

1 EINLEITUNG

1.1 Intrahepatische cholangiozelluläre Karzinome

Intrahepatische cholangiozelluläre Karzinome (CCC) sind nahezu ausschließlich Adenokarzinome [Schmielau et al. 1997] und entstehen durch maligne Transformation der Epithelien der segmentalen und kleineren Gallengänge innerhalb der Leber [Okuda et al. 1977]. Sie zählen gemeinsam mit den hepatozellulären Karzinomen (HCC) zu den primären malignen Lebertumoren. Zur Abgrenzung gegenüber den perihilären ‚zentralen‘ Cholangiokarzinomen (Klatskin-Tumoren) und den Karzinomen des restlichen extrahepatischen Gallengangsystems werden sie auch als ‚periphere‘ CCC bezeichnet [Siewert 1990].

Die Inzidenz von Tumoren des biliären Systems ist in der westlichen Welt mit 1-4/100.000 pro Jahr gering [Harder und Blum 2002], davon stellen intrahepatische Cholangiokarzinome 20-25% [Khan et al. 2002]. Für etwa 2% der Krebstoten in den USA werden primäre maligne Lebertumoren als Ursache genannt [American Cancer Society 1991]. Die CCC sind darunter mit 10-20% nach den HCC die zweithäufigsten [El Rassi et al. 1999], es treten aber auch in etwa 5% HCC/CCC-Mischformen auf. Zumeist betroffen sind Menschen über 60 Jahre [Nilius und Rink 1995]. Das männliche Geschlecht überwiegt insgesamt mit einem Verhältnis von bis zu 2,1:1 [Klar et al. 2001] (vgl. auch Kap. 4.1.1.1, Tab. 4.1).

Die Ätiologie ist weitgehend unklar, als prädisponierende Faktoren sind unter anderem die Leberzirrhose, chronisch entzündliche Prozesse wie die primär sklerosierende Cholangitis (PSC) und konnatale zystische Lebererkrankungen wie das Caroli-Syndrom genannt worden [Wittekind und Tannapfel 1999]. Das vermehrte Vorkommen von Hepatolithiasis durch den Parasitenbefall der Leber [Leung und Yu 1997] vor allem mit *Opisthorchis viverrini* und *Clonorchis sinensis* [Patel 2002] wird dafür verantwortlich gemacht, dass die Prävalenz des CCC in Teilen Ost- und Südostasiens um das 10-fache erhöht ist [Nakeeb et al. 1996]. Morphologisch können die CCC nach der *Liver Cancer Study Group (1997)* in 4 Kategorien

eingeteilt werden: massenbildende, periduktal infiltrierende, intraduktal wachsende Tumoren und eine Mischform aus den ersten beiden genannten. Diese Einteilung hat sich in der Literatur aus westlichen Ländern bisher nicht durchgesetzt beziehungsweise kommt hier nahezu ausschließlich der massenbildende Typ vor [Valverde 1999]. Das intrahepatische CCC zeigt häufig ein rasches locoregionäres Wachstum. Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung weist es häufig bereits eine eingeschränkte Resektabilität auf [Sasaki et al. 1998]. Intrahepatische Aussaat ist mit über 70% etwa so häufig wie der Befall von Lymphknoten [Shirabe et al. 2002], seltener sind dagegen Fernmetastasen. Es herrscht jedoch noch Unklarheit über die genauen Metastasierungswege. Während *Nakajima et al. (1998)* vorwiegend die nahegelegenen Lymphknoten an Leberhilus und im Retroperitoneum als häufigste Absiedelungen betrachten, beschreiben *Nozaki et al. (1998)* die Metastasierung entlang der A. hepatica communis und der kleinen Magenkurvatur als typisch. Besonders bei Befall des linken Leberlappens seien oft weiter entfernte Lymphknoten befallen, während diejenigen am Hilus und im Lig. hepatoduodenale keinen Tumor aufwiesen.

Die Stadieneinteilung des CCC nach UICC (Tab. 1.1) ist mit der des HCC identisch. Der histologische Differenzierungsgrad wird beim Grading nach *WHO (1978)* in 3 Stufen eingeteilt (Tab. 1.2).

Zur Zeit existiert keine wirksame Chemotherapie zur Behandlung des CCC [Schmielau et al. 1997] und Radiatio zeigt nur einen schmerzmindernden palliativen Effekt [Pitt et al. 1995]. Daher sind gegenwärtig die radikale chirurgische Resektion des Tumors zusammen mit der Lebertransplantation die einzigen potentiell kurativen Behandlungsoptionen. Letztere zeigt jedoch insgesamt eher enttäuschende Ergebnisse, außer möglicherweise bei einem hochselektierten Patientengut mit niedrigem Tumorstadium [Pascher et al. 2003].

Über den natürlichen Verlauf der Erkrankung gibt es nur wenige Studien. Der Nutzen der Leberteileresektion steht dabei jedoch außer Frage, wie auch in Kapitel 4.1.2.1 genauer ausgeführt wird. Insgesamt ist die globale Prognose auch von resezierten CCCs mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von <30% bei einer perioperativen Mortalität von etwa 10% [Harder und Blum 2002] als sehr schlecht zu bewerten.

T - Primärtumor			
Tx	Primärtumor kann nicht beurteilt werden		
T0	Kein Anhalt für Primärtumor		
T1	Solitärer Tumor 2 cm oder weniger in größter Ausdehnung, ohne Gefäßinvasion		
T2	Solitärer Tumor 2 cm oder weniger in größter Ausdehnung, mit Gefäßinvasion, oder multiple Tumoren begrenzt auf einen Lappen, keiner mehr als 2 cm in größter Ausdehnung, ohne Gefäßinvasion, oder solitärer Tumor mehr als 2 cm in größter Ausdehnung, ohne Gefäßinvasion.		
T3	Solitärer Tumor mehr als 2 cm in größter Ausdehnung, mit Gefäßinvasion, oder multiple Tumoren begrenzt auf einen Lappen, keiner mehr als 2 cm in größter Ausdehnung, mit Gefäßinvasion, oder multiple Tumoren begrenzt auf einen Lappen, einer davon mehr als 2 cm in größter Ausdehnung, mit oder ohne Gefäßinvasion		
T4	Multiple Tumoren in mehr als einem Lappen oder Tumor(en) mit Befall eines größeren Astes der V. portae oder Vv. hepaticae oder Tumor(en) mit Invasion von Nachbarorganen, ausgenommen Gallenblase; oder Tumor(en) mit Perforation des viszeralen Peritoneums		
N - regionäre Lymphknoten			
Nx	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden		
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen		
N1	Regionäre Lymphknotenmetastasen		
M - Fernmetastasen			
Mx	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden		
M0	Keine Fernmetastasen		
M1	Fernmetastasen		
Stadiengruppierung			
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
IIIA	T3	N0	M0
IIIB	T1-3	N1	M0
IVA	T4	jedes N	M0
IVB	jedes T	jedes N	M1

Tab. 1.1: Klinische Klassifikation des CCC [UICC 1997]

G1	gut differenziert
G2	mäßig differenziert
G3	schlecht differenziert

Tab. 1.2: Histologischer Differenzierungsgrad des CCC nach WHO

1.2 Gallenblasenkarzinome

Gallenblasenkarzinome zählen histopathologisch zu den Gallenwegskarzinomen. Die deutlichen Unterschiede gegenüber anderen Gallenwegskarzinomen in Diagnostik, Therapie und Prognose sind in erster Linie auf die Besonderheiten der Primärlokalisierung und die dadurch bedingte niedrige Früherkennungsrate zurückzuführen [Kraus und Herfarth 2001]. Bei den Gallenblasenkarzinomen handelt es sich in über 80% der Fälle um Adenokarzinome, sehr wenige davon sind schleimbildend und auch Plattenepithelkarzinome kommen vor [Siewert 1990]. Mit einer geringen Inzidenz von etwa 2,5/100.000 Einwohner in der westlichen Welt ist es die fünfthäufigste maligne Neoplasie des Gastrointestinaltraktes [Jones 1990]. Der Altersgipfel liegt in der siebten und achten Dekade [Lowenfels et al. 1999], Frauen sind etwa dreimal so häufig betroffen wie Männer [Piehler und Crichlow 1977]. Die globale Verteilung der Inzidenz von Gallenblasenkarzinomen ist sehr inhomogen, während insbesondere Japaner und Populationen südamerikanischer Indianer ein stark erhöhtes Krankheitsrisiko haben, nehmen die westlichen Industrienationen eine Mittelstellung im internationalen Vergleich ein [Jones 1990].

Die Ätiologie der Erkrankung ist noch nicht ausreichend geklärt. Als sicher gilt jedoch, dass Menschen mit Gallensteinen, besonders mit großen, ein erhöhtes Krankheitsrisiko haben, wenn auch je nach Alter, Geschlecht und Rasse in unterschiedlicher Ausprägung [Lowenfels et al. 1999]. Etwa 80% der Patienten mit Gallenblasenkarzinom haben Cholezystolithiasis [Cubertafond et al. 1999], während nur etwa 1-2% der aufgrund von Steinen cholezystektomierten Patienten ein Karzinom aufweisen [Siewert 1990]. Pathogenetisch werden ebenso ein chronischer Fremdkörperreiz mit Entstehung von Epitheldysplasien diskutiert wie bakteriell bedingte Karzinogenbildung bei Steinträgern oder Reflux von Pankreassaft [Siewert 1990, Lowenfels et al. 1999].

Das Wachstum des Gallenblasenkarzinoms, das meist in Korpus oder Fundus entsteht, ist sehr rasch und nach kurzer Zeit werden Leber oder angrenzende Organe kontinuierlich infiltriert [Göke und Printz 1999]. Es wächst häufig entlang von Lymphangien im Sinne einer Lymphangiosis carcinomatosa und infiltriert Perineuralspalten. Aufgrund dieses fein verästelten Wachstumsmusters wird die zusammenhängende Tumormasse leicht prä- und intraoperativ unterschätzt [Kraus

und Herfarth 2001]. Lymphogene Metastasierung ist ebenfalls häufig, bei bis zu 81% war bei Diagnosestellung zumindest der Lymphknoten am Ductus cysticus befallen [Cubertafond et al. 1994]. Die weitere lymphogene Metastasierung erfolgt entlang des Ductus choledochus zur Leberpforte und zu den pancreaticoduodenalen Lymphknoten, sowie entlang der A. hepatica und der A. mesenterica superior zu den paraaortalen Lymphknoten. Die regionären Lymphknoten sind die Lymphknoten am Ductus cysticus und die pericholedochalen, hilären, peripankreatischen (Pankreaskopf), periduodenalen, periportalen, coeliacalen Lymphknoten, sowie jene an der A. mesenterica superior [Marzell et al. 1999]. Die hämatogen gestreuten Tochtergeschwülste sind vorwiegend in Leber und Lunge und Knochen lokalisiert [Heymann 1982], auch Nebenniere, Haut, Ovarien und Milz können betroffen sein. Die Symptomatik des Gallenblasenkarzinoms ist uncharakteristisch, besonders in der Abgrenzung gegenüber benignen Erkrankungen der Gallenblase und tritt oft erst in den späten Stadien auf wenn es für eine kurative Therapie bereits zu spät ist [Gall et al. 1991]. Am häufigsten werden Oberbauchschmerzen (75%), Übelkeit und Erbrechen (30%), sowie Gewichtsverlust (30%) beobachtet. Ein Ikterus ist Ausdruck einer fortgeschrittenen Karzinominfiltration [Marzell et al. 1999].

Die Stadieneinteilung des Gallenblasenkarzinoms nach UICC ist in der Tabelle 1.3 aufgeführt. Eine andere verbreitete Stadieneinteilung geht auf *Nevin et al. (1976)* zurück. Sie unterscheidet 5 Stadien und basiert auf der Infiltrationstiefe und dem Befall von Lymphknoten. In der vorliegenden Arbeit finden jedoch nur die UICC-Stadien Beachtung. Der histologische Differenzierungsgrad wird beim Gallenblasenkarzinom wie auch beim CCC nach *WHO (1978)* in 3 Stufen eingeteilt (Kap. 1.1, Tab. 1.2).

T - Primärtumor			
Tx	Primärtumor kann nicht beurteilt werden		
T0	Kein Anhalt für Primärtumor		
Tis	Carcinoma in situ		
T1a	Tumor infiltriert Lamina propria		
T1b	Tumor infiltriert Muskulatur		
T2	Tumor infiltriert perimuskuläres Bindegewebe, aber keine Ausbreitung jenseits der Serosa oder in die Leber		
T3	Tumor perforiert Serosa (viszerales Peritoneum) oder infiltriert direkt in ein Nachbarorgan oder beides (Ausbreitung in die Leber 2cm oder weniger)		
T4	Tumor mit mehr als 2 cm Ausbreitung in die Leber und/oder in 2 oder mehr Nachbarorgane (Magen, Duodenum, Colon, Pankreas, Netz, extrahepatische Gallengänge)		
N - regionäre Lymphknoten			
Nx	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden		
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen		
N1	Metastasen in Lymphknoten am D.cysticus, um den Choledochus und/oder am Leberhilus (Lymphknoten des Lig.hepatoduodenale)		
N2	Metastasen in Lymphknoten um den Pankreaskopf, in periduodenalen, periportalen, zoeliakalen und/oder oberen mesenterialen Lymphknoten		
M - Fernmetastasen			
Mx	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden		
M0	Keine Fernmetastasen		
M1	Fernmetastasen		
Stadiengruppierung			
0	Tis	NO	MO
I	T1	NO	MO
II	T2	NO	MO
III	T1-2	N1	MO
	T3	N0-1	MO
IVA	T4	N0-1	MO
IVB	jedes T	N2	M0
	jedes T	jedes N	M1

Tab. 1.3: Klinische Klassifikation des Gallenblasenkarzinoms [UICC 1997]

Die Therapie hängt vom Tumorstadium und den Umständen bei der Diagnosestellung ab. Eine prophylaktische Cholezystektomie bei Cholezystolithiasis zur Vermeidung eines Gallenblasenkarzinoms sollte aufgrund der operativen Risiken nicht erfolgen, eine Ausnahme stellt hier die Porzellangallenblase dar, bei der in bis zu 60% das Auftreten von Karzinomen beobachtet wird. Bei zufällig entdeckten Karzinomen wird im Stadium Tis, T1a und T1b die durchgeführte einfache Cholezystektomie von manchen Autoren als ausreichend erachtet, während im Stadium T2 oder höher eine Resektion des Gallenblasenbettes mit Lymphadenektomie oder eine große Leberteilresektion erfolgen muss, um eine kurative Operation versuchen zu können [Pinocy 2001]. Bei second-look Operation nach laparoskopischer Cholezystektomie wird eine Exzision der Trokarstellen empfohlen, um das Risiko von Rezidiven in diesem Bereich zu vermindern [Lundberg und Kristoffersson 1999, Paolucci 2001]. Bei Patienten, bei denen bereits ein ausgedehnterer Befall benachbarter Strukturen besteht, müssen eine möglichst radikale Resektion und das individuelle Risiko postoperativer Komplikationen gegeneinander abgewogen werden. Unter Umständen können neben großen Leberteilresektionen auch zusätzlich Teile des Intestinums entfernt werden um tumorfreie Resektionsränder zu erreichen, sofern der Allgemeinzustand des Patienten dies zulässt, jedoch bleiben kurative Behandlungserfolge dabei im Allgemeinen rar.

Bei nicht kurativ resektablen Gallenblasenkarzinomen stehen verschiedene Drainageverfahren zur Beseitigung des häufig auftretenden Verschlussikterus zur Verfügung. Der palliative Effekt von Radiatio ist sehr gering [Houry et al. 2001] und eine wirksame Chemotherapie existiert bisher nicht [Todoroki 2000].

Die globale Prognose ist mit 5-jahres Überlebensraten von 5% und medianen Überlebenszeiten von etwa 6 Monaten als äußerst schlecht zu bewerten [Donohue et al. 1990]. Nur bei inzidentellen Karzinomen, also Zufallsbefunden beispielsweise bei Cholezystektomie wegen Gallensteinen, werden deutlich höhere Überlebensraten beobachtet. *Cubertafond et al.* trugen 1999 in einer multizentrischen Studie Daten 73 verschiedener internationaler Zentren zusammen und errechneten für das Tumorstadium pTis eine 5-jahres Überlebensrate von 93%. Beim Stadium pT1 betrug sie dagegen nur noch 18% und bei pT2 10%.

1.3 Leberchirurgie

1.3.1 Historischer Überblick

Aufgrund der hohen operativen Risiken, besonders der Gefahr unstillbarer Blutungen, wurde die Chirurgie der Leber erst verhältnismäßig spät, ab Ende des 19. Jahrhunderts vorangetrieben. So konnte *von Langenbuch* die erste erfolgreiche Cholezystektomie im Jahr 1882 und 6 Jahre darauf die erste erfolgreiche Leberteileresektion durchführen [von Langenbuch 1888]. 1908 beschrieb *Pringle* erstmalig das digitale Abklemmen des Leberhilus als Maßnahme der intraoperativen Blutstillung [Pringle 1908]. Dieses Manöver fand jedoch erst seit den Experimenten von *Huguet*, die zeigten, dass die menschliche Leber Ischämiezeiten bis zu 60 Minuten toleriert, weite Verbreitung [Huguet et al. 1978]. Bahnbrechend für die Etablierung der Leberchirurgie waren die Studien von *Couineaud*, in denen er den Aufbau der Leber aus 8 Segmenten beschreibt [Couineaud 1957] (Abb. 1.1) und damit eine wichtige Voraussetzung für die Durchführung anatomiegerechter Leberteileresektionen schuf. Dieses Wissen, verbunden mit immer detaillierteren Kenntnissen der Regenerationsfähigkeit der Leber [Bresnick 1971], ermöglichte in der Folge auch ausgedehnte Parenchymresektionen [Starzl et al. 1975]. 1963 wagte *Starzl* als erster eine Lebertransplantation. Dieses Verfahren war in den Anfängen mit einer sehr hohen Mortalität behaftet, konnte sich aber inzwischen vor allem durch die Entwicklung potenter Immunsuppressiva seit Beginn der achtziger Jahre [Foster 1991] mit großem Erfolg durchsetzen.

1.3.2 Chirurgische Anatomie der Leber

Von außen betrachtet wird die Leber durch das Lig. falciforme hepatis in einen großen Lobus dexter und einen kleinen Lobus sinister geteilt. Diese historische morphologische Einteilung besitzt in der heutigen Chirurgie keine Bedeutung mehr, da sich die chirurgische Sicht an der funktionellen Anatomie orientiert. So gesehen wird die Leber in der Hauptgrenzspalte, die durch die Gallenblase und die V. cava verläuft, in Bezug auf die Verästelung der portalen Strukturen in zwei ähnlich große Lappen geteilt. Diese lassen sich nochmals sagittal durch Nebengrenzspalten in

Doppelsegmente halbieren, links angezeigt durch das Lig. falciforme. Eine transversale Ebene unterteilt diese Viertel in vier cranial und vier caudal gelegene Segmente (Abb.1.1). Der dorsocaudal etwa mittig liegende Lobus caudatus fällt durch seine separate Versorgung aus diesem Schema heraus. Über die Bezeichnung der einzelnen Segmente besteht kein Konsens. Während *Couineaud* den Lobus caudatus als Segment I bezeichnet und den medialen Anteil des linken Lappens in die Segmente IVa und IVb unterteilt [Couineaud 1957], schlug *Priesching* eine zweckmäßiger erscheinende Nomenklatur der Segmente von I-VIII im Uhrzeigersinn mit Bezeichnung des Lobus caudatus als Segment IX vor [Priesching 1986], konnte sich damit aber nicht allgemein durchsetzen. Die in dieser Arbeit genannten Segmentbezeichnungen folgen der Nomenklatur nach *Couineaud*. Durch die Kenntnis der dargestellten chirurgischen Segmenteinteilung wurde es möglich, Resektionsebenen in gefäßarme Parenchymabschnitte zu verlegen und so einerseits blutsparender zu operieren und andererseits weniger minderperfundiertes, nekrosegefährdetes Restparenchym im Operationssitus zu belassen, wie schon 1951 von *Hobsley* erkannt wurde [Hobsley 1951].

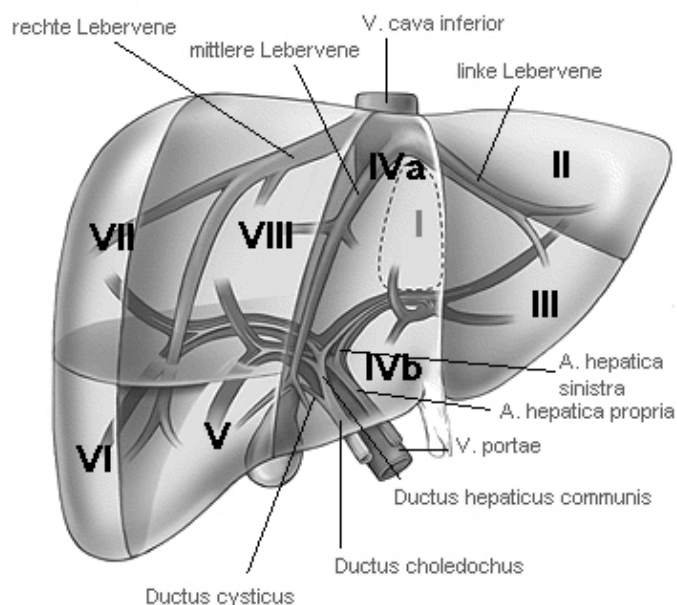


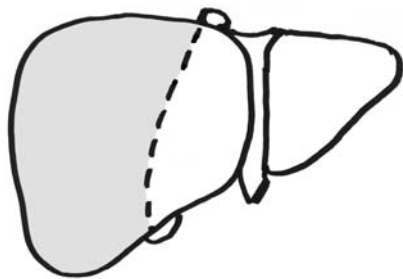
Abb. 1.1:Chirurgische Segmenteinteilung nach Couineaud [Klempnauer und Kip 1997]

1.3.3 Operationstechniken

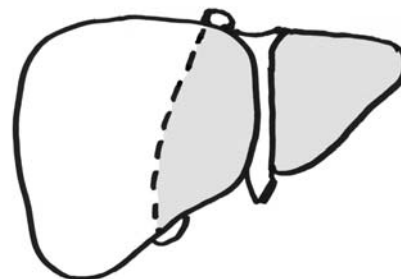
Bisher wird keine einheitliche Nomenklatur bei den ‚großen‘ Leberteileresektionen verwendet. Die in der vorliegenden Arbeit gebrauchten Bezeichnungen der Operationen sind an die in den USA üblichen angelehnt. Es wird hier in drei unterschiedliche Kategorien eingeteilt (vgl. auch Abb. 1.2):

1. die *anatomische Hemihepatektomie* (auch nur *Hemihepatektomie* genannt), bei der die Segmente V und VIII vom Doppelsegment IV in der Gallenblasen-Cava-Linie getrennt werden und der rechte oder der linke Lappen reseziert wird;
2. die *erweiterte Hemihepatektomie*, die zusätzlich zur zuvor genannten Operation noch weiter über die Mittellinie der Leber hinaus Gewebe mitnimmt ohne sich hierbei an anatomischen Strukturen zu orientieren;
3. die *Trisegmentektomie* bei der drei der vier beschriebenen Doppelsegmente nach *Couineaud* reseziert werden und somit nur die lateralen Segmente II und III oder VI und VII im Situs belassen werden.

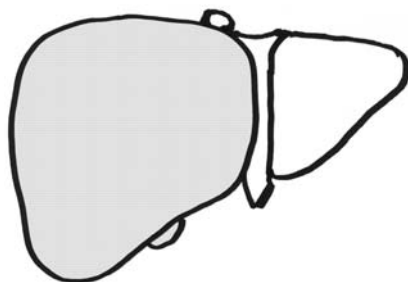
Besonders der Begriff der Trisegmentektomie wird in der Literatur nicht eindeutig verwendet, da beispielsweise *Bismuth* die Resektion von drei einzelnen *Couineaud*-Segmenten als solche bezeichnet [Bismuth 1985]. Diese auch *Plurisegmentresektion* genannten anatomiegerechten Operationen stellen durch die gewebesparende Vorgehensweise eine Therapieoption besonders bei benignen Prozessen, kleinen Tumoren und in der Metastasenchirurgie dar. Gleiches gilt für atypische, nicht anatomiegerechte sogenannte *Wedge-* oder *Keilresektionen*, deren Anwendung auch in Form der *Gallenblasenbettlektomie* in der Therapie des Gallenblasenkarzinoms eine Rolle spielt [Priesching 1986]. Diese Formen der Leberteileresektion werden zusammen mit der Unisegmentektomie, der Resektion eines einzelnen *Couineaud*-Segmentes, auch als ‚kleine‘ Leberteileresektionen zusammengefasst [Kawarada et al. 2002].



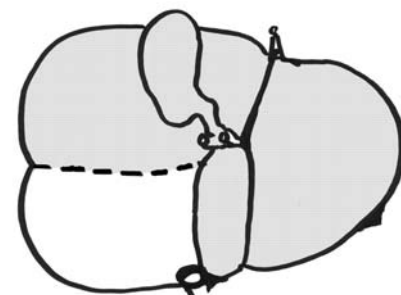
anatomische Hemihepatektomie rechts



anatomische Hemihepatektomie links



Trisegmentektomie rechts



Trisegmentektomie links

Abb. 1.2: Schematische Darstellung der Resektionslinien bei verschiedenen Leberteileresektionen nach [Iwatsuki und Starzl 1988]

1.4 Fragestellung

Verglichen mit anderen Tumoren des hepatobiliären Trakts sind noch relativ wenig Informationen über die durch Leberteileresektion erzielten Therapieerfolge bei Gallenblasenkarzinomen und vor allem bei peripheren CCC in der Literatur zu finden. Aufgrund der niedrigen Inzidenzen und der oft bereits fortgeschrittenen Tumorausdehnung, die keine Resektion mehr zulässt, sind größere Fallzahlen überhaupt nur an den großen Zentren zu beobachten.

Diese Arbeit soll dazu beitragen, die Prognose von chirurgisch therapierbaren Patienten mit CCC und Gallenblasenkarzinomen besser abschätzen zu können.