

Aus der Klinik mit Schwerpunkt Hepatologie und Gastroenterologie  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Vergleich von photodynamischer Therapie und  
Kombinationstherapie aus photodynamischer Therapie  
und systemischer Chemotherapie bei der Behandlung des  
nichtresektablen Klatskin-Tumors**

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Nicola Winkelmann

aus Freiburg i.Br.

Datum der Promotion: 11.12.2015

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abstrakt</b> .....	<b>4</b>
<b>1 Einleitung</b> .....	<b>6</b>
1.1 Klatskin-Tumor .....	6
1.1.1 Epidemiologie .....	6
1.1.2 Risikofaktoren .....	7
1.1.3 Pathogenese.....	8
1.1.4 Histologie und Immunhistochemie .....	9
1.1.5 Klinische Befunde und Diagnosefindung .....	9
1.2 Therapie des Klatskin-Tumors.....	11
1.2.1 Kurative Therapie.....	11
1.2.2 Palliative Therapieansätze .....	13
1.2.2.1 Photodynamische Therapie.....	13
1.2.2.2 Systemische Chemotherapie.....	16
1.3 Ziel und Fragestellung .....	17
<b>2 Methoden</b> .....	<b>19</b>
2.1 Studienprotokoll.....	19
2.2 Datenerhebung.....	19
2.3 Therapiedurchführung .....	20
2.3.1 Photodynamische Therapie .....	20
2.3.2 Chemotherapie .....	21
2.4 Statistische Auswertung .....	22
<b>3 Ergebnisse</b> .....	<b>24</b>
3.1 Häufigkeiten .....	24
3.1.1 Patientenkollektiv .....	24
3.1.2 Photodynamische Therapie .....	24
3.1.2.1 Bilirubinwert im Verlauf nach PDT .....	25
3.1.2.2 Postinterventionelle Cholangitis .....	27
3.1.3 Systemische Chemotherapie .....	31
3.2 Gesamtüberleben.....	33
3.3 1-Jahres-Überleben.....	36
3.4 Subgruppenvergleich.....	38
3.5 Komplikationen im Krankheitsverlauf.....	41
3.5.1 Metastasierung .....	41
3.5.2 Cholangitis .....	42
<b>4 Diskussion</b> .....	<b>44</b>
4.1 Patientenkollektiv und Studiendesign .....	44
4.2 Photodynamische Therapie .....	45
4.3 Systemische Chemotherapie.....	47
4.4 Überleben.....	49
4.4.1 Gesamtüberleben .....	49
4.4.1.1 Verletzung der Proportionalitätsannahme .....	52
4.4.2 1-Jahres-Überleben .....	52
4.4.3 Subgruppenvergleich .....	53
4.5 Komplikationen im Krankheitsverlauf.....	54
4.5.1 Metastasierung .....	54
4.5.2 Cholangitis .....	55

4.6	Limitationen der Studie.....	55
4.7	Zusammenfassung und Ausblick.....	56
<b>5</b>	<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>58</b>
<b>6</b>	<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>60</b>
<b>7</b>	<b>Tabellenverzeichnis.....</b>	<b>67</b>
<b>8</b>	<b>Abbildungsverzeichnis.....</b>	<b>68</b>
<b>9</b>	<b>Eidesstattliche Versicherung.....</b>	<b>69</b>
<b>10</b>	<b>Lebenslauf.....</b>	<b>70</b>
<b>11</b>	<b>Publikationsliste.....</b>	<b>70</b>
<b>12</b>	<b>Danksagung.....</b>	<b>72</b>

## **Abstrakt**

### **Deutsch**

**Einleitung:** Das hiläre Gallengangskarzinom (Klatskin-Tumor) ist eine seltene Tumorentität mit schlechter Prognose. Ein Standardprotokoll für die Palliation des inoperablen Klatskin-Tumors existiert bislang nicht. In den letzten Jahren etablierte sich die photodynamische Therapie (PDT) als vielversprechendes palliatives Therapieverfahren. Gleichzeitig konnte der Nutzen verschiedener Chemotherapie-Protokolle nachgewiesen werden. Die Datenlage zu einem möglichen additiven Effekt der beiden Behandlungsstränge ist jedoch unzureichend. In dieser Studie soll daher untersucht werden, ob eine Kombination aus PDT und systemischer Chemotherapie einer alleinigen PDT überlegen ist.

**Methoden:** Es erfolgte eine retrospektive Datenanalyse von n=68 Patienten mit inoperablem Klatskin-Tumor, die im Zeitraum von 1996-2012 an der Charité Campus Mitte mit alleiniger PDT (PDT-M) bzw. mit einer Kombinationstherapie aus PDT und Chemotherapie (PDT-C) behandelt wurden. Primärer Endpunkt war das mediane Gesamtüberleben. Sekundäre Endpunkte waren das 1-Jahres-Überleben, die Entwicklung von Cholangitis und Metastasen im Krankheitsverlauf sowie ein Vergleich der Chemotherapie-Protokolle hinsichtlich des Überlebens.

**Ergebnisse:** Über 90% der n=68 Patienten hatten einen fortgeschrittenen Klatskin-Tumor im Bismuth-Stadium III oder IV. Insgesamt wurden n=35 Patienten mit PDT-M und n=33 Patienten mit PDT-C behandelt. 84% der PDT-C Patienten erhielten eine Gemcitabin-basierte Erstlinientherapie (Gemcitabin-Monotherapie oder Kombination mit Cisplatin bzw. 5-FU). Patienten mit PDT-C zeigten ein signifikant verlängertes medianes Gesamtüberleben gegenüber Patienten mit PDT-M (17,3 vs. 12,5 Monate; p=0,021). Auch das 1-Jahres-Überleben war im PDT-C Kollektiv signifikant länger als im PDT-M Kollektiv (88% vs. 58%, p<0,001) mit einer signifikanten Risikoreduktion für das Eintreten des Todes (1-Jahres Hazard Ratio 0,20; p=0,003 (95%-KI 0,07; 0,58)). Die Gemcitabin-Monotherapie führte verglichen mit Gemcitabin-basierten Kombinationstherapien zu einem kürzeren medianen Gesamtüberleben, allerdings ohne signifikanten Unterschied (13,2 vs. 18,9 Monate; p=0,09). Cholangitische Komplikationen und die Entwicklung von Metastasen im Krankheitsverlauf traten ohne signifikante Unterschiede innerhalb des PDT-M und PDT-C Kollektivs auf.

**Schlussfolgerung:** Die Kombination aus PDT und systemischer Chemotherapie führte zu signifikant verlängerten Überlebenszeiten und war der PDT-Monotherapie bei gleichzeitig nicht erhöhtem Cholangitisrisiko überlegen. Gemcitabin-basierte, platinhaltige Kombinationstherapien zeigten hierbei die besten Ergebnisse. Zur Etablierung einer evidenzbasierten Standardtherapie des inoperablen Klatskin-Tumors mit einem einheitlichen Chemotherapie-Protokoll ist nun die Durchführung von prospektiven, randomisierten Studien mit großer Fallzahl notwendig.

## Englisch

**Background:** No standard treatment exists for nonresectable hilar cholangiocarcinoma (NCC). Whether combination therapy of photodynamic therapy (PDT) plus systemic chemotherapy is superior over PDT alone in NCC is unknown.

**Methods:** We retrospectively followed n=68 patients with hilar NCC treated with either PDT plus chemotherapy (PDT-C) or PDT monotherapy (PDT-M). The primary endpoint was mean overall survival. Secondary endpoints included one-year survival, risk of cholangitic complications, and outcome depending on the chemotherapy protocol.

**Results:** More than 90% of the study population had advanced NCC Bismuth Type III or IV. In total, n=35 patients were treated with PDT alone versus n=33 with PDT plus chemotherapy. First-line chemotherapy in the majority of patients contained a Gemcitabine-based regimen, either as monotherapy or in combination with cisplatin or 5-FU. In the PDT-M group mean survival was 12,5 months compared to 17,3 months in the PDT-C group (p=0,021). One-year survival was significantly higher in the PDT-C group compared to the PDT-M group (88% vs. 58%, p=0,001) with a significant reduction for death (1-year Hazard ratio 0,20; p=0,003, 95% CI 0.07; 0.58). Gemcitabine monotherapy resulted in a shorter survival compared to Gemcitabine combination therapy (mean 13,2 vs. mean 18,9 months; p=0,09). Cholangitic complications were observed in 76.5% (n=52) with similar frequency in the groups PDT-C and PDT-M.

**Conclusions:** Combining repeated photodynamic therapy with a Gemcitabine-based combination therapy might offer a significant survival benefit without an increased risk of cholangitic complications in hilar NCC. These results should be confirmed in a prospective randomized trial.

# 1 Einleitung

## 1.1 Klatskin-Tumor

### 1.1.1 Epidemiologie

1965 beschrieb Gerald Klatskin erstmals den nach ihm benannten Klatskin-Tumor, der zu den extrahepatischen Gallengangskarzinomen (ECC) zählt und den Bereich der Hepatikusgabel des Leberhilus einschließt [1]. Neben dem Klatskin-Tumor, der mit etwa 60-70% den Großteil aller Cholangiokarzinome ausmacht, unterscheidet man zwischen distalen extrahepatischen Cholangiokarzinomen (20-30%) und intrahepatischen Cholangiokarzinomen (ICC) (5-10%) [2].

Das Cholangiokarzinom (CC) entspringt dem Epithel der intra- oder extrahepatischen Gallengänge und macht weltweit insgesamt 3% aller gastrointestinalen Tumorentitäten aus, wobei die Prävalenz in Autopsiestudien 0,01 bis 0,5% beträgt [3]. Mit einer Inzidenz von 1-2 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner in den USA pro Jahr (etwa 3.500 Neuerkrankungen pro Jahr) ist das CC nach dem hepatozellulären Karzinom (HCC) die zweithäufigste primäre maligne Neoplasie der Leber [4]. Es zeigt einen Häufigkeitsgipfel in der 7. Lebensdekade, wobei Männer 1,5-fach häufiger betroffen sind als Frauen [4, 5]. Bei der Auswertung von epidemiologischen Daten und Studienergebnissen des Klatskin-Tumors ist zu berücksichtigen, dass die verschiedenen Unterformen des CC häufig nicht getrennt voneinander aufgeführt werden. Zudem wird das ICC oftmals zu den primären Lebertumoren und das ECC in der Regel zum Gallenblasenkarzinom gerechnet. So werden in den USA jährlich geschätzt 10.310 extrahepatische Gallenkarzinome diagnostiziert, von denen etwa 60% Gallenblasenkarzinome und 40% (etwa 4000 Fälle) ECC sind [6, 7]. In der aktuellen Krebsstatistik des Robert Koch-Instituts (RKI) und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.v. (GEKID) finden sich unter den jährlich etwa 5.300 neuen Fällen mit „böartigen Neubildungen von Gallenblase und extrahepatischen Gallenwegen“ etwa 40% mit ECC und 60% mit Gallenblasenkarzinom. Auch hier zählt das ICC zu den primären Lebertumoren [8]. Während die Inzidenz- und Mortalitätsrate für das ICC in Europa und Nordamerika stetig zunehmen [9-11], bleibt die Inzidenz des ECC weltweit gleich bzw. sinkt [10, 12]. Dieser Wandel ist bisher ungeklärt, wird jedoch von manchen Autoren auf Unklarheiten in der International Classification Disease (ICD) Klassifikation des CC [13], auf verbesserte Methoden zur Tumordiagnostik [14] bzw. auf einen Anstieg der Inzidenz von Risikofaktoren (Leberzirrhose, HCV-Infektion) zurückgeführt [15].

Die altersstandardisierte Mortalitätsrate des ECC fiel zwischen 1979 und 1998 laut der Surveillance, Epidemiology, End Results (SEER) Datenbank in den USA von 1,8 pro 100.000 auf 0,3 pro 100.000 ab; weltweit sind ähnliche Tendenzen zu vermerken [5, 16]. Hinsichtlich der 5-Jahres-Überlebensrate (5-JÜR) kann zwischen ICC und ECC unterschieden werden. Beim ICC muss mit einer 5-JÜR von unter 5% gerechnet werden [5], während sich die Prognose des ECC mit einem Anstieg der 5-JÜR von 11,7% (1973-1977) auf 15,1% (1983-1987) verbessert hat [17].

### **1.1.2 Risikofaktoren**

Obwohl gesicherte Risikofaktoren für die Entstehung eines CC beschrieben worden sind, kann für die Mehrzahl der betroffenen Patienten kein bestimmter Risikofaktor ausfindig gemacht werden [18].

Als wichtigster prädisponierender Faktor gilt die primäre sklerosierende Cholangitis (PSC), eine diffus-entzündliche Erkrankung der Gallenwege, die zur Fibrose der Gallenwege und chronischen Cholestase führt [18, 19]. Etwa 10% aller CC sind auf eine PSC zurückzuführen [20]. Die Lebenszeitinzidenz für die Entwicklung eines CC bei Patienten mit gleichzeitiger PSC variiert in Studien von 6-36% [21], wobei etwa ein Drittel der CC innerhalb von zwei Jahren nach Diagnosestellung der PSC diagnostiziert wird [22, 23]. Patienten mit PSC entwickeln das CC meist in einem deutlich früheren Alter (30-50 Jahre) [22].

In zahlreichen epidemiologischen Untersuchungen und Fall-Kontroll-Studien konnte der Zusammenhang zwischen einer Infektion mit Leberegeln der Gattung *Opisthorchis viverrini* bzw. *Clonorchis sinensis* und dem Auftreten eines CC gesichert werden [24]. Zur Übertragung der Trematoden auf den Menschen kommt es durch den Verzehr von rohem Fisch. In nordöstlichen Gebieten Thailands ist etwa ein Drittel der Bevölkerung (ca. 7 Millionen Menschen) mit *O. viverrini* infiziert [25], was sich in der weltweit höchsten Inzidenz für das CC (87/100.000) zeigt [26].

Patienten mit angeborenen Anomalien des Gallenbaums wie dem Caroli Syndrom, der kongenitalen Leberfibrose oder Choledochuszysten tragen ein etwa 15%iges Risiko der malignen Entartung bei einem durchschnittlichen Alter von 34 Jahren. Bei unbehandelten zystischen Veränderungen der Gallenwege beträgt die Inzidenz für das CC bis zu 28% [4, 27, 28].

Für das bis in die 1950er Jahre verwendete Röntgenkontrastmittel Thorotrast konnte ein bis zu 300-fach erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines CC nachgewiesen werden. Typischerweise tritt das CC etwa 20 Jahre nach Exposition auf [5, 29].

Eine Hepatolithiasis ist zu 4-11% mit dem Auftreten eines ICC assoziiert und tritt vor allem in Südostasien auf [30]. In einer taiwanischen Studie konnte nach Hepatektomie bei Patienten mit CC in etwa 70% (n=33 von n=48) eine Hepatolithiasis nachgewiesen werden [31]. Während eine Cholelithiasis als gesicherter Risikofaktor für das Gallenblasenkarzinom gilt [32, 33], konnte dieser Zusammenhang in geringerem Ausmaß auch für das CC bestätigt werden [34, 35].

Als weitere Risikofaktoren werden außerdem chronische nicht-virale und virale Lebererkrankungen wie die Leberzirrhose oder HCV-/HBV-Infektion diskutiert. Eine dänische Kohortenstudie mit etwa 11.000 Patienten zeigte über einen Beobachtungszeitraum von 6 Jahren für Zirrhosepatienten jeglicher Ätiologie ein 10-fach erhöhtes Risiko, an einem ICC zu erkranken [36]. Für Patienten mit einer HCV-assoziierten Leberzirrhose konnte in einer prospektiven Fall-Kontroll-Studie aus Japan ein erhöhtes Risiko von 3,5% nach 10 Jahren berichtet werden [37].

In aktuellen Studien werden bisher weniger besprochene Risikofaktoren wie das metabolische Syndrom [38], eine HIV-Infektion [15] oder Übergewicht vor allem mit dem Auftreten von ICC in Verbindung gebracht, was von manchen Autoren als Erklärungsansatz für die steigende Inzidenz des ICC genutzt wird [11]. Im Gegensatz hierzu scheinen Patienten mit Diabetes mellitus ein erhöhtes Risiko für alle Unterformen des CC zu haben [39].

### **1.1.3 Pathogenese**

Neben den bekannten Risiko- und Umweltfaktoren spielen in der Karzinogenese des CC auch genetische Veränderungen eine Rolle. Hierbei erfolgt die maligne Transformation des Gallengangepithels in einem mehrstufigen Prozess über die sukzessive Mutation verschiedener Tumorsuppressorgene und Onkogene, ähnlich der für das kolorektale Karzinom beschriebenen Adenom-Karzinom-Sequenz [40].

Bekannt sind zwei Vorläuferläsionen, die häufigere biliäre intraepitheliale Neoplasie (BillN) und die intraduktal papillär muzinöse Neoplasie (IPMN) der Gallengänge. Die BillN wird, angelehnt an die pankreatische intraepitheliale Neoplasie (PanIN), je nach zellulärem Dysplasiegrad und Verlust des epithelialen Architekturaufbaus von Grad 1 bis Grad 3 eingeteilt [41]. Bei der selteneren biliären IPMN handelt es sich um einen

makroskopisch sichtbaren Tumor, der große Ähnlichkeit mit der pankreatischen IPMN aufweist [41, 42]. Molekulargenetisch sind die Vorläuferläsionen bisher noch wenig untersucht, jedoch weisen beide Formen Mutationen im p53-Gen und einen Verlust von SMAD4 auf [43].

Für das invasive CC sind verschiedene Mutationen in Tumorsupressor- und Onkogenen beschrieben worden. Insbesondere Veränderungen im Tumorsupressorgen p53 und Onkogen k-RAS spielen bei der Karzinogenese eine Rolle. So konnte eine Überexpression und damit verbundene Mutation in p53 in insgesamt einem Drittel der CC nachgewiesen werden, eine abnormale Expression von k-RAS fand sich in 45-54% der ICC und 5-10% der ECC [40]. Diese genetischen Veränderungen scheinen außerdem mit einem aggressiveren Verlauf der Erkrankung einherzugehen [44, 45]. Ebenfalls diskutiert werden Punktmutationen in der Promoterregion des Regulatorproteins p16INK4a bei Patienten mit gleichzeitig vorliegender PSC [46].

#### **1.1.4 Histologie und Immunhistochemie**

Mehr als 90% aller CC sind Adenokarzinome [4], die gut, mäßig oder schlecht differenziert sein können (Grad 1-3) und sich in mehrere Untertypen einteilen lassen (sklerosierendes, papilläres und noduläres Adenokarzinom) [47, 48]. Weniger als 5% aller CC stellen Sonderformen wie das kleinzellige Karzinom, das adenosquamöse Karzinom sowie mesenchymale Tumoren dar [49].

Das Adenokarzinom weist histologisch neben Tumorzellnestern ein faserreiches, desmoplastisches Stroma auf. Diese Fibrose kann sehr ausgeprägt sein, was die Unterscheidung zwischen einem reaktiven Gewebe (z.B. bei Cholangitis, Gallensteinen oder Gallengangsstenose) und Adenokarzinom erschwert [49]. In den meisten Fällen liegt ein langsames, lokal-invasives Wachstum mit einer eher seltenen hämatogenen Metastasierung vor [1, 50]. Lymphknotenmetastasen sind beim Klatskin-Tumor in etwa einem Drittel der Fälle vorhanden [50].

Für immunhistochemische Untersuchungen des maligne entarteten Gallengangepithels sind bisher noch keine spezifischen Oberflächenmarker bekannt. Jedoch scheint ein CK-7 positives Ergebnis die Verdachtsdiagnose eines CC zu unterstützen [51].

#### **1.1.5 Klinische Befunde und Diagnosefindung**

Der Klatskin-Tumor als ECC bleibt klinisch typischerweise so lange stumm, bis es in weiter fortgeschrittenen Krankheitsstadien durch das Tumorwachstum zur Einengung bzw. zum Verschluss der Gallenäste kommt. Dies zeigt sich in Cholestase-typischen

Symptomen wie einem schmerzlosen Ikterus (bis zu 90% der Patienten bei Erstvorstellung), quälendem Juckreiz (66%), hellen Stühlen und dunklem Urin. Häufig berichten die Patienten außerdem über Gewichtsverlust (30-50%) sowie abdominale Schmerzen (30-50%). Fieber und eine tastbare Masse im rechten oberen Quadranten sind seltenere Erstsymptome [2, 48, 52].

Die Laborbefunde beim ECC sind recht unspezifisch. Durch die Verlegung der Gallengänge kann es zur Erhöhung der Cholestaseparameter (Bilirubin, alkalische Phosphatase,  $\gamma$ -Glutamyltransferase) kommen. Eine isolierte Erhöhung der alkalischen Phosphatase (AP) gibt hierbei Hinweis auf eine unilaterale hiläre Läsion [48]. Im weiteren Krankheitsverlauf kann die chronische biliäre Obstruktion außerdem zu einem progredienten Leberversagen mit erhöhten Transaminasewerten (ALAT, ASAT) führen. Bisher ist noch kein spezifischer Tumormarker für das CC bekannt. Erhöhte Serumspiegel der Tumormarker CEA und CA 19-9 unterstützen zwar die Verdachtsdiagnose, können aber auch bei anderen malignen (HCC, Magenkarzinom, kolorektales Karzinom) und nicht malignen Erkrankungen (PSC, Cholangitis etc.) auftreten. Die Sensitivität für den Marker CA 19-9 wird zwischen 50 und 70% angegeben [53, 54], während das gleichzeitige Vorliegen einer PSC die Sensitivität auf bis zu 79% erhöhen kann [55]. Der Marker CEA hat allein eine eingeschränkte Aussagefähigkeit in der Diagnostik des CC (Sensitivität 68%, Spezifität 92%), führt jedoch in Kombination mit CA 19-9 zu einer Verbesserung der diagnostischen Sensitivität [54].

Erstes bildgebendes Verfahren bei Verdacht auf ein CC ist häufig die nicht-invasive und kostengünstige Oberbauchsonographie. Die diagnostische Genauigkeit des Ultraschalls (US) für die Darstellung und Lokalisation eines Gallengangverschlusses wird in Studien mit bis zu 94% angegeben [56]. Klatskin-Tumoren zeigen typischerweise eine segmentale Dilatation der intrahepatischen Gallengänge [57]. Mittels US können außerdem Gefäßbeteiligungen (z.B. der Vena hepatica) mit einer der MRT vergleichbaren Sensitivität von ca. 80% dargestellt werden [58].

Weitere bildgebende Verfahren wie das dynamische CT und MRT dienen mit ähnlicher diagnostischer Genauigkeit vor allem der Darstellung von intrahepatischen Tumoren sowie dem Tumorstaging [59, 60]. In einer Studie mit n=29 Patienten und histologisch gesichertem CC konnte anhand von multiphasischen CT-Bildgebungen eine mögliche Resektabilität jedoch in nur 60% der Fälle richtig vorhergesagt werden [61].

Sowohl die nicht-invasive MRCP als auch die ERCP erkennen maligne Gallengangsstenosen mit einer Sensitivität von ca. 100% [62]. Die MRCP scheint der

direkten Cholangiographie hierbei in einer genaueren anatomischen Abgrenzung der Tumormasse und besseren Einschätzung der Resektabilität des Tumors überlegen zu sein, weshalb die MRCP zunehmend als Bildgebung der Wahl beim CC gilt [63, 64]. Vorteile der endoskopisch (ERCP) oder transhepatisch (PTCD) gesteuerten Cholangiographie wiederum liegen in der möglichen Durchführung invasiver Eingriffe zur Diagnosesicherung (Bürstenzytologie, Biopsie) bzw. Verbesserung der palliativen Situation (Stenteinlage, Durchführung einer PDT) [63].

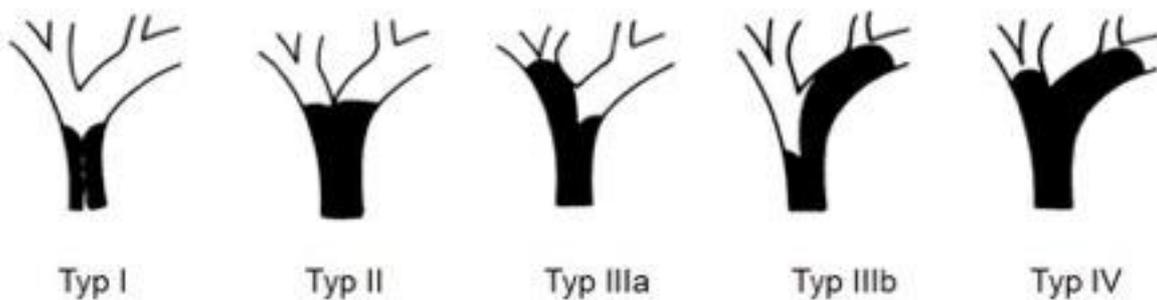
Die histologische Sicherung eines CC ist schwierig zu erhalten und die Aussagekraft der diagnostischen Möglichkeiten limitiert. Bei einer einfachen Spülzytologie beträgt die Sensitivität ca. 30% [65]. Eine Bürstenzytologie kann die Sensitivität auf etwa 35-50%, eine zusätzliche Biopsie der Gallengänge auf etwa 60-80% erhöhen [66, 67]. Außerdem verbessern neuere molekularbiologische Testmethoden wie die Digital Image Analysis (DIA) oder Fluoreszenz-in-situ-Hybridisation (FISH) und deren Kombination mit der üblichen Bürstenzytologie die Sensitivität der zytologischen Diagnostik, insbesondere bei gleichzeitigem Vorliegen einer PSC [68]. Bei der Durchführung eines endoskopischen Ultraschalls (EUS) ist neben der Beurteilung des Primärtumors und des regionalen Lymphknotenbefalls außerdem die Durchführung einer Feinnadelaspiration möglich, die für das distale ECC eine höhere Sensitivität als die Bürstenzytologie zu haben scheint [69].

## **1.2 Therapie des Klatskin-Tumors**

### **1.2.1 Kurative Therapie**

In der Therapie des CC stellt die chirurgische Resektion die einzige Behandlungsmöglichkeit mit potentiell kurativem Ansatz dar.

Kriterien für die Resektabilität des Klatskin-Tumors beinhalten hierbei typischerweise das Fehlen von Metastasen (Leber, Lymphknoten, extrahepatische Fernmetastasen) und das Fehlen einer Gefäßinvasion (Pfortader bzw. A. hepatica) [70]. Die chirurgische Therapie der Klatskin-Tumoren richtet sich nach deren Einteilung gemäß der allgemein gültigen Bismuth-Corlette Klassifikation, die ursprünglich für den chirurgischen Gebrauch definiert wurde. Für Typ I bis Typ IV wird hierbei die Lage des Tumors zur Hepatikusgabel beschrieben (s. Abbildung 1) [71].



**Abbildung 1: Einteilung des Klatskin-Tumors nach Bismuth-Corlette [71]**

So lange der Tumor die Hepatikusäste nicht erreicht (Typ I, Typ II), wird in der Regel eine sogenannte „en bloc Resektion“ durchgeführt, die eine Entfernung der extrahepatischen Gallengänge, Gallenblase, regionale Lymphadenektomie sowie eine Roux-en-Y-Hepaticojejunostomie beinhaltet. Bei Befall der Hepatikusäste erfolgt zusätzlich eine hepatische Lobektomie, wobei sich insbesondere bei Typ II und Typ III eine Entfernung des Lobus caudatus als vorteilhaft erwiesen hat [49, 72]. Aggressivere operative Verfahren wie die „ hilar en bloc Resektion“ (multiple hepatische Lobektomie, Resektion der Pfortader) werden bei Typ III und Typ IV Läsionen durchgeführt [73, 74]. Durch Anwendung der Bismuth-Corlette Klassifikation und des AJCC-TNM-Stagingsystems ist präoperativ jedoch oftmals keine sichere Aussage über die Resektabilität zu treffen, was häufig eine explorative Laparotomie zur endgültigen Abklärung erfordert. In einer Studie mit n=376 Patienten konnte anhand des Blumgart-Stagingsystems, das u.a. die Gefäßinvasion durch den Tumor beinhaltet, nicht nur die Resektabilität der Tumoren, sondern auch die Wahrscheinlichkeit einer R0-Resektion (tumorfremie Resektionsränder) richtig vorhergesagt werden [75].

Da Klatskin-Tumoren häufig erst in einem bereits fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung diagnostiziert werden, können sich nur ca. 10-50% der Patienten einer potentiell kurativen Therapie unterziehen [2, 71, 76]. Die Möglichkeit einer R0-Resektion wird in einer Studie mit n=90 Patienten mit Klatskin-Tumor noch geringer angegeben (etwa 28% aller Patienten) [76].

Nach erfolgreicher Operation beträgt die 5-JÜR beim Klatskin-Tumor zwischen 20 und 40% [72, 77, 78]. Prognostischer Faktor für den Therapieerfolg ist hierbei neben dem Lymphknotenstatus vor allem die Tumorfremie der Resektionsränder [79, 80].

## **1.2.2 Palliative Therapieansätze**

Weniger als die Hälfte aller Patienten mit Klatskin-Tumor kann einer kurativen Therapie unterzogen werden [2, 71, 76], weshalb lokalen bzw. systemischen palliativen Behandlungsverfahren ein wichtiger Stellenwert zukommt. Eines der Primärziele ist die Entlastung der Gallenwege, die zu einer Linderung der cholestatischen Symptomatik (Ikterus, Pruritus, Schmerzen, Cholangitis) sowie zur Verbesserung der Lebensqualität führt. Die biliäre Drainage wird bei der palliativen Therapie des Klatskin-Tumors vorzugsweise durch die perkutane bzw. endoskopische Einlage von Metall- oder Plastikstents ins Gallengangsystem erreicht [69]. Das mediane Überleben kann durch die Gallengangsdrainage von 3 Monaten (ohne jegliche interventionelle Therapie) auf ca. 4 bis 6 Monate verlängert werden [81]. Auch strahlentherapeutische Konzepte wie die externale (EBRT) oder intraluminale Strahlentherapie (IBLT) können zur lokalen Tumorkontrolle und Galleableitung beitragen [82]. Die Kombination von EBRT und IBLT [83] bzw. die Kombination von IBLT und gleichzeitiger intravenöser Chemotherapie [84] hat sich in einigen Studien günstig auf das mediane Überleben von Patienten mit Klatskin-Tumor ausgewirkt, jedoch bleibt die Datenlage widersprüchlich. Weitere palliative Therapieansätze beim CC bestehen in lokalen Ablations- und Embolisationsverfahren wie der Radiofrequenzablation oder der transarteriellen perkutanen Chemoembolisation (TACE) bzw. transarteriellen perkutanen Chemoinfusion (TACI), die aber hauptsächlich für die Behandlung des ICC untersucht worden sind [85, 86].

### **1.2.2.1 Photodynamische Therapie**

Die photodynamische Therapie (PDT) als Therapieverfahren beim Klatskin-Tumor ist im Humanexperiment erstmals in einer Fallstudie durch McCaughan im Jahr 1991 beschrieben. Eine 57-jährige Patientin erhielt über 4 Jahre hinweg 7 PDT-Sitzungen mit einem Hämatoporphyrinderivat als Photosensitizer und einer Wellenlänge des Laserlichts von 630 nm [87]. Seitdem hat die PDT in der Palliativtherapie des Klatskin-Tumors an großer Bedeutung gewonnen.

Bei der PDT wird dem Patienten intravenös eine lichtempfindliche Substanz (Photosensitizer) verabreicht, die sich vorzugsweise im Tumorgewebe anreichert. Das photosensibilisierte Tumorgewebe wird nach 24-48 Stunden endoskopisch mit Laserlicht bestrahlt. Die Wellenlänge richtet sich nach dem Absorptionsspektrum des Photosensitizers und liegt häufig im infraroten Bereich (größte Eindringtiefe ins Gewebe).

Durch die Interaktion von Photosensitizer und Licht kommt es über die Entstehung von freien Sauerstoffradikalen (Typ-I-Reaktion) bzw. Singulett-Sauerstoff ( $^1\text{O}_2$ , Typ-II-Reaktion) zur Bildung zelltoxischer Produkte. Diese führen zur Zerstörung des Tumorgewebes. Hämatoporphyrinderivate zeigten im *in vitro* und *in vivo* Xenograftmodell mit Nacktmäusen eine günstige Aufnahmekinetik für CC-Zellreihen sowie eine bis zu 86%-ige phototoxische Tumorzellzerstörung [88]. Das Porfimer-Natrium (Photofrin II®) wird daher klinisch standardgemäß eingesetzt und bringt als wichtigste unerwünschte Arzneimittelwirkung eine vier- bis sechswöchige Photosensibilität der Augen und Haut mit sich [89].

In den letzten zehn Jahren konnte in verschiedenen Studien ein verlängertes medianes Überleben für die PDT gegenüber einer alleinigen Stentversorgung gezeigt werden (s. Tabelle 1) [90-97]. Hierunter gibt es bislang zwei prospektive, randomisierte und kontrollierte Studien, die diese Aussage und den effektiven Nutzen der PDT bestätigen [98, 99].

Faktoren, die das Überleben nach Durchführung einer PDT verlängern, sind in zwei retrospektiven Studien untersucht worden [90, 93]. Niedrige Bilirubinwerte vor PDT, kürzere Zeitabstände zwischen Diagnose und 1. PDT sowie mehrfache Behandlungen der Patienten gelten als signifikante Prädiktoren für ein verlängertes Überleben nach PDT [90]. Eine sichtbare Tumormasse in der Bildgebung korreliert bei Prasad et al. hingegen mit einer signifikanten Verschlechterung des Outcomes von Patienten mit Klatskin-Tumor und PDT [93].

Die Zahlen zur Cholangitisentwicklung nach erfolgter PDT variieren stark. So wird die Anzahl der Patienten, die nach durchgeführter PDT im Krankheitsverlauf eine oder mehrere Cholangitiden entwickelten, zwischen 8 und 56,5% angegeben (s. Tabelle 1) [91-93, 96-99].

Häufig beschriebene Nebenwirkungen der PDT sind epigastrische Schmerzen für die Dauer von wenigen Tagen sowie kurzfristig erhöhte Werte der Leberenzyme (ALAT, ASAT) und Entzündungsparameter (Leukozyten, CRP) [81].

**Tabelle 1: Studien zur PDT beim Klatskin-Tumor**

<b>Autor</b>	<b>Jahr, Studiendesign</b>	<b>n</b>	<b>Photo-sensitizer</b>	<b>Medianes Überleben (Monate)</b>	<b>Cholangitis: PDT vs. Kontrolle</b>	<b>Median Bilirubin (mg/dl)</b>
<b>Cheon et al. [90]</b>	2012, retrospektiv	PDT 72 (74)	Photofrin	9,8 PDT > 7,3 Kontrolle	-	11,3 > 2,8
<b>Dumoulin et al. [91]</b>	2003, historische Kontrolle	PDT 24 (20)	Photofrin	9,9 PDT > 5,6 Kontrolle	2 (8%) vs. 0 (0%)	13,3 > 2,6 (MW)
<b>Kahlaleh et al. [92]</b>	2008, historische Kontrolle	PDT 19 (29)	Photofrin	8 PDT > 5 Kontrolle	7 (37%) vs. 10 (34%)	8,3 > 3,5 (MW)
<b>Prasad et al. [93]</b>	2007, retrospektiv	PDT 25	Photofrin	13,4 PDT	2(8%)	6,1 > 3,5 (MW)
<b>Shim et al. [95]</b>	2005, prospektiv, nicht-kontrolliert, nicht-randomisiert	PDT 24	Photosan	18,6 PDT	-	14,0 > 2,7
<b>Wiedmann et al. [96]</b>	2004, prospektiv, nicht-kontrolliert, nicht-randomisiert	PDT 23	Photofrin	9,3 PDT	13 (56,5%)	15,5 > 5,3 (MW)
<b>Witzigmann et al. [97]</b>	2006, prospektiv, kontrolliert, nicht-randomisiert	PDT 68 (56)	Photofrin	12 PDT > 6,4 Kontrolle	38 (56%) vs. 32 (57%)	- (Abfall)
<b>Ortner et al. [98]</b>	2003, prospektiv, randomisiert, kontrolliert	PDT 20 (19)	Photofrin	6,4 PDT > 3,3 Kontrolle	5 (25%) vs. 13 (68%)	- (Abfall)
<b>Zoepf et al. [99]</b>	2005, prospektiv, randomisiert, kontrolliert	PDT 16 (16)	Photosan	21 PDT > 7 Kontrolle	3 (19%) vs. 1 (6%)	- (Abfall)

MW=Mittelwert

### 1.2.2.2 Systemische Chemotherapie

1996 zeigten Glimelius et al. in einer prospektiven, randomisierten und kontrollierten Studie erstmals den Nutzen einer 5-FU-basierten Chemotherapie bei der Behandlung von pankreatischen und biliären malignen Neoplasien gegenüber der best supportive care. Für n=37 Patienten mit CC betrug die mediane Überlebenszeit (ÜLZ) im Chemotherapie-Kollektiv 6,5 gegenüber 2,5 Monate in der Kontrollgruppe. Zusätzlich lag eine signifikant höhere Lebensqualität gemäß dem Karnofsky-Index vor (36 vs. 10%;  $p < 0.01$ ) [100].

Die aktuelle Datenlage zur Wirksamkeit der verschiedenen spezifischen Chemotherapie-Regimes beim Klatskin-Tumor ist ungenügend, was einerseits auf das häufig retrospektive Studiendesign mit kleinen Fallzahlen zurückzuführen ist. Andererseits werden die Klatskin-Tumoren oft gemeinsam mit anderen gastrointestinalen Tumorentitäten (ICC, distales ECC, Gallenblasenkarzinom, Pankreaskarzinom) untersucht, was die Vergleichbarkeit der Studien erschwert. Primärer Endpunkt bei der Untersuchung der Wirksamkeit einer Mono- oder Kombinationstherapie ist häufig das mediane Überleben. Andere Parameter sind die Ansprech- bzw. Remissionsrate (RR), die sich aus der kompletten (CR) und partiellen Remissionsrate (PR) zusammensetzt. Aktive Substanzen in der systemischen Behandlung des CC sind Fluorpyrimidine (5-FU und Capecitabin), Gemcitabin und platinhaltige Substanzen (Cisplatin, Oxaliplatin).

In der monotherapeutischen systemischen Behandlung des CC erzielten Gemcitabin mit Ansprechraten von 7 bis 26,1% und einem medianen Überleben von 7,3 bis 13,1 Monaten die besten Ergebnisse [101-103]. Lange Zeit galt daher die Gemcitabin-Monotherapie als Standardtherapie in der Behandlung des inoperablen CC. Für die Therapie mit Leukovorin-moduliertem 5-FU wurden in einer Studie mit n=28 CC-Patienten zwar Ansprechraten bis zu 31% angegeben, jedoch betrug das mediane Überleben nur etwa 6 Monate [104]. Capecitabin in der Monotherapie scheint beim CC deutlich weniger wirksam zu sein als beim Gallenblasenkarzinom [105].

Unter den Kombinationstherapien sind für Gemcitabin plus Cisplatin die besten Resultate beschrieben worden. Valle et al. zeigten 2010 in einer multizentrischen Phase-3 Studie (ABC-02 Studie), in der n=410 Patienten mit fortgeschrittenem CC (n=242, hierunter n=57 mit Klatskin-Tumor), Gallenblasen- bzw. Ampullenkarzinom eingeschlossen wurden, einen signifikanten Vorteil der Kombinations- gegenüber der Monotherapie im medianen Überleben sowie im medianen progressionsfreien Überleben (11,7 vs. 8,1 Monate bzw.

8 vs. 5 Monate;  $p < 0,001$ ). Bis auf das vermehrte Auftreten von Neutropenien unter Gemcitabin plus Cisplatin (25 vs. 17%) sowie von Leberfunktionsstörungen unter Gemcitabin-Mono (27 vs. 17%) war das Nebenwirkungsspektrum der beiden Gruppen vergleichbar, die Anzahl der Neutropenie-assoziierten Infektionen eingeschlossen [106]. In einer Meta-Analyse von 104 Studien zur Chemotherapie beim CC mit verschiedenen Regimes konnte die Überlegenheit von Gemcitabin plus Cisplatin gegenüber einer Gemcitabin-Monotherapie bzw. platinfreien Therapieregimes (höchste Ansprech- und Tumorkontrollrate) bestätigt werden [107].

Auch die Kombination aus Gemcitabin plus Capecitabin scheint mit Ansprechraten von 25 bis 31% und einem medianen Überleben von 12,7 bis 13,2 Monaten beim CC wirksam zu sein [108, 109]. Andre et al. zeigten in einer nicht-randomisierten Studie einen Nutzen und gute Verträglichkeit für die Kombination aus Gemcitabin plus Oxaliplatin (GEMOX) bei der palliativen Behandlung des CC (RR 22-36%, medianes Überleben 7,6 bis 15,4 Monate) [110]. Für den Vergleich von Gemcitabin plus Cisplatin gegenüber den weiteren Gemcitabin-basierten Kombinationstherapien fehlen jedoch randomisierte Studien.

Zudem werden in aktuellen Studien neue medikamentöse Therapieansätze aus der Gruppe der „targeted therapy“ wie Tyrosinkinasehemmer (Sorafenib) und EGRF-Antikörper (Cetuximab) untersucht [111]. Derzeit ist jedoch noch keine Substanz aus dieser Gruppe für die Behandlung des CC zugelassen.

Insgesamt bleiben die Ansprechraten der systemischen Chemotherapie beim CC für alle Chemotherapie-Regimes gering, weshalb ein Standardprotokoll bislang fehlt. Bei individueller Therapieentscheidung zur Chemotherapie gilt die Kombination aus Gemcitabin plus Cisplatin aufgrund des nachgewiesenen verlängerten medianen Überlebens in der ABC-02 Studie [106] und dem der Monotherapie ähnlichen Nebenwirkungsspektrum als Regime der Wahl.

### **1.3 Ziel und Fragestellung**

Der Klatskin-Tumor ist eine Tumorentität mit schlechter Prognose, da sich die Patienten bei Erstdiagnose häufig in einem bereits fortgeschrittenen Krankheitsstadium befinden. Weniger als die Hälfte der Patienten kann einer kurativen chirurgischen Resektion unterzogen werden, weshalb palliativen Behandlungsverfahren eine große Bedeutung zukommt. Die mittlere Lebenserwartung beim unbehandelten Klatskin-Tumor von etwa 3 Monaten wird durch die Gallengansdrainage mit Endoprothesen bzw. bestrahlungstherapeutische Verfahren allerdings nur unzureichend verlängert.

In den letzten Jahren konnte sich die photodynamische Therapie als vielversprechendes palliatives Verfahren mit nachgewiesener Verlängerung des medianen Überlebens und Verbesserung der Lebensqualität etablieren. Gleichzeitig wurden erste prospektive Studien zum Einsatz verschiedener Chemotherapie-Regimes veröffentlicht, die den Nutzen einiger Mono- bzw. Kombinationstherapien aufzeigen konnten. Die Datenlage zu einem möglichen additiven Effekt dieser lokalen und systemischen Behandlungsstränge ist bislang jedoch unzureichend.

In dieser Arbeit soll daher untersucht werden, wie sich eine Kombinationstherapie aus PDT und systemischer Chemotherapie im Gegensatz zur alleinigen PDT auf das mediane Überleben von Patienten mit Klatskin-Tumor auswirkt. Hierbei soll überprüft werden, ob die Kombinationstherapie einer PDT-Monotherapie überlegen ist. Außerdem sollen die Therapieschemata hinsichtlich des Auftretens von Komplikationen (z.B. Metastasierung und Cholangitisentwicklung) verglichen werden.

## **2 Methoden**

### **2.1 Studienprotokoll**

Zunächst erfolgte die Erfassung aller Patienten mit inoperablem Klatskin-Tumor, die im Zeitraum von 1996 bis 2012 an der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt für Hepatologie und Gastroenterologie am Campus Charité Mitte eine Kombination aus PDT und Chemotherapie erhalten hatten (PDT-C, n=36). Daraufhin wurde ein zweites Studienkollektiv aus Patienten mit inoperablem Klatskin-Tumor gebildet, die im selben Zeitraum an unserem Institut mit alleiniger PDT behandelt worden waren (PDT-M, n=42). Die Auswahl der Patienten erfolgte hierbei bestmöglich gematcht nach Alter, Geschlecht und Bismuth-Stadium bei Erstdiagnose.

Für den Zeitraum von 1996 bis 2012 wurden somit initial n=78 Patienten eingeschlossen. Obligates Einschlusskriterium war hierbei das Vorliegen eines Klatskin-Tumors (ICD-10 C24.0 Bösartige Neubildung: Extrahepatischer Gallengang). Die Diagnose galt gesichert bei Darstellung einer soliden Raumforderung der Hepatikusgabel in der ERCP und einem weiteren bildgebenden Verfahren (Sonographie, CT, MRT) und/oder durch das Vorliegen einer positiven Zytologie bzw. Histologie. Ein weiteres obligates Einschlusskriterium war die Nicht-Resektabilität des Tumors (Entscheidung im Rahmen interdisziplinärer Tumokonferenzen).

Im 1. Revisionschritt erfolgte der Ausschluss von Patienten, bei denen nach falschem Erstverdacht auf Klatskin-Tumor eine andere Tumorentität als Ursache der malignen Gallengangsstriktur diagnostiziert wurde (Gallenblasenkarzinom, n=2).

Im 2. Revisionschritt wurden Patienten ausgeschlossen, die im weiteren Krankheitsverlauf einer Operation mit kurativem Behandlungsansatz unterzogen werden konnten (n=4). Im Einzelnen handelte es sich hierbei um Lebertransplantation (n=2), Hemihepatektomie (n=1) und erweiterte Hemihepatektomie (Trisektorektomie, n=1).

Im 3. Revisionschritt kamen letztlich Patienten mit unvollständigem Datensatz für eine zuverlässige statistische Auswertung zum Ausschluss (n=4).

Analysiert werden konnten nach diesen Revisionschritten n=68 Patienten mit inoperablem Klatskin-Tumor, darunter n=35 Patienten mit alleiniger PDT (PDT-M) und n=33 Patienten mit Kombinationstherapie aus PDT und Chemotherapie (PDT-C).

Ein Teil des Studienkollektivs wurde bereits in früheren Studien eingeschlossen [98, 112].

### **2.2 Datenerhebung**

Die Datenerhebung erfolgte anhand der elektronischen Basisdokumentation SAP sowie

der jeweiligen Patientenakten aus den Archiven der Charité Universitätsmedizin Berlin. Die Daten wurden hierbei mit Hilfe eines Prüfbogens (Case Report Form) dokumentiert. Neben persönlichen Patientendaten (Name, Geburtsdatum) wurden zunächst Informationen zur Erkrankung (Datum der Erstdiagnose, Bismuth-Stadium I bis IV, Malignitätsnachweis, Metastasenstatus) und zur Darstellung des Tumors in der Bildgebung (ERCP und/oder Sonographie, CT, MRT) erfasst.

Für alle Sitzungen der PDT wurden Informationen zur Untersuchung (Datum, präinterventionelle Antibiose, Cholangitis als postinterventionelle Komplikation) sowie Laborparameter vor PDT (bei Aufnahme sowie  $\leq 3$  Tage vor PDT) bzw. nach PDT ( $\leq 3$  Tage nach PDT sowie 4 bis 7 Tage nach PDT) dokumentiert. Die Analyse der Laborparameter umfasste hierbei das totale Bilirubin und Entzündungsparameter (Leukozytenzahl, CRP).

Neben den postinterventionellen Cholangitiden (Cholangitis bis zu 7 Tage nach PDT) wurden außerdem alle zusätzlichen Cholangitisepisoden im Krankheitsverlauf dokumentiert. Die Cholangitis war in beiden Fällen definiert als Fieber und/oder Schüttelfrost, laborchemische Entzündungsreaktion mit abnormaler Anzahl der Leukozyten und/oder erhöhtem CRP-Spiegel sowie erhöhten Leberwerten bzw. Cholestaseparametern (z.B. erhöhtes Bilirubin, Alkalische Phosphatase,  $\gamma$ -Glutamyltransferase, ASAT oder ALAT).

Bei Patienten mit Kombinationstherapie erfolgte für die First-, Second- und Third-Line-Therapie eine Erfassung von Beginn, Dauer, eingesetztem Chemotherapeutikum und Nebenwirkungen bzw. Abbruchursachen der Chemotherapie.

Anhand der SAP Basisdokumentation und Patientenakten war für n=32 Patienten ein Todesdatum bekannt. Bei unklarer Datenlage zum Überleben erfolgte die telefonische bzw. schriftliche Kontaktierung der Angehörigen oder Hausärzte der Patienten. Hierbei konnte für n=32 Patienten ein sicheres Todesdatum ermittelt werden. Nach kompletter Datenerhebung war der Todeszeitpunkt bei n=64 Patienten bekannt. Für n=4 Patienten ohne sicheres Todesdatum erfolgte die Berechnung der Überlebenszeit vom Zeitpunkt der Erstdiagnose bis zur letzten Vorstellung in unserer Klinik.

## **2.3 Therapiedurchführung**

### **2.3.1 Photodynamische Therapie**

Die Durchführung der PDT erfolgte in Anlehnung an das Behandlungsschema nach Ortner et al. [98].

Alle Patienten bekamen 48h vor PDT-Durchführung den Photosensitizer Photofrin (Photofrin II®; Axcan Pharma Inc., Mount-Saint-Hilaire, QC, Kanada) intravenös verabreicht. Die Dosis betrug hierbei 2 mg/kg Körpergewicht. Bereits liegende Endoprothesen wurden entfernt. Proximal der betroffenen Strukturen wurde ein Cotton-Huibregtse® Katheterset (Wilson Cook, Bloomington, IN, USA) eingebracht. Die intraluminale Bestrahlung erfolgte mit einem Diodenlaser (Dioden Laser Visulas 630; Zeiss, Jena, Deutschland) bei einer Wellenlänge von 630 nm und einer Lichtdosis von 180 J/cm<sup>2</sup>. Als Leitmedium dienten Quarzfasern mit einer zylindrischen Diffusor Spitze und röntgendichten Markern (Medlight SA, Ecublens, Schweiz; Diffusorlänge 2,5 und 5cm, Durchmesser 400 µm; oder Rare Earth Medical, West Yarmouth, MA, USA; Diffusorlänge: 4 cm; Durchmesser: 400 µm). Bei einer Bestrahlungsdauer von 750 ms betrug die maximale Bestrahlungsstärke für eine Faser mit 4 cm Diffusorlänge 0,241 W/cm<sup>2</sup>. Über einen Tuohy-Borst Y Adapter (Wilson Cook, Bloomington, IN, USA) konnte gleichzeitig eine kontinuierliche Spülung der Gallenwege mit zehnprozentiger Lipidlösung erfolgen. Um den therapeutischen Effekt der PDT zu maximieren, erhielten alle Patienten während der Untersuchung Sauerstoff über eine Nasenmaske (4 l/min). Bei großen Tumorarealen, die die maximale Diffusorlänge überschreiten, wurde eine Mehrfachbestrahlung durch schrittweises Rückziehen der Faser unter radiologischer Kontrolle bestmöglichst verhindert.

Im Anschluss an die Bestrahlung erfolgte zur Sicherstellung der biliären Drainage die erneute Einlage von 7F bis 18F Kunststoff-Endoprothesen (endoscopic plastic endoprotheses, Cotton-Huibregtse® HBSs, Wilson Cook, Bloomington, IN, USA; oder Perkutane Yamakawa Plastik Prothese, Pflugbeil, Zoeming, Deutschland). Zur Vermeidung phototoxischer Hautreaktionen hielten sich die Patienten bis etwa vier Tage nach PDT in abgedunkelten Räumen auf, bevor mit einer schrittweisen Tageslichtexposition begonnen werden konnte. Zusätzliche Schutzmaßnahmen bestanden bis zu sechs Wochen nach Intervention in der Applikation einer Sonnenschutzcreme (Lichtschutzfaktor 30) sowie dem Tragen von Sonnenschutzgläsern.

### **2.3.2 Chemotherapie**

Die Patienten mit Kombinationstherapie aus PDT und Chemotherapie erhielten eine intravenöse Verabreichung von Gemcitabin, Gemcitabin plus Cisplatin, Gemcitabin plus Capecitabin oder Oxaliplatin, 5-FU, 5-FU plus Folinsäure oder Cisplatin plus Irinotecan.

Die Chemotherapie wurde entweder in unserem Institut (stationärer Aufenthalt bzw. Tagesklinik) oder in anderen Kliniken bzw. onkologischen Praxen verabreicht.

## **2.4 Statistische Auswertung**

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mit der Software SPSS® (Statistical Package for Analysis in Social Science, 21.0, SPSS-Inc., Chicago, Illinois, USA). Das Signifikanzniveau wurde mit einem p-Wert  $< 0,05$  festgelegt.

Zunächst erfolgte eine deskriptive Häufigkeitsanalyse mit Prozent, Mittelwert- (Standardabweichung) und Medianangaben (0,25- und 0,75-Quantil).

Zur Berechnung und Darstellung des medianen Gesamtüberlebens wurde die Kaplan-Meier-Methode verwendet. Hierbei konnten sowohl Patienten mit sicherem Todesdatum (sicheres Ereignis, Status 1) als auch Patienten, für die nur das letzte Vorstellungsdatum in der Klinik oder beim Hausarzt bekannt war (zensiertes Ereignis, Status 0), eingeschlossen werden. In der Analyse des Gesamtüberlebens lag in allen Fällen eine Verletzung der Proportionalitätsannahme vor (Überschneidung der Kurven im Diagramm). Hier wurde Abstand vom Log-Rank-Test genommen und das Signifikanzniveau mit Hilfe des Mann-Whitney-U-Tests bestimmt (nichtparametrischer Vergleich unabhängiger Stichproben).

Für die Auswertung des medianen Überlebens innerhalb eines Zeitraums von 12 Monaten wurde ebenfalls die Kaplan-Meier-Methode angewandt. Hierbei wurde für alle Patienten mit einem Überleben  $\geq 365$  Tagen die Überlebenszeit gleich 365 Tage gesetzt (zensiertes Ereignis, Status 0). Lag das letzte Vorstellungsdatum innerhalb des Zeitraums von 365 Tagen, galt das Ereignis ebenfalls als zensiert. Trat der Tod innerhalb von 365 Tagen ein, galt das Ereignis als sicher eingetreten (Status 1). Neben dem Log-Rank Test zum statistischen Vergleich der Gruppen wurde außerdem die Hazard-Ratio mit Hilfe einer univariaten Cox-Regression berechnet.

Für den Vergleich der Laborparameter vor und nach der Untersuchung wurden Median (0,25-Quantil, 0,75-Quantil) und Mittelwert (Standardabweichung) angegeben. Zum nichtparametrischen Vergleich der Werte vor und nach PDT wurde der Wilcoxon-Test für abhängige Stichproben verwendet.

Für den Vergleich von Häufigkeiten innerhalb der zwei Patientenkollektive (Organmetastasen im Verlauf, Cholangitisepisoden) wurde der Chi-Quadrat-Test angewandt (Signifikanztest auf Unabhängigkeit in der Kontingenztafel). Lag die erwartete

Häufigkeit unter 5 (Organmetastasen bei Erstdiagnose), erfolgte die vergleichende Signifikanzbestimmung mit dem exakten Test nach Fisher.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Häufigkeiten

##### 3.1.1 Patientenkollektiv

Unter den n=68 Patienten mit nichtresektablem Klatskin-Tumor befanden sich n=35 mit PDT-Monotherapie (PDT-M) und n=33 Patienten mit einer Kombinationstherapie aus PDT und systemischer Chemotherapie (PDT-C).

Beide Patientenkollektive waren ähnlich bezüglich Baseline-Charakteristika wie Alter, Geschlechterverteilung und Bismuth-Stadium (s. Tabelle 2).

Das mittlere Follow-Up lag für das Gesamtkollektiv bei 18,2 Monaten.

**Tabelle 2: Baseline-Charakteristika des Patientenkollektivs**

	<b>Gesamtkollektiv</b>	<b>PDT-M</b>	<b>PDT-C</b>
<b>n</b>	68	35	33
<b>Frauen</b>	36 (52,9%)	19 (54,3%)	17 (51,5%)
<b>Männer</b>	32 (47,1%)	16 (45,7%)	16 (48,5%)
<b>Alter (MW ± SD)</b>	64,21 Jahre (10,85)	65,51 Jahre (10,53)	62,82 Jahre (11,17)
<b>Alter (Median Q<sub>0,25</sub>; Q<sub>0,75</sub>)</b>	64 Jahre (58; 72)	67 Jahre (58; 75)	63 Jahre (56; 70,5)
<b>Alter (Minimum/Maximum)</b>	38 / 88 Jahre	42 / 88 Jahre	38 / 82 Jahre
<b>Bismuth I</b>	1 (1,5%)	1 (2,9%)	0
<b>Bismuth II</b>	4 (5,9%)	2 (5,7%)	2 (6,1%)
<b>Bismuth III</b>	4 (5,9%)	2 (5,7%)	2 (6,1%)
<b>Bismuth IV</b>	59 (86,8%)	30 (85,7%)	29 (87,9%)

PDT-M=PDT-Monotherapie; PDT-C=PDT und Chemotherapie; MW=Mittelwert; SD=Standardabweichung; Q<sub>0,25</sub>=25%-Quantil; Q<sub>0,75</sub>=75%-Quantil

##### 3.1.2 Photodynamische Therapie

Insgesamt wurden 112 PDTs bei n=68 Patienten durchgeführt.

Die Patienten erhielten 1 bis 4 photodynamische Therapien (MW 1,68 ± 0,84). Tabelle 3 zeigt die Anzahl der durchgeführten PDTs im Gesamtkollektiv bzw. im PDT-M- und PDT-C Kollektiv. Die mittlere Anzahl an PDTs lag im PDT-M Kollektiv bei 1,66 (± 0,91) und im PDT-C Kollektiv bei 1,70 (± 0,77). Obwohl beim vorliegenden Ordinalskalenniveau normalerweise der Median ein besseres Häufigkeitsmaß darstellt, wurde an dieser Stelle der Mittelwert angegeben, um die Unterschiede zwischen den Gruppen besser darstellen zu können.

**Tabelle 3: Anzahl der photodynamischen Therapien im Krankheitsverlauf**

	<b>Gesamtkollektiv</b>	<b>PDT-M</b>	<b>PDT-C</b>
<b>n</b>	68	35	33
<b>1 PDT</b>	35 (51,5%)	20 (57,1%)	15 (45,5%)
<b>2 PDTs</b>	23 (33,8%)	9 (25,7%)	14 (42,4%)
<b>3 PDTs</b>	7 (10,3%)	4 (11,4%)	3 (9,1%)
<b>4 PDTs</b>	3 (4,4%)	2 (5,7%)	1 (3%)

PDT-M=PDT-Monotherapie; PDT-C=PDT und Chemotherapie

Die mittlere Zeit zwischen Erstdiagnose und erster PDT lag bei 142 Tagen, die mediane Zeitspanne betrug 70,5 Tage. Tabelle 4 zeigt die Zeitabstände zwischen 1. und 2. PDT bzw. 2. und 3. PDT bzw. 3. und 4. PDT in Tagen. Hierbei wird ersichtlich, dass sich die Zeitabstände zwischen den Sitzungen verlängern.

**Tabelle 4: Zeitspanne zwischen Erstdiagnose und 1. PDT bzw. zwischen den verschiedenen PDTs**

	<b>n</b>	<b>Mittlere Zeitspanne [Tage]</b>	<b>Mediane Zeitspanne [Tage]</b>
<b>ED – 1. PDT</b>	66	142	70,5
<b>1. PDT – 2. PDT</b>	32	177	135
<b>2. PDT – 3. PDT</b>	9	195	202
<b>3. PDT – 4. PDT</b>	3	287	279

ED=Erstdiagnose

### 3.1.2.1 Bilirubinwert im Verlauf nach PDT

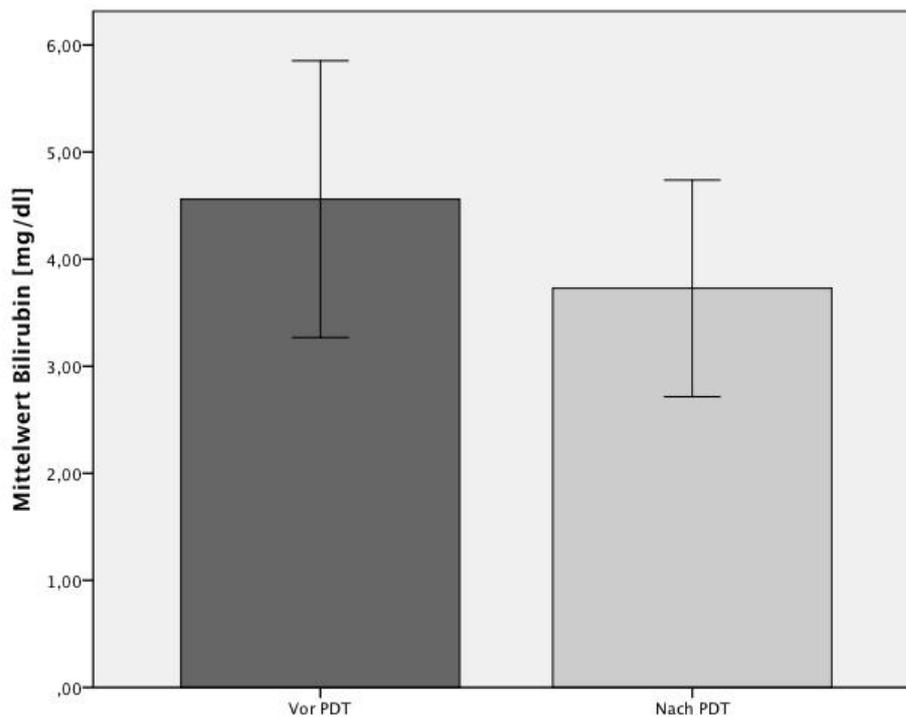
Bei kompletter Datenlage konnte der totale Bilirubinwert als Hinweis auf eine erfolgreiche Gallenwegsentslastung durch die PDT für alle Patienten (n=68) vor bzw. für 92,6% (n=63) nach PDT verglichen werden (s. Tabelle 5). Die Berechnung der mittleren Bilirubinwerte erfolgte anhand von jeweils zwei Kontrollwerten vor bzw. nach PDT (bei Aufnahme sowie  $\leq 3$  Tage vor PDT bzw.  $\leq 3$  Tage sowie 4 bis 7 Tage nach PDT).

Bei Betrachtung der mittleren Bilirubinwerte des Gesamtkollektivs vor und nach PDT zeigte sich hierbei ein Abfall von 18,3% ( $p=0,027$ , Wilcoxon-Test) (s. Abbildung 2). Im PDT-M Kollektiv zeigte sich ein Abfall um 17,4%, im PDT-C Kollektiv um 13,5%.

**Tabelle 5: Bilirubinwerte vor und nach PDT [mg/dl]**

	Bilirubin vor PDT [mg/dl]	Bilirubin nach PDT [mg/dl]
<b>n (Gesamtkollektiv)</b>	<b>68</b>	<b>63</b>
MW (± SD)	4,560 (5,340)	3,727 (4,027)
Median (Q <sub>0,25</sub> ; Q <sub>0,75</sub> )	2,213 (1,263; 5,546)	2,200 (1,300; 4,300)
<b>n (PDT-M)</b>	<b>35</b>	<b>31</b>
MW (± SD)	5,952 (6,490)	4,921 (5,051)
Median (Q <sub>0,25</sub> ; Q <sub>0,75</sub> )	2,800 (1,250; 9,100)	2,250 (1,600; 7,300)
<b>n (PDT-C)</b>	<b>33</b>	<b>32</b>
MW (± SD)	3,084 (3,255)	2,570 (2,222)
Median (Q <sub>0,25</sub> ; Q <sub>0,75</sub> )	1,850 (1,250; 3,817)	1,950 (1,208; 3,475)

PDT-M=PDT-Monotherapie; PDT-C=PDT und Chemotherapie; MW=Mittelwert; SD=Standardabweichung; Q<sub>0,25</sub>=25%-Quantil; Q<sub>0,75</sub>=75%-Quantil; Bilirubin vor PDT=Mittelwert aus Bilirubin bei Aufnahme bzw. ≤ 3 Tage vor PDT; Bilirubin nach PDT=Mittelwert aus Bilirubin ≤ 3 Tage bzw. 4 bis 7 Tage nach PDT



**Abbildung 2: Bilirubinwert vor und nach PDT (Mittelwerte und 95%-KI)**

p=0,027 (Wilcoxon-Test)

95%-KI=95%-Konfidenzintervall;

Bilirubin vor PDT=Mittelwert aus Bilirubin bei Aufnahme bzw. ≤ 3 Tage vor PDT;

Bilirubin nach PDT=Mittelwert aus Bilirubin ≤ 3 Tage bzw. 4 bis 7 Tage nach PDT

### 3.1.2.2 Postinterventionelle Cholangitis

Insgesamt kam es nach 7,4% (n=8) der PDTs zur Entwicklung einer postinterventionellen Cholangitis mit nur geringfügigem Unterschied innerhalb der beiden Patientenkollektive (s. Tabelle 6).

**Tabelle 6: Postinterventionelle Cholangitisentwicklung**

	<b>Gesamtkollektiv</b>	<b>PDT-M</b>	<b>PDT-C</b>
<b>n (PDTs)</b>	108	52	56
<b>Cholangitis</b>	8 (7,4%)	5 (9,6%)	3 (5,4%)
<b>Keine Cholangitis</b>	100 (92,6%)	47 (90,4%)	53 (94,6%)

PDT-M=PDT-Monokollektiv; PDT-C=PDT und Chemotherapie

Für 94,6% (n=108) der PDTs lagen Informationen über die Verabreichung einer präinterventionellen Antibiose vor. Für 87,5% (n=98) der PDTs konnten zudem Informationen über die Dauer der Antibiotikagabe erfasst werden. Unterschieden wurde zwischen einmaliger (singleshot) bzw. mehrfacher Antibiotika-Gabe (> 1 Tag). Sowohl die Verabreichung der präinterventionellen Antibiose sowie die Verteilung in singleshot- bzw. Mehrfach-Antibiose war in den beiden Patientenkollektiven ausgeglichen (s. Tabelle 7, Tabelle 8).

**Tabelle 7: Antibiotikagabe vor Durchführung der PDT**

	<b>Gesamtkollektiv</b>	<b>PDT-M</b>	<b>PDT-C</b>
<b>n (PDTs)</b>	108	52	56
<b>Mit Antibiose</b>	100 (92,6%)	48 (92,3%)	52 (92,9%)
<b>Ohne Antibiose</b>	8 (7,4%)	4 (7,7%)	4 (7,1%)

PDT-M=PDT-Monokollektiv; PDT-C=PDT und Chemotherapie

**Tabelle 8: Verabreichungsform der präinterventionellen Antibiose**

	<b>Gesamtkollektiv</b>	<b>PDT-M</b>	<b>PDT-C</b>
<b>n (PDTs mit Antibiose)</b>	98	47	51
<b>Singleshot-Antibiose</b>	11 (11,2%)	5 (10,6%)	6 (11,8%)
<b>Mehrfache Antibiose</b>	87 (88,8%)	42 (89,4%)	45 (88,2%)

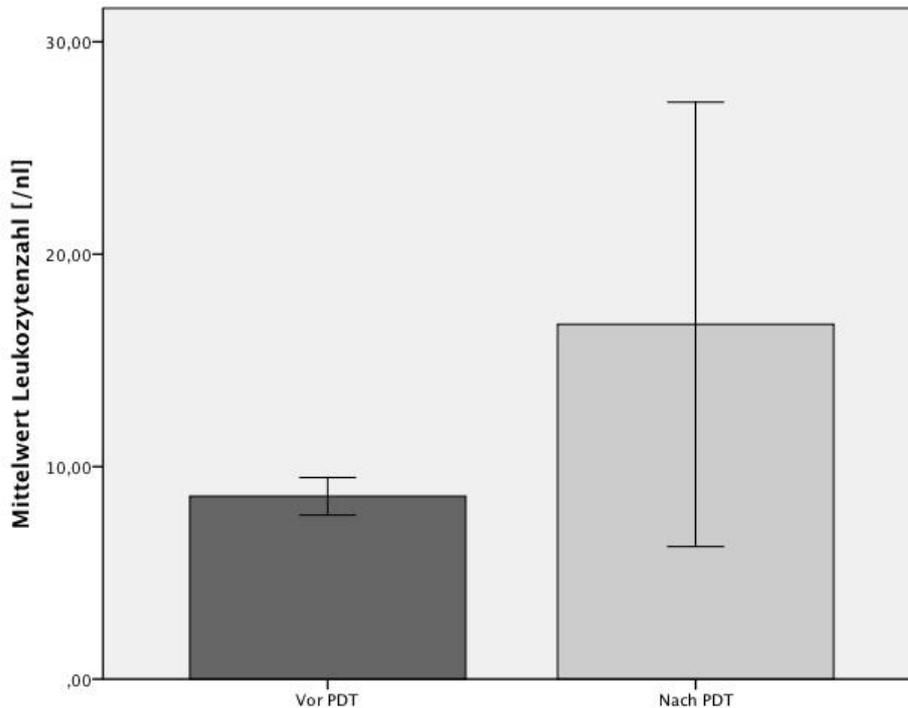
PDT-M=PDT-Monotherapie; PDT-C=PDT und Chemotherapie

Folglich wurde der Verlauf der prä- und postinterventionellen Entzündungswerte (Leukozyten, CRP) untersucht. Retrospektiv konnte bei allen Patienten mindestens ein Wert für die Leukozytenzahl vor bzw. nach PDT dokumentiert werden (s. Tabelle 9). Die Berechnung der mittleren Leukozytenzahl erfolgte anhand von jeweils zwei Kontrollwerten vor bzw. nach PDT (bei Aufnahme sowie  $\leq 3$  Tage vor PDT bzw.  $\leq 3$  Tage sowie 4 bis 7 Tage nach PDT). Hierbei zeigte sich ein Anstieg der mittleren Leukozytenzahl um 94,1% ( $p=0,000$ , Wilcoxon-Test) (s. Abbildung 3). Im PDT-M Kollektiv lag der Anstieg bei 137,4% im PDT-C Kollektiv bei 51,6% .

**Tabelle 9: Leukozytenzahl vor und nach PDT [/nl]**

	Leukozytenzahl vor PDT [/nl]	Leukozytenzahl nach PDT [/nl]
<b>n (Gesamtkollektiv)</b>	<b>68</b>	<b>66</b>
MW ( $\pm$ SD)	8,603 (3,654)	16,699 (43,216)
Median ( $Q_{0,25}$ ; $Q_{0,75}$ )	8,353 (6,333; 9,667)	10,060 (7,548; 12,291)
<b>n (PDT-M)</b>	<b>35</b>	<b>35</b>
MW ( $\pm$ SD)	8,283 (2,050)	19,663 (58,057)
Median ( $Q_{0,25}$ ; $Q_{0,75}$ )	8,405 (6,950; 9,545)	10,150 (7,345; 12,520)
<b>n (PDT-C)</b>	<b>33</b>	<b>33</b>
MW ( $\pm$ SD)	8,943 (4,823)	13,556 (17,586)
Median ( $Q_{0,25}$ ; $Q_{0,75}$ )	8,320 (5,847; 9,693)	10,060 (7,601; 12,085)

PDT-M=PDT-Monotherapie; PDT-C=PDT und Chemotherapie; MW=Mittelwert;  
SD=Standardabweichung;  $Q_{0,25}$  =25%-Quantil;  $Q_{0,75}$ =75%-Quantil;  
Leukozytenzahl vor PDT=Mittelwert aus Leukozyten bei Aufnahme bzw.  $\leq 3$  Tage vor PDT;  
Leukozytenzahl nach PDT=Mittelwert aus Leukozyten  $\leq 3$  Tage bzw. 4 bis 7 Tage nach PDT



**Abbildung 3: Leukozytenzahl vor und nach PDT (Mittelwerte und 95%-KI)**

$p=0,000$  (Wilcoxon-Test)

Leukozytenzahl vor PDT=Mittelwert aus Leukozyten bei Aufnahme bzw.  $\leq 3$  Tage vor PDT;

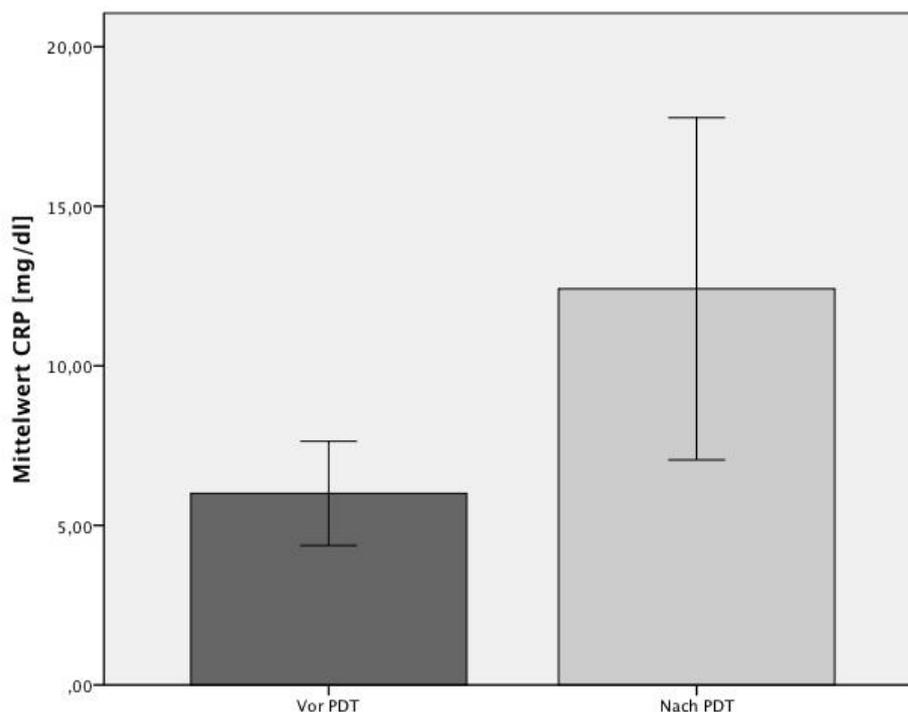
Leukozytenzahl nach PDT=Mittelwert aus Leukozyten  $\leq 3$  Tage bzw. 4 bis 7 Tage nach PDT

Insgesamt konnte für 76,5% der Patienten ( $n=52$ ) ein CRP-Wert vor bzw. für 85,3% der Patienten ( $n=58$ ) ein CRP-Wert nach erfolgter PDT ermittelt werden (Tabelle 10). Die Berechnung des mittleren CRP-Werts erfolgte anhand von jeweils zwei Kontrollwerten vor bzw. nach PDT (bei Aufnahme sowie  $\leq 3$  Tage vor PDT bzw.  $\leq 3$  Tage sowie 4 bis 7 Tage nach PDT). Für das Gesamtkollektiv zeigte sich hierbei ein Anstieg des mittleren CRP-Werts um 106,8% ( $p=0,001$ , Wilcoxon-Test) (s. Abbildung 4). Im PDT-M Kollektiv lag der Anstieg bei 117,3%, im PDT-C Kollektiv bei 92,1%.

**Tabelle 10: CRP-Wert vor und nach PDT [mg/dl]**

	CRP vor PDT [mg/dl]	CRP nach PDT [mg/dl]
<b>n (Gesamtkollektiv)</b>	<b>52</b>	<b>58</b>
MW ( $\pm$ SD)	6,005 (5,898)	12,416 (20,462)
Median (Q <sub>0,25</sub> ; Q <sub>0,75</sub> )	4,023 (2,039; 7,599)	7,420 (4,493; 11,992)
<b>n (PDT-M)</b>	<b>29</b>	<b>32</b>
MW ( $\pm$ SD)	6,393 (6,895)	13,894 (24,062)
Median (Q <sub>0,25</sub> ; Q <sub>0,75</sub> )	3,950 (2,078; 8,048)	9,090 (3,463; 13,891)
<b>n (PDT-C)</b>	<b>23</b>	<b>26</b>
MW ( $\pm$ SD)	5,516 (4,437)	10,546 (15,181)
Median (Q <sub>0,25</sub> ; Q <sub>0,75</sub> )	4,090 (1,607; 7,620)	7,075 (5,047; 9,770)

PDT-M=PDT-Monotherapie; PDT-C=PDT und Chemotherapie; MW=Mittelwert; SD=Standardabweichung; Q<sub>0,25</sub>=25%-Quantil; Q<sub>0,75</sub>=75%-Quantil; CRP vor PDT=Mittelwert aus CRP bei Aufnahme bzw.  $\leq$  3 Tage vor PDT; CRP nach PDT=Mittelwert aus CRP  $\leq$  3 Tage bzw. 4 bis 7 Tage nach PDT



**Abbildung 4: CRP-Wert vor und nach PDT (Mittelwerte und 95%-KI)**

p=0,001 (Wilcoxon-Test)

95%-KI=95%-Konfidenzintervall;

CRP vor PDT=Mittelwert aus CRP bei Aufnahme bzw.  $\leq$  3 Tage vor PDT;

CRP nach PDT=Mittelwert aus CRP  $\leq$  3 Tage bzw. 4 bis 7 Tage nach PDT

### 3.1.3 Systemische Chemotherapie

48,5% (n=33) der Patienten erhielten im Krankheitsverlauf eine Kombinationstherapie aus PDT und Chemotherapie (PDT-C). Neben der First-Line-Therapie (n=33) erhielten 27,3% (n=9) im Anschluss eine Second-Line-Therapie und 6,1% (n=2) eine Third-Line-Therapie. Die Verteilung der verschiedenen Chemotherapie-Regimes innerhalb der First-, Second- und Third-Line ist Tabelle 11 zu entnehmen.

**Tabelle 11: Verteilung der Chemotherapie-Regimes**

	n	Gem-Mono	Gem-Cis	Gem-Cap	Andere
<b>First-Line</b>	33	12 (36,4%)	7 (21,2%)	9 (27,3%)	5 (15,2%)
<b>Second-Line</b>	9	6 (66,7%)	1 (11,1%)	1 (11,1%)	1 (11,1%)
<b>Third-Line</b>	2	0	0	0	2 (100%)

Gem-Mono=Gemcitabin-Monotherapie; Gem-Cis=Gemcitabin und Cisplatin; Gem-Cap=Gemcitabin und Capecitabin; Andere= 5-FU, 5-FU und Folinsäure, Cisplatin und 5-FU, Irinotecan

Für n=22 der Patienten mit PDT-C lagen zudem weitere Informationen zur chemotherapeutischen Behandlung vor (Verabreichungsdauer, Abbruchursachen).

Die mittlere Chemotherapie-Dauer lag insgesamt bei 9,52 Monaten ( $\pm$  8,27) mit einer minimalen Dauer von 1 Monat und einer maximalen Dauer von 30 Monaten. 6 Monate nach Erstgabe erhielten noch 52% (n=13) eine Chemotherapie, 12 Monate nach Erstgabe noch 32% (n=8).

Die mediane Zeitspanne zwischen Erstdiagnose und Datum der ersten Chemotherapie-Gabe lag bei 85 Tagen (Q<sub>0,25</sub> 43; Q<sub>0,75</sub> 169). Die früheste Chemotherapie-Gabe nach Erstdiagnose erfolgte nach 3 Tagen (Minimum), die späteste nach 913 Tagen (Maximum).

Tabelle 12 zeigt die mittlere sowie minimale und maximale Verabreichungsdauer der verschiedenen Chemotherapie-Regimes innerhalb der First-, Second- und Third-Line Therapie. In der First-Line Therapie konnte hierbei die Gemcitabin-Monotherapie mit 8,1 Monaten ( $\pm$  9,91) am längsten verabreicht werden. Auffällig war außerdem, dass sich innerhalb der First-Line Therapie kein wesentlicher Unterschied in der mittleren Verabreichungsdauer von platinhaltigen (Gemcitabin plus Cisplatin) gegenüber nicht-platinhaltigen Therapieregimes (Gemcitabin-Mono, Gemcitabin plus Capecitabin, 5-FU plus Folinsäure, Gemcitabin plus Irinotecan) zeigte (6,71 vs. 7 Monate) (s. Tabelle 12).

**Tabelle 12: Mittlere Dauer der Chemotherapie**

	n	Mittlere Dauer [Monate] (± SD)	Minimale Dauer [Monate]	Maximale Dauer [Monate]
<b>Insgesamt</b>	25	9,52 (8,27)	1	30
<b>First-Line</b>				
<b>Gesamt</b>	25	6,92 (6,51)	1	30
<b>Gem-Mono</b>	9	8,1 (9,91)	1	30
<b>Gem-Cis</b>	6	6,7 (3,27)	3	11
<b>Gem-Cap</b>	6	5 (3,85)	1	10
<b>Andere</b>	4	7,5 (6,51)	1	12
<b>Second-Line</b>				
<b>Gesamt</b>	9	5,33 (4,00)	1	12
<b>Gem-Mono</b>	2	1,5 (0,71)	1	2
<b>Gem-Cis</b>	4	6 (4,55)	1	12
<b>Gem-Cap</b>	2	6,5 (5,00)	3	10
<b>Andere</b>	1	8	8	8
<b>Third-Line</b>				
<b>Gesamt</b>	2	8,5 (6,36)	4	13
<b>Gem-Cis</b>	2	8,5 (6,36)	4	13
<b>Platinhaltig</b>	7	6,71 (2,98)	3	30
<b>Nicht-platinhaltig</b>	18	7 (7,53)	1	30

SD=Standardabweichung; Gem-Mono=Gemcitabin-Monotherapie; Gem-Cis=Gemcitabin und Cisplatin; Gem-Cap=Gemcitabin und Capecitabin; Andere=5-FU, 5-FU und Folinsäure, Cisplatin und 5-FU, Irinotecan

Bei 88% (n=22) der Patienten mit PDT-C erfolgte im Krankheitsverlauf ein Abbruch der First-Line-Chemotherapie aufgrund intolerabler Nebenwirkungen (s. Tabelle 13). Die höchste Abbruchrate zeigte hierbei die Kombinationstherapie aus Gemcitabin plus Cisplatin (100%, n=8). Für nicht-platinhaltige Therapieregimes betrug die Abbruchrate 56% (n=14) gegenüber 100% (n=8) für platinhaltige Chemotherapeutika.

Tabelle 13 zeigt die unterschiedlichen Abbruchursachen. Am häufigsten führten Blutbildveränderungen (Panzytopenie, Leukozytopenie, Thrombozytopenie) zum Therapieabbruch (50%, n=11). Zusätzlich zeigten 54,4% der Patienten (n=12) andere Nebenwirkungen, die ein Absetzen der Therapie erforderlich machten. Die Gemcitabin-Monotherapie musste neben den oben aufgeführten Ursachen aufgrund von Fieber, dem Auftreten eines Flu-like-Syndroms sowie einer Verschlechterung des Allgemeinzustandes vorzeitig beendet werden (jeweils n=1). In der Kombinationstherapie mit Gemcitabin plus Cisplatin führten das Auftreten einer Dyspnoe, Hörminderung und Anaphylaxie durch Cisplatin sowie die Entwicklung von Parästhesien, einem akuten

Nierenversagen und einer gedeckten Gallenblasenperforation zum Abbruch der Therapie (jeweils n=1).

**Tabelle 13: Abbruch der Chemotherapie und Abbruchursachen**

	<b>Gesamt</b>	<b>Gem-Mono</b>	<b>Gem-Cis</b>	<b>Gem-Cap</b>	<b>Andere</b>
<b>n (First-Line)</b>	25	18	8	10	8
<b>n (Abbruch)</b>	22	6 (33,4%)	8 (100%)	5 (50%)	3 (37,5%)
<b>Blutbildveränderungen</b>	11 (50%)	3	3	2	3
<b>Übelkeit, Erbrechen</b>	6 (27,3%)	3	2	1	-
<b>Infektionsgeschehen</b>	5 (22,7%)	1	2	1	1
<b>Andere Ursachen</b>	12 (54,5%)	3	6	2	1

Gem-Mono=Gemcitabin-Monotherapie; Gem-Cis=Gemcitabin und Cisplatin; Gem-Cap=Gemcitabin und Capecitabin; Andere= 5-FU, 5-FU und Folinsäure, Cisplatin und 5-FU, Irinotecan; andere Ursachen=Fieber, Flu-like-Syndrom, Allgemeinzustandsverschlechterung, Dyspnoe, Hörminderung, Anaphylaxie, Parästhesien, akutes Nierenversagen, gedeckte Gallenblasenperforation

### 3.2 Gesamtüberleben

Die Überlebensfunktion wurde mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode berechnet (s. Tabelle 14). Bei n=68 eingeschlossenen Patienten lagen n=64 sicher eingetretene Ereignisse (91,1%, Todesdatum bekannt, Status 1) bzw. n=4 zensierte Fälle vor (5,9%, Datum der letzten Vorstellung, Status 0).

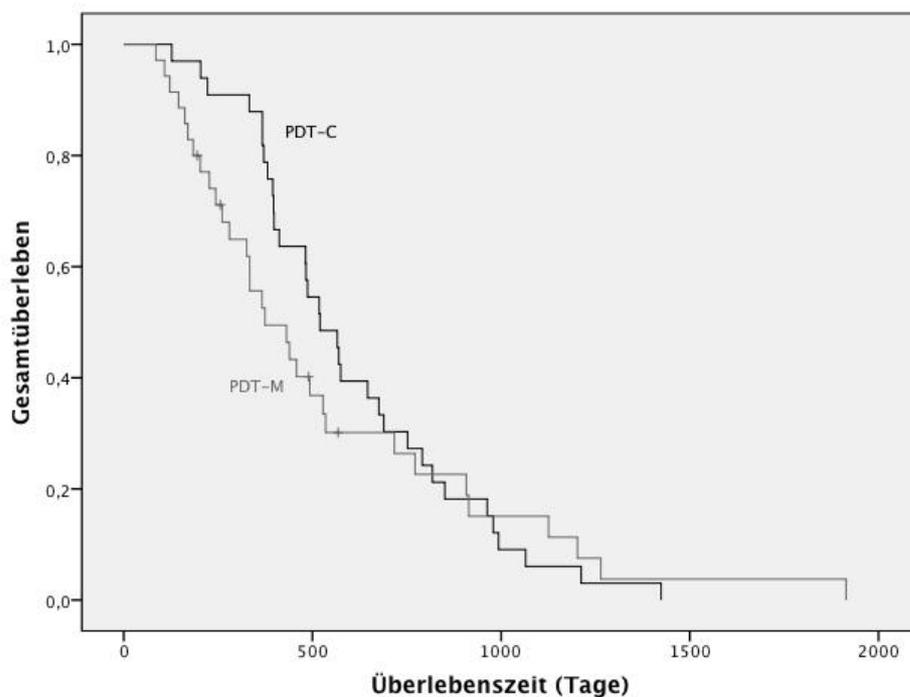
Die mediane Überlebenszeit für alle n=68 Patienten betrug 483 Tage bzw. 16,1 Monate (95%-KI 379; 587). Der Mittelwert lag bei 570 Tagen (19 Monate). Die kürzeste Überlebenszeit betrug 85 Tage (2,8 Monate), die längste Überlebenszeit 1914 Tage (63,8 Monate bzw. 5,3 Jahre).

Hierbei zeigten Patienten mit PDT-C ein signifikant längeres medianes Überleben von 520 Tagen bzw. 17,3 Monaten (95%-KI 422; 618) gegenüber 374 Tagen bzw. 12,5 Monaten (95%-KI 230; 518) im PDT-M Kollektiv (p=0,021; Mann-Whitney-U-Test) (s. Abbildung 6).

**Tabelle 14: Mediane Überlebenszeit nach Kaplan-Meier**

	n	Mediane ÜLZ in Tagen (Monaten)	95%-KI in Tagen	p-Wert*
<b>Gesamtkollektiv</b>	68	483 (16,1)	379; 587	
<b>PDT-M</b>	35	374 (12,5)	230; 518	
<b>PDT-C</b>	33	520 (17,3)	422; 618	0,021 (s)

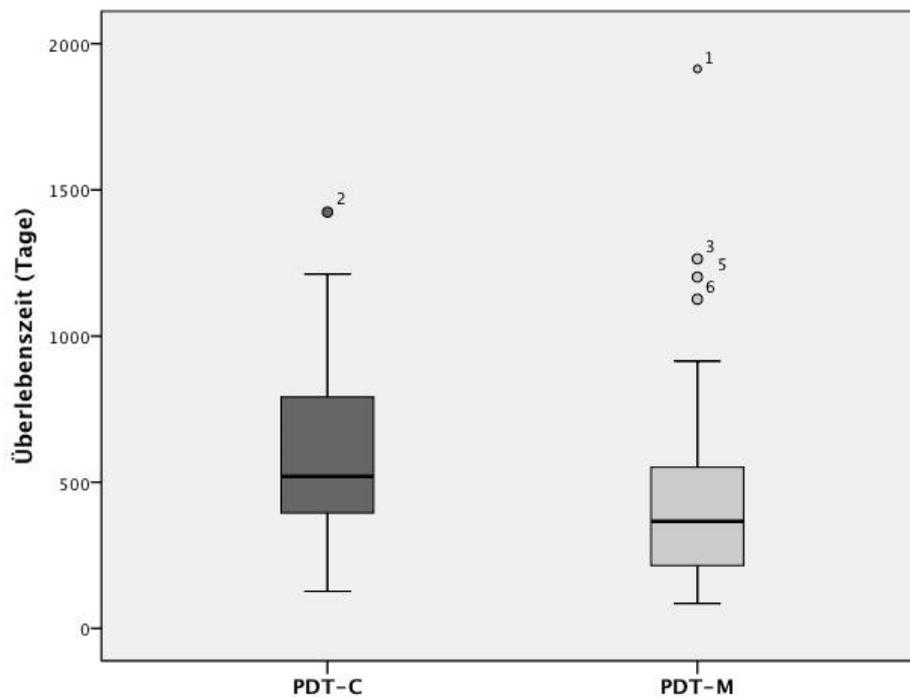
\*=Mann-Whitney-U-Test; ÜLZ=Überlebenszeit; 95%-KI=95%-Konfidenzintervall;  
PDT-M=PDT-Monotherapie; PDT-C=PDT und Chemotherapie



**Abbildung 5: Gesamtüberleben (PDT-M vs. PDT-C) nach Kaplan-Meier**

p=0,021 (Mann-Whitney-U-Test)

+ = zensierte Ereignisse



**Abbildung 6: Gesamtüberleben (PDT-C vs. PDT-M) (Boxplot mit Fehlerbalken)**

PDT-M=PDT-Monotherapie; PDT-C=PDT und Chemotherapie

Tabelle 15 zeigt die Überlebensraten (JÜR) nach Kaplan-Meier. Kein Patient ist im Zeitraum von 30 Tagen verstorben (30-Tages-Mortalität 0%). Die Überlebensrate 1 Jahr nach Erstdiagnose (1-JÜR) betrug für das Gesamtkollektiv 69% (n=47 verbliebene Patienten), wobei Patienten mit PDT-C eine höhere 1-JÜR als Patienten mit PDT-M aufwiesen (88% bzw. n=29 vs. 58% bzw. n=18). Die 5-JÜR für das Gesamtkollektiv lag bei 1% (n=1) (PDT-M 4% bzw. n=1 vs. PDT-C 0% bzw. n=0).

**Tabelle 15: Überlebensraten nach Kaplan-Meier**

	Gesamtkollektiv (n)	PDT-M (n)	PDT-C (n)
<b>30-Tages-Mortalität</b>	0% (68)	0% (35)	0% (33)
<b>6-Monate-Überleben</b>	90% (61)	83% (29)	97% (32)
<b>1-JÜR</b>	69% (47)	58% (18)	88% (29)
<b>2-JÜR</b>	25% (17)	26% (7)	30% (10)
<b>3-JÜR</b>	9% (6)	15% (4)	6% (2)
<b>4-JÜR</b>	1% (1)	4% (1)	0% (1)
<b>5-JÜR</b>	1% (1)	4% (1)	0% (0)

PDT-M=PDT-Monotherapie; PDT-C=PDT und Chemotherapie, JÜR=Jahres-Überlebensrate

Bei Betrachtung der Kaplan-Meier-Graphik (s. Abbildung 5) fällt auf, dass sich 818 Tage nach Erstdiagnose die Kurven erstmals überschneiden. Zu diesem Zeitpunkt ist das kumulative Gesamtüberleben mit 22,6% (n=6 verbliebene Patienten) im PDT-M Kollektiv größer als im PDT-C Kollektiv (21,2%, n=7). 42,9% (n=3) der Patienten mit PDT-C erhalten eine Chemotherapie. Von den insgesamt n=13 verbliebenen Patienten erhalten im PDT-M Kollektiv 50% (n=3) eine mehrfache photodynamische Behandlung gegenüber 42,9% (n=3) im PDT-C Kollektiv. Unter den Patienten mit PDT-M befinden sich zu diesem Zeitpunkt 33,3% (n=2) mit Organmetastasierung gegenüber 71,4% (n=5) im PDT-C Kollektiv.

Ein weiteres Überschneiden der beiden Kurven zeigt sich nach 915 Tagen (kumulatives Gesamtüberleben ist größer im PDT-Chemo-Kollektiv) sowie nach 979 Tagen (kumulatives Gesamtüberleben ist größer im PDT-Mono-Kollektiv).

### **3.3 1-Jahres-Überleben**

44% (n=11) der Patienten mit PDT-C erhielten und beendeten die Chemotherapie innerhalb von 12 Monaten nach Erstdiagnose. Weitere 48% (n=12) erhielten innerhalb von 12 Monaten nach Erstdiagnose ihre erste Chemotherapie-Gabe und führten diese über den Zeitraum von einem Jahr nach Erstdiagnose fort. 8% (n=2) begannen erst mehr als 12 Monate nach Erstdiagnose mit einer Chemotherapie. Insgesamt erhielten also 92% (n=23) der Patienten innerhalb des ersten Jahres nach Erstdiagnose eine Chemotherapie. Somit erfolgte eine Beobachtung des Überlebens innerhalb eines Zeitraums von 365 Tagen (12 Monaten), da nach diesem Zeitraum strenggenommen nur noch 56% (n=14) der Patienten aktuell mit Chemotherapie behandelt wurden.

Die Überlebensfunktion wurde mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode berechnet. Für den Beobachtungsraum von 365 Tagen lagen bei n=68 Patienten 21 sicher eingetretene Ereignisse (30,9%, Todesdatum innerhalb des Zeitraums bekannt, Status 1) bzw. 47 zensierte Ereignisse (69,1%, Status 0) vor.

Tabelle 16 zeigt das mediane 1-Jahres-Überleben in Tagen. Patienten mit PDT-C zeigten hierbei ein signifikant verlängertes medianes Überleben von 348 Tagen bzw. 11,6 Monaten gegenüber Patienten mit PDT-M (296 Tage bzw. 9,9 Monate) ( $p=0,001$ ; Log-Rank Test) (s. Abbildung 7). Die 1-Jahres-Überlebensrate betrug für das Gesamtkollektiv 69% (n=47 verbliebene Patienten), für Patienten mit PDT-M 58% (n=18) und für Patienten mit PDT-C 88% (n=29). Die univariate Cox-Regression zeigte für den

Beobachtungszeitraum von 1 Jahr ein signifikant vermindertes Risiko für das PDT-C Kollektiv mit einer Hazard Ratio von 0,20 ( $p=0,003$ ) (s. Tabelle 17).

**Tabelle 16: Medianes 1-Jahres-Überleben nach Kaplan-Meier**

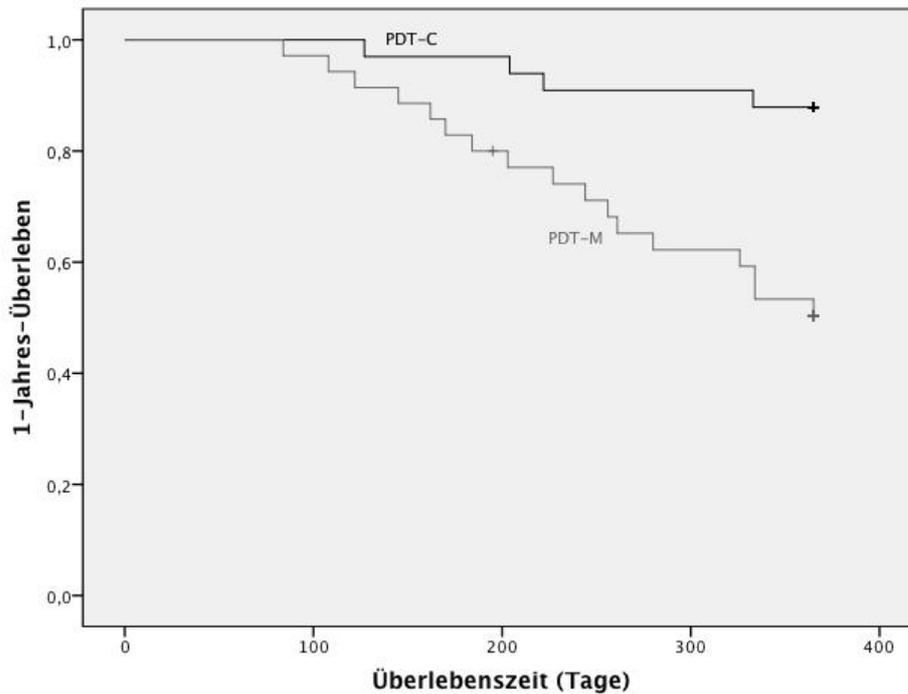
	n	Mediane ÜLZ in Tagen	95%-KI
<b>Gesamtkollektiv</b>	68	321	302; 340
<b>PDT-M</b>	35	296	264; 327
<b>PDT-C</b>	33	348	329; 366

ÜLZ=Überlebenszeit; 95%-KI=95%-Konfidenzintervall; PDT-M=PDT-Monotherapie; PDT-C=PDT und Chemotherapie

**Tabelle 17: Cox-Regression und Hazard-Ratio**

	Hazard Ratio	p-Wert	95%-KI
<b>PDT-C vs. PDT-M</b>	0,20	0,003 (s)	0,07; 0,58

95%-KI=95%-Konfidenzintervall; PDT-M=PDT-Monotherapie; PDT-C=PDT und Chemotherapie



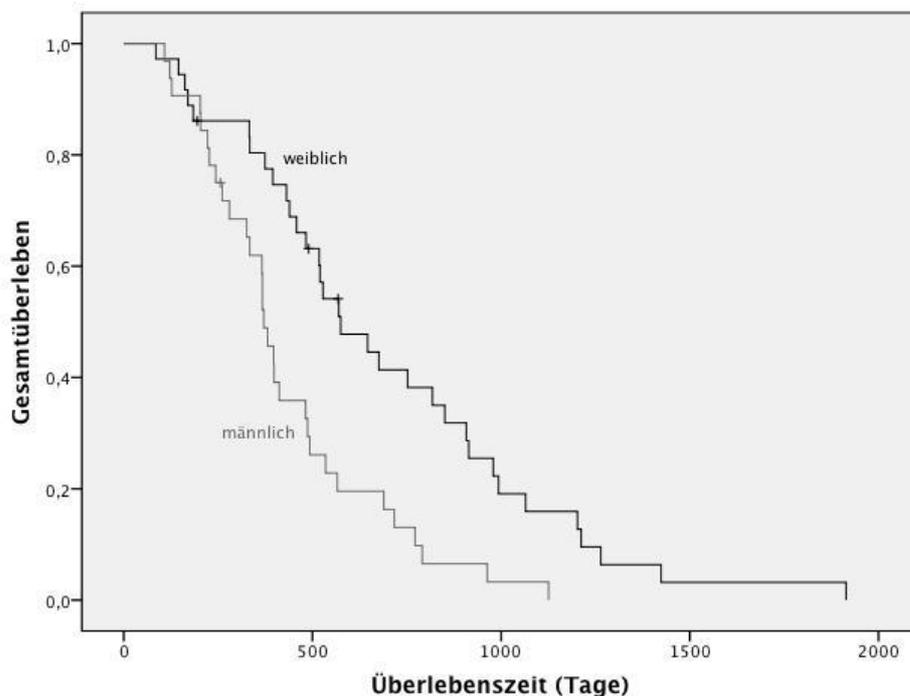
**Abbildung 7: 1-Jahres-Überleben (PDT-M vs. PDT-C) nach Kaplan-Meier**

$p=0,001$  (Log-Rank Test)  
+=zensierte Ereignisse

### 3.4 Subgruppenvergleich

Es erfolgte eine Unterteilung in weitere Subgruppen, die separat ausgewertet wurden (s. Tabelle 18).

Eine Geschlechteraufteilung ergab ein signifikant längeres medianes Überleben für Frauen gegenüber Männern (575 Tage bzw. 19,2 Monate vs. 371 Tage bzw. 12,4 Monate) ( $p=0,01$ ; Mann-Whitney-U-Test) (s. Tabelle 18, s. Abbildung 8).

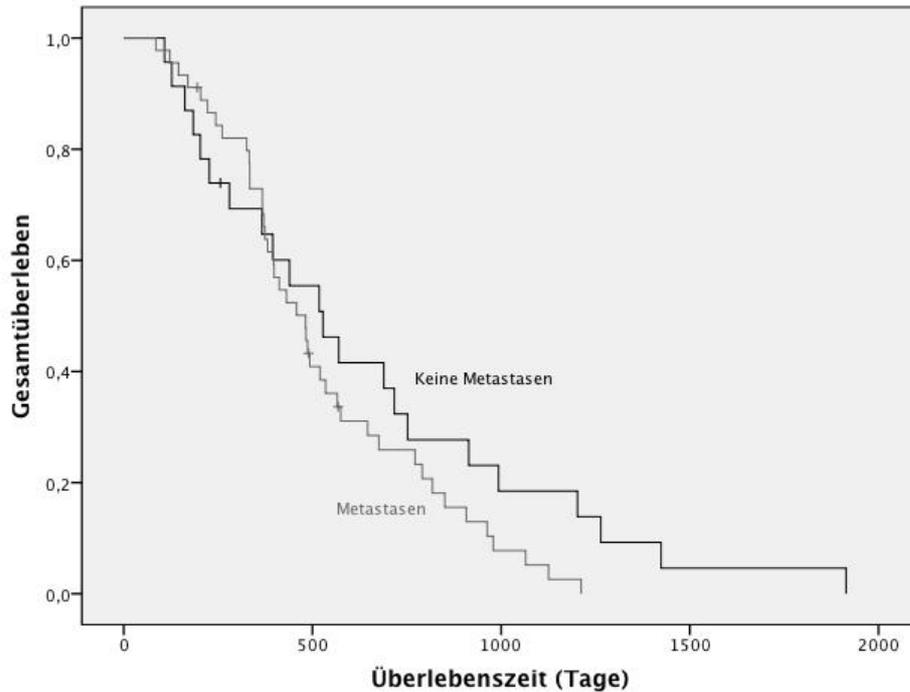


**Abbildung 8: Gesamtüberleben (Frauen vs. Männer) nach Kaplan-Meier**

$p=0,01$  (Mann-Whitney-U-Test)

+ = zensierte Ereignisse

Außerdem erfolgte ein Vergleich von Patienten mit bzw. ohne Organmetastasierung im Krankheitsverlauf. Patienten ohne Organmetastasen überlebten hierbei mit einem medianen Überleben von 528 Tagen bzw. 17,6 Monaten tendenziell länger als Patienten mit Organmetastasen (482 Tage bzw. 16,1 Monate) ( $p=0,702$ ; Mann-Whitney-U-Test) (s. Tabelle 18., s. Abbildung 9).

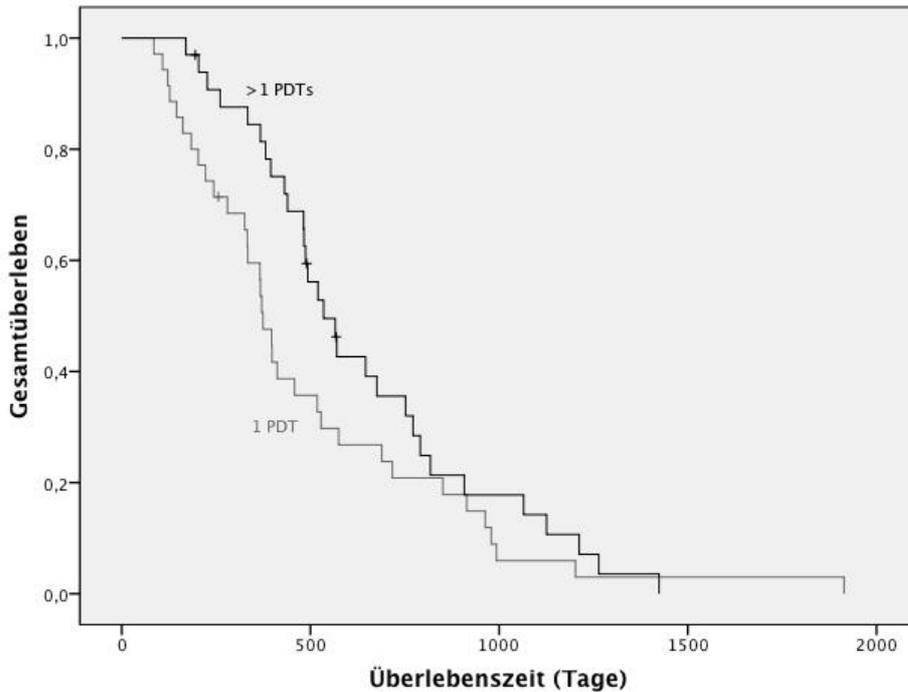


**Abbildung 9: Gesamtüberleben (Metastasen vs. keine Metastasen) nach Kaplan-Meier**

$p=0,702$  (Mann-Whitney-U-Test)

+ = zensierte Ereignisse

Innerhalb einer Unterteilung nach Anzahl der erhaltenen PDT-Sitzungen pro Patient zeigte sich, dass Patienten mit mehrfacher photodynamischer Behandlung (2, 3 oder 4 Therapiesitzungen) eine statistisch signifikant verlängertes medianes Überleben gegenüber Patienten mit einer einzigen PDT aufwiesen (535 Tage bzw. 17,8 Monate vs. 374 Tage bzw. 12,5 Monate) ( $p=0,03$ ; Mann-Whitney-U-Test) (s. Tabelle 18, s. Abbildung 10).



**Abbildung 10: Gesamtüberleben (1 PDT vs. mehrere PDTs) nach Kaplan-Meier**

p=0,03 (Mann-Whitney-U-Test)

+ = zensierte Ereignisse

**Tabelle 18: Subgruppenvergleich hinsichtlich des medianen Überlebens nach Kaplan-Meier**

	n	Mediane ÜLZ in Tagen (Monaten)	95%-KI	p-Wert*
<b>Frauen</b>	36	575 (19,2)	406; 744	
<b>Männer</b>	32	371 (12,4)	338; 404	0,01 (s)
<b>Metastasen</b>	45	482 (16,1)	386; 578	
<b>Keine Metastasen</b>	23	528 (17,6)	286; 680	0,702 (ns)
<b>1 PDT</b>	35	374 (12,5)	330; 418	
<b>&gt; 1 PDT</b>	33	535 (17,8)	435; 635	0,03 (s)

\* = Mann-Whitney-U-Test; ÜLZ = Überlebenszeit; 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall

Zum Vergleich der verschiedenen Chemotherapie-Regimes hinsichtlich des medianen Überlebens erfolgte eine Einteilung in Gemcitabin-haltige Mono- bzw. Kombinationstherapien sowie in platinhaltige bzw. nicht-platinhaltige Therapieregimes. Hierbei zeigte sich eine Tendenz zum verlängerten medianen Überleben für Patienten

mit Gemcitabin-haltiger Kombinationstherapie bzw. platinhaltigem Therapieregime (statistisch nicht signifikant) (s. Tabelle 19).

**Tabelle 19: Vergleich der verschiedenen Chemotherapie-Regimes hinsichtlich des medianen Überlebens nach Kaplan-Meier**

	n	Mediane ÜLZ in Tagen (Monaten)	95%-KI	p-Wert*
<b>Gem-Mono</b>	12	395 (13,2)	349; 441	
<b>Gem-Kombination</b>	16	566 (18,9)	468; 664	0,09 (ns)
<b>Platinhaltig</b>	7	520 (17,3)	515; 525	
<b>Nicht-platinhaltig</b>	26	483 (16,1)	286; 680	0,42 (ns)

\*=Mann-Whitney-U-Test; Mediane ÜLZ=Mediane Überlebenszeit; 95%-KI=95%-Konfidenzintervall; Gem-Mono= Gemcitabin-Monotherapie; Gem-Kombination= Gemcitabin-Kombinationstherapie (plus Cisplatin, Capecitabin, Irinotecan)

### 3.5 Komplikationen im Krankheitsverlauf

#### 3.5.1 Metastasierung

Bei 4,4% (n=4) aller Patienten lag bei Erstdiagnose bereits eine Organmetastasierung vor. Hierbei bestand kein signifikanter Unterschied zwischen dem PDT-M und PDT-C Kollektiv (s. Tabelle 20). Tabelle 20 zeigt die Verteilung der Metastasen nach Organen.

**Tabelle 20: Organmetastasierung bei Erstdiagnose (ED)**

	Gesamtkollektiv	PDT-M	PDT -C	p-Wert*
<b>n</b>	68	35	33	
<b>Metastasen bei ED (gesamt)</b>	4 (4,4%)	1 (2,9%)	3 (9,1%)	0,349 (ns)
<b>Leber</b>	2 (2,9%)	0	2 (6,1%)	
<b>Duodenum</b>	2 (2,9%)	1 (2,9%)	1 (3%)	
<b>Gallenblase</b>	1 (1,5%)	0	1 (3%)	
<b>Pankreas</b>	1 (1,5%)	0	1 (3%)	

\*=Exakter Test nach Fisher; PDT-M=PDT-Monotherapie; PDT-C=PDT-Chemotherapie; ED=Erstdiagnose

Im weiteren Krankheitsverlauf wiesen insgesamt 66,2% (n=45) aller Patienten Metastasen in benachbarten Organen (Leber, Gallenblase, Duodenum, Pankreas, Magen) bzw. Fernmetastasen auf (Lunge, Peritoneum, Nebenniere, Gehirn). Hierbei entwickelten 75,5% (n=25) der Patienten mit PDT-C bzw. 57,1% (n=20) der Patienten mit

PDT-M Metastasen. Der Unterschied innerhalb der Subgruppen war jedoch nicht signifikant ( $p=0,105$ ).

Auffällig war, dass die Hälfte aller Patienten ( $n=34$ ) im Krankheitsverlauf Lebermetastasen aufwies. Die Verteilung lag bei 48,6% ( $n=17$ ) im PDT-M Kollektiv gegenüber 52% ( $n=17$ ) im PDT-C Kollektiv.

Insgesamt entwickelten 39,4% ( $n=27$ ) aller Patienten eine Peritonealkarzinose. Dies geschah mit 55% ( $n=18$ ) signifikant häufiger im Krankheitsverlauf von Patienten mit PDT-C als mit PDT-M (25,7%,  $n=9$ ) ( $p=0,015$ ; Chi-Quadrat-Test).

Die weitere Verteilung der Metastasierung nach Organlokalisation ist Tabelle 21 zu entnehmen.

**Tabelle 21: Metastasen im Krankheitsverlauf**

	Gesamtkollektiv	PDT-M	PDT-C	p-Wert*
<b>n</b>	68	35	33	
<b>Metastasen im Verlauf</b>	45 (66,2%)	20 (57,1%)	25 (75,8%)	0,105 (ns)
<b>Leber</b>	34 (50%)	17 (48,6%)	17 (52%)	0,808 (ns)
<b>Lunge</b>	5 (7,4%)	1 (2,9%)	4 (12,1%)	0,191 (ns)
<b>Peritoneum</b>	27 (39,4)	9 (25,7%)	18 (55%)	0,015 (s)
<b>Andere</b>	7 (10,3%)	2 (5,7%)	5 (15,2%)	0,252 (ns)
<b>Duodenum</b>	4 (5,9%)	2 (5,7%)	2 (6,1%)	
<b>Gallenblase</b>	1 (1,5%)	1 (2,9%)	-	
<b>Pankreas</b>	2 (2,9%)	-	2 (6,1%)	
<b>Magen</b>	1 (1,5%)	1 (2,9%)	-	
<b>Gehirn</b>	1 (1,5%)	-	1 (3%)	
<b>Nebenniere</b>	1 (1,5%)	-	1 (3%)	

\*=Chi-Quadrat-Test; PDT-M=PDT-Monotherapie; PDT-C=PDT und Chemotherapie

### 3.5.2 Cholangitis

Im gesamten Krankheitsverlauf zeigten 76,5% ( $n=52$ ) aller Patienten cholangitische Komplikationen, wobei 54,4% ( $n=37$ ) mehr als eine Cholangitisepisode entwickelten (s. Tabelle 22). Bezüglich der Cholangitisentwicklung konnte kein signifikanter Unterschied zwischen dem PDT-M und PDT-C Kollektiv festgestellt werden (s. Tabelle 22). Die mittlere und mediane Anzahl der cholangitischen Komplikationen kann Tabelle 22 entnommen werden.

**Tabelle 22: Cholangitis im Krankheitsverlauf**

	<b>Gesamtkollektiv</b>	<b>PDT-M</b>	<b>PDT-C</b>	<b>p-Wert*</b>
<b>n</b>	68	35	33	
<b>Patienten mit Cholangitis</b>	52 (76,5%)	27 (77,1%)	25 (75,8%)	0,893 (ns)
<b>Patienten mit &gt; 1 Cholangitis</b>	37 (54,4%)	20 (57,1%)	17 (51,5%)	0,641 (ns)
<b>Mittlere Cholangitiszahl (<math>\pm</math> SD)</b>	2,5 ( $\pm$ 3,7)	2,6 ( $\pm$ 4,6)	2,4 ( $\pm$ 2,6)	
<b>Mediane Cholangitiszahl (<math>Q_{0,25}</math>; <math>Q_{0,75}</math>)</b>	2 (1;3)	2 (1;3)	2 (1;3)	

\*=Chi-Quadrat-Test; PDT-M=PDT-Monotherapie; PDT-C=PDT und Chemotherapie;  
SD=Standardabweichung;  $Q_{0,25}$ =0,25-Quantil;  $Q_{0,75}$ =0,75-Quantil

## **4 Diskussion**

Ein Vergleich von PDT-Monotherapie und Kombinationstherapie aus PDT und Chemotherapie wurde bislang in nur wenigen Studien vorgenommen. Unsere Studie untersuchte den additiven Effekt von systemischer Chemotherapie und photodynamischer Therapie in der Palliation des Klatskin-Tumors. Hierbei konnte ein signifikanter Überlebensvorteil für Patienten mit zusätzlicher Chemotherapie gezeigt werden. Cholangitische Komplikationen traten im PDT-C Kollektiv nicht gehäuft auf. Innerhalb der verschiedenen Chemotherapie-Regimes erwiesen sich Gemcitabin-basierte und platinhaltige Kombinationstherapien als vorteilhaft.

### **4.1 Patientenkollektiv und Studiendesign**

Insgesamt wurden n=68 Patienten mit inoperablem Klatskin-Tumor in die Studie eingeschlossen. Da der Klatskin-Tumor häufig zusammen mit anderen Unterformen des CC oder weiteren gastrointestinalen Tumorentitäten aufgeführt wird, sind ähnlich große Fallzahlen bislang vor allem in Studien zur chirurgischen Resektion und größeren Studien zur PDT bzw. systemischen Chemotherapie zu finden [77, 97, 106]. Der additive Effekt von Chemotherapie und PDT wurde bislang jedoch nur an sehr kleinen Kollektiven untersucht. So variieren die Fallzahlen des PDT-C Kollektivs in den wenigen aktuellen Studien von n=2 bis n=21 [113-118] (s. Tabelle 23).

Um eindeutige Aussagen treffen zu können, wurde das Patientenkollektiv in mehreren Revisionsschritten auf die Erfüllung der Einschlusskriterien und insbesondere die Richtigkeit der Diagnose geprüft. Die wichtigsten Einschlusskriterien waren das Vorliegen eines Klatskin-Tumors und die Nicht-Resektabilität des Tumors (Fernmetastasierung, Gefäßinvasion und/oder Infiltration in Nachbarorgane). Patienten mit einer anderen Tumorentität als Ursache der malignen Gallengangsstenose wurden von Beginn an ausgeschlossen. Nicht berücksichtigt wurden außerdem Patienten, die im weiteren Krankheitsverlauf einer chirurgischen Resektion unterzogen werden konnten und somit das Kriterium der Inoperabilität nicht erfüllten.

Die Diagnose galt als gesichert, wenn eine eindeutige Darstellung des Tumors in der Cholangiographie (ERCP) möglich war. Diese dient mit einer Sensitivität von etwa 100% als hochsensitive Darstellungsmethode maligner Gallengangsstenosen [62]. Die zytologische bzw. histologische Sicherung eines CC hingegen ist schwierig zu erhalten und gelang bei nur 73,5% (N=50) der Patienten. Diese Zahlen entsprechen jedoch der gängigen Literatur, in der die Sensitivität einer Bürstenzytologie mit 35-50% angegeben

wird und eine zusätzliche Biopsie der Gallengänge die Sensitivität auf etwa 60-80% erhöhen kann [66, 67]. Aufgrund dieser eingeschränkten Aussagekraft der diagnostischen Methode wurde die zytologische bzw. histologische Sicherung des Tumors lediglich als fakultatives Einschlusskriterium gewertet.

Das Matching der Patienten nach Alter und Geschlecht diene einer besseren Vergleichbarkeit der beiden Kollektive. Auch die Verteilung der Bismuth-Stadien innerhalb der Kollektive kam einander gleich (Bismuth-Stadium IV: PDT-M 85,7%, PDT-C 87,9%), so dass sich die Patientenkollektive bezüglich ihrer initialen Prognose nur wenig unterschieden.

Bei fehlendem Todesdatum wurde trotz der Möglichkeit, in eine Kaplan-Meier-Überlebensanalyse auch Patienten mit zensiertem Ereignis einzuschließen, das Todesdatum bei den Hausärzten oder Angehörigen der Patienten erfragt. So konnte die Anzahl an Fällen mit unbekanntem Todesdatum sehr gering gehalten werden (n=4).

## **4.2 Photodynamische Therapie**

Die Durchführung der insgesamt 112 photodynamischen Therapien erfolgte für alle Patienten einheitlich und angelehnt an das von Ortner et al. postulierte Behandlungsschema [98]. Dies führte zu einer besseren Vergleichbarkeit mit anderen Studien zur PDT. Das Protokoll beinhaltete neben der Festlegung des Photosensitizers (Wirkstoff, Verabreichung, Dosierung) die Untersuchungsbedingungen (Entfernung der bereits liegenden Stents, Wellenlänge, Lichtdosis, Bestrahlungsdauer, Spülung der Gallengänge, Applikation von Sauerstoff per Nasensonde) sowie eine konsequente Nachsorge (Lichtschutz, Stentwechsel alle 3 Monate). Die Bestrahlung erfolgte im Zeitraum von 1996 bis 2012 mit zwei verschiedenen Fasersystemen (Medlight SA, Rare Earth Medical). In einer vorhergehenden Dissertation der Charité Universitätsmedizin Berlin zur photodynamischen Therapie beim Klatskin Tumor konnte jedoch kein Überlebensunterschied bezüglich der verschiedenen Fasersysteme nachgewiesen werden [112].

Die Patienten erhielten im Krankheitsverlauf im Mittel 1,68 und maximal 4 photodynamische Therapien. Cheon et al. formulierten im Jahr 2011 in einer retrospektiven Analyse mit n=232 Patienten verschiedene Faktoren, die das Überleben nach erfolgter PDT signifikant verlängern. Eine mehrfache photodynamische Behandlung (1 vs.  $\geq 2$  Behandlungen) und kürzere Zeitabstände zwischen Erstdiagnose und 1. PDT (<3 und  $\geq 3$  Monate) erwiesen sich als statistisch signifikante Faktoren für ein

verbessertes Gesamtüberleben [90]. In unserer Studie erhielt die Hälfte aller Patienten eine einzige PDT, 33,8% der Patienten erhielten eine 2. PDT (10,3% eine 3. PDT und 4,4% eine 4. PDT). Dies kann unter anderem dadurch erklärt werden, dass eine regelrechte Wiedervorstellung zur erneuten PDT im Therapieprotokoll nicht festgelegt war. Da es bislang noch keinen sicheren Parameter für die Ansprechrate unter PDT gibt [95], wurde die Indikation für eine weitere Behandlung vorrangig durch die klinische Situation gestellt (erneute Gallengangsstenose). Zudem zählt der Klatskin-Tumor zu einer rasch progredienten Tumorerkrankung mit möglichen Komplikationen wie Cholangitis und cholangiogener Sepsis. Ein schlechter Allgemeinzustand sowie entzündliche Geschehen können wiederum die Durchführung einer PDT verzögern bzw. verhindern. Auch die mittlere Zeitspanne zwischen Erstdiagnose und 1. PDT fiel mit 142 Tagen in den Zeitraum von über 3 Monaten (signifikant kürzeres Überleben). Diese Verzögerung kann darin begründet liegen, dass die Erstdiagnose häufig in auswärtigen Krankenhäusern erfolgte und die PDT nicht in allen medizinischen Zentren verfügbar ist. Zudem wurde die PDT vor den ersten prospektiven randomisierten Studien im Jahr 2003 noch nicht überall als Standardtherapie des Klatskin-Tumors empfohlen. Außerdem fällt auf, dass sich die mittlere Zeitspanne zwischen den photodynamischen Therapien eines Patienten stetig vergrößert. Dies kann einen Hinweis auf die Selektion der mildereren Krankheitsverläufe geben und sollte demnach nicht als eigene Information verwertet werden.

Der Vergleich der Bilirubinwerte vor und nach PDT zeigte für das Gesamtkollektiv einen signifikanten Abfall um ca. 18% ( $p=0,027$ ) (PDT-Mono 19,6%, PDT-Chemotherapie 13,5%). Diese Zahlen unterstützen die vielfach postulierte Aussage, dass eine photodynamische Therapie neben dem Gesamtüberleben auch die Gallengangsdrainage verbessert (s. Tabelle 1) [96-98]. Hierbei ist jedoch auch der Effekt der nach jeder PDT durchgeführten Stenteinlage zu beachten.

Eine präinterventionelle Antibiotikagabe war kein fester Bestandteil des Untersuchungsprotokolls. Sie erfolgte jedoch zur Vorbeugung cholangitischer Komplikationen bei 92,6% aller Behandlungen. Die Verteilung innerhalb der beiden Kollektive war hier beinahe identisch (PDT-Mono 92,3%, PDT-Chemo 92,9%). Unterschiede in der Entwicklung einer postinterventionellen Cholangitis können demnach eher nicht auf die Antibiotikagabe zurückgeführt werden.

Beim Vergleich der Entzündungswerte (Leukozytenzahl und CRP-Wert) vor und nach PDT zeigte sich ein signifikanter Anstieg der Leukozytenzahl um 94,1% (PDT-Mono

137,4%, PDT-Chemo 51,6%). Auch das CRP stieg um 106,8% an (PDT-Mono 117,3%, PDT-Chemo 92,1%). Berr et al. beschrieben in einer einarmigen Studie mit 23 Patienten ebenfalls eine Akute-Phase-Reaktion mit Anstieg von Leukozytenzahl und CRP [119]. In den weiteren gängigen Studien zur PDT werden die Entzündungswerte jedoch meist als einer der definierenden Faktoren einer Cholangitis gewertet und nicht einzeln aufgeführt. Als wichtigste Nebenwirkung der PDT wird neben der Phototoxizität die Entwicklung cholangitischer Komplikationen (Cholangitis, cholangiogene Sepsis) diskutiert. Die Zahlen für die Cholangitisentwicklung nach photodynamischer Therapie variieren hierbei zwischen 8 und 56,5% (s. Tabelle 1) [91-93, 96-99]. Diese Varianz kann unter anderem in der uneinheitlichen Definition einer akuten Cholangitis in der gängigen Literatur zur PDT begründet liegen. Dumoulin et al. formulierten 2003 die Kriterien Cholestasezeichen und 2 weitere Kriterien (Fieber >38,5°C, Leukozytose >11g/L, 4fach erhöhtes CRP) [91]. Wiedmann et al. teilten die Cholangitiden in 3 verschiedene Schweregrade ein (0=keine Cholangitis, 1=milde Cholangitis, 2=Cholangitis mit septischem Schock) [96]. In den meisten Studien zur PDT hingegen wird die Cholangitis als klinisches Bild erfasst und nicht weiter differenziert [90, 95, 98]. In den S3-Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten ist die akute Cholangitis definiert durch die Charcot Trias (Schmerzen rechter Oberbauch, Ikterus und Fieber) und einen Anstieg der Leukozytenzahl und Cholestaseparameter ( $\gamma$ -GT, AP, Bilirubin). Der Anstieg der Laborparameter kann jedoch bei alten Patienten oder Immunsupprimierten fehlen [120]. In unserer Studie war die Cholangitis definiert als Fieber, laborchemische Entzündungsreaktion mit abnormaler Anzahl der Leukozyten und/oder erhöhtem CRP-Spiegel sowie erhöhten Leberwerten bzw. Cholestaseparametern. Hierbei lag die postinterventionelle Cholangitisrate bei 7,4%, also im unteren Bereich der Literaturangaben (s. Tabelle 1).

### **4.3 Systemische Chemotherapie**

Die aktuelle Datenlage zur Wirksamkeit verschiedener Chemotherapie-Regimes beim Klatskin-Tumor ist ungenügend, weshalb ein Standardprotokoll bislang fehlt.

Dies spiegelt sich in der uneinheitlichen Verteilung der Chemotherapeutika in dieser Studie wieder. So erhielten die Patienten entweder eine Gemcitabin-Monotherapie, Gemcitabin-basierte Kombinationstherapie (Gemcitabin plus Cisplatin oder Capecitabin) oder andere Therapieregimes (5-FU, 5-FU plus Folsäure, Cisplatin plus 5-FU oder

Irinotecan). Die kleinen Fallzahlen der Therapiekollektive ließen einen Subgruppenvergleich nicht sinnvoll erscheinen.

Aufgrund des retrospektiven Studiendesigns war eine Festlegung der Therapiebedingungen (Dosis, Zyklusanzahl) nicht möglich, was sich in der heterogenen Verabreichungsdauer zeigt. Nicht alle Patienten erhielten die Chemotherapie am CCM Berlin (stationär bzw. in der Tagesklinik). Häufig erfolgte die Behandlung in anderen Kliniken oder onkologischen Praxen. Dies führte zu einem teils lückenhaften Datensatz. So konnte z.B. die Verabreichungsdauer nur für n=25 der n=33 Patienten mit PDT-C dokumentiert werden.

In unserer Studie erhielten die Patienten sowohl in der First- als auch Second-Line-Therapie am häufigsten eine Gemcitabin-basierte Monotherapie (36,4%, 66,7% der Patienten). Mehrere Studien belegen, dass in der Monotherapie des Klatskin-Tumors Gemcitabin die besten Ergebnisse erzielen (Ansprechraten von 7 bis 26,1% und Gesamtüberleben von 7,3 bis 13,1 Monaten) [102].

Die am häufigsten eingesetzten Kombinationstherapien waren Gemcitabin plus Cisplatin (1st-Line 21,2%, 2nd-Line 11,1%) und Gemcitabin plus Capecitabin (1st-Line 27,3%, 2nd-Line 11,1%). Unter den Kombinationstherapien liegen für die Kombination aus Gemcitabin und Cisplatin die besten Resultate vor. Valle et al. zeigten in einer multizentrischen Phase-3 Studie (ABC-02 Studie) einen signifikanten Vorteil der Kombinationstherapie (Gemitabin plus Cisplatin) gegenüber der Gemcitabin-Monotherapie im medianen Überleben und progressionsfreien Überleben von Patienten mit CC bzw. Ampullen- oder Gallenblasenkarzinom (n=57 Patienten mit Klatskin-Tumor) [106]. Zudem zeigte eine Meta-Analyse von 104 Studien ebenfalls einen Vorteil von Gemcitabin plus Cisplatin gegenüber einer Gemcitabin-Monotherapie bzw. anderen platinfreien Kombinationstherapien [107]. Da randomisierte Studien zum Vergleich von Gemcitabin plus Cisplatin gegenüber anderen Gemcitabin-basierten Kombinationstherapien fehlen, erfolgte in unserer Studie für einen Subgruppenvergleich die Aufteilung in ein platin- bzw. nicht-platinhaltiges Chemotherapie-Kollektiv (28% vs. 72%).

Die mittlere Verabreichungsdauer lag insgesamt bei 9,52 Monaten. 6 Monate nach Erstgabe erhielten noch 52% der Patienten eine Chemotherapie, nach 12 Monaten noch 32% der Patienten. Die Heterogenität in der Verabreichungsdauer findet sich auch in den gängigen Studien zur Chemotherapie beim CC (keine Festlegung der Verabreichungsdauer im Studienprotokoll). Die Chemotherapie wurde auch hier so lange

verabreicht, bis es zum Auftreten von Krankheitsprogress bzw. intolerablen Nebenwirkungen kam oder der Patient einen Abbruch wünschte [101, 103, 108-110]. Innerhalb der First-Line-Therapie konnte kein Unterschied in der mittleren Verabreichungsdauer von platin- gegenüber nicht-platinhaltigen Therapieregimes festgestellt werden (6,71 vs. 7 Monate). Insgesamt erfolgte im Krankheitsverlauf bei 66,7% der Patienten ein Abbruch der Chemotherapie aufgrund von intolerablen Nebenwirkungen (platinhaltige Therapien 100%, nicht-platinhaltige Therapien 56%). Diese Zahlen widersprechen den Aussagen der ABC-02 Studie durch Valle et al. zum Vergleich einer Gemcitabin-Monotherapie gegenüber Gemcitabin-Cisplatin-Kombinationstherapie. Hier war das Nebenwirkungsspektrum in beiden Kollektiven bis auf das vermehrte Auftreten von Neutropenien unter Gemcitabin plus Cisplatin (25% vs. 17%) bzw. von Leberfunktionsstörungen unter Gemcitabin-Monotherapie (27 vs. 17%) vergleichbar [106]. Zu berücksichtigen sind jedoch auch beim Vergleich der Toxizität die kleinen Fallzahlen unserer Studie (n=7 platinhaltige Therapie, n=18 nicht-platinhaltige Therapie).

## **4.4 Überleben**

### **4.4.1 Gesamtüberleben**

Primärer Endpunkt unserer Studie war das mediane Gesamtüberleben, das mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode berechnet wurde. Die Überlebenszeit von Patienten mit inoperablem Klatskin-Tumor, die mit einem palliativen Therapiekonzept aus best supportive care und gleichzeitiger Stenteinlage behandelt werden, liegt in der Literatur bei 4 bis 6 Monaten [81]. In unserer Studie konnte für das Gesamtkollektiv ein im Vergleich längeres medianes Überleben von 16,1 Monaten gezeigt werden.

In den letzten 15 Jahren wurden zahlreiche Studien zur PDT in der Behandlung des Klatskin-Tumors durchgeführt (s. Tabelle 1). Ortner et al. konnten 2003 erstmals in Form einer prospektiven, kontrollierten und randomisierten Studie ein signifikant verlängertes Gesamtüberleben für Patienten mit PDT gegenüber Patienten mit alleiniger Stentversorgung aufweisen [98]. Dies führte zur Etablierung der PDT als fester Bestandteil in der Palliativtherapie des Klatskin-Tumors. In unserer Studie betrug das mediane Überleben für Patienten mit alleiniger PDT 12,5 Monate. Dieses Ergebnis fällt in den Überlebenszeitraum, der in der gängigen Literatur zur PDT beim Klatskin-Tumor angegeben wird (s. Tabelle 1) [90-93, 95-97]).

Die Datenlage bezüglich einer Kombination von PDT und systemischer Chemotherapie beim Klatskin-Tumor ist ungenügend. Bislang wurden 2 prospektive und 4 retrospektive Studien veröffentlicht (s. Tabelle 23). Unsere Studie zeigte ein um etwa 5 Monate verlängertes medianes Überleben für Patienten mit gleichzeitiger Chemotherapie (17,3 Monate;  $p=0,021$ ). Dies entspricht dem in der aktuellen Literatur angegebenen Überlebenszeitraum von Patienten mit PDT-C (8,6 bis 26 Monate) (s. Tabelle 23). Auch die 1-Jahres-Überlebensrate im PDT-C Kollektiv von 88% ist mit den Ergebnissen anderer Studien vergleichbar [113, 115].

Beim Vergleich der Studien aus Tabelle 23 sind die kleinen Fallzahlen (maximal  $n=21$  Patienten im PDT-C Kollektiv), der Einschluss anderer Tumorentitäten (ICC, Gallenblasenkarzinom) sowie die breite Varianz an Chemotherapie-Protokollen zu beachten. Zudem schließen manche Studien Kollektive mit alleiniger Chemotherapie oder mit zusätzlichen palliativen Ansätzen (Radiatio) ein [113, 116].

**Tabelle 23: Studien zur Kombinationstherapie von PDT und systemischer Chemotherapie beim Klatskin-Tumor**

Autor	Jahr, Studiendesign	Tumorentitäten	n	Chemotherapie	Med. Überleben (Monate) PDT-C	Med. Überleben (Monate) PDT-M	p-Wert
<b>Fuks et al. [113]</b>	2009, prospektiv, nicht-kontrolliert, nicht-randomisiert	ICC ECC GB-Ca	PDT-M=8 PDT-C=6	Gem-Ox, Gem-Erlotinib	26	16,2	0,15 (ns)
<b>Höblinger et al. [114]</b>	2011, retrospektiv	Klatskin-Tumor Distales ECC	PDT-M=8 PDT-C=2	Gem-Cis (1st line) Gem-Ox+Cetuximab (2nd line)	-	-	(Follow-Up zu kurz)
<b>Knüppel et al. [116]</b>	2012, retrospektiv	ICC ECC	PDT-C=11 C-M=84	Gem, Gem-Cis, Gem-Ox, Gem-5-FU, 5-FU-Ox	16,3	14,5 (C-M)	0,283 (ns)
<b>Talreja et al. [118]</b>	2013, retrospektiv	Klatskin-Tumor	PDT-M=29 PDT-C-R=26	Gem, Gem-Cap	8,6 (PDT-C-R)	6,1	0,20 (ns)
<b>Park et al. [117]</b>	2014, prospektiv, randomisiert	Klatskin-Tumor	PDT-M=22 PDT-C=21	S1-Fluoropyrimidin	17	8	0,005 (s)
<b>Hong et al. [115]</b>	2014, retrospektiv	Klatskin-Tumor	PDT-M=58 PDT-C=16	Gem, Gem-Cis	17,9	11,1	0,05 (s)
<b>aktuelle Studie</b>	2014, retrospektiv	Klatskin-Tumor	PDT-M=35 PDT-C=33	Gem, Gem-Cis, Gem-Cap, Gem-Ox, 5-FU Cisplatin-Irinotecan	17,3	12,5	0,021 (s)

PDT-M=PDT-Monotherapie; PDT-C=PDT und Chemotherapie; C-M=Chemotherapie-Monotherapie; PDT-C-R=PDT und Chemotherapie und Radiatio; ICC=Intrahepatisches Cholangiokarzinom; ECC=Extrahepatisches Cholangiokarzinom; GB-Ca=Gallenblasenkarzinom; Gem=Gemcitabin; Ox=Oxaliplatin; Cis=Cisplatin; 5-FU=5-Fluoruracil; Cap=Capecitabin

#### **4.4.1.1 Verletzung der Proportionalitätsannahme**

Bei der Betrachtung der Kaplan-Meier-Graphik fällt auf, dass sich die Kurven 818 (bzw. 915 und 979) Tage nach Erstdiagnose überschneiden (s. Abbildung 5). Bis zu diesem Zeitpunkt weist das PDT-C Kollektiv stetig ein höheres kumulatives Gesamtüberleben als das PDT-M Kollektiv auf (proportionales Verhalten der Kurven zueinander).

Für dieses nicht-proportionale Verhalten der Kurven ab Tag 818 gibt es verschiedene mögliche Erklärungsansätze. Zunächst erhielten ab diesem Zeitpunkt nur noch 42,9% (n=3) der verbliebenen PDT-C Patienten eine Chemotherapie, da für die restlichen Patienten bereits vorher eine Beendigung bzw. ein Abbruch erfolgt war. Zusätzlich befand sich zu diesem Zeitpunkt im PDT-C Kollektiv mit 71,4% (n=5) gegenüber 33,3% (n=2) im PDT-M Kollektiv ein größerer Anteil von Patienten mit Organmetastasen. Da die Metastasierung bzw. Tumorprogression zu den häufigsten Todesursachen beim Klatskin-Tumor zählt [4, 81, 98], kann dies als möglicher Confounder in der Auswertung gesehen werden. Neben diesen Erklärungsansätzen ist bei der Analyse des nicht-proportionalen Verhaltens der Kurven ab Tag 818 die kleine Fallzahl (n=13) und demnach geringe Aussagekraft zu diesem Zeitpunkt der Studie zu beachten.

Trotz der oben aufgeführten Einwände kann ein möglicher Überlebensvorteil von Patienten mit alleiniger PDT im Spätstadium der Erkrankung nicht sicher ausgeschlossen werden. Für eine abschließende Bewertung sind prospektive Studien über einen ähnlich langen Beobachtungszeitraum mit größeren Fallzahlen notwendig.

#### **4.4.2 1-Jahres-Überleben**

Die 1-JÜR für das Gesamtkollektiv betrug 69%. Patienten mit zusätzlicher Chemotherapie zeigten eine signifikant höhere 1-JÜR gegenüber Patienten mit alleiniger PDT (88% vs. 58%;  $p=0,001$ ). Das PDT-C Kollektiv hatte hierbei eine um 80% reduzierte Wahrscheinlichkeit, innerhalb des ersten Jahres nach Erstdiagnose zu versterben (Hazard Ratio 0,2;  $p=0,003$ ). Ähnliche Zahlen finden sich in aktuellen Studien, die ebenfalls Patienten mit PDT-M bzw. PDT-C einschließen (s. Tabelle 23). So betrug die 1-JÜR bei Fuks et al. für das Gesamtkollektiv 77% [113]. Vergleichbar mit den Ergebnissen unserer Studie konnte in einer koreanischen, prospektiven Studie eine signifikant höhere 1-JÜR für Patienten mit gleichzeitiger Chemotherapie (S-1 Fluoropyrimidin) gegenüber Patienten mit alleiniger PDT nachgewiesen werden (76,2% vs. 32%;  $p=0,003$ ) [117].

#### 4.4.3 Subgruppenvergleich

Beim Vergleich der Patientenkollektive fiel auf, dass im PDT-M Kollektiv nur 26% (n=9) der Patienten 2 oder mehr photodynamische Therapien erhalten hatten. Im Chemotherapie-Kollektiv hingegen wurden 42% (n=14) der Patienten mehrfach photodynamisch behandelt. Die Auswertung des medianen Überlebens zeigte hierbei ein statistisch signifikantes, etwa 5 Monate längeres Überleben für Patienten mit mehrfacher PDT (17,8 vs. 12,5 Monate;  $p=0,03$ ). Bereits in vorhergehenden Studien konnte gezeigt werden, dass eine mehrfache photodynamische Behandlung (1 vs.  $\geq 2$  Behandlungen) neben kürzeren Zeitabständen zwischen Erstdiagnose und 1. PDT ein statistisch signifikanter Faktor für ein besseres Gesamtüberleben ist [90, 115]. Die mehrfache photodynamische Behandlung könnte also ein möglicher Confounder bezüglich der längeren Überlebenszeiten von Patienten mit zusätzlicher Chemotherapie sein. Gleichzeitig kann die mehrfache photodynamische Behandlung Hinweis auf eine Selektion der mildereren Krankheitsverläufe mit besserem Überleben geben.

In einem weiteren Subgruppenvergleich erfolgte der Vergleich zwischen Patienten mit metastasierter und nicht-metastasierter Tumorerkrankung. Hierbei zeigte das Kollektiv mit Organmetastasierung ein etwa 1 Monat kürzeres medianes Überleben von 16,1 Monaten gegenüber dem metastasenfremen Patientenkollektiv (17,6 Monate) (statistisch nicht signifikant). Auch die gängige Literatur zeigt eine Tendenz zum kürzeren Überleben beim metastasierten Klatskin-Tumor. So wird neben der cholangiogenen Sepsis die Tumorprogression bzw. Fernmetastasierung mit konsekutivem Organversagen als häufigste Todesursache beim Klatskin-Tumor angegeben [4, 81, 98].

Aufgrund der teilweise sehr kleinen Fallzahlen innerhalb der verschiedenen Chemotherapie-Regimes erfolgte die Aufteilung in ein Patientenkollektiv mit platin- und nicht-platinhaltiger Chemotherapie sowie Gemcitabin-Monotherapie und Gemcitabin-haltiger Kombinationstherapie. Hierbei zeigten sowohl Patienten mit platinhaltigem Therapieregime als auch Patienten mit Gemcitabin-basierter Kombinationstherapie eine Tendenz zum verlängerten Überleben. Die Unterschiede waren statistisch nicht signifikant, jedoch entspricht der Trend zum längeren progressionsfreien Überleben unter platinhaltiger, Gemcitabin-basierter Kombinationstherapie der aktuellen Datenlage zur Chemotherapie beim Klatskin-Tumor. So konnte u.a. in einer Meta-Analyse von 104 Studien die Überlegenheit von Gemcitabin plus Cisplatin gegenüber einer Gemcitabin-Monotherapie bzw. platinfreien Therapieregimes (höchste Ansprech- und Tumorkontrollrate) bestätigt werden [107]. Auch Valle et al. zeigten in einer

randomisierten Phase-3 Studie ein verlängertes Überleben unter Gemcitabin plus Cisplatin gegenüber Gemcitabin beim fortgeschrittenen Klatskin-Tumor (n=410, davon n=57 mit Klatskin-Tumor) [106].

#### **4.5 Komplikationen im Krankheitsverlauf**

Eine Metastasierung bzw. Tumorprogression mit konsekutivem Organversagen zählt neben dem Auftreten einer cholangiogenen Sepsis zu den häufigsten Todesursachen beim Klatskin-Tumor [4, 81, 98]. Aus diesem Grund erfolgte die Dokumentation von Metastasen bei Erstdiagnose bzw. im Verlauf. Auch die Anzahl cholangitischer Episoden wurde erfasst. Bei der Interpretation der Ereignisse sind hierbei die Limitationen des retrospektiven Studiendesigns zu beachten. So wurden viele Patienten zusätzlich in anderen Kliniken bzw. onkologischen Praxen therapiert. Die teilweise mangelhafte Datenlage und uneinheitliche Dokumentation führen demnach zu einer begrenzten Aussagekraft der vorliegenden Ergebnisse.

##### **4.5.1 Metastasierung**

In der Erstbeschreibung durch Gerald Klatskin sowie in gängigen Übersichtsarbeiten wird der Klatskin-Tumor als langsam und lokal-invasiv wachsende Tumorentität mit seltener hämatogener Metastasierung beschrieben [1, 50]. Lymphknotenmetastasen sind in etwa einem Drittel der Fälle vorhanden [50]. In unserer Studie wiesen bei Erstdiagnose insgesamt nur 4,4% der Patienten Organmetastasen auf, im weiteren Krankheitsverlauf hingegen 66,2%. Am häufigsten war hierbei in beiden Patientenkollektiven das Auftreten von Lebermetastasen (jeweils ca. 50% der Patienten). Bei der Bewertung der Prozentzahlen muss beachtet werden, dass in unserer Studie nur Patienten mit inoperablem und folglich bereits fortgeschrittenem Tumorstadium untersucht wurden. Ähnliche Zahlen zeigen sich auch in anderen Untersuchungen für Patienten mit inoperablem Klatskin Tumor, so z.B. in Ortners prospektiver Studie zur PDT (etwa 50% aller Patienten entwickeln Organmetastasen) [98]. Zudem wurde in einer Studie zu Staging, Resektabilität und Outcome von n=225 Patienten mit Klatskin-Tumor eine vermehrte Tendenz zur Metastasierung beschrieben (insgesamt 40% aller Patienten entwickelten Lymphknoten- oder Organmetastasen) [77].

In unserer Studie zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Patientenkollektiven für die Häufigkeit von Organmetastasen. Das Vorliegen von Metastasen bei Erstdiagnose bzw. Auftreten von Metastasen im Krankheitsverlauf

scheint somit ein unwahrscheinlicher Confounder in der Analyse des Gesamtüberlebens zu sein.

Auffällig war, dass Patienten mit zusätzlicher Chemotherapie signifikant häufiger eine Peritonealkarzinose entwickelten (55% vs. 25,7% im PDT-M Kollektiv;  $p=0,015$ ). Dies widersprach unseren Erwartungen, da es sich bei der Chemotherapie im Gegensatz zur PDT um einen Therapieansatz mit systemischer Wirkung handelt. Auch in der gängigen Literatur zu den Therapieoptionen beim Klatskin-Tumor sind keine Hinweise zum vermehrten Auftreten einer Peritonealkarzinose unter Chemotherapie zu finden. So konnte in einer prospektiven randomisierten Studie mit  $n=43$  Patienten, darunter  $n=21$  mit PDT-M und  $n=22$  mit PDT-C, kein Unterschied in der Häufigkeit des Auftretens einer Peritonealkarzinose gezeigt werden (PDT-M  $n=3$ , PDT-C  $n=4$ ) [117]. Mit großer Wahrscheinlichkeit lassen sich die Unterschiede im Auftreten der Peritonealkarzinose durch das retrospektive Studiendesign (keine einheitlichen Staging-Termine) sowie die kleinen Fallzahlen (geringe statistische Aussagekraft) erklären. In weiteren, prospektiven Studien sollte jedoch die Tendenz des vermehrten Auftretens einer Peritonealkarzinose unter gleichzeitiger Chemotherapie überprüft werden.

#### **4.5.2 Cholangitis**

Hinsichtlich des Auftretens cholangitischer Episoden zeigte sich in unserer Studie kein statistisch signifikanter Unterschied innerhalb der beiden Patientenkollektive. Auch bei Park et al. konnte kein signifikanter Unterschied für das Auftreten allgemeiner Nebenwirkungen und für die Häufigkeit von Cholangitiden gefunden werden (PDT-M vs. PDT-S-1) [117]. Beide Untersuchungen stützen die These, dass das Infektionsrisiko unter gleichzeitiger Chemotherapie nicht erhöht zu sein scheint. Dieser Hinweis ist insofern relevant, da das Auftreten von cholangitischen Komplikationen neben dem Tumorprogress zu den häufigsten Todesursachen des Klatskin-Tumors zählt [4, 81, 98]. Bezüglich der Interpretation der Überlebenszeiten wäre in diesem Zusammenhang für größer angelegte Studien eine multivariate Analyse wünschenswert. Anhand dieser könnte eine Einschätzung des direkten Einflusses verschiedener Faktoren (Metastasen, Cholangitis etc.) auf das Gesamtüberleben erfolgen.

#### **4.6 Limitationen der Studie**

Unsere Studie weist verschiedene Limitationen auf, die bei der Ergebnisauswertung bedacht werden müssen. Erstens handelt es sich um eine retrospektive Arbeit, in der Hypothesen unterlegt, aber keine sicheren Kausalitäten hergestellt werden können.

Patienten mit unvollständigem Datensatz für eine zuverlässige statistische Auswertung wurden daher ausgeschlossen. Eine weitere Schwäche besteht in der geringen Fallzahl, insbesondere innerhalb der Subgruppen-Analysen. Bislang existiert jedoch keine andere Studie, die ähnlich große Fallzahlen im PDT-C Kollektiv mit nichtresektablem Klatskin-Tumor aufweisen kann (s. Tabelle 23).

Zudem erhielten die Patienten mit PDT-C kein einheitliches Chemotherapie-Regime. Dies spiegelt jedoch die aktuelle Studienlage zur Chemotherapie beim Klatskin-Tumor wieder. Bislang fehlt ein Standardprotokoll und andere Studien zur PDT und Chemotherapie zeigen eine ähnliche Varianz an verabreichten Chemotherapeutika (s. Tabelle 23). Seit der kürzlich publizierten, randomisierten Phase-3 Studie (ABC-02) gilt eine Kombinationstherapie aus Gemcitabin plus Cisplatin als Regime der Wahl [106]. Da ein Großteil des Kollektivs jedoch vor 2010 eingeschlossen wurde, konnten nur einige Patienten mit diesem Regime behandelt werden. Außerdem fehlt der Einschluss eines dritten Patientenkollektivs (alleinige Chemotherapie). Dies liegt darin begründet, dass für die PDT ein signifikanter Überlebensvorteil gegenüber der best supportive care gezeigt werden konnte [98].

#### **4.7 Zusammenfassung und Ausblick**

Der Klatskin-Tumor ist eine Tumorentität mit schlechter Prognose. Bei Erstdiagnose kann nur weniger als die Hälfte der Patienten einer kurativen chirurgischen Resektion unterzogen werden [76]. Dennoch existiert bislang kein Standardprotokoll für die Palliation des Klatskin-Tumors. In den letzten Jahren etablierte sich die PDT als Behandlungsverfahren mit signifikanter Verlängerung des Gesamtüberlebens und verbesserter Lebensqualität. Gleichzeitig zeigten erste prospektive Studien den Nutzen einiger systemischer Chemotherapeutika. Daher sollte untersucht werden, ob eine Kombination aus PDT und Chemotherapie (PDT-C) der PDT-Monotherapie (PDT-M) überlegen ist.

In dieser retrospektiven Studie konnte ein signifikant verlängertes Gesamtüberleben bei zusätzlicher Chemotherapie bestätigt werden (17,3 vs. 12,5 Monate;  $p=0,021$ ). Auch das 1-Jahres-Überleben war bei zusätzlicher Chemotherapie signifikant verlängert (88% vs. 58%;  $p<0,001$ ) mit einer signifikanten Risikoreduktion um etwa 80% für das Eintreten des Todes (Hazard Ratio 0,20;  $p=0,003$ ). Cholangitische Komplikationen und die Entwicklung von Metastasen traten ohne signifikante Unterschiede innerhalb der beiden Therapiekollektive auf. Bezüglich der verschiedenen Chemotherapie-Regimes zeigten

Gemcitabin-basierte und platinhaltige Kombinationsschemata die Tendenz zum längeren medianen Überleben.

Bei der Auswertung dieser Ergebnisse sind das retrospektive Studiendesign mit unterschiedlich umfangreichen Datensätzen sowie die kleinen Patientenkollektive in den Subgruppen-Analysen zu beachten.

Dennoch deuten unsere Daten auf einen eindeutigen Überlebensvorteil unter Kombinationstherapie aus PDT und Chemotherapie hin. Erste andere, größtenteils retrospektive Studien zeigen ähnliche Ergebnisse (s. Tabelle 23). Die tendenzielle Überlegenheit der Gemcitabin-basierten, platinhaltigen Kombinationstherapie gegenüber einer Gemcitabin-Monotherapie deckt sich mit den Ergebnissen der ABC-02 Phase-3 Studie [106].

Der nächste Schritt sollte somit die Etablierung einer evidenzbasierten Standardtherapie mit definiertem Chemotherapie-Protokoll für die Behandlung des nichtresektablen Klatskin-Tumors sein. Um dieses Ziel zu erreichen, ist die Durchführung von multizentrischen, prospektiven und randomisierten Studien mit definierter Chemotherapie erforderlich. Anhand einer multivariaten Analyse könnten der direkte Einfluss verschiedener Faktoren auf das Überleben (Alter, Geschlecht, Metastasierung bei Erstdiagnose und im Verlauf, Anzahl der PDTs, Cholangitisrate etc.) bestimmt werden. Wünschenswert wäre außerdem der Einschluss eines Patientenkollektivs mit alleiniger Chemotherapie sowie mit Kombination aus Chemotherapie und einer neueren Substanz aus der Gruppe der targeted therapy (z.B. Tyrosinkinasehemmer oder EGFR-Antikörper). Nicht zuletzt sollte eine Erfassung der Lebensqualität als Parameter der Ergebnisqualität unter den verschiedenen Therapieoptionen erfolgen.

Nur mit Hilfe dieser Forschungsbemühungen können evidenzbasierte Leitlinien entwickelt werden, die eine palliative Bestversorgung und Therapiezugänglichkeit für alle Patienten mit inoperablem Klatskin-Tumor ermöglichen.

## **5 Abkürzungsverzeichnis**

5-FU = 5-Fluoruracil

5-JÜR = 5-Jahres-Überlebensrate

95%-KI = 95%-Konfidenzintervall

AJCC = American Joint Committee on Cancer

ALAT = Alanin-Aminotransferase

ASAT = Aspartat-Aminotransferase

BillN = biliäre intraepitheliale Neoplasie

CA 19-9 = Carbohydrate-Antigen 19-9

CC = Cholangiokarzinom

CEA = Carcinoembryonales Antigen

CT = Computertomographie

DIA = Digital Image Analysis

EBRT = External Beam Radiation Therapy – externe Strahlentherapie

ECC = Extrahepatisches Cholangiokarzinom

ED = Erstdiagnose

ERCP = Endoskopisch retrograde Cholangio-Pankreatikographie

EUS = Endoskopischer Ultraschall

FISH = Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung

GEKID = Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.v.

Gem-Cap = Gemcitabin plus Capecitabin (Kombinationstherapie)

Gem-Cis = Gemcitabin plus Cisplatin (Kombinationstherapie)

Gem-Mono = Gemcitabin-Monotherapie

HBV = Hepatitis B Virus

HCC = Hepatozelluläres Karzinom

HCV= Hepatitis C Virus

IBLT = Intraluminale Brachytherapie

ICC = Intrahepatisches Cholangiokarzinom

ICD = International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems

IPMN = Intraduktal papillär muzinöse Neoplasie

JÜR = Jahres-Überlebensrate

KI = Konfidenzintervall

MRCP = Magnetresonanz Cholangio-Pankreatikographie

MRT = Magnetresonanztomographie

MW = Mittelwert

O. viverrini = Opisthorchis viverrini

PanIN = pankreatische intraepitheliale Neoplasie

PDT-M= PDT-Monotherapie

PDT-C= Kombinationstherapie aus PDT und systemischer Chemotherapie

PSC = Primäre sklerosierende Cholangitis

PDT = Photodynamische Therapie

PTCD = Perkutane transhepatische Cholangiographie

RKI = Robert Koch-Institut

SD = Standarddeviation, Standardabweichung

SEER = Surveillance, Epidemiology, End Results

TACE = Transarterielle Chemoembolisation

TACI = Transarterielle perkutane Chemoinfusion

TNM = Tumour, node, metastasis

ÜLZ =Überlebenszeit

US = Ultraschall

γ-GT = Gamma-Glutamyltransferase

## 6 Literaturverzeichnis

1. Klatskin, G., *Adenocarcinoma of the Hepatic Duct at Its Bifurcation within the Porta Hepatis. An Unusual Tumor with Distinctive Clinical and Pathological Features.* Am J Med, 1965. **38**: p. 241-56.
2. Nakeeb, A., et al., *Cholangiocarcinoma. A spectrum of intrahepatic, perihilar, and distal tumors.* Ann Surg, 1996. **224**(4): p. 463-73; discussion 473-5.
3. Vauthey, J.N. and L.H. Blumgart, *Recent advances in the management of cholangiocarcinomas.* Semin Liver Dis, 1994. **14**(2): p. 109-14.
4. Khan, S.A., et al., *Cholangiocarcinoma.* Lancet, 2005. **366**(9493): p. 1303-14.
5. Shaib, Y. and H.B. El-Serag, *The epidemiology of cholangiocarcinoma.* Semin Liver Dis, 2004. **24**(2): p. 115-25.
6. Siegel, R., D. Naishadham, and A. Jemal, *Cancer statistics, 2013.* CA Cancer J Clin, 2013. **63**(1): p. 11-30.
7. Society, A.C. *Gallbladder Cancer.* 2013 [cited 2013 10/11/2013]; Available from: <http://www.cancer.org/cancer/gallbladdercancer/detailedguide/gallbladder-key-statistics>.
8. *Krebs in Deutschland 2009/2010.* 2013, Robert-Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg): Berlin.
9. Endo, I., et al., *Intrahepatic cholangiocarcinoma: rising frequency, improved survival, and determinants of outcome after resection.* Ann Surg, 2008. **248**(1): p. 84-96.
10. Patel, T., *Increasing incidence and mortality of primary intrahepatic cholangiocarcinoma in the United States.* Hepatology, 2001. **33**(6): p. 1353-7.
11. Welzel, T.M., et al., *Risk factors for intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma in the United States: a population-based case-control study.* Clin Gastroenterol Hepatol, 2007. **5**(10): p. 1221-8.
12. Welzel, T.M., et al., *Impact of classification of hilar cholangiocarcinomas (Klatskin tumors) on the incidence of intra- and extrahepatic cholangiocarcinoma in the United States.* J Natl Cancer Inst, 2006. **98**(12): p. 873-5.
13. Khan, S.A., et al., *Rising trends in cholangiocarcinoma: is the ICD classification system misleading us?* J Hepatol, 2012. **56**(4): p. 848-54.
14. Jarnagin, W.R., *Cholangiocarcinoma of the extrahepatic bile ducts.* Semin Surg Oncol, 2000. **19**(2): p. 156-76.
15. Shaib, Y.H., et al., *Risk factors of intrahepatic cholangiocarcinoma in the United States: a case-control study.* Gastroenterology, 2005. **128**(3): p. 620-6.
16. Khan, S.A., et al., *Changing international trends in mortality rates for liver, biliary and pancreatic tumours.* J Hepatol, 2002. **37**(6): p. 806-13.
17. Carriaga, M.T. and D.E. Henson, *Liver, gallbladder, extrahepatic bile ducts, and pancreas.* Cancer, 1995. **75**(1 Suppl): p. 171-90.
18. Tyson, G.L. and H.B. El-Serag, *Risk factors for cholangiocarcinoma.* Hepatology, 2011. **54**(1): p. 173-84.
19. Angulo, P. and K.D. Lindor, *Primary sclerosing cholangitis.* Hepatology, 1999. **30**(1): p. 325-32.
20. LaRusso, N.F., et al., *Primary sclerosing cholangitis: summary of a workshop.* Hepatology, 2006. **44**(3): p. 746-64.
21. Claessen, M.M., et al., *High lifetime risk of cancer in primary sclerosing cholangitis.* J Hepatol, 2009. **50**(1): p. 158-64.

22. Broome, U., et al., *Natural history and prognostic factors in 305 Swedish patients with primary sclerosing cholangitis*. Gut, 1996. **38**(4): p. 610-5.
23. Rosen, C.B., et al., *Cholangiocarcinoma complicating primary sclerosing cholangitis*. Ann Surg, 1991. **213**(1): p. 21-5.
24. Watanapa, P. and W.B. Watanapa, *Liver fluke-associated cholangiocarcinoma*. Br J Surg, 2002. **89**(8): p. 962-70.
25. Watanapa, P., *Cholangiocarcinoma in patients with opisthorchiasis*. Br J Surg, 1996. **83**(8): p. 1062-64.
26. Vatanasapt, V., et al., *A high incidence of liver cancer in Khon Kaen Province, Thailand*. Southeast Asian J Trop Med Public Health, 1990. **21**(3): p. 489-94.
27. Lipsett, P.A., et al., *Choledochal cyst disease. A changing pattern of presentation*. Ann Surg, 1994. **220**(5): p. 644-52.
28. Scott, J., et al., *Bile duct carcinoma: a late complication of congenital hepatic fibrosis. Case report and review of literature*. Am J Gastroenterol, 1980. **73**(2): p. 113-9.
29. Sahani, D., et al., *Thorotrast-induced cholangiocarcinoma: case report*. Abdom Imaging, 2003. **28**(1): p. 72-4.
30. Lee, C.C., C.Y. Wu, and G.H. Chen, *What is the impact of coexistence of hepatolithiasis on cholangiocarcinoma?* J Gastroenterol Hepatol, 2002. **17**(9): p. 1015-20.
31. Chen, M.F., *Peripheral cholangiocarcinoma (cholangiocellular carcinoma): clinical features, diagnosis and treatment*. J Gastroenterol Hepatol, 1999. **14**(12): p. 1144-9.
32. Lowenfels, A.B., et al., *Gallstones and risk of gallbladder cancer*. J Natl Cancer Inst, 1985. **75**(1): p. 77-80.
33. Zatonski, W.A., et al., *Epidemiologic aspects of gallbladder cancer: a case-control study of the SEARCH Program of the International Agency for Research on Cancer*. J Natl Cancer Inst, 1997. **89**(15): p. 1132-8.
34. Ahrens, W., et al., *Risk factors for extrahepatic biliary tract carcinoma in men: medical conditions and lifestyle: results from a European multicentre case-control study*. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2007. **19**(8): p. 623-30.
35. Hsing, A.W., et al., *Gallstones and the risk of biliary tract cancer: a population-based study in China*. Br J Cancer, 2007. **97**(11): p. 1577-82.
36. Sorensen, H.T., et al., *Risk of liver and other types of cancer in patients with cirrhosis: a nationwide cohort study in Denmark*. Hepatology, 1998. **28**(4): p. 921-5.
37. Kobayashi, M., et al., *Incidence of primary cholangiocellular carcinoma of the liver in Japanese patients with hepatitis C virus-related cirrhosis*. Cancer, 2000. **88**(11): p. 2471-7.
38. Welzel, T.M., et al., *Metabolic syndrome increases the risk of primary liver cancer in the United States: a study in the SEER-Medicare database*. Hepatology, 2011. **54**(2): p. 463-71.
39. Jing, W., et al., *Diabetes mellitus and increased risk of cholangiocarcinoma: a meta-analysis*. Eur J Cancer Prev, 2012. **21**(1): p. 24-31.
40. Hezel, A.F., V. Deshpande, and A.X. Zhu, *Genetics of biliary tract cancers and emerging targeted therapies*. J Clin Oncol, 2010. **28**(21): p. 3531-40.
41. Zen, Y., et al., *Biliary intraepithelial neoplasia: an international interobserver agreement study and proposal for diagnostic criteria*. Mod Pathol, 2007. **20**(6): p. 701-9.

42. Kloppel, G. and M. Kosmahl, *Is the intraductal papillary mucinous neoplasia of the biliary tract a counterpart of pancreatic papillary mucinous neoplasm?* J Hepatol, 2006. **44**(2): p. 249-50.
43. Nakanishi, Y., et al., *Expression of cell cycle-related molecules in biliary premalignant lesions: biliary intraepithelial neoplasia and biliary intraductal papillary neoplasm.* Hum Pathol, 2008. **39**(8): p. 1153-61.
44. Diamantis, I., et al., *p53 protein immunoreactivity in extrahepatic bile duct and gallbladder cancer: correlation with tumor grade and survival.* Hepatology, 1995. **22**(3): p. 774-9.
45. Isa, T., et al., *Analysis of microsatellite instability, K-ras gene mutation and p53 protein overexpression in intrahepatic cholangiocarcinoma.* Hepatogastroenterology, 2002. **49**(45): p. 604-8.
46. Taniai, M., et al., *p16INK4a promoter mutations are frequent in primary sclerosing cholangitis (PSC) and PSC-associated cholangiocarcinoma.* Gastroenterology, 2002. **123**(4): p. 1090-8.
47. Lee, T.Y., Y.K. Cheon, and C.S. Shim, *Current status of photodynamic therapy for bile duct cancer.* Clin Endosc, 2013. **46**(1): p. 38-44.
48. Olnes, M.J. and R. Erlich, *A review and update on cholangiocarcinoma.* Oncology, 2004. **66**(3): p. 167-79.
49. de Groen, P.C., et al., *Biliary tract cancers.* N Engl J Med, 1999. **341**(18): p. 1368-78.
50. Chamberlain, R.S. and L.H. Blumgart, *Hilar cholangiocarcinoma: a review and commentary.* Ann Surg Oncol, 2000. **7**(1): p. 55-66.
51. Rullier, A., et al., *Cytokeratin 7 and 20 expression in cholangiocarcinomas varies along the biliary tract but still differs from that in colorectal carcinoma metastasis.* Am J Surg Pathol, 2000. **24**(6): p. 870-6.
52. Nagorney, D.M., et al., *Outcomes after curative resections of cholangiocarcinoma.* Arch Surg, 1993. **128**(8): p. 871-7; discussion 877-9.
53. Patel, A.H., et al., *The utility of CA 19-9 in the diagnoses of cholangiocarcinoma in patients without primary sclerosing cholangitis.* Am J Gastroenterol, 2000. **95**(1): p. 204-7.
54. Siqueira, E., et al., *Detecting cholangiocarcinoma in patients with primary sclerosing cholangitis.* Gastrointest Endosc, 2002. **56**(1): p. 40-7.
55. Levy, C., et al., *The value of serum CA 19-9 in predicting cholangiocarcinomas in patients with primary sclerosing cholangitis.* Dig Dis Sci, 2005. **50**(9): p. 1734-40.
56. Sharma, M.P. and V. Ahuja, *Aetiological spectrum of obstructive jaundice and diagnostic ability of ultrasonography: a clinician's perspective.* Trop Gastroenterol, 1999. **20**(4): p. 167-9.
57. Bloom, C.M., B. Langer, and S.R. Wilson, *Role of US in the detection, characterization, and staging of cholangiocarcinoma.* Radiographics, 1999. **19**(5): p. 1199-218.
58. Hann, L.E., et al., *Tumor involvement in hepatic veins: comparison of MR imaging and US for preoperative assessment.* Radiology, 1998. **206**(3): p. 651-6.
59. Valls, C., et al., *Intrahepatic peripheral cholangiocarcinoma: CT evaluation.* Abdom Imaging, 2000. **25**(5): p. 490-6.
60. Zhang, Y., et al., *Intrahepatic peripheral cholangiocarcinoma: comparison of dynamic CT and dynamic MRI.* J Comput Assist Tomogr, 1999. **23**(5): p. 670-7.
61. Tillich, M., et al., *Multiphasic helical CT in diagnosis and staging of hilar cholangiocarcinoma.* AJR Am J Roentgenol, 1998. **171**(3): p. 651-8.

62. Yeh, T.S., et al., *Malignant perihilar biliary obstruction: magnetic resonance cholangiopancreatographic findings*. Am J Gastroenterol, 2000. **95**(2): p. 432-40.
63. Freeman, M.L. and T.D. Sielaff, *A modern approach to malignant hilar biliary obstruction*. Rev Gastroenterol Disord, 2003. **3**(4): p. 187-201.
64. Manfredi, R., et al., *Magnetic resonance imaging of cholangiocarcinoma*. Semin Liver Dis, 2004. **24**(2): p. 155-64.
65. Mansfield, J.C., et al., *A prospective evaluation of cytology from biliary strictures*. Gut, 1997. **40**(5): p. 671-7.
66. Ponchon, T., et al., *Value of endobiliary brush cytology and biopsies for the diagnosis of malignant bile duct stenosis: results of a prospective study*. Gastrointest Endosc, 1995. **42**(6): p. 565-72.
67. Sugiyama, M., et al., *Endoscopic transpapillary bile duct biopsy without sphincterotomy for diagnosing biliary strictures: a prospective comparative study with bile and brush cytology*. Am J Gastroenterol, 1996. **91**(3): p. 465-7.
68. Malhi, H. and G.J. Gores, *Review article: the modern diagnosis and therapy of cholangiocarcinoma*. Aliment Pharmacol Ther, 2006. **23**(9): p. 1287-96.
69. Abu-Hamda, E.M. and T.H. Baron, *Endoscopic management of cholangiocarcinoma*. Semin Liver Dis, 2004. **24**(2): p. 165-75.
70. Tsao, J.I., et al., *Management of hilar cholangiocarcinoma: comparison of an American and a Japanese experience*. Ann Surg, 2000. **232**(2): p. 166-74.
71. Bismuth, H., R. Nakache, and T. Diamond, *Management strategies in resection for hilar cholangiocarcinoma*. Ann Surg, 1992. **215**(1): p. 31-8.
72. Nimura, Y., et al., *Aggressive surgical treatment of hilar cholangiocarcinoma*. J Hepatobiliary Pancreat Surg, 1998. **5**(1): p. 52-61.
73. Neuhaus, P., et al., *Extended resections for hilar cholangiocarcinoma*. Ann Surg, 1999. **230**(6): p. 808-18; discussion 819.
74. Neuhaus, P., et al., *Oncological superiority of hilar en bloc resection for the treatment of hilar cholangiocarcinoma*. Ann Surg Oncol, 2012. **19**(5): p. 1602-8.
75. Matsuo, K., et al., *The Blumgart preoperative staging system for hilar cholangiocarcinoma: analysis of resectability and outcomes in 380 patients*. J Am Coll Surg, 2012. **215**(3): p. 343-55.
76. Burke, E.C., et al., *Hilar Cholangiocarcinoma: patterns of spread, the importance of hepatic resection for curative operation, and a presurgical clinical staging system*. Ann Surg, 1998. **228**(3): p. 385-94.
77. Jarnagin, W.R., et al., *Staging, resectability, and outcome in 225 patients with hilar cholangiocarcinoma*. Ann Surg, 2001. **234**(4): p. 507-17; discussion 517-9.
78. Klempnauer, J., et al., *What constitutes long-term survival after surgery for hilar cholangiocarcinoma?* Cancer, 1997. **79**(1): p. 26-34.
79. Klempnauer, J., et al., *Resectional surgery of hilar cholangiocarcinoma: a multivariate analysis of prognostic factors*. J Clin Oncol, 1997. **15**(3): p. 947-54.
80. Wakai, T., et al., *Impact of ductal resection margin status on long-term survival in patients undergoing resection for extrahepatic cholangiocarcinoma*. Cancer, 2005. **103**(6): p. 1210-6.
81. Berr, F., *Photodynamic therapy for cholangiocarcinoma*. Semin Liver Dis, 2004. **24**(2): p. 177-87.
82. Larghi, A., et al., *Management of hilar biliary strictures*. Am J Gastroenterol, 2008. **103**(2): p. 458-73.
83. Shin, H.S., et al., *Combination of external beam irradiation and high-dose-rate intraluminal brachytherapy for inoperable carcinoma of the extrahepatic bile ducts*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2003. **57**(1): p. 105-12.

84. Morganti, A.G., et al., *Combined modality treatment in unresectable extrahepatic biliary carcinoma*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2000. **46**(4): p. 913-9.
85. Kim, J.H., et al., *Transcatheter arterial chemoembolization or chemoinfusion for unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma: clinical efficacy and factors influencing outcomes*. *Cancer*, 2008. **113**(7): p. 1614-22.
86. Park, S.Y., et al., *Transarterial chemoembolization versus supportive therapy in the palliative treatment of unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma*. *Clin Radiol*, 2011. **66**(4): p. 322-8.
87. McCaughan, J.S., Jr., et al., *Photodynamic therapy to treat tumors of the extrahepatic biliary ducts. A case report*. *Arch Surg*, 1991. **126**(1): p. 111-3.
88. Oertel, M., et al., *Novel bacteriochlorine for high tissue-penetration: photodynamic properties in human biliary tract cancer cells in vitro and in a mouse tumour model*. *J Photochem Photobiol B*, 2003. **71**(1-3): p. 1-10.
89. Berg, K., et al., *Porphyrin-related photosensitizers for cancer imaging and therapeutic applications*. *J Microsc*, 2005. **218**(Pt 2): p. 133-47.
90. Cheon, Y.K., et al., *Longterm outcome of photodynamic therapy compared with biliary stenting alone in patients with advanced hilar cholangiocarcinoma*. *HPB (Oxford)*, 2012. **14**(3): p. 185-93.
91. Dumoulin, F.L., et al., *Phase II study of photodynamic therapy and metal stent as palliative treatment for nonresectable hilar cholangiocarcinoma*. *Gastrointest Endosc*, 2003. **57**(7): p. 860-7.
92. Kahaleh, M., et al., *Unresectable cholangiocarcinoma: comparison of survival in biliary stenting alone versus stenting with photodynamic therapy*. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2008. **6**(3): p. 290-7.
93. Prasad, G.A., et al., *Factors associated with increased survival after photodynamic therapy for cholangiocarcinoma*. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2007. **5**(6): p. 743-8.
94. Rumalla, A., et al., *Endoscopic application of photodynamic therapy for cholangiocarcinoma*. *Gastrointest Endosc*, 2001. **53**(4): p. 500-4.
95. Shim, C.S., et al., *Prospective study of the effectiveness of percutaneous transhepatic photodynamic therapy for advanced bile duct cancer and the role of intraductal ultrasonography in response assessment*. *Endoscopy*, 2005. **37**(5): p. 425-33.
96. Wiedmann, M., et al., *Photodynamic therapy in patients with non-resectable hilar cholangiocarcinoma: 5-year follow-up of a prospective phase II study*. *Gastrointest Endosc*, 2004. **60**(1): p. 68-75.
97. Witzigmann, H., et al., *Surgical and palliative management and outcome in 184 patients with hilar cholangiocarcinoma: palliative photodynamic therapy plus stenting is comparable to r1/r2 resection*. *Ann Surg*, 2006. **244**(2): p. 230-9.
98. Ortner, M.E., et al., *Successful photodynamic therapy for nonresectable cholangiocarcinoma: a randomized prospective study*. *Gastroenterology*, 2003. **125**(5): p. 1355-63.
99. Zoepf, T., et al., *Palliation of nonresectable bile duct cancer: improved survival after photodynamic therapy*. *Am J Gastroenterol*, 2005. **100**(11): p. 2426-30.
100. Glimelius, B., et al., *Chemotherapy improves survival and quality of life in advanced pancreatic and biliary cancer*. *Ann Oncol*, 1996. **7**(6): p. 593-600.
101. Park, J.S., et al., *Single-agent Gemcitabin in the treatment of advanced biliary tract cancers: a phase II study*. *Jpn J Clin Oncol*, 2005. **35**(2): p. 68-73.

102. Suzuki, E., et al., *Treatment efficacy/safety and prognostic factors in patients with advanced biliary tract cancer receiving Gemcitabin monotherapy: an analysis of 100 cases*. *Oncology*, 2010. **79**(1-2): p. 39-45.
103. Valle, J.W., et al., *Gemcitabin alone or in combination with cisplatin in patients with advanced or metastatic cholangiocarcinomas or other biliary tract tumours: a multicentre randomised phase II study - The UK ABC-01 Study*. *Br J Cancer*, 2009. **101**(4): p. 621-7.
104. Choi, C.W., et al., *Effects of 5-fluorouracil and leucovorin in the treatment of pancreatic-biliary tract adenocarcinomas*. *Am J Clin Oncol*, 2000. **23**(4): p. 425-8.
105. Patt, Y.Z., et al., *Oral capecitabine for the treatment of hepatocellular carcinoma, cholangiocarcinoma, and gallbladder carcinoma*. *Cancer*, 2004. **101**(3): p. 578-86.
106. Valle, J., et al., *Cisplatin plus Gemcitabin versus Gemcitabin for biliary tract cancer*. *N Engl J Med*, 2010. **362**(14): p. 1273-81.
107. Eckel, F. and R.M. Schmid, *Chemotherapy in advanced biliary tract carcinoma: a pooled analysis of clinical trials*. *Br J Cancer*, 2007. **96**(6): p. 896-902.
108. Knox, J.J., et al., *Combining Gemcitabin and capecitabine in patients with advanced biliary cancer: a phase II trial*. *J Clin Oncol*, 2005. **23**(10): p. 2332-8.
109. Koeberle, D., et al., *Patient-reported outcomes of patients with advanced biliary tract cancers receiving Gemcitabin plus capecitabine: a multicenter, phase II trial of the Swiss Group for Clinical Cancer Research*. *J Clin Oncol*, 2008. **26**(22): p. 3702-8.
110. Andre, T., et al., *Gemcitabin combined with oxaliplatin (GEMOX) in advanced biliary tract adenocarcinoma: a GERCOR study*. *Ann Oncol*, 2004. **15**(9): p. 1339-43.
111. Faris, J.E. and A.X. Zhu, *Targeted therapy for biliary tract cancers*. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 2012. **19**(4): p. 326-36.
112. Mazan, M., *Die photodynamische Therapie bei Cholangiokarzinom*. 2009, Medizinische Fakultät Charité - Universitätsmedizin Berlin. p. 101.
113. Fuks, D., et al., *Biliary drainage, photodynamic therapy and chemotherapy for unresectable cholangiocarcinoma with jaundice*. *J Gastroenterol Hepatol*, 2009. **24**(11): p. 1745-52.
114. Hoblinger, A., et al., *Feasibility and safety of long-term photodynamic therapy (PDT) in the palliative treatment of patients with hilar cholangiocarcinoma*. *Eur J Med Res*, 2011. **16**(9): p. 391-5.
115. Hong, M.J., et al., *Long-term outcome of photodynamic therapy with systemic chemotherapy compared to photodynamic therapy alone in patients with advanced hilar cholangiocarcinoma*. *Gut Liver*, 2014. **8**(3): p. 318-23.
116. Knuppel, M., et al., *Combination of conservative and interventional therapy strategies for intra- and extrahepatic cholangiocellular carcinoma: a retrospective survival analysis*. *Gastroenterol Res Pract*, 2012. **2012**: p. 190708.
117. Park do, H., et al., *Randomised phase II trial of photodynamic therapy plus oral fluoropyrimidine, S-1, versus photodynamic therapy alone for unresectable hilar cholangiocarcinoma*. *Eur J Cancer*, 2014. **50**(7): p. 1259-68.
118. Talreja, J.P., et al., *Photodynamic therapy in unresectable cholangiocarcinoma: not for the uncommitted*. *Clin Endosc*, 2013. **46**(4): p. 390-4.
119. Berr, F., et al., *Photodynamic therapy for advanced bile duct cancer: evidence for improved palliation and extended survival*. *Hepatology*, 2000. **31**(2): p. 291-8.

120. Lammert, F., et al., *S3-guidelines for diagnosis and treatment of gallstones. German Society for Digestive and Metabolic Diseases and German Society for Surgery of the Alimentary Tract. Z Gastroenterol, 2007. 45(9): p. 971-1001.*

## **7 Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: Studien zur PDT beim Klatskin-Tumor

Tabelle 2: Baseline-Charakteristika des Patientenkollektivs

Tabelle 3: Anzahl der photodynamischen Therapien im Krankheitsverlauf

Tabelle 4: Zeitspanne zwischen Erstdiagnose und 1. PDT bzw. zwischen den verschiedenen PDTs

Tabelle 5: Bilirubinwerte vor und nach PDT [mg/dl]

Tabelle 6: Postinterventionelle Cholangitisentwicklung

Tabelle 7: Antibiotikagabe vor Durchführung der PDT

Tabelle 8: Verabreichungsform der präinterventionellen Antibiose

Tabelle 9: Leukozytenzahl vor und nach PDT [/nl]

Tabelle 10: CRP-Wert vor und nach PDT [mg/dl]

Tabelle 11: Verteilung der Chemotherapie-Regimes

Tabelle 12: Mittlere Dauer der Chemotherapie

Tabelle 13: Abbruch der Chemotherapie und Abbruchursachen

Tabelle 14: Mediane Überlebenszeit nach Kaplan-Meier

Tabelle 15: Überlebensraten nach Kaplan-Meier

Tabelle 16: Medianes 1-Jahres-Überleben nach Kaplan-Meier

Tabelle 17: Cox-Regression und Hazard-Ratio

Tabelle 18: Subgruppenvergleich hinsichtlich des medianen Überlebens nach Kaplan-Meier

Tabelle 19: Vergleich der verschiedenen Chemotherapie-Regimes hinsichtlich des medianen Überlebens nach Kaplan-Meier

Tabelle 20: Organmetastasierung bei Erstdiagnose (ED)

Tabelle 21: Metastasen im Krankheitsverlauf

Tabelle 22: Cholangitis im Krankheitsverlauf

Tabelle 23: Studien zur Kombinationstherapie von PDT und systemischer Chemotherapie beim Klatskin-Tumor

## **8      Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Einteilung des Klatskin-Tumors nach Bismuth-Corlette [71]

Abbildung 2: Bilirubinwert vor und nach PDT (Mittelwerte und 95%-KI)

Abbildung 3: Leukozytenzahl vor und nach PDT (Mittelwerte und 95%-KI)

Abbildung 4: CRP-Wert vor und nach PDT (Mittelwerte und 95%-KI)

Abbildung 5: Gesamtüberleben (PDT-M vs. PDT-C) nach Kaplan-Meier

Abbildung 6: Gesamtüberleben (PDT-C vs. PDT-M) (Boxplot mit Fehlerbalken)

Abbildung 7: 1-Jahres-Überleben (PDT-M vs. PDT-C) nach Kaplan-Meier

Abbildung 8: Gesamtüberleben (Frauen vs. Männer) nach Kaplan-Meier

Abbildung 9: Gesamtüberleben (Metastasen vs. keine Metastasen) nach Kaplan-Meier

Abbildung 10: Gesamtüberleben (1 PDT vs. mehrere PDTs) nach Kaplan-Meier

## 9 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Nicola Winkelmann, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Vergleich von photodynamischer Therapie und Kombinationstherapie aus photodynamischer Therapie und systemischer Chemotherapie bei der Behandlung des nichtresektablen Klatskin-Tumors“ 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.

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

Datum: 27.04.2015

Unterschrift:

## **10 Lebenslauf**

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

## 11 Publikationsliste

Eingereichte Publikation (Zweitautorenschaft):

- (1) Wentrup R., Winkelmann N., Mitroshkin A., Prager M., Vorderholzer W., Schachschaal G., Jürgensen C., Büning C., "Photodynamic therapy plus chemotherapy compared to photodynamic therapy alone in nonresectable hilar cholangiocarcinoma"

## **12 Danksagung**

Bei Herrn PD Dr. Carsten Büning bedanke ich mich für die Überlassung des Themas sowie für seinen großen wissenschaftlichen Erfahrungsschatz, die konstruktive Kritik und eine stets motivierende Zusammenarbeit.

Herrn Dr. Robert Wentrup möchte ich für die hervorragende Betreuung während allen Phasen der Dissertation, für viele hilfreiche Verbesserungsvorschläge sowie die effiziente und nette Arbeitsatmosphäre bedanken.

Mein besonderer Dank gilt außerdem meiner Familie und vor allem meinen Eltern, Dorothea und Hans-Georg Winkelmann. Ihnen ist diese Arbeit gewidmet.