) ein signifikant höheres Sterbe- bzw. Mortalitätsrisiko aufwiesen als Patienten mit kleineren Tumoren (Hazard Ratio: 1,60 [95%CI 1,18-2,17]  $p < 0,001$ ). In einer zuvor von der Autorengruppe um Hyder durchgeführten Studie war außerdem festgestellt worden, dass Patienten mit Tumoren  $< 50$  mm ein deutlich längeres rezidivfreies Intervall aufwiesen (Median 41,2 vs. 17,0 Monate;  $p < 0,001$ ) (Hyder et al. 2013).

Zusammenfassend lässt sich also auch hinsichtlich der Tumorgröße feststellen, dass die Datenlage in der Literatur diesbezüglich weiterhin uneinheitlich ist. Eine eindeutige prognostische Relevanz erscheint jedoch auch anhand der eigenen Daten als eher unwahrscheinlich.

#### **4.5 TNM-Klassifikation als Prognosefaktor**

Wie bei vielen anderen Tumorentitäten auch, kommt der Tumorklassifikation nach dem TNM-System der UICC (International Union Against Cancer) eine große Bedeutung hinsichtlich der Prognose des Cholangiokarzinoms zu (Sobin et al. 2010). Das Staging oder die Gradeinteilung, die auf diesem System basiert, trägt mit dazu bei, die Patienten in Risikostufen einzuteilen.

Patienten mit dem Tumorstadium T1 und T2 wiesen in der vorliegenden Studie eine fast identische mediane Überlebenszeit auf (39 bzw. 37 Monate). Im Gegensatz hierzu fanden sich bei Patienten mit T3- und T4-Stadium signifikant geringere mediane Überlebenszeiten (15 bzw. 18 Monate;  $p < 0,001$ ). Dies spiegelte sich auch bei Betrachtung der medianen 1-, 3- und 5-Jahres-Überlebenszeiten wider. Gemäß den Kaplan-Meier-Berechnungen betrug die mediane 1-, 3- und 5-Jahresüberlebenszeit bei den T2-

Patienten 80, 65 und 34 %. Bei den T3- und den T4-Patienten war die Prognose wesentlich ungünstiger: 52, 30 und 12 % bzw. 50, 25 und 13 %.

In der koreanischen Studie von Kim et al. (2014) konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen den T-Stadien und dem Überleben aufgezeigt werden. Allerdings war die Studie mit 91 Patienten relativ klein. Hinzu kommt, dass nur Patienten mit T1- bis T3-Stadium inkludiert waren, nicht aber T4-Patienten. In der Studie von Ionel et al. (2014) hingegen, die mit 104 Patienten etwas größer war und die auch Patienten im Stadium T4 einschloss, konnte ein signifikanter Zusammenhang aufgezeigt werden. So wiesen zum Beispiel Patienten im T1-Stadium eine mediane Überlebenszeit von 36,4 Monaten auf, Patienten im T3- und T4-Stadium lediglich eine Überlebenszeit von 7,4 bzw. 12,0 Monaten ( $p=0,005$ ). Signifikante Überlebensunterschiede zwischen den einzelnen T-Stadien fanden sich unter anderem auch in der Studie von Nathan et al. (2009) (USA,  $n=598$ ). T1- und T2-Patienten wiesen eine 3-Jahres-Überlebensrate von 52 bzw. 45 Monaten auf, T4-Patienten nur eine Rate von 10 Monaten ( $p=0,001$ ). Dies bestätigt den Befund der eigenen Untersuchung, so dass ein prognostischer Wert der T-Kategorie vorausgesetzt werden kann.

Ein in vielen Studien ebenfalls als prognostisch relevant deklarierter Parameter der TNM-Klassifikation stellt der Lymphknotenstatus N dar. In der vorliegenden Studie wiesen Patienten ohne Lymphknotenbefall (N0) eine etwa doppelt so lange mediane Überlebenszeit auf als Patienten mit regionalem Lymphknotenbefall (N1) (29 vs. 11 Monate;  $p<0,001$ ). Dies spiegelte sich auch in den 1-, 3- und 5-Jahresüberlebensraten wider, die im Falle von N0 bei 76, 43 und 27 % lagen, im Falle von N1 jedoch nur 45, 15 und 11 % ( $p<0,001$ ) betragen.

Ähnliche Ergebnisse wie die hier präsentierten konnten auch in der multinationalen Studie von Hyder et al. (2014) gezeigt werden. N1-Patienten wiesen hier ein signifikant höheres Sterberisiko auf (Hazard Ratio: 1,71 [95%CI 1,21-2,40]  $p=0,01$ ). In der Studie von Kim et al. (2014) fand sich sogar ein noch höheres Risiko (Hazard Ratio: 3,77 [95%CI 1,83-7,74]  $p<0,001$ ). Das 3-Jahres-Überleben betrug in der besagten Studie 70 % bei den lymphknotennegativen Patienten, während die N1-Patienten hingegen nur eine Überlebensrate von 12,3 % ( $p<0,001$ ) erreichten. Ähnliche Ergebnisse konnten auch in weiteren Studien gezeigt werden, wie z.B. bei Wang et al. (2013) (Hazard Ratio: 2,01 [95%CI 1,53-2,76]  $p<0,001$ ) oder Tamandl et al. (2008) (Medianes Überleben N0

52,6 Monate vs. N1 23,6 Monate), so dass der prädiktive Wert des Lymphknotenbefalls insgesamt ebenso wie in der vorliegenden Studie als relevant zu bewerten ist.

Weitere Faktoren, die ähnlich dem Lymphknotenbefall auf eine frühzeitige Metastasierung und somit ein schlechteres Outcome hinweisen könnten, sind die Lymphangiosis Carcinomatosa sowie die Perineuralscheiden-Infiltration. Für beide Faktoren konnte in der eigenen Studie gezeigt werden, dass sie einen maßgeblichen Einfluss auf das postoperative Überleben hatten. So war die mediane Überlebenszeit im Falle einer Lymphangiosis (L1) signifikant kürzer im Vergleich mit den Patienten ohne Lymphangiosis L0 (10 vs. 33 Monate;  $p < 0,001$ ). Die 1-, 3- und 5-Jahresüberlebensraten lagen bei 41, 11 und 11 Monaten (L1) im Vergleich zu 78, 46 und 27 Monate (L0). Ganz ähnliche Ergebnisse zeigte die Auswertung der Studie auch für die Perineuralscheiden-Infiltration. Patienten mit Infiltration der Perineuralscheiden (Pn1) wiesen eine mediane Überlebenszeit von nur 8 Monaten auf (Pn0: 27 Monate;  $p < 0,001$ ). Die 1-, 3- und 5-Jahres-Überlebensraten betragen bei Pn1 35, 11 und 11 Monate (Pn0: 73, 38 und 24 Monate).

Bemerkenswert ist, dass in der großen multinationalen Studie von Hyder et al. (2014) nur relativ wenige Patienten eine Lymphangiosis oder eine perineurale Invasion aufwiesen (8,8 und 7,8 %). In der eigenen Studie waren jene Anteile mit 45,6 % (LC) und 30,1 % (PI) deutlich größer. Dies dürfte im Wesentlichen mit der Art der Patientenselektion bzw. damit zusammenhängen, dass bei Hyder et al. nur 12,3 % der Patienten die T-Kategorie T3/T4 aufwiesen, gegenüber 66,6 % in der eigenen Untersuchung, was für ein insgesamt deutlich größeren Anteil an fortgeschritteneren Stadien im eigenen Kollektiv spricht.

Interessant ist, dass in der Studie von Hyder et al. die perineurale Invasion keine statistisch signifikante Einflussgröße darstellte (HR 1,32 [95% CI 0,83-2,11];  $p = 0,25$ ). Dies könnte allerdings damit zusammenhängen, dass die Subgruppen hier zu klein waren, um einen signifikanten Befund erkennen zu können. Allerdings konnte auch in der koreanischen Studie von Kim et al. (2014) kein signifikanter Unterschied aufgezeigt werden, obgleich Patienten mit LC und PI eine deutlich reduzierte mediane Überlebenszeit aufwiesen (LC: 26 vs. 40;  $p = 0,37$  Monate bzw. PI: 24 vs. 64 Monate;  $p = 0,16$ ). Die fehlende Signifikanz könnte hierbei allerdings ebenfalls mit der relativ geringen Größe der Subgruppen zusammenhängen, da das Gesamtkollektiv hier nur 91 Patienten umfasste.

Im Hinblick auf die perineurale Infiltration konnte jedoch in der Untersuchung von Dhanasekaran et al. (2013) (USA, n=105) gezeigt werden, dass die betroffenen Patienten eine nur etwa halb so lange mediane Überlebenszeit aufwiesen (16,1 vs. 35,0 Monate;  $p=0,004$ ). Ein ähnlicher Befund ergab sich auch in der Studie von Guglielmi et al. (2009) (Italien, n=81), in der das mediane Überleben bei perineuraler Invasion signifikant verkürzt war (19 vs. 56 Monate;  $p=0,007$ ).

Insgesamt lassen die vorliegenden Daten vermuten, dass ein signifikanter Zusammenhang zwischen Tumordinfiltrationen (lymphatisch und/oder neuronal) und dem Überleben besteht, wobei die Datenlage in der Literatur uneinheitlich ist.

## 4.6 Radikalität

Eine herausragende Bedeutung kommt beim Cholangiokarzinom die Frage der Radikalität zu, weshalb sie an dieser Stelle gesondert diskutiert werden soll.

In zahlreichen Studien konnte bereits gezeigt werden, dass ein signifikanter Überlebensvorteil beim IHC nur nach R0-Resektion möglich ist (Lang et al. 2005, Harder et al. 2009, Lang et al. 2009, Ionel et al. 2014). Dies konnte auch in der eigenen Studie bestätigt werden. Während nach R0-Resektion ein medianes Überleben von 24 Monaten erreicht werden konnte, zeigten Patienten mit R1-Status mit 13 Monaten ein signifikant kürzeres Überleben ( $p=0,001$ ). Dies spiegelte sich auch in den 1-, 3- und 5-Jahresüberlebensraten wider. In der R0-Gruppe lebten nach diesen Intervallen noch 69, 37 und 26 %, in der R1-Gruppe hingegen nur 51, 27 und 8 %.

In Übereinstimmung mit den eigenen Ergebnissen konnte auch in der Studie von Yeh et al. (2015) gezeigt werden, dass die Überlebensprognose dann am besten ist, wenn eine R0-Resektion erreicht wird (China, n=224). Die mediane Überlebenszeit in der Studie von Yeh et al. war bei R0-Resektion mit 26,1 Monaten vergleichbar wie in der eigenen Kohorte [R0 = 24 Monate]. Das mediane Überleben im Falle der R1- und R2-Resektion betrug bei Yeh et al. 11,4 bzw. 5,8 Monate [eigene R1-Patienten: 13 Monate]. Anders als in den meisten Studien wurde bei Yeh et al. zusätzlich auch das Überleben jener Patienten bestimmt, die nicht reseziert worden waren. Dieses lag mit 3,6 Monaten (Median) sehr niedrig und war im Vergleich zu den R0-Resektionen signifikant schlechter ( $p<0,001$ ). Kein statistischer Unterschied konnte allerdings gezeigt werden zwischen

R2-Patienten und nicht resezierten Patienten. Im Falle einer R2-Resektion wurde lediglich ein 3-Jahresüberleben von 6,0% erreicht, im Vergleich zu 1,9% bei den nicht-resezierten Patienten, so dass die R2-Resektion somit keinen Vorteil darstellt.

Insgesamt lässt sich feststellen, dass der Radikalität bzw. der R0-Resektion eine hohe prognostische Wertigkeit zukommt, wobei auch hier differente Ergebnisse in verschiedenen Studien präsentiert wurden.

In der Studie von Sriputtha et al. (2013) (Thailand, n=73) beispielsweise ergab sich kaum ein Unterschied im medianen Überleben bei R0- bzw. R1/R2-Patienten (12 vs. 13 Monate).

In der Studie von Ionel et al. (2014) wurde dem R-Stadium allerdings durchaus eine große Bedeutung als Prognosefaktor beigemessen. R1-Patienten wiesen eine deutlich kürzere mediane Überlebenszeit auf als R0-Patienten (6,8 vs. 19,9 Monate;  $p < 0,001$ ).

Gegensätzliche Ergebnisse wurden jedoch in zahlreichen Studien präsentiert. Eine vergleichsweise große Relevanz kam dem R-Stadium in der internationalen Multicenterstudie von de Jong et al. (2011) zu. Unter den analysierten Prognosefaktoren wies der Faktor 'positive Tumorränder' (=R1 oder R2) das größte Risiko auf (Hazard Ratio: 2,20 [95%CI 1,52-3,17];  $p < 0,001$ ). Ähnliche Daten hierzu fanden sich ebenfalls in der Studie von Guglielmi et al. (2009). R0-Patienten wiesen hier ein signifikant längeres medianes Überleben auf (31 vs. 15 Monate;  $p = 0,05$ ). Bemerkenswert war jedoch vor allem, dass nach drei Jahren noch 48 % der R0-Patienten lebten, aber auch 42 % der R1-Patienten.

Eine hohe Relevanz kam der Radikalität auch in der deutschen Studie von Lang et al. (2009) (n=158) zu. In der R0-Gruppe lebten nach 1, 3 und 5 Jahren noch 83, 50 und 30 % der Patienten. In der R1-Gruppe waren diese Raten deutlich geringer (44, 19 und 0 %) ( $p < 0,001$ ).

## **4.7 Multivariate Analyse**

Unter den im Rahmen dieser Studie identifizierten prognostischen Marker konnten die T-Kategorie und die PNS-Infiltration als unabhängige Faktoren identifiziert werden.

Patienten mit T2-Stadium wiesen gegenüber T4 ein nur halb so großes Sterblichkeits-Risiko auf (HR 0,50; 95%CI 0,25-0,99;  $p=0,046$ ). Ähnliches traf für Pn0-Patienten gegenüber Pn1-Patienten zu (HR 0,46; 95% CI 0,30-0,72;  $p=0,001$ ).

Was die eigene Untersuchung betrifft, muss als limitierender Faktor betrachtet werden, dass es sich um eine retrospektive Studie handelte, in der nicht alle Parameter für jeden Patienten erhoben werden konnten. So konnte zum Beispiel der in der univariaten Analyse signifikante Prognosefaktor CA19-9 deshalb nicht in die multivariate Analyse einbezogen werden, weil dieser Wert bei einem relevanten Anteil der Patienten nicht erfasst wurde, so dass ein eventueller Einfluss des Tumormarkers auf das Überleben der Patienten nicht ausreichend eruiert werden konnte.

#### **4.8 Schlussfolgerung und Ausblick**

In der hier vorliegenden Studie konnten anhand eines großen Patientenkollektivs prognostische Marker identifiziert werden, anhand derer die Identifizierung von Hochrisikopatienten ermöglicht werden kann. Diese Marker könnten wertvolle Indikatoren bei der Entscheidungsfindung im Hinblick auf ein operatives Vorgehen bei Patienten mit IHC darstellen. Als Parameter mit der größten Aussagekraft erwies sich im eigenen Kollektiv die Perineuralscheideninfiltration (Perineural Invasion; Pn; PNI), die als unabhängiger Faktor mit signifikanter Auswirkung auf die Überlebensprognose identifiziert werden konnte.

Bei der PNI handelt es sich um einen pathologischen Prozess, der durch die Invasion des Tumors in nervale Strukturen und dessen Ausbreitung entlang der Nervenscheiden charakterisiert ist. Nach Aussage von Liebig et al. handelt es sich um eine Form der Metastasierung, die vielfach unterschätzt oder nicht beachtet wird, obgleich sie sich bei einer Reihe von Tumoren (z.B. Pankreas, Colon, Rektum, Gallenwege) als wichtiges pathologisches Merkmal erwiesen hat; die PNI ist hierbei mit einer Verschlechterung der Prognose in Verbindung mit einer kürzeren Überlebensdauer assoziiert (Batsakis 1985, Liebig et al. 2009, Bapat et al. 2011). So konnte zum Beispiel für das Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region gezeigt werden, dass bei Vorliegen einer PNI, bei sonst gleichem Tumorstadium, die 3-Jahres-Überlebensrate mit 18 % deutlich geringer war, als bei PNI-negativen Patienten mit 51 % ( $p<0,001$ ) (Soo et al. 1986). Ähnliches

konnte bei Patienten mit Pankreaskarzinom gezeigt werden. PNI-positive Patienten im LK-negativen Stadium I/II wiesen ein signifikant geringeres 5-Jahres-Überleben auf als Patienten desselben Stadiums ohne perineurale Infiltration (29 vs. 75 %;  $p < 0,02$ ) (Ozaki et al. 1999). Beim Kolorektalen Karzinom wurden ähnliche Ergebnisse erhoben. Das 5-Jahresüberleben lag im Falle eines negativen PNI-Befundes bei 78 %, im Fall eines positiven Befundes bei 27 % ( $p < 0,001$ ) (Law u. Chu 2004). Als Grund für die schlechte Prognose bei PNI nimmt man an, dass die Tumorzellen, die sich im perineuralen Spalt verbergen, nur schwer im Rahmen der Tumorresektion entfernt werden können, was zwangsläufig mit einem hohen Rezidiv-Risiko verbunden ist (Marchesi et al. 2010).

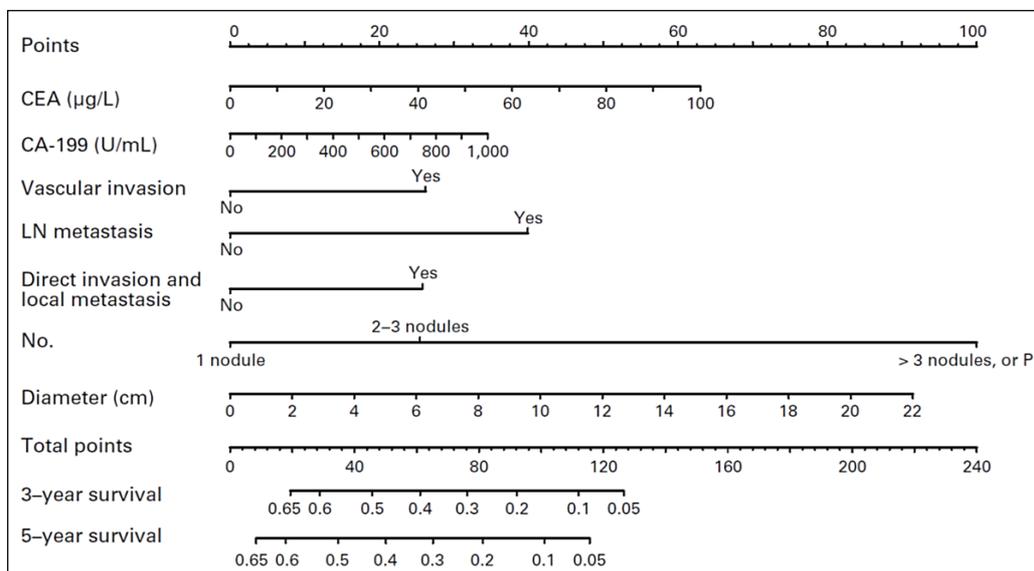
Bei der PNI handelt es sich um eine eigenständige pathologische Entität, die nicht von einer vaskulären oder lymphatischen Invasion abhängig ist, wie dies früher bisweilen vermutet wurde. Gelegentlich handelt es sich bei der PNI sogar um den einzigen Metastasierungsweg (Liebig et al. 2009). In einer Studie bei Patienten mit Prostatakarzinom konnte gezeigt werden, dass in der Hälfte der Fälle die Ausbreitung des Tumors ausschließlich entlang der Nerven stattfand (Villers et al. 1989).

Die Mechanismen, die der PNI zugrunde liegen, sind bisher nur in begrenztem Umfang bekannt, weshalb bisher auch keine spezifischen therapeutischen Ansätze vorliegen. Selbst hinsichtlich der Häufigkeit bei den verschiedenen Tumorarten herrscht noch immer Unklarheit. Man geht jedoch davon aus, dass neurotrophe Faktoren (Neutrophine) und Chemokine eine Rolle spielen müssen, die von den Tumorzellen getriggert werden und somit eine perineurale Ausbreitung des Tumors begünstigen; dies trägt im Übrigen auch zur Genese der Tumorschmerzen bei (Ketterer et al. 2003, Liebig et al. 2009, Marchesi et al. 2010, Bapat et al. 2011, Yang et al. 2015, Bakst u. Wong 2016). Hinsichtlich der Häufigkeit einer PNI scheinen insbesondere Pankreaskarzinome betroffen zu sein, wobei man als Grund hierfür die starke Innervation dieses Organs betrachtet (Bapat et al. 2011).

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass der perineuralen Invasion vermutlich eine große Bedeutung im Hinblick auf das Überleben zukommt, wobei die PNI als Indikator für die Aggression des Tumors zu betrachten ist. Die Beobachtungen, wie sie für andere Tumore, wie etwa Plattenepithelkarzinome des Kopf-Hals-Bereiches, Kolon- oder Pankreaskarzinome, gemacht wurden, lassen sich auch auf intrahepatische

Cholangiokarzinome übertragen. Dies dürfte vor allem auch deshalb zutreffend sein, als dass die Inzidenz der PNI bei Tumoren der Gallengänge bis zu 80 % betragen soll (Marchesi et al. 2010, Bapat et al. 2011). Dies liegt im Bereich dessen, was auch bei Pankreaskarzinomen festgestellt wurde, wobei die Koinzidenz auffällig ist, dass beide Entitäten - das Pankreaskarzinom und das IHC - eine schlechte Prognose aufweisen. Die Annahme, dass hierbei die PNI eine tragende Rolle spielen könnte, scheint nahelegend.

Unabhängig von den Beobachtungen hinsichtlich der PNI müssen jedoch stets mehrere Faktoren herangezogen werden, um die Prognose einzelner Patienten hinreichend genau vorhersagen zu können. Eine Hilfestellung bei der Entscheidungsfindung könnte hierbei der Tumormarker CA19-9 bieten, der sich als signifikanter Faktor erwies. Darüber hinaus könnten Nomogramme hilfreich sein, wie sie zum Beispiel von Hyder et al. (2014) und von Wang et al. (2013) entwickelt wurden. Exemplarisch ist in der folgenden Abbildung das Scoring-Schema der letztgenannten Autoren dargestellt (Abb. 21).



**Abb. 21:** Nomogramm (Scoring-Schema) zur Evaluierung des Überlebensprognose nach Wang et al. (2013).

Als vorteilhaft an solchen Scoring-Instrumenten ist zu betrachten, dass sie auch Faktoren enthalten, die bereits präoperativ zuverlässig erhoben werden können. Insofern können solche Systeme auch zur Entscheidungsfindung beitragen.

Damit möglichst viele Patienten mit Cholangiokarzinom von einer Resektion profitieren können, wird es zukünftig darauf ankommen, die Auswahl so zu treffen, dass eine hinreichend große Überlebensprognose erwartet werden kann bzw. eine Überlebensdauer erreicht wird, die mutmaßlich über jener einer rein palliativen Therapie liegt. Was im Rahmen dieser Studie gezeigt werden konnte ist, dass es hierbei nur nicht auf einzelne Variablen ankommen darf. Alleine die Prognose, dass eine kurative Resektion mutmaßlich nicht erreicht werden kann, sollte kein führendes Ausschlusskriterium sein. Weitere Studien werden zeigen müssen, welchen Faktoren bei der Entscheidungsfindung die größte Relevanz zukommt. Da dies vermutlich jedoch nur in begrenztem Maße möglich sein dürfte, wird es stets darauf ankommen, die therapeutische Entscheidung in einem gewissen Umfang individuell zu treffen. Davon unabhängig haben sich im Rahmen dieser Untersuchung jedoch Hinweise darauf ergeben, dass der Perineuralscheideninfiltration durchaus eine prognostische Bedeutung zukommen könnte. Die Wertigkeit dieses Befundes sollte allerdings im Rahmen weiterer Studien weiter geklärt werden.

## 5 Literaturverzeichnis

1. AJCC (2013) Internationale Klassifikation der Krankheiten für die Onkologie. DIMDI, WHO, Berlin 285 S.
2. Alvaro D, Bragazzi MC, Benedetti A, Fabris L, Fava G, Invernizzi P, Marziani M, Nuzzo G, Strazzabosco M, Stroffolini T (2011) Cholangiocarcinoma in Italy: A national survey on clinical characteristics, diagnostic modalities and treatment. Results from the "Cholangiocarcinoma" committee of the Italian Association for the Study of Liver disease. *Dig Liver Dis* 43:60-65
3. Alvaro D, Crocetti E, Ferretti S, Bragazzi MC, Capocaccia R (2010) Descriptive epidemiology of cholangiocarcinoma in Italy. *Dig Liver Dis* 42:490-495
4. Ariff B, Lloyd CR, Khan S, Shariff M, Thillainayagam AV, Bansi DS, Khan SA, Taylor-Robinson SD, Lim AK (2009) Imaging of liver cancer. *World J Gastroenterol* 15:1289-1300
5. Azodo IA, Parks RW, Garden JO (2014) Epidemiology of cholangiocarcinoma and gallbladder carcinoma. In: Herman JM, Pawlik TM, Thomas CR (Hrsg) *Biliary tract and gallbladder cancer: a multidisciplinary approach* (2. Aufl.). Springer, Berlin, S. 1-31
6. Bakst RL, Wong RJ (2016) Mechanisms of Perineural Invasion. *J Neurol Surg B Skull Base* 77:96-106
7. Bapat AA, Hostetter G, Von Hoff DD, Han H (2011) Perineural invasion and associated pain in pancreatic cancer. *Nat Rev Cancer* 11:695-707
8. Bastati-Huber N, Prosch H, Baroud S, Magnaldi S, Schima W, Ba-Ssalamah A (2011) Neuere Entwicklungen der Leber-MRT. *Der Radiologe* 51:680-687
9. Batsakis JG (1985) Nerves and neurotropic carcinomas. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 94:426-427
10. Blechacz B, Gores GJ (2008) Cholangiocarcinoma: advances in pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Hepatology* 48:308-321
11. Blechacz B, Komuta M, Roskams T, Gores GJ (2011) Clinical diagnosis and staging of cholangiocarcinoma. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 8:512-522
12. Bridgewater J, Galle PR, Khan SA, Llovet JM, Park JW, Patel T, Pawlik TM, Gores GJ (2014) Guidelines for the diagnosis and management of intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Hepatol* 60:1268-1289
13. Broome U, Lofberg R, Veress B, Eriksson LS (1995) Primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis: evidence for increased neoplastic potential. *Hepatology* 22:1404-1408

14. Brown KM, Parmar AD, Geller DA (2014) Intrahepatic cholangiocarcinoma. *Surg Oncol Clin N Am* 23:231-246
15. Cardinale V, Semeraro R, Torrice A, Gatto M, Napoli C, Bragazzi MC, Gentile R, Alvaro D (2010) Intra-hepatic and extra-hepatic cholangiocarcinoma: New insight into epidemiology and risk factors. *World J Gastrointest Oncol* 2:407-416
16. Compton CC, Byrd DR, Garcia-Aguliar J, Kurtzman SH, Olawaiye A, Washington MK (2012) *AJCC cancer staging atlas: A companion to the seventh editions of the AJCC cancer staging manual and handbook (2. Aufl.)*. Springer, New York 637 S.
17. de Jong MC, Nathan H, Sotiropoulos GC, Paul A, Alexandrescu S, Marques H, Pulitano C, Barroso E, Clary BM, Aldrighetti L, Ferrone CR, Zhu AX, Bauer TW, Walters DM, Gamblin TC, Nguyen KT, Turley R, Popescu I, Hubert C, Meyer S, Schulick RD, Choti MA, Gigot J-F, Mentha G, Pawlik TM (2011) Intrahepatic Cholangiocarcinoma: An International Multi-Institutional Analysis of Prognostic Factors and Lymph Node Assessment. *Journal of Clinical Oncology* 29:3140-3145
18. DeOliveira ML, Cunningham SC, Cameron JL, Kamangar F, Winter JM, Lillemoe KD, Choti MA, Yeo CJ, Schulick RD (2007) Cholangiocarcinoma: thirty-one-year experience with 564 patients at a single institution. *Ann Surg* 245:755-762
19. Dhanasekaran R, Hemming AW, Zendejas I, George T, Nelson DR, Soldevila-Pico C, Firpi RJ, Morelli G, Clark V, Cabrera R (2013) Treatment outcomes and prognostic factors of intrahepatic cholangiocarcinoma. *Oncol Rep* 29:1259-1267
20. Eaton JE, Talwalkar JA, Lazaridis KN, Gores GJ, Lindor KD (2013) Pathogenesis of primary sclerosing cholangitis and advances in diagnosis and management. *Gastroenterology* 145:521-536
21. Ellis H, Mahadevan V (2013) *Clinical anatomy applied anatomy for students and junior doctors*. In:Wiley-Blackwell,, Chichester, West Sussex, UK, S. 1 online resource (pages.)
22. Endo I, Gonen M, Yopp AC, Dalal KM, Zhou Q, Klimstra D, D'Angelica M, DeMatteo RP, Fong Y, Schwartz L, Kemeny N, O'Reilly E, Abou-Alfa GK, Shimada H, Blumgart LH, Jarnagin WR (2008) Intrahepatic cholangiocarcinoma: rising frequency, improved survival, and determinants of outcome after resection. *Ann Surg* 248:84-96
23. Ferrero A, Vigano L, Polastri R, Muratore A, Eminefendic H, Regge D, Capussotti L (2007) Postoperative liver dysfunction and future remnant liver: where is the limit? Results of a prospective study. *World J Surg* 31:1643-1651
24. Gatto M, Alvaro D (2010) Cholangiocarcinoma: risk factors and clinical presentation. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 14:363-367
25. Grossman EJ, Millis JM (2010) Liver transplantation for non-hepatocellular carcinoma malignancy: Indications, limitations, and analysis of the current literature. *Liver Transpl* 16:930-942

26. Guglielmi A, Ruzzenente A, Campagnaro T, Pachera S, Valdegamberi A, Nicoli P, Cappellani A, Malfermoni G, Iacono C (2009) Intrahepatic cholangiocarcinoma: prognostic factors after surgical resection. *World J Surg* 33:1247-1254
27. Harder J, Grotelüschen R, Kim JS, Izbicki J (2009) Das cholangiozelluläre Karzinom aus der Sicht des Internisten und des Chirurgen. *Der Gastroenterologe* 4:312-321
28. Hirohashi K, Uenishi T, Kubo S, Yamamoto T, Tanaka H, Shuto T, Yamasaki O, Horii K, Kinoshita H (2002) Histologic bile duct invasion by a mass-forming intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 9:233-236
29. Hyder O, Hatzaras I, Sotiropoulos GC, Paul A, Alexandrescu S, Marques H, Pulitano C, Barroso E, Clary BM, Aldrighetti L, Ferrone CR, Zhu AX, Bauer TW, Walters DM, Groeschl R, Gamblin TC, Marsh JW, Nguyen KT, Turley R, Popescu I, Hubert C, Meyer S, Choti MA, Gigot JF, Mentha G, Pawlik TM (2013) Recurrence after operative management of intrahepatic cholangiocarcinoma. *Surgery* 153:811-818
30. Hyder O, Marques H, Pulitano C, Marsh JW, Alexandrescu S, Bauer TW, Gamblin TC, Sotiropoulos GC, Paul A, Barroso E, Clary BM, Aldrighetti L, Ferrone CR, Zhu AX, Popescu I, Gigot JF, Mentha G, Feng S, Pawlik TM (2014) A nomogram to predict long-term survival after resection for intrahepatic cholangiocarcinoma: an Eastern and Western experience. *JAMA Surg* 149:432-438
31. Ionel ZE, Dumitrascu T, Brasoveanu V, Lupescu I, Anghel R, Herlea V, Ionescu M, Popescu I (2014) Intrahepatic Cholangiocarcinoma - the Impact of Pathological Characteristics on the Long-Term Outcome after Resection. *Modern Medicine* 21:241-251
32. Ispikoudis N, Rauchfuss F, Voigt R, Scheuerlein H, Bärthel E, Dittmar Y, Settmacher U (2012) Chirurgische Therapie von primären Lebertumoren bei Erwachsenen. *Der Onkologe* 18:617-623
33. Ketterer K, Rao S, Friess H, Weiss J, Buchler MW, Korc M (2003) Reverse transcription-PCR analysis of laser-captured cells points to potential paracrine and autocrine actions of neurotrophins in pancreatic cancer. *Clin Cancer Res* 9:5127-5136
34. Khan SA, Davidson BR, Goldin RD, Heaton N, Karani J, Pereira SP, Rosenberg WM, Tait P, Taylor-Robinson SD, Thillainayagam AV, Thomas HC, Wasan H (2012) Guidelines for the diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma: an update. *Gut* 61:1657-1669
35. Kim H, Kim C, Hur Y, Koh Y, Kim J, Kim H, Cho C (2014) The prognostic factors for survival after curative resection of distal cholangiocarcinoma: perineural invasion and lymphovascular invasion. *Surgery Today* 44:1879-1886
36. Kim HJ, Kim MH, Myung SJ, Lim BC, Park ET, Yoo KS, Seo DW, Lee SK, Min YI (1999) A new strategy for the application of CA19-9 in the differentiation of pancreaticobiliary cancer: analysis using a receiver operating characteristic curve. *Am J Gastroenterol* 94:1941-1946

37. Klatskin G (1965) Adenocarcinoma of the Hepatic Duct at its Bifurcation within the Porta Hepatis. An Unusual Tumor with Distinctive Clinical and Pathological Features. *Am J Med* 38:241-256
38. Kluge R, Schmidt F, Caca K, Barthel H, Hesse S, Georgi P, Seese A, Huster D, Berr F (2001) Positron emission tomography with [(18)F]fluoro-2-deoxy-D-glucose for diagnosis and staging of bile duct cancer. *Hepatology* 33:1029-1035
39. Kocher HM, Abraham AT, Bhattacharya S (2014) Treatment of cancer (6. Aufl.). In: Price P, Sikora K (Hrsg) *Treatment of Cancer*. CRC Press; Taylor & Francis Group, New York, S. 231-246
40. Lang H, Sotiropoulos GC, Fruhauf NR, Domland M, Paul A, Kind EM, Malago M, Broelsch CE (2005) Extended hepatectomy for intrahepatic cholangiocellular carcinoma (ICC): when is it worthwhile? Single center experience with 27 resections in 50 patients over a 5-year period. *Ann Surg* 241:134-143
41. Lang H, Sotiropoulos GC, Sgourakis G, Schmitz KJ, Paul A, Hilgard P, Zopf T, Trarbach T, Malago M, Baba HA, Broelsch CE (2009) Operations for intrahepatic cholangiocarcinoma: single-institution experience of 158 patients. *J Am Coll Surg* 208:218-228
42. Law WL, Chu KW (2004) Anterior resection for rectal cancer with mesorectal excision: a prospective evaluation of 622 patients. *Ann Surg* 240:260-268
43. Liebig C, Ayala G, Wilks JA, Berger DH, Albo D (2009) Perineural invasion in cancer: a review of the literature. *Cancer* 115:3379-3391
44. Makuuchi M, Thai BL, Takayasu K, Takayama T, Kosuge T, Gunven P, Yamazaki S, Hasegawa H, Ozaki H (1990) Preoperative portal embolization to increase safety of major hepatectomy for hilar bile duct carcinoma: a preliminary report. *Surgery* 107:521-527
45. Malaguarnera G, Paladina I, Giordano M, Malaguarnera M, Bertino G, Berretta M (2013) Serum markers of intrahepatic cholangiocarcinoma. *Dis Markers* 34:219-228
46. Malka D, Cervera P, Foulon S, Trarbach T, de la Fouchardiere C, Boucher E, Fartoux L, Faivre S, Blanc JF, Viret F, Assenat E, Seufferlein T, Herrmann T, Grenier J, Hammel P, Dollinger M, Andre T, Hahn P, Heinemann V, Rousseau V, Ducreux M, Pignon JP, Wendum D, Rosmorduc O, Greten TF (2014) Gemcitabine and oxaliplatin with or without cetuximab in advanced biliary-tract cancer (BINGO): a randomised, open-label, non-comparative phase 2 trial. *Lancet Oncol* 15:819-828
47. Marchesi F, Piemonti L, Mantovani A, Allavena P (2010) Molecular mechanisms of perineural invasion, a forgotten pathway of dissemination and metastasis. *Cytokine Growth Factor Rev* 21:77-82
48. Moore KL, Agur AMR, Dalley AF (2014) *Essential clinical anatomy* (5. Aufl.). Lippincott Williams & Wilkins, New York 686 S.

49. Munding J, Tannapfel A (2012) Anatomisch-pathologische Besonderheiten der Klatskin-Tumoren. *Der Chirurg* 83:208-214
50. Murakami Y, Uemura K, Sudo T, Hashimoto Y, Nakashima A, Kondo N, Sakabe R, Ohge H, Sueda T (2011) Prognostic factors after surgical resection for intrahepatic, hilar, and distal cholangiocarcinoma. *Ann Surg Oncol* 18:651-658
51. Nathan H, Aloia TA, Vauthey JN, Abdalla EK, Zhu AX, Schulick RD, Choti MA, Pawlik TM (2009) A proposed staging system for intrahepatic cholangiocarcinoma. *Ann Surg Oncol* 16:14-22
52. Okabe H, Beppu T, Chikamoto A, Hayashi H, Yoshida M, Masuda T, Imai K, Mima K, Nakagawa S, Kuroki H, Nitta H, Ishiko T, Hashimoto D, Yamashita Y, Baba H (2014) Remnant liver volume-based predictors of postoperative liver dysfunction after hepatectomy: analysis of 625 consecutive patients from a single institution. *International Journal of Clinical Oncology* 19:614-621
53. Ozaki H, Hiraoka T, Mizumoto R, Matsuno S, Matsumoto Y, Nakayama T, Tsunoda T, Suzuki T, Monden M, Saitoh Y, Yamauchi H, Ogata Y (1999) The prognostic significance of lymph node metastasis and intrapancreatic perineural invasion in pancreatic cancer after curative resection. *Surgery Today* 29:16-22
54. Patel AH, Harnois DM, Klee GG, LaRusso NF, Gores GJ (2000) The utility of CA 19-9 in the diagnoses of cholangiocarcinoma in patients without primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol* 95:204-207
55. Patel T (2001) Increasing incidence and mortality of primary intrahepatic cholangiocarcinoma in the United States. *Hepatology* 33:1353-1357
56. Rauchfuss F, Scheuerlein H, Götz M, Dittmar Y, Voigt R, Heise M, Settmacher U (2010) Hepatozelluläres Karzinom und Cholangiokarzinom. *Der Chirurg* 81:941-954
57. Rizvi S, Gores GJ (2013) Pathogenesis, diagnosis, and management of cholangiocarcinoma. *Gastroenterology* 145:1215-1229
58. Sangchan A, Kongkasame W, Pugkhem A, Jenwitheesuk K, Mairiang P (2012) Efficacy of metal and plastic stents in unresectable complex hilar cholangiocarcinoma: a randomized controlled trial. *Gastrointest Endosc* 76:93-99
59. Shaib Y, El-Serag HB (2004) The epidemiology of cholangiocarcinoma. *Semin Liver Dis* 24:115-125
60. Shen WF, Zhong W, Xu F, Kan T, Geng L, Xie F, Sui CJ, Yang JM (2009) Clinicopathological and prognostic analysis of 429 patients with intrahepatic cholangiocarcinoma. *World J Gastroenterol* 15:5976-5982
61. Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C (2010) UICC TNM Classification of Malignant Tumours. Wiley-Blackwell, West-Sussex, UK 310 S.

62. Soo KC, Carter RL, O'Brien CJ, Barr L, Bliss JM, Shaw HJ (1986) Prognostic implications of perineural spread in squamous carcinomas of the head and neck. *Laryngoscope* 96:1145-1148
63. Sriputtha S, Khuntikeo N, Promthet S, Kamsa-Ard S (2013) Survival rate of intrahepatic cholangiocarcinoma patients after surgical treatment in Thailand. *Asian Pac J Cancer Prev* 14:1107-1110
64. Suzuki S, Sakaguchi T, Yokoi Y, Okamoto K, Kurachi K, Tsuchiya Y, Okumura T, Konno H, Baba S, Nakamura S (2002) Clinicopathological prognostic factors and impact of surgical treatment of mass-forming intrahepatic cholangiocarcinoma. *World J Surg* 26:687-693
65. Tamandl D, Grünberger T (2009) Management des Cholangiokarzinoms. *J Gastroenterol Hepatol Erkr* 7:34-50
66. Tamandl D, Herberger B, Gruenberger B, Puhalla H, Klinger M, Gruenberger T (2008) Influence of Hepatic Resection Margin on Recurrence and Survival in Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *Ann Surg Oncol* 15:2787-2794
67. Tannapfel A, Wittekind C (2001) Anatomie und Pathologie des intrahepatischen und extrahepatischen Gallengangskarzinoms. *Der Pathologe* 22:114-123
68. Tannapfel A, Wittekind C (2004) Gallenblasen- und Gallengangskarzinom. *Der Internist* 45:33-41
69. Thelen A, Benckert C, Jonas S (2010) Chirurgische Therapie des zentralen Gallengangskarzinoms. *Der Onkologe* 16:880-892
70. Tischoff I, Tannapfel A (2007) Hepatozelluläres Karzinom und Cholangiokarzinom - Unterschiedliche Prognose, Pathogenese und Therapie. *Zentralbl Chir* 132:300-305
71. Tischoff I, Tannapfel A (2012) Primäre Lebertumoren – pathologisch-anatomische Diagnose. *Der Onkologe* 18:573-582
72. Ulrich F, Albert J, Zangos S (2013) Diagnostik und Therapie des cholangiozellulären Karzinoms. *Der Onkologe* 19:589-600
73. Valle J, Wasan H, Palmer DH, Cunningham D, Anthoney A, Maraveyas A, Madhusudan S, Iveson T, Hughes S, Pereira SP, Roughton M, Bridgewater J (2010) Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. *N Engl J Med* 362:1273-1281
74. Villers A, McNeal JE, Redwine EA, Freiha FS, Stamey TA (1989) The role of perineural space invasion in the local spread of prostatic adenocarcinoma. *J Urol* 142:763-768
75. Wang Y, Li J, Xia Y, Gong R, Wang K, Yan Z, Wan X, Liu G, Wu D, Shi L, Lau W, Wu M, Shen F (2013) Prognostic nomogram for intrahepatic cholangiocarcinoma after partial hepatectomy. *J Clin Oncol* 31:1188-1195

76. Watanapa P (1996) Cholangiocarcinoma in patients with opisthorchiasis. *Br J Surg* 83:1062-1064
77. Watanapa P, Watanapa WB (2002) Liver fluke-associated cholangiocarcinoma. *Br J Surg* 89:962-970
78. West J, Wood H, Logan RF, Quinn M, Aithal GP (2006) Trends in the incidence of primary liver and biliary tract cancers in England and Wales 1971-2001. *Br J Cancer* 94:1751-1758
79. Wittekind C (2011) *TNM-Klassifikation maligner Tumoren (7. Aufl.)*. Wiley-Blackwell, Weinheim 295 S.
80. Wittekind C, Oberschmid B (2010a) Anatomie und Pathologie der zentralen Gallengangstumoren. *Der Onkologe* 16:841-848
81. Wittekind C, Oberschmid B (2010b) Gastrointestinale Tumoren. *Der Chirurg* 81:95-102
82. Yamasaki S (2003) Intrahepatic cholangiocarcinoma: macroscopic type and stage classification. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 10:288-291
83. Yang Y, Huang X, Sun J, Gao P, Song Y, Chen X, Zhao J, Wang Z (2015) Prognostic value of perineural invasion in colorectal cancer: a meta-analysis. *J Gastrointest Surg* 19:1113-1122
84. Yeh CN, Hsieh FJ, Chiang KC, Chen JS, Yeh TS, Jan YY, Chen MF (2015) Clinical effect of a positive surgical margin after hepatectomy on survival of patients with intrahepatic cholangiocarcinoma. *Drug Des Devel Ther* 9:163-174

## 6 Eidesstattliche Versicherung

Ich, Tobias Neuwirth, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Retrospektive Analyse potentiell prädiktiver Marker in Bezug auf das Überleben nach chirurgischer Therapie des intrahepatischen Cholangiokarzinoms, selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -[www.icmje.org](http://www.icmje.org)) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der unten stehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.

Datum

Unterschrift

## **7 Lebenslauf**

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

## **8 Danksagung**

Ich danke ganz besonders Herrn PD Dr. med. Carsten Kamphues, Oberarzt an der Klinik für Allgemein-, Viszeralchirurgie der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin, für die fachkompetente Betreuung und für die gewissenhafte Überarbeitung dieser Arbeit sowie seiner Geduld.

Meiner Familie und meinen Freunden danke ich für die Unterstützung und den Rückhalt in dieser Zeit.