

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

DISSERTATION

Analyse prognoserelevanter Faktoren in der operativen Therapie
des Klatskin-Tumors - eine Single-Center-Studie

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät

Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Katharina Widlak

aus Berlin

Datum der Promotion: 18.09.2020

Inhaltsverzeichnis

Abstrakt	5
Abstract	7
1. Einleitung	9
1.1 Anatomische Grundlagen und Klassifikation.....	9
1.2 Epidemiologie	11
1.3 Ätiologie und Risikofaktoren	12
1.4 Pathologie und Pathogenese.....	13
1.5 Klinik und Diagnostik.....	14
1.6 Therapie und Überlebensdaten	16
1.7 Prognosefaktoren.....	20
1.8 Fragestellung	20
2. Material und Methoden	21
2.1 Studiendesign und Patientenauswahl.....	21
2.2 Datenerfassung.....	21
2.3 Pathologie	22
2.4 Laborbefunde.....	23
2.5 Überlebensdaten.....	23
2.6 Statistik	23
3. Ergebnisse	25
3.1 Deskriptive Statistik und univariate Überlebensanalyse der erhobenen Parameter	25
3.1.1 Stammdaten.....	25
3.1.1.1 Geschlecht	25
3.1.1.2 Alter am Operationstag	26
3.1.1.3 Tumorklassifikation nach Bismuth-Corlette	27

3.1.2	Präoperative Befunde	28
3.1.2.1	Ikterus.....	28
3.1.2.2	Laborwerte	29
3.1.2.2.1	Alkalische Phosphatase (AP)	29
3.1.2.2.2	Albumin	31
3.1.2.2.3	Bilirubin	32
3.1.2.2.4	Thromboplastinzeit	33
3.1.3	Therapie und Verlauf	35
3.1.3.1	Ausmaß der Leberteilresektion.....	35
3.1.3.2	Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation	36
3.1.3.3	Laborbefunde am ersten postoperativen Tag.....	37
3.1.3.3.1	AP	37
3.1.3.3.2	Bilirubin	39
3.1.3.3.3	Aspartat-Aminotransferase (AST)	40
3.1.3.3.4	Alanin-Aminotransferase (ALT)	42
3.1.3.3.5	Thromboplastinzeit	43
3.1.3.3.6	Leukozyten	44
3.1.4	Pathologie	46
3.1.4.1	Größe des Tumors (in mm)	46
3.1.4.2	Abstand des Tumors zum Resektionsrand (in mm).....	47
3.1.4.3	Ausdehnung des Tumors (T-Stadium)	48
3.1.4.4	Lymphknotenstatus (N-Stadium)	49
3.1.4.5	Fernmetastasen (M-Stadium).....	50
3.1.4.6	Grading.....	51
3.1.4.7	Residualtumorstatus.....	52
3.1.4.8	Hämangiosis carcinomatosa	53
3.1.4.9	Lymphangiosis carcinomatosa	55

3.1.4.10	Perineuralscheideninfiltration	56
3.1.5	Zusammenfassung der Ergebnisse	57
3.2	Multivariate Analyse	59
3.3	Überlebensdaten des Gesamtkollektivs	60
4.	Diskussion	61
5.	Literaturverzeichnis	72
6.	Eidesstattliche Versicherung	83
7.	Lebenslauf	84
8.	Danksagung	85

Abstrakt

Einleitung:

Die ungünstige Prognose des Klatskin-Tumor konnte in den letzten Jahren mithilfe großer Fortschritte in der chirurgischen Therapie deutlich verbessert werden. Das Ziel dieser Arbeit ist die Identifikation prognosebeeinflussender Faktoren, um eine Selektion von Hochrisikopatienten sowie Patienten mit besonders günstiger Prognose zu ermöglichen, um somit eine Basis für eine individualisierte Therapieentscheidung legen zu können.

Material und Methoden:

Im Rahmen einer großen unizentrischen, retrospektiven Studie wurden Patienten identifiziert, die sich im Zeitraum von April 1998 bis Mai 2008 an der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie der Charité am Campus Virchow einer operativen Therapie eines hilären Gallengangskarzinoms unterzogen. Mithilfe einer prospektiv geführten Datenbank wurden insgesamt 194 Patienten herausgefiltert, deren patienten- und therapiebezogene Merkmale, klinische Verläufe sowie histopathologische Parameter erfasst und bezüglich des Einflusses auf die postoperative Überlebenszeit ausgewertet.

Ergebnisse:

Von den 194 Patienten, deren medianes Alter am Operationstag bei 62 Jahren (32-82) lag, wies der größte Teil ein fortgeschrittenes Stadium hinsichtlich der Bismuth-Corlette Klassifikation auf (Stadium IIIa/b: 36,1%; Stadium IV: 42,3%). In den meisten Fällen lag die Größe des Tumors zwischen 1 und 5 mm (82,6%), eine R0 Resektion gelang bei knapp 60% der Patienten.

Die mediane Überlebenszeit der Gesamtkohorte betrug 25,3 Monate (17,5-33,0 Monate), während die 1- und 5-Jahres-Überlebensrate bei 65,2 und 22,9% lag.

Signifikante Einflüsse auf das Überleben (Log-Rank-Test: $p < 0,05$) zeigten sich in der univariaten Analyse bei den folgenden 12 Parametern: Patientenalter, Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation, Tumorgöße, Tumorabstand zum Resektionsrand, T-Stadium,

Lymphknotenstatus, Fernmetastasierung, Grading, Residualtumorstatus, Hämangiosis carcinomatosa, Lymphangiosis carcinomatosa und Perineuralscheideninfiltration

Als unabhängige Prognosefaktoren stellten sich in der multivariaten Analyse das Patientenalter ($p=0,004$), das T-Stadium ($p=0,006$), der Lymphknotenstatus ($p=0,02$) und das Grading ($p=0,002$) heraus.

Schlussfolgerung:

Die Bewertung von Prognosefaktoren für das hiläre Gallengangskarzinom ist in der Literatur häufig widersprüchlich diskutiert worden, so dass klare Prädiktoren weiterhin fehlen und daraus resultierende Scoringsysteme, die bei der Therapieentscheidung der Patienten eine wichtige Rolle spielen könnten, derzeit nicht verfügbar sind.

Anhand dieser in Anbetracht der Seltenheit der Erkrankung sehr großen unizentrischen Patientenkohorte konnten nun eindeutig unabhängige Prognosefaktoren für das hiläre Gallengangskarzinom identifiziert werden. Diese sollten in Zukunft die Basis für die Identifikation von Hochrisikopatienten und Patienten mit günstiger Prognose darstellen und so ggf. durch die Möglichkeit der individualisierten Therapieentscheidung die Gesamtprognose der Patienten mit hilärem Gallengangskarzinom verbessern.

Abstract

Introduction:

The unfavorable prognosis of Klatskin's tumor has been significantly improved in recent years by major advances in surgical therapy. The aim of this work is the identification of prognostic factors to enable both the selection of high-risk patients and patients with a particularly favorable prognosis, thus laying the foundation for an individualized therapy decision.

Methods:

In the framework of a large unicentric, retrospective study, patients were identified who underwent operative therapy for hilar bile duct carcinoma at the Charité University Hospital, Campus Virchow, during the period from April 1998 to May 2008. Using a prospective database, a total of 194 patients were selected, their patient and therapy-related traits, clinical progress, and histopathological parameters were recorded and evaluated regarding their impact on postoperative survival.

Results:

The majority of the 194 patients, whose median age was 62 years (32-82) on the day of surgery, had advanced disease according to Bismuth-Corlette classification (stage IIIa/b: 36.1%; stage IV: 42.3%). In the great majority the size of the tumor was between 1 and 5 mm (82.6%), R0 resection was achieved in almost 60% of the patients.

The median survival of the entire cohort was 25.3 months (17.5-33.0 months) with a 1-year and 5-year survival rate of 65.2% and 22.9%, respectively.

Significant effects on survival (log rank test: $p < 0.05$) were found in the univariate analysis for the following 12 parameters: age, length of stay in the intensive care unit, tumor size, tumor distance to the resection margin, T-stage, lymph node status, distant metastasis, grading, residual tumor status, hemangiosis carcinomatosa, lymphangiosis carcinomatosa and perineural infiltration.

As independent prognostic factors emerged in the multivariate analysis patient's age ($p = 0.004$), T-stage ($p = 0.006$), lymph node status ($p = 0.02$) and grading ($p = 0.002$).

Conclusion:

The evaluation of prognostic factors for hilar bile duct carcinoma has often been controversially discussed, so that clear predictors are still missing. Currently resulting scoring systems, which could play an important role in the treatment decision of patients, are not available.

In consideration of the rarity of this disease, this large, unicentric patient cohort was of high relevance. Based on this large cohort, it was possible to identify clearly independent prognostic factors for hilar bile duct cancer. In the future, these factors should form the basis for the identification of high-risk patients and patients with a favorable prognosis, thus possibly improving the overall prognosis of patients with hilar bile duct cancer through the option of individualized therapy.

1. Einleitung

1.1 Anatomische Grundlagen und Klassifikation

Der Klatskin-Tumor ist ein maligner Tumor der Gallenwege und gehört damit zu den Gallengangskarzinomen, die auch als Cholangiokarzinome bezeichnet werden. Diese werden entsprechend ihrer anatomischen Lage entlang der Gallenwege in intrahepatisch, perihilär und distal extrahepatisch eingeteilt (1).

Der im Bereich der Hepatikusgabel und damit am Leberhilus liegende Klatskin-Tumor wird zu den perihilären Tumoren gezählt, deren anatomische Lage in Abbildung 1 dargestellt ist. Die frühere Einteilung, in der die perihilären und distalen Tumore unter dem Begriff extrahepatische Cholangiokarzinome zusammengefasst wurden, wird heutzutage immer weiter verlassen, da beide Gruppen mittlerweile aufgrund der unterschiedlichen Tumorbiologie und Behandlung als eigenständige Entitäten gelten (2).

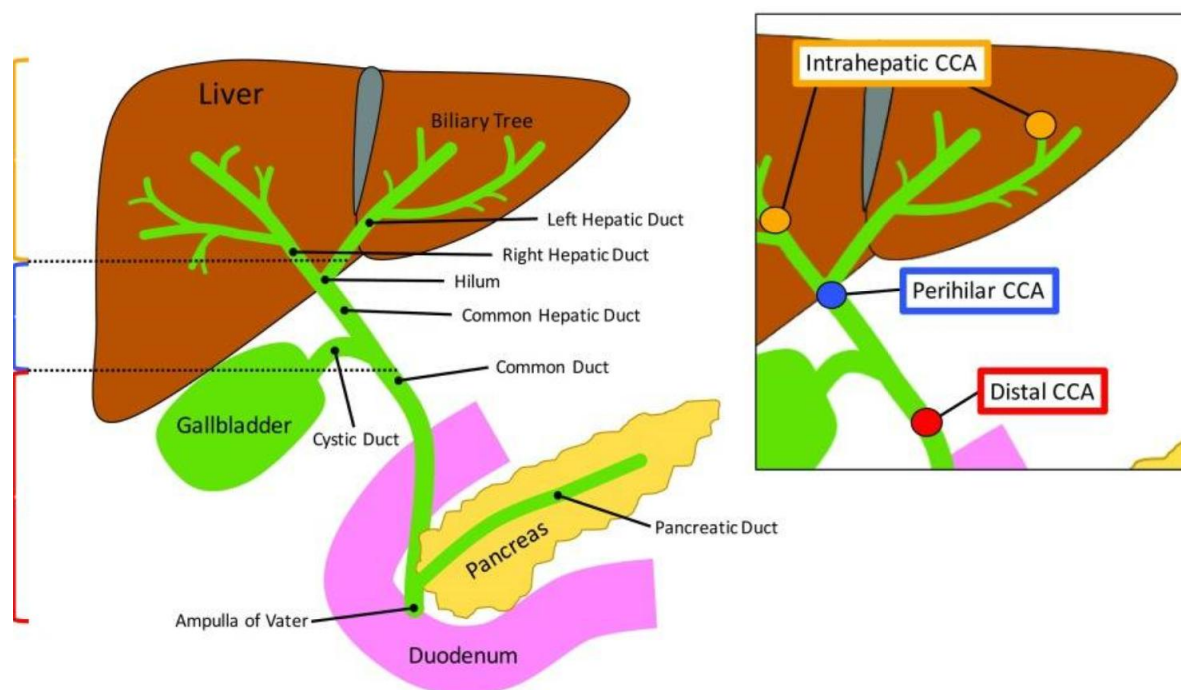


Abbildung 1: Einteilung der Gallengangskarzinome (3)

Die anatomische Grenze zwischen den perihilären und distalen Gallengangskarzinomen bildet die Einmündungsstelle des Ductus cysticus (Cystic Duct), während die sekundäre Aufzweigung der Gallengänge als Grenze zwischen perihilär und intrahepatisch fungiert.

Der auch als zentrales Gallengangskarzinom bezeichnete Tumor verdankt seinen Namen einer Publikation von Gerald Klatskin aus dem Jahre 1965 (4).

Zur Stadieneinteilung der hilären Cholangiokarzinome werden verschiedene Klassifikationssysteme verwendet. Das älteste international etablierte System ist die Klassifikation nach Bismuth-Corlette (5), welche 1975 erstmals publiziert und 17 Jahre später noch einmal modifiziert wurde (6). Diese Einteilung unterscheidet insgesamt 4 Typen (Abbildung 2). Beschränkt sich die Ausdehnung des Tumors auf den Ductus hepaticus communis, liegt Typ I vor, infiltrierte der Tumor zusätzlich die Hepatikusgabel, handelt es sich um Typ II. Typ III ist definiert durch den Befall der Hepatikusgabel sowie des rechten (Typ IIIa) oder des linken Hauptastes (Typ IIIb) bis zur jeweiligen sekundären Hepatikusgabelaufzweigung. Eine Infiltration der Hepatikusgabel sowie beider Hauptäste liegt bei Typ IV vor.

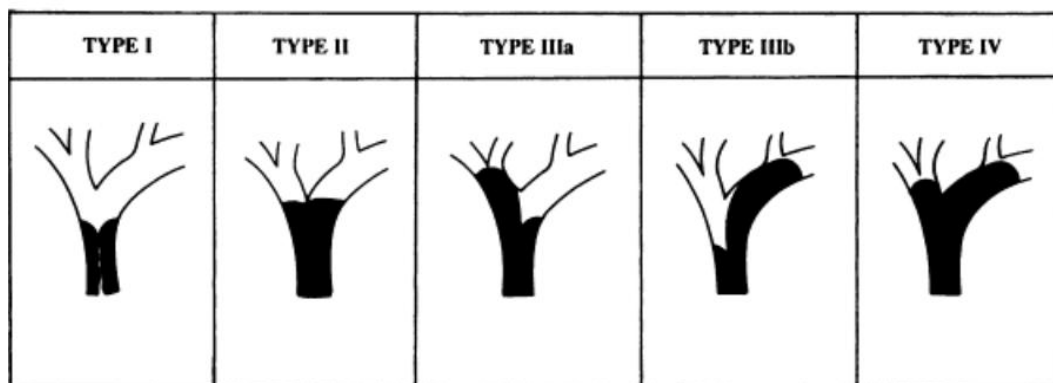


Abbildung 2: Modifizierte Bismuth-Corlette Klassifikation (6)

Diese Einteilung beschränkt sich ausschließlich auf die longitudinale Ausdehnung des Tumors, enthält jedoch keine Aussagen über die Infiltrationstiefe oder das Vorhandensein von Metastasen. Dementsprechend lassen sich keine Rückschlüsse auf die Prognose oder die Therapie ziehen.

Ein weiteres internationales Klassifikationssystem, welches sowohl die Infiltrationstiefe als auch Lymphknoten- und Fernmetastasen berücksichtigt, ist die TNM-Klassifikation der UICC (Union internationale contre le cancer, Union for international cancer control). Die nachfolgende Tabelle stellt die TNM-Klassifikation des perihilären Gallengangskarzinoms gemäß UICC dar, auf deren Grundlage die Stadieneinteilung in Tabelle 2 beruht (7).

Tabelle 1: TNM-Klassifikation des perihilären Cholangiokarzinoms gemäß UICC (7)

T-Primärtumor	
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor auf Gallengang beschränkt mit Ausdehnung bis in die Muscularis propria oder die fibromuskuläre Schicht
T2a	Tumor infiltriert jenseits des Gallenganges in das benachbarte Weichgewebe
T2b	Tumor infiltriert das benachbarte Leberparenchym
T3	Tumor infiltriert unilaterale Äste der V. portae oder die A. hepatica communis
T4	Tumor infiltriert den Hauptast der V. portae oder bilaterale Äste; oder die A. hepatica communis oder Äste der 2.Ordnung bilateral; oder unilaterale Äste 2.Ordnung des Gallenganges mit Infiltration von kontralateralen Ästen der V. portae der A. hepatica communis

N - Regionäre Lymphknoten	
NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Regionäre Lymphknotenmetastasen in Lymphknoten des Ductus cysticus, des Ductus choledochus, entlang der A. hepatica communis und der V. portae

M – Fernmetastasen	
M0	keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

Tabelle 2: Stadieneinteilung (perihiläre extrahepatische Gallengänge), UICC (7)

Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium I	T1	N0	M0
Stadium II	T2a, T2b	N0	M0
Stadium IIIA	T3	N0	M0
Stadium IIIB	T1, T2, T3	N0, N1	M0
Stadium IVA	T4	jedes N	M0
Stadium IVB	jedes T	jedes N	M1

1.2 Epidemiologie

Im Jahre 2014 lag in Deutschland nach Schätzungen des Robert Koch Institutes die Zahl der Krebsneuerkrankungen bei den männlichen Personen bei 249.160, bei den weiblichen Personen bei 226.960. Die Karzinome der Gallenblase und der Gallenwege haben daran einen Anteil von 1,0% bei den Männern (2380) und 1,3% bei den Frauen (2990). Die Anzahl der krebsbedingten Sterbefälle betrug im gleichen Jahr 121.331 bei den Männern und 101.641 bei den Frauen. Die Karzinome der Gallenblase und der

Gallenwege belegen mit 1544 (1,3%) tumorbedingten Sterbefällen damit Platz 16 bei den Männern und mit 2199 (2,2%) Sterbefällen Platz 12 bei den Frauen (8).

Weltweit haben die Cholangiokarzinome einen Anteil von knapp 3% aller gastrointestinalen Tumore und stellen die zweithäufigste maligne Lebererkrankung nach dem hepatozellulären Karzinom dar (9). Der häufigste Gallengangstumor ist mit 50-67% der Klatskin-Tumor. Das distal extrahepatische Karzinom liegt mit 27-42% an zweiter Stelle, während die intrahepatischen Tumore mit 6-8% am seltensten vorkommen (10, 11). Das typische Alter bei der Präsentation eines Cholangiokarzinoms ist das siebte Lebensjahrzehnt (9-11).

Die Inzidenzraten der Cholangiokarzinome variieren weltweit sehr deutlich, was vermutlich in den Unterschieden der lokalen Risikofaktoren als auch in der Genetik begründet ist. Insgesamt lässt sich festhalten, dass die Inzidenz dieser seltenen Karzinome weltweit in den letzten drei Jahrzehnten angestiegen ist (12-14). In Europa liegt sie bei 2 bis 3 Fällen/100.000 Einwohner (15).

1.3 Ätiologie und Risikofaktoren

Der Entstehung von Gallenganskarzinomen liegt eine sog. Dysplasie-Karzinom-Sequenz zugrunde, die vermutlich durch eine Kombination aus chronischer Entzündung des Gallenganges und rezidivierenden Cholestaseereignissen ausgelöst wird (14, 16). Zu den Risikofaktoren zählen somit sowohl die entzündlich-stenosierenden Erkrankungen wie die primär sklerosierende Cholangitis (PSC), als auch die Anlagestörungen der Gallenwege (13).

Die PSC ist eine progrediente Gallenwegserkrankung, die zu einer obliterierenden Fibrose der Gallengänge führen kann. Sie ist in ca. 70 bis 100% mit einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung, insbesondere der Colitis ulcerosa, assoziiert (17) und führt bei 10 – 20% aller Patienten zu einem Gallenganskarzinom (18). Eine weitere entzündliche Erkrankung, die besonders im asiatischen Raum mit der Entwicklung eines Cholangiokarzinoms in Verbindung gebracht wird, ist die Infektionen mit dem Leberegel *Opisthorchis viverrini* (19).

Gallengangszysten, abnormale Mündungen der Gallenwege oder das Caroli-Syndrom, welches durch zystische Erweiterungen der intrahepatischen Gallengänge definiert ist,

sind Beispiele für etablierte Risikofaktoren, die zur Gruppe der Anlagestörungen der Gallenwege gezählt werden (13, 14, 16, 17, 20, 21).

Daneben gibt es weitere potentielle Faktoren, bei denen sich Hinweise auf einen Zusammenhang bezüglich der Entwicklung eines Gallengangskarzinoms zeigten. Hierzu gehören Adipositas, Leberzirrhose sowie Hepatitis B und C (13, 20).

1.4 Pathologie und Pathogenese

Cholangiokarzinome entstehen durch maligne Transformation der Epithelzellen der Gallengänge (22). Chronische Entzündungen der Gallenwege und rezidivierende Cholestasen führen u.a. zur erhöhten Produktion von Zytokinen, die wiederum für die Auslösung verschiedener intrazellulärer Signalkaskaden verantwortlich sind und letztendlich zur Schädigung der DNA führen können (14, 23). Entstehende Mutationen betreffen zum Beispiel Tumorsuppressorgene, die ihre Fähigkeit, das Zellwachstum zu regulieren, durch die Mutation verlieren, oder Mismatchreparaturgene, die aufgrund der Mutation ihre Funktion, beschädigte DNA zu reparieren und das Zellwachstum adäquat zu steuern, nicht mehr wahrnehmen können. Die Folge sind Epitheldysplasien und Karzinomentstehung (24). Die Zeitdauer vom Auftreten einer Dysplasie bis zur Entwicklung eines manifesten Karzinoms wird auf 15 Jahre geschätzt (25).

Makroskopisch werden die Gallengangskarzinome in nodulär, sklerosierend und papillär eingeteilt (26), wobei die papillären Karzinome die höchsten Überlebensraten aufweisen (27).

Histologisch handelt es sich bei den extrahepatischen Gallengangskarzinomen überwiegend um Adenokarzinome. Selteneren Formen stellen das Plattenepithelkarzinom, das adenosquamöse Karzinom und das Siegelringkarzinom dar (16).

Bezüglich des Tumorwachstums unterscheidet man einen häufiger vorkommenden diffus infiltrierenden Typ von einem polypösen Typ, wobei auch eine Kombination aus beiden möglich ist (17).

Charakteristisch für die Karzinome ist aufgrund der spärlichen Muskelschicht ein frühzeitiger Einbruch in das Bindegewebe des Ligamentum hepatoduodenale. Entlang der Gangstrukturen wachsen die Tumore in die Leber ein, so dass bereits bei

makroskopisch kleinen Tumoren in mehr als 50% der Fälle eine Infiltration der Leber vorliegt (22).

Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung weisen etwa 50% der Patienten regionäre Lymphknotenmetastasen auf (28-30). Eine Perineuralscheideninfiltration liegt bei >80% vor (17). Hämatogene Fernmetastasen in Leber, Lunge oder Peritoneum sind dagegen relativ selten (31).

1.5 Klinik und Diagnostik

Die klinische Präsentation ist abhängig von der Lage und Größe des Tumors. Das mit Abstand häufigste Symptom bei Patienten mit einem Klatskin-Tumor ist der Ikterus, welcher häufig mit Pruritus, entfärbtem Stuhl und dunklem Urin einhergeht und sich durch den tumorbedingten Stau der Galle erklären lässt (11, 32-36). Weitere wesentlich seltenere Symptome sind Müdigkeit, Gewichtsverlust, Übelkeit und Erbrechen. Zeichen einer Cholangitis wie Fieber und abdominale Schmerzen treten nur in ca. 10% der Fälle auf (11, 37, 38).

Die genannten Krankheitszeichen stellen jedoch keine Frühsymptome dar, so dass sich die Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose häufig in einem fortgeschrittenen Tumorstadium befinden (1, 17, 39).

Zu den Zielen der präoperativen Diagnostik gehören die Darstellung der betroffenen Anteile des Gallengangsystems zur Erfassung der genauen Lokalisation des Tumors, die Einschätzung der Dignität und Resektabilität der Neoplasie sowie der Nachweis oder Ausschluss von Fernmetastasen bei malignen Tumoren (31).

Nach ausführlicher Anamnese mit Konzentration auf die oben genannten Symptome schließt sich die körperliche Untersuchung an, bei der eine schmerzlose palpable Gallenblase (Courvoisier-Zeichen) oder Zeichen der portalen Hypertension wie bspw. das Vorhandensein von Aszites oder pathologischen Umgehungskreisläufen, auffallen können (15).

Labordiagnostisch führt der durch den Tumor bedingte Ikterus typischerweise zu einem unspezifischen Anstieg des Serum-Bilirubins sowie der Leberenzyme alkalische Phosphatase und γ -Glutamyltransferase. Eine Erhöhung der Transaminasen (Aspartat-Aminotransferase und Alanin-Aminotransferase) ist in diesem Zusammenhang ebenfalls

nicht ungewöhnlich (12). In Verbindung mit anderen diagnostischen Verfahren kann die zusätzliche Bestimmung von Tumormarkern hilfreich sein, wobei das Carbohydrate-Antigen (CA) 19-9 und das carcinoembryonale Antigen (CEA) die am häufigsten verwendeten sind. Ihre diagnostische Aussagekraft ist jedoch gering, da erhöhte Werte auch durch Cholangitiden oder Cholestasen benignen Ursache bedingt sein können (40).

Nach auffälligen Befunden erfolgt in der Regel eine nichtinvasive bildgebende Diagnostik, zu der der transabdominelle Ultraschall, die Computertomographie (CT) und die Magnetresonanztomographie (MRT) gehören.

Aufgrund der leichten Zugänglichkeit und der geringen Kosten ist der transabdominelle Ultraschall meist das erste zur Anwendung kommende radiologische Verfahren (41). Bei Patienten mit zentralem Gallengangstumor zeigt sich häufig eine Erweiterung der intrahepatischen Gallengänge (42). Die Sonografie dient hauptsächlich dem Ausschluss anderer für die erhöhten Cholestaseparameter infrage kommender Ursachen, wie zum Beispiel Choledocholithiasis (43). Aufgrund der unzureichenden Reproduzierbarkeit und Befundpräsentation kommen in der Regel anschließend Schichtverfahren wie die CT oder die MRT zum Einsatz (31).

Die MRT mit Magnetresonanztomocholangiographie (MRCP) ermöglicht eine dreidimensionale Darstellung des Gallengangsystems (44), während zur Beurteilung der lokalen Tumorausdehnung, der Gefäßinfiltration und der Fernmetastasierung die Mehrphasen-CT geeignet ist, die ebenfalls Anwendung in der Größenbestimmung verbliebener Leberanteile nach einer Resektion findet (15).

Ein weiteres sich in der Diagnostik des Gallengangkarzinoms etabliertes Verfahren ist die ERCP (endoskopisch retrograde Cholangiographie), die sowohl für diagnostische als auch für therapeutische Optionen genutzt werden kann. Dementsprechend kommt die ERCP bei der Gewinnung von Gewebe zur Sicherung der Diagnose, der endoskopischen Behandlung einer Cholangitis oder der Behebung einer Gallengangsobstruktion mittels Stentimplantation zum Einsatz (24). Aufgrund der Invasivität und der für die Untersuchung notwendigen Kontrastmittelgabe ist dieses Verfahren allerdings mit zahlreichen Komplikationen wie Duodenalperforation, Blutungen, Cholangitis oder die post-ERCP-Pankreatitis verbunden (45).

Bildgebende Verfahren in der Nuklearmedizin wie bspw. die FDG-PET (2-Fluor-2-desoxy-D-glucose-Positronenemissionstomographie) finden ebenfalls Anwendung in

der Diagnostik hilärer Gallengangskarzinome. Ihr Einsatz ist jedoch umstritten, so dass weitere Studien notwendig sind, um den klinischen Nutzen dieser Schnittbildverfahren zu evaluieren (41).

1.6 Therapie und Überlebensdaten

Bezüglich der Behandlung der zentralen Gallengangskarzinome unterscheidet man zwischen einem kurativen und einem palliativen Therapieansatz.

Die einzige potentiell kurative Behandlungsmöglichkeit, mit der eine Chance auf Heilung und Langzeitüberleben besteht, ist die vollständige chirurgische Entfernung der Klatskin-Tumore mit histologisch gesicherten negativen Resektionsrändern (R0-Resektion) (46-49). Eine chirurgische Tumorresektion mit kurativer Intention, die meist mit einer ausgedehnten Leberresektion einhergeht, ist bei 56-73% der Patienten möglich (50-56).

Die Ausweitung der Operationsverfahren und die damit verbundene Erhöhung der R0-Resektionsrate auf Werte zwischen 58,0 und 77,3% (30, 51-54, 56-63) führen zur deutlichen Verbesserung der Prognose selbst bei fortgeschrittenen Tumoren. Während die 5-Jahres-Überlebensrate bei den R0-Resektionen zwischen 25 und 52% liegt (50-53, 56-59, 61, 62, 64-66), weisen Überlebensdaten nach R1-Resektionen Werte zwischen 5,8 und 26% auf (50, 51, 57-59, 65). Die mediane Überlebenszeit der Patienten nach R0-Resektionen beträgt zwischen 27 und 65 Monaten (30, 50, 51, 57, 58, 62), Patienten nach R1-Resektionen weisen mit Werten zwischen 16 und 28 Monaten deutlich kürzere Überlebenszeiten auf (30, 50, 51, 57, 58).

Trotz umfangreicher Resektionen kann es zur Entstehung von Tumorrezidiven kommen, wobei diese vor allem in der Leber, in den Lymphknoten oder im Peritoneum auftreten (67).

Für die Bewertung der Resektabilität eines Klatskin-Tumors spielt u.a. die intrahepatische Tumorausdehnung, das Restvolumen des verbleibenden Leberlappens und die Infiltration der benachbarten Gefäßstrukturen wie Pfortader und Leberarterie eine entscheidende Rolle (15, 49). Die Beurteilung dieser Faktoren anhand bildgebender Verfahren ist jedoch schwierig, weshalb bei allgemeiner Operationsfähigkeit und Ausschluss von Kontraindikationen, wie das Vorhandensein

einer fortgeschrittenen Lebererkrankung, insbesondere der PSC, Fernmetastasen und maligner Aszites, eine chirurgische Exploration indiziert ist (46).

Zur Erhöhung der funktionellen Resektabilitätsrate und zur Senkung der postoperativen Morbidität und Mortalität ist eine adäquate präoperative Konditionierung der Restleber besonders bei ausgedehnten Resektionen von entscheidender Bedeutung (68). Hierzu gehört die Therapie einer bestehenden Cholestase, die Dekompression betroffener Gallengänge bei Hyperbilirubinämie durch endoskopische Stenteinlage oder perkutane Drainage und die präoperative Embolisation des zu entfernenden Leberanteils mit dem Ziel der Hypertrophie der verbleibenden Leber. Diese kann sowohl arteriell als auch portalvenös durchgeführt werden und ist bei einem errechneten Restlebervolumen unter 350-400ml bzw. unter 40% des Gesamtlebergewebes indiziert (49). Bezüglich einer Hypertrophieinduktion der linken Seite vor erweiterten Hemihepatektomien rechts zeigte sich eine Überlegenheit der portalvenösen gegenüber einer arteriellen Embolisation (69).

Das Ausmaß einer Resektion ist einerseits von der onkologischen Radikalität, andererseits von der Tumorausdehnung im Gallengang und einer möglichen Infiltration der Gefäße abhängig, wobei ein Gefäßbefall eine Atrophie des entsprechenden Leberlappens zur Folge haben kann (46).

Um sowohl eine vollständige Entfernung des Tumors zu erreichen als auch einen ausreichenden Sicherheitsabstand zu erzielen, sind aufgrund der bereits zum Zeitpunkt der Diagnosestellung häufig vorliegenden Infiltration der Leber meist ausgedehnte Leberresektionen notwendig (28). Die mit Abstand am häufigsten durchgeführten Operationen, die sich mittlerweile als Standardverfahren in der kurativen Therapie etabliert haben, sind daher die erweiterten Hemihepatektomien mit extrahepatischer Gallengangsresektion und Lymphadenektomie (53, 57, 58, 65, 70). Zudem wird grundsätzlich eine Resektion des Lobus caudatus (Lebersegment 1) empfohlen, da sich hierdurch eine Reduktion der lokalen Rezidive sowie eine Erhöhung der Überlebensraten zeigte (71-73). Das onkologisch radikalste Resektionsverfahren, das gegenüber den herkömmlichen erweiterten Hemihepatektomien einen Überlebensvorteil aufwies, ist die Trisektorektomie rechts en bloc mit Pfortadergabelresektion (hiläre En-bloc-Resektion), bei der die extrahepatischen Gallengänge en bloc mit der Pfortadergabel, der rechten Leberarterie und der Lebersegmente 1 und 4 bis 8 reseziert werden (Abbildung 3) (64).

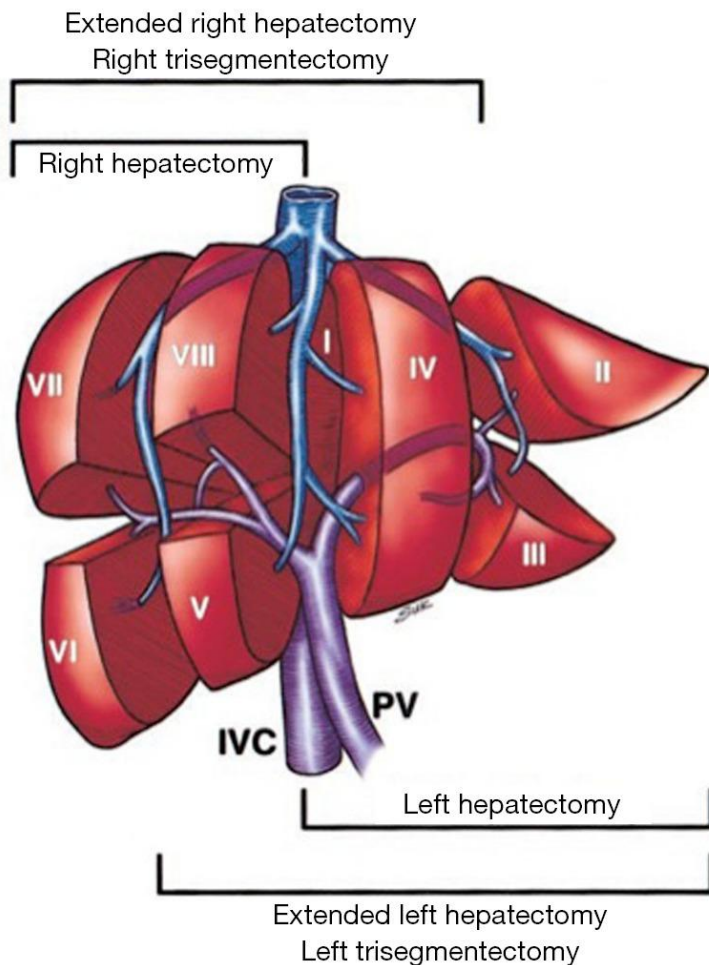


Abbildung 3: Segmenteinteilung der Leber (74)

Eine Hemihepatektomie rechts (Right hepatectomy) ist eine anatomische Resektion der rechten Leberhälfte und damit der Segmente V, VI, VII und VIII, während eine Resektion der Segmente II, III und IV als Hemihepatektomie links (Left hepatectomy) bezeichnet wird.

Das Ausmaß einer Trisektorektomie rechts (Right trisegmentectomy) umfasst eine Hemihepatektomie rechts mit zusätzlicher Entfernung des Segments IV (IVa und IVb), eine Trisektorektomie links (Left trisegmentectomy) umfasst die Entfernung der Segmente II, III, IV, V und VIII.

Ist eine kurative Resektion der Klatskin-Tumore nicht möglich, führte bei ausgewählten Patienten in einigen Studien ein Therapiekonzept aus neoadjuvanter Radiochemotherapie mit anschließender Lebertransplantation zu bemerkenswerten Langzeitergebnissen (75-77). Hierbei muss jedoch bedacht werden, dass sich die Ergebnisse dieser Studien nicht allgemein auf Patienten mit einem nicht kurativ resezierbaren hilären Gallengangskarzinom beziehen, sondern nur auf ein entsprechend der Einschlusskriterien hoch selektiertes Patientenkollektiv (40).

Kommt eine Resektion des Tumors nicht in Betracht, ist die Indikation für eine palliative Therapie gegeben (47, 78).

Um das primäre Ziel, die Verbesserung der allgemeinen Lebensqualität, zu erreichen, stehen mehrere Möglichkeiten zur Verfügung. Eine Therapieoption ist die Reduktion einer bestehenden Cholestase durch eine endoskopische, perkutane oder intraoperative Stentimplantation zur Linderung des durch den Gallestau auftretenden Pruritus und der Cholangitis (48, 79). Das mediane Überleben beträgt nach alleiniger palliativer Drainage 4 bis 10 Monate (49).

Zu den weiteren Behandlungsmöglichkeiten gehören die photodynamische Therapie, die intraluminale Brachytherapie, die externe Bestrahlung und die systemische Chemotherapie (47).

Das Prinzip der photodynamischen Therapie beruht auf der Einführung einer lichtaktivierbaren Substanz (Photosensibilisator) in den Tumor, der anschließend mit Licht bestimmter Wellenlänge bestrahlt wird. Die daraufhin im Photosensibilisator entstehenden photochemischen Reaktionen führen zur Entstehung von zytotoxischen Substanzen wie reaktiven Sauerstoffspezies, die eine Schädigung des Tumors herbeiführen. Mehrere Studien konnten zeigen, dass diese Therapie bei Patienten mit nicht resektablem Klatskin-Tumor sowohl zu einer Reduktion der Cholestase und der damit verbundenen Erhöhung der Lebensqualität sowie zu einer Verbesserung der Überlebensrate führt (80-84).

Der klinische Nutzen der intraluminalen Brachytherapie ist umstritten. Ein Vergleich zwischen dem Nutzen einer externen Strahlentherapie mit und ohne zusätzliche intraluminale Brachytherapie kam zu dem Ergebnis, dass die kombinierte Strahlentherapie keine zusätzlichen Überlebensvorteile bietet (85).

Zu einem geringen Überlebensvorteil mit einem medianen Überleben von 11,7 Monaten führt die palliative Chemotherapie mit Cisplatin und Gemcitabin (86).

Abschließend lässt sich festhalten, dass die Datenlage für die Wirksamkeit und den Nutzen von neoadjuvanten, adjuvanten und palliativen Therapien nicht eindeutig ist, so dass bisher keine standardisierten Therapien etabliert werden konnten.

1.7 Prognosefaktoren

Eines der wichtigsten prognostischen Faktoren mit entscheidendem Einfluss auf das Langzeitüberleben ist die komplette Entfernung des Tumors mit histologisch gesicherten negativen Resektionsrändern (R0-Resektion) (11, 47-49, 54, 87-89).

Neben dem R-Status gilt ist das Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen als weiterer wichtiger Indikator, der die Überlebensrate maßgeblich beeinflusst (11, 57, 59, 87, 88). Es gibt Hinweise darauf, dass auch die Anzahl der resezierten Lymphknoten eine prognostische Rolle spielt. Erhöhte Überlebensraten wurden gefunden, wenn mindestens 7 regionäre Lymphknoten entfernt wurden und diese tumorfrei waren (90).

Weitere Prognosefaktoren sind das UICC-Stadium (87) sowie der Grad der Differenzierung des Tumors, wobei gut differenzierte Tumore eine günstigere Prognose zeigen (87, 89).

Der Einsatz einer bisher umstrittenen adjuvanten Chemotherapie mit Gemcitabin scheint sich ebenfalls günstig auf das Überleben auszuwirken (54, 87).

Als negativer Prognosefaktor wurde ein erhöhtes CRP beschrieben (91).

1.8 Fragestellung

Zentrale Gallengangskarzinome sind seltene Malignome mit schlechter Prognose, deren Behandlung aufgrund der anatomischen Komplexität interdisziplinär erfolgen sollte. Die einzige Möglichkeit mit einer Chance auf Langzeitüberleben ist die vollständige Tumorresektion.

Neben der Art der Therapie werden viele weitere Faktoren in der Fachliteratur diskutiert, die im signifikanten Zusammenhang mit dem Überleben stehen sollen. Zahlreiche Studien wurden hierzu durchgeführt, die jedoch zu unterschiedlichen Ergebnissen kamen. Die vorliegende Arbeit hat daher das Ziel, valide Prognosefaktoren nach chirurgischer Therapie anhand eines großen Patientenkollektivs bezüglich des Überlebens zu identifizieren, die in zukünftigen prospektiven Studien in der Therapieplanung berücksichtigt werden können.

Hierfür wurden Patienten mit einem zentralen Gallengangskarzinom, deren Tumor in der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie operativ entfernt wurde, retrospektiv erfasst und hinsichtlich verschiedener klinischer und histopathologischer Parameter analysiert.

2. Material und Methoden

2.1 Studiendesign und Patientenauswahl

In der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Studie, deren Grundlage eine Datenbank der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie der Charité Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow-Klinikum bildet, in der alle Operationen an Leber, Gallenblase und Gallengängen erfasst werden. Durch gezieltes Abfragen wurden Patienten herausgefiltert, die aufgrund eines hilären Gallengangskarzinoms zwischen April 1998 und Mai 2008 in der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie in kurativer Absicht operiert wurden und ihr Einverständnis für die Teilnahme an der Studie gaben. Patienten mit inoperablen Tumoren, palliativen chirurgischen Maßnahmen wie zum Beispiel das Herstellen einer biliodigestiven Anastomose zur Behebung der Gallenabflussstörungen, reine Probelaparotomien sowie Patienten mit präoperativ festgestellten Fernmetastasen wurden nicht berücksichtigt.

Insgesamt erfüllten 194 Patienten die Einschlusskriterien. Die Überprüfung der Diagnose erfolgte mittels histopathologischem Befund.

2.2 Datenerfassung

Als Informationsquelle für die Datenerfassung der nach den o.g. Kriterien in Frage kommenden Patienten diente sowohl die Patientenakte als auch das Programm Medvision. Anhand eines Fragenkataloges (Tabelle 3) wurden Informationen über Stammdaten, präoperative Befunde, Therapien, postoperative Verläufe und Tumorpathologien aus verfügbaren Dokumenten wie Arztbriefen (Entlassungsberichte, Verlegungsberichte), Laborbefunden, Operationsberichten, radiologischen Berichten, Anästhesieprotokollen und Histologieberichten strukturiert erfasst und in die Access-Datenbank eingetragen.

Um Informationen über das postoperative Überleben zu bekommen, wurde der Hausarzt telefonisch kontaktiert oder direkt mit dem Patienten Kontakt aufgenommen.

Tabelle 3: Fragenkatalog

Stammdaten	
Patient	Name, Vorname, Geschlecht, Geburtsdatum, Alter am Tage der OP, Todesdatum, Datum Lebenszeichen
tumorspezifische Daten	Lokalisation des Tumors (Klassifikation nach Bismuth-Corlette: I, II, IIIa, IIIb, IV)
Präoperative Befunde	
klinische Symptomatik	Ikterus
Präoperative Laborparameter	Alkalische Phosphatase, Albumin, Bilirubin, Thromboplastinzeit
Therapie und Verlauf	
Operation	OP-Datum, Ausmaß der Resektion (Majorresektion/ Minorresektion)
Intensivstation	Aufenthaltsdauer
postoperative Laborparameter	Alkalische Phosphatase, Bilirubin, AST, ALT, Thromboplastinzeit, Leukozyten
Tumorbezogene Merkmale	
Pathologie	Größe des Tumors, Abstand des Tumors zum Resektionsrand, TNM-Formel (Ausdehnung des Tumors: T1/ T2/ T3/ T4; Lymphknotenstatus: N0/ N1, Fernmetastasen: M0/ M1), Grading (G1/ G2/ G3), Residualtumorstatus (R0/ R1), Hämangiosis carcinomatosa (V0/ V1), Lymphangiosis carcinomatosa (L0/ L1), Perineuralscheideninfiltration

2.3 Pathologie

Das Einschlusskriterium, die Durchführung der Resektion des Klatskin-Tumors in kurativer Absicht, bedeutet, das Ziel der Operation ist die vollständige makroskopische und mikroskopische Entfernung des Tumors (R0-Resektion). Wenn dieses Ziel nicht erreicht werden konnte, weil entweder die Schnittränder durch postoperative histologische Untersuchungen nicht als tumorfrei deklariert werden konnten, oder die Komplettresektion aufgrund der intraoperativ festgestellten Tumorgröße- und Lokalisation nicht möglich war, liegt eine R1-Resektion vor.

Der Residualtumorstatus sowie weitere tumorbezogene Merkmale stammen aus pathologischen Berichten.

Sowohl die Schnellschnitte als auch die makroskopischen und mikroskopischen Untersuchungen der Operationspräparate wurden im Institut für Pathologie der Charité Universitätsmedizin Berlin durchgeführt.

2.4 Laborbefunde

Für die Auswertung der Laborwerte wurden die Patienten in 3 Gruppen eingeteilt. Die Laborwerte von Gruppe 1 stellen den Referenzbereich des jeweiligen Parameters dar, Gruppe 2 enthält Patienten, deren Laborwerte sich innerhalb des doppelten Referenzbereiches befanden, während in Gruppe 3 Patienten eingeteilt wurden, deren Laborwerte außerhalb des doppelten Referenzbereiches lagen.

Die Definitionen der Referenzbereiche aller in dieser Arbeit ausgewerteten Laborwerte entsprechen denen des Labor Berlins.

Ein präoperativer Ikterus wurde definiert als Bilirubinkonzentration von $\geq 2\text{mg/dl}$ am Aufnahmetag.

2.5 Überlebensdaten

Die postoperative Überlebenszeit ist die Zeitspanne zwischen dem Tag der Operation und dem Todesdatum bzw. dem Tag des letzten Lebenszeichens.

2.6 Statistik

Die statistische Analyse der Daten erfolgte mit der Software IBM SPSS Statistics Version 23.

Zunächst wurden die einzelnen Parameter quantitativ ausgewertet. Hierbei ist zu bemerken, dass sich die relativen Häufigkeiten nur auf die wirklich vorhandenen Daten und nicht auf das gesamte Patientenkollektiv beziehen.

In der sich anschließenden univariaten Analyse, die zur Identifizierung potentieller Prognosefaktoren diente, wurde mit Hilfe der Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier die mediane Überlebenszeit ermittelt, wobei die Prüfung auf statistische Signifikanz mittels

Log-Rank-Test erfolgte. Liegt hierbei der p-Wert unter 0,05 ($p < 0,05$), gilt das Ergebnis als statistisch signifikant. Die Erstellung der Überlebenskurven erfolgte ebenfalls anhand der Kaplan-Meier-Methode.

Insgesamt wurden folgende Variablen untersucht: Geschlecht, Patientenalter, Stadieneinteilung, Ikterus, Alkalische Phosphatase präoperativ, Albumin präoperativ, Bilirubin präoperativ, Thromboplastinzeit präoperativ, Resektionsausmaß, Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation, Alkalische Phosphatase postoperativ, Bilirubin postoperativ, AST postoperativ, ALT postoperativ, Thromboplastinzeit postoperativ, Leukozyten postoperativ, Größe des Tumors, Abstand des Tumors zum Resektionsrand, Ausdehnung des Tumors (T-Stadium), Lymphknotenstatus (N-Stadium), Fernmetastasen (M-Stadium), Grading, Residualtumorstatus, Hämangiosis carcinomatosa, Lymphangiosis carcinomatosa und Perineuralscheideninfiltration.

Eine multivariate Analyse, die der Ermittlung unabhängiger Prognosefaktoren dient, wurde anschließend mittels Cox-Regressions-Modell mit allen Variablen durchgeführt, deren Signifikanz $p < 0,05$ betrug. Das Signifikanzniveau entspricht dem der univariaten Analyse.

3. Ergebnisse

3.1 Deskriptive Statistik und univariate Überlebensanalyse der erhobenen Parameter

3.1.1 Stammdaten

3.1.1.1 Geschlecht

Von den insgesamt 194 Patienten waren 40,7% (79/194) weiblich und 59,3% (115/194) männlich. Abbildung 4 zeigt die Kaplan-Meier Überlebenskurven beider Geschlechter.

Die mediane Überlebenszeit der männlichen Patienten von 25,3 Monaten (14,2-36,3 Monate) unterschied sich nur geringfügig von der der weiblichen Patienten, die eine mediane Überlebenszeit von 24,4 Monaten (13,8-35,0 Monate) aufwiesen.

Die univariate Analyse zeigte, dass das Geschlecht in keinem signifikanten Zusammenhang mit der Überlebenszeit stand ($p=0,657$).

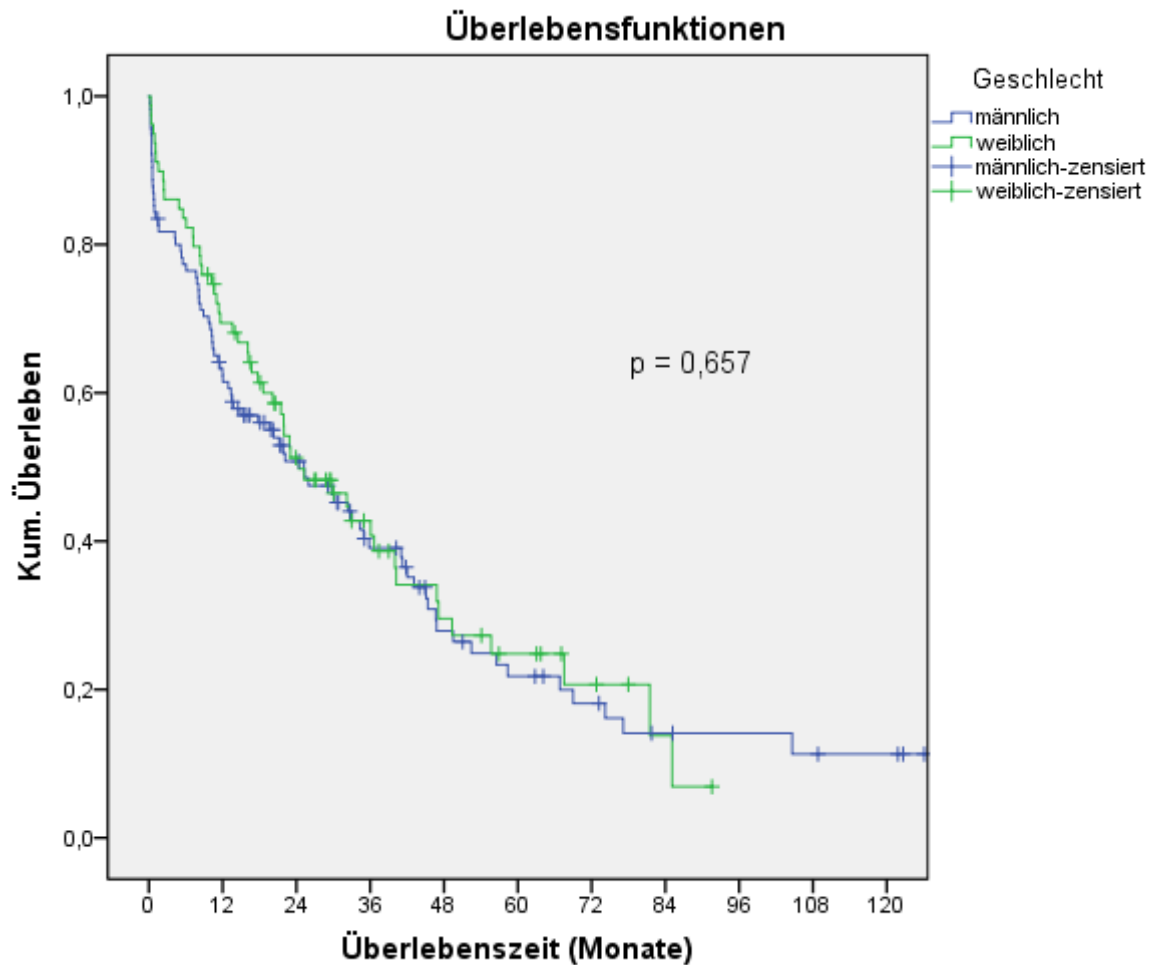


Abbildung 4: Überlebensraten nach Kaplan-Meier in Bezug auf das Geschlecht

3.1.1.2 Alter am Operationstag

Am Operationstag betrug das mediane Alter der Patienten 62 Jahre, wobei der jüngste Patient 32 Jahre und der älteste Patient 82 Jahre alt war. Für die Auswertung wurden die Patienten in 2 Gruppen eingeteilt. 67,5% (131/194) der Patienten waren am Operationstag nicht älter als 65 Jahre, 32,5% (63/194) waren 66 Jahre und älter. Der Zusammenhang zwischen dem Alter des Patienten und dem postoperativen Überleben ist in Abbildung 5 dargestellt.

Patienten bis einschließlich 65 Jahre hatten mit 29,9 Monaten (20,2-39,6 Monate) eine signifikant höhere Überlebenswahrscheinlichkeit als Patienten, die älter als 65 Jahre sind ($p=0,025$). Diese erreichten eine mediane Überlebenszeit von 16,1 Monaten (3,9-28,3 Monate).

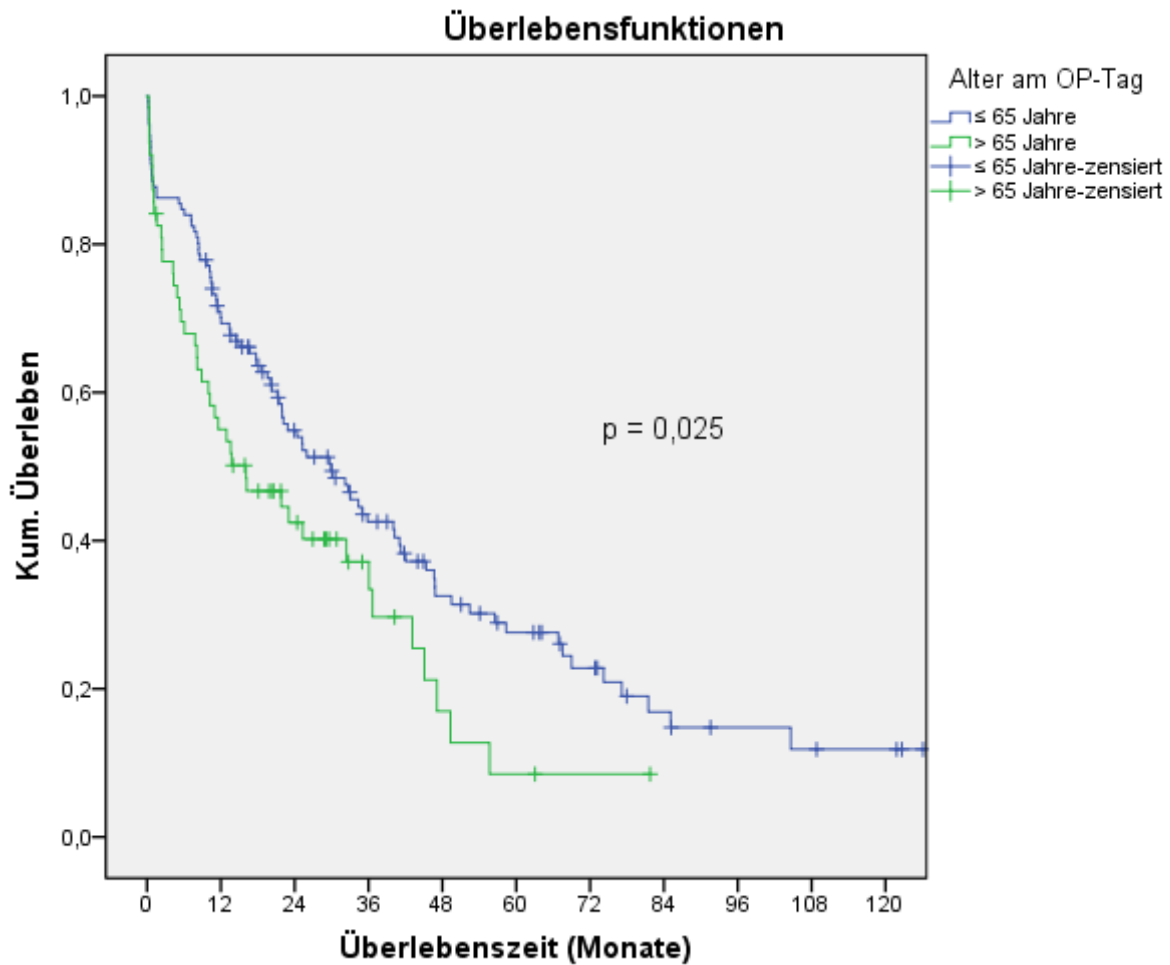


Abbildung 5: Überlebensraten nach Kaplan-Meier in Bezug auf das Patientenalter

3.1.1.3 Tumorklassifikation nach Bismuth-Corlette

Bei 12 Patienten (6,2%) lag ein Tumor vom Typ I vor, während es sich bei 30 Patienten (15,5%) um einen Tumor vom Typ II und bei 34 Patienten (17,5%) um einen Tumor vom Typ IIIa handelte. Der Typ IIIb wurde bei 36 Patienten (18,5%) diagnostiziert, 82 Patienten (42,3%) wiesen einen Tumor vom Typ IV auf. Abbildung 6 zeigt die Kaplan-Meier Überlebenskurven in Abhängigkeit von der Tumorklassifikation.

Laut univariater Analyse beeinflusst die Klassifikation des Tumors das postoperative Überleben nicht signifikant ($p=0,557$).

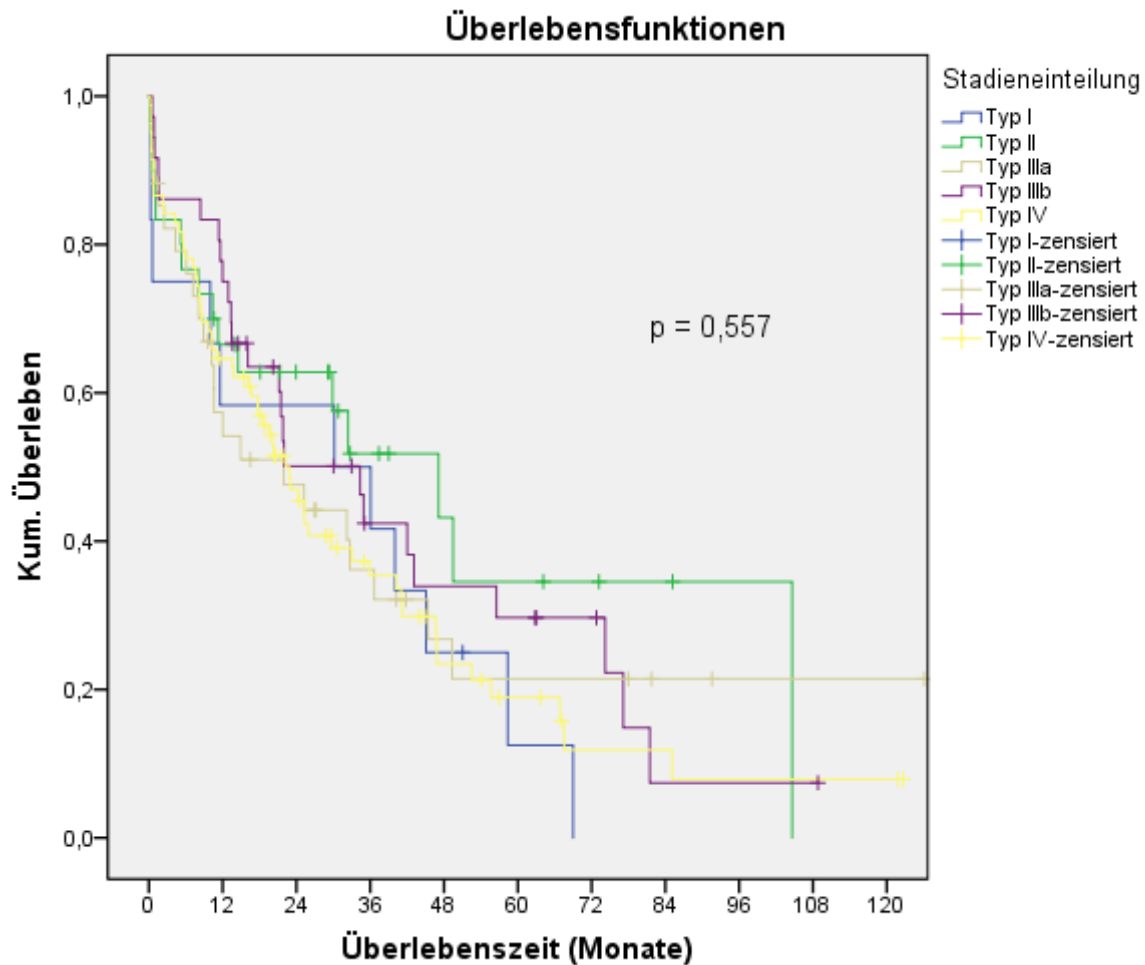


Abbildung 6: Überlebensraten nach Kaplan-Meier in Bezug auf die Tumorklassifikation

3.1.2 Präoperative Befunde

3.1.2.1 Ikterus

In 96,9% (188/194) der Fälle wurde die Bilirubinkonzentration am Aufnahmetag bestimmt. 52,7% (99/188) wiesen keinen Ikterus auf (Bilirubin < 2mg/dl), bei 47,3% (89/188) wurde ein präoperativer Ikterus festgestellt.

Der Zusammenhang zwischen der Bilirubinkonzentration und dem postoperativen Überleben ist in Abbildung 7 dargestellt. Dem Log-Rank-Test zufolge unterschied sich die Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten mit einem präoperativen Ikterus nicht signifikant von der Überlebenswahrscheinlichkeit der nicht ikterischen Patienten ($p=0,360$).

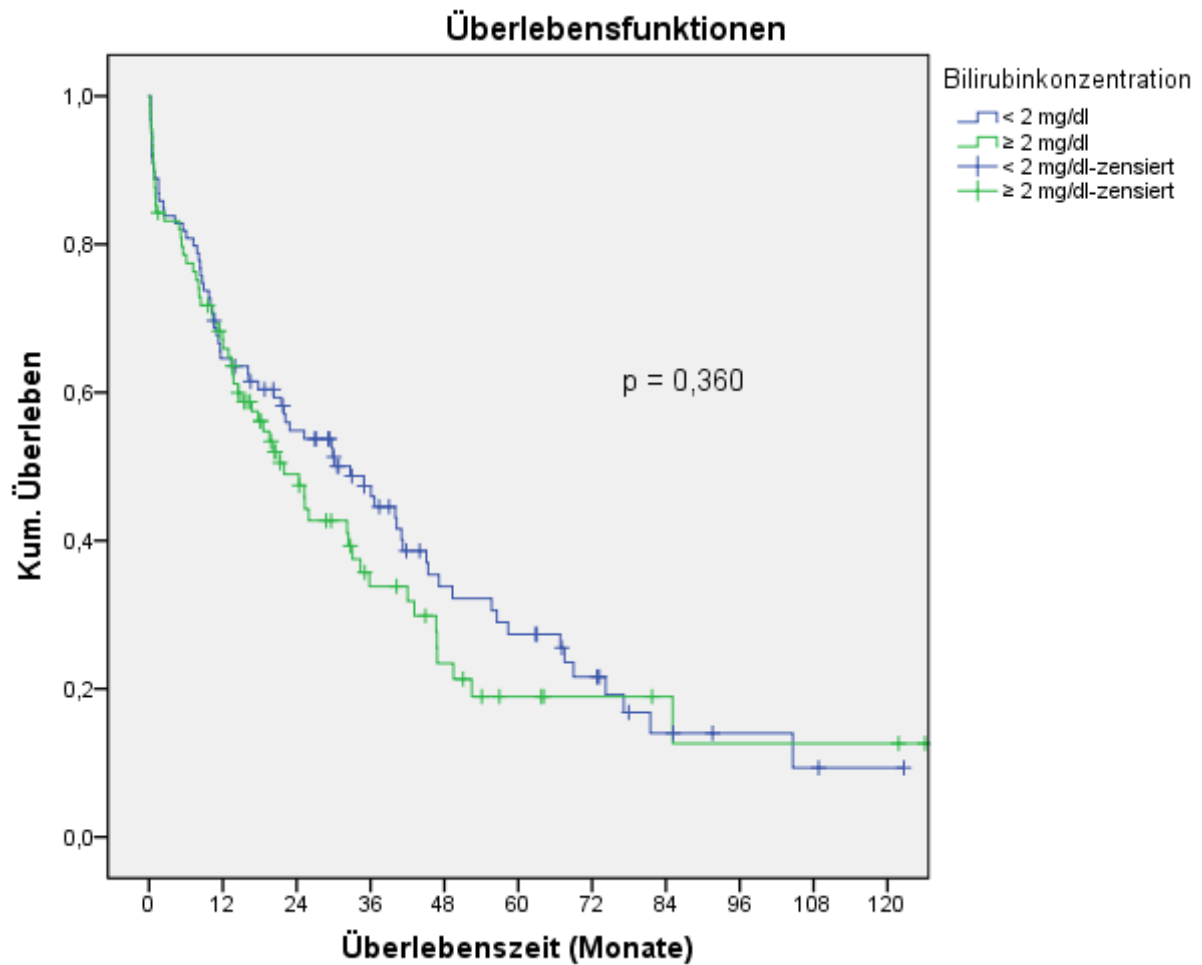


Abbildung 7: Überlebensraten nach Kaplan-Meier in Bezug auf die Bilirubinkonzentration

3.1.2.2 Laborwerte

3.1.2.2.1 Alkalische Phosphatase (AP)

Der Laborwert AP wurde bei 179 Patienten (92,3%) präoperativ bestimmt. Für die Auswertung wurden die Patienten anhand ihrer Laborwerte in 3 Gruppen eingeteilt (Tabelle 4).

Tabelle 4: Gruppeneinteilung AP

	Laborwerte AP	
	männlich	weiblich
Gruppe 1	40 - 130 U/l	35 - 105 U/l
Gruppe 2	131 - 260 U/l	106 - 210 U/l
Gruppe 3	> 260 U/l	> 210 U/l

Die im Referenzbereich liegende Gruppe 1 bildete mit 19 Patienten (10,6%) die kleinste Gruppe, Gruppe 2, deren Werte innerhalb des doppelten Referenzbereiches lagen, schloss sich mit 46 Patienten (25,7%) an. Die größte Anzahl an Patienten enthielt mit 114 Patienten (63,7%) die Gruppe 3, deren Laborwerte sich außerhalb des doppelten Referenzbereiches befanden.

Die Überlebenskurven der 3 Gruppen in Abhängigkeit vom Laborwert AP sind in Abbildung 8 dargestellt. Die AP beeinflusste laut Ergebnis der univariaten Analyse das postoperative Überleben nicht signifikant ($p=0,572$).

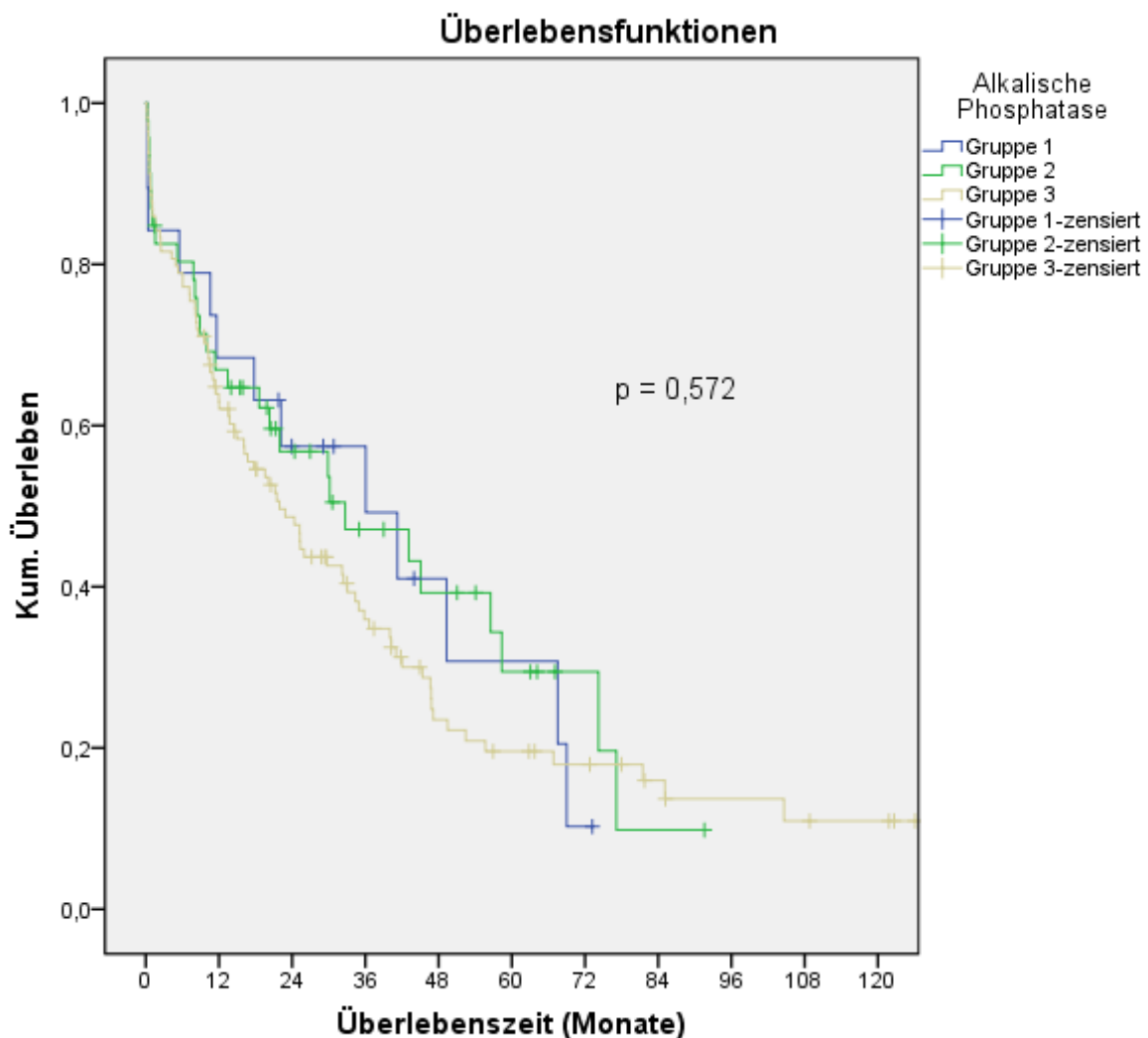


Abbildung 8: Überlebensraten nach Kaplan-Meier in Bezug auf den Laborparameter AP

3.1.2.2.2 Albumin

Bei 86,6% (168/194) der Patienten lagen Informationen zum Laborwert Albumin vor. 84,5% aller Patienten (142/168) fielen in Gruppe 1, Gruppe 2 wurde von 15,5% (26/168) der Patienten gebildet. Tabelle 5 stellt die zu den beiden Gruppen zugehörigen Laborwerte dar.

Tabelle 5: Gruppeneinteilung Albumin

	Laborwerte Albumin
Gruppe 1	3,5 - 5,2 g/dl
Gruppe 2	0 - 3,4 g/dl

In Abbildung 9 sind die Überlebensraten nach Kaplan-Meier in Abhängigkeit vom Laborwert Albumin dargestellt. Den Ergebnissen der univariaten Analyse zufolge gab es zwischen Gruppe 1 und Gruppe 2 keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich des postoperativen Überlebens ($p=0,244$).

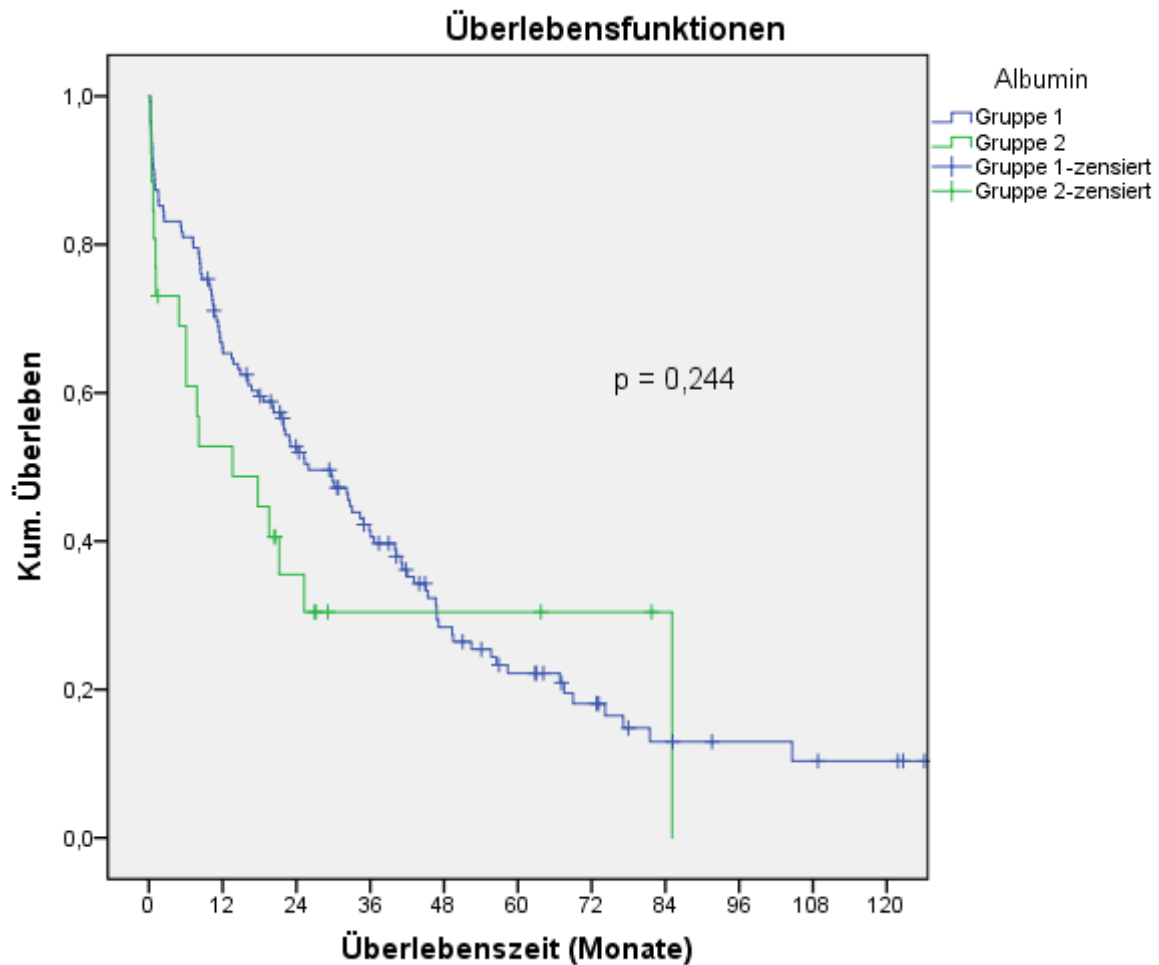


Abbildung 9: Überlebensraten nach Kaplan-Meier in Bezug auf den Laborparameter Albumin

3.1.2.2.3 Bilirubin

Der Laborwert Bilirubin wurde bei 188 Patienten (96,9%) bestimmt. Die für die Auswertung vorgenommene Gruppeneinteilung der Patienten bezüglich der Laborwerte ist in Tabelle 6 dargestellt.

Tabelle 6: Gruppeneinteilung Bilirubin

	Laborwerte Bilirubin
Gruppe 1	≤ 1,2 mg/dl
Gruppe 2	1,3 - 2,4 mg/dl
Gruppe 3	> 2,4 mg/dl

Die größte Gruppe mit 82 Patienten (43,6%) bildete Gruppe 1. Gruppe 2 wies mit 33 Patienten (17,6%) die geringste Patientenzahl auf, während 73 Patienten (38,8%) Werte aufzeigten, die in den Wertebereich von Gruppe 3 fielen.

In Abbildung 10 sind die Kaplan-Meier Kurven der drei Gruppen dargestellt. Der Log-Rank-Test zeigte, dass der Laborwert Bilirubin in keinem signifikanten Zusammenhang mit der Überlebenszeit stand ($p=0,179$).

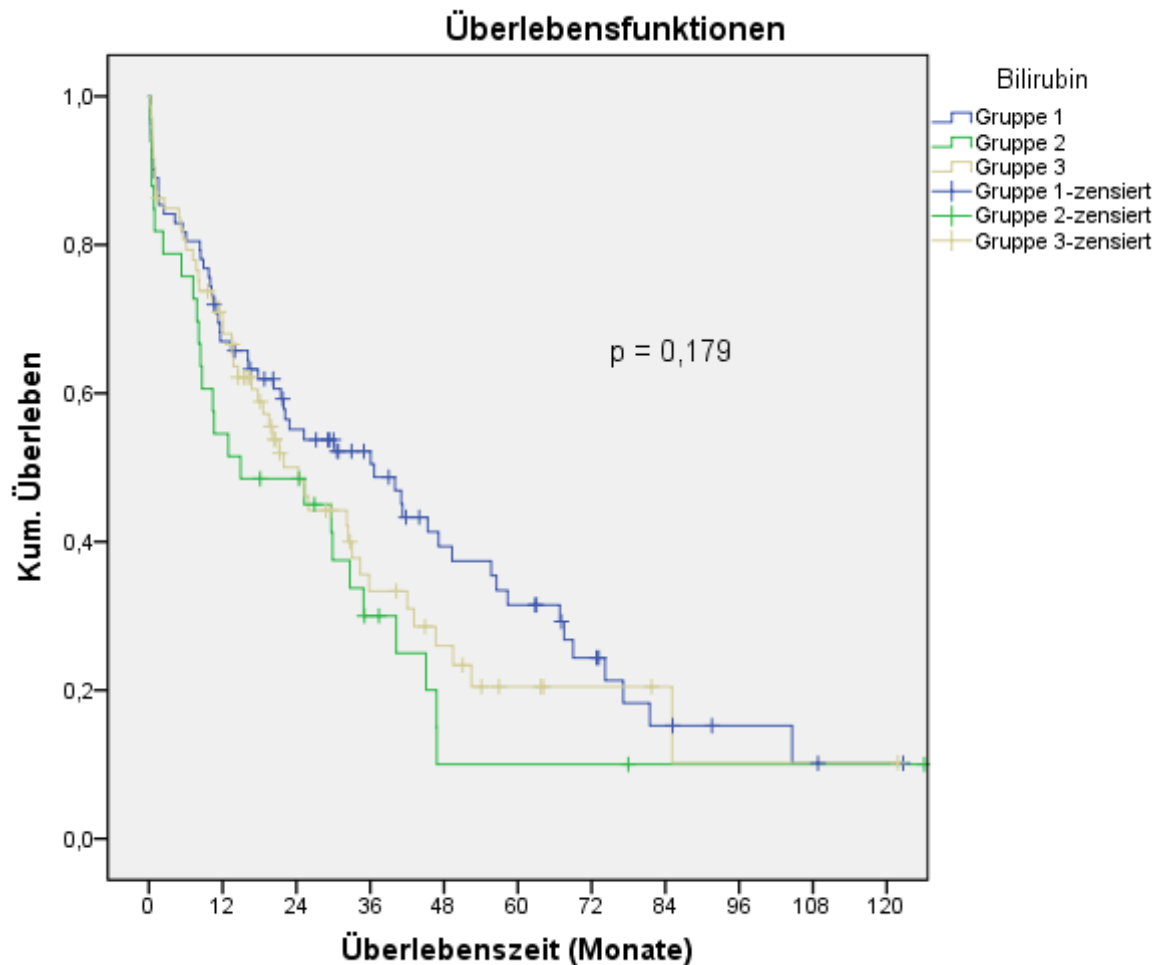


Abbildung 10: Überlebensraten nach Kaplan-Meier in Bezug auf den Laborparameter Bilirubin

3.1.2.2.4 Thromboplastinzeit

Die Bestimmung der Thromboplastinzeit erfolgte präoperativ bei 193 Patienten (99,5%). Innerhalb des Referenzbereiches und somit in Gruppe 1 (Tabelle 7) befanden sich 180 Patienten (93,3%), Gruppe 2 bestand aus 12 Patienten (6,2%). Die kleinste Gruppe bildete Gruppe 3 mit 1 Patient (0,5%).

Tabelle 7: Gruppeneinteilung Thromboplastinzeit

	Laborwerte Thromboplastinzeit
Gruppe 1	70 - 130%
Gruppe 2	< 70%
Gruppe 3	> 130%

Abbildung 11 zeigt die die Überlebenskurven der 3 Gruppen. Laut Ergebnis der univariaten Analyse beeinflusst die Thromboplastinzeit das postoperative Überleben nicht signifikant ($p=0,505$).

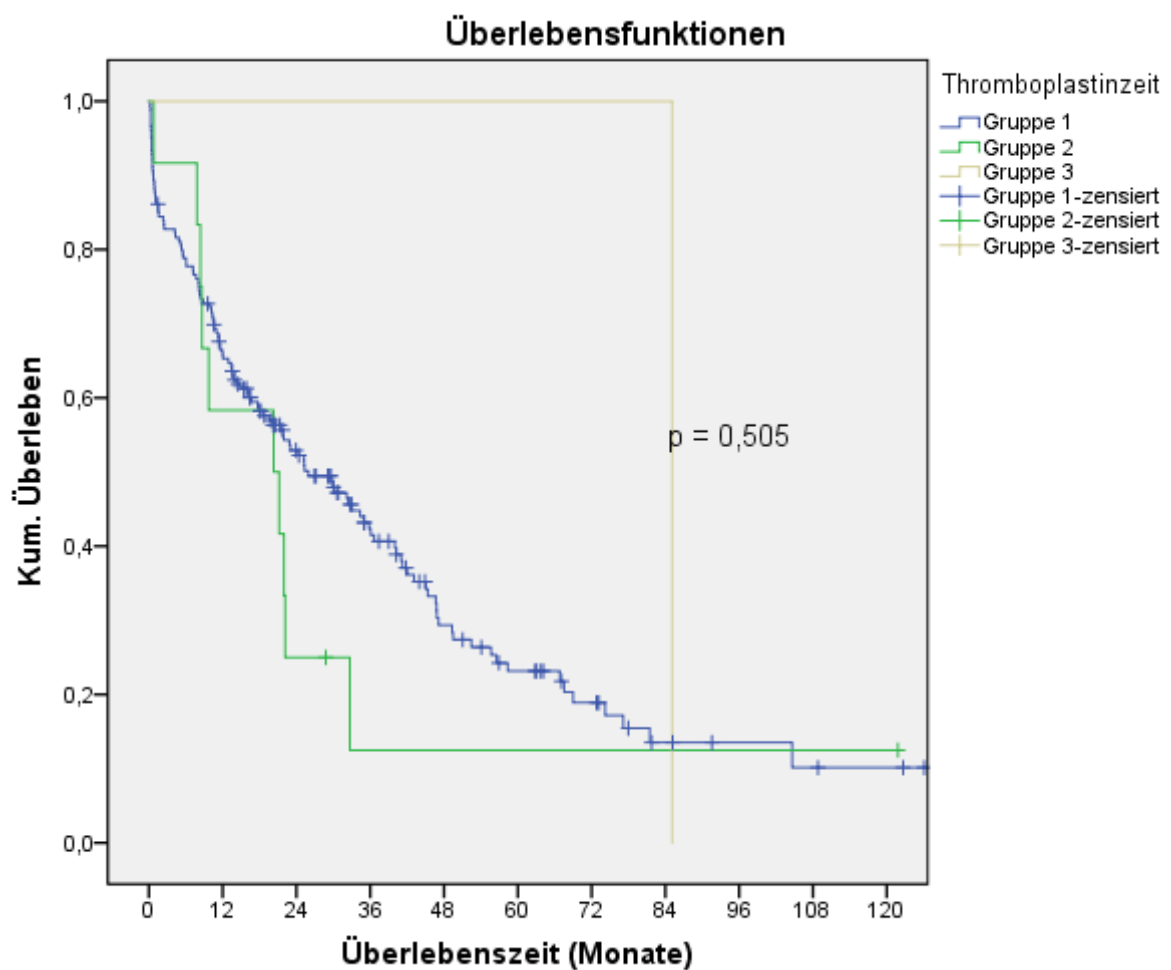


Abbildung 11: Überlebensraten nach Kaplan-Meier in Bezug auf die Thromboplastinzeit

3.1.3 Therapie und Verlauf

3.1.3.1 Ausmaß der Leberteilresektion

Für 99% der Patienten (192/194) lagen Informationen bezüglich des Ausmaßes der Leberteilresektion vor. Um den Einfluss auf das Gesamtüberleben zu untersuchen, wurden die Patienten anhand des Leberresektionsausmaßes in Major- und Minorresektion eingeteilt.

Zur Gruppe der Majorresektion gehören alle Patienten, die als Resektionsausmaß mindestens die Entfernung einer funktionellen Leberhälfte entlang ihrer anatomischen Grenze (Hemihepatektomie) aufwiesen. Dementsprechend zählen hierzu auch die erweiterten anatomischen Resektionen und die Trisektorektomien. Patienten denen weniger als 4 Lebersegmente entfernt wurden, wie bspw. bei den Keilresektionen oder bei den atypischen Resektionen, wurden in die Gruppe der Minorresektion eingeteilt.

In 2,6% der Fälle (5/192) wurden Minorresektionen durchgeführt, während in 97,4% (187/192) und damit wesentlich häufiger Majorresektionen vorgenommen wurden.

Der Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der Resektion und dem postoperativen Überleben ist in Abbildung 12 dargestellt. Das postoperative Überleben unterschied sich den Ergebnissen der univariaten Analyse zufolge zwischen den beiden Gruppen nicht signifikant ($p=0,270$).

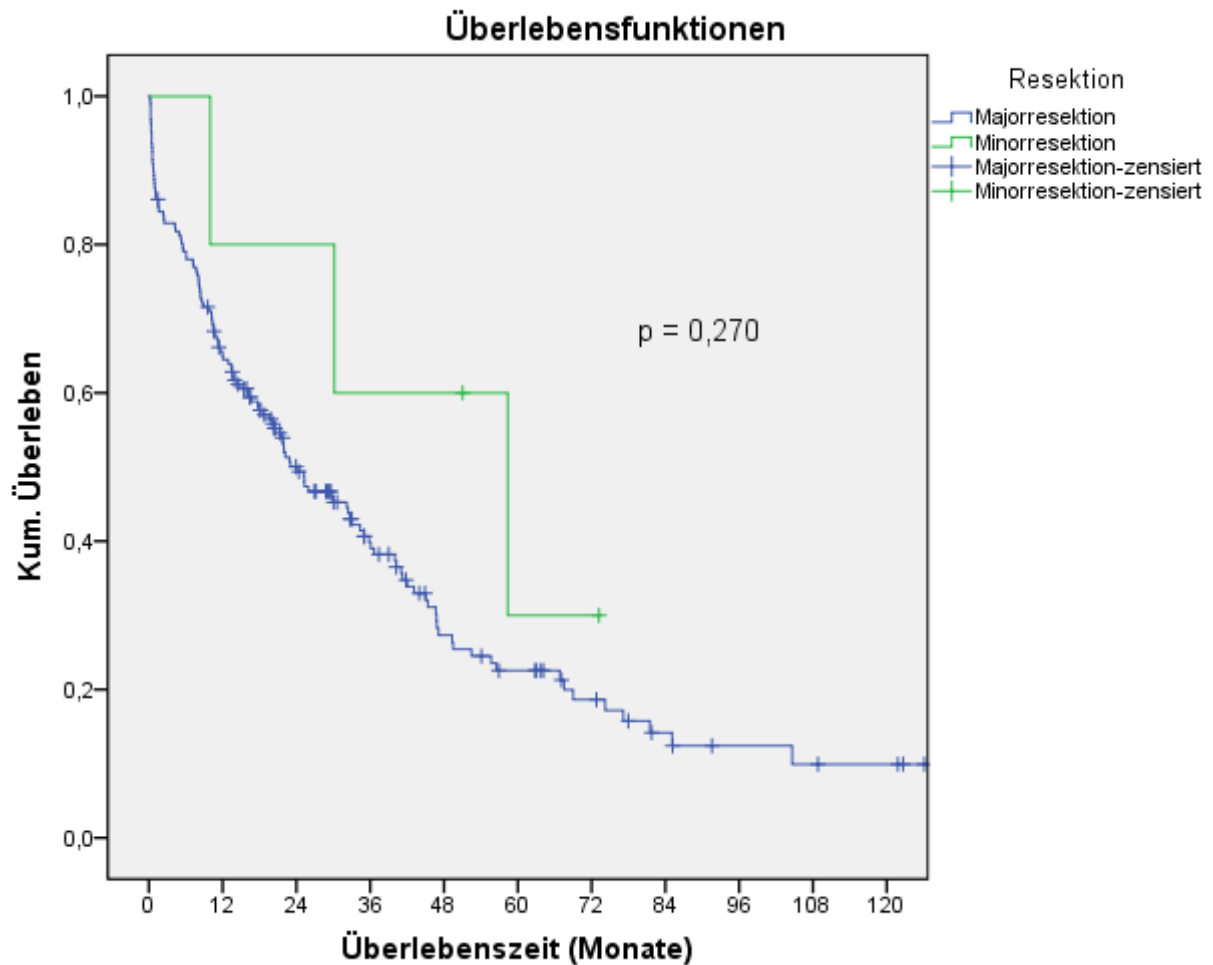


Abbildung 12: Überlebensraten nach Kaplan-Meier in Bezug auf das Ausmaß der Leberteilresektion

3.1.3.2 Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation

Von den insgesamt 194 Patienten befanden sich 83 Patienten (42,8%) zwischen 1 und 3 Tagen auf der Intensivstation, 54 Patienten (27,8%) wurden 4 bis 7 Tage intensivstationär aufgenommen, während 57 Patienten (29,4%) länger als 7 Tage intensivmedizinisch betreut wurden.

Patienten, die kurze Zeit auf der Intensivstation lagen (1-3 d), wiesen mit 34,4 Monaten (27,8-40,9 Monate) die längste mediane Überlebenszeit der 3 Gruppen auf, während die mediane Überlebenszeit der Patienten, die 4-7 Tage intensivstationär betreut wurden, 26,0 Monate (6,6-45,3 Monate) betrug. Die kürzeste mediane Überlebenszeit fand sich mit 8,9 Monaten (3,1-14,6 Monate) bei Patienten mit einer Aufenthaltsdauer von >7 Tagen auf der Intensivstation.

Abbildung 13 stellt den Einfluss der Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation in Bezug auf das Gesamtüberleben dar, welche gemäß der univariaten Analyse im signifikanten Zusammenhang mit der Überlebenszeit stand ($p=0,002$).

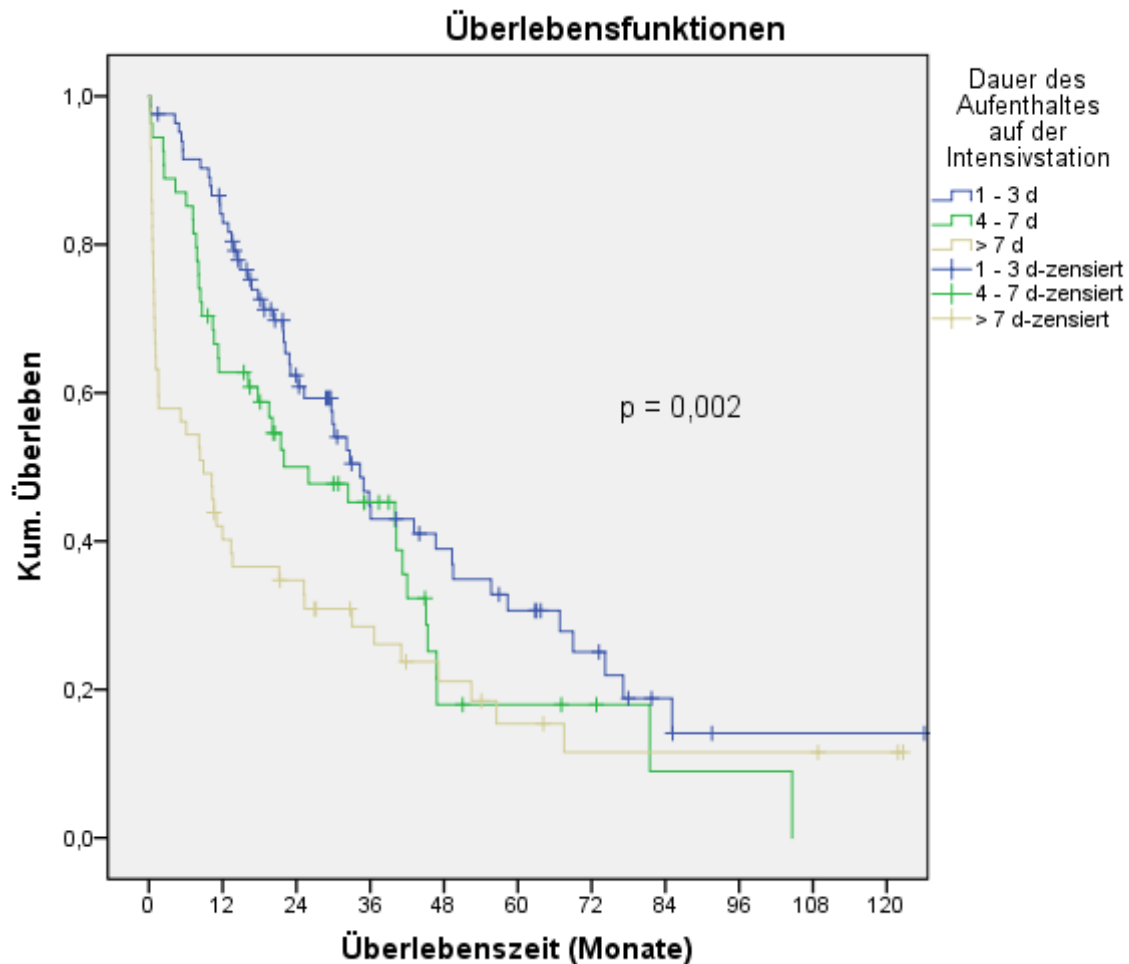


Abbildung 13: Überlebensraten nach Kaplan-Meier in Bezug auf die Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation

3.1.3.3 Laborbefunde am ersten postoperativen Tag

3.1.3.3.1 AP

Der Laborwert AP wurde bei 192 Patienten (99%) am ersten postoperativen Tag bestimmt. Die Gruppeneinteilung anhand der Laborwerte ist in Tabelle 8 dargestellt.

Tabelle 8: Gruppeneinteilung AP postoperativ

	Laborwerte AP	
	männlich	weiblich
Gruppe 1	40 - 130 U/l	35 - 105 U/l
Gruppe 2	131 - 260 U/l	106 - 210 U/l
Gruppe 3	>260 U/l	> 210 U/l

Gruppe 1 wurde von 61 Patienten (31,8%) gebildet, 80 Patienten (41,7%) fielen in Gruppe 2, während Gruppe 3 mit 51 Patienten (26,5%) die kleinste Gruppe bildete.

In Abbildung 14 sind die Überlebenskurven der 3 Gruppen in Abhängigkeit vom Laborwert AP dargestellt. Laut Ergebnis der Kaplan-Meier Analyse beeinflusste die AP das postoperative Überleben nicht signifikant ($p=0,120$).

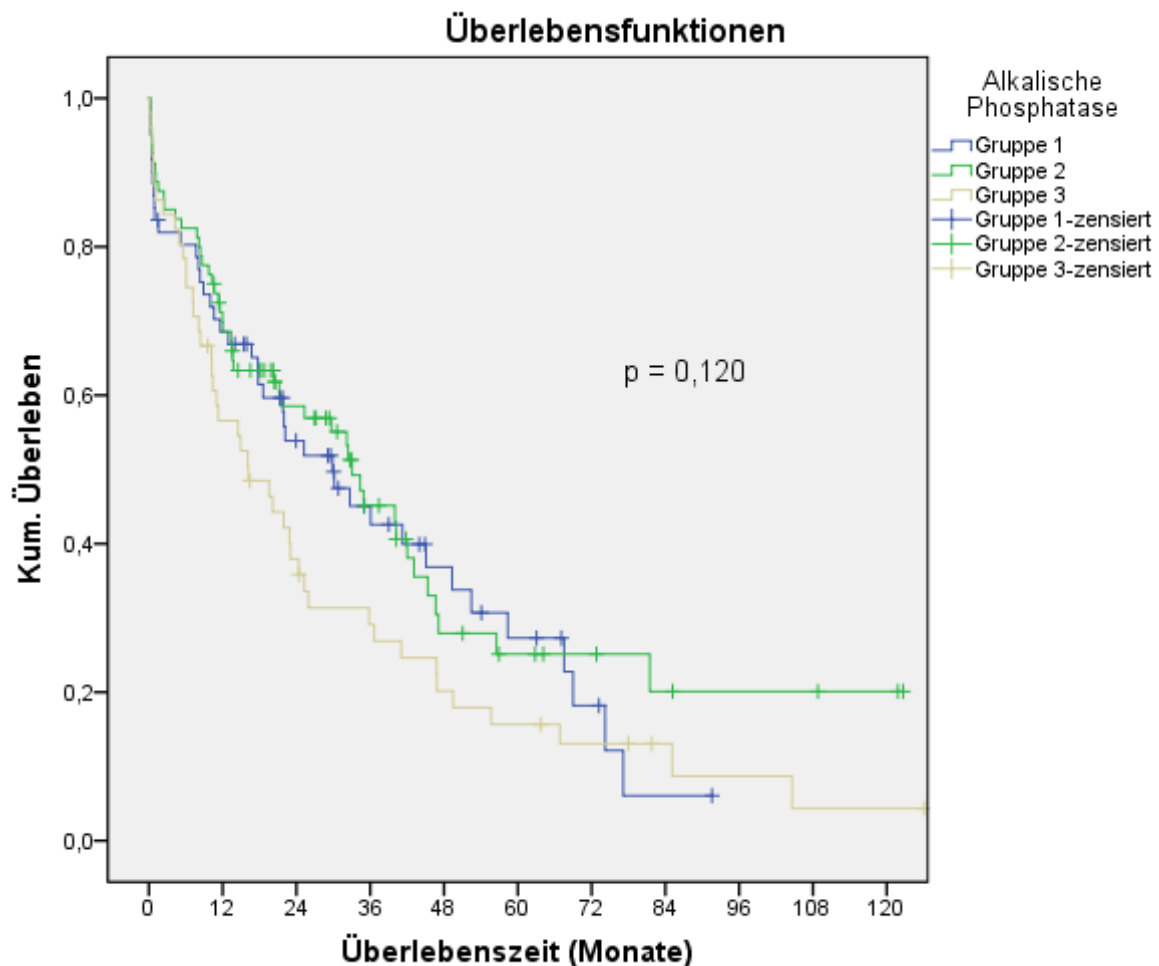


Abbildung 14: Überlebensraten nach Kaplan-Meier in Bezug auf den postoperativen Laborwert AP

3.1.3.3.2 Bilirubin

Bei 99,5% der Patienten (193/194) lagen Informationen zum postoperativen Laborwert Bilirubin vor.

Die kleinste Gruppe bildete mit 18,1% der Patienten (35/193) die Gruppe 1, gefolgt von Gruppe 2 mit 27% (52/193). Gruppe 3 stellte mit 54,9% (106/193) die größte Gruppe dar. Die zugehörigen Laborwerte der 3 Gruppen sind in Tabelle 9 ersichtlich.

Tabelle 9: Gruppeneinteilung Bilirubin postoperativ

	Laborwerte Bilirubin
Gruppe 1	≤ 1,2 mg/dl
Gruppe 2	1,3 - 2,4 mg/dl
Gruppe 3	> 2,4 mg/dl

In Abbildung 15 sind die Überlebensraten nach Kaplan-Meier in Abhängigkeit vom Laborwert Bilirubin dargestellt. Der Log-Rank-Test zeigte, dass der Laborwert Bilirubin in keinem signifikanten Zusammenhang mit der Überlebenszeit stand ($p=0,268$).

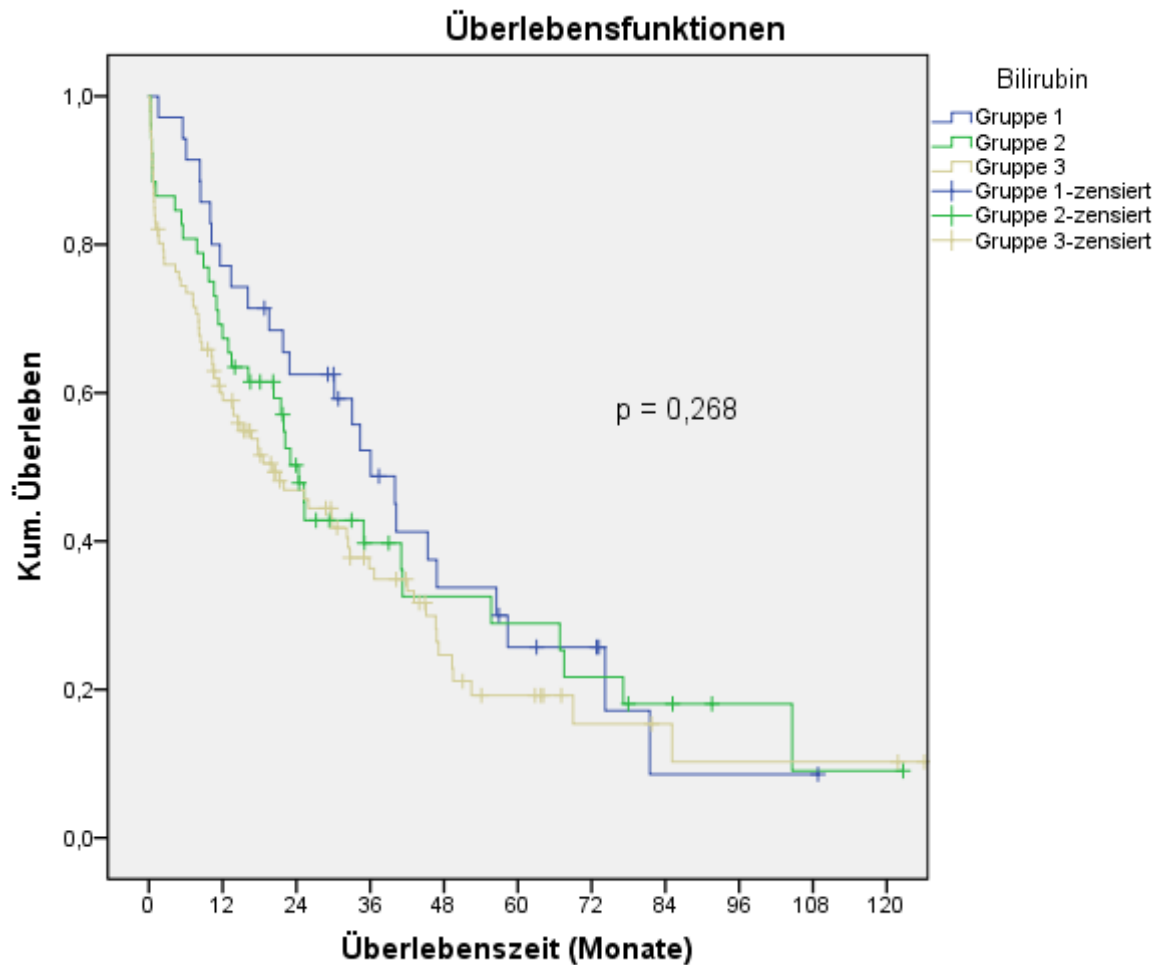


Abbildung 15: Überlebensraten nach Kaplan-Meier in Bezug auf den postoperativen Laborwert Bilirubin

3.1.3.3.3 Aspartat-Aminotransferase (AST)

Daten zum postoperativen Laborwert AST lagen für 193 Patienten (99,5%) vor. Die geringste Patientenzahl enthielt Gruppe 1 mit 4 Patienten (2,1%), Gruppe 2 schloss sich mit 14 Patienten (7,2%) an. Die mit großem Abstand folgende Gruppe 3 bildete mit 175 Patienten (90,7%) die größte Gruppe.

Tabelle 10 stellt die Laborwerte der 3 Gruppen dar.

Tabelle 10: Gruppeneinteilung AST postoperativ

	Laborwerte AST	
	männlich	weiblich
Gruppe 1	< 50 U/l	< 35 U/l
Gruppe 2	50 - 98 U/l	35 - 68 U/l
Gruppe 3	> 98 U/l	> 68 U/l

Die univariate Analyse zeigte, dass die AST in keinem signifikanten Zusammenhang mit der Überlebenszeit stand ($p=0,978$). Die nachfolgende Abbildung stellt die Kaplan-Meier Überlebenskurven der 3 Gruppen dar.

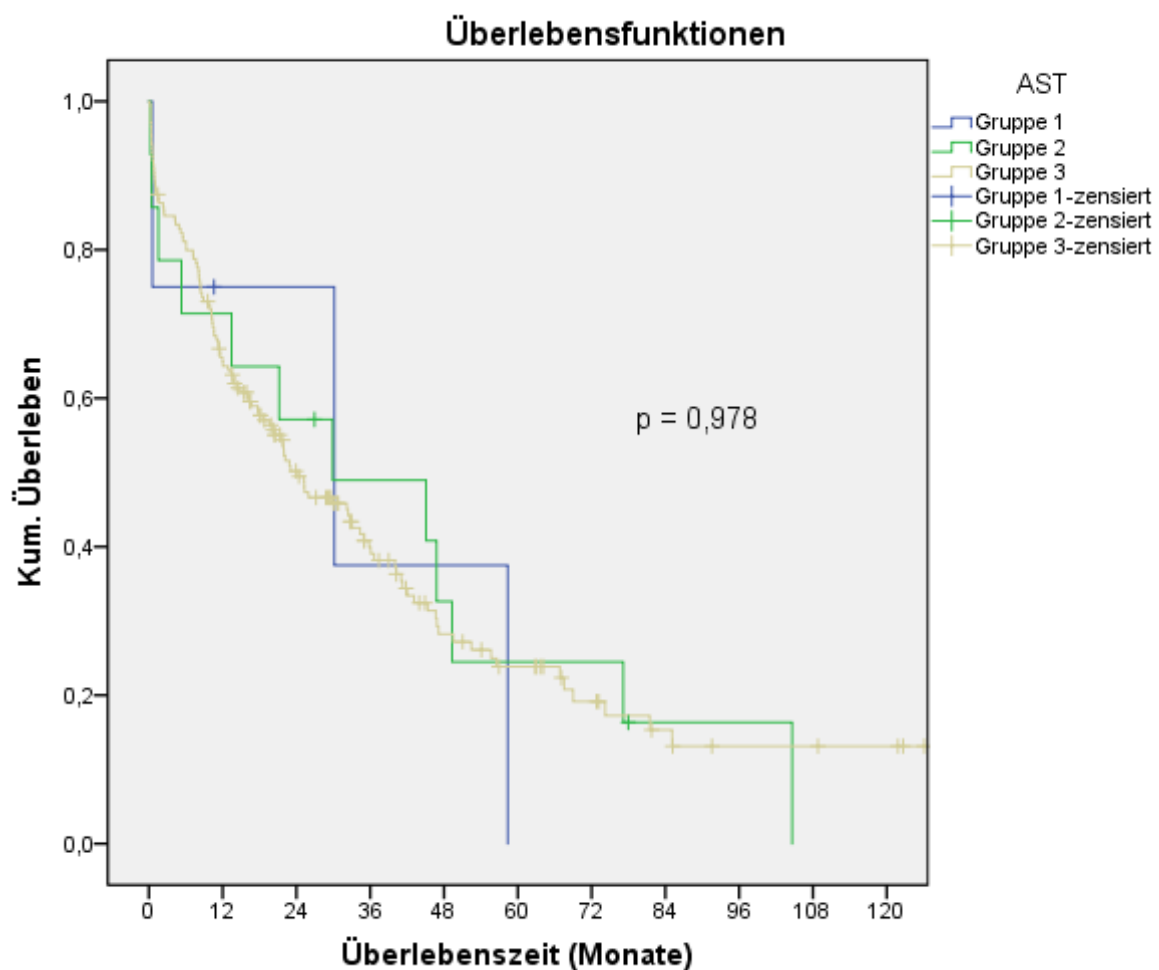


Abbildung 16: Überlebensraten nach Kaplan-Meier in Bezug auf den postoperativen Laborwert AST

3.1.3.3.4 Alanin-Aminotransferase (ALT)

Die Bestimmung des postoperativen Laborwertes ALT erfolgte bei 93,8% der Patienten (182/194).

Mit 2,2% (4/182) war die im Referenzbereich liegende Gruppe 1 (Tabelle 11) die kleinste der 3 Gruppen, es folgte die innerhalb des doppelten Referenzbereiches liegende Gruppe 2 mit 4,4% (8/182), während die oberhalb des doppelten Referenzbereiches liegende Gruppe 3 mit 93,4% (170/182) die mit Abstand größte Gruppe darstellte.

Tabelle 11: Gruppeneinteilung ALT postoperativ

	Laborwerte ALT	
	männlich	weiblich
Gruppe 1	≤ 41 U/l	≤ 31 U/l
Gruppe 2	42 - 82 U/l	32 - 62 U/l
Gruppe 3	> 82 U/l	> 62 U/l

Der Zusammenhang zwischen der ALT und dem Überleben ist in Abbildung 17 dargestellt. Dem Log-Rank Test zufolge war der Einfluss des postoperativ bestimmten Laborwertes ALT auf das Überleben nicht signifikant ($p=0,428$).

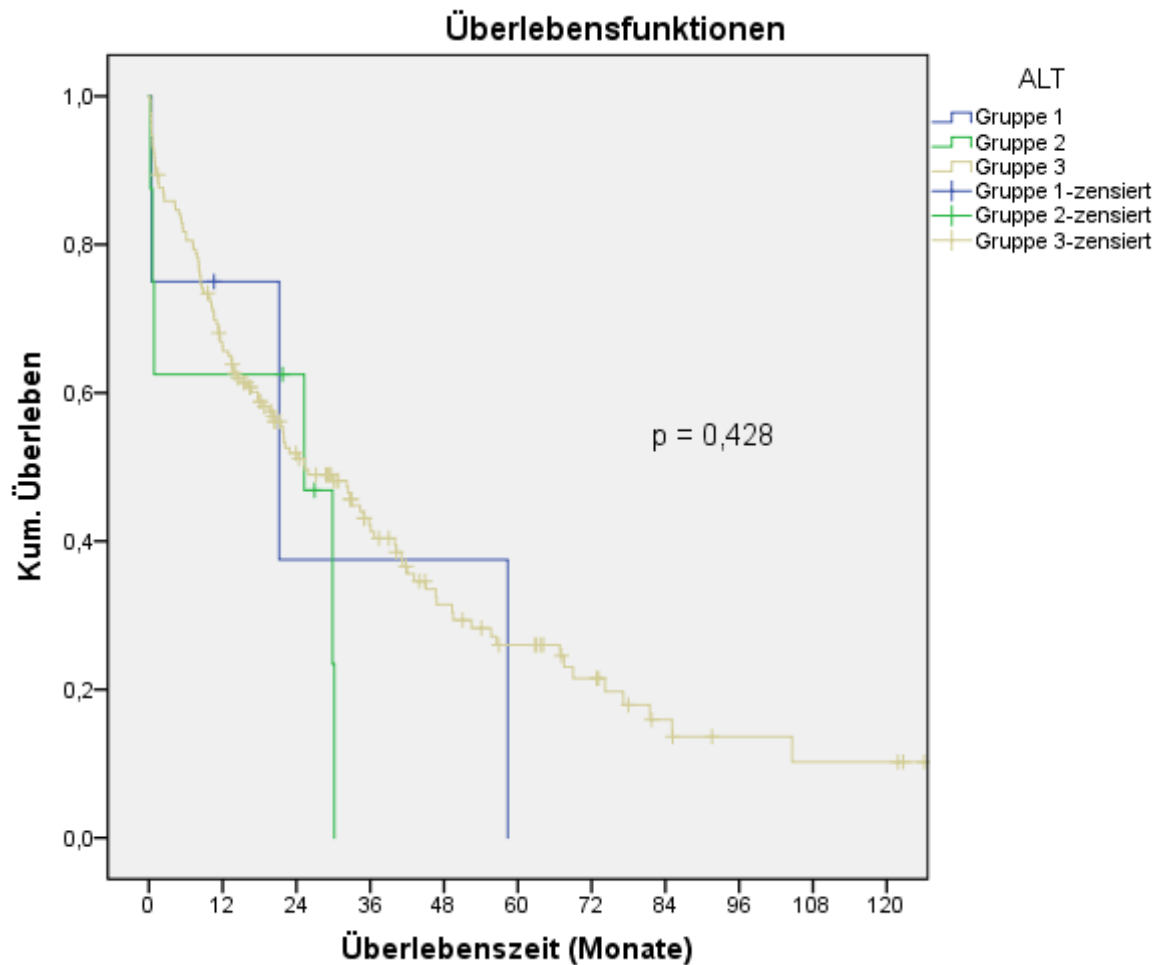


Abbildung 17: Überlebensraten nach Kaplan-Meier in Bezug auf den postoperativen Laborwert ALT

3.1.3.3.5 Thromboplastinzeit

Von den insgesamt 194 Patienten befanden sich 57 Patienten (29,4%) im Referenzbereich und wurden somit in Gruppe 1 eingeteilt, während 137 Patienten (70,6%) in den Wertebereich von Gruppe 2 fielen (Tabelle 12).

Tabelle 12: Gruppeneinteilung Thromboplastinzeit postoperativ

	Laborwerte Thromboplastinzeit
Gruppe 1	70 - 130%
Gruppe 2	< 70%

Abbildung 18 stellt das postoperative Überleben beider Gruppen in Abhängigkeit von der Thromboplastinzeit dar. Die univariate Analyse zeigte, dass sich die beiden Gruppen hinsichtlich der postoperativen Überlebenszeit nicht signifikant voneinander unterscheiden ($p=0,133$).

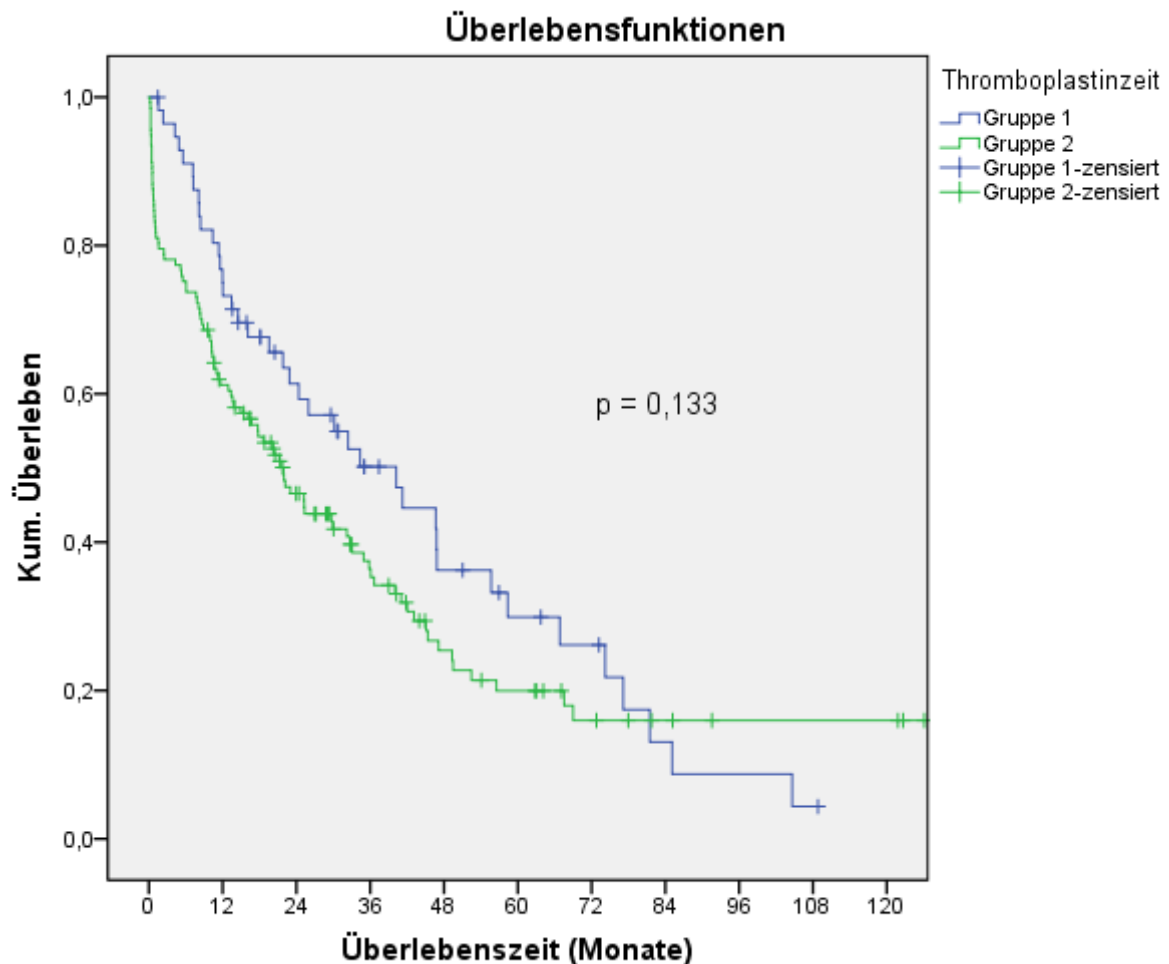


Abbildung 18: Überlebensraten nach Kaplan-Meier in Bezug auf die postoperative Thromboplastinzeit

3.1.3.3.6 Leukozyten

Die postoperative Bestimmung der Leukozyten erfolgte ebenfalls bei allen Patienten. Gruppe 1 wurde von 27,8% der Patienten (54/194) gebildet, die sich anschließende Gruppe 2 stellte mit 62,9% (122/194) die größte Gruppe dar, während Gruppe 3 mit

9,3% (18/194) die kleinste Patientenzahl aufwies. In Tabelle 13 sind die zugehörigen Laborwerte der 3 Gruppen abgebildet.

Tabelle 13: Gruppeneinteilung Leukozyten postoperativ

	Laborwerte Leukozyten
Gruppe 1	3,9 - 10,5 /nl
Gruppe 2	10,6 - 21,0 /nl
Gruppe 3	> 21,0 /nl

Die entsprechenden Kaplan-Meier Überlebenskurven sind in Abbildung 19 dargestellt. Dem Log-Rank Test zufolge war der Einfluss der postoperativ bestimmten Leukozytenzahl auf das Überleben nicht signifikant ($p=0,154$).

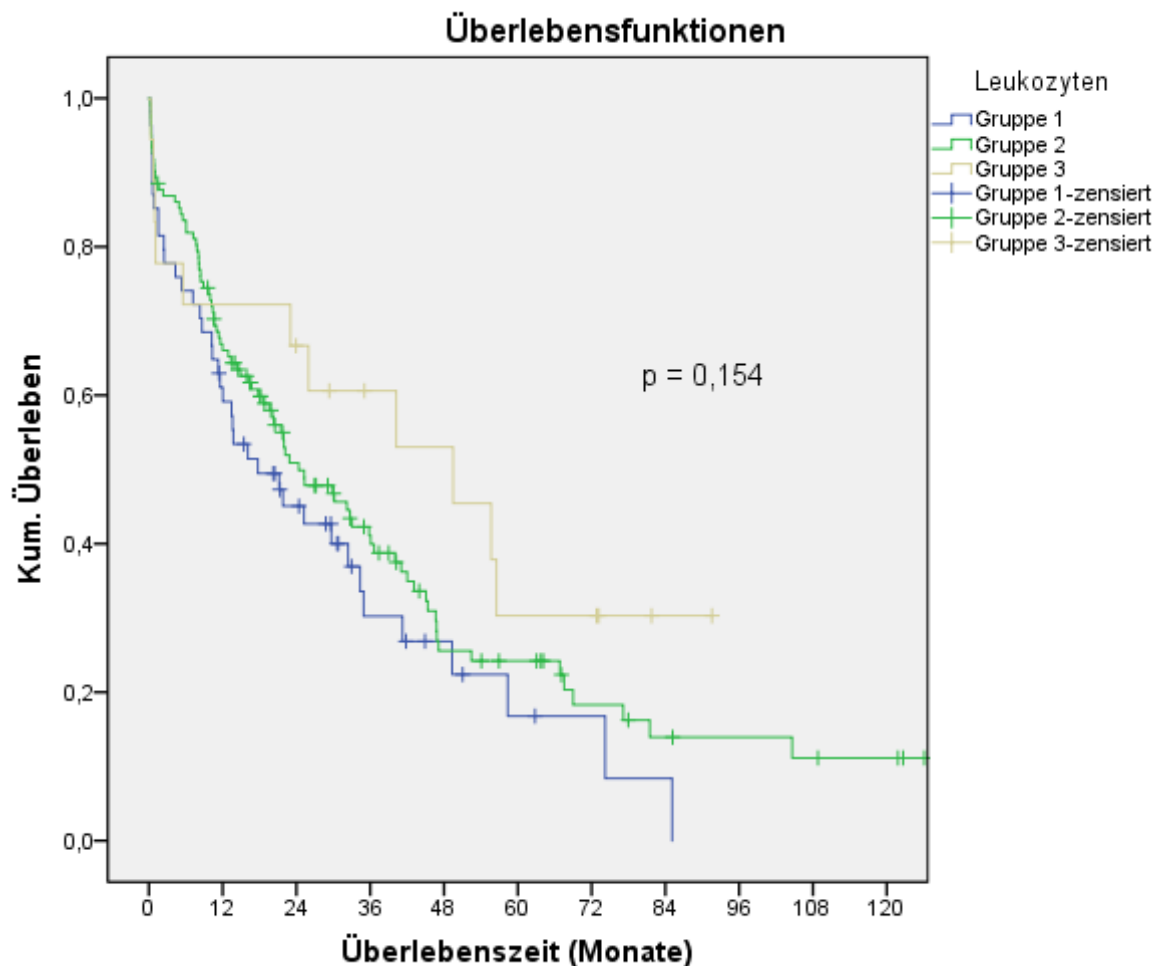


Abbildung 19: Überlebensraten nach Kaplan-Meier in Bezug auf den postoperativen Laborwert Leukozyten

3.1.4 Pathologie

3.1.4.1 Größe des Tumors (in mm)

Angaben über die Größe des Tumors (größte Ausdehnung) lagen bei 172 Patienten (88,7%) vor. Bei 11 Patienten (6,4%) wurde ein Tumor der Größe 10mm oder kleiner festgestellt, während 142 Patienten (82,6%) eine Tumorgöße zwischen 11 und 50mm und 19 Patienten (11%) eine Tumorgöße von mindestens 51mm aufwiesen.

Das postoperative Überleben in Abhängigkeit von der Tumorgöße ist in Abbildung 20 dargestellt. Patienten mit einer Tumorgöße von maximal 10mm wiesen mit 66,8 Monaten (33,3-100,4 Monate) die längste mediane Überlebenszeit auf, während Patienten mit einer Tumorgöße zwischen 11 und 50mm eine mediane Überlebenszeit von 23,0 Monaten (15,1-31,0 Monate) erreichten. Die kürzeste Überlebenszeit mit 13,6 Monaten (6,4-20,9 Monate) fand sich bei Patienten, deren Tumor eine Größe von 50mm überschritt.

Die univariate Analyse zeigte, dass die Tumorgöße einen signifikanten Einfluss auf die Überlebenszeit hatte ($p=0,025$).

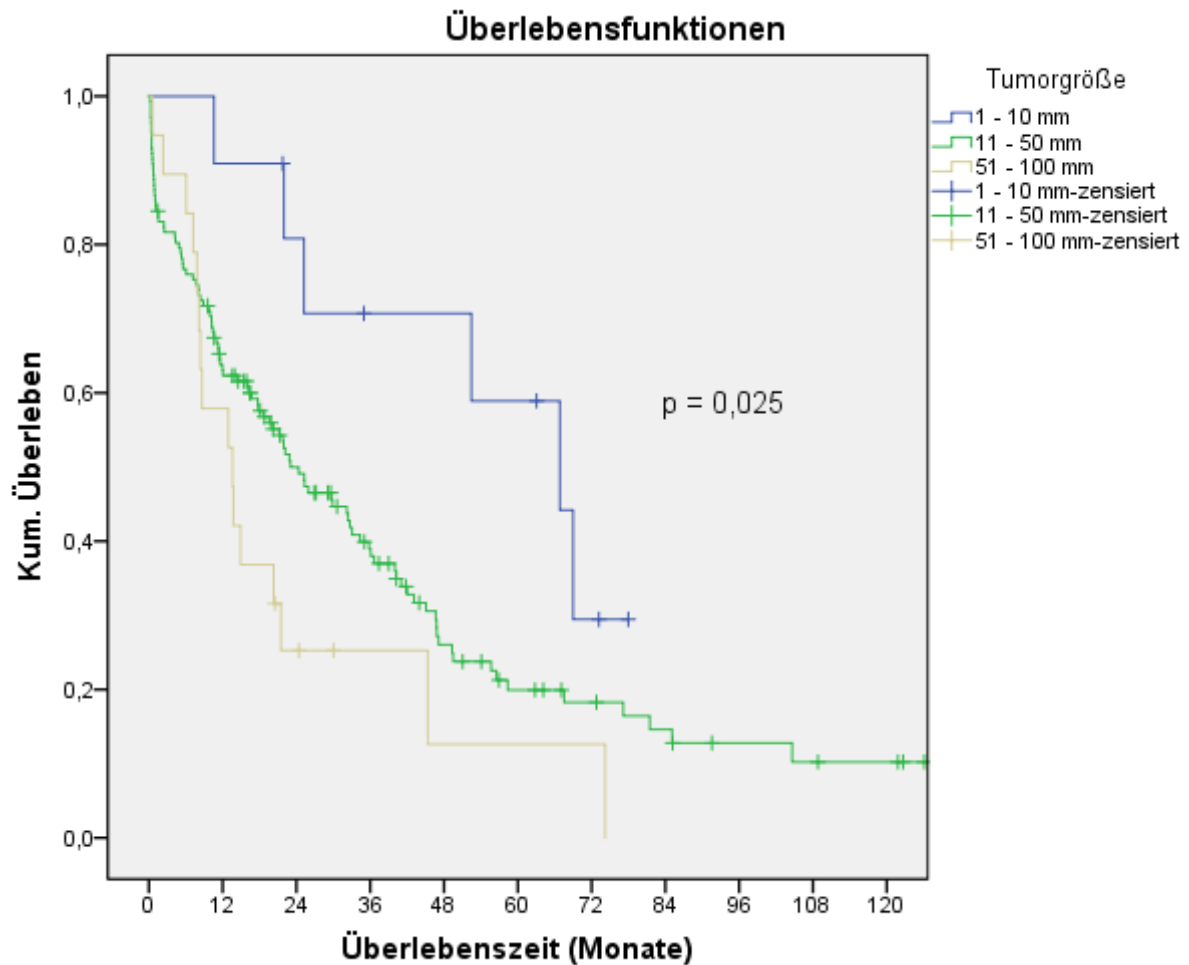


Abbildung 20: Überlebensraten nach Kaplan-Meier in Bezug auf die Größe des Tumors

3.1.4.2 Abstand des Tumors zum Resektionsrand (in mm)

Zu 59,8% der Fälle (116/194) war der Abstand des Tumors zum Resektionsrand bekannt. Während in 64,7% (75/116) der Tumor bis zum Resektionsrand reichte, betrug bei 22,4% (26/116) der Abstand 1-5mm. 12,9% der Patienten (15/116) wiesen größere Abstände auf (> 5mm).

Den Zusammenhang zwischen dem Abstand des Tumors zum Resektionsrand und dem Überleben zeigt Abbildung 21. Die größte Überlebenswahrscheinlichkeit wiesen mit 52,5 Monaten (19,7-85,2 Monate) Patienten auf, deren Abstand zwischen Tumor und Resektionsrand mehr als 5mm betrug. Bei Patienten, die keinen Abstand zwischen Tumor und Resektionsrand aufwiesen, betrug die mediane Überlebenszeit 20,2 Monate (10,1-30,2 Monate), Patienten mit einem Abstand zwischen 1 bis 5mm lebten 45,4 Monate (10,0-80,7 Monate).

Laut Ergebnis der univariaten Analyse beeinflusst der Abstand zwischen Tumor und Resektionsrand das postoperative Überleben nicht signifikant ($p=0,045$).

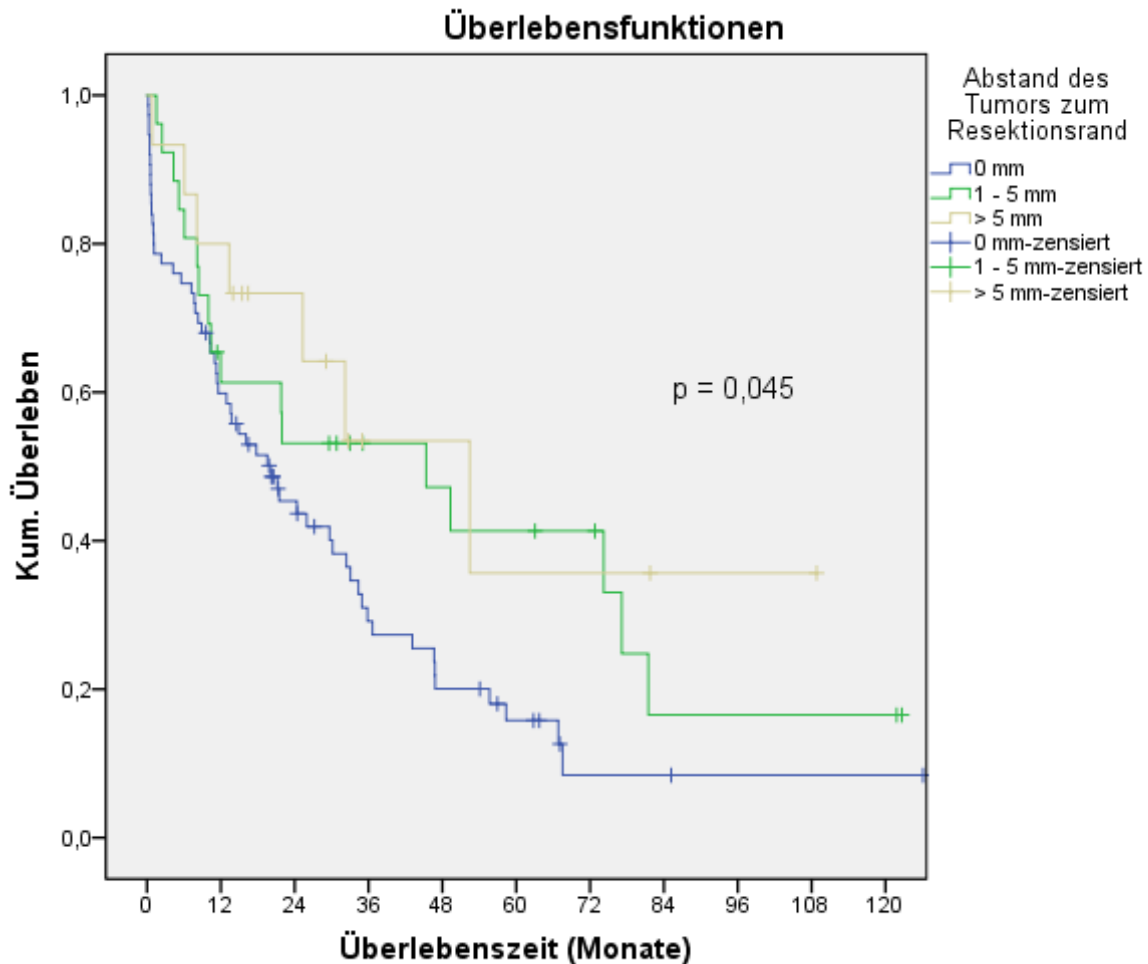


Abbildung 21: Überlebensraten nach Kaplan-Meier in Bezug auf den Tumorabstand zum Resektionsrand

3.1.4.3 Ausdehnung des Tumors (T-Stadium)

Für 192 Patienten (99%) lagen Informationen zur Tumorausdehnung vor. Bei 5 Patienten (2,6%) wurde ein T1-Stadium festgestellt, während der Tumor bei 51 Patienten (26,6%) als T2-Stadium und bei 126 Patienten (65,6%) als T3-Stadium klassifiziert wurde. Bei 10 Patienten (5,2%) wurde ein T4-Stadium diagnostiziert.

Patienten mit einem T1-Stadium wiesen mit 69 Monaten die längste mediane Überlebenszeit auf, während die mediane Überlebenszeit bei Patienten mit einem T2-Stadium 45,1 Monate (28,2-62,0 Monate) betrug. Wesentlich kürzere Überlebenszeiten

zeigten mit 19,6 Monaten (12,6-26,5 Monate) Patienten mit einem Tumor, der als T3-Stadium klassifiziert wurde, dicht gefolgt von Patienten im T4-Stadium, deren mediane Überlebenszeit 17,8 Monate (0-45,0 Monate) betrug.

Abbildung 22 stellt den Einfluss des T-Stadiums in Bezug auf das Gesamtüberleben dar, welches gemäß der univariaten Analyse im signifikanten Zusammenhang mit der Überlebenszeit stand ($p=0,003$).

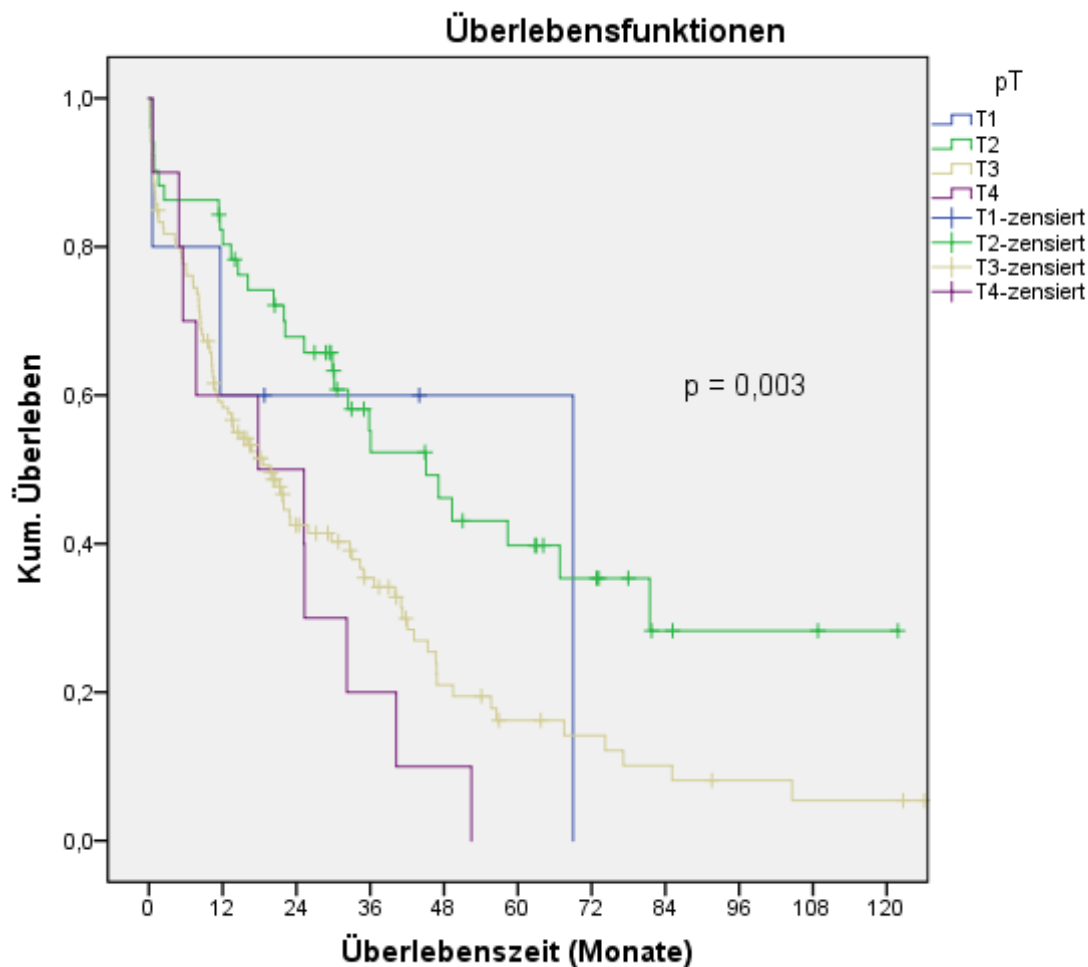


Abbildung 22: Überlebensraten nach Kaplan-Meier in Bezug auf das T-Stadium

3.1.4.4 Lymphknotenstatus (N-Stadium)

Von 92,8% der Patienten (180/194) war der Lymphknotenstatus bekannt. In 47,8% der Fälle (86/180) wurden die intraoperativ entnommenen Lymphknoten als tumorfrei deklariert (N0), 52,2% der Patienten (94/180) wiesen Lymphknotenmetastasen auf (N1).

Abbildung 23 zeigt die Kaplan-Meier Überlebenskurven in Abhängigkeit vom Lymphknotenstatus. Sie sollen veranschaulichen, dass ein N1-Stadium, in welchem die Patienten eine mediane Überlebenszeit von 17,7 Monaten (9,2-26,3 Monate) erreichten, mit signifikant kürzeren Überlebenszeiten assoziiert ist als ein N0-Stadium, in welchem die mediane Überlebenszeit 41,2 Monate (28,3-54,1 Monate) betrug ($p < 0,001$).

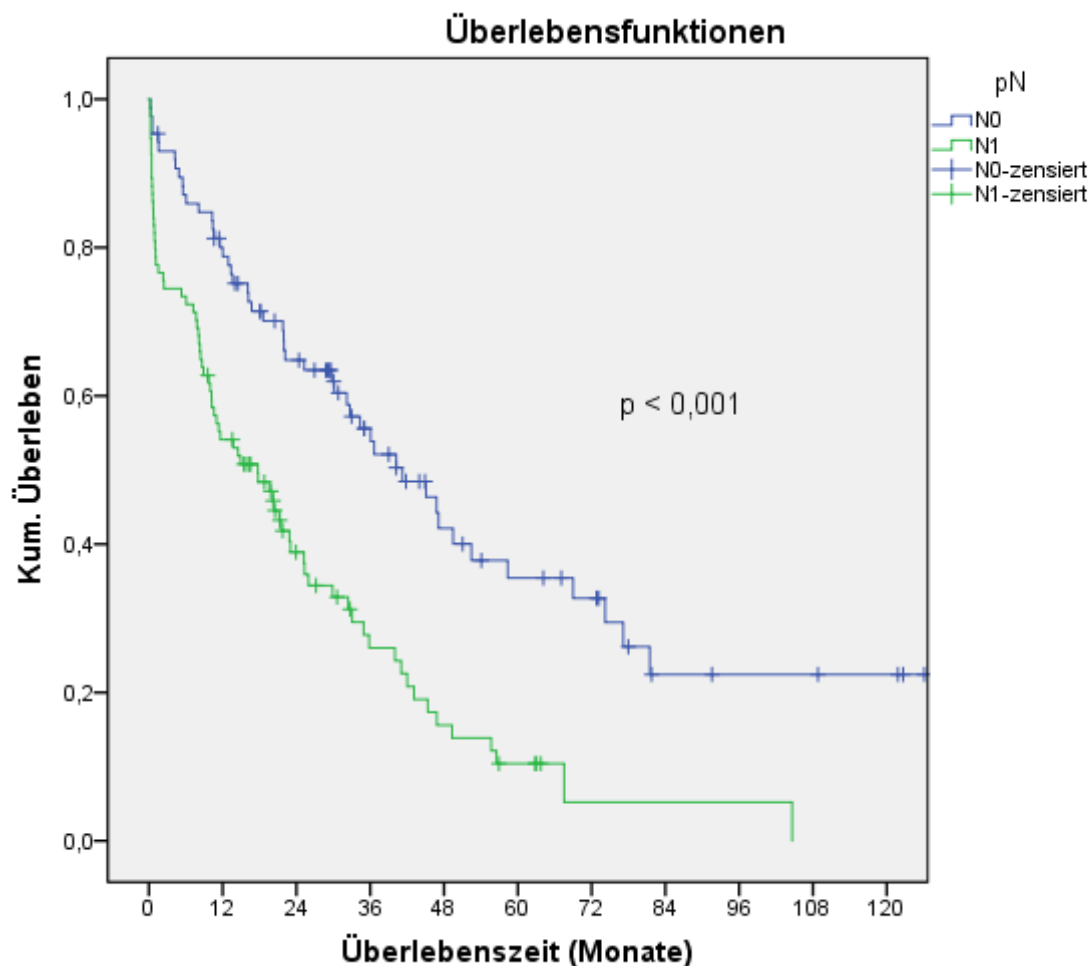


Abbildung 23: Überlebensraten nach Kaplan-Meier in Bezug auf den Lymphknotenstatus

3.1.4.5 Fernmetastasen (M-Stadium)

Daten über das Vorhandensein von Fernmetastasen lagen bei 168 Patienten (86,6%) vor. Bei 11 Patienten (6,5%) wurden intraoperativ Fernmetastasen festgestellt (M1), 157 Patienten (93,5%) wiesen keine Fernmetastasen auf (M0).

Das postoperative Überleben in Abhängigkeit von der Fernmetastasierung ist in Abbildung 24 dargestellt. Die mediane Überlebenszeit der Patienten ohne

Fernmetastasen betrug 32,4 Monate (22,4-42,4 Monate) und war damit signifikant höher, als die Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten mit Fernmetastasen, die eine mediane Überlebenszeit von 10,6 Monaten (7,4-13,8 Monate) aufwiesen ($p=0,036$).

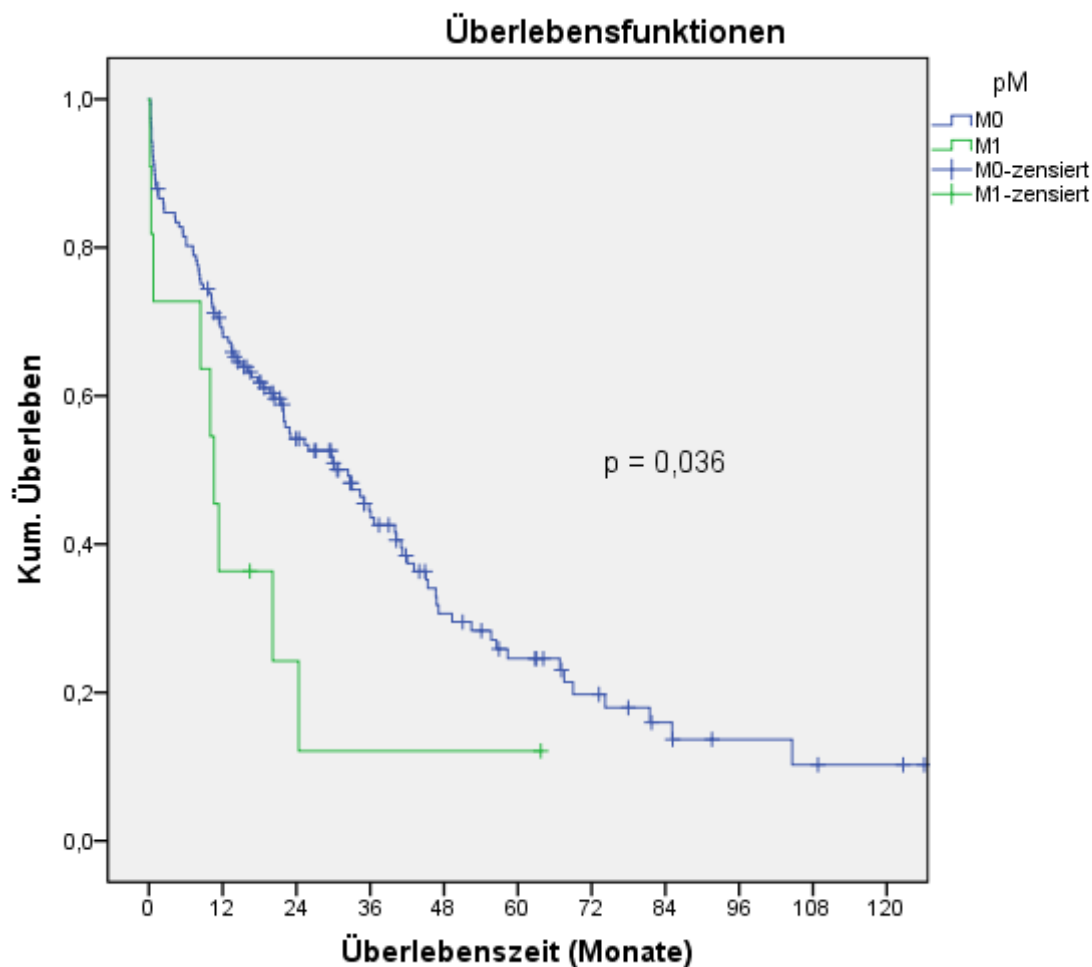


Abbildung 24: Überlebensraten nach Kaplan-Meier in Bezug auf die Fernmetastasierung

3.1.4.6 Grading

Die Bestimmung des Differenzierungsgrades des Tumors erfolgte in 96,9% der Fälle (188/194). Gut differenzierte Tumore (G1) lagen bei 5,3% der Patienten (10/188) vor, während 67% (126/188) mäßig differenzierte Tumore (G2) und 27,7% (52/188) schlecht differenzierte Tumore (G3) aufwiesen.

Abbildung 25 stellt den Einfluss des Gradings in Bezug auf das Gesamtüberleben dar. Die längsten medianen Überlebenszeiten zeigten mit 55,7 Monaten (5,4-105,9 Monate) Patienten mit gut differenzierten Tumoren, während Patienten mit schlecht

differenzierten Tumoren mit 13,4 Monaten (3,7-23,0 Monate) die kürzesten Überlebenszeiten aufwiesen. Bei Patienten mit mäßig differenzierten Tumoren betrug die mediane Überlebenszeit 29,9 Monate (17,8-42,0 Monate).

Die univariate Analyse ergab, dass der Differenzierungsgrad des Tumors einen signifikanten Einfluss auf das Überleben der Patienten hatte ($p=0,012$).

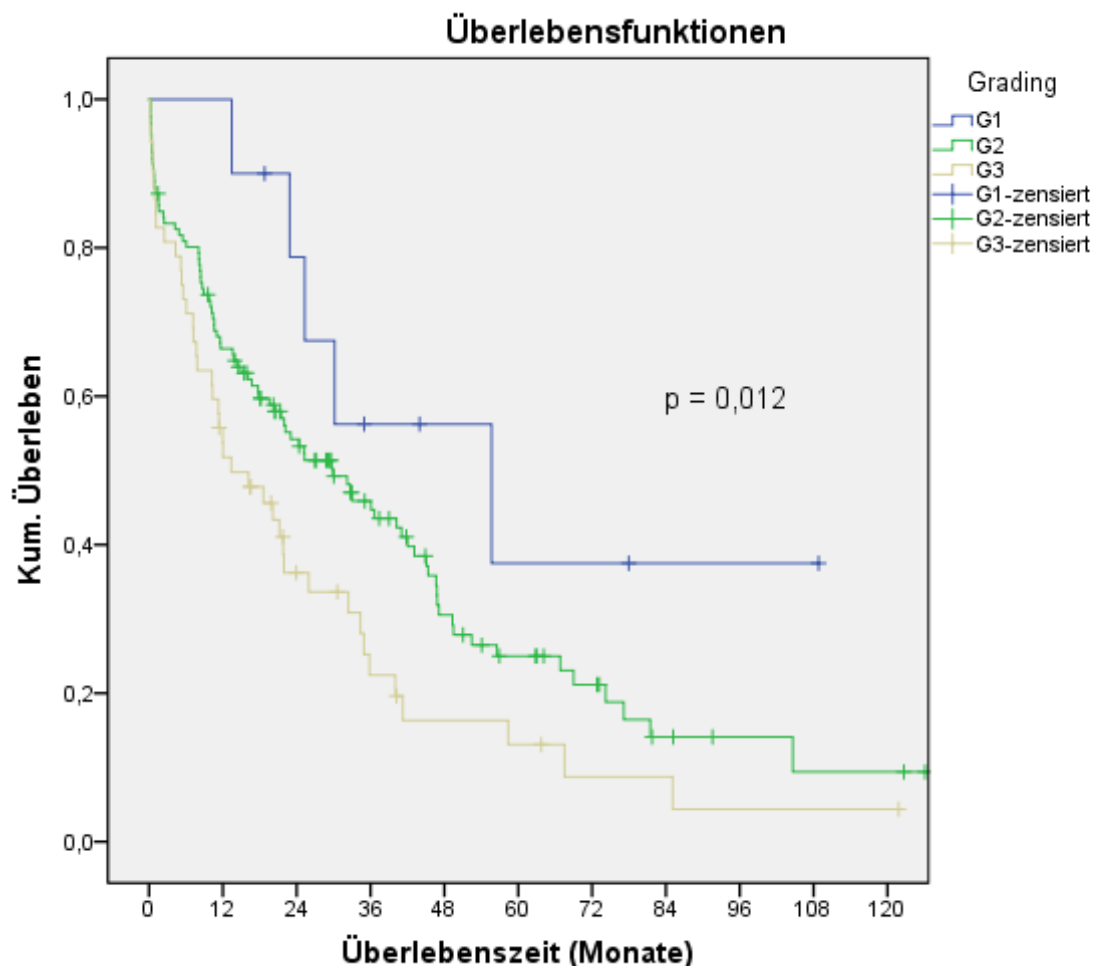


Abbildung 25: Überlebensraten nach Kaplan-Meier in Bezug auf das Grading

3.1.4.7 Residualtumorstatus

Bei 189 Patienten (97,4%) lagen Angaben zum Residualtumorstatus vor. Eine Kompletentfernung des Tumors (R0) gelang bei 112 Patienten (59,3%), während bei 77 Patienten (40,7%) ein mikroskopischer bzw. makroskopischer Residualtumor verblieb (R1).

In Abbildung 26 sind die Überlebenskurven beider Gruppen in Abhängigkeit vom Residualtumorstatus dargestellt. Patienten mit einem Residualtumor erreichten eine mediane Überlebenszeit von 20,2 Monaten (9,9-30,4 Monate), während Patienten, bei denen eine Kompletterentfernung des Tumors gelang, eine mediane Überlebenszeit von 29,9 Monaten (14,1-45,7 Monate) aufwiesen.

Der Log-Rank Test zeigte, dass der Residualtumorstatus in einem signifikanten Zusammenhang mit der Überlebenszeit stand ($p=0,028$).

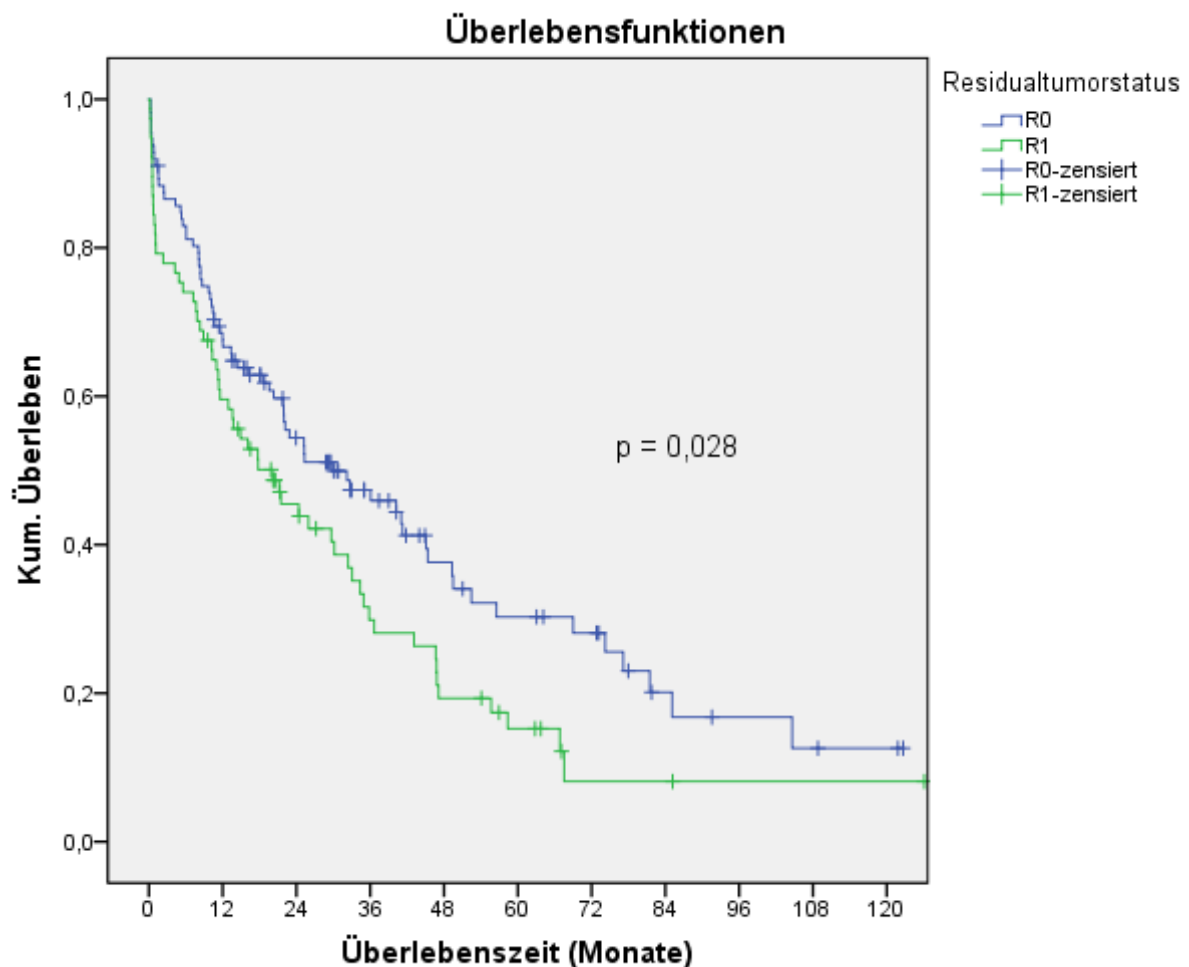


Abbildung 26: Überlebensraten nach Kaplan-Meier in Bezug auf den Residualtumorstatus

3.1.4.8 Hämangiosis carcinomatosa

In 80,4% der Fälle (156/194) waren Informationen zur Infiltration des Tumors in die Blutgefäße vorhanden. Bei 69,9% der Patienten (109/156) wurde kein Tumoreinbruch in

die Gefäße (V0) festgestellt, während 30,1% (47/156) eine Blutgefäßinfiltration (V1) aufwiesen.

Der Zusammenhang zwischen einer Hämangiosis carcinomatosa und dem Überleben ist in Abbildung 27 dargestellt. Patienten, bei denen eine Hämangiominvasion vorlag, zeigten mit einer medianen Überlebenszeit von 11,4 Monaten (1,3-21,4 Monate) eine signifikant geringere Überlebenswahrscheinlichkeit als Patienten ohne Tumoreinbruch in die Gefäße, deren mediane Überlebenszeit 32,7 Monate (22,1-43,2 Monate) betrug ($p=0,014$).

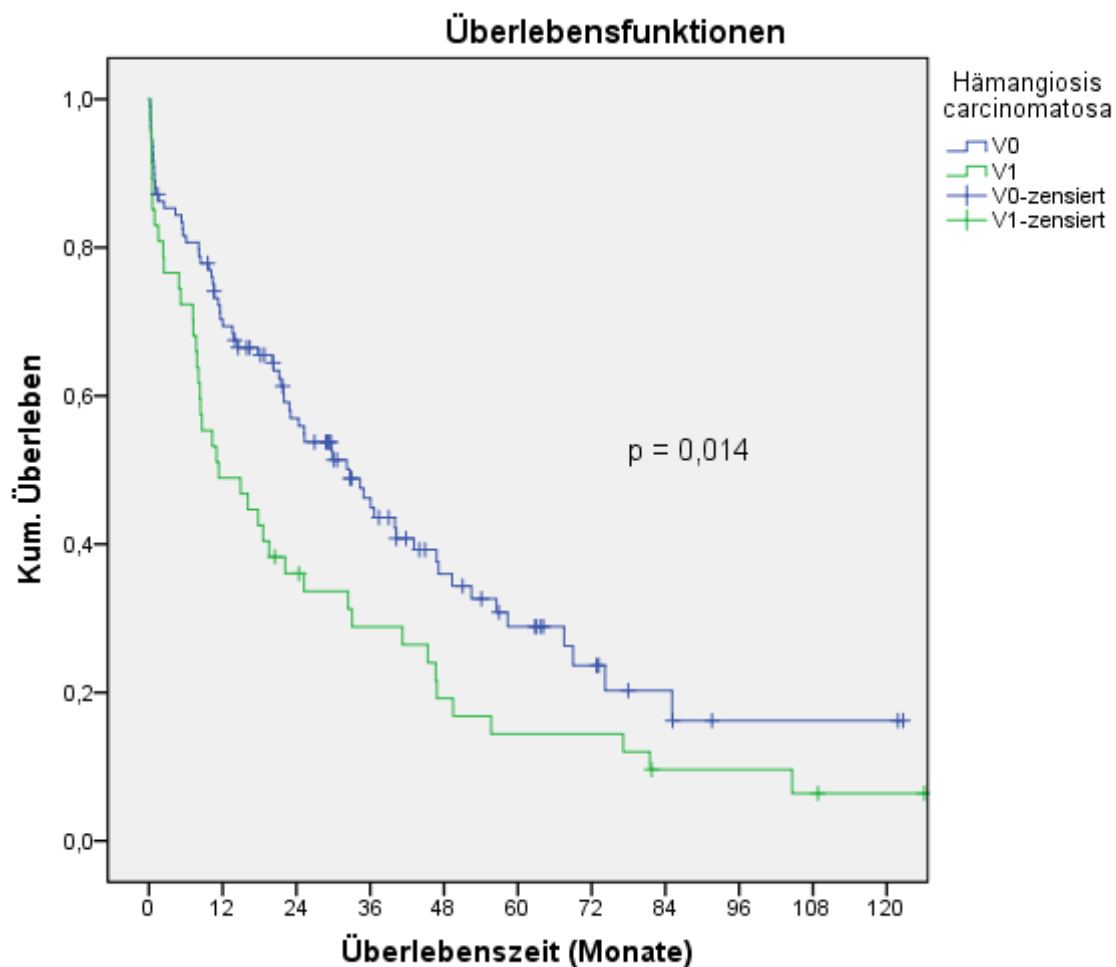


Abbildung 27: Überlebensraten nach Kaplan-Meier in Bezug auf die Hämangiominvasion

3.1.4.9 Lymphangiosis carcinomatosa

Bei 193 Patienten (99,5%) konnten Daten über die Lymphgefäßinfiltration ausgewertet werden. Eine Infiltration in die Lymphgefäße (L1) war bei 105 Patienten (54,4%) zu verzeichnen, bei 88 Patienten (45,6%) blieben die Lymphgefäße tumorfrei (L0).

Die mediane Überlebenszeit der Patienten mit L0-Status betrug 40,2 Monate (27,6-52,8 Monate), während Patienten mit einer Infiltration der Lymphgefäße eine mediane Überlebenszeit von 17,7 Monaten (11,4-24,1 Monate) aufwiesen.

Abbildung 28 stellt den Einfluss der Lymphangiosis carcinomatosa in Bezug auf das Gesamtüberleben dar, welche laut univariater Analyse im signifikanten Zusammenhang mit der Überlebenszeit stand ($p < 0,001$).

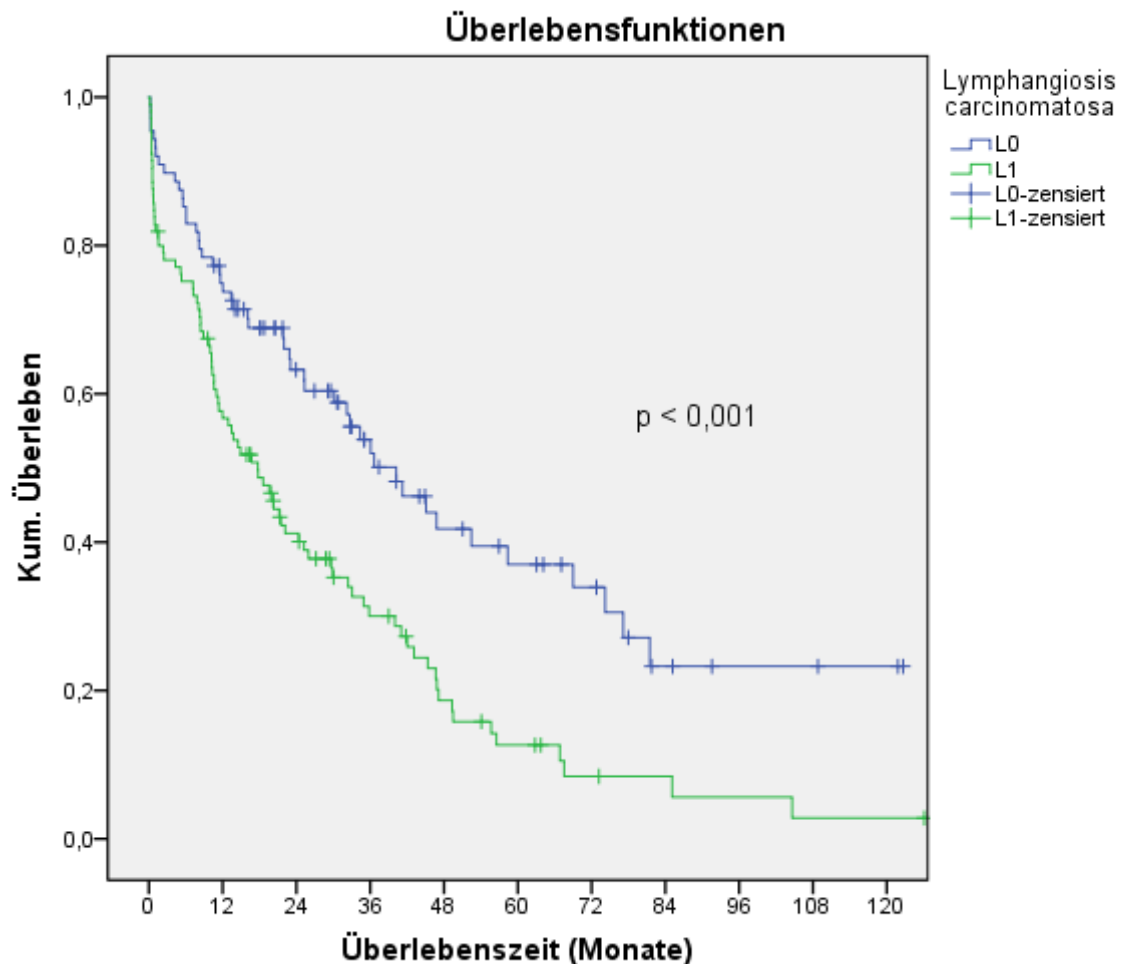


Abbildung 28: Überlebensraten nach Kaplan-Meier in Bezug auf die Lymphangioinvasion

3.1.4.10 Perineuralscheideninfiltration

Ein Tumoreinbruch in die Perineuralscheiden wurde bei 77,3% der Patienten (150/194) festgestellt, 22,7% (44/194) zeigten keine Infiltration der Perineuralscheiden.

Abbildung 29 zeigt die Kaplan-Meier Überlebenskurven in Abhängigkeit von der Perineuralscheideninfiltration. Patienten ohne einen Tumoreinbruch in die Perineuralscheiden hatten mit 46,7 Monaten (7,1-86,2 Monate) eine signifikant höhere Überlebenswahrscheinlichkeit als Patienten mit einer Infiltration der Perineuralscheiden ($p=0,002$), die eine mediane Überlebenszeit von 22,0 Monaten (15,3-28,6 Monate) aufwiesen.

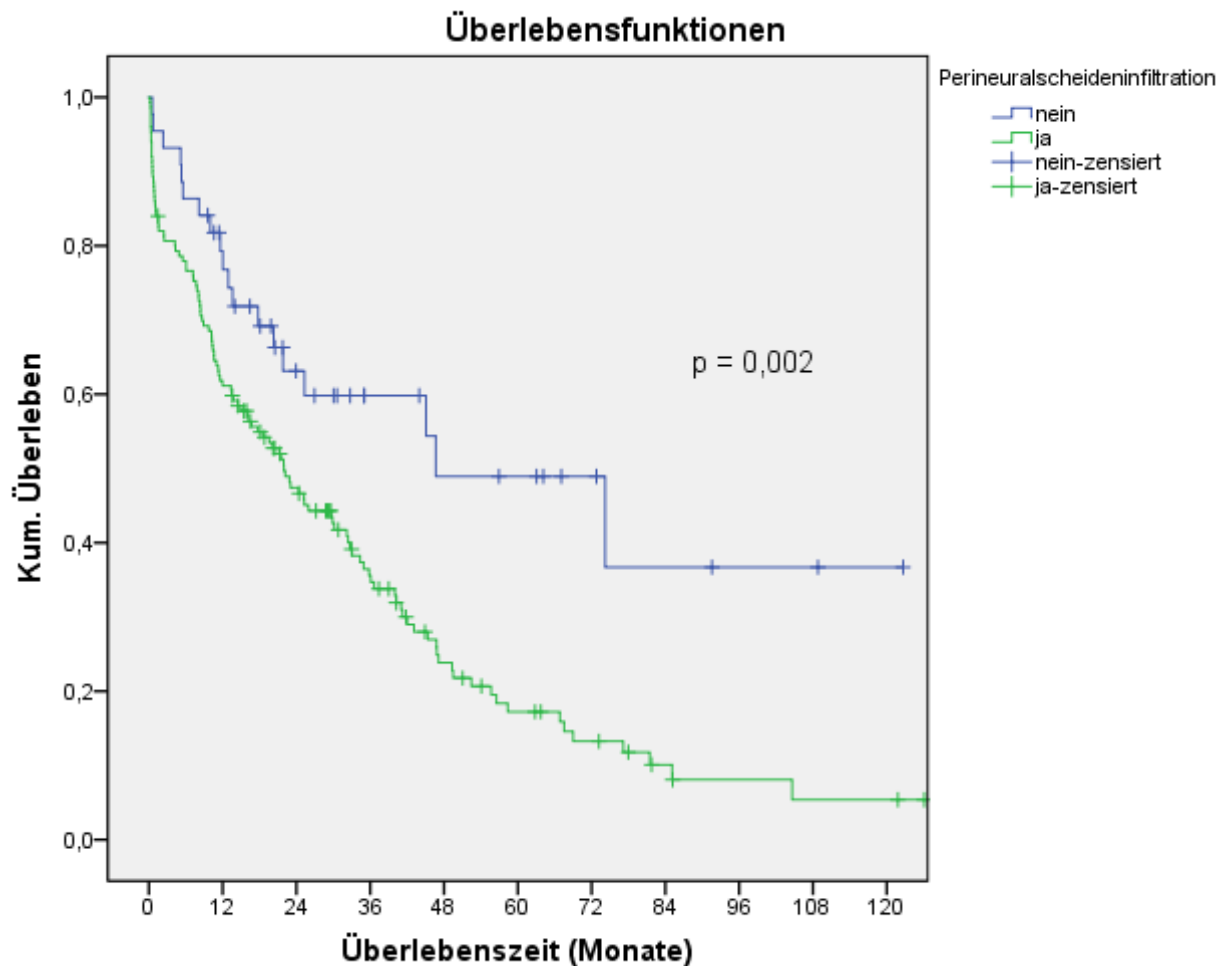


Abbildung 29: Überlebensraten nach Kaplan-Meier in Bezug auf die Perineuralscheideninfiltration

3.1.5 Zusammenfassung der Ergebnisse

Die nachfolgende Tabelle fasst alle Ergebnisse der univariaten Analyse zusammen.

Tabelle 14: Zusammenfassung aller Parameter der univariaten Analyse

Variable	Untergruppe	Anzahl der Patienten (%)	mediane Überlebenszeit (95%-Konfidenzintervall) (Monate)	Signifikanz (Log-Rank Test)
Geschlecht	männlich	115 (59,3)	25,3 (14,2 - 36,3)	0,657
	weiblich	79 (40,7)	24,4 (13,8 - 35,0)	
Patientenalter	≤ 65 Jahre	131 (67,5)	29,9 (20,2 - 39,6)	0,025
	> 65 Jahre	63 (32,5)	16,1 (3,9 - 28,3)	
Klassifikation nach Bismuth-Corlette	Typ I	12 (6,2)	30,2 (0,0 - 71,8)	0,557
	Typ II	30 (15,5)	47,1 (19,9 - 74,3)	
	Typ IIIa	34 (17,5)	21,9 (2,7 - 41,2)	
	Typ IIIb	36 (18,6)	34,4 (18,1 - 50,6)	
	Typ IV	82 (42,3)	22,8 (16,5 - 29,2)	
Ikterus	< 2 mg/dl	99 (52,7)	32,7 (19,7 - 45,6)	0,360
	≥ 2 mg/dl	89 (47,3)	22,0 (15,0 - 28,9)	
Alkalische Phosphatase präoperativ	Gruppe 1	19 (10,6)	36,1 (7,8 - 64,3)	0,572
	Gruppe 2	46 (25,7)	32,7 (8,0 - 57,4)	
	Gruppe 3	114 (63,7)	21,9 (14,5 - 29,4)	
Albumin präoperativ	Gruppe 1	142 (84,5)	26,0 (17,3 - 34,7)	0,244
	Gruppe 2	26 (15,5)	13,6 (0,0 - 29,5)	
Bilirubin präoperativ	Gruppe 1	82 (43,6)	36,7 (19,0 - 54,3)	0,179
	Gruppe 2	33 (17,6)	14,9 (0,0 - 35,1)	
	Gruppe 3	73 (38,8)	22,0 (15,0 - 28,9)	
Thromboplastinzeit präoperativ	Gruppe 1	180 (93,3)	26,0 (17,8 - 34,1)	0,505
	Gruppe 2	12 (6,2)	20,3 (0,8 - 39,8)	
	Gruppe 3	1 (0,5)	85,1	
Resektionsausmaß	Majorresektion	187 (97,4)	24,4 (16,1 - 32,6)	0,270
	Minorresektion	5 (2,6)	58,4 (14,4 - 102,3)	
Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation	1 - 3 d	83 (42,8)	34,4 (27,8 - 40,9)	0,002
	4 - 7 d	54 (27,8)	26,0 (6,6 - 45,3)	
	> 7 d	57 (29,4)	8,9 (3,1 - 14,6)	
Alkalische Phosphatase postoperativ	Gruppe 1	61 (31,8)	29,9 (15,9 - 43,9)	0,120
	Gruppe 2	80 (41,7)	33,1 (22,9 - 43,3)	
	Gruppe 3	51 (26,6)	16,2 (6,2 - 26,2)	
Bilirubin postoperativ	Gruppe 1	35 (18,1)	36,1 (27,5 - 44,6)	0,268
	Gruppe 2	52 (27,0)	24,4 (20,6 - 28,2)	
	Gruppe 3	106 (54,9)	20,2 (10,4 - 29,9)	

Variable	Untergruppe	Anzahl der Patienten (%)	mediane Überlebenszeit (95%-Konfidenzintervall) (Monate)	Signifikanz (Log-Rank Test)
AST postoperativ	Gruppe 1	4 (2,1)	30,2 (0,0 - 74,5)	0,987
	Gruppe 2	14 (7,2)	29,9 (0,0 - 68,9)	
	Gruppe 3	175 (90,7)	24,4 (15,8 - 33,0)	
ALT postoperativ	Gruppe 1	4 (2,2)	21,2 (0,0 - 52,3)	0,428
	Gruppe 2	8 (4,4)	25,3 (0,0 - 52,5)	
	Gruppe 3	170 (93,4)	25,3 (16,8 - 33,8)	
Thromboplastinzeit postoperativ	Gruppe 1	57 (29,4)	40,2 (23,0 - 57,4)	0,133
	Gruppe 2	137 (70,6)	21,9 (15,7 - 28,2)	
Leukozyten postoperativ	Gruppe 1	54 (27,8)	17,7 (5,3 - 30,1)	0,154
	Gruppe 2	122 (62,9)	24,4 (14,8 - 34,0)	
	Gruppe 3	18 (9,3)	49,5 (16,9 - 82,1)	
Größe des Tumors	1 - 10 mm	11 (6,4)	66,8 (33,3 - 100,4)	0,025
	11 - 50 mm	142 (82,6)	23,0 (15,1 - 31,0)	
	51 - 100 mm	19 (11,0)	13,6 (6,4 - 20,9)	
Abstand des Tumors zum Resektionsrand	0 mm	75 (64,7)	20,2 (10,1 - 30,2)	0,045
	1 - 5 mm	26 (22,4)	45,4 (10,0 - 80,7)	
	> 5 mm	15 (12,9)	52,5 (19,7 - 85,2)	
Ausdehnung des Tumors	T1	5 (2,6)	69,0	0,003
	T2	51 (26,6)	45,1 (28,2 - 62,0)	
	T3	126 (65,6)	19,6 (12,6 - 26,5)	
	T4	10 (5,2)	17,8 (0,0 - 45,0)	
Lymphknotenstatus	N0	86 (47,8)	41,2 (28,3 - 54,1)	< 0,001
	N1	94 (52,2)	17,7 (9,2 - 26,3)	
Fernmetastasen	M0	157 (93,5)	32,4 (22,4 - 42,4)	0,036
	M1	11 (6,5)	10,6 (7,4 - 13,8)	
Grading	G1	10 (5,3)	55,7 (5,4 - 105,9)	0,012
	G2	126 (67,0)	29,9 (17,8 - 42,0)	
	G3	52 (27,7)	13,4 (3,7 - 23,0)	
Residualtumorstatus	R0	112 (59,3)	29,9 (14,1 - 45,7)	0,028
	R1	77 (40,7)	20,2 (9,9 - 30,4)	
Hämangiosis carcinomatosa	V0	109 (69,9)	32,7 (22,1 - 43,2)	0,014
	V1	47 (30,1)	11,4 (1,3 - 21,4)	
Lymphangiosis carcinomatosa	L0	88 (45,6)	40,2 (27,6 - 52,8)	< 0,001
	L1	105 (54,4)	17,7 (11,4 - 24,1)	
Perineuralscheideninfiltration	nein	44 (22,7)	46,7 (7,1 - 86,2)	0,002
	ja	150 (77,3)	22,0 (15,3 - 28,6)	

3.2 Multivariate Analyse

Alle Parameter, die in der univariaten Analyse eine Signifikanz erreichten ($p < 0,05$), wurden in die multivariate Analyse mittels Cox-Regressions-Modell eingeschlossen. Unabhängige Prognosefaktoren stellten hierbei das Alter, das T-Stadium, der Lymphknotenstatus und das Grading dar (Tabelle 15).

Tabelle 15: Multivariate Analyse

Variable	Hazard Ratio	95% Konfidenzintervall	Signifikanz (Cox-Regression)
Alter: ≤ 65 Jahre	0,336	0,16 - 0,703	0,004
> 65 Jahre	Referenz		
T-Stadium: T1	0,116	0,03 - 0,446	0,006
T2			
T3			
T4			
Lymphknotenstatus: N0	0,414	0,197 - 0,868	0,02
N1	Referenz		
Grading: G1	0,079	0,015 - 0,42	0,002
G2	0,382	0,193 - 0,759	
G3	Referenz		

Die Variablen Tumorgroße, Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation, Abstand zum Resektionsrand, Residualtumorstatus, Fernmetastasierung, Hämangiosis carcinomatosa, Lymphangiosis carcinomatosa und Perineuralscheideninfiltration waren in der multivariaten Analyse nicht signifikant.

3.3 Überlebensdaten des Gesamtkollektivs

Die mediane Überlebenszeit aller Patienten betrug 25,3 Monate (17,5-33,0 Monate), während die 1- und 5-Jahres-Überlebensrate bei 65,2 und 22,9% lag.

In der folgenden Abbildung ist die Überlebenskurve der Gesamtkohorte nach Kaplan-Meier dargestellt.

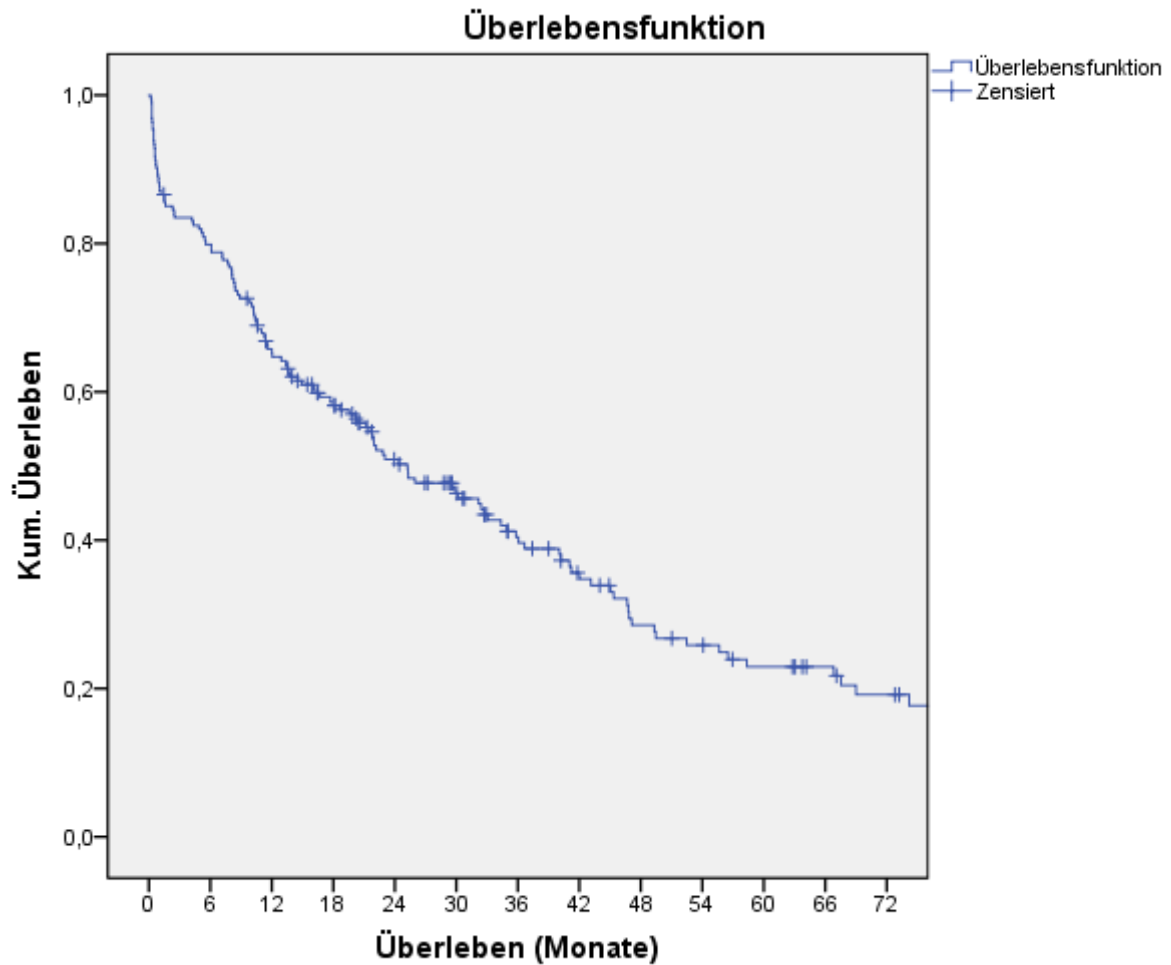


Abbildung 30: Überlebensraten nach Kaplan-Meier in Bezug auf das Gesamtkollektiv

4. Diskussion

Das perihiläre Gallengskarzinom stellt heute weiterhin einen seltenen Tumor mit einer ungünstigen Prognose dar (68, 92). Durch das Fehlen von Frühsymptomen wird die Erkrankung häufig erst in einem fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert (1, 39), so dass bei Diagnosestellung bereits die Hälfte der Patienten regionäre Lymphknotenmetastasen aufweisen (28-30). Ein Langzeitüberleben ist bei dieser Entität insgesamt relativ selten (92), durch Fortschritte in der präoperativen und chirurgischen Behandlung konnten die Überlebensraten in den letzten Jahren jedoch deutlich verbessert werden (33, 59, 61, 93-96). In einzelnen Studien mit mehr als 200 untersuchten Patienten wurden nach vollständiger Entfernung des Tumors (R0 Resektion) 5-Jahres-Überlebensraten von 47,3 (57) bzw. 52% (53) erreicht.

Eine Identifizierung von Hochrisikopatienten oder Patienten mit besonders günstiger Prognose ist bisher nicht valide möglich, stellt aber eine wichtige Herausforderung für derzeitige Studien dar. Zahlreiche Veröffentlichungen haben den Einfluss verschiedener Faktoren auf das Überleben der Patienten mit perihilärem Gallengangskarzinom analysiert, wobei die Ergebnisse oftmals widersprüchlich und insgesamt unzureichend waren.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es daher, anhand einer großen unizentrischen Kohorte mögliche Risikofaktoren und prognostisch relevante Marker zu identifizieren. Hierfür wurden verschiedene patienten-, tumor- und therapiebezogene Merkmale von 194 Patienten untersucht, die sich im Zeitraum von April 1998 bis Mai 2008 aufgrund eines Klatskin-Tumors einer operativen Therapie unterzogen.

Die mediane Überlebenszeit des gesamten Patientenkollektivs betrug in dieser Untersuchung 25,3 Monate und lag somit im Bereich vergleichbarer Studien, die über 19,4 bis 29,0 Monate berichten (54, 58, 59, 62, 63, 67, 87, 89, 97).

Bezüglich der 1- und 5-Jahres-Überlebensrate, die in der vorliegenden Arbeit bei 65,2 und 22,9% lag, zeigten sich ebenfalls Übereinstimmungen mit anderen Studien. In diesen reichte die Spannweite der 1-Jahres-Überlebensrate von 61-74% (54, 58, 62, 67, 98, 99), während die 5-Jahres-Überlebensrate zwischen 15,4 und 27% lag (54, 59, 62, 63, 67, 98).

Der Klatskin-Tumor gilt vorwiegend als Erkrankung des fortgeschrittenen Alters, wobei das typische Alter bei der Präsentation das siebte Lebensjahrzehnt ist (9-11). Dies

wurde sowohl von dieser Arbeit, in der das mediane Erkrankungsalter bei 62 Jahren lag, als auch von weiteren monozentrischen Studien (61-69 Jahre) bestätigt (28, 34, 56, 58, 67, 93, 95, 99). Keine Übereinstimmung gab es im Vergleich mit den populationsbasierten Daten des Robert Koch-Instituts, bei denen das mittlere Erkrankungsalter im achten Lebensjahrzehnt lag (8). Die Vergleichbarkeit ist jedoch stark eingeschränkt, da sich die Daten nicht ausschließlich auf perihiläre Gallengangskarzinome, sondern allgemein auf bösartige Tumore der Gallenwege und der Gallenblase beziehen.

Zahlreiche Veröffentlichungen konnten keinen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Alter des Patienten und der Überlebenswahrscheinlichkeit feststellen (54, 57, 67, 89, 95, 98, 100, 101), welches im Gegensatz zur vorliegenden Arbeit steht. Patienten die 65 Jahre oder jünger sind, lebten hier signifikant länger als ältere Patienten. Der multivariaten Analyse zufolge beeinflusst das Alter sogar als unabhängiger Faktor die Prognose der Patienten. Ein Grund für die abweichenden Ergebnisse könnten die unterschiedlich festgelegten Altersgrenzen sein. Diese Arbeit verglich Patienten, die älter als 65 Jahre sind, mit Patienten, die 65 Jahre oder jünger sind, während die Altersgrenze anderer Studien bei 58 (54), 60 (89, 98), 61 (67) oder 70 Jahren lag (57, 95, 100, 101).

Zahlreiche Studien haben bisher die prognostische Wertigkeit der TNM-Klassifikation analysiert, anhand derer die Tumore in verschiedene Stadien eingeteilt werden können (7).

Bezüglich der Tumorausdehnung (T) zeigte sich in der vorliegenden Arbeit ein Großteil der Patienten mit einem bereits fortgeschrittenen T-Stadium (T3: 65,6%; T4: 5,2%). Die kürzesten medianen Überlebenszeiten wiesen Patienten im T4-Stadium auf (17,8 Monate), dicht gefolgt von Patienten im T3-Stadium, die nur 1,8 Monate länger lebten. Wesentlich längere Überlebenszeiten erreichten Patienten, deren Tumor als Stadium 1 (69,0 Monate) oder 2 (45,1 Monate) klassifiziert wurde.

Einigkeit herrscht in der Literatur darüber, dass das T-Stadium einen wichtigen Prognosefaktor darstellt, wobei die Ergebnisse einzelner Studien oft widersprüchlich bleiben. In einigen Arbeiten beschränkte sich der signifikante Zusammenhang zwischen Tumorausdehnung und Überleben auf die univariate Analyse (54, 57, 67, 88, 95, 102), in anderen Arbeiten, wie auch in dieser, zeigte sich die Signifikanz auch in der multivariaten Analyse (58, 59, 62). Die unterschiedlichen Ergebnisse könnten zum

einen darauf zurückzuführen sein, dass einerseits in einigen Arbeiten Tumorstadien zusammengefasst und miteinander verglichen werden und andererseits die Gruppengrößen der unterschiedlichen T-Stadien in den einzelnen Studien stark differieren, so dass die Ergebnisse nur bedingt verwertbar sind.

Ein weiterer häufig in Bezug auf die Prognose diskutierter Parameter ist der lokale Lymphknotenbefall der Patienten.

Die in dieser Untersuchung festgestellte Lymphknoteninfiltration (N1) von 52,2% der Patienten ist vergleichbar mit anderen Studien, bei denen der Anteil lymphknoteninfiltrierter Patienten zwischen 39,6 und 63,2% lag (52, 62, 88, 93, 98, 100, 103). Die meisten Studien berichten, dass der Lymphknotenstatus einen unabhängigen prognostischen Faktor darstellt und ein N1-Stadium mit einer deutlich schlechteren Prognose assoziiert ist als ein N0-Stadium (52, 62, 63, 88, 93, 97, 98, 100, 104, 105). Dies konnte auch in der vorliegenden Arbeit gezeigt werden. Patienten, deren Lymphknoten tumorfrei waren, lebten mit 41,2 Monaten deutlich länger als Patienten mit Lymphknotenmetastasen, die eine mediane Überlebenszeit von 17,7 Monaten erreichten.

Bei Patienten ohne Lymphknotenbefall scheint auch die Anzahl der untersuchten Lymphknoten eine wichtige Rolle zu spielen. Signifikant erhöhte Überlebensraten wurden gefunden, wenn mehr als 6 Lymphknoten reseziert und als tumorfrei deklariert werden konnten (90).

Ein weiterer Bestandteil der TNM-Klassifikation ist die Fernmetastasierung, von der in dieser Untersuchung 6,5% der Patienten betroffen waren (M1). Sie stellt bei präoperativer Feststellung eine Kontraindikation zur Resektion dar (15, 28, 46). Werden sie jedoch wie hier erst intraoperativ festgestellt, handelt es sich um kein Ausschlusskriterium, so dass die betroffenen Patienten in der Studie mitberücksichtigt wurden.

In diesem Zusammenhang zeigte sich in Übereinstimmung mit der Literatur eine signifikant höhere Überlebenswahrscheinlichkeit für Patienten ohne Fernmetastasen (M0), obwohl die Fernmetastasierung nicht als unabhängiger Faktor die Prognose der Patienten zu bestimmen scheint (58, 95). Ein Grund hierfür könnte in der sehr geringen Fallzahl der Patienten mit Fernmetastasierung in der vorliegenden Studie liegen, so dass dieses Ergebnis unter Vorbehalt genannt werden muss.

Eine weitere in dieser Studie bezüglich des Überlebens untersuchte Variable ist der Differenzierungsgrad des Tumors. Dieser stellt ein Maß für die Entartung der Tumorzellen dar, wobei schlecht differenzierte Tumore (G3) ein aggressiveres Verhalten zeigen als gut differenzierte Tumore (G1) (67). Darüber hinaus weisen G3 Tumore neben schlechteren Prognosen auch höhere Rezidivraten auf (97), so dass sie laut einer Studie von Ramacciato et al. vor ausgedehnten Resektionen sogar als relative Kontraindikation berücksichtigt werden sollten (89).

Für die Mehrzahl der Publikationen stellt das Tumorigrading einen unabhängigen prognostischen Faktor dar (35, 57, 58, 67, 89, 93, 104, 106). Auch in dieser Arbeit zeigte sich der signifikante Einfluss des Differenzierungsgrades auf das Überleben sowohl in der univariaten als auch in der multivariaten Analyse. Patienten mit gut differenzierten Tumoren wiesen mit 55,7 Monaten eine rund viermal so lange mediane Überlebenszeit auf als Patienten mit schlecht differenzierten Tumoren (13,4 Monate).

In einer größeren Studie aus China mit insgesamt 381 Patienten, in der sich das Grading ebenfalls als unabhängiger Prognosefaktor herauskristallisierte, zeigten sich sogar ähnliche Überlebenszeiten wie in der vorliegenden Untersuchung (97). Patienten mit gut differenzierten Tumoren lebten hier 54,1 Monate, Patienten mit schlecht differenzierten Tumoren wiesen eine mediane Überlebenszeit von 13,5 Monaten auf.

Während das T-Stadium in den meisten Studien angegeben ist, sind in der Literatur verhältnismäßig wenige Angaben zum Durchmesser des Tumors zu finden. In der vorliegenden Arbeit erreichte der Tumor in einem Großteil der Fälle (82,6%) eine Größe zwischen 11 und 50mm. Bei der Betrachtung der Ergebnisse bezüglich der Überlebensdauer fällt auf, dass sich die Größe des Tumors umgekehrt proportional zur Länge der Überlebenszeit verhält, folglich sind große Tumore mit kürzeren Überlebenszeiten, kleinere Tumore mit längeren Überlebenszeiten assoziiert. Dieser Sachverhalt war jedoch nur in der univariaten Analyse signifikant.

Ob die Tumorgöße von entscheidender Bedeutung für die Prognose ist, wird in der Fachliteratur kontrovers diskutiert. Eine wesentliche Rolle scheint hierbei der Cut-off-Wert zu spielen. Wird dieser bei 3 cm gesetzt, stellt sich die Tumorgöße als unabhängiger Prognosefaktor dar (97, 102). Bei der Verwendung anderer Trennwerte zeigte sich entweder nur in der univariaten Analyse ein signifikanter Zusammenhang (54, 105), oder es konnte überhaupt kein Einfluss auf die Prognose gefunden werden

(63, 89, 98, 104). Dementsprechend lässt sich schlussfolgern, dass der reine Durchmesser des Tumors nur bedingt als prognostischer Marker geeignet zu sein scheint.

Das Hauptziel der chirurgischen Therapie ist die vollständige Entfernung des Tumors (R0-Resektion), die in dieser Untersuchung bei knapp 60% der Patienten gelang. Gleichzeitig stellt sie die einzige kurative Therapieform dar, mit der eine Chance auf Heilung und Langzeitüberleben besteht (46-49). Aus diesem Grunde sollte intraoperativ immer eine vollständige Entfernung des Tumors angestrebt werden, da Patienten mit R0-Resektionen signifikant längere Überlebenszeiten aufweisen als Patienten, bei denen keine komplette Resektion des Tumors (R1-Resektion) möglich war (107). Eine kurative Resektion ist auch bei einem gleichzeitigen Tumorbefall der Leberarterie und der Pfortader möglich, wobei in diesem Fall eine kombinierte Gefäßresektion durchgeführt wird (108).

Die Angaben in der Literatur über die R0-Resektionsrate differieren um knapp 20% und reichen von 58,0 bis 77,3% (30, 51-54, 56-63, 88, 100). Hierbei scheint es einen Zusammenhang zwischen Tumorstadium und Residualtumorstatus zu geben. Je weiter der Tumor fortgeschritten ist, umso schwieriger ist das Erreichen einer R0-Situation. Folglich sinkt die R0-Resektionsrate mit steigender Anzahl von Patienten, die höhere Tumorstadien aufweisen. Dies erklärt den relativ hohen R1-Anteil in dieser Studie.

Konsens herrscht über die Bedeutung des Residualtumorstatus bezüglich der Prognose. In vielen Studien stellt er einen wichtigen unabhängigen Prognosefaktor dar (34, 56, 63, 88, 95, 97-100). In dieser Arbeit beeinflusst der Residualtumorstatus ebenfalls signifikant die Prognose der Patienten bezüglich der Überlebenszeit, allerdings nicht als unabhängiger Faktor.

Von nicht unerheblicher Bedeutung ist bei den R0-Resektionen auch der Abstand des Tumors zum Resektionsrand. Endo et al. fand heraus, dass ein schmaler Abstand zwischen Tumor und Schnittrand mit einer signifikanten Abnahme der medianen Überlebenszeit assoziiert ist (109), bei Seyama et al. und Sakamoto et al. zeigte sich ein Überlebensvorteil für die Patienten, bei denen der Abstand zwischen Tumor und Absetzungsrand mindestens 5mm betrug (52, 110). Die Korrelation zwischen Tumorabstand und Überleben konnte auch in dieser Arbeit gut dargestellt werden. Patienten, bei denen der Abstand zwischen Tumor und Resektionsrand 1 – 5mm betrug, wiesen mit 45,4 Monaten eine mehr als doppelt so lange Überlebenszeit auf als

Patienten, bei denen der Tumor bis zum Resektionsrand (R1) reichte (20,2 Monate). Die längste mediane Überlebenszeit (52,5 Monate) zeigte sich bei Patienten mit relativ großem Abstand zum Tumor (> 5mm), was schlussfolgern lässt, dass ein größerer Sicherheitsabstand intraoperativ angestrebt werden sollte.

Die in der vorliegenden Untersuchung festgestellte Infiltration der Blutgefäße (V1) liegt mit 30,1% der Patienten in der Größenordnung der in der Literatur gefundenen Häufigkeiten, wobei die Anteile hier zwischen 26,8 und 40,2% schwanken (28, 56, 63, 88, 89, 93, 105).

Die Ergebnisse bezüglich der prognostischen Bedeutung dieses Tumormerkmals sind widersprüchlich. In der aktuellen Arbeit sowie in den meisten Studien stellte sich die Blutgefäßinfiltration nur in der univariaten Analyse als prognostisch relevant heraus (28, 88, 93, 100, 105, 106), einige Publikationen fanden keine Hinweise auf einen Zusammenhang (56, 63, 89). Im Gegensatz dazu identifizierte die Studie von Hu et al. die Hämangioinvasion als unabhängigen Prognosefaktor und stellte neben deutlich kürzeren Überlebenszeiten für Patienten mit vorliegender Gefäßinfiltration (20,9 Monate vs. 26,3 Monate) auch eine erhöhte Anzahl mikroskopischer oder makroskopischer Residualtumore bei diesem Patientenkollektiv fest, so dass bei einer vermuteten Hämangiosis carcinomatosa bereits eine Resektion der Gefäße empfohlen wird (97).

Noch wesentlich häufiger als die Invasion der Blutgefäße ist das Vorliegen einer Lymphangiosis carcinomatosa (L1), die mit einem Anteil von 54,4% der Patienten deutlich unter den Angaben anderer Autoren liegt (74-90%) (93, 100, 103).

In der Auswertung der vorliegenden Kohorte wiesen Patienten ohne Lymphgefäßinvasion eine mehr als doppelt so lange Überlebenszeit auf (40,2 Monate) als Patienten mit Lymphgefäßinfiltration (17,7 Monate). Der signifikante Überlebensvorteil stellte sich jedoch nur, in Übereinstimmung mit den Ergebnissen von Nagino et al. und Furusawa et al. (93, 100), in der univariaten Analyse als prognosebeeinflussend heraus. Laut Kobayashi et al. steht die Lymphangiosis carcinomatosa auch im signifikanten Zusammenhang mit der Entwicklung eines Tumorrezidivs (103). Mehr als die Hälfte der Patienten mit Lymphgefäßinfiltration (56%) wiesen in der japanischen Studie postoperativ nach 3 Jahren ein Rezidiv auf, während die Rezidivrate der Patienten ohne Lymphgefäßinvasion bei 17% lag. Das postoperative

Auftreten von Rezidiven wurde in der vorliegenden Studie nicht analysiert, so dass dieser Zusammenhang anhand der eigenen Daten nicht beurteilt werden kann.

Zum Zeitpunkt der Resektion wurde bei rund Dreiviertel der Patienten (77,3%) ein Tumorbefall der Perineuralscheiden diagnostiziert. Ähnlich hohe Anteile wurden auch in anderen Auswertungen beschrieben (72,2-88,2%) (57, 88, 89, 100, 101, 104).

Der Einfluss der Perineuralscheideninfiltration auf die Überlebenswahrscheinlichkeit ist umstritten. In einigen Publikationen wurde keine Korrelation zwischen beiden Faktoren gefunden (56, 57, 89, 97, 104, 105), andere Untersuchungen, die vorliegende Arbeit eingeschlossen, stellten signifikant höhere Überlebensraten für Patienten ohne perineurale Invasion fest (52, 54, 67, 88, 93, 100, 101). In dieser Arbeit führte eine Perineuralscheideninfiltration zur Reduktion der Überlebenszeit von mehr als 50%. Betroffene Patienten wiesen eine postoperative mediane Überlebenszeit von 22,0 Monaten auf, während Patienten mit tumorfreien Perineuralscheiden 24,7 Monate länger lebten.

Eine weitere Variable mit signifikanter Auswirkung auf das Überleben in der vorliegenden Kohorte ist die Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation, die bisher in der Literatur nur unzureichend analysiert wurde.

Der größte Teil der untersuchten Patienten (42,8%) lag postoperativ relativ kurz (1-3 Tage) auf der Intensivstation und wies mit 34,4 Monaten die längste mediane Überlebenszeit der insgesamt drei Gruppen auf, während der zweitgrößte Teil (29,4%) länger als 7 Tage intensivmedizinisch betreut werden musste und mit 8,9 Monaten die kürzeste mediane Überlebenszeit erreichte. Inwieweit sich die drei Gruppen bezüglich weiterer Parameter wie beispielsweise des Patientenalters, der Größe des Tumors oder der Stadieneinteilung nach Bismuth-Corlette voneinander unterscheiden, wurde nicht näher untersucht, so dass die Ergebnisse mit Vorsicht betrachtet werden müssen. Es bleibt zu erwarten, dass Patienten mit postoperativ komplikationsreichem Verlauf und infolgedessen verlängertem Intensivaufenthalt ein schlechteres Outcome haben, wobei auch dies anhand der vorliegenden Daten nicht abschließend bewiesen werden konnte.

Bezüglich der Geschlechterverteilung zeigte sich in dieser Untersuchung mit 59,3% eine leicht erhöhte Erkrankungsrate für männliche Patienten, während sie bei den weiblichen Patienten 40,7% betrug. Diese Tendenz zeigte sich auch in vergleichbaren

Studien, wobei hier die Anteile der männlichen Patienten zwischen 52,2% und 67,8% lagen (34, 35, 54, 67, 93, 97, 98).

Im Einklang mit den meisten Veröffentlichungen steht das Geschlecht in keinem signifikanten Zusammenhang mit der postoperativen Überlebenszeit (34, 35, 52, 54, 67, 93, 97, 98).

Neben der TNM-Klassifikation der UICC findet in der Literatur die Klassifikation nach Bismuth-Corlette breite Anwendung. Diese unterscheidet anhand der lokalen Ausdehnung insgesamt 4 verschiedene Typen (5, 6) und ermöglicht eine erste präoperative Einschätzung über das Ausmaß der Resektion. Da diese Klassifikation keine Angaben über eine Infiltration weiterer Organe, den Befall von Lymphknoten oder das Vorhandensein von Fernmetastasen beinhaltet, ist sie für eine prognostische Einschätzung ungeeignet (111, 112).

Aufgrund fehlender Frühsymptome liegt bei den meisten Patienten, sowohl in dieser als auch in anderen Studien, bei Diagnosestellung bereits ein Typ IV vor (32, 36, 50, 52, 58, 62, 92), der durch den Tumorbefall der Hepatikusgabel sowie des rechten und linken Ductus hepaticus definiert ist.

Wie in der Literatur beschrieben, bestätigte sich auch in der vorliegenden Analyse die Tatsache, dass die Einteilung nach Bismuth-Corlette keine prognostische Aussage erlaubt (36, 50, 52, 58, 62, 89).

Das Ausmaß der Leberteilresektion, auf das sowohl die eben genannte Klassifikation nach Bismuth-Corlette als auch zahlreiche weitere Faktoren einen Einfluss haben, wurde ebenfalls auf seine prognostische Relevanz untersucht. Sowohl in dieser als auch in der Publikation von Nagino et al. (93) wurden in mehr als 90% der Fälle Majorresektionen durchgeführt, was durch die anatomische Lage des Klatskin-Tumors im Leberhilus bedingt ist. Wie bereits erwähnt, stellen die erweiterten Hemihepatektomien mit extrahepatischer Gallengangsresektion den Standardeingriff des Klatskin-Tumors dar, so dass Minorresektionen nur in ausgewählten Fällen überhaupt möglich sind. Eine prognostische Aussage kann durch das Ausmaß der Resektion, wie in dieser Studie gezeigt, nicht getroffen werden.

Bezüglich der präoperativen Symptome stellt der Ikterus, der laut Literatur in 75-94,4% der Fälle auftritt (11, 32, 33, 35, 36, 102), das mit Abstand am häufigsten vorkommende

Symptom dar. Der in dieser Auswertung festgestellte Anteil ikterischer Patienten (Bilirubin $\geq 2\text{mg/dl}$) ist mit 47,6% deutlich geringer. Diese Ergebnisse sind jedoch nur bedingt verwertbar, da bei einigen Patienten bereits vor der Aufnahme in die Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie, Campus Virchow-Klinikum, eine Stenteinlage aufgrund einer Cholestase erfolgte, die zur Rückbildung des vorhandenen Ikterus führte.

Der Analyse zufolge war das Überleben selbst bei Vorliegen eines Ikterus nicht signifikant schlechter, was die Hypothese entkräftet, dass eine präoperative Cholestase zu einer Leberschädigung und damit zu einem schlechteren Outcome führen könnte.

Der Bilirubinwert diente nicht nur als Definitionskriterium für den Ikterus, sondern wurde, neben 6 weiteren Laborparametern (Albumin, alkalische Phosphatase, Thromboplastinzeit, AST, ALT und Leukozyten), ebenfalls auf seine prognostische Bedeutsamkeit hinsichtlich der Überlebenszeit geprüft. Hierbei zeigte sich, dass keiner der genannten Parameter eine signifikante Auswirkung auf das postoperative Überleben aufwies. Dies kann mit den Ergebnissen in der Literatur nur teilweise in Einklang gebracht werden, da aufgrund unterschiedlicher Cut-off Werte die Vergleichbarkeit eingeschränkt ist.

In der Bedeutung des Bilirubins besteht Uneinigkeit bezüglich der Prognose. Im Gegensatz zu den meisten Studien, die das Ergebnis dieser Auswertung bestätigen konnten (34, 35, 89, 98), stehen die Daten von Cho et al. und Song et al. (56, 99), in deren Arbeiten sich ein präoperativer Bilirubinwert $>3\text{mg/dl}$ als unabhängiger Faktor herausstellte, der negativ die Prognose der Patienten beeinflusst.

Die prognostische Bedeutung von Albumin ist ebenfalls umstritten. In einigen Studien, einschließlich dieser, zeigte sich kein Zusammenhang bezüglich der Überlebenswahrscheinlichkeit (34, 89), während andere Publikationen eine Signifikanz in der multivariaten (101) oder in der univariaten Analyse (54) feststellten. Hierbei muss erwähnt werden, dass nur stark ausgeprägte Hypalbuminämien einen signifikant negativen Effekt auf die Prognose zu haben scheinen.

Die alkalische Phosphatase beeinflusst in Übereinstimmung mit der Literatur das postoperative Überleben nicht signifikant (34), während die Meinungen über die prognostische Relevanz der Leukozyten auseinandergehen. Dumitrascu et al. stellte

erhöhte Überlebensraten für Patienten mit <8000 Leukozyten/ μ l fest (54), während sich in dieser Untersuchung kein Einfluss auf die postoperative Überlebenszeit zeigte.

Vergleichbare Daten für die Thromboplastinzeit, die AST und die ALT liegen bisher noch nicht vor.

Neben den genannten Laborparametern stellen laut Literatur auch bestimmte Tumormarker, die in dieser Studie aufgrund der zu geringen Datenmengen nicht ausgewertet werden konnten, unabhängige Prognosefaktoren dar. Hierzu gehören das Carcinoembryonale Antigen (CEA) (101) und das Carbohydrate-Antigen (CA) 19-9 (34, 105).

Grundsätzlich ist zu bemerken, dass sich die in der vorliegenden Untersuchung gewonnenen Daten und Erkenntnisse nicht auf die gesamte Population beziehen, sondern nur auf das hier entsprechend der Auswahlkriterien retrospektiv herausgefilterte hochselektierte Patientenkollektiv. Weiterhin ist zu bedenken, dass sich die Fallzahlen in den einzelnen Gruppen teilweise stark voneinander unterscheiden, wodurch die Aussagekraft der Ergebnisse eingeschränkt wird.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die Prognose eines Klatskin-Tumors trotz großer Behandlungsfortschritte heute weiterhin schlecht ist. Auch nach kurativer Resektion betragen die 5-Jahres-Überlebensraten selten mehr als 40%.

Entscheidend und gleichzeitig eine wichtige Voraussetzung für das Erreichen eines Langzeitüberlebens ist sowohl eine frühzeitige Diagnosestellung als auch eine vollständige operative Entfernung des Karzinoms.

Anhand der vorliegenden Studie, die in der sehr heterogenen Literatur eine große Single-Center-Studie darstellt, konnten aufgrund der Größe der Kohorte und der damit verbundenen hohen Bedeutsamkeit der Ergebnisse aussagekräftige reproduzierbare Prädiktoren identifiziert werden. Als unabhängige Prognosefaktoren, die sowohl eine Vorhersage über das Überleben nach einer operativen Therapie von Klatskin-Tumoren ermöglichen als auch eine Entscheidungshilfe für therapeutische Konzepte darstellen, kristallisierten sich hierbei die Parameter T-Stadium, Lymphknotenstatus, Tumorigradung und das Patientenalter heraus. Daneben beeinflussen weitere Faktoren wie Größe des Tumors, Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation, Abstand des Tumors zum Resektionsrand, Fernmetastasen, Residualtumorstatus, Hämangiosis carcinomatosa,

Lymphangiosis carcinoatosa und Perineuralscheideninfiltration signifikant die Prognose der Patienten.

Aufgabe kommender Studien sollte es nun sein, die hier identifizierten Prognoseparameter in Scoring-Systemen zusammenzufassen, um die selektive Identifikation von Hochrisikopatienten sowie Patienten mit besonders günstiger Prognose zu ermöglichen. Die hier vorgestellten Ergebnisse dieser großen unizentrischen Studie haben hierzu eine aussagekräftige Grundlage gelegt, auf deren Basis die Scoring-Systeme nun aufgebaut werden sollten.

5. Literaturverzeichnis

1. Blechacz B, Komuta M, Roskams T, Gores GJ. Clinical diagnosis and staging of cholangiocarcinoma. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2011;8(9):512-22.
2. Blechacz B. Cholangiocarcinoma: Current Knowledge and New Developments. *Gut and liver*. 2017;11(1):13-26.
3. Kennedy L, Hargrove L, Demieville J, Francis N, Seils R, Villamaria S, Francis H. Recent Advances in Understanding Cholangiocarcinoma. *F1000Research*. 2017;6:1818.
4. 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;38:241-56.
5. Bismuth H, Corlette MB. Intrahepatic cholangioenteric anastomosis in carcinoma of the hilus of the liver. *Surg Gynecol Obstet*. 1975;140(2):170-8.
6. Bismuth H, Nakache R, Diamond T. Management strategies in resection for hilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg*. 1992;215(1):31-8.
7. Wittekind C, Meyer HJ. TNM Klassifikation maligner Tumore, 7.Auflage. International Union against Cancer (UICC). Weinheim: WILEY; 2010. S. 113-115.
8. Robert Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. Krebs in Deutschland für 2013/2014. 11.Ausgabe. Berlin. 2017.
9. Shaib Y, El-Serag HB. The epidemiology of cholangiocarcinoma. *Semin Liver Dis*. 2004;24(2):115-25.
10. Nakeeb A, Pitt HA, Sohn TA, Coleman J, Abrams RA, Piantadosi S, Hruban RH, Lillemoe KD, Yeo CJ, Cameron JL. Cholangiocarcinoma. A spectrum of intrahepatic, perihilar, and distal tumors. *Ann Surg*. 1996;224(4):463-73.
11. DeOliveira ML, Cunningham SC, Cameron JL, Kamangar F, Winter JM, Lillemoe KD, Choti MA, Yeo CJ, Schulick RD. Cholangiocarcinoma: thirty-one-year experience with 564 patients at a single institution. *Ann Surg*. 2007;245(5):755-62.
12. Khan SA, Thomas HC, Davidson BR, Taylor-Robinson SD. Cholangiocarcinoma. *Lancet*. 2005;366(9493):1303-14.
13. Khan SA, Toledano MB, Taylor-Robinson SD. Epidemiology, risk factors, and pathogenesis of cholangiocarcinoma. *HPB (Oxford)*. 2008;10(2):77-82.

14. Charbel H, Al-Kawas FH. Cholangiocarcinoma: epidemiology, risk factors, pathogenesis, and diagnosis. *Curr Gastroenterol Rep.* 2011;13(2):182-7.
15. Denzer UW, Rosch T. Klatskin tumors: rational diagnostics and staging. *Chirurg.* 2012;83(3):215-20.
16. Munding J, Tannapfel A. Pathological anatomical characteristics of Klatskin tumors. Classification, current molecular biological aspects, prognosis factors. *Chirurg.* 2012;83(3):208-14.
17. Tannapfel A, Wittekind C. Anatomy and pathology of intrahepatic and extrahepatic bile duct tumors. *Pathologe.* 2001;22(2):114-23.
18. Bergquist A, Glaumann H, Persson B, Broome U. Risk factors and clinical presentation of hepatobiliary carcinoma in patients with primary sclerosing cholangitis: a case-control study. *Hepatology.* 1998;27(2):311-6.
19. Kaewpitoon N, Kaewpitoon SJ, Pengsaa P, Sripa B. *Opisthorchis viverrini*: the carcinogenic human liver fluke. *World J Gastroenterol.* 2008;14(5):666-74.
20. Tyson GL, El-Serag HB. Risk factors for cholangiocarcinoma. *Hepatology.* 2011;54(1):173-84.
21. Ben-Menachem T. Risk factors for cholangiocarcinoma. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2007;19(8):615-7.
22. Tannapfel A, Wittekind C. Gallbladder and bile duct carcinoma. Biology and pathology. *Internist (Berl).* 2004;45(1):33-41.
23. Berthiaume EP, Wands J. The molecular pathogenesis of cholangiocarcinoma. *Semin Liver Dis.* 2004;24(2):127-37.
24. Wiedmann M, Schoppmeyer K, Witzigmann H, Hauss J, Mossner J, Caca K. Current diagnostics and therapy for carcinomas of the biliary tree and gallbladder. *Z Gastroenterol.* 2005;43(3):305-15.
25. Roa I, Araya JC, Villaseca M, De Aretxabala X, Riedemann P, Endoh K, Roa J. Preneoplastic lesions and gallbladder cancer: an estimate of the period required for progression. *Gastroenterology.* 1996;111(1):232-6.
26. Weinbren K, Mutum SS. Pathological aspects of cholangiocarcinoma. *The Journal of pathology.* 1983;139(2):217-38.
27. Jarnagin WR, Bowne W, Klimstra DS, Ben-Porat L, Roggin K, Cymes K, Fong Y, DeMatteo RP, D'Angelica M, Koea J, Blumgart LH. Papillary phenotype confers improved survival after resection of hilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg.* 2005;241(5):703-12; discussion 12-4.

28. Jarnagin WR, Fong Y, DeMatteo RP, Gonen M, Burke EC, Bodniewicz BJ, Youssef BM, Klimstra D, Blumgart LH. Staging, resectability, and outcome in 225 patients with hilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg.* 2001;234(4):507-17; discussion 17-9.
29. Kitagawa Y, Nagino M, Kamiya J, Uesaka K, Sano T, Yamamoto H, Hayakawa N, Nimura Y. Lymph node metastasis from hilar cholangiocarcinoma: audit of 110 patients who underwent regional and paraaortic node dissection. *Ann Surg.* 2001;233(3):385-92.
30. Ito F, Agni R, Rettammel RJ, Been MJ, Cho CS, Mahvi DM, Rikkers LF, Weber SM. Resection of hilar cholangiocarcinoma: concomitant liver resection decreases hepatic recurrence. *Ann Surg.* 2008;248(2):273-9.
31. Wallnoefer AM, Zech CJ, Reiser MF, Herrmann KA. Noninvasive imaging techniques in the diagnosis of the cholangiocellular carcinoma. Predictive power and relative value in the treatment process. *Onkologe.* 2006;12:1199-211.
32. Zhang BH, Cheng QB, Luo XJ, Zhang YJ, Jiang XQ, Zhang BH, Yi B, Yu WL, Wu MC. Surgical therapy for hilar cholangiocarcinoma: analysis of 198 cases. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2006;5(2):278-82.
33. Cannon RM, Brock G, Buell JF. Surgical resection for hilar cholangiocarcinoma: experience improves resectability. *HPB (Oxford).* 2012;14(2):142-9.
34. Abd ElWahab M, El Nakeeb A, El Hanafy E, Sultan AM, Elghawalby A, Askr W, Ali M, Abd El Gawad M, Salah T. Predictors of long term survival after hepatic resection for hilar cholangiocarcinoma: A retrospective study of 5-year survivors. *World journal of gastrointestinal surgery.* 2016;8(6):436-43.
35. Yubin L, Chihua F, Zhixiang J, Jinrui O, Zixian L, Jianghua Z, Ye L, Haosheng J, Chaomin L. Surgical management and prognostic factors of hilar cholangiocarcinoma: experience with 115 cases in China. *Ann Surg Oncol.* 2008;15(8):2113-9.
36. Yi B, Zhang BH, Zhang YJ, Jiang XQ, Zhang BH, Yu WL, Chen QB, Wu MC. Surgical procedure and prognosis of hilar cholangiocarcinoma. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2004;3(3):453-7.
37. Nagorney DM, Donohue JH, Farnell MB, Schleck CD, Ilstrup DM. Outcomes after curative resections of cholangiocarcinoma. *Arch Surg.* 1993;128(8):871-7; discussion 7-9.

38. Khan SA, Davidson BR, Goldin R, Pereira SP, Rosenberg WM, Taylor-Robinson SD, Thillainayagam AV, Thomas HC, Thursz MR, Wasan H. Guidelines for the diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma: consensus document. *Gut*. 2002;51 Suppl 6:Vi1-9.
39. Witzigmann H, Wiedmann M, Wittekind C, Mossner J, Hauss J. Therapeutical concepts and results for Klatskin tumors. *Dtsch Arztebl Int*. 2008;105(9):156-61.
40. Poruk KE, Pawlik TM, Weiss MJ. Perioperative Management of Hilar Cholangiocarcinoma. *J Gastrointest Surg*. 2015;19(10):1889-99.
41. Soares KC, Kamel I, Cosgrove DP, Herman JM, Pawlik TM. Hilar cholangiocarcinoma: diagnosis, treatment options, and management. *Hepatobiliary surgery and nutrition*. 2014;3(1):18-34.
42. Bloom CM, Langer B, Wilson SR. Role of US in the detection, characterization, and staging of cholangiocarcinoma. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc*. 1999;19(5):1199-218.
43. Khan SA, Davidson BR, Goldin RD, Heaton N, Karani J, Pereira SP, Rosenberg WM, Tait P, Taylor-Robinson SD, Thillainayagam AV, Thomas HC, Wasan H. Guidelines for the diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma: an update. *Gut*. 2012;61(12):1657-69.
44. Choi JY, Kim MJ, Lee JM, Kim KW, Lee JY, Han JK, Choi BI. Hilar cholangiocarcinoma: role of preoperative imaging with sonography, MDCT, MRI, and direct cholangiography. *AJR American journal of roentgenology*. 2008;191(5):1448-57.
45. Freeman ML. Adverse outcomes of ERCP. *Gastrointest Endosc*. 2002;56(6 Suppl):S273-82.
46. Seehofer D, Kamphues C, Neuhaus P. Resection of Klatskin tumors. *Chirurg*. 2012;83(3):221-8.
47. Lau SH, Lau WY. Current therapy of hilar cholangiocarcinoma. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2012;11(1):12-7.
48. Ito F, Cho CS, Rikkers LF, Weber SM. Hilar cholangiocarcinoma: current management. *Ann Surg*. 2009;250(2):210-8.
49. Kissenkoetter S, Witzigmann H. Criteria for the resectability of malignant extrahepatic bile duct tumours. *Zentralbl Chir*. 2012;137(1):32-7.

50. Otto G, Hoppe-Lotichius M, Bittinger F, Schuchmann M, Duber C. Klatskin tumour: meticulous preoperative work-up and resection rate. *Z Gastroenterol.* 2011;49(4):436-42.
51. Kawasaki S, Imamura H, Kobayashi A, Noike T, Miwa S, Miyagawa S. Results of surgical resection for patients with hilar bile duct cancer: application of extended hepatectomy after biliary drainage and hemihepatic portal vein embolization. *Ann Surg.* 2003;238(1):84-92.
52. Seyama Y, Kubota K, Sano K, Noie T, Takayama T, Kosuge T, Makuuchi M. Long-term outcome of extended hemihepatectomy for hilar bile duct cancer with no mortality and high survival rate. *Ann Surg.* 2003;238(1):73-83.
53. Igami T, Nishio H, Ebata T, Yokoyama Y, Sugawara G, Nimura Y, Nagino M. Surgical treatment of hilar cholangiocarcinoma in the "new era": the Nagoya University experience. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2010;17(4):449-54.
54. Dumitrascu T, Chirita D, Ionescu M, Popescu I. Resection for Hilar Cholangiocarcinoma: Analysis of Prognostic Factors and the Impact of Systemic Inflammation on Long-term Outcome. *J Gastrointest Surg.* 2013;17(5):913-24.
55. Kosuge T, Yamamoto J, Shimada K, Yamasaki S, Makuuchi M. Improved surgical results for hilar cholangiocarcinoma with procedures including major hepatic resection. *Ann Surg.* 1999;230(5):663-71.
56. Cho MS, Kim SH, Park SW, Lim JH, Choi GH, Park JS, Chung JB, Kim KS. Surgical outcomes and predicting factors of curative resection in patients with hilar cholangiocarcinoma: 10-year single-institution experience. *J Gastrointest Surg.* 2012;16(9):1672-9.
57. Lee SG, Song GW, Hwang S, Ha TY, Moon DB, Jung DH, Kim KH, Ahn CS, Kim MH, Lee SK, Sung KB, Ko GY. Surgical treatment of hilar cholangiocarcinoma in the new era: the Asan experience. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2010;17(4):476-89.
58. Unno M, Katayose Y, Rikiyama T. Major hepatectomy for perihilar cholangiocarcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2010;17(4):463-9.
59. Nuzzo G, Giuliante F, Ardito F, Giovannini I, Aldrighetti L, Belli G, Bresadola F, Calise F, Dalla Valle R, D'Amico DF, Gennari L, Giulini SM, Guglielmi A, Jovine E, Pellicci R, Pernthaler H, Pinna AD, Puleo S, Torzilli G, Capussotti L, Cillo U, Ercolani G, Ferrucci M, Mastrangelo L, Portolani N, Pulitano C, Ribero D, Ruzzenente A, Scuderi V, Federico B. Improvement in perioperative and long-

- term outcome after surgical treatment of hilar cholangiocarcinoma: results of an Italian multicenter analysis of 440 patients. *Arch Surg.* 2012;147(1):26-34.
60. Sano T, Shimada K, Sakamoto Y, Yamamoto J, Yamasaki S, Kosuge T. One hundred two consecutive hepatobiliary resections for perihilar cholangiocarcinoma with zero mortality. *Ann Surg.* 2006;244(2):240-7.
 61. Ercolani G, Zanello M, Grazi GL, Cescon M, Ravaioli M, Del Gaudio M, Vetrone G, Cucchetti A, Brandi G, Ramacciato G, Pinna AD. Changes in the surgical approach to hilar cholangiocarcinoma during an 18-year period in a Western single center. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2010;17(3):329-37.
 62. Kamphues C, Al-Abadi N, Bova R, Rademacher S, Al-Abadi H, Klauschen F, Bahra M, Neuhaus P, Pratschke J, Seehofer D. The DNA index as a prognostic tool in hilar cholangiocarcinoma. *Journal of surgical oncology.* 2015;112(2):214-8.
 63. Matsuo K, Rocha FG, Ito K, D'Angelica MI, Allen PJ, Fong Y, Dematteo RP, Gonen M, Endo I, Jarnagin WR. The Blumgart preoperative staging system for hilar cholangiocarcinoma: analysis of resectability and outcomes in 380 patients. *Journal of the American College of Surgeons.* 2012;215(3):343-55.
 64. Neuhaus P, Thelen A, Jonas S, Puhl G, Denecke T, Veltzke-Schlieker W, Seehofer D. Oncological superiority of hilar en bloc resection for the treatment of hilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg Oncol.* 2012;19(5):1602-8.
 65. Miyazaki M, Kimura F, Shimizu H, Yoshidome H, Otuka M, Kato A, Yoshitomi H, Furukawa K, Takeuchi D, Takayashiki T, Suda K, Takano S. One hundred seven consecutive surgical resections for hilar cholangiocarcinoma of Bismuth types II, III, IV between 2001 and 2008. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2010;17(4):470-5.
 66. Hemming AW, Reed AI, Fujita S, Foley DP, Howard RJ. Surgical management of hilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg.* 2005;241(5):693-9; discussion 9-702.
 67. Saxena A, Chua TC, Chu FC, Morris DL. Improved outcomes after aggressive surgical resection of hilar cholangiocarcinoma: a critical analysis of recurrence and survival. *Am J Surg.* 2011;202(3):310-20.
 68. Ratti F, Cipriani F, Ferla F, Catena M, Paganelli M, Aldrighetti LA. Hilar cholangiocarcinoma: preoperative liver optimization with multidisciplinary approach. Toward a better outcome. *World journal of surgery.* 2013;37(6):1388-96.

69. Denecke T, Seehofer D, Steffen IG, Grieser C, Stelter L, Schnapauff D, Rothe JH, Weigelt A, Pech M, Langrehr J, Podrabsky P, Neuhaus P, Hanninen EL. Arterial versus portal venous embolization for induction of hepatic hypertrophy before extended right hemihepatectomy in hilar cholangiocarcinomas: a prospective randomized study. *J Vasc Interv Radiol.* 2011;22(9):1254-62.
70. Hirano S, Kondo S, Tanaka E, Shichinohe T, Tsuchikawa T, Kato K, Matsumoto J, Kawasaki R. Outcome of surgical treatment of hilar cholangiocarcinoma: a special reference to postoperative morbidity and mortality. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2010;17(4):455-62.
71. Cheng QB, Yi B, Wang JH, Jiang XQ, Luo XJ, Liu C, Ran RZ, Yan PN, Zhang BH. Resection with total caudate lobectomy confers survival benefit in hilar cholangiocarcinoma of Bismuth type III and IV. *Eur J Surg Oncol.* 2012;38(12):1197-203.
72. Kow AW, Wook CD, Song SC, Kim WS, Kim MJ, Park HJ, Heo JS, Choi SH. Role of caudate lobectomy in type III A and III B hilar cholangiocarcinoma: a 15-year experience in a tertiary institution. *World journal of surgery.* 2012;36(5):1112-21.
73. Dinant S, Gerhards MF, Busch OR, Obertop H, Gouma DJ, Van Gulik TM. The importance of complete excision of the caudate lobe in resection of hilar cholangiocarcinoma. *HPB (Oxford).* 2005;7(4):263-7.
74. Loffroy R, Favelier S, Chevallier O, Estivalet L, Genson PY, Pottecher P, Gehin S, Krause D, Cercueil JP. Preoperative portal vein embolization in liver cancer: indications, techniques and outcomes. *Quantitative imaging in medicine and surgery.* 2015;5(5):730-9.
75. Darwish Murad S, Kim WR, Harnois DM, Douglas DD, Burton J, Kulik LM, Botha JF, Mezrich JD, Chapman WC, Schwartz JJ, Hong JC, Emond JC, Jeon H, Rosen CB, Gores GJ, Heimbach JK. Efficacy of neoadjuvant chemoradiation, followed by liver transplantation, for perihilar cholangiocarcinoma at 12 US centers. *Gastroenterology.* 2012;143(1):88-98.e3; quiz e14.
76. Heimbach JK, Gores GJ, Haddock MG, Alberts SR, Nyberg SL, Ishitani MB, Rosen CB. Liver transplantation for unresectable perihilar cholangiocarcinoma. *Semin Liver Dis.* 2004;24(2):201-7.
77. Rea DJ, Heimbach JK, Rosen CB, Haddock MG, Alberts SR, Kremers WK, Gores GJ, Nagorney DM. Liver transplantation with neoadjuvant chemoradiation

- is more effective than resection for hilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg*. 2005;242(3):451-8; discussion 8-61.
78. Belina F. Hilar cholangiocarcinoma (Klatskin tumor) - current treatment options. *Rozhl Chir*. 2013;92(1):4-15.
 79. Park YJ, Kang DH. Endoscopic drainage in patients with inoperable hilar cholangiocarcinoma. *Korean J Intern Med*. 2013;28(1):8-18.
 80. Lee TY, Cheon YK, Shim CS. Current status of photodynamic therapy for bile duct cancer. *Clin Endosc*. 2013;46(1):38-44.
 81. Quyn AJ, Ziyaie D, Polignano FM, Tait IS. Photodynamic therapy is associated with an improvement in survival in patients with irresectable hilar cholangiocarcinoma. *HPB (Oxford)*. 2009;11(7):570-7.
 82. Zoepf T, Jakobs R, Arnold JC, Apel D, Riemann JF. Palliation of nonresectable bile duct cancer: improved survival after photodynamic therapy. *Am J Gastroenterol*. 2005;100(11):2426-30.
 83. Wiedmann M, Berr F, Schiefke I, Witzigmann H, Kohlhaw K, Mossner J, Caca K. Photodynamic therapy in patients with non-resectable hilar cholangiocarcinoma: 5-year follow-up of a prospective phase II study. *Gastrointest Endosc*. 2004;60(1):68-75.
 84. Berr F, Wiedmann M, Tannapfel A, Halm U, Kohlhaw KR, Schmidt F, Wittekind C, Hauss J, Mossner J. Photodynamic therapy for advanced bile duct cancer: evidence for improved palliation and extended survival. *Hepatology*. 2000;31(2):291-8.
 85. Isayama H, Tsujino T, Nakai Y, Sasaki T, Nakagawa K, Yamashita H, Aoki T, Koike K. Clinical benefit of radiation therapy and metallic stenting for unresectable hilar cholangiocarcinoma. *World J Gastroenterol*. 2012;18(19):2364-70.
 86. Valle J, Wasan H, Palmer DH, Cunningham D, Anthony A, Maraveyas A, Madhusudan S, Iveson T, Hughes S, Pereira SP, Roughton M, Bridgewater J. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. *N Engl J Med*. 2010;362(14):1273-81.
 87. Murakami Y, Uemura K, Sudo T, Hashimoto Y, Nakashima A, Kondo N, Sakabe R, Ohge H, Sueda T. Prognostic factors after surgical resection for intrahepatic, hilar, and distal cholangiocarcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2011;18(3):651-8.

88. Li H, Qin Y, Cui Y, Chen H, Hao X, Li Q. Analysis of the surgical outcome and prognostic factors for hilar cholangiocarcinoma: a Chinese experience. *Dig Surg.* 2011;28(3):226-31.
89. Ramacciato G, Nigri G, Bellagamba R, Petrucciani N, Ravaioli M, Cescon M, Del Gaudio M, Ercolani G, Di Benedetto F, Cautero N, Quintini C, Cucchetti A, Lauro A, Miller C, Pinna AD. Univariate and multivariate analysis of prognostic factors in the surgical treatment of hilar cholangiocarcinoma. *Am Surg.* 2010;76(11):1260-8.
90. Rocha FG, Matsuo K, Blumgart LH, Jarnagin WR. Hilar cholangiocarcinoma: the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2010;17(4):490-6.
91. Gerhardt T, Milz S, Schepke M, Feldmann G, Wolff M, Sauerbruch T, Dumoulin FL. C-reactive protein is a prognostic indicator in patients with perihilar cholangiocarcinoma. *World J Gastroenterol.* 2006;12(34):5495-500.
92. Juntermanns B, Fingas CD, Sotiropoulos GC, Jaradat D, Dechene A, Reis H, Kasper S, Paul A, Kaiser GM. [Klatskin tumor: long-term survival following surgery]. *Chirurg.* 2016;87(6):514-9.
93. Nagino M, Ebata T, Yokoyama Y, Igami T, Sugawara G, Takahashi Y, Nimura Y. Evolution of surgical treatment for perihilar cholangiocarcinoma: a single-center 34-year review of 574 consecutive resections. *Ann Surg.* 2013;258(1):129-40.
94. Liu CL, Fan ST, Lo CM, Tso WK, Lam CM, Wong J. Improved operative and survival outcomes of surgical treatment for hilar cholangiocarcinoma. *The British journal of surgery.* 2006;93(12):1488-94.
95. Higuchi R, Ota T, Yazawa T, Kajiyama H, Araida T, Furukawa T, Yoshikawa T, Takasaki K, Yamamoto M. Improved surgical outcomes for hilar cholangiocarcinoma: changes in surgical procedures and related outcomes based on 40 years of experience at a single institution. *Surgery today.* 2016;46(1):74-83.
96. Dinant S, Gerhards MF, Rauws EA, Busch OR, Gouma DJ, van Gulik TM. Improved outcome of resection of hilar cholangiocarcinoma (Klatskin tumor). *Ann Surg Oncol.* 2006;13(6):872-80.
97. Hu HJ, Mao H, Shrestha A, Tan YQ, Ma WJ, Yang Q, Wang JK, Cheng NS, Li FY. Prognostic factors and long-term outcomes of hilar cholangiocarcinoma: A

- single-institution experience in China. *World J Gastroenterol*. 2016;22(8):2601-10.
98. Wang Y, Yang H, Shen C, Luo J. Surgical procedure and long-term survival of hilar cholangiocarcinoma. *International journal of clinical and experimental medicine*. 2015;8(1):1122-8.
99. Song SC, Choi DW, Kow AW, Choi SH, Heo JS, Kim WS, Kim MJ. Surgical outcomes of 230 resected hilar cholangiocarcinoma in a single centre. *ANZ journal of surgery*. 2013;83(4):268-74.
100. Furusawa N, Kobayashi A, Yokoyama T, Shimizu A, Motoyama H, Miyagawa S. Surgical treatment of 144 cases of hilar cholangiocarcinoma without liver-related mortality. *World journal of surgery*. 2014;38(5):1164-76.
101. Saito H, Noji T, Okamura K, Tsuchikawa T, Shichinohe T, Hirano S. A new prognostic scoring system using factors available preoperatively to predict survival after operative resection of perihilar cholangiocarcinoma. *Surgery*. 2016;159(3):842-51.
102. Regimbeau JM, Fuks D, Pessaux P, Bachellier P, Chatelain D, Diouf M, Raventos A, Manton G, Gigot JF, Chiche L, Pascal G, Azoulay D, Laurent A, Letoublon C, Boleslawski E, Rivoire M, Mabrut JY, Adham M, Le Treut YP, Delpero JR, Navarro F, Ayav A, Boudjema K, Nuzzo G, Scotte M, Farges O. Tumour size over 3 cm predicts poor short-term outcomes after major liver resection for hilar cholangiocarcinoma. By the HC-AFC-2009 group. *HPB (Oxford)*. 2015;17(1):79-86.
103. Kobayashi A, Miwa S, Nakata T, Miyagawa S. Disease recurrence patterns after R0 resection of hilar cholangiocarcinoma. *The British journal of surgery*. 2010;97(1):56-64.
104. Lee JH, Hwang DW, Lee SY, Park KM, Lee YJ. The proximal margin of resected hilar cholangiocarcinoma: the effect of microscopic positive margin on long-term survival. *Am Surg*. 2012;78(4):471-7.
105. Cai WK, Lin JJ, He GH, Wang H, Lu JH, Yang GS. Preoperative serum CA19-9 levels is an independent prognostic factor in patients with resected hilar cholangiocarcinoma. *International journal of clinical and experimental pathology*. 2014;7(11):7890-8.

106. Chen XP, Lau WY, Huang ZY, Zhang ZW, Chen YF, Zhang WG, Qiu FZ. Extent of liver resection for hilar cholangiocarcinoma. *The British journal of surgery*. 2009;96(10):1167-75.
107. Ribero D, Amisano M, Lo Tesoriere R, Rosso S, Ferrero A, Capussotti L. Additional resection of an intraoperative margin-positive proximal bile duct improves survival in patients with hilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg*. 2011;254(5):776-81; discussion 81-3.
108. Wang ST, Shen SL, Peng BG, Hua YP, Chen B, Kuang M, Li SQ, He Q, Liang LJ. Combined vascular resection and analysis of prognostic factors for hilar cholangiocarcinoma. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2015;14(6):626-32.
109. Endo I, House MG, Klimstra DS, Gonen M, D'Angelica M, Dematteo RP, Fong Y, Blumgart LH, Jarnagin WR. Clinical significance of intraoperative bile duct margin assessment for hilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2008;15(8):2104-12.
110. Sakamoto E, Nimura Y, Hayakawa N, Kamiya J, Kondo S, Nagino M, Kanai M, Miyachi M, Uesaka K. The pattern of infiltration at the proximal border of hilar bile duct carcinoma: a histologic analysis of 62 resected cases. *Ann Surg*. 1998;227(3):405-11.
111. Paul A, Kaiser GM, Molmenti EP, Schroeder T, Vernadakis S, Oezcelik A, Baba HA, Cicinnati VR, Sotiropoulos GC. Klatskin tumors and the accuracy of the Bismuth-Corlette classification. *Am Surg*. 2011;77(12):1695-9.
112. Suarez-Munoz MA, Fernandez-Aguilar JL, Sanchez-Perez B, Perez-Daga JA, Garcia-Albiach B, Pulido-Roa Y, Marin-Camero N, Santoyo-Santoyo J. Risk factors and classifications of hilar cholangiocarcinoma. *World journal of gastrointestinal oncology*. 2013;5(7):132-8.

6. Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Katharina Widlak, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: *Analyse prognoserelevanter Faktoren in der operativen Therapie des Klatskin-Tumors - eine Single-Center-Studie* 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 kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Betreuer, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

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

Datum

Unterschrift

7. Lebenslauf

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

8. Danksagung

In erster Linie möchte ich mich bei meinem Doktorvater Herrn PD Dr. med. Carsten Kamphues für die zeitaufwendige Betreuung, die zahlreichen Anregungen und Denkanstöße, die Motivation sowie das stetige Korrekturlesen bedanken.

Weiterhin bedanke ich mich bei meinen Eltern, die mir den Weg zum Medizinstudium geebnet haben und mir in allen Lebenslagen zur Seite stehen.

Ein besonderer Dank gilt meinem Ehemann und meinen Kindern, die mir auch in schwierigen Zeiten stets neue Kraft gegeben haben. Ihnen ist diese Arbeit gewidmet.