

Aus der Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie der  
Medizinischen Fakultät der Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Die photodynamische Therapie bei Cholangiokarzinom**

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät der Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Marek Christoph Mazan

aus Beuthen

Gutachter:     1. Prof. Dr. med. H. Lochs  
                  2. Prof. Dr. med. K. Caca  
                  3. Priv.-Doz. Dr. med. S. Faiss

Datum der Promotion: 27.03.2009

## Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>1. Einleitung</b>	5
1.1 Cholangiokarzinome	5
1.1.1 Epidemiologie	5
1.1.2 Risikofaktoren	6
1.1.3 Pathogenese	7
1.1.4 Histologie	8
1.1.5 Klinischer Befund und Diagnose	9
1.2 Therapieformen	11
1.2.1 Chirurgische Therapie	11
1.2.2 Chemotherapie	17
1.2.3 Strahlentherapien	20
1.2.4 Palliative Therapie mit Stents	21
1.3 Photodynamische Therapie	24
1.3.1 Historischer Überblick	24
1.3.2 Wirkprinzip	25
1.3.3 Sensitizer	27
1.4 Photodynamische Therapie des Cholangiokarzinoms	28
1.5 Fragestellung und Zielsetzung der Arbeit	31
<b>2. Patienten und Methoden</b>	32
2.1 Patienten	32
2.2 Photodynamische Therapie	37
2.3 Datenakquisition	39
2.4 Statistische Methoden und deskriptive Auswertungsmodelle	40
<b>3. Ergebnisse</b>	43
3.1 Häufigkeiten	43
3.2 Überleben	45
3.3 Laborwerte	50
3.3.1 Bilirubin	50
3.3.2 Leukozyten	54
3.3.3 Transaminasen	57

3.3.4	Typisierung der Laborparameter	60
3.5	Vergleich PDT mit PDT und adjuvanter Chemotherapie	60
<b>4.</b>	<b>Diskussion</b>	<b>63</b>
4.1	Patienten und Methoden	63
4.1.1	Patienten	63
4.1.2	Durchführung der photodynamischen Therapie	65
4.2	Überleben	67
4.2.1	Überlebenszeit PDT gesamt	67
4.2.2	Vergleich PDT mit PDT und adjuvanter Chemotherapie	68
4.2.3	Vergleich mit weiteren PDT-Studien	70
4.2.4	Vergleich mit palliativer Therapie mit Stents	73
4.2.5	Vergleich mit weiteren palliativen Therapieformen	74
4.2.6	Vergleich mit chirurgischer Therapie	75
4.3	Laborparameter und Cholangitisrate	76
4.3.1	Ansprechrage und Verlauf des Bilirubins	76
4.3.2	Nebenwirkungen, Komplikationen: Cholangitisrate	78
<b>5.</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>82</b>
<b>6.</b>	<b>Verzeichnis der Abkürzungen</b>	<b>83</b>
<b>7.</b>	<b>Verzeichnis der Literatur</b>	<b>85</b>
<b>8.</b>	<b>Verzeichnis der Abbildungen und Tabellen</b>	<b>96</b>
<b>9.</b>	<b>Danksagung</b>	<b>99</b>
<b>10.</b>	<b>Lebenslauf</b>	<b>100</b>
<b>11.</b>	<b>Erklärung</b>	<b>101</b>

# 1. Einleitung

## 1.1 Cholangiokarzinome

### 1.1.1 Epidemiologie

Als Klatskin-Tumor (CCC) wird entsprechend seiner Erstbeschreibung durch Gerald Klatskin im Jahr 1965 [1] das in der Leberpforte gelegene Gallengangskarzinom bezeichnet und ist den extrahepatischen Cholangiokarzinomen (ECC) zuzuordnen. In Abgrenzung zum Klatskin-Tumor gehören auch Cholangiokarzinome des mittleren und distalen Drittels zu den ECC. Dem gegenüber stehen die intrahepatischen Gallengangskarzinome (ICC).

Karzinome der ableitenden Gallenwege sind insgesamt sehr selten. Sie machen ungefähr 3% der Karzinome des Gastrointestinaltrakts aus [2]. Die Häufigkeiten verteilen sich auf 60 - 70% Klatskin-Tumoren, 20 - 30% distale ECC und 5 - 10% ICC [3].

Bei der Analyse der statistischen Datenbanken bezüglich Inzidenz, Prävalenz und der Mortalitätsraten ist zu berücksichtigen, dass die verschiedenen Typen der Cholangiokarzinome (CC) oft zusammengezählt werden. Dies gilt auch bei der Betrachtung der Ergebnisse verschiedener Therapieformen, insbesondere der Chemotherapie.

Außerdem wurden Klatskin-Tumoren von vielen Autoren und der amerikanischen Datenbank Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) zwischen 1975 - 1999 in 92% der Fälle als intrahepatisch angerechnet [4], obwohl sie extrahepatisch lokalisiert waren.

Die Inzidenzrate für ECC variiert sehr stark und reicht von 0,53/100.000 in Großbritannien bis 1,14/100.000 in Manitoba, Kanada [5]. In den USA erkrankten ca. 5000 Menschen jährlich an intrahepatischen oder extrahepatischen Gallengangskarzinomen [6].

Zwischen 1973 und 1987 wurde durch die SEER Datenbank in den USA eine Inzidenz für ECC von 1,2/100.000 für Männer und 0,8/100.000 für Frauen angegeben [7]. Die retrospektive Auswertung von 4317 Patienten mit ECC, die in einem Zeitraum von 1979 bis 1999 in mehreren internationalen Datenbanken erfasst wurde, ergab eine Abnahme der alterstandardisierten Inzidenzrate von 1,08/100.000 in 1979 auf 0,82/100.000 in 1998 [4].

Männer sind etwas häufiger befallen und es gibt ein Häufigkeitsgipfel in der siebten Lebensdekade [7].

Die Mortalitätsraten des ECC scheinen im Gegensatz zum ICC abzunehmen. In England wurden 1968 insgesamt 428 Todesfälle gezählt, 1996 wurden 176 Todesfälle auf ein ECC zurückgeführt.

Der Vergleich der Mortalitätsraten für das ECC in den USA von 1979 und 1998 zeigt eine Abnahme von 0,6/100.000 auf 0,3/100.000 [8].

Die altersstandardisierten Mortalitätsraten für Karzinome des gesamten Gallensystems einschließlich der Gallenblase in einer Analyse des Zeitraums 1979-1996 in mehreren Regionen der Welt zeigten eine Abnahme um 36% in den USA und eine Abnahme um 60% in England und Wales. In Japan und Italien wurde jedoch eine Zunahme um 37% und 47% festgestellt [9]. Die 5-Jahres-Überlebensrate unterscheidet sich sehr stark zwischen intrahepatischen und extrahepatischen Cholangiokarzinom.

Beim ICC wird von einer 5-Jahres-Überlebensrate unter 5% ausgegangen [4]. Beim ECC stieg die 5-Jahres-Überlebensrate von 11,7% (1973-1977) auf 15,1% (1983-1987) [7].

### **1.1.2 Risikofaktoren**

In den meisten Fällen kann bei den betroffenen Patienten keine Assoziation zu einem der nachfolgend beschriebenen Risikofaktoren hergestellt werden.

Die primäre sklerosierende Cholangitis (PSC) gilt als der wichtigste Risikofaktor und geht mit einer Lebenszeitinzidenz eines CC von 8 - 22% einher [10-12]. 30% dieser Patienten mit PSC und CC entwickeln das Karzinom innerhalb der ersten 2 Jahre nach Erstdiagnose [10]. Es wird auch angenommen, dass Patienten mit PSC ein CC in meist sehr viel jüngerem Alter (40 - 50 Jahre bei Erstdiagnose) entwickeln [13, 14].

Ein weiterer Risikofaktor ist die Infektion mit dem Trematoden *Opistorchis Viverrini*. Dieser wird durch den Verzehr rohen Fisches übertragen [15] und ist in Thailand sehr verbreitet, wo schätzungsweise bis zu 7 Millionen Menschen an Opistorchiasis erkrankt sind [16]. Die International Agency for Cancer Research gibt für diese Region (Nordöstliche Gebiete Thailands) die höchsten Prävalenzraten für das ICC an (96/100.000 bei Männern, 38/100.000 bei Frauen) [17]. In einer Studie mit 103 Patienten mit einer *Opistorchis Viverrini* Infektion entwickelten zwei Drittel ein CC [18]. Im Tierversuch mit infizierten Hamstern konnte dieser Verdacht bestätigt werden [19].

Das heute nicht mehr zugelassene Röntgenkontrastmittel Thorotrast steht in einem engen Zusammenhang mit dem Auftreten von CC. In früheren Studien in Japan mit Patienten, die im Zweiten Weltkrieg mit Thorotrast in Berührung gekommen sind, ergab sich ein um den Faktor 303 erhöhtes Risiko für das Auftreten eines CC [4].

Als weitere Risikofaktoren gelten die kongenitalen Choledochuszysten mit einer Inzidenzrate für CCC bis zu 28% [20-22] sowie die kongenitale hepatische Fibrose [23] und das Caroli Syndrom [22, 24], wobei es für beide Erkrankungen nur einzelne Fallkontrollstudien gibt.

In einer retrospektiven Studie mit 1003 Patienten mit biliodigestiver Anastomose entwickelten 5,5% der Patienten in der Folge ein ECC [25], was aber von der Studiengruppe als Folge der rezidivierenden Cholangitis (100% der betroffenen Patienten) gewertet wurde.

Eine Hepatolithiasis ist zwar mit bis zu 10% mit dem Auftreten eines CC assoziiert [26], wird aber eher mit dem ICC und weniger mit Klatskin-Tumoren in Verbindung gebracht. Nach hepatischer Resektion bei Patienten mit CC konnte in einer Studie aus Taiwan bei 33 von 48 Fällen (69%) eine Hepatolithiasis festgestellt werden [27]. In zwei weiteren Studien aus Japan wurden bei Patienten mit CC intrahepatische Gallensteine in 6% und 18% der Fälle gefunden [28, 29]. Hepatolithiasis führt zu einem Gallestau und zu einer chronischen Entzündung, welche das Auftreten eines ICC begünstigen könnten [30].

Die Infektion mit HBV, HCV und das Entstehen einer Leberzirrhose jeglicher Genese werden als Risikofaktoren diskutiert. Eine Studie mit 11.605 Patienten mit Leberzirrhose ergab ein zehnfach erhöhtes Risiko für ein CC [31]. Studien aus Korea und Italien ergaben eine erhöhte Assoziation zwischen Hepatitis B und C und dem Auftreten eines CC (11-14%) im Vergleich zu Kontrollgruppen (2-6%) ohne neoplastische Erkrankung [32, 33].

Alkohol- und Nikotinabusus konnten bislang nicht eindeutig als Risikofaktoren belegt werden, da die wenigen Studien keine signifikanten Assoziationen aufzeigen konnten, nur im Rahmen anderer Risikofaktoren wie PSC untersucht wurden und kleine Patientenzahlen beinhalten [13, 14].

### **1.1.3 Pathogenese**

Diskutiert werden mehrere Faktoren, die zur Karzinogenese führen. Neben Risiko- und Umweltfaktoren wird eine genetische Disposition der betroffenen Patienten vorausgesetzt. Es wird angenommen, dass mehrere aufeinander folgende Genmutationen, ähnlich der Adenom-Dysplasie-Karzinom-Sequenz beim Kolonkarzinom, für die Transformation zu malignem Gewebe verantwortlich sind [34].

Die bekannten Risikofaktoren führen meist zu einer chronischen Entzündung und Cholestase und so zur Ausschüttung von proinflammatorischen Zytokinen, vor allem Interleukin-6, welches die induzierbare Stickstoffmonoxid Synthase (iNOS) hochreguliert. Folglich entstehen mehr reaktive

Sauerstoffradikale wie NO, welche die Cholangiozyten schädigen und eine Maltransformation begünstigen [35].

Auf molekularer Ebene werden viele Mutationen in Onkogenen und Tumorsuppressorgenen diskutiert. Vor allem das K-ras-Onkogen und das p53 Tumorsuppressorgen werden mit der Entstehung stark in Verbindung gebracht [34]. Studien zeigten, dass in chirurgisch gesicherten Proben des Tumorpräparates in 21% bis 100% Mutationen im K-ras-Onkogen gefunden wurden [36].

Das Tumorsuppressorgen p53 scheint auch eine wichtige Funktion in der Entstehung von CC zu spielen. In mehreren Studien konnte eine Mutation in 30% bis 37% der Fälle nachgewiesen werden [37-39]. Bei Mutationen in diesen Genen scheint die Erkrankung auch aggressiver zu verlaufen [40]. Man fand auch erhöhte Werte für c-met und c-erbB-2 Protoonkogene bei Patienten, was die Frage aufwirft, ob sie an der Zelltransformation beteiligt sind [41].

Weitere Auffälligkeiten bei Patienten mit CC sind eine erhöhte Expression der antiapoptotischen Proteine mcl-1 und Bcl-xl [42] sowie Methylierungen der Promoterregionen der Regulatorproteine p16<sup>INK4a</sup> und p14<sup>ARF</sup> [43].

#### **1.1.4 Histologie**

Ungefähr 80% der Klatskin-Tumoren sind gut- bis mäßigdifferenzierte Adenokarzinome. Weitere 10% verteilen sich auf das papilläre und das muzinöse Karzinom [44-46]. Seltenerer Formen sind das adenosquamöse Karzinom, das kleinzellige Karzinom und mesenchymale Tumoren [44]. In den meisten Fällen liegt eine periduktale Wachstumsform vor [47]. Der Tumor wächst mit Infiltration und Proliferation entlang des Gallengangs mit longitudinaler und auch lateraler Ausbreitung. Eine klare Abgrenzung der Tumormasse ist meist nicht möglich, da der Tumor stark destruierend wächst und eine Bindegewebskapsel fehlt [47].

Histologisch sieht man im Tumorgewebe maligne Zellnester, die von einem faserreichen, zellarmen desmoplastischem Stroma umgeben sein können. Eine Unterscheidung zwischen reaktivem Gewebe z.B. infolge einer Cholangitis oder einem gutdifferenzierten Adenokarzinom ist deshalb histologisch sehr schwierig [44]. Neben der lokalen makroskopischen Infiltration kommt es auch zu einer mikroskopischen Infiltration von Perineuralscheiden, die eine R0-Resektion erschweren [48]. Eine Metastasierung ist für den Klatskin-Tumor untypisch und tritt spät auf. Bei Erstdiagnose werden in 30% bis 50% Lymphknotenmetastasen und in 10% bis 20% Fernmetastasen festgestellt [1, 45, 46].

### 1.1.5 Klinischer Befund und Diagnose

Patienten mit einem ECC präsentieren sich oft mit einem schmerzlosen Ikterus sowie einer anhaltenden Cholestase mit quälendem Pruritus. Die Stühle sind oft hell, der Urin ist dunkel. Weitere Symptome sind ein ausgeprägtes Krankheitsgefühl und eine allgemeine Schwäche. Begleitend kann es auch zu starker Gewichtsabnahme, Nachtschweiß und Fieber kommen. Bei fortgeschrittener Erkrankung kommen starke abdominelle Schmerzen und durch Abflussbehinderungen biliäre kolikartige Schmerzen hinzu. Ein blutender Tumor kann außerdem zu einer Eisenmangelanämie führen [49].

Ein ICC präsentiert sich meistens unspezifisch mit Gewichtsverlust, abdominellen Schmerzen, einem verminderten Allgemeinzustand und einem Leistungsknick. Die Anamnese ist meistens eher kurz. Die Häufigkeit einer Cholangitis bei Erstdiagnose ist geringer als beim ECC [50]. Es kann außerdem bereits ein Aszites vorliegen. Ein Ikterus zeigt sich bei fortgeschrittener Erkrankung [49].

Die Laborbefunde bei einem CC sind unspezifisch. Durch die Obstruktion der Gallenwege durch ein CC kommt es zu einem Anstieg des Bilirubins, der alkalischen Phosphatase (AP), der  $\gamma$ -GT, der ALT und der AST. Diese Werte sind unspezifisch und müssen nicht außerhalb des Normbereichs liegen.

Es gibt auch keine spezifischen Tumormarker für ein CC. Die Marker CA 19-9 und CEA können erhöht sein, sind aber auch bei kolorektalem Karzinom, Magen-CA, und weiteren Tumorentitäten oberhalb des gültigen Referenzbereichs. Auch ohne Hinweis auf Malignität, z.B. im Rahmen einer Cholangitis, können Patienten pathologische Werte dieser Tumormarker aufweisen. Die Spezifität des Markers CA 19-9 wird in einer Studie, die 36 Patienten mit CC gegenüber 26 Patienten mit benignen Obstruktionen der Gallenwege und 41 Patienten mit weiteren nicht-malignen Lebererkrankungen vergleicht, mit 53% angegeben [51]. Die Ergebnisse für die zwei Vergleichsgruppen waren mit 76% und 92% im richtig-negativ Bereich [51]. Die Aussagefähigkeit des Tumormarkers CEA ist sehr eingeschränkt, da es keine ausreichende Spezifität oder Sensitivität für das CC besitzt, kann aber in Kombination mit dem CA 19-9 die diagnostische Sensitivität erhöhen [52]. Weitere Marker, CA 125, IL-6, CA 50, CA 242, werden in aktuellen Studien untersucht, konnten bislang aber kein Gewinn in der diagnostischen Erkennung oder Sicherung eines CC darstellen [36].

Erstes bildgebende Verfahren ist üblicherweise die kostengünstige, wenig invasive Ultraschalldiagnostik (US), die Dilatationen und Unregelmäßigkeiten der Gallenwege darstellt und zum Ausschluss von Gallensteinen verwendet wird. Das CCC kann bereits in der

Kontrastmittelsonographie als kontrastnegativer Tumor auffallen, da er meistens schwach vaskularisiert ist [53]. Die Sensitivität eines abdominalen US mit Farbdoppler, kombiniert mit einer anschließenden Magnetresonanztomographie (MRT), wird in mehreren Studien zwischen 70% und 100% angegeben [54-57].

CT und MRT werden häufig zur Beurteilung des Leberparenchyms verwendet [58]. Ein CC erscheint in T1-gewichteten Bildern hypointens und bei der T2-Wichtung hyperintens [59].

Eine Untersuchung mit dem CT ist für intrahepatische Raumforderungen, die größer als 1 cm sind, geeignet und kann auch eine Dilatation der Gallenwege sehr präzise darstellen [60].

Die Aussagekraft ist jedoch beschränkt, da die Sensitivität für beide Untersuchungen unter 55% liegt [60].

Zur Sicherung der Diagnose ist die Cholangiographie unverzichtbar. Diese kann endoskopisch (ERCP) oder transhepatisch (PTCP) durchgeführt werden. Die ERCP und PTCP ermöglichen die Entnahme von zytologischen und histologischen Proben und können auch therapeutisch z.B. zur Einlage von Stents oder zur Durchführung einer PDT genutzt werden [61].

Histologische Sicherungen für ein CC sind sehr schwierig. Am häufigsten wird die ERCP mit einer Bürstenzytologie durchgeführt. Die alleinige Bürstenzytologie hat aber nur eine geringe Sensitivität von 30% [62]. Eine zusätzliche endoskopische Zangenbiopsie erhöht die Sensitivität auf 40 - 70% [63]. Neuere diagnostische Methoden werden untersucht und scheinen Erfolg versprechend zu sein. Zytologisches oder histologisches Material kann mittels Digital Imaging Analysis (DIA) oder Fluoreszenz-in-situ-Hybridisation (FISH) analysiert werden.

Der Vergleich der Analyse mit DIA ergab eine Sensitivität von 39,3% gegenüber der konventionellen Bürstenzytologie, die eine Sensitivität von 17,9% ergab [64]. Der Vergleich einer Untersuchung mit der FISH Technik gegenüber einer alleinigen Zytologie ergab auch hier eine Sensitivität von 34% gegenüber 15% [65].

Zum Staging werden die ERCP sowie die MRCP angewendet. Außerdem sind CT, MRT oder die endoskopische Ultraschalldiagnostik (EUS) üblich.

Die Klassifikation der Gallengangskarzinome erfolgt zunächst nach Größe und Ausdehnung des Tumors, des Lymphknotenstatus und dem Fehlen oder dem Vorhandensein von Fernmetastasen gemäß dem TNM-System (engl.: tumour, node, metastasis). Eine Stadieneinteilung, welche die TNM-Klassifikation in 5 Hauptgruppen zusammenfasst, wird nach Vorgaben der Union internationale contre le cancer (UICC) vorgenommen (Tabelle 1).

Eine weitere diagnostische Möglichkeit bietet die EUS, die zur weiteren Diagnostik der Lymphknotenbeteiligung verwendet wird, weil bei 15 – 20% der Patienten mit

Lymphknotenmetastasen CT und MRT keine Lymphknotenbeteiligung zeigen [66]. Außerdem bietet die EUS die Möglichkeit einer Feinnadelaspiration zur zytologischen Diagnostik [67]. Weitere bildgebende Verfahren wie PET oder SPECT müssen noch weiter untersucht werden, und sind heutzutage in der Routinediagnostik eines CC nicht gebräuchlich. In einer Studie mit 30 Patienten mit histologisch gesichertem ECC erzielte das CT (80% Sensitivität) gegenüber dem 18-Fluorodesoxyglukose-PET (FDG-PET) (60% Sensitivität) bessere Ergebnisse [68].

Stadieneinteilung nach UICC			
Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium IA	T1	N0	M0
Stadium IB	T2	N0	M0
Stadium IIA	T3	N0	M0
Stadium IIB	T1-T3	N1	M0
Stadium III	T4	N0 oder N1	M0
Stadium IV	T1-T4	N0 oder N1	M1

**Tabelle 1: UICC - Klassifikation der extrahepatischen Gallengangskarzinome nach TNM-System (American Joint Committee on Cancer 2002)**

Tis: Ca in-situ. T1: Ca infiltriert den Gallengang. T2: Ca infiltriert jenseits des Gallengangs.

T3: Ca infiltriert unilaterale Äste der A.hepatica/V.portae oder Leber, Pankreas, Gallenblase.

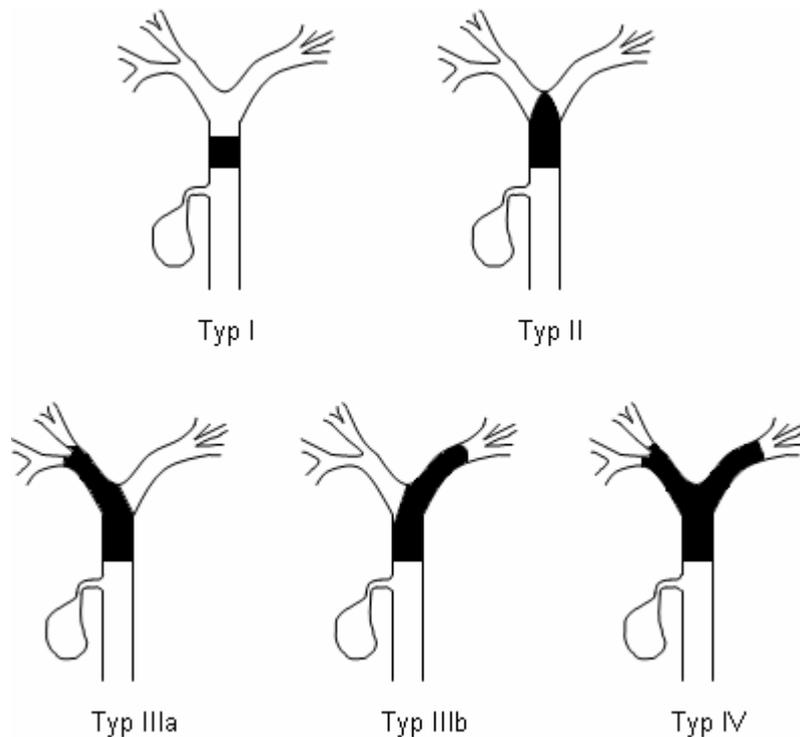
T4: Ca infiltriert V.portae/A.hepatica comunis oder Abdominalwand, Magen, Duodenum, Kolon.

## 1.2 Therapieformen

### 1.2.1 Chirurgische Therapie

Die chirurgische Therapie ist die einzige Therapie mit kurativem Ansatz in der Behandlung des CCC und ist deswegen auch als Therapie der ersten Wahl anzusehen.

Die Einteilung der Klatskin-Tumoren (Typ I-IV) erfolgt nach Lage und Ausdehnung des Tumors zur Hepaticusgabel (Abbildung 1) mit der Bismuth-Corlette-Klassifikation [69], die ursprünglich für die chirurgische Therapie entwickelt wurde und heute allgemeingültig ist.



**Abbildung 1: Einteilung des Klatskin-Tumors nach Bismuth-Corlette-Klassifikation [69]**

Typ I: der Tumor ist unterhalb des linken und des rechten Gallengangs lokalisiert.

Typ II: der Tumor erreicht die Hepaticusgabel.

Typ III: der Tumor erreicht die Hepaticusgabel und wächst in den rechten (IIIa) oder linken (IIIb) Hepaticusast.

Typ IV: der Tumor wächst in den rechten und den linken Ductus hepaticus.

Die meisten Patienten werden erst sehr spät diagnostiziert, wenn die Erkrankung in einem weit fortgeschrittenen Stadium ist und das CCC als nicht resezierbar gilt. Eine formal-kurative Resektion ist bei circa 20% der Patienten mit der Erstdiagnose eines Klatskin-Tumors durchführbar [69, 70].

Ausschlusskriterien für ein operatives Vorgehen sind Fernmetastasen, die Infiltration des Hauptstammes der V. portae, arterielle Gefäßinfiltration und Subsegmentstenosen.

Es gibt derzeit keine Leitlinien oder standardisierten Operationsverfahren für die chirurgische Therapie des ECC, sondern mehrere Verfahren mit kurativer oder palliativer Intention [47, 71].

Grundsätzlich wird zwischen extrahepatischen Gallengangsresektionen mit Resektion des Leberhilus (sog. Hilusresektion) und partiellen Hepatektomien (Ausdehnung der Resektion auf das Leberparenchym) unterschieden (Tabelle 2). Diese werden nochmals unterteilt in linksseitige, rechtsseitige und zentrale Leberteilresektionen. Weiterhin werden

Lebertransplantationen mit partieller Pankreatoduodenektomie unter kurativer Zielsetzung in einigen Zentren durchgeführt (Tabelle 3).

Die größten aktuellen Studien zur chirurgischen Therapie des ECC (Tabelle 2) werten Patientenkollektive aus, die fast ausschließlich mit Resektion der Gallengänge und des Leberparenchyms behandelt wurden. Der Anteil der partiellen Hepatektomien im Vergleich zu Hilusresektionen reicht von 78% in einer Studie von Jarnagin et al. 2001 [72] bis zu 100% bei Hemming et al. 2005 [73]. Daten zur Hilusresektion wurden nur im Rahmen dieser größeren Studien im Vergleich zu Leberteileresektionen erhoben (Tabelle 2). In drei größeren Studien konnte mit dieser Technik im Gegensatz zu Patienten, die eine zusätzliche partielle Hepatektomie erhalten haben, kein 5-Jahres-Überleben erzielt werden (5-JÜR: 0%) [72, 74, 75]. In einer weiteren Studie von Nimura et al. [76] konnte eine formal-kurative Situation bei Hilusresektion in nur 57% der Patienten gegenüber 76% bei anschließender Leberteileresektion (N: 142) erreicht werden. Insgesamt wird von dieser, auch als Hepaticusgabelresektion oder hiliären Resektion bezeichneten, Therapieoption abgeraten, auch wenn der Tumor in einem Frühstadium (T1) diagnostiziert wird [71, 76, 77]. Nach einer Hilusresektion in kurativer Absicht muss mit einer Lokalrezidivrate von 76% gerechnet werden [78].

Die en-bloc-Resektion des CCC mit Leberparenchym mit den Prinzipien der onkologischen Chirurgie erzielt die besten Ergebnisse (Tabelle 2).

Die verschiedenen Formen der hepatischen Teilresektionen werden in den meisten Fällen zusammen ausgewertet. So werden bei Nimura et al. 15 verschiedene Formen der Resektion je nach anatomischer Situation zusammengefasst [76].

In den neuesten Studien wird von einigen Autoren die Durchführung einer rechtsseitigen Trisektorektomie, d.h. die Resektion der Segmente I sowie IV-VIII, mit Pfortaderresektion de principe, als am günstigsten bewertet [47, 77]. Dieses Verfahren sollte in no-touch-Technik, mit möglichst großen tumorfreen Rändern und ohne intraoperative Biopsien des Tumorgewebes erfolgen, um eine intraoperative Tumoraussaat zu vermeiden. Mit diesem Verfahren konnte bei einer 30-Tagesmortalität von 12% eine 5-Jahresüberlebensrate von 72% erreicht werden [71]. Der Vorteil einer rechten Leberteileresektion gegenüber einer Trisektorektomie links wird von einigen Autoren aufgrund der anatomischen Lage des Ductus choledochus und der Bifurkation des Ductus hepaticus gesehen, die eher rechts lokalisiert sind sowie der höheren Wahrscheinlichkeit eines Tumorbefalls der rechten A. hepatica [47, 71, 79].

Als weiteres Verfahren einer partiellen Hepatektomie wird die zentrale hepatische Resektion (sog. zentrale Bisektorektomie) erwogen, d.h. eine Resektion der Lebersegmente IV, V, VIII. Japanische Studien von Kawarada et al. und Nimura et al. [76, 80] zeigten keine signifikanten

Vorteile, empfehlen dieses Vorgehen aber bei Patienten, die einer erweiterten Leberteileresektion nicht zugeführt werden können. Bei diesem Vorgehen müssen die rechte und linke Leberarterie, sowie die Äste der V. portae erhalten bleiben, was aufgrund der anatomischen Nähen dieser Strukturen zur Bifurkationsstelle und somit zum CCC ungünstig ist [47, 71]. Ein Problem stellen die zwei entstehenden Resektionslinien dar, was zu einer erhöhten Morbidität führt [47, 71]. Es wird in mehreren Studien darauf hingewiesen, dass die Resektion des kaudalen Leberlappens aufgrund der Nähe zum Tumorgeschehen und der Tatsache, dass es sich um die häufigste Lokalisation von möglichen Rezidiven handelt, durchgeführt werden sollte [81, 82]. Es gibt jedoch keine Studie, die einen Überlebensbenefit belegen würde.

Bei allen größeren Leberresektionen, die bis zu 2/3 des Leberparenchyms betreffen, sollte vorher eine präoperative unilaterale Embolisation der V. portae erfolgen, um kontralateral eine Hypertrophie und Hyperplasie des Restparenchyms zu sichern [83, 84].

Es wird auch empfohlen, dass bei jedem operativen Verfahren das Lig. hepatoduodenale vollständig disseziert wird [47].

Eine erweiterte Lymphadenektomie mit Resektion der Lymphknoten des hepatischen Hilus, des Ligamentum hepatoduodenale sowie zusätzlich der paraaortalen Lymphknoten und des Plexus coeliacus ist ein viel diskutiertes operatives Vorgehen. Eine größere japanische Studie mit 110 Patienten ergab signifikante Unterschiede in den 5-Jahres-Überlebensraten von 31% bei negativen Lymphknoten gegenüber 15% bei positiven regionalen Lymphknoten und 12% bei positiven paraaortalen Lymphknoten [85].

Insgesamt sind die verschiedenen Varianten der hepatischen Resektion einem lokalen chirurgischen Vorgehen am Leberhilus vorzuziehen. Die medianen Überlebenszeiten reichen von 9 Monaten [86] bis zu 53 Monaten bei hepatischer R0-Resektion [73]. Jedoch ist auch die 30-Tagesmortalität bei hepatischen Resektionen erhöht [72, 87, 88] und reicht von 1,3% [89] bis 15,3% [90].

Der wichtigste prognostische Faktor für das Überleben ist der tumorfreie Resektatrand [71, 72, 76, 79, 89, 91], der jedoch aufgrund der Beschaffenheit des Tumors und der meist fortgeschrittenen Erkrankung oft nicht erreicht wird. Die Angaben bezüglich R0-Resektion bei geplanter kurativer Vorgehensweise werden mit 49,2% [92] bis 83% [88] angegeben.

Lebertransplantationen (LTx) sind bei Patienten mit frühem CC und gleichzeitiger PSC zu erwägen. Sie sind insgesamt aber als experimentelles Verfahren zu werten [93-96].

Eine Analyse mehrerer Studien, mit einer Gesamtfallzahl von 56 Patienten mit CCC, ergab eine 90-Tagesletalität von 25%, eine 5-Jahresüberlebensrate von 5% und eine Tumorrezidivrate von

85% [97]. Die enttäuschenden Ergebnisse dieser Studien sind aber auch dadurch begründet, dass sie in den achtziger Jahren durchgeführt wurden, als die LTx ein noch relativ neues Verfahren war. Neuere Studien zeigen bessere Ergebnisse mit 1-Jahresüberlebenszeiten zwischen 24% [98] und 86% [99] und 5-Jahresüberlebenszeiten bis zu 17,1% [94].

Eine Studie von Iwatsuki et al. [96] vergleicht hepatische Resektionen (34 Pat.) gegenüber Lebertransplantationen bei CCC (38 Pat.) und ergab 5-Jahresüberlebensraten von 9% und 25%. Es wurde eine adjuvante Chemotherapie mit 5-FU durchgeführt (44 von insgesamt 72 Pat.), so dass ein indirekter Vergleich mit anderen Studien eingeschränkt möglich ist. Eine weitere Studie mit 14 Patienten mit LTx nach totaler Hepatektomie und partieller Pankreatoduodenektomie zeigte eine postoperative 60-Tagesmortalität von 14% sowie 1- und 4-Jahresüberlebensraten von 56% und 30%. Dieses operative Vorgehen wurde von der Studiengruppe nur in ausgewählten Fällen mit anschließendem multimodalen Therapiekonzept empfohlen [100].

Mehrere Autoren sehen in der Lebertransplantation keinen Vorteil gegenüber partiellen Hepatektomien. Die postoperative Mortalitätsrate ist bei dieser Operationsvariante höher und eine Empfehlung wird nur in ausgesuchten Fällen ausgesprochen [94, 96, 100].

<i>Autor</i>	<i>Jahr</i>	<i>N</i>	<i>R0-Resektion</i>	<i>30 d. Mortalität</i>	<i>1-JÜR</i>	<i>5-JÜR</i>	<i>Med. ÜLZ Monate</i>
Hemming [73]	2005	53	42(79,2%)	9%	n.a.	35%	40 gesamt 53 R0 24 R1
Saldinger [88]*	2000	30	25(83%)	6%	n.a.	56%	40
		21	14(67%)	5%	n.a.	n.a.	36
		27	15(56%)	7,4%	n.a.	22%	25
Burke [101]	1998	70	30(43%)	7%	n.a.	n.a.	40
Kawasaki [89]	2003	79	54(68%)	1,3%	90,4% R0 87,1% R1	39,9% R0 6% R1	37,4 R0 26,3 R1
Lee [102]	2000	111 17 (Hil)	86(77,5%) 4(23,5%)	6,3% 0%	90,7% 85,7%	52,1% 21,4%	37 n.a.
Nimura [76]	2000	142	108(61%)	6%	n.a.	26% 16% (Hil)	37 R0,N0 20 R0,N1
Neuhaus [79]	1999	95	58(61%)	n.a.	67%	22% gesamt 37% R0 9% R1 0% R2	36 R0 15 R1 13 R2
Jarnagin [72]	2001	80	62(77,5%)	10%	n.a.	27% gesamt 37% 0% (Hil)	35 gesamt 42 R0 21 R1
Silva [91]	2005	45	23(51%)	n.a.	83% R0 71% R1	41% R0 24% R1	30 24 (Hil)
Kitagawa [85]	2001	110	n.a.	4,5%	n.a.	31% N0 15% N1 12% N2	n.a. N0 29,2 N1 25,0 N2
Kosuge [103]	1999	65	34(52%)	6,2%	78,2%	32,8%	28
Klempnauer [92]	1997	151	74(49,2%)	9,9%	n.a.	28,4	24,6
Launois [90]	2000	98	n.a.	15,3%	n.a.	n.a.	16 Stadium I 24 Stadium II 23 Stadium III
Pichlmayr [94]	1996	125	91(72,8%)	10,5%	65%	27%	19,9
Lillemoe [87]	2000	109	73(67%)	3,6%	68%	11%	19
Capusotti [74]	2002	36	32(89%)	2,8%	n.a.	27,2% 0% (Hil)	14
Blom [86]	2001	27	9(33,3%)	n.a.	n.a.	20%	9
Neuhaus [71]	2003	133	16(12%)	n.a.	n.a.	72% R0 (VP) 52% R0 45% R1	n.a.
Miyazaki [75]	1998	76	54(71%)	4,6% 0% (Hil)	n.a.	26% gesamt 40% R0 0% R1	n.a.
Nagino [104]	1998	138	110(79,8%)	9,7%	n.a.	25,8%	n.a.

## Tabelle 2: Chirurgische Therapie bei CCC

Therapie: Partielle Hepatektomie. (Hil.=Hepaticusgabelresektion. VP.=Embolisation V.portae )

[\* Saldinger et al.: 3 Analysen verschiedener Zeiträume.]

<i>Autor</i>	<i>Jahr</i>	<i>N</i>	1-JUR	3-JUR	5-JUR
Shimoda [99]	2001	9	86%	31%	n.a.
Pichlmayr [94]	1996	25	60%	21,4%	17,1%
Jonas [100]	1998	14	56%	4-JUR: 30%	n.a.
O'Grady [105]	1987	13	30%	10%	10%
Yokoyama [98]	1990	19	24%	24%	0%
Iwatsuki [96]*	1998	38	60%	32%	25%

**Tabelle 3: Lebertransplantation bei CCC**

[\*Iwatsuki: LTx: 18 von 38 Pat. adjuvante Chemotherapie]

## 1.2.2 Chemotherapie

Die systemische Chemotherapie hat sich bis heute in der Behandlung des CCC nicht bewährt und ist nur zur palliativen Therapie geeignet.

Es gibt aktuell nur eine prospektive kontrollierte randomisierte Studie, die eine Chemotherapie mit einer „best supportive care“ Therapie vergleicht [106]. Weitere Studien sind überwiegend unkontrollierte einarmige Phase-II-Studien (Tabelle 3 und 4). Auch gibt es keine Studie, die ausschließlich Klatskin-Karzinome untersucht. Die Fallzahlen sind insgesamt sehr klein.

In allen größeren Studien werden sowohl intra- als auch extrahepatische Cholangiokarzinome und zusätzlich Gallenblasenkarzinome behandelt und zusammen ausgewertet, was bezüglich der Vergleichbarkeit berücksichtigt werden muss.

Der höchste Anteil an ECC findet sich bei Park et al. [107] mit 42,5%, beinhaltet aber jede Form extrahepatischer Cholangiokarzinome mit unbekanntem Anteil an Klatskin-Tumoren. In weiteren Studien ist das Vorkommen von Klatskin-Tumoren prozentual sehr gering, was eine Auswertung und Vergleichbarkeit mit anderen palliativen Therapien in Frage stellt.

Die in den Studien angegebenen Ansprech- oder Remissionsraten (RR) werden in komplette (CR) und partielle Remissionsraten (PR) eingeteilt. Nach allgemeingültiger Definition bedeutet CR vollständiges Verschwinden des Primärtumors, sowie aller Metastasen. Es dürfen keine weiteren neuen Neoplasien entstehen, und die mit dem Tumor assoziierten Symptome dürfen nicht mehr erkennbar sein. Eine PR bedeutet definitionsgemäß eine Tumorregression von über 50%, die in zwei aufeinander folgenden Untersuchungen in einem Abstand von 4 Wochen festzustellen ist. Des Weiteren dürfen keine neuen Metastasen gefunden werden.

Die RR auf die jeweilige Chemotherapie sind bei allen Studien sehr niedrig und bei angestrebter Monotherapie scheint Gemcitabine mit einer PR bis zu 26,1% [108] am wirkungsvollsten zu sein [108, 109] (Tabelle 3).

5-Fluoruracil, Irinotecan und Exatecan hingegen erweisen sich als ineffektiv in der Behandlung der Cholangiokarzinome mit PR von nur 4,9% bis 8% [110-112].

Die medianen Überlebenszeiten bei Gemcitabine-Monotherapie werden zwischen 6,5 [113] und 13,1 [108] Monaten angegeben. Bei Monotherapien mit Irinotecan, Exatecan und 5-FU wurden mediane Überlebenszeiten von nur 5,0 bis 10,0 Monaten erreicht. Aus diesen Daten ist ersichtlich, dass bei angestrebter Monotherapie Gemcitabine anderen Chemotherapien vorgezogen werden sollte.

Bei Kombinationstherapien scheinen Gemcitabine und Cisplatin [114, 115] die besten Resultate zu erzielen (Tabelle 3). Die höchste PR beträgt 36,6% bei einer Kombinationstherapie mit Epirubicin, Cisplatin und 5-Fluoruracil [116]. Die höchste CR wird mit 7,2% bei der Kombination Leukovorin-2 und 5-Fluoruracil angegeben [117]. Die Kombinationstherapie Gemcitabine und Oxaliplatin [114] erreichte im Vergleich zu anderen Studien die höchste mediane Überlebenszeit von 15,4 Monaten.

Bei allen Therapieformen sind schwere Nebenwirkungen zu erwarten. Die häufigste hämatologische Nebenwirkung ist eine Neutropenie. Bei der Kombinationstherapie mit 5-FU, Gemcitabine und LV traten in 40% der Fälle eine Neutropenie Grad 3 und in 17% der Fälle eine Neutropenie Grad 4 auf [118]. Bei der Monotherapie mit Exatecan wurden Neutropenien Grad 3/4 in 73% der Fälle beobachtet [111]. Die Kombinationstherapie mit Epirubicin, Cisplatin und 5-FU hingegen ergab diese Komplikation bei nur 3% der Patienten [116]. Diese niedrige Rate wurde aber auch durch eine Dosisreduktion bei unerwünschten Wirkungen der Medikation erreicht.

Nach der Betrachtung der Ergebnisse dieser Studien scheint es, dass Kombinationstherapien den Monotherapien eindeutig überlegen sind. Kombinationstherapien mit Gemcitabine oder Cisplatin zeigen im Vergleich längere Überlebenszeiten sowie weniger Nebenwirkungen.

In der bisher einzigen prospektiven randomisierten Studie von Glimelius et al. [106] wird über ein signifikant verbessertes Überleben mit höherer Lebensqualität für 4 Monate bei Patienten mit Kombinationschemotherapie (5-FU, LV, Etoposid) und Gallengangsdrainage gegenüber der „best supportive care“ Patientengruppe berichtet (36% vs. 10%,  $P < 0.01$ ). Es wurde auch eine signifikant höhere mediane ÜLZ gefunden (6 Monate vs. 2,5 Monate,  $P < 0.01$ ). Diese Werte beziehen sich aber auf ein Patientenkollektiv, das sich jedoch aus malignen Gallengangsstenosen und Pankreaskarzinomen zusammensetzt.

Die Ansprechraten einiger Kombinationschemotherapien in Phase-II-Studien zeigen teilweise gute Ergebnisse und könnten bei größeren Patientenzahlen durchaus Vorteile dokumentieren, was aber bislang nicht erfolgt ist [119].

<i>Autor</i>	<i>Jahr</i>	<i>N</i>	<i>Therapie</i>	<i>CR</i>	<i>PR</i>	<i>Med. ÜLZ</i>
Park JS [108]	2005	23(6)	Gemcitabine	0	6(26,1%)	13,1
Penz [109]	2001	32 (?)	Gemcitabine	0	7(22%)	11,5
Gebbia [120]	2001	18(6)	Gemcitabine	0	4(22%)	8,0
Okusaka [121]	2005	40(12)	Gemcitabine	0	7(17,5%)	7,6
Raderer [113]	1999	19(6)	Gemcitabine	0	3(16%)	6,5
Sanz-Altamira [112]	2001	25(?)	Irinotecan	0	2(8%)	10,0
Abou-Alfa [111]	2005	41(?)	Exatecan	0	2 (4,9%)	7,0
Ducreux [110]	2005	29 (?)	5-FU	0	2(7,1%)	5,0

#### **Tabelle 4: Systemische Chemotherapie: Monotherapien**

Obere Hälfte Therapieschemata mit Gemcitabine, untere Hälfte alternative Therapieschemata

N: Gallenblasen-Ca + ICC + ECC (in Klammern reine CCC)

<i>Autor</i>	<i>Jahr</i>	<i>N</i>	<i>Therapie</i>	<i>CR</i>	<i>PR</i>	<i>Med. ÜLZ</i>
Andre [114]	2004	33(5)	Gemcitabine+Oxaliplatin	0	11(35%)	15,4
Knox [122]	2005	45(?)	Gemcitabine+Capecitabine	2(4%)	12(27%)	14,0
Gebbia [120]	2001	22(?)	Gemcitabine+Folsäure+5-FU	0	8(36%)	11,0
Kuhn [123]	2002	43(2)	Gemcitabine+Docetaxel	0	4(9,3%)	11,0
Alberts [118]	2005	42(5)	Gemcitabine+LV+5-FU	0	5 (9,5%)	9,7
Thongprasert [124]	2005	43(3)	Gemcitabine+Cisplatin	0	11(27,5%)	9,0
Patt [115]	2001	41(2)	Cisplatin+Interferon- $\alpha$ + Doxorubicin+5-FU	0	9(21%)	14,0
Taieb [125]	2002	29 (?)	LV+5-FU+Cisplatin	1(3,4%)	10(34%)	9,5
Park KH [107]	2005	40(17)	Epirubicin+Cisplatin+UFT+LV	0	9(22,5%)	8,0
Raderer [113]	1999	20(3)	LV+5-FU+Mitomycin	0	5(25%)	9,5
Choi [117]	2000	28(?)	LV+ 5-FU	2(7,2%)	7(25%)	6,0
Ducreux [110]	2005	27 (?)	5-FU+Folsäure+Cisplatin	4%	15%	8,0

#### **Tabelle 5: Systemische Chemotherapie: Kombinationstherapien**

Obere Hälfte Therapieschemata mit Gemcitabine, untere Hälfte Therapieschemata mit Cisplatin und/oder LV

N: Gallenblasen-Ca + ICC + ECC (in Klammern reine CCC)

### 1.2.3 Strahlentherapie

Zu den alternativen Therapien werden die Bestrahlungstherapien gezählt.

Konventionelle Radiotherapien haben sich in der Behandlung eines CCC nicht bewährt [61], weshalb neuere Therapieansätze gesucht wurden.

Es ist festzustellen, dass mit allen Formen der Radiotherapie nur eine palliative Situation erreicht werden kann.

Eine prospektive Studie, die jegliche Form der Bestrahlungstherapie mit der Versorgung mit Stents vergleichen würde, liegt bislang nicht vor.

Bei der Auswertung der Studien ist außerdem zu beachten, dass die Patientenkollektive meist sehr klein sind, aus Patienten mit ICC und ECC bestehen und nicht getrennt ausgewertet wurden (Ausnahmen: Bruha et al., sowie Bowling et al. [126, 127]: nur CCC).

Aktuelle Studien befassen sich mit der Intraluminalen Brachytherapie (ILBT) und der externen Strahlentherapie (EBRT), sowie der Kombination beider Therapien.

Bei der ILBT werden Iridium-192 Radionuklide mittels ERCP oder perkutaner transhepatischer Cholangiographie in die malignen biliären Strukturen eingebracht und bestrahlt. Das Ziel sind größere, fokal begrenzte und effektivere Strahlendosen als bei EBRT.

Die Kombination aus EBRT und ILBT scheint einer alleinigen EBRT überlegen zu sein. Die Gründe hierfür liegen in einer besseren lokalen Kontrolle des Tumors, längeren Überlebenszeiten sowie dem Umstand, dass durch die zusätzliche Bestrahlung kein Zuwachs an stärkeren Nebenwirkungen ausgelöst wird [128-130].

Es gibt keine Studien, die den Nachteil einer zusätzlichen ILBT indizieren.

Eindeutige Therapieempfehlungen für Dosierungen der ILBT (27-50 Gy) fehlen und variieren sogar innerhalb der Studien. Einige Zentren befürworten die Hochdosis-Brachytherapie aufgrund höherer Strahlendosen und Effizienz am Tumor [126, 128]. Andere Studien hingegen belegen die Überlegenheit einer Niedrigdosis-Brachytherapie mit einer Minimierung möglicher Nebenwirkungen, da keine signifikanten Unterschiede in den Ergebnissen im Vergleich beider Therapieformen festgestellt worden sind [131, 132].

Die medianen Überlebenszeiten variieren zwischen 9 Monaten bis 14,3 Monaten.

Stentoffenheitsraten werden, sofern publiziert und ausgewertet, zwischen 6,9 Monaten und 13,9 Monaten angegeben. Es ist unklar, inwieweit die Ergebnisse bezüglich des Überlebens auf die Bestrahlungstherapien oder den Einsatz von Stents zurückzuführen sind.

Eine retrospektive Analyse (N: 56; nicht-randomisiert) von Bowling et al. [127] zeigte keinen signifikanten Unterschied in der Überlebenszeit zwischen Patienten mit Endoprotheseneinlage

und zusätzlicher Radiotherapie (ILBT + EBRT) gegenüber alleiniger Versorgung mit Stents ( $p=0.06$ ). Die Autoren stellten zwar einen Hinweis auf einen Überlebensvorteil der Radiotherapiegruppe in den ersten 9 Monaten nach Behandlung fest, sprachen sich aber aufgrund eines signifikanten längeren Krankenhausaufenthalt dieser Gruppe (42d vs. 19d;  $p<0,001$ ) gegen eine Empfehlung aus.

Im Rahmen einer chirurgischen Studie von Launois et al. wurden Patienten nach palliativer Chirurgie auch bezüglich einer alleinigen Endoprothesenversorgung und mit zusätzlicher Radiotherapie verglichen. Auch in dieser Studie konnten keine signifikanten Unterschiede der Überlebensraten festgestellt werden [90].

<i>Autor</i>	<i>Jahr</i>	<i>N</i>	<i>Diagnose</i>	<i>ILBT</i>	<i>EBRT</i>	<i>Mediane ÜLZ in Monaten</i>	<i>Mittlere Stentoffenheitsrate</i>
Bruha [126]	2001	17	CCC	Ja	Nein	11.9	13.9
Bowling [127]	1996	28	CCC ( B.I-III)	Ja	Ja	10.0	n.a.
Kamada [130]	1996	54	ECC	Ja (48)	Ja (alle)	12.4	n.a.
		23	ECC	Ja (3)	Ja (alle)	4.3	n.a.
Takamura [132]	2003	93	ECC	Ja	Ja	11.9	29% frei nach 3 Jahren
Shin [128]	2003	14	ECC	Ja	Ja	9	n.a.
		17	ECC	Nein	Ja	5	n.a.
Kocak [131]	2005	8	ECC	Ja	Nein	7.5	6.9
Milella [129]	1998	12	ICC + ECC	Ja	Ja	14.3	n.a.
		10	ICC + ECC	Nein	Ja	11.5	n.a.

**Tabelle 6: Strahlentherapien mit Stents**

### 1.2.4 Palliative Therapie mit Stents

Die Gallengangsdrainage ist bei Patienten mit inoperablem CCC von sehr großer Bedeutung, da sonst ein Ikterus, ein Pruritus und eine Cholangitis Folgen der entstehenden biliären Obstruktionen sind. Die palliative Therapie mit Stents ist endoskopisch oder perkutan durchzuführen.

Das perkutane Vorgehen ist eine Alternative bei pathoanatomischer Situation, z.B. nach Magenresektion oder einer Unmöglichkeit der endoprothetischen Versorgung, hat aber sonst keine Vorteile trotz höherer Invasivität [133].

Mehrere Studien diskutieren den Einsatz von Kunststoff- oder Metallstents. Es zeichnet sich ein Konsens ab, dass der Einsatz individuell gestellt werden muss und beide Arten gewisse Vorteile haben.

Eine randomisierte Studie mit 101 Patienten zeigte keinen signifikanten Unterschied in der Überlebenszeit der Patienten, die mit Kunststoff- oder Metallstents versorgt wurden [134]. Es wurde aber die Empfehlung ausgesprochen, Patienten in früheren Stadien der Erkrankung mit Metallstents zu versorgen. Beim Einsatz von Kunststoffstents sollte ein Wechsel alle 3 Monate durchgeführt werden [134].

In weiteren Studien wird eine Empfehlung für den Einsatz von Kunststoffstents bei Patienten gegeben, die bereits Lebermetastasen haben [135] oder bei denen mit einer Lebenserwartung von weniger als drei bis sechs Monaten zu rechnen ist [136]. In diesen Studien wird darauf hingewiesen, dass in der Patientengruppe mit fortgeschrittenem Krankheitsstadium eine Versorgung mit Kunststoffstents kostengünstiger ist.

In einer randomisierten Studie mit 118 Patienten wurde gezeigt, dass Patienten mit Metallstents längere Offenheitsraten und eine geringere Anzahl entstehender Obstruktionen haben [136]. Die Anzahl der nachträglich durchgeführten Interventionen mit ERCP und US sowie die Anzahl der Hospitalisierungstage mit Antibiose ist bei Patienten mit Metallstents signifikant niedriger [136]. Laut Studienlage ist das Kosten-Nutzen Verhältnis bei Patienten mit einer ÜLZ von mehr als sechs Monaten besser, da die geringeren Komplikationsraten weniger kostenintensive Interventionen nach sich ziehen [134].

Zum Erreichen der Symptombesserung (Behandlung des Ikterus) ist die Drainage von 25 - 30% des hepatischen Parenchyms ausreichend [137, 138]. Es stellte sich die Frage, ob eine Drainage uni- oder bilateral erfolgen sollte. Die Studie Chang et al. [139] zeigt signifikante Unterschiede in der Überlebenszeit bei unilateralem gegenüber bilateralem Vorgehen bei Stauung beider Leberlappen (46 Tage vs. 225 Tage med. ÜLZ;  $p < 0.001$ ). Eine Studie von Inal et al. [140] mit 138 Patienten konnte keine signifikanten Unterschiede der Drainagetechnik bei Bismuth Typ II und III feststellen. Jedoch war die mittlere Stentoffenheitsrate bei Bismuth Typ IV Stenosen und einer bilateralen gegenüber einer unilateralen Drainage zwar signifikant höher, hatte aber auf die Überlebenszeit keinen Einfluss.

Ein Problem bei der palliativen Therapie mit Stents besteht darin, dass Tumoren in die Stents einwachsen können und so Folgekomplikationen auslösen. Um das zu verhindern, wurden Stents

mit Beschichtungen (Polyurethan) entwickelt, die das Einwachsen und die Okklusionen der Stents verhindern sollen. Eine prospektive kontrollierte Studie mit 112 Patienten beweist den Vorteil der beschichteten gegenüber den unbeschichteten Stents (Okklusionsrate 14% vs. 38%) [141], wurde aber an Patienten mit distalen ECC und nicht speziell dem CCC durchgeführt. Wie bei den Chemo- und Radiotherapien fehlen größere prospektive kontrollierte randomisierte Studien für die Therapie mit Stents speziell bei CCC.

Die Studien Cheng et al. [142], sowie Liu et al. [143] untersuchen speziell Klatskin-Tumoren, sind aber unkontrollierte retrospektive Analysen. Andere Studien behandeln Patienten mit allen Formen der malignen Gallengangsstenosen mit meist niedrigem prozentualem Anteil von CCC (Tabelle 5).

<i>Autor</i>	<i>Jahr</i>	<i>N</i>	<i>Stents</i>	<i>Stentoffenheitsrate</i>	<i>Insertion erfolgreich</i>	<i>Drainage erfolgreich</i>	<i>Mediane ÜLZ in Monaten</i>	<i>Komplikationen &lt;30d./&gt;30d.</i>
Cheng [142]	2002	36 (100%)	MS	169 Tage	97%	n.a.	4,9	14% / n.a.
Liu [143]	1998	55 (100%)	PS	7-56 Tage	73%	41%	n.a.	25% / n.a.
Peters [144]	1997	17 (65%)	MS	12 Monate bei ÜLZ >5 Monate	100%	88%	10,0	6% / 41%
Katsinelos [135]	2006	23 (17.3%)	MS	255 Tage	n.a.	n.a.	9,1	n.a.
		24 (16.7%)	PS Tannenbaum	123,5 Tage	n.a.	n.a.	6,9	n.a.
Kaassis [136]	2003	59 (16.9%)	MS	165 Tage	n.a.	n.a.	5,1	n.a.
		59 (13.6%)	PS	n.a.	n.a.	n.a.	3,3	n.a.
Prat [134]	1998	101 (21%)	PS / MS	n.a.	97,1%	n.a.	4,8	n.a.
Alfke [133]	2003	130 (38.5%)	MS + PTCD	207 Tage	98%	n.a.	3,1	n.a. / 20%
Di Giorgio [145]	2004	96 (29.1%)	PS	110 Tage	93,7%	n.a.	n.a.	4,4/16,6
		96 (32.3%)	PS+ES	109 Tage	95,8%	n.a.	n.a.	6,5/17,4
Inal [140]	2003	138 (60,1%)	MS	A:144 Tage B:163 Tage C:141 Tage	100%	89%	n.a.	n.a.
Chang [139]	1998	98 (?%–B,II,III))	MS	n.a.	n.a.	n.a.	A:4,8 B:7,5 C:1,5	n.a.

**Tabelle 7: Palliative Therapie mit Stents**

N: maligne Gallengangsstenosen (in Klammern CCC in %); ES: endoskopische Sphinkterektomie

Studie Inal: A: unilaterale. B: bilaterale 2Y-Konfiguration. C: bilaterale 2T-Konfiguration.

Studie Chang: A: unilaterale Drainage des gestauten Leberlappens. B: bilaterale Drainage beider gestauten Leberlappen. C: unilaterale Drainage bei 2 gestauten Leberlappen.

## 1.3 Photodynamische Therapie

### 1.3.1 Historischer Überblick

Seit der Antike wird Licht als therapeutisches Mittel für viele Erkrankungen, z.B. der Haut (Psoriasis) oder der Psyche (saisonale Depression) beschrieben. Doch erst seit Beginn des letzten Jahrhunderts wurde die Anwendung von Lichtenergie diagnostisch und therapeutisch genutzt, wie bei der Phototherapie des Ikterus Neonatorum, der dermatologischen PUVA-Therapie, der PDT oder der Photodetektion (PD).

1898 testete der Student Otto Raab am Pharmakologischen Institut der Universität München die Wirkung verschiedener Farbstoffkonzentrationen auf Pantoffeltierchen. Es zeigte sich jedoch, dass die Ergebnisse nicht reproduzierbar waren. Ursächlich dafür zeigten sich letztlich unterschiedliche Lichtverhältnisse während der Experimente. Es konnte somit festgestellt werden, dass die Kombination des chemischen Stoffes Akridin-Rot zusammen mit Licht eine tödliche Wirkung auf die Infusorien hatte [146]. Der Institutsleiter, Professor Hermann von Tappeiner publizierte nur wenige Monate später eine Arbeit, die das große Potential dieses Verfahrens erläuterte [147].

Bereits 1903 nutzten von Tappeiner und der Dermatologe Jesoniek den photodynamischen Effekt von Licht und Eosin und behandelten so Patienten mit Basalzellkarzinomen [148].

Die Anwendung von Porphyrinen in der PDT wurde aber erst 1911 von Hausmann am Rattenmodell beschrieben [149], obwohl Scherer schon 1841 Hämatoporphyrin in Experimenten mit Blut herstellen konnte [150].

Der erste Fallbericht einer PDT beim Menschen mit Porphyrinen erschien 1913. Der deutsche Forscher Meyer-Betz injizierte sich selbst 200mg Hämatoporphyrin und konnte eine ähnliche Wirkung wie im Mausmodell feststellen. An lichtexponierten Stellen entwickelte er Ödeme mit länger anhaltender hoher Schmerzintensität [151].

Aber erst in den vierziger Jahren wurde diese Idee wieder aufgegriffen und in den folgenden Jahren weiter untersucht. Die Forschungsgruppe Schwartz et al. entwickelte ein Hämatoporphyrinderivat (HpD) mit doppelter Toxizität und höherer Spezifität [152], welches in der Folge von Lipson und Baldes an der Mayo Clinic in der 60er Jahren in mehreren Studien angewendet wurde [153] und als Beginn der heutigen Ära der photodynamischen Therapie anzusehen ist.

1972 veröffentlichte Diamond et al. eine tierexperimentelle Studie an Gliomen der Ratte, die zeigte, dass eine Tumorregression bis zu 100% mit einer PDT mit HpD erreicht werden konnte, jedoch mit Rezidiven zu rechnen war [154].

1975 berichteten Dougherty et al. über die komplette Remission eines Mammakarzinoms der Ratte durch die Intervention mit PDT und Applikation des HpD [155]. Die erfolgreiche photodynamische Therapie mit HpD im Tiermodell, veranlassten Kelly et al. 1976 bei zunächst 5 Patienten mit Harnblasenkarzinom, die erste Studie mit Menschen durchzuführen [156].

Zwei Jahre später konnten Dougherty et al. 25 Patienten mit 113 primären oder sekundären therapieresistenten Tumoren der Haut behandeln. Es wurde eine komplette Remission in 87% der Fälle erreicht [157].

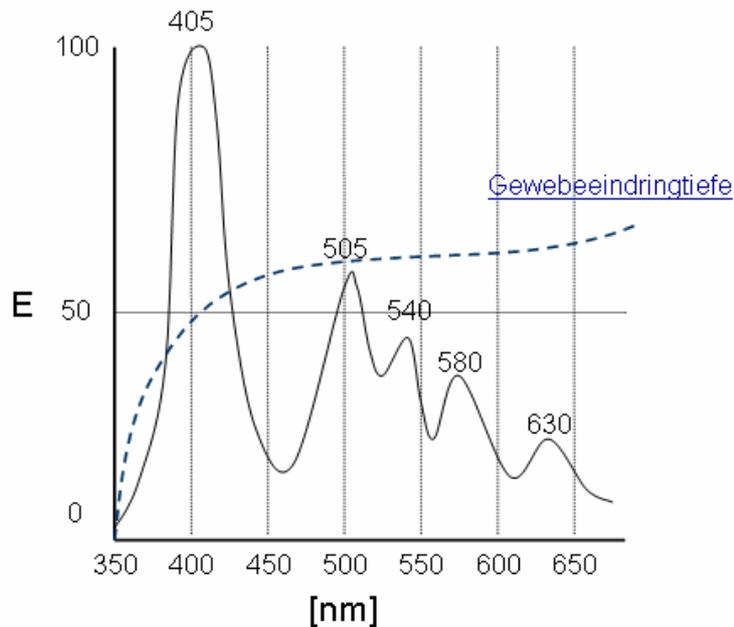
In den letzten Jahrzehnten wurde die Indikation zur PDT bei Krebserkrankungen stetig erweitert. 1993 erhielt das HpD Photofrin<sup>®</sup> in Kanada die offizielle Zulassung zur Behandlung des Harnblasenkarzinoms.

### **1.3.2 Wirkprinzip**

Nach periphervenöser Injektion akkumuliert der Photosensitizer (PS) nach 3 - 96 Stunden, je nach PS, im Zielgewebe. Die Bestrahlung des PS erfolgt mit Licht definierter Wellenlänge entsprechend der spezifischen Absorptionsmaxima.

Da Licht im infraroten oder infrarotnahen Bereich die größte Eindringtiefe in Gewebe besitzt, werden entsprechende Wellenlängen bevorzugt, obwohl für die Anregung durch violettes Licht wesentlich weniger Energie benötigt würde.

Violettes Licht nahe dem sichtbaren Bereich hat jedoch nur eine begrenzte Eindringtiefe in das Gewebe und ist deshalb für die Therapie solider Tumoren nicht geeignet.



**Abbildung 2: Absorptionsspektrum der Porphyrinmoleküle und Gewebepenetrationstiefe des applizierten Lichts**

Durch das Licht kann der Photosensitizer angeregt werden und bildet zytotoxische Produkte, die zu einer Gewebszerstörung führen.

Die Wirkung auf zellulärer Ebene wird durch mehrere Prozesse erklärt. Der direkte zytotoxische Effekt wird durch zwei photochemische Reaktionen beschrieben. Nach Anregung des PS durch Licht kann der PS durch Transfer von Elektronen und Wasserstoffionen auf andere Moleküle der Zelle toxische Zwischenprodukte wie Wasserstoffperoxid, Superoxid und weitere reaktive Sauerstoffspezies bilden (Typ-I-Reaktion) [158]. Die Typ-II-Reaktion wird durch einen Energietransfer zwischen Sauerstoff im energetischen Grundzustand und dem aktivierten PS beschrieben, was zur Bildung von Singulett-Sauerstoff ( $^1O_2$ ) führt. Dieser reagiert mit ungesättigten Fettsäuren, Cholesterin, Phospholipiden, einigen Aminosäuren und den Basen Guanin und Guanosin [159]. Dadurch werden mehrere zelluläre Kompartimente angegriffen und ganz besonders Zellmembranen [160]. Aufgrund der sehr hohen Reaktivität des Singulett-Sauerstoffs ist die Toxizität zeitlich und lokal begrenzt. Neben einer Zellnekrose tritt auch die Apoptose ein. Diese wird durch einen direkten Zellschaden in den Mitochondrien und dem endoplasmatischen Retikulum begünstigt, was zu einer Inaktivierung des antiapoptotischen Proteins Bcl-2 führt, neben einer massiven Störung des Kalziumhaushalts der Zelle, sowie der Aktivierung der apoptotischen p38 Kaskade [161].

Ein weiterer Effekt ist die Konstriktion von Gefäßen im mikrovaskulären Bereich, was beispielsweise in der Ophthalmologie bei Neovaskularisationen im Augenhintergrund therapeutisch genutzt wird. Diese Konstriktion kommt durch eine verminderte Bildung von Stickstoffmonoxid, eine erhöhte Ausschüttung von Thromboxanen, eine erhöhten Thrombozytenaggregation und eine Leukozytenadhäsion zustande [162]. Dies führt dann folglich zu einer Tumorhypoxie. Laborchemisch und im Tiermodell finden sich auch Anhaltspunkte für eine postonkologische systemische Immunität nach lokaler PDT [163, 164].

### 1.3.3 Sensitizer

Es werden mehrere Gruppen von Photosensitizern unterschieden. Einen Überblick über die verschiedenen Photosensitizer, deren Absorptionsspektrum und klinische Indikation gibt Tabelle 6. Die erste Gruppe sind die Hämatoporphyrinderivate (HpD), die eine Mischung verschiedener Mono-, Di- und Oligomeren des Porphyrins darstellen.

Der aktuell am häufigsten verwendete Photosensitizer ist das Profimer-Natrium (Photofrin II<sup>®</sup>), eine Weiterentwicklung des HpD, welches einen höheren Anteil an den photodynamisch wirksamen Oligomeren enthält. Größter Nachteil ist ein ungünstiges Absorptionsspektrum und eine Photosensibilität der Haut und der Augen für bis zu sechs Wochen [165]. Profimer-Natrium ist in mehreren Ländern offiziell zugelassen zur Therapie des fortgeschrittenen Ösophaguskarzinoms, des papillären Harnblasenkarzinoms, des fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms sowie Karzinomen der Lunge im Frühstadium.

Weitere Anwendungsgebiete ohne offizielle Zulassung oder zur palliativen Behandlung sind Tumoren im Gehirnparenchym, Tumoren des Kopf- und Nackenbereichs sowie intraperitoneale Tumoren [165].

In der Gastroenterologie findet die PDT mit Profimer-Natrium außer zur Therapie des Ösophaguskarzinoms auch noch bei der palliativen Therapie des Cholangiokarzinoms Anwendung.

Das HpD Photosan-3<sup>®</sup> ist ein chemisch sehr ähnlicher Sensitizer, welcher seit 2002 in der EU zur PDT zugelassen ist.

Ein weiterer wichtiger Photosensitizer ist die  $\delta$ -Aminolävulinsäure (5-ALA). Sie ist eine Vorstufe des Protoporphyrins IX (PP-IX), welches bei der Hämatsynthese anfällt und sehr photosensitiv ist. Durch Applikation wird der negative Feedbackmechanismus gehemmt und so PP-IX vermehrt gebildet [166]. Die Photosensibilität ist nur wenige Tagen vorhanden, jedoch ist

die Tumorselektivität gering, die Wirkungstiefe niedrig und es werden temporäre Leberfunktionsstörungen berichtet [167]. Häufigstes Anwendungsgebiet für die PDT mit 5-ALA ist die Therapie der aktinischen Keratose und des Basalzellkarzinoms in der Dermatologie. Ein sehr potenter Photosensitizer ist das m-Tetrahydroxyphenylchlorin (m-THPC). Es ist sehr effizient und es werden nur geringe Dosen für Energie ( $10 \text{ J/cm}^2$ ) und Photosensitizer (0,1 mg/kg) benötigt. Hauptanwendungsgebiet sind Tumoren im Kopf- und Nackenbereich. Eine offizielle Zulassung liegt derzeit nicht vor.

Photosensitizer	Handelsname	Indikation	Absorptionsmaximum
Profimer-Natrium	Photofrin II®	Karzinom der Lunge, Ösophagus, Harnblase, CCC etc.	630 nm
Hämatoporphyrinderivat	Photosan-3®	Siehe Photofrin II®	633 nm
m-THPC	Foscan®	Kopf-/ Nackenkarzinome	652 nm
BPD-MA	Verteporfin®	Feuchte Makuladegeneration	689 nm
5-ALA	Levulan®	Aktinische Keratose	635 nm
5-ALA-Methyl-Ester	Metvix®	Basalzellkarzinom	635 nm

**Tabelle 8: Photosensitizer und Anwendungsgebiet**

#### 1.4 Photodynamische Therapie des Cholangiokarzinoms

Der erste Fallbericht einer erfolgreichen PDT bei Cholangiokarzinom geht auf McCaughan et al. 1991 [168] zurück. Die Therapie wurde perkutan durchgeführt. Die damals festgelegten Größen für Photosensitizerdosis und Bestrahlungsstärke werden bis heute in aktuellen Studien benutzt. Bei den relevanten Studien für die PDT bei CCC handelt es sich um prospektive Phase-II-Studien. Neun Studien sind einarmige Designs ohne Kontrollgruppe. Eine Studie ist eine retrospektive Studie, die einen Verlauf über fünf Jahre anzeigt [169]. Eine weitere retrospektive Studie zeigt Ergebnisse über einen Verlauf von 13 Jahren [170].

Bislang gibt es nur zwei prospektive randomisierte kontrollierte Studien, die die PDT mit anschließender Endoprotheseneinlage mit einer Therapie mittels alleiniger Versorgung mit Stents vergleichen [171, 172]. Tabelle 7 vergleicht die einzelnen Daten aus den jeweiligen Studien der Patienten mit PDT und anschließender Endoprotheseneinlage.

Studien mit Profimer-Natrium (Photofrin II<sup>®</sup>) und Stenteinlage zeigen sehr gute Ergebnisse (Tabelle 7).

Zwei Studien von Zoepf et al. [171, 173] erzielten unterschiedliche Resultate mit dem Photosensitizer Photosan-3<sup>®</sup>, einem chemisch verwandten Hämatoporphyrinderivat des Photofrin II<sup>®</sup>. Eine PDT mit  $\delta$ -Aminolävulinsäure konnte in einer weiteren Studie von Zoepf et al. [174] bei vier Patienten keinen messbaren therapeutischen Nutzen erzielen und wurde vorzeitig abgebrochen.

In der ersten prospektiven randomisierten kontrollierten Studie zur PDT bei CCC [172] wurde die Überlegenheit der PDT mit anschließender Endoprothesenversorgung gegenüber der alleinigen Stentversorgung bewiesen. Das mediane Überleben war in der Kontrollgruppe mit nur 98 Tagen gegenüber 493 Tagen bei PDT signifikant niedriger und wurde aus ethischen Gründen, aufgrund des deutlichen Vorteils der PDT, vorzeitig beendet.

Außerdem zeigte sich in der Gruppe mit PDT eine signifikante Besserung der Cholestase, der Lebensqualität (Karnofsky-Index) und des Allgemeinzustandes der Patienten.

Eine zweite prospektive Studie [171] bestätigte diese ersten Eindrücke. Auch hier fanden sich mediane Überlebenszeiten von 21 Monaten gegenüber 7 Monaten in der Kontrollgruppe. Eine Überlegenheit der PDT gegenüber alleiniger Endoprothesenversorgung bezüglich des Abfalls des Serumbilirubins sowie einer Verbesserung im Karnofsky-Index konnte in dieser Studie nicht festgestellt werden.

Nach erfolgreicher PDT mit anschließender Stenteinlage wird in allen Studien eine Verbesserung der Cholestase mit einem Bilirubinabfall um mindestens 50% beschrieben.

Bei Verwendung des Photosensitizers Photofrin II<sup>®</sup> werden mediane Überlebenszeiten von 9,2 Monaten [175] bis zu 18,6 Monaten angegeben [176]. Bei der Applikation von Photosan-3<sup>®</sup> zeigten sich mediane Überlebenszeiten von 4 Monaten [173] und 21 Monaten [171].

Die 30-Tagesmortalität nach PDT wird in neun von elf Studien mit 0% angegeben.

Berr et al. [177] und Rumalla et al. [178] berichten über Mortalitäten von 4% und 16.6%.

Die Cholangitisrate wird in einigen Studien nicht angegeben oder variiert sehr stark zwischen den Studien, da sie auch vielfach verschieden definiert wird. Da es keine allgemeingültige laborchemische Definition gibt und der klinische Befund auch nicht nach dem gleichen zeitlichen Protokoll in den Patientengruppen erhoben wurde, variieren die Angaben stark und reichen von 15% [172] bis 50% [174, 179].

In mehreren einarmigen Studiendesigns konnte eine deutliche Verbesserung der Lebensqualität mit dem Karnofsky-Index angegeben werden. So berichten z.B. Berr et al. [177] eine Steigerung von 55% auf 67% und Ortner et al. [180] eine Verbesserung von 32% auf 68%.

Die Nebenwirkungen der PDT können bei richtiger Nachsorge weitestgehend minimiert werden. So sind in den genannten Studien Verbrennungen zweiten Grades durch die Kombination aus Sonnenlicht und Photosensitizer nur in wenigen Einzelfällen aufgetreten [178].

Ein kurzfristiger Anstieg der Leberenzyme, des C-reaktiven Proteins, der Leukozyten sowie epigastrische Schmerzen für eine Dauer von wenigen Tagen waren häufige Nebenwirkungen [177, 180].

Mit mehr als 60% ist die häufigste Todesursache bei Patienten mit CCC nach PDT die Tumorprogression [172, 177, 181]. Weitere häufige Todesursachen bei Patienten der Studien waren Sepsis bei Cholangitis und schwere gastrointestinale Blutungen [177].

<i>Autor</i>	<i>Jahr</i>	<i>N</i>	<i>Lichtdosis (J/cm<sup>2</sup>)</i>	<i>30 Tages- Mortalität (in %)</i>	<i>Mediane. ÜLZ in Monaten</i>	<i>Cholangitis (in %)</i>	<i>Mittleres Bilirubin (mg/dl)</i>
Zoepf [171] (Photosan-3®)	2005	16	200	0	21	25	2.75→1.3 Median
Ortner [172]	2003	20	180	0	16.4	15	10.7→1.6
		31	180	0	14	19	10.8→3.1
Shim [176]	2005	24	160-240	0	18.6	n.a.	14.0→2.7
Ortner [180]	1998	9	180	0	14.6	n.a.	318 → 103 $\mu$ mol/L ( $\approx$ 18.6→ 6.0 mg/dl [182])
Prasad [170] <i>Retrospektiv</i>	2007	25	180	n.a.	11.5	8	6.1 → 3.5
Berr [177]	2000	23	242	4	11	35	11.2→1.1 Median
Dumoulin [181]	2003	24	193	0	9.9	2 Episoden/ Pat.	13.3→2.6
Wiedmann [169] <i>Retrospektiv</i>	2004	23	242	0	9.3	56,5%	15.5→5.3 ohne Fernmetastasen
Harewood [175]	2005	8	180	n.a.	9.2	25	7.7→1.1
Kahaleh [183]	2008	19	180	0	8.0	37	11.8 → 3.5
Zoepf [174] (5-ALA)	2001	4	200	0	n.a.	50	n.a.
Rumalla [178]	2001	6	180	16.6	n.a.	25	2.7→1.3 Median

**Tabelle 9: Photodynamische Therapie bei CCC**

Photosensitizer ist, wenn nicht angegeben, Profimer-Natrium.

Die Studie Ortner et al. zeigt Daten der randomisierten Studiengruppe (1. Zeile) und Daten des Patientenkollektivs, das vorher ausgeschlossen worden ist, aber mit PDT behandelt wurde (2. Zeile).

## 1.5 Fragestellung und Zielsetzung der Arbeit

Das Cholangiokarzinom ist eine Tumorentität mit schlechter Prognose und wird meist spät diagnostiziert, so dass eine chirurgische Therapie in kurativer Zielsetzung in wenigen Fällen möglich ist. In vielen vorangegangenen Studien wurden palliative Therapien untersucht, wobei sowohl Chemo- als auch Bestrahlungstherapien nur unzureichende Erfolge zeigten. Eine Gallengangsdrainage mit Endoprothesen ist wichtiger Bestandteil einer palliativen Strategie, aber ohne weitere therapeutische Interventionen sind auch hier die Ergebnisse unbefriedigend. Aktuelle Studien zur photodynamischen Therapie bei Cholangiokarzinomen zeigen sehr gute Ergebnisse und konnten mehrfach bestätigt werden. In prospektiven randomisierten Studien konnte bei Patienten eine signifikant längere Überlebenszeit der PDT mit Stents gegenüber alleiniger Endoprothesenversorgung dargestellt werden [171, 172].

Die Arbeit hat das Ziel, die Ergebnisse der PDT eines 10 Jahreszeitraumes zusammenzufassen und dabei bezüglich des Überlebens der behandelten Patienten die Routinetauglichkeit der Methode außerhalb von Studien nachzuweisen. Die retrospektive Analyse legt dabei ein besonderes Gewicht auf die Prüfung der Konsistenz der Daten hinsichtlich der korrekt gestellten Diagnose und einer sicheren Abgrenzung gegenüber potentiell kurativen Verfahren.

Untersucher- und Methodenwechsel sollen dabei ebenso berücksichtigt werden wie begleitende Therapieverfahren (Chemotherapie und lokal ablativ Verfahren). Des Weiteren sollen entsprechend der Verfügbarkeit retrospektiver Daten die Nebenwirkungsrate (Cholangitis) bestimmt und die Qualität des Bilirubinverlaufs als Parameter einer erfolgreichen PDT evaluiert werden.

## 2. Patienten und Methoden

### 2.1 Patienten

Im Zeitraum 1996 bis 2006 wurden in der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie Campus Charité Mitte 163 photodynamische Therapien maligner Gallenwegsstenosen bei insgesamt 105 Patienten durchgeführt. Die retrospektive Analyse dieser Daten führte zum Ausschluss von 42 Patienten (40%), sodass ein Kollektiv von 63 Patienten mit inoperablem Klatskin-Tumor ausgewertet wurde. Eine Übersicht der einzelnen Revisionschritte ist in Abbildung 2 dargestellt.

Im 1. Revisionschritt erfolgte der Ausschluss von 21 Patienten, bei denen kein Cholangiokarzinom als Ursache einer malignen Gallengangsstenose diagnostiziert wurde.

Im 2. Revisionschritt wurden alle Patienten ausgeschlossen, bei denen Besonderheiten im Therapieregime vorlagen, die einen direkten Einfluss auf die Überlebenszeit haben.

Im Einzelnen kamen dabei zum Ausschluss:

- Klatskin-Tumoren, die adjuvant oder neoadjuvant mit der photodynamischen Therapie behandelt worden sind (N=3; N=3)
- Tumoren, die sich als Rezidiv eines operierten Klatskin-Tumors präsentierten (N=3)
- Klatskin-Tumoren, die einer nichtmedikamentösen Kombinationstherapie zugeführt wurden (zusätzliche Radiofrequenzablation oder Hyperthermie; N=2)
- Klatskin-Tumoren bei Primär Sklerosierender Cholangitis (PSC) (N=3)
- Peripheres CC (N=1)

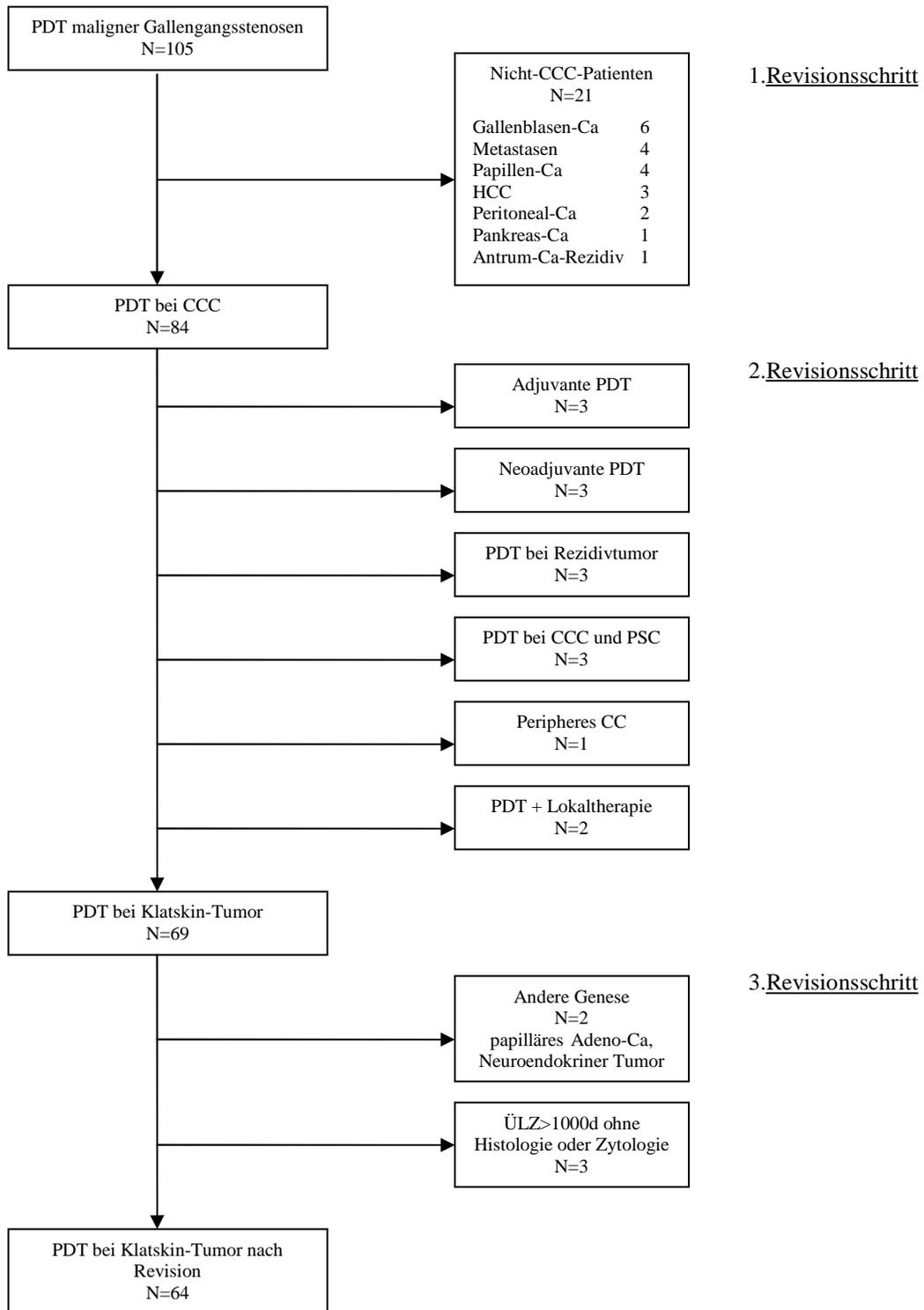
Im 3. Revisionschritt wurden alle noch in der Auswertung befindlichen Patienten auf Plausibilität der Diagnose überprüft. Diese wurde als gegeben angesehen, sofern eine typische Darstellung des Klatskin-Tumors in der ERCP erfolgte und eine positive Histologie/Zytologie und/oder der Nachweis einer soliden Raumforderung von mehr als 2 cm in einem bildgebenden Verfahren (CT, MRT, US  $\geq 3$ cm) vorlagen. Für Patienten mit einer Überlebenszeit >1000 Tage wurde der histologische Befund eines gut- bis mäßigdifferenzierten Adenokarzinoms als obligates Kriterium definiert.

Insgesamt wiesen 7 Patienten eine ÜLZ >1000d auf. Ein Patient war bereits im 2. Revisionschritt ausgeschlossen worden. Es handelte sich um einen Patienten mit einer Überlebenszeit von 1202 Tagen bei gesichertem Todeszeitpunkt und histologisch gesicherter Erstdiagnose (CCC Bismuth-Typ III), der aufgrund einer adjuvanten Kombinationstherapie mit regional-exogener Tiefenhyperthermie für die weitere Auswertung nicht berücksichtigt wurde. Weitere 5 Patienten mit einer ÜLZ >1000d wurden aufgrund fehlender typischer Histologie eines differenzierten Adenokarzinoms ausgeschlossen. Ein Patient mit einer ÜLZ von 2403 Tagen und bekanntem Todeszeitpunkt wurde aufgrund des histologischen Befundes eines papillären Adenokarzinoms ausgeschlossen (10% der Klatskin-Tumoren mit einem langsameren Wachstum und besserer Prognose als typisches CCC). Bei einem weiteren Patienten mit einer ÜLZ von 1263d (kein bekannter Todeszeitpunkt; zensiert zum letzten Vorstellungstermin in der Klinik) wurde histologisch ein Adenokarzinom mit neuroendokrinen Anteil festgestellt (Erstdiagnose 1999; Bismuth-Typ IV). Bei diesem Patienten wurde 1987 ein Pankreaskarzinom R0-reseziert (Duodenopankreatektomie nach Kausch-Whipple 1987). Aufgrund der typischen Histologie eines Pankreaskarzinoms wurde dieser als Metastase des Primarius gewertet. Ausgeschlossen wurden 2 Patienten mit Bismuth-IV Tumoren mit Überlebenszeiten von 1722 Tagen (zensiert zum letzten Vorstellungstermin) und 2714 Tagen (Todeszeitpunkt bekannt), da die Diagnose nur mit bildgebenden Verfahren (CT, MRT >3cm) dargestellt werden konnte und keine Histologie vorlag. Ebenfalls wurde ein Patient mit einem Klatskin-Tumor, der in der ERCP als Bismuth-Typ I dargestellt wurde, mit einer ÜLZ von 1277d (bekannter Todeszeitpunkt) nicht in die Auswertung eingeschlossen, da auch hier keine histologische Sicherung vorlag.

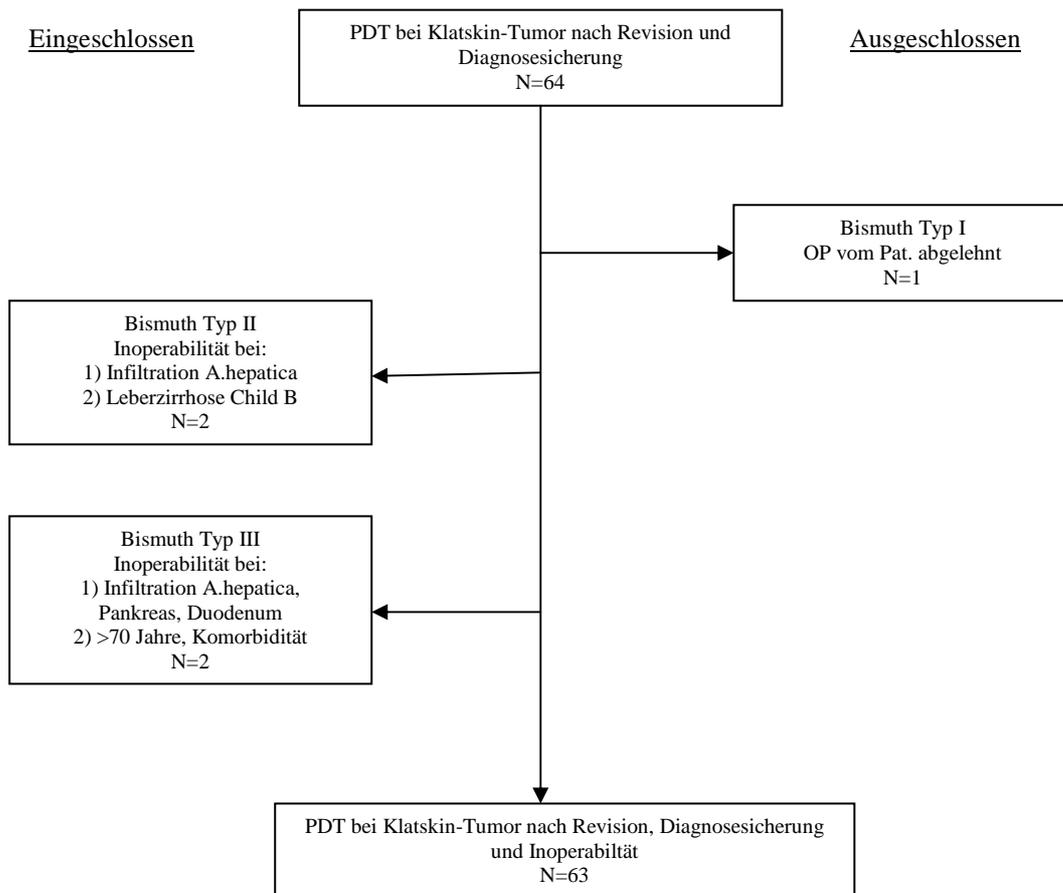
Alle Einschlusskriterien wurden bei einem Patienten (Bismuth-IV) mit der ÜLZ von 1240d (Todeszeitpunkt bekannt) erfüllt. Es lag eine positive Histologie eines differenzierten Adenokarzinoms vor, die in weiteren Verlaufskontrollen der Erkrankung wiederholt bestätigt werden konnte.

Patienten mit einem CCC Bismuth Typ I-III wurden nochmals retrospektiv auf die Feststellung der Inoperabilität geprüft (Abbildung 3) und im Zweifelsfall auch aus der Auswertung ausgeschlossen (N=1). 2 Patienten mit Klatskin-Tumoren vom Bismuth-Typ III wurden als inoperabel eingeschätzt und in die Auswertung eingeschlossen. Der erste Patient (ÜLZ: 484d) hatte bei Erstdiagnose bereits eine Infiltration der Arteria hepatica links, des Pankreas und des Duodenums im fortgeschrittenen Stadium und wurde adjuvant chemotherapeutisch behandelt. Der zweite Patient (ÜLZ: 273d) konnte aufgrund eines stark reduzierten Allgemeinzustandes

(schwere Komorbidität und Alter >70 Jahre) nicht operiert werden. Weiterhin wurden 2 Patienten mit Bismuth-Typ II Tumoren auf Inoperabilität geprüft. Bei einem Patienten (ÜLZ: 195d) wurde ein äthyltoxische Leberzirrhose Child-Pugh-Stadium B mit portaler Hypertension und therapierefraktärem Aszites diagnostiziert und deswegen eine Operation abgelehnt. Eine fortgeschrittene Infiltration der Arteria hepatica war der Grund für die Ablehnung einer chirurgischen Intervention bei dem zweiten Patienten (ÜLZ: 383d; zusätzlich Alter >70 Jahre; Komorbidität). Ausgeschlossen wurde ein Patient mit einem Bismuth-Typ I Karzinom (ÜLZ: 104d) trotz histologisch gesicherter Diagnose, da die Inoperabilität aufgrund des Patientenwunsches gestellt wurde. Der Patient lehnte eine Operation ab, aufgrund mehrfacher chirurgischer Interventionen bei Zustand nach partieller Gastrektomie (Billroth-I) und der Befürchtung kardialer Komplikationen bei höherem Lebensalter (>70 J.).



**Abbildung 3: Auswertung PDT bei malignen Gallenwegsstenosen mit zusätzlicher Plausibilitätsprüfung bei ÜLZ >1000d**



**Abbildung 4: Revision der Datensätze bei Bismuth Typ I-III hinsichtlich Inoperabilität**

Nach Revision der Daten und Plausibilitätsprüfungen bezüglich Überlebenszeit und Inoperabilität wurden 63 von 105 Patientenfällen retrospektiv betrachtet und ausgewertet.

Zusätzlich zur Bildgebung mittels US, CT und/oder MRT (solide Raumforderung >2cm) konnte die Diagnose histologisch oder zytologisch in 43 Fällen (68,25%) bestätigt werden.

Bei Zweittumor anderer Genese und Lokalisation (N=7) wurde eine Eindeutigkeit der Histologie des CCC verlangt (N=7; positive Histologie).

Eine adjuvante Chemotherapie ist in 14 Fällen (22,22%) erfolgt. Hier erhielten 8 Patienten (12,70%) eine Gemcitabine Monotherapie, 3 Patienten (4,76%) eine 5-FU Monotherapie und weitere 3 Patienten (4,76) jeweils eine Kombinationstherapie mit verschiedenen Chemotherapeutika (siehe Tabelle 10).

Adjuvante Chemotherapie bei PDT	
Chemotherapie gesamt	14 (22,22%)
Gemcitabine mono	8 (12,70%)
Gemcitabine + Irinotecan	1 (1,59%)
5-FU mono	3 (4,76%)
5-FU + Cisplatin	1 (1,59%)
Oxaliplatin + Xeloda	1 (1,59%)

**Tabelle 10: Adjuvante Chemotherapie zur PDT bei Klatskin-Tumor im Patientenkollektiv**

## 2.2 Photodynamische Therapie

Bereits liegende Endoprothesen wurden endoskopisch entfernt und ein Cotton-Huibregtse<sup>®</sup> Katheterset (Wilson Cook, Bloomington, IN, USA) proximal der betroffenen Strikturen eingebracht.

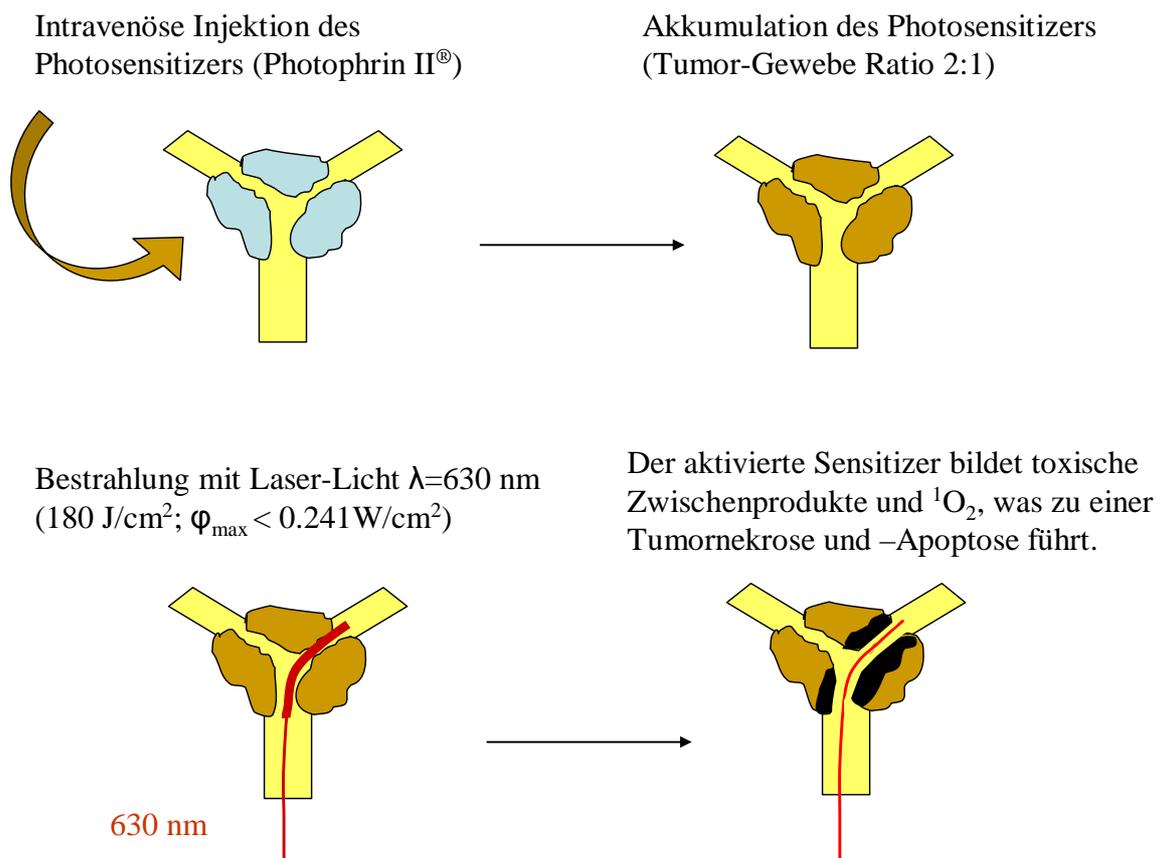
Alle Patienten erhielten 48 Stunden vor Therapiebeginn den Photosensitizer Profimer-Natrium (Photofrin II<sup>®</sup>, Axcan Pharma Inc., Mount-Saint-Hilaire, QC, Kanada) in der Dosierung 2 mg/kg Körpergewicht.

Die intraluminale Bestrahlung erfolgte mit einem Dioden-Laser (Dioden Laser Visulas 630; Zeiss, Jena, Deutschland). Bei einer Wellenlänge von 630 nm wurde die Lichtdosis auf 180 J/cm<sup>2</sup> festgelegt. Als Leitermedium wurden Fasern mit einer flexiblen zylindrischen Diffusor Spitze mit röntgendichten Markern (Medlight SA, Ecublens, Schweiz, Diffusorlänge 2,5 und 5cm, Durchmesser 400 µm / Rare Earth Medical, West Yarmouth, MA, USA; Diffusorlänge: 4 cm; Durchmesser: 400 µm) verwendet. Für eine Faser mit 4 cm Diffusorlänge betrug die effektive Bestrahlungsdauer bei einer Kalibrierung auf 1 Watt Leistung 750 Sekunden, womit die Bestrahlungsstärke auf 0,241 W/cm<sup>2</sup> zur Vermeidung thermischer Effekte begrenzt wurde. Die Bestrahlung erfolgte unter konstanter Spülung mit einer 10% Lipidlösung über einen Touhy-Borst Y Adapter (Wilson Cook, Bloomington, IN, USA). Bei Bismuth-Typ IV Tumoren wurden jeweils beide Äste der Hepaticusgabel bestrahlt (Prinzip der Durchführung: Abbildung 4). Während der Therapie wurden alle Patienten mit Sauerstoff (4 l/min) mit Hilfe einer Nasenmaske versorgt, um eine noch höhere Ausbeute an toxischen Zwischenprodukten und

Singulett-Sauerstoff während der Therapie zu erzielen. Nach erfolgter Bestrahlung wurden neue 7F-14F Kunststoffstents eingelegt (endoscopic plastic endoprothesen, Cotton-Huibregtse® HBSs, Wilson Cook, Bloomington, IN, USA; oder Perkutane Yamakawa Plastik Prothese, Pflugbeil, Zoemding, Deutschland). Die benötigte Anzahl von Stents (eine bis drei Endoprothesen) wurde jeweils individuell nach technischer und klinischer Durchführbarkeit gestellt, mit dem Ziel eine effektive Drainage von mindestens drei Segmenten sicherzustellen.

Ein elektiver Stentwechsel mit den o.g. Endoprothesen erfolgte alle drei Monate nach Behandlung.

Um phototoxische Nebenwirkungen zu vermeiden, haben sich die Patienten vier Tage nach Injektion des Photosensitizers in abgedunkelten Räumen aufgehalten und im Verlauf mit einer langsamen Tageslichtexposition begonnen (vorsichtige Lichtexposition über sechs Wochen post injectionem des Photosensitizers sowie eine konstante Applikation einer Sonnenschutzcreme (Lichtschutzfaktor 30) und Tragen von Sonnenschutzgläsern).



**Abbildung 5: Prinzip der Durchführung einer PDT bei Klatskin-Tumor**

## 2.3 Datenakquisition

Es wurden alle photodynamischen Therapien ausgewertet, die in der Berliner Klinik zwischen dem 01.01.1996 und 01.12.2006 durchgeführt wurden. In einer Vorauswahl mit einer elektronischen Datenbank wurden alle Patienten ausgewählt, die während dieser Zeit eine oder mehrere photodynamische Therapien bei der Diagnose Cholangiokarzinom, Klatskin-Tumor, extrahepatisches CCC oder maligne Gallenwegsstenose erhalten haben.

Folglich wurden alle Akten aus dem Archiv oder von den Stationen bestellt (bei aktuellem Klinikaufenthalt) bei Patienten mit PDT bei folgenden Erstdiagnosen nach ICD-10:

- C24.- Bösartige Neubildung sonstiger und nicht näher bezeichneter Teile der Gallenwege
- C24.0 Bösartige Neubildung: extrahepatischer Gallengang
- C24.8 Bösartige Neubildung: Gallenwege, mehrere Teilbereiche überlappend
- C24.9 Bösartige Neubildung: Gallenwege, nicht näher bezeichnet

Alle Akten wurden komplett ausgewertet, anhand ihrer Vollständigkeit überprüft und mit der elektronischen Basisdokumentation verglichen.

Bei fehlender Datenlage bezüglich des Überlebens wurden die Hausärzte der Patienten mit frankiertem Rückumschlag angeschrieben. Bei 49 von 63 Patienten (77,78%) war der Status bei Datenerhebung unbekannt. In 14 Fällen war ein Todeszeitpunkt bekannt. Es wurden 49 Briefe an die behandelnden Haus- oder Fachärzte verschickt, die in 30 Fällen beantwortet wurden (61,22%).

Bei 19 Patienten (38,78% der angeschriebenen Hausärzte; 30,16% der Gesamtzahl des ausgewerteten Patientenkollektivs) war aufgrund fehlerhafter Adressen, Telefonnummern und/oder fehlendem Eintrag im öffentlichen Telefonbuch/Arztregister keine Kontaktaufnahme möglich.

Nach kompletter Datenerhebung war der Todeszeitpunkt bei 37 Patienten bekannt. In 26 Fällen (41,27%) konnte kein definitiver Todeszeitpunkt ermittelt werden. Als Überlebenszeit wurde die Zeitspanne zwischen Erstdiagnose und der letzten Vorstellung des Patienten in der Klinik gewertet.

In der Analyse der Laborparameter wurden die Daten jeweils vor Therapie (1-5 Tage vor Intervention) und nach Therapie erhoben (1-5 Tage nach Therapie). Bei den Leukozyten und

dem Bilirubin wurden zwei Kontrollwerte der Laborparameter erhoben (1-3 Tage nach PDT und 4-7 Tage nach PDT).

## **2.4 Statistische Methoden und deskriptive Auswertungsmodelle**

Für die statistische Auswertung wurde das Programm SPSS® (Statistical Package for Analysis in Social Science, 11.0, SPSS-Inc., Chicago, Illinois, U.S.A.) verwendet.

Bei der Berechnung des Signifikanzniveaus wurden Werte mit  $p > 0,05$  als nicht signifikant (Symbol: <sup>ns</sup>), mit  $p \leq 0,05$  als signifikant (\*), mit  $p \leq 0,01$  als sehr signifikant (\*\*) und Werte mit  $p \leq 0,001$  als höchst signifikant (\*\*\*) eingestuft.

Für eine erste Patientencharakterisierung wurden die absoluten und relativen/prozentuale Häufigkeiten der Stichprobe analysiert.

Die Berechnung der Überlebenszeit der Patienten mit CCC und durchgeführter PDT wurde mit der Kaplan-Meier-Methode durchgeführt. Als Überlebenszeit wurde die Zeitspanne zwischen Erstdiagnose und Todeszeitpunkt festgelegt. Bei unbekanntem Todeszeitpunkt wurde die Überlebenszeit als Zeitspanne zwischen Erstdiagnose und letzter Vorstellung des Patienten in der Klinik definiert (Zensierung). Bei der Überlebensanalyse müssen auch die Fälle berücksichtigt und analysiert werden bei denen das Ereignis (in diesem Fall der Tod des Patienten) noch nicht eingetreten ist (Rechts-Zensierung) oder unbekannt ist (Links-Zensierung: Ereignis ist vor dem Beobachtungszeitraum eingetreten, jedoch unbekannt). Weiterhin wurde eine Subgruppenanalyse bezüglich des Überlebens durchgeführt. Um die Untergruppen auf signifikante Unterschiede in der Gleichheit der Überlebensverteilungen zu testen, wurde die Kaplan-Meier-Methode mit dem Log-Rank Test (Mantel-Cox) erweitert.

Im Zeitraum 1996 – 2006 wurden die Referenzwerte der Laborparameter an der Klinik Charité Mitte mehrfach geändert und/oder nach Geschlecht und Lebensalter des Patienten verschieden interpretiert (unterschiedliche Referenzbereiche), weshalb bei der Auswertung, falls nötig, die Abweichungen vom Normwert verwendet wurden (Normierung der Absolutwerte; (Ausgangswert-Referenzwert)/Referenzwert).

Die jeweils gültigen Referenzwerte der betrachteten Laborparameter sind in Tabelle 11 zusammengefasst.

Änderungen im Verlauf (Wertevergleich: Laborparameter vor vs. Laborparameter nach Therapie) wurden als Median (Standardabweichung) und Mittelwerte (Standardfehler) dargestellt. Zum nichtparametrischen Vergleich der jeweiligen Laborwerte vor und nach Therapie wurde der Wilcoxon-Test für abhängige Stichproben angewandt, um signifikante Änderungen im Verlauf aufzuzeigen. Zusätzlich wurde auf eine signifikante Änderung der Werteverteilung gegenüber dem Referenzbereich mit dem Chi-Quadrat-Test nach McNemar für dichotome Variablen (pathologisch vs. physiologisch) getestet. Für den nichtparametrischen Vergleich von zwei unabhängigen Stichproben wurde der U-Test nach Mann-Whitney und der Chi-Quadrat-Test nach Pearson ausgeführt (mit zusätzlichem exaktem Test nach Fisher bei erwarteten Häufigkeiten  $<5$ ).

Gültigkeit	Parameter	Bezeichnung	Geschlecht	Alter	Referenzwerte
April 2003 bis heute	ALT37HP	ALAT (37°)	m	18 - 120 Jahre	< 45 U/l
			w	18 - 120 Jahre	< 34 U/l
Oktober 2001 bis März 2003	ALTHP	ALAT (25°)	m	18 - 120 Jahre	< 23 U/l
			w	18 - 120 Jahre	< 19 U/l
1997 bis Oktober 2001	ALT /P	ALAT im Plasma	m	15 - 85 Jahre	< 23 U/l
			w	15 - 85 Jahre	< 19 U/l
bis 1996	ALAT/S	ALAT im Serum	m	15 - 85 Jahre	< 0,52 UMOL/S*L
			w	15 - 85 Jahre	< 0,8 UMOL/S*L
April 2003 bis heute	AST37HP	ASAT (37°)	m	18 - 120 Jahre	< 50 U/l
			w	18 - 120 Jahre	< 35 U/l
Oktober 2001 bis März 2003	ASTHP	ASAT (25°)	m	18 - 120 Jahre	< 21 U/l
			w	18 - 120 Jahre	< 18 U/l
1997 bis Oktober 2001	AST/P	ASAT im Plasma	m	15 - 85 Jahre	< 21 U/l
			w	15 - 45 Jahre	< 15 U/l
			w	46 - 85 Jahre	< 18 U/l
bis 1996	ASAT/S	ASAT im Serum	m	15 - 85 Jahre	< 0,54 UMOL/S*L
			w	15 - 45 Jahre	< 0,50 UMOL/S*L
			w	46 - 85 Jahre	< 0,62 UMOL/S*L
Oktober 2001 bis heute	BiliTHP	Bilirubin total	m / w	18 - 120 Jahre	< 1 mg/dl
			1997 bis Oktober 2001	tBil/P	Bilirubin total
m	36 - 85 Jahre	< 1,1 mg/dl			
w	15 - 25 Jahre	< 1.0 mg/dl			
w	26 - 85 Jahre	< 1,1 mg/dl			
bis 1996	BILI/S	Bilirubin S	m	15 - 25 Jahre	< 28 UMOL/L
			m	26 - 35 Jahre	< 25 UMOL/L
			m	36 - 85 Jahre	< 20 UMOL/L
			w	15 - 25 Jahre	< 31 UMOL/L
			w	26 - 85 Jahre	< 20 UMOL/L
Oktober 2001 bis heute	LeukoEB	Leukozyten	m / w	14 - 120 Jahre	4,5 - 11,0 /nl
			1997 bis Oktober 2001	Leuko/B	Leukozyten
m / w	61 - 85 Jahre	3,1 - 9,5 /nl			
bis 1996	LEUKO/B	Leukozytenzahl			
			m	61 - 85 Jahre	3,5 - 8,9 gpt/l
			w	61 - 85 Jahre	4,0 - 11,9 gpt/l

**Tabelle 11: Referenzwerte Institut für Laboratoriumsmedizin und Pathobiochemie Charité  
Universitätsmedizin Berlin**

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Häufigkeiten

Zwischen 1996 und 2006 wurden 63 Patienten, die an einem inoperablen hiliären Cholangiokarzinom erkrankt waren, mit der photodynamischen Therapie behandelt.

Das mediane Alter der Patienten lag bei 66,92 Jahren (Standardabweichung: 9,44). Der Mittelwert lag bei 66,27 Jahren (Standardfehler: 1,19). Der jüngste Patient zu seiner ersten PDT war 42 Jahre alt, der älteste Patient war 85 Jahre alt (Range: 42,33-85,00).

Die Geschlechterverteilung lag bei 36 Männern (57,14%) und 27 Frauen (42,86%).

N	63
Mittelwert (Standardfehler): Alter der Pat.	66,2668 (1,18991) Jahre
Median ( Standardabweichung): Alter der Pat	66,9178 (9,44460) Jahre
Minimum / Maximum Alter der Pat.	42,33 / 85,00 Jahre
Frauen	27 (42,86%)
Männer	36 (57,14%)

**Tabelle 12: Alters- und Geschlechtsverteilung**

Bei 59 von 63 Patienten (93,65%) lag ein Klatskin-Tumor Typ-IV nach Bismuth-Corlette-Klassifikation vor (Tumor infiltriert sowohl linken als auch rechten Gallengang). 2 Patienten (3,17%) wurden mit einem Typ-III-Karzinom diagnostiziert (Tumor erreicht die Hepaticusgabel und wächst in einen der beiden Äste). Ebenfalls 2 Patienten hatten einen Typ-II-Tumor (Tumor erreicht die Hepaticusgabel).

Bismuth-Klassifikation	N (%)
Typ I	0 (0%)
Typ II	2 (3,17%)
Typ III	2 (3,17%)
Typ IV	59 (93,65%)

**Tabelle 13: Verteilung nach Bismuth-Corlette-Klassifikation**

Die Zeitspanne zwischen der Erstdiagnose des CCC, unabhängig davon, ob sie histologisch/zytologisch oder mit Hilfe der Bildgebung (CT, MRT, US, ERCP) gestellt wurde und der ersten PDT in der Klinik betrug im Mittel 91,48 Tage (Median: 46 Tage, Tabelle 15). Die Zeitspanne zwischen der Erstvorstellung in der Klinik, unabhängig vom Ort der Diagnosestellung (auswärts oder nach Erstvorstellung), und der ersten PDT betrug 20,93 Tage im Mittelwert (Median: 12 Tage).

Die Patienten erhielten eine bis fünf photodynamische Therapien (Mittelwert 1,79).

Mittelwert	1,79
1 PDT erhalten	32 (50,79%)
2 PDT erhalten	18 (28,57%)
3 PDT erhalten	9 (14,29%)
4 PDT erhalten	2 (3,17%)
5 PDT erhalten	2 (3,17%)

**Tabelle 14: Anzahl photodynamischer Therapien im Verlauf der Erkrankung**

Bei Patienten, die mehrere photodynamische Therapien erhalten haben, sind die Zeiten zwischen den therapeutischen Interventionen der Tabelle 15 zu entnehmen. Hier ist ersichtlich, dass die Intervalle zwischen den Therapien zunehmen (143,76 Tage zwischen 1. und 2. PDT gegenüber 237 Tagen zwischen 4. und 5. PDT).

	N ausgewertet	Mittlere Zeitspanne Tage	Mediane Zeitspanne Tage
Erstdiagnose - 1.PDT	63	91,48	46
Erstvorstellung – 1.PDT	61	20,93	12
Zeit zw. 1.PDT – 2.PDT	29	143,76	112
Zeit zw. 2.PDT – 3.PDT	13	212,92	137
Zeit zw. 3.PDT – 4.PDT	4	220,25	206
Zeit zw. 4.PDT – 5.PDT	2	237	-

**Tabelle 15: Zeitspannen zwischen Diagnose und zwischen Therapien**

Insgesamt wurden 113 photodynamischen Therapien bei 63 Patienten im Zeitraum 1996 – 2006 durchgeführt. Tabelle 16 zeigt die Häufigkeiten der photodynamischen Therapien nach Jahren.

Die meisten photodynamischen Therapien sind 1999 erfolgt (N=18). 9 dieser Therapien entfielen auf Patienten zur ersten PDT.

Jahr	1. PDT des Patienten		PDT gesamt		
	Häufigkeit	Prozent	Häufigkeit	Prozent	
1996		7	11,1	10	8,8
1997		1	1,6	8	7,1
1998		9	14,3	16	14,2
1999		9	14,3	18	15,9
2000		6	9,5	12	10,6
2001		8	12,7	11	9,7
2002		6	9,5	10	8,8
2003		3	4,8	7	6,2
2004		4	6,3	5	4,4
2005		5	7,9	11	9,7
2006		5	7,9	5	4,4
Gesamt		63	100,0	113	100,0

**Tabelle 16: Anzahl der photodynamischen Therapien nach Jahr**

### 3.2 Überleben

Die Überlebensfunktion wurde mit der Kaplan-Meier-Methode berechnet, da nicht alle Patienten bei Auswertung verstorben waren oder ein genauer Todeszeitpunkt nicht ermittelt werden konnte. Bei einer Gesamtfallzahl von 63 Patienten sind 37 Ereignisse (Tod des Patienten) eingetreten und 26 Fälle (41,27%) sind zensiert (letzte Vorstellung des Patienten in der Klinik). Die Auswertung aller 63 Patienten zur ersten PDT ergab ein medianes Überleben von 493 Tagen (95% KI: 400; 586). Der Mittelwert lag bei 552 Tagen, die kürzeste Überlebenszeit betrug 31 Tage, die längste ÜLZ betrug 1240 Tage.

Kein Patient ist innerhalb eines Zeitraums von 30 Tagen nach PDT verstorben (30d-Mortalität: 0%). Die Überlebensrate 6 Monate nach Therapie lag bei 77,78% (N: 49). Die Überlebensraten für die Zeiträume 1 Jahr und 2 Jahre nach erfolgter PDT waren 60,32% (N: 38) und 12,70% (N: 8).

N: 63 – 1.PDT

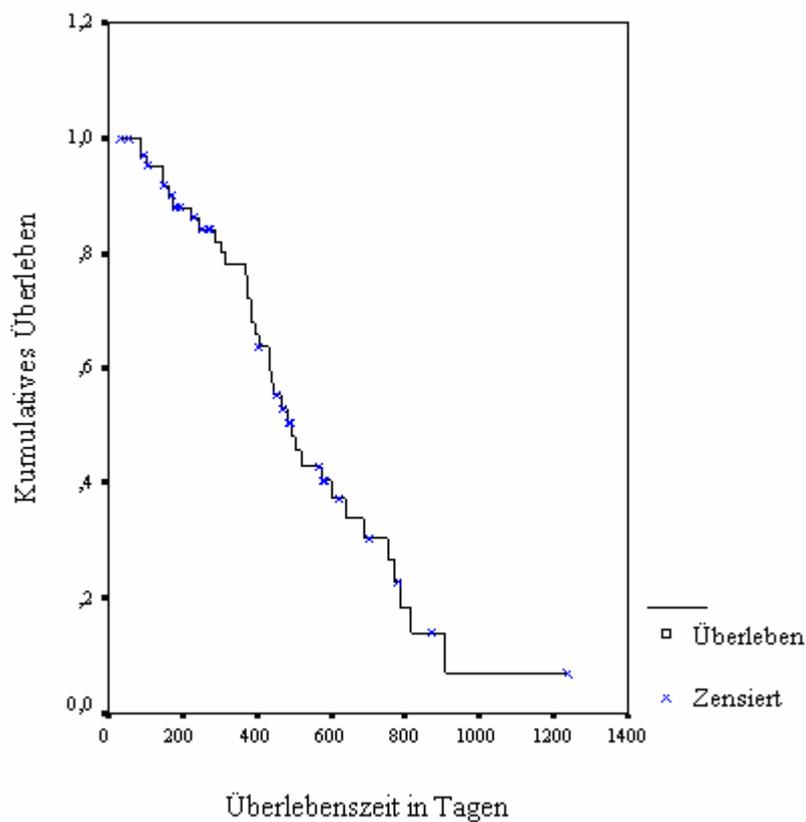
Zensiert: 26 (41,27%) - Ereignisse: 37 (Tod des Patienten)

	Überlebenszeit	Standardfehler	95% Konfidenz Intervall
Mittelwert	552	46	462 - 643
Median	493	47	400 - 586

**Tabelle 17: Überlebenszeit nach Kaplan-Meier – 1.PDT**

30 Tages-Mortalität	6 Monate-ÜR	1 Jahr-ÜR	2 Jahre-ÜR
0% (N:0)	77,78% (N:49)	60,32% (N: 38)	12,70% (N:8)

**Tabelle 18: Überlebensraten**



**Abbildung 6: Überlebensfunktion PDT (N=63) nach Kaplan-Meier – 1.PDT**

Es wurde eine Unterteilung in Subgruppen durchgeführt und diese separat ausgewertet. Eine Trennung in zwei Untergruppen nach Zeitabschnitten (Gruppe 1: PDT 04.04.1996 – 02.11.2000; Gruppe 2: PDT 14.12.2000 – 11.08.2006) ergab ein höheres Überleben in der

chronologisch früheren Gruppe. Das mediane Überleben war in der ersten Gruppe 521 Tage (95% KI: 351; 691) und in der späteren Gruppe 434 Tage (95% KI: 359; 509). Dieser Unterschied in der Überlebenszeit war aber nicht signifikant (Log Rank:  $p=0,2138$ ).

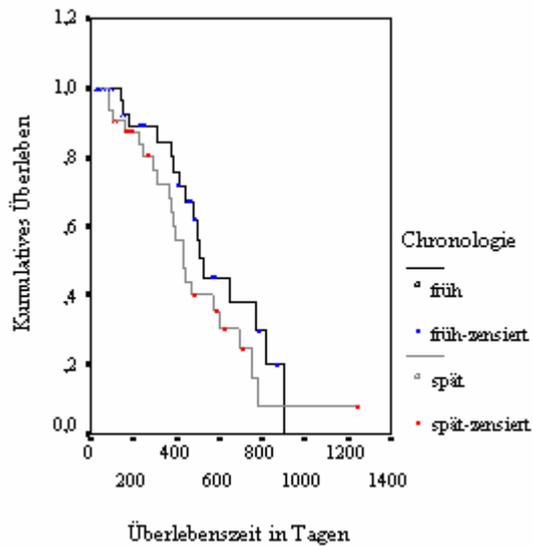
Eine getrennte Auswertung nach Geschlecht ergab eine mediane Überlebenszeit von 599 Tagen (95% KI: 362; 836) für Frauen gegenüber 493 Tagen (95% KI: 404; 582) für Männer. Auch hier war der Unterschied nicht signifikant (Log Rank:  $p=0,9245$ ).

Eine Unterscheidung nach histologischen/zytologischen Status ergab auch keine signifikanten Unterschiede in der ÜLZ (Median: 442 Tage bei Diagnose durch Bildgebung (95% KI: 291; 593) gegenüber 493 Tagen bei positiver Histologie/Zytologie (95% KI: 431; 555); Log Rank:  $p=0,2922$ ).

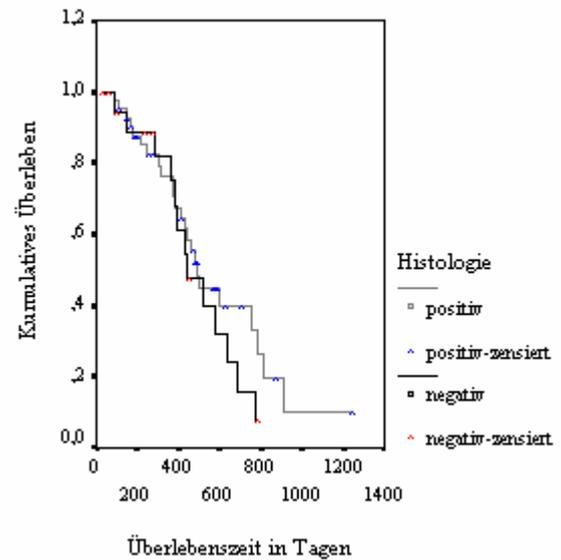
Eine Unterteilung der Patienten anhand ihrer Laborbefunde (im Referenzbereich vs. erhöht vs. stark erhöht:  $>50\%$  zum oberen Limit des Referenzbereichs), welche vor Therapie als Ausgangswert und nach erfolgter PDT als Kontrollparameter erhoben worden waren, wurde in der Überlebenszeitanalyse berücksichtigt. Ausgangs- und Kontrollwerte beinhalteten die Parameter Bilirubin, Leukozyten und die Transaminasen. Es gab keine signifikanten Unterschiede in der Verteilung der Überlebenszeit bei Patienten, die vor Therapie physiologische oder pathologische Laborbefunde aufgewiesen hatten ( $p>0,05$ ). Auch nach erfolgter PDT lag kein signifikanter Unterschied im Überleben bei Patienten mit Laborwerten im Referenzbereich gegenüber Patienten, die erhöhte oder stark erhöhte Werte aufwiesen, vor ( $p>0,05$ ).

Gruppe	N	Zensiert	Median (95% KI)	Mittel (95% KI)	Log Rank p=___
PDT vor 02.11.2000	31	15	521 (351;691)	581 (473;689)	
PDT nach 14.12.2000	32	11	434 ( 359;509 )	510 (386; 634 )	0,2138 <sup>ns</sup>
Männer	36	12	493 (404;582)	564 (447;682)	
Frauen	27	14	599 (362;836)	545 (415;675)	0,9245 <sup>ns</sup>
Positive Histologie	43	19	493 (431;555)	585 (464;706)	
Bildgebung	20	7	442 (291;593)	486 (386;586)	0,2922 <sup>ns</sup>

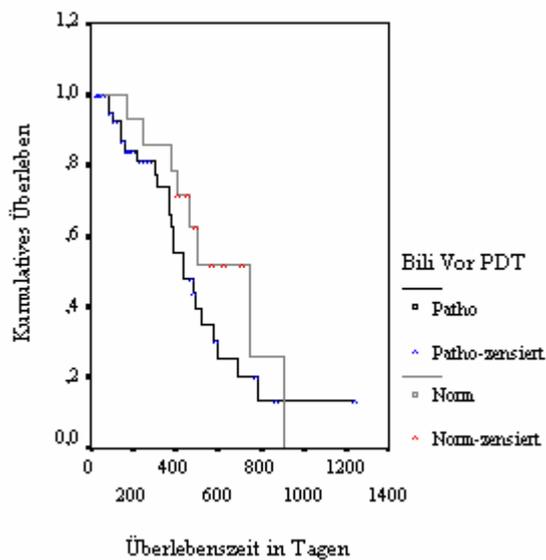
**Tabelle 19: Überlebenszeit nach Kaplan-Meier – Subgruppen**



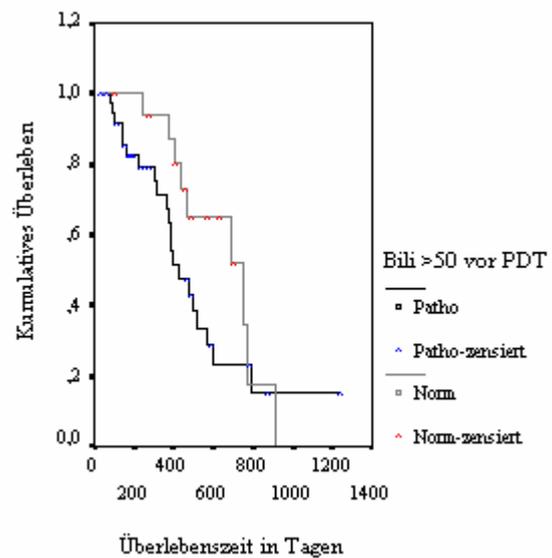
**Abbildung 7: Überlebenszeit: früh (1996-2000) vs. spät (2000-2006) ( $p=0,2138^{ns}$ )**



**Abbildung 8: Überlebenszeit: Diagnosestellung mit Histologie + Bildgebung vs. Bildgebung alleine ( $p=0,22922^{ns}$ )**



**Abbildung 9: Überlebenszeit: Bilirubin im Normbereich vs. pathologisch vor PDT ( $p=0,2531^{ns}$ )**



**Abbildung: 10: Überlebenszeit: Bilirubin >50% erhöht zum oberen Referenzbereich vs. ≤50% vor PDT ( $p=0,1662^{ns}$ )**

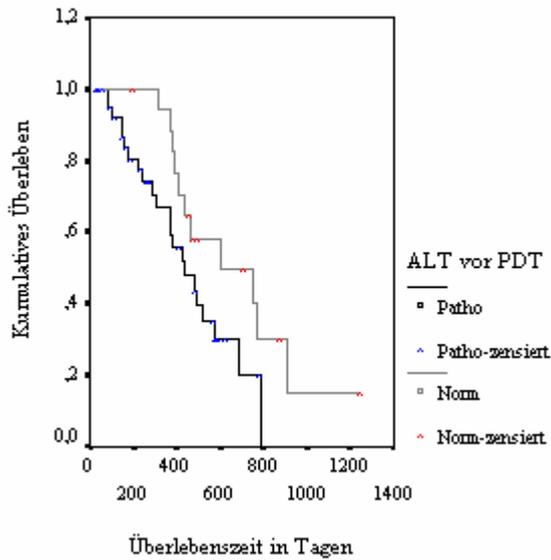


Abbildung 11: Überlebenszeit: ALT im Normbereich vs. pathologisch vor PDT ( $p=0,0647^{ns}$ )

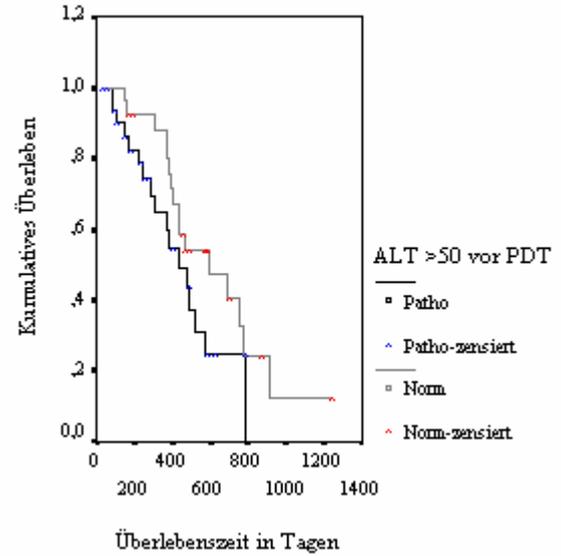


Abbildung 12: Überlebenszeit: ALT >50% erhöht zum Referenzbereich vs. ≤50% vor PDT ( $p=0,1375^{ns}$ )

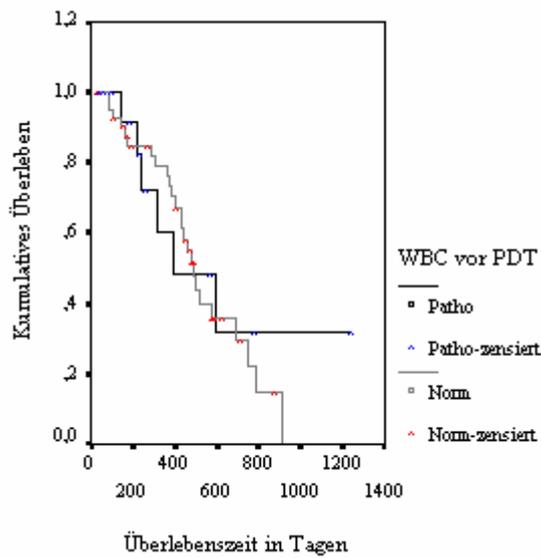


Abbildung 13: Überlebenszeit: WBC im Normbereich vs. pathologisch vor PDT ( $p=0,6811^{ns}$ )

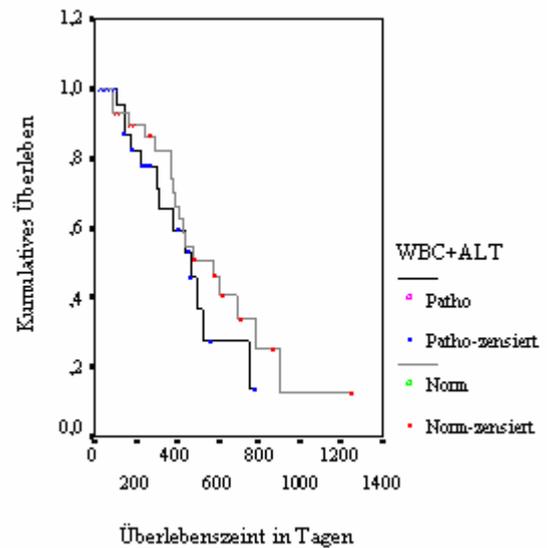


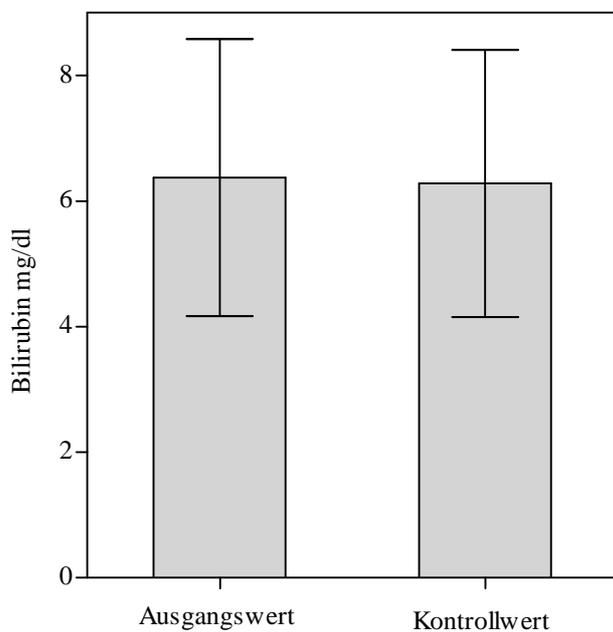
Abbildung 14: Überlebenszeit: WBC + ALT pathologisch nach PDT vs. Laborwerte im Referenzbereich ( $p=0,3099$ )

### 3.3 Laborwerte

#### 3.3.1 Bilirubin

Es wurden die Bilirubinwerte bei 57 von 63 Patienten (90,48%) ausgewertet (sofern Laborwert vor und nach Therapie vorhanden).

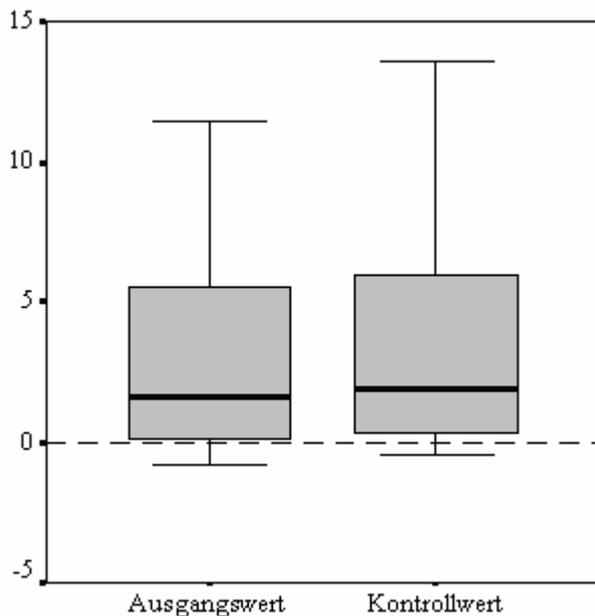
Der Mittelwert des Parameters Bilirubin aller 57 Datensätze vor PDT lag bei 6,375 mg/dl (1,1020 Standardfehler) und der Median bei 2,600 mg/dl (8,3196 Standardabweichung). Nach Therapie lag ein Mittelwert von 6,281 mg/dl (1,0621) und ein Median von 3,000 (8,0817) vor.



**Abbildung 15: Balkendiagramm/Fehlerbalken: Mittelwert und 95% Konfidenzintervall der Absolutwerte Bilirubin vor/nach PDT**

	Vor PDT	Nach PDT
Mittelwert (Standardfehler)	6,375 mg/dl (1,1020)	6,281 mg/dl (1,0621)
Median (Standardabweichung)	2,600 mg/dl (8,3196)	3,000 mg/dl (8,0817)

**Tabelle 20: Absolutwerte Bilirubin vor/nach PDT**



**Abbildung 16: Boxplot: Median und 25. bzw. 75. Perzentil Bilirubin vor/nach PDT**

Normierung bei verschiedenen Referenzwerten: (Kontrollwert-Normwert)/Normwert;  
Referenzlinie  $y=0$ ; oberes Limit des Referenzbereichs

Bei der Betrachtung der jeweiligen prozentualen Änderung der Laborwerte vor und nach PDT zeigt der Mittelwert der Änderungen einen Anstieg um 61,84%, der Median zeigt einen Anstieg um 3,33% auf (Mittelwert/Median aller Datensätze).

Es wurde der Wilcoxon-Test zum nichtparametrischen Vergleich zweier abhängigen Stichproben durchgeführt (Wert vor PDT vs. Wert nach PDT). Es lag kein signifikanter Unterschied in den untersuchten Gruppen und somit kein signifikanter Anstieg des Laborparameters vor ( $p=0,448^{ns}$ ).

Gegenüber dem Referenzbereich war das Bilirubin im Mittelwert aller ausgewerteten Fälle um 504,89% (Median: 160,00%) vor PDT und um 497,00% (Median: 190,91%) nach PDT erhöht (Mittelwert der einzelnen prozentualen Abweichungen zum Referenzbereich).

	Absolute Änderung vor/nach in %	% Abweichung zur Norm vor PDT	% Abweichung zur Norm nach PDT
Mittel (Std.Fehler)	61,84 (32,08)	504,89 (103,00)	497,00 (99,91)
Median (Std.Abweichung)	3,33 (242,18)	160,00 (777,61)	190,91 (754,24)
Wilcoxon	$p=0,448^{ns}$		

**Tabelle 21: Bilirubin vor/nach PDT**

Zur Überprüfung einer Änderung der Werteverteilung gegenüber dem Referenzbereich wurde der Chi-Quadrat-Test nach McNemar durchgeführt. Die Laborwerte vor und nach Therapie wurden jeweils als dichotome Variablen (Wert pathologisch vs. Wert im Normbereich) ausgewertet. Folgende Kreuztabelle (Tabelle 22) mit McNemar-Test zeigt keine signifikante Änderung der Werteverteilung für den Vergleich der Werte vor und nach Therapie ( $p=0,289$ ).

	Norm nach PDT	Patho nach PDT	Gesamt
Norm vor PDT	8 (14,0%)	6(10,5%)	14 (24,6%)
Patho vor PDT	2 (3,5%)	41 (71,9%)	43 (75,4%)
Gesamt	10 (17,5%)	47 (82,5%)	57 (100%)

McNemar-Test:  $p=0,289$  <sup>ns</sup>

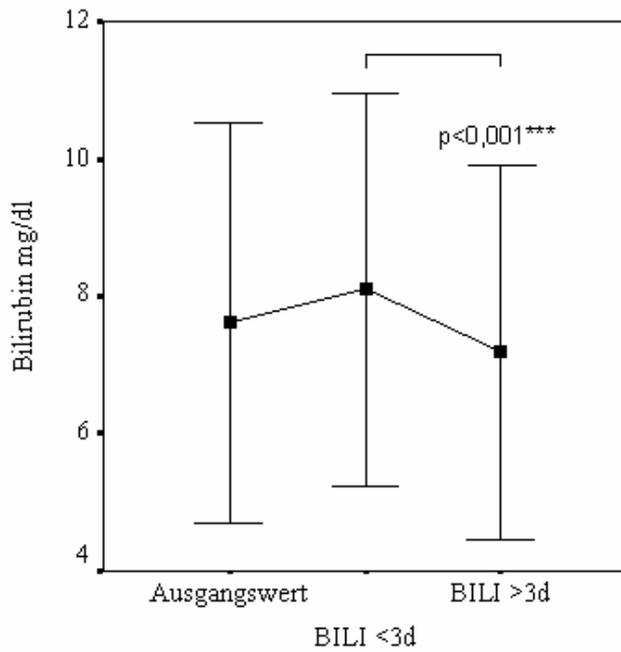
**Tabelle 22: Chi-Quadrat-Test nach McNemar: Bilirubin**

8 Patienten (14,0%) hatten vor und nach Therapie Bilirubinwerte im Normbereich (Typ 1). Bei 6 Patienten (10,5%) waren die Bilirubinwerte nach Therapie im pathologischen Bereich bei vorher physiologischem Ausgangswert (Typ 2). Pathologische Laborwerte vor und nach PDT wurden bei 41 Patienten (71,9%) gemessen (Typ 3). Eine Änderung des pathologischen Ausgangswertes zum Kontrollwert im Normbereich ist bei 2 Patienten (3,5%) erfolgt (Zusammenfassung der Laborparameter nach Typen siehe Tabelle 30).

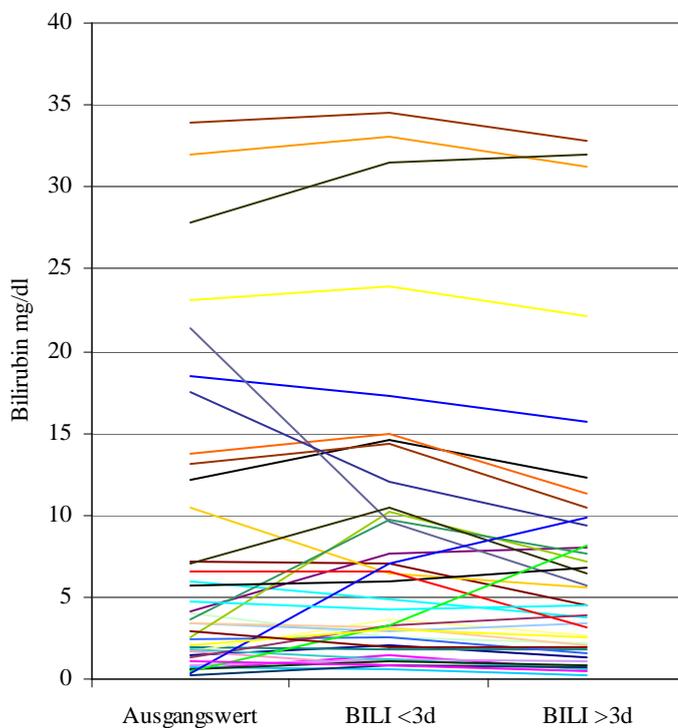
Um einen genaueren chronologischen Verlauf des Bilirubins nach PDT aufzeigen zu können, wurde eine Unterteilung in zwei Zeitabschnitte (1 - 3 Tage und 4 - 7 Tage nach Therapie) vorgenommen. Die Auswertung umfasste dabei 40 von 63 Patienten bei kompletter Datenlage. Bei Betrachtung der Mittelwerte zeigte sich ein nicht-signifikanter Anstieg nach 3 Tagen (Tabelle 23, Abbildung 17). Im Verlauf der Kontrollwerte konnte aber ein signifikanter Abfall (Wilcoxon:  $p<0.001$  \*\*\*) festgestellt werden. Eine Veränderung der Werteverteilung zum Referenzbereich hat aber nicht stattgefunden (McNemar:  $p>0.05$  <sup>ns</sup>).

	Vor PDT	Nach PDT 1-3d	Nach PDT 4-7d
Mittelwert (Standardfehler)	7,603 mg/dl (1,4415)	8,102 mg/dl (1,4141)	7,195 mg/dl (1,3485)
Median (Standardabweichung)	3,500 mg/dl (9,1171 )	4,600 mg/dl (8,9436)	4.200 mg/dl (8,5288)

**Tabelle 23: Bilirubin vor/nach PDT: 1-3d, 4-7d**



**Abbildung 17: Fehlerbalken: Mittelwert und 95% Konfidenzintervall der Absolutwerte Bilirubin vor/nach PDT: 1-3d, 4-7d**



**Abbildung 18: Liniendiagramm: individuelle Verlaufswerte Bilirubin vor/nach PDT: 1-3d, 4-7d**

### 3.3.2 Leukozyten

Die Auswertung des Laborparameters Leukozyten bezieht sich auf den Ausgangswert vor Therapie sowie 2 Kontrollwerte (früh:  $\leq 3$  Tage und prolongiert:  $>3$  Tage). Der Datensatz umfasst 58 Patienten (92,1%) mit dem ersten Kontrollwert und 47 Patienten (74,6%) mit anschließendem zweitem Kontrollwert.

Nach durchgeführter 1.PDT ist der Leukozytenwert vor PDT gegenüber dem Kontrollwert innerhalb von 3 Tagen ( $WBC \leq 3$ ) um 35,69% im Mittelwert aller Patienten angestiegen (Median: 20,09%, Tabelle 24). Der Wilcoxon-Test zeigte einen höchst signifikanten Anstieg der Leukozyten an ( $p < 0,001$  \*\*\*). Vor durchgeführter PDT lag der Mittelwert 13,37% unter dem oberen Referenzbereich. Der Mittelwert der Kontrollwerte innerhalb von 3 Tagen nach Therapie war um 10,08% gegenüber dem Normbereich erhöht (Tabelle 25).

Die Abweichungen zu den Referenzbereichen sind getrennt zu betrachten und nicht direkt auf die absoluten Veränderungen der Laborwerte und den höchst signifikanten Anstieg (Wilcoxon-Test) der Wertepaare zueinander anzuwenden.

Der Vergleich des Ausgangswertes vor PDT gegenüber dem Kontrollwert nach  $>3$  Tagen ergab keine signifikante Änderung ( $p = 0,292$ ). Im Verlauf der Kontrollen (1. Kontrollwert vs. 2. Kontrollwert) wurde ein höchst signifikanter Abfall des Laborparameters um 11,40% im Mittelwert aller Fälle (Median: -12,76%) festgestellt (Tabelle 24). Der p-Wert im Wilcoxon-Test für gepaarte Stichproben ergab höchstes Signifikanzniveau ( $p < 0,001$  \*\*\*).

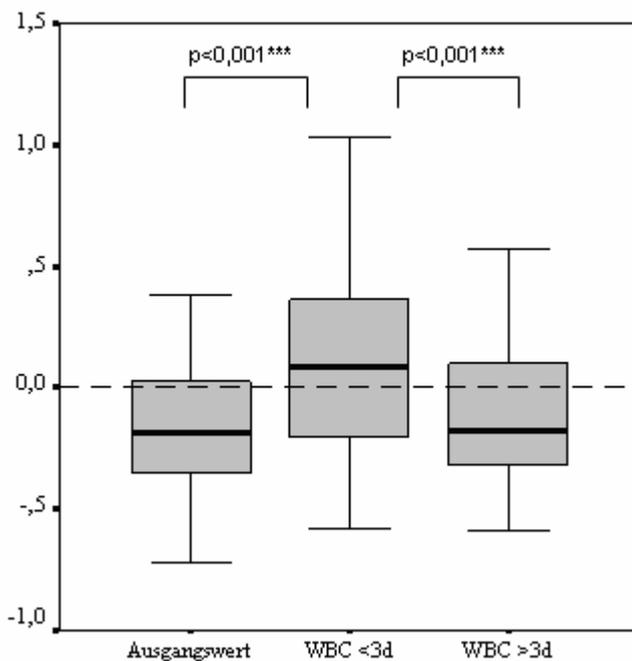
Weitere Daten zu absoluten Veränderungen und prozentualen Abweichungen zum Referenzbereich sind den Tabellen 24 und 25 zu entnehmen (Werte mit negativem Vorzeichen zeigen einen Mittelwert/Median auf, der unter der oberen Grenze des Referenzbereichs, also im Normbereich liegt).

	Absolute Änderung vor/nach $\leq 3d$ in %	Absolute Änderung vor/nach $\geq 3d$ in %	Absolute Änderung $<3d/>3d$ (1./2.Kontrolle) in %
Mittel (Std.Fehler)	35,69 (8,43)	17,85 (7,91)	-11,40 (5,61)
Median (Std.Abweichung)	20,09 (64,21)	20,44 (54,25)	-12,76 (38,46)
Wilcoxon	$p = 0,0006$ ***	$p = 0,292$ <sup>ns</sup>	$p = 0,0008$ ***

**Tabelle 24: Leukozyten vor/nach PDT: absolute Änderungen (2 Kontrollwerte)**

	% Abweichung zur Norm vor PDT	% Abweichung zur Norm nach PDT $\leq 3d$	% Abweichung zur Norm nach PDT $> 3d$
Mittel (Std.Fehler)	-13,37 (4,52)	10,08 (6,94)	-6,28 (5,30)
Median (Std.Abweichung)	-18,19 (34,46)	-0,82 (52,87)	-17,82 (36,34)

**Tabelle 25: Leukozyten vor/nach PDT: Abweichungen zur Norm (2 Kontrollwerte)**



**Abbildung 19: Boxplots Leukozyten vor/nach PDT**

Normierung bei verschiedenen Referenzwerten: (Kontrollwert-Normwert)/Normwert;  
Referenzlinie  $y=0$ ; oberes Limit des Referenzbereichs

Die Überprüfung der Änderung der Werteverteilung gegenüber dem Normbereich der Leukozyten wurde mit dem Chi-Quadrat-Test nach McNemar durchgeführt. Die Laborwerte vor PDT und nach PDT (1.Kontrollwert  $\leq 3$  Tage / 2.Kontrollwert  $> 3$  Tage) wurden jeweils als dichotome Variablen (pathologisch vs. physiologisch) ausgewertet. Die Veränderung der Werteverteilung des Ausgangswerts gegenüber dem 1. Kontrollwert ist als sehr signifikant zu beurteilen ( $p<0,01$ ) und auch der Leukozytenabfall beim Vergleich des 1. und 2. Kontrollwerts erreicht Signifikanzniveau ( $p<0,05$ ).

	Norm nach PDT	Patho nach PDT	Gesamt
Norm vor PDT	26 (44,8%)	17 (29,3%)	43 (74,1%)
Patho vor PDT	3 (5,2%)	12 (20,7%)	15 (25,9%)
Gesamt	29 (50,0%)	29 (50,0%)	58 (100%)

McNemar-Test: p= 0,0026 \*\*

**Tabelle 26: Chi-Quadrat-Test nach McNemar: Leukozyten 1. Kontrollwert ( $\leq 3$  Tage)**

Es besteht ein Wechsel der Verteilung der Gruppen in Bezug zum Referenzbereich des untersuchten Laborparameters mit sehr signifikantem Niveau ( $p < 0,01$  \*\*). 17 Patienten (29,3%) mit Leukozytenwerten im Normbereich hatten nach durchgeführter PDT pathologische Laborwerte (Typ 2). 3 Patienten (5,2%) konnten mit ursprünglich pathologischen Werten nach Therapie Normwerte aufzeigen (Typ 4). 65,5% der Patienten blieben nach dieser Einteilung unverändert (Typ 1, Typ 3 siehe Tabellen 26, 30).

	Norm nach PDT	Patho nach PDT	Gesamt
Norm vor PDT	25 (53,2%)	9 (19,1%)	34 (72,3%)
Patho vor PDT	4 (8,5%)	9 (19,1%)	13 (27,7%)
Gesamt	29 (61,7%)	18 (38,3%)	47 (100%)

McNemar-Test: p= 0,267 <sup>ns</sup>

**Tabelle 27: Chi-Quadrat-Test nach McNemar: Leukozyten 2. Kontrollwert ( $> 3$  Tage)**

Bei Analyse des zweiten Kontrollwertes ( $> 3$ d nach PDT) in Relation zum Ausgangswert wurde die Verteilung durch die Therapie statistisch nicht signifikant verändert (siehe Tabelle 27, 30).

	Norm 2.Kontrolle	Patho 2.Kontrolle	Gesamt
Norm 1.Kontrolle	18 (38,3%)	2 (4,3%)	20 (42,6%)
Patho 1.Kontrolle	11 (23,4%)	16 (34,0%)	27 (57,4%)
Gesamt	29 (61,7%)	18 (38,3%)	47 (100%)

McNemar-Test: p= 0,022 \*

**Tabelle 28: Chi-Quadrat-Test nach McNemar: Vergleich der Kontrollwerte**

Der Vergleich der beiden Kontrollwerte nach erfolgter PDT zeigt einen signifikanten Wechsel ( $p < 0,05$ ) von pathologischen Laborwerten (1-3 Tage nach Therapie) zu physiologischen Werten in der 2. Kontrolle (nach 4-7 Tagen). 11 Patienten (23,4%) mit pathologischem erstem

Laborwert hatten bei der folgenden zweiten Kontrolle Werte im Referenzbereich (Typ 4). Hingegen ist ein Wechsel von Normwerten zu pathologischen Werten nur bei 2 Patienten (4,3%) aufgetreten (Tabellen 28, 30).

Zu einer deskriptiven Analyse der Leukozyten im Verlauf (Ausgangswert, 1. und 2. Kontrollwert vorhanden) konnten 47 von 63 Fällen analysiert werden (74,60% von N: 63).

13 Patienten (27,65% aus N: 47) hatten bereits vor der PDT pathologisch erhöhte Leukozytenwerte. 5 Patienten aus dieser Gruppe (10,64%) hatten nochmals einen Anstieg um 25% des pathologischen Ausgangswerts nach 1-3 Tagen. Nach 4-7 Tagen hatten noch 2 Patienten (4,26%) einen Anstieg um 25% des pathologischen Ausgangswertes.

34 Patienten (72,34%) hatten Leukozytenwerte im Referenzbereich vor Therapiebeginn. Aus dieser Gruppe entwickelten 17 Patienten (36,17%) eine vorübergehende pathologische Erhöhung der Leukozyten (1-3d). Bei 7 Patienten (14,89%) blieben die Werte oberhalb des Normbereichs über 4-7 Tage.

### 3.3.3 Transaminasen

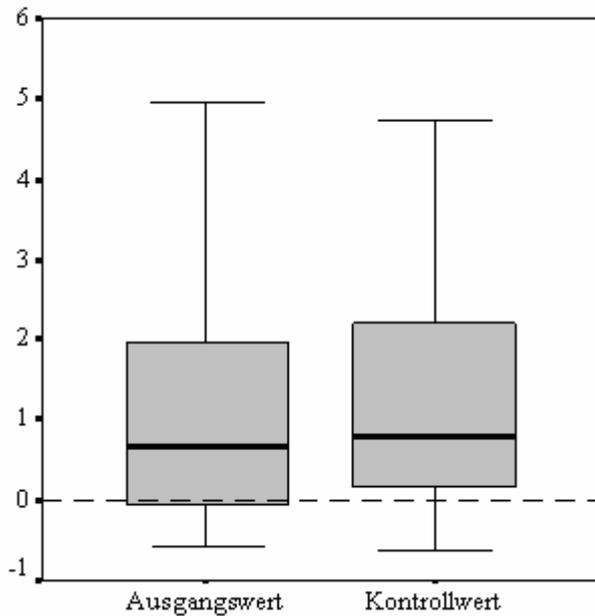
Die ALT ist im Mittel um 31,50% nach Therapie gegenüber dem Ausgangswert angestiegen (Median: 3,18%). Diese Änderung war statistisch nicht signifikant ( $p=0,590$ ). Der Mittelwert der prozentualen Abweichungen aller Datensätze zur Norm vor und nach Therapie betrug 125,78% (Median: 66,36%) und 123,54% (Median: 78,60%).

Der Chi-Quadrat-Test nach McNemar zeigte eine signifikante Änderung der Werteverteilung gegenüber dem Referenzbereich des Laborwerts ( $p<0,05$ ) mit einer Umverteilung von Laborwerten im Referenzbereich zu pathologischen Werten (11 Patienten (18,3%) Typ 2;  $p<0,05$  \*; Tabelle 29, 30).

	Norm nach PDT	Patho nach PDT	Gesamt
Norm vor PDT	7 (11,7%)	11 (18,3%)	18 (30,0%)
Patho vor PDT	2 (3,3%)	40 (66,7%)	42 (70,0%)
Gesamt	9 (15,0%)	51 (85,0%)	60 (100%)

McNemar-Test:  $p= 0,022$  \*

**Tabelle 29: Chi-Quadrat-Test nach McNemar: ALT**



**Abbildung 20: Boxplots ALT vor/nach PDT**

Normierung bei verschiedenen Referenzwerten:  $(\text{Kontrollwert} - \text{Normwert}) / \text{Normwert}$ ;  
Referenzlinie  $y=0$ ; oberes Limit des Referenzbereichs

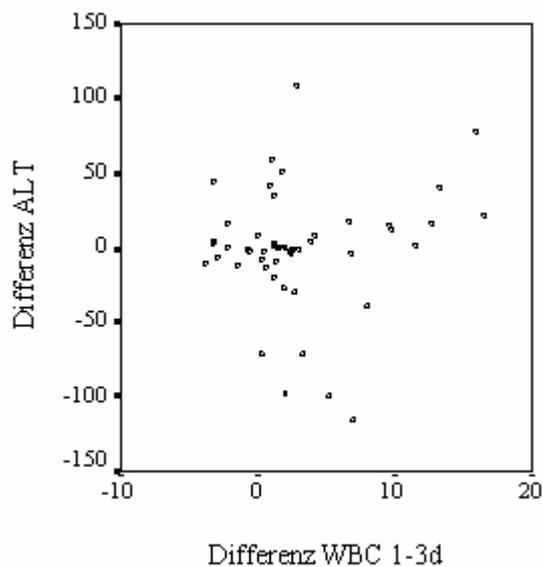
Im Mittel stieg die AST um 9,14% nach Therapie an (im Median Abfall um -9,38%) ohne statistische Signifikanz zu erreichen ( $p=0,115$  Wilcoxon-Test). Die prozentualen Abweichungen zu den Normwerten vor und nach PDT liegen im Mittelwert bei 123,12% (Median: 69,44) und 95,00% (Median: 64,29%). Der Chi-Quadrat-Test nach McNemar zeigt keine signifikanten Umverteilungen der Prüfgruppen ( $p=1,000$ ; Tabelle 25).

Zur Überprüfung des bivariaten Zusammenhangs (Korrelation) zwischen pathologischen Laborwerten für Transaminasen und Leukozyten nach Therapie wurde der U-Test nach Mann und Whitney angewandt. Der Vergleich ALT nach PDT mit den Leukozytenwerte 1-3 Tage nach Therapie zeigte einen signifikanten Unterschied des Laborparameters ALT ( $p=0,012$  \*) mit höheren Leukozytenwerten in der Patientengruppe mit pathologischen Laborwerten der ALT (Median: 0,12 in der Gruppe mit pathologischen Werten der ALT vs. -0,38 in der Patientengruppe mit ALT im Referenzbereich; die Werte sind normiert aufgrund verschiedener Referenzbereiche).

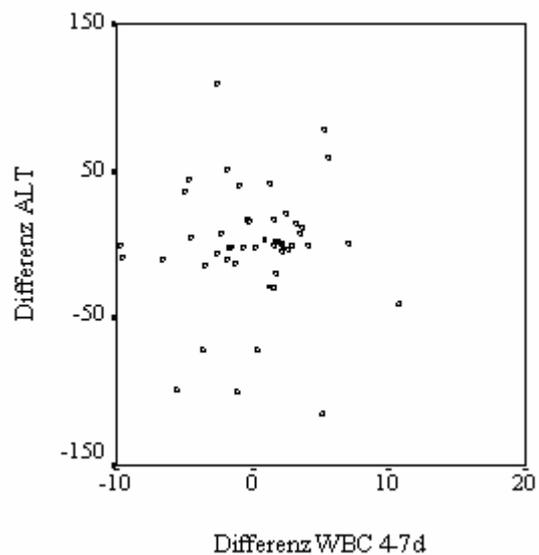
Die Analyse mit den Laborbefunden der Leukozyten 4-7 Tage nach Therapie zeigte keine signifikanten Unterschiede ( $p=0,429$  <sup>ns</sup>) bei Patienten mit pathologischen oder physiologischen Laborwerten für die Transaminasen. Zur Überprüfung wurde der Chi-Quadrat Test nach Pearson

durchgeführt. Es wurde auf die Unabhängigkeit der Variablen Transaminasen und Leukozyten (2 Kontrollwerte) geprüft. Es fand sich kein Zusammenhang der Werteverteilung in den untersuchten Gruppen (pathologisch/physiologisch). Eine signifikante Abhängigkeit konnte bei um >50% erhöhten Transaminasen (oberes Limit des Referenzbereichs) und Patienten mit Leukozytose nach 1-3d nach PDT festgestellt werden ( $p=0,022$  \*).

Ein direkter Zusammenhang zwischen den Änderungen der Laborwerte (Richtung und Stärke der Differenzen vor/nach Therapie) konnte statistisch nicht festgestellt werden (Abbildung 13, 14: die Punktwolke folgt keinem Verteilungsmuster, deswegen ist keine eindeutige lineare Anpassungslinie/Regressionsgerade darstellbar).



**Abbildung 21: Streudiagramm**  
**Korrelation ALT – WBC <3d;**  
**( $p=0,463^{ns}$ )**



**Abbildung 22: Streudiagramm Korrelation**  
**ALT- WBC >3d ( $p=0,877^{ns}$ )**

### 3.3.4 Typisierung der Laborparameter

Typ	Bilirubin <sup>ns</sup>		WBC 1-3d <sup>**</sup>		WBC 4-7d <sup>ns</sup>		WBC <3/>3 <sup>*</sup>		ALT <sup>*</sup>		AST <sup>ns</sup>	
	N	Prozent	N	Prozent	N	Prozent	N	Prozent	N	Prozent	N	Prozent
1	8	14,0	26	44,8	25	53,2	18	38,3	7	11,7	9	19,6
2	6	10,5	17	29,3	9	19,1	2	4,3	11	18,3	3	6,5
3	41	71,9	12	20,7	9	19,1	16	34,0	40	66,7	31	67,4
4	2	3,5	3	5,2	4	8,5	11	23,4	2	3,3	3	6,5
gesamt	57	100	58	100	47	100	47	100	60	100	46	100
Sign.	p=0,289 <sup>ns</sup>		p=0,0026 <sup>**</sup>		p=0,267 <sup>ns</sup>		p=0,022 <sup>*</sup>		p=0,022 <sup>*</sup>		p=1,000 <sup>ns</sup>	

**Tabelle 30: Laborwerte PDT – Typisierung der Kreuztabellen / McNemar-Test**

Anmerkung

- Typ 1: Ausgangswert und Kontrolle im Normbereich
- Typ 2: Ausgangswert im Normbereich / Kontrolle im pathologischen Bereich
- Typ 3: Ausgangswert und Kontrolle im pathologischen Bereich
- Typ 4: Ausgangswert im pathologischen Bereich / Kontrolle im Normbereich

### 3.4 Vergleich PDT gegenüber PDT und adjuvanter Chemotherapie

Von 63 Patienten zur PDT bei inoperablem Klatskin-Tumor erhielten 14 Patienten (22,22%) eine zusätzliche Chemotherapie. Es wurde ein Vergleich der Gruppen PDT (49 Patienten; 77,78%) und PDT mit adjuvanter Chemotherapie (14 Patienten; 22,22%) durchgeführt.

Bei 29 von 49 Patienten (59,18%) in der Gruppe ohne Chemotherapie war der Todeszeitpunkt bekannt (Ereignis; Status: 1). Bei 20 Patienten wurde mit dem letzten Vorstellungstermin in der Klinik gerechnet (zensiert; Status: 0). In der Patientengruppe mit adjuvanter Chemotherapie war bei 8 von 14 Patienten (57,14%) der Todeszeitpunkt bekannt. 6 Patienten wurden mit der Kaplan-Meier-Methode als zensiert berechnet.

Die Berechnung der Überlebenszeit nach Kaplan-Meier-Methode ergab einen Median von 479 Tagen (95% KI: 398; 560) und einen Mittelwert von 538 Tagen (95% KI: 432; 645) für die PDT-Gruppe gegenüber einem Median von 752 Tagen (95% KI: 339; 1165) und einem Mittelwert von 584 Tagen (95% KI: 465; 704) für die Gruppe PDT mit Chemotherapie. Der Unterschied im Überleben war jedoch nicht signifikant (Log-Rank-Test: p=0,6451<sup>ns</sup>). Das 95%-Konfidenzintervall des Medians der Gruppe ohne Chemotherapie liegt innerhalb des Intervalls der Gruppe mit adjuvanter Chemotherapie. Die Überlebenstabelle der Gruppe PDT mit

Chemotherapie zeigt eine Lücke der Ereignisse (Status: 1) zwischen ÜLZ 392 und ÜLZ 752 (Tabelle 29), so dass der Median von 752 Tagen Überlebenszeit angenommen wird.

**PDT (negativer Chemotherapie-Status)**

N: 49; Zensiert: 20 (Status: 0); Ereignis: 29 (Status: 1)

	Überlebenszeit	Standardfehler	95% Konfidenzintervall
Mittelwert	538	54	432; 645
Median	479	41	398; 560

**PDT + Chemotherapie (positiver Chemotherapie-Status)**

N: 14; Zensiert: 6 (Status: 0); Ereignis: 8 (Status: 1)

	Überlebenszeit	Standardfehler	95% Konfidenzintervall
Mittelwert	584	61	465; 704
Median	752	211	339; 1165

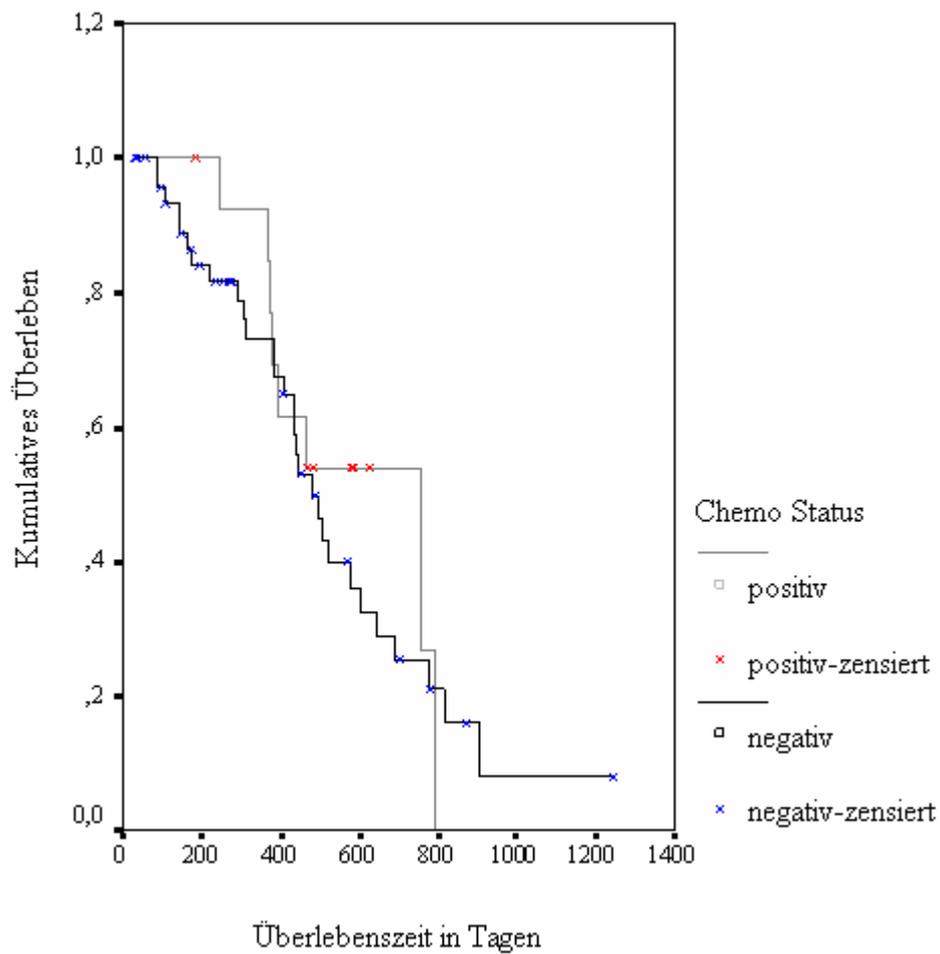
Tests auf Gleichheit der Überlebensverteilungen nach Chemotherapie-Status

Log-Rank	0,21	1	0,6451
----------	------	---	--------

**Tabelle 31: Überlebenszeit nach Kaplan-Meier im Vergleich PDT vs. PDT + adjuvante Chemotherapie**

Überlebenszeit	Status (0=zensiert)	Kumulatives Überleben
183	0	0,9231
243	1	0,8462
367	1	0,7692
371	1	0,6923
375	1	0,6154
392	1	0,5385
463	1	
469	0	
484	0	
579	0	
585	0	
624	0	
752	1	0,2692
787	1	0,0000

**Tabelle 32: Überlebenstabelle PDT + Chemotherapie**



**Abbildung 23: Überlebensfunktion PDT nach Kaplan-Meier: PDT (N=49) vs. PDT + adjuvante Chemotherapie (N=14) – 1.PDT**

## **4. Diskussion**

Bei der Erstdiagnose eines Cholangiokarzinoms ist bei 80% der Patienten keine formal-kurative Resektion mehr durchführbar [69, 70]. Diese Patienten müssen einem palliativen Therapieregime zugeführt werden, das eine verlängerte Überlebenszeit und eine höhere Lebensqualität sicherstellt. Diese vorliegende Arbeit untersucht das Datenmaterial einer Patientengruppe mit inoperablen Klatskin-Tumoren (93,65% Bismuth-Typ-IV).

Die Analyse erfolgte retrospektiv über einen Zeitraum von 10 Jahren (1996 – 2006).

Daraus ergibt sich eine sehr homogene Stichprobe mit einer hohen Fallzahl und einer hohen Validität des Datensatzes.

Außerdem können durch den Verlauf über 10 Jahre eventuelle Lernkurven aufgezeigt werden.

Die Studie umfasst ausschließlich Patienten, die in einer Klinik behandelt wurden (Charité Berlin Mitte).

### **4.1 Patienten und Methoden**

#### **4.1.1 Patienten**

Insgesamt sind 163 photodynamische Therapien bei 105 Patienten mit malignen Gallengangsstenosen erfolgt. Die endgültige Auswertung umfasst 63 Patienten. Ähnlich hohe Fallzahlen finden sich nur bei Studien der chirurgischen Therapie (Tabelle 2) und einzelnen Studien der palliativen Therapie mit Stents [133, 134, 140]. In mehreren Analyseschritten wurde die Eindeutigkeit der Diagnose geprüft, so dass nur Patienten mit inoperablen Klatskin-Tumoren ausgewertet wurden und folglich eindeutige Aussagen zur PDT bei CCC getroffen werden können. Karzinome an der Hepaticusgabel anderer Genese (Gallenblasentumoren, Metastasen, HCC etc.) wurden ausgeschlossen. Weitere Faktoren, die einen direkten Einfluss auf die Überlebenszeit haben, wurden berücksichtigt. Patienten zur PDT mit einem Rezidivtumor (CCC nach Resektion) und Patienten, die adjuvant/neoadjuvant photodynamisch behandelt wurden, sind ausgeschlossen worden, da die Studie nur Klatskin-Tumoren, die bei Erstdiagnose eindeutig inoperabel waren, analysiert. Patienten mit Besonderheiten im Therapieregime, die eine verlängerte ÜLZ bewirken könnten (zusätzliche lokal-ablative Verfahren: Radiofrequenzablation, Hyperthermie) sowie gleichzeitig bestehende Erkrankungen, die Einfluss auf die ÜLZ nehmen könnten (PSC etc.), wurden für die Auswertung nicht berücksichtigt.

Periphere Cholangiokarzinome, sowie histologisch untypische/seltene Klatskin-Tumoren sind aufgrund ihres unterschiedlichen Krankheitsverlaufs und der unterschiedlichen ÜLZ nicht in die endgültige Analyse aufgenommen worden (z.B. papilläres Adeno-Ca: epidemiologisch 10% der Klatskin-Tumoren mit langsamerem Wachstum und besserer Prognose als differenzierte Adenokarzinome, die  $\geq 80\%$  der Karzinome darstellen).

Als plausibel wurde die Diagnose angesehen, wenn eine eindeutige Darstellung in der ERCP erfolgte und mit US ( $> 3\text{cm}$ ), CT und/oder MRT ( $> 2\text{cm}$ ) ergänzt wurde. Da histologische Sicherungen für ein CCC sehr schwierig sind und eine geringe Sensitivität besitzen (30% bei Bürstenzytologie [62], bei zusätzlicher endoskopischer Zangenbiopsie 40 – 70% [63]) wiesen nur 43 von 63 Patienten (68,25%) der endgültigen Auswertungsgruppe eine positive Histologie/Zytologie eines gut- bis mäßigdifferenzierten Adenokarzinoms auf, was den Angaben in der aktuellen Literatur zur PDT entspricht (s. 4.2.4 Vergleich mit weiteren PDT-Studien). Diese wurde aber als obligat festgelegt, wenn ein Patient eine ÜLZ  $>1000$  Tage aufwies. Diese obere Grenze wurde in dieser Studie willkürlich festgesetzt, begründet sich aber auf Überlebenszeiten aktueller Studien, die die chirurgische und photodynamische Therapie aufzeigen. In chirurgischen Studien von Hemming et al. [73], Burke et al. [101] oder bei Neuhaus et al. (Gruppe: R0-Resektion) [79] finden sich mediane Überlebenszeiten von 1080 bis 1200 Tagen. Prospektive randomisierte Studien zur PDT geben mediane Überlebenszeiten zwischen 493 bis 630 Tagen an [171, 172]. Eine Grenze von 1000 Tagen zum Ausschluss von Patienten mit fraglicher/fehlender Histologie scheint gerechtfertigt, da eine solche ÜLZ einerseits eine Verdopplung der medianen ÜLZ bei PDT bedeutet und andererseits das Niveau einer chirurgischen Therapie erreicht. Die Inoperabilität wurde jeweils individuell zusammen von Gastroenterologen und Viszeralchirurgen nach heutigen allgemeingültigen Standards evaluiert. Als inoperabel wurden Patienten mit Fernmetastasen, mit Tumordinfiltration des Hauptstammes der V.portae und der A.hepatica (bilateral oder links) und mit weit fortgeschrittener Tumordinvasion in benachbarte Organe eingestuft. Weiterhin wurden Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose mit portaler Hypertension und therapierefraktärem Aszites sowie Patienten mit schwerer Komorbidität (fortgeschrittene KHK etc.) und höherem Lebensalter (bei zu hoher Wahrscheinlichkeit der perioperativen Mortalität) von der chirurgischen Therapie ausgeschlossen. Das Patientenkollektiv dieser Arbeit besteht zu 93,65% (59 von 63) aus Bismuth-Typ-IV-Tumoren. Unabhängig von der Bismuth-Corlette-Klassifikation wurden alle Tumoren (Typ II – IV) chirurgisch evaluiert und bei eindeutiger klinischer Lage in die Auswertung aufgenommen. Es wurde nochmals zusätzlich retrospektiv auf Plausibilität der Datensätze der Patienten mit Bismuth-Typ-II/III-Tumoren nach obigen Kriterien

geprüft und im Zweifelsfall (z.B. bei Inoperabilität aufgrund des Patienten- und Angehörigenwunsches ohne klinische Eindeutigkeit) die Daten nicht in die Analyse miteinbezogen.

Die Mehrzahl der Studien zu Klatskin-Tumoren (Tabellen 2-9) sowie Arbeiten zur Epidemiologie beschreiben ein Patientenkollektiv mit einem etwas höheren Anteil von Männern in der Geschlechterverteilung und einer Häufung in der späten sechsten bis frühen siebten Lebensdekade [7]. Diese Verteilung der Häufigkeiten ist auch in dieser Studie zu finden. Die Geschlechterverteilung zeigt ein Anteil von 57,26% bei den Männern und das mediane Alter der ausgewerteten Gruppe betrug 66,92 Jahre bei erster erfolgter PDT.

#### **4.1.2 Durchführung der PDT**

Die photodynamische Therapie wurde bei allen Patienten nach einem festen Protokoll durchgeführt. Sensitizer (Wirkstoff, Applikation, Dosierung), Durchführung der Bestrahlung (Laser, Lichtdosis, Wellenlänge, Bestrahlungsdauer und –stärke, Spülung, Applikation von Sauerstoff über Nasenmaske) sowie die Nachsorge (eingeschränkte Lichtexposition, elektiver Stentwechsel alle drei Monate) wurden im Arbeitsprotokoll festgelegt und konstant gehalten. Im Verlauf der retrospektiv untersuchten Patienten des Zeitraums 1996 – 2006 wurden zwei verschiedene Fasersysteme benutzt (Medlight SA / Rare Earth Medical) mit stabileren Fasern in der chronologisch späteren Gruppe. Ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil konnte jedoch nicht aufgezeigt werden (s. Ergebnisse: Überlebenszeit).

Eine Gallengangsdrainage wurde vor und nach Therapie durch Stents sichergestellt. Aufgrund verschiedener anatomischer Verhältnisse der Gallengänge sowie der Ausdehnung des Tumors wurde über die Art und Anzahl der Stents (7F-14F Kunststoffstents, endoscopic plastic endoprotheses, Cotton-Huibregtse<sup>®</sup> HBSs / Yamakawa Plastik Prothese) jeweils individuell nach klinischem Nutzen und technischer Durchführbarkeit entschieden. Das Ziel war die Sicherstellung der Drainage von mindestens drei Segmenten und ein regelrechter Abfluss des applizierten Kontrastmittels.

Eine prophylaktische Antibiose ist zwar nicht nach einem Studienprotokoll vor PDT durchgeführt worden, wurde aber bei nahezu 100% der Patienten durchgeführt. Gründe waren in den meisten Fällen ein reduzierter Allgemeinzustand, Leukozytose und stark erhöhte Bilirubinwerte (Mehrzahl der Patienten). Die antibiotische Behandlung erfolgte mit

Ciprofloxacin (2 x 250 mg/d über 14 Tage), um das Risiko für eine postinterventionelle Cholangitis, Sepsis etc. zu minimieren.

Im Rahmen der postinterventionellen Schmerztherapie ist eine Therapie mit antipyretischer Wirksamkeit durchgeführt worden. Eine Auswertung der Körpertemperatur als Parameter für die Cholangitis konnte deswegen nicht in die Analyse eingebracht werden. Eine zu starke Beeinflussung des Parameters der Körpertemperatur durch die antipyretische Medikation, die sowohl bei passagerer Temperturerhöhung als auch bei Schmerzen appliziert wurde, kann nicht ausgeschlossen werden.

Die Zeitspanne zwischen Erstdiagnose und erster erfolgter PDT betrug im Mittel 91,48 Tage. Diese lange Zeit ist dadurch zu erklären, dass die Diagnose zwar gestellt wurde, die Patienten aber von der PDT als Alternative noch nicht erfahren hatten und vorerst einem anderen palliativen Verfahren (Therapie mit Stents) zugeführt wurden.

Hingegen betrug die Zeit zwischen Erstvorstellung in unserer Klinik (Charité Berlin Mitte) und der ersten PDT im Mittel 20,93 Tage. Diese Zeitspanne ist dadurch zu begründen, dass die Sicherstellung der Drainage, als wichtige Voraussetzung vor geplanter Therapie, teilweise wiederholte Prozeduren erforderlich machte. Im Verlauf der Erkrankung erhielten die Patienten eine bis fünf photodynamische Therapien, wobei die Mehrzahl der Patienten nur einmal therapiert wurde. Die Indikation zur erneuten PDT wurde im Wesentlichen vom erneuten Nachweis maligner Zellen in bereits behandelten Stenosen und vom Auftreten neuer Stenosierungen abhängig gemacht. Eine regelrechte, zeitlich definierte Wiedervorstellung zur wiederholten PDT ist nicht erfolgt, sondern wurde jeweils individuell nach klinischen Gesichtspunkten evaluiert. Die Auswertung dieser Arbeit bezieht sich auf das gesamte Patientenkollektiv (N: 63) der ersten PDT, d.h. eine Analyse der Laborparameter bei Patienten nach der 2.-5. PDT oder eine Auswertung der ÜLZ nach Anzahl der erfolgten PDT in Subgruppen hat nicht stattgefunden, da das eine Verzerrung der Daten bedeuten würde (Patient mit längerer ÜLZ kann auch mehrere PDT erhalten, abhängig von der Tumorprogression). Die Zeitspanne zwischen erster und zweiter PDT betrug im Mittel 143,76 Tage. Es wurde also noch vor dem zweiten elektiven Stentwechsel (alle 3 Monate) erneut photodynamisch therapiert (N: 29). Es lag jedoch kein definiertes Regime zur Wiederholung der PDT vor. Diese frühe Wiederholung bei einigen Patienten könnte auf eine nicht ansprechende Effektivität der Therapie zurückzuführen sein. Da es keine eindeutigen Parameter (Sonographie, PET etc.) für das Ansprechen der PDT gibt [176, 184], wurde die Notwendigkeit einer erneuten Therapie durch den klinischen Verdacht auf Ineffektivität der durchgeführten PDT gesehen (klinisches Bild, Stenosenbeurteilung, Zytologie, Cholangioskopie).

Die Zeitspannen zwischen den PDT 3-5 vergrößern sich bei sinkender Patientenzahl mit jeweils >200 Tagen zwischen den Interventionen. Dies ist durch eine Selektion der prognostisch günstigeren Patientenfälle zu erklären und aufgrund der kleinen Fallzahlen nicht mehr repräsentativ.

## 4.2 Überleben

### 4.2.1 Überlebenszeit PDT gesamt

63 Patienten mit der gesicherten Diagnose eines Klatskin-Tumors wurden retrospektiv untersucht. Bei der Mehrzahl der Patienten konnte ein definitiver Todeszeitpunkt ermittelt werden. Um jedoch alle Datensätze auswerten zu können, auch von Patienten deren Todeszeitpunkt nicht bekannt ist, wurde die Kaplan-Meier-Methode angewandt, welche es erlaubt mit dem letzten Vorstellungstermin in der Klinik (41,27%) zu rechnen. Es wurde eine mediane Überlebenszeit von 493 Tagen erreicht (Mittelwert: 552 Tage).

Eine Unterteilung in eine chronologisch frühere Gruppe (04.04.1996 – 02.11.2000) und eine spätere Gruppe (14.12.2000 – 11.08.2006) ergab keine statistisch signifikanten Unterschiede der Überlebenszeit (Log-Rank-Test:  $p=0,2138^{ns}$ ). Es zeigt sich somit, dass der Ablauf der PDT weder durch den Wechsel des Hauptuntersuchers noch durch die verwendeten Fasern statistisch signifikant beeinflusst wurde. Der Vermutung, dass bei Einführung der PDT potentiell operable Patienten selektiert wurden, kann ebenfalls widersprochen werden.

Die Unterteilung nach histologischem/zytologischen Status ergab keine signifikanten Unterschiede im Überleben. Die histologisch gesicherte Gruppe (N: 43) wies eine mediane ÜLZ von 493 Tagen auf gegenüber einer medianen ÜLZ von 442 Tagen bei alleiniger radiologischer Sicherung (N: 20). Ein statistisches Signifikanzniveau wurde nicht erreicht ( $p=0,2922^{ns}$ ). Es besteht somit kein Anhaltspunkt dafür, dass in der Gruppe der Patienten, bei denen die Diagnose auf der Basis der ERC und bildgebender Verfahren gestellt wurde, ein Anteil falsch positiver Klatskin-Tumor-Diagnosen enthalten war. Dies ist ein Beleg für die Revisionsicherheit bezüglich der Diagnosen.

Die Laborparameter Bilirubin, Leukozyten, AST und ALT wurden jeweils vor und nach Therapie erhoben. Im Rahmen der Überlebensanalyse wurden jeweils die ÜLZ der Patienten mit physiologischen gegenüber den ÜLZ der Patienten mit pathologischen Laborwerten verglichen. Es konnten keine signifikanten Unterschiede in den einzelnen Subgruppen festgestellt werden

( $p > 0,05$ ). Keiner dieser Laborparameter eignet sich als prädiktiver Wert für eine Prognose der ÜLZ. Auch als Verlaufparameter nach erfolgter PDT (Einschränkung: erfasste Werte nur 1 - 7 Tage nach Therapie) kann keine Prognose oder Tendenz bezüglich der ÜLZ abgegeben werden.

#### **4.2.2 Vergleich PDT mit PDT und adjuvanter Chemotherapie**

14 Patienten (22,22%) erhielten zur PDT eine adjuvante Chemotherapie. Die Analyse der ÜLZ wurde mit dem Log-Rank-Test auf signifikante Unterschiede in der ÜLZ überprüft. Der Median und der Mittelwert ergaben für die Gruppe mit alleiniger PDT 479 Tage sowie 538 Tage. In der Gruppe mit zusätzlicher Chemotherapie wurden ein Median von 752 Tagen und ein Mittelwert von 584 Tagen erreicht. Der Log-Rank-Test zeigte keine signifikanten Unterschiede in den Überlebenszeiten auf ( $p = 0,6451$ <sup>ns</sup>). Der höhere Median der Chemotherapiegruppe ist mit der Verteilung der zensierten Fälle (kein definitiver Todeszeitpunkt bekannt) zu erklären. Die Überlebenstabelle (Tabelle 32) zeigt die ersten 6 Patienten mit Todesereignis (ÜLZ 183 – 392 Tage) und eine Lücke bis zum vorletzten Patienten (752 Tage) mit Todesereignis, so dass dieser Wert als Median angenommen wird. Ein weiteres Indiz dafür, dass es keine Unterschiede in der ÜLZ zwischen beiden Gruppen gibt, sind die 95%-Konfidenzintervalle (95%-KI sowohl der Mittelwerte als auch der Mediane), die sich eindeutig überschneiden. Es liegt kein Hinweis auf statistisch signifikante Unterschiede in der ÜLZ vor. Das 95%-KI des Medians der Gruppe mit alleiniger PDT (Unter- und Obergrenze des Intervalls) liegt innerhalb des entsprechenden Intervalls der Gruppe mit zusätzlicher Chemotherapie (95%-KI der PDT-Gruppe: 398; 560 innerhalb des 95%-KI der Chemogruppe: 339; 1165). Die zweifache Überschneidung in den Kaplan-Meier-Kurven der graphischen Darstellung (Abbildung 23) stützt die These, dass es keine signifikanten Unterschiede bezüglich der ÜLZ gibt. Die These ist eindeutig und statistisch haltbar, jedoch wäre eine größere Fallzahl nötig, um eine klinisch relevante Aussage zu treffen. Die Fallzahl von 14 Patienten ist zu klein und die Lücke bezüglich des Todeszeitpunkts innerhalb der Chemotherapiegruppe ist zu ungünstig, um die Überlebenszeiten miteinander zu vergleichen.

Diese vorliegende Arbeit ist die erste Analyse der Überlebenszeiten von Patienten mit Klatskin-Tumoren zum Vergleich der Therapien PDT gegenüber PDT und adjuvanter Chemotherapie. In der aktuellen Literatur zur PDT bei CCC findet sich aufgrund zu kleiner Fallzahlen keine entsprechende Analyse. Eine Studie von Kahaleh et al. 2008 [183] ist die einzige weitere Arbeit mit einem hohen Anteil von Patienten mit adjuvanter Chemotherapie. 11 von 19 Patienten (58%)

erhielten zusätzlich zur PDT eine Kombinationschemotherapie mit Gemcitabine und Capecitabin. Außerdem wurden 9 von 19 Patienten auch mit einer Radiotherapie behandelt. Eine Angabe bezüglich des Anteils der Patienten, die beiden adjuvanten Therapien zugeführt wurde, fehlt. So ist es unklar, inwiefern eventuelle positive Effekte durch die einzelnen Therapien erzielt werden konnten. Die Studie wertet insgesamt 48 Patienten aus (PDT, und alleinige Versorgung mit Stents, Radio-/Chemotherapie) von denen 29 Patienten nicht der PDT zugeführt worden sind. Es wird angegeben, dass eine Radio- und Chemotherapie keinen Einfluss auf die ÜLZ bei Patienten mit CCC haben. Diese Aussage bezieht sich jedoch auf die gesamte Patientengruppe und liefert so keine Erkenntnisse zu der gestellten Forschungsfrage, da keine Analyse für die Subgruppen publiziert worden ist. In der Studie Rumalla et al. [178] wurde ein Patient zusätzlich mit einer kombinierten Radiochemotherapie bei Klatskin-Tumor und PSC behandelt. Die Studien Berr et al. [177], sowie die retrospektive 5-Jahres-Verlaufsstudie dieser Patientengruppe durch Wiedmann et al. [169] beschreiben einen Patienten nach fünf durchgeführten PDT und sechs Zyklen Chemotherapie mit Cisplatin und Doxorubicin bei Lymphangiosis carcinomatosa beider Lungen mit dem Ergebnis einer „minor response“. Ein weiterer Patient wurde adjuvant bestrahlt und chemotherapeutisch bei metastasierter fortgeschrittener Erkrankung therapiert. Auch hier konnte nur eine „minor response“ erreicht werden. Bei Dumoulin et al. [181] erhielten drei Patienten auf eigenen Wunsch eine nachfolgende Chemotherapie mit Gemcitabine und wurden als zensiert zum Beginn der Chemotherapie in die Analyse der ÜLZ eingeschlossen. In der retrospektiven Analyse von Prasad et al. [170] wurden 4 Patienten mit einer adjuvanten Chemotherapie versorgt. Weitere Angaben fehlen. Andere Studien zur PDT bei CCC (Tabelle 9) beinhalten keine Patienten mit adjuvanter Chemotherapie.

Es bleibt weiterhin eine offene Frage, ob eine zusätzliche Chemotherapie zur PDT einen effektiven Nutzen für Patienten mit Klatskin-Tumor hätte. Dies ist die erste Arbeit die einen direkten Vergleich beider Therapieregime darstellt, mit dem Ergebnis, dass eine adjuvante Chemotherapie keine signifikante Änderung der ÜLZ bewirkt. Die Fallzahl von 14 Patienten ist aber zu gering, um exakte Aussagen treffen zu können. Eine randomisierte, prospektive Studie, die den Nutzen adjuvanter Therapien zur PDT aufzeigt, fehlt bislang, wäre aber sehr wünschenswert.

### 4.2.3 Vergleich mit weiteren PDT-Studien

Eine mediane ÜLZ von 493 Tagen (16,4 Monate) in dieser Analyse bestätigt die sehr guten Ergebnisse vorheriger Studien. Zwei prospektive randomisierte Studien zur PDT zeigen ähnliche Ergebnisse mit medianen ÜLZ von 21 Monaten bei Zoepf et al. [171] und 16,4 Monaten bei Ortner et al. 2003 [172]. Unkontrollierte Studiendesigns zeigen auch mediane ÜLZ zwischen 9,2 und 18,6 Monaten (Tabelle 9). Es zeigen sich lediglich kürzere oder nicht publizierte ÜLZ bei Studien mit zu kleiner Fallzahl oder zu kurzem „follow-up“ (Tabelle 9).

Bei 43 von 63 Patienten konnte der klinische Befund histologisch gesichert werden (68,25%). Dies entspricht auch den Angaben in der Literatur [169-171, 177, 178, 183], die bei 64 – 87,5% liegen. Die unkontrollierten Studien Zoepf et al. [173], Shim et al. [176] und zwei prospektive Studien der Arbeitsgruppe Ortner et al. aus dem Jahr 1998 [180] sowie die kontrollierte Studie von 2003 [172] geben eine histologische Sicherung von 100% an. Wie in dieser Arbeit, wurden Fälle mit eindeutigem klinischen Befund und mehrfacher Darstellung in mehreren bildgebenden Verfahren (meistens US, CT, MRT) in die Auswertungen eingeschlossen. Im Vergleich zu aktuellen Studien zur PDT bei CCC zeigt diese Arbeit die höchste Gesamtfallzahl mit 63 Patienten. 59 von 63 Patienten hatten bei Erstdiagnose einen Typ-IV-Tumor nach Bismuth-Corlette-Klassifikation. Damit zeigt diese Studie auch den höchsten Anteil an Bismuth Typ-IV-Tumoren mit 93,65%. Starke Abweichungen dieser Verteilung mit höherer Gewichtung der Typ I-III-Tumoren sind bei der Interpretation der Ergebnisse sehr wichtig, da diese Patienten aufgrund der geringeren Ausbreitung und einer eventuellen früheren Erstdiagnose eine bessere Prognose haben könnten.

Als Sensitizer wird Profimer-Natrium (Photofrin II<sup>®</sup>) in dieser wie den meisten anderen Studien verwendet. Der Vergleich der beiden randomisierten Studien zeigt eine mediane ÜLZ von 21 Monaten bei Verwendung von Photosan-3<sup>®</sup> [171] und 16,4 Monaten bei Photofrin II<sup>®</sup> [172]. Die jeweiligen Kontrollgruppen (Stents ohne PDT) dieser Studien zeigten aber auch unterschiedliche Ergebnisse, was also den Vergleich der Sensitizer nicht möglich macht. So wurde über eine mediane ÜLZ von 7 Monaten in der Kontrollgruppe zur PDT mit Photosan-3<sup>®</sup> berichtet. In der Kontrollgruppe der PDT mit Photofrin II<sup>®</sup> hingegen zeigte sich eine ÜLZ von nur 3,3 Monaten. Eine oft diskutierte Nebenwirkung der PDT ist die anschließende Photosensibilität. Bei Anwendung von Photosan-3<sup>®</sup> und einer Beachtung der eingeschränkten Tageslichtexposition sind keine phototoxischen Nebenwirkungen aufgetreten [171]. Bei Photofrin II<sup>®</sup> sind bei 10% der Patienten milde Reaktionen aufgetreten, die vollständig reversibel waren [172]. Es hat den Anschein, dass beide Sensitizer auch in ihrer Potenz und ihrem Nebenwirkungsprofil

vergleichbar sind. Daten aus weiteren Studien mit Photofrin II<sup>®</sup> stützen diese Ergebnisse (Photosensibilität < 10%; Tabelle 9).

Die Durchführung der PDT wurde in dieser Studie einzeitig („one-session“-PDT) mit Fasern mit einer flexiblen zylindrischen Diffusor Spitze durchgeführt (Details: siehe Methodik).

Abweichungen hiervon zeigen sich in Studien aus den USA [170, 175, 178]. Für die klinische Anwendung sind in den USA nur Fasern erhältlich, die bei der PDT des Ösophaguskarzinoms verwendet werden (Optiguide 200, QLT PhotoTherapeutics, Vancouver, Canada) [175]. Diese sind jedoch nicht flexibel genug, um intrahepatische Aufzweigungen zu erreichen. In diesen Studien wurde eine Modifikation der Durchführung vorgenommen. Die zylindrischen Fasern (Optiguide 200, QLT PhotoTherapeutics, Vancouver, Canada) wurden in einen 8F-Katheter (Glo-Tip; Wilson-Cook Medical, Winston-Salem, NC) [175, 178] oder einen Doppel-Lumen-Katheter (Howell Introducer-1; Cook Endoscopy, Winston-Salem, NC) [170] eingebracht und zuerst mit 0.035-in.-Führungsdrähten (Angled Glidewire; Boston Scientific, Natick, MA 0.035 inches) in den linken und rechten Hepaticusast eingeführt. Diese Führungsdrähte wurden anschließend durch einen ERCP-Führungsdraht ersetzt (X-Wire; ConMed, Utica, NY). Diese Art der Durchführung stellt aber keine Alternative dar, sondern ist nur ein Kompromiss bei Fehlen optimaler Fasern. So begründen sich auch die schlechteren Ergebnisse in der medianen ÜLZ. Trotz eines sehr geringen Anteils von 25% an Bismuth-Typ-IV-Tumoren beträgt die ÜLZ bei Harewood et al. [175] nur 9.2 Monate. Das schlechtere Ergebnis gegenüber anderen Studien wurde von der Studiengruppe durch die minderwertigen Fasern erklärt. Fraglich jedoch ist die Berechnung der medianen ÜLZ, da in dieser Studie nicht der Zeitraum der Erstdiagnose, sondern der ersten PDT zum Todeszeitpunkt berechnet wurde. Es ist also davon auszugehen, dass die Ergebnisse bei korrekter Berechnung der medianen Überlebenszeit deutlich besser ausgefallen wären. Die Studien Rumalla et al. [178] sowie Prasad et al. [170] (gleiche Fasersysteme wie bei Harewood et al.) mit jeweils 33,3% und 52% Bismuth-IV-Tumoren zeigen auch kürzere Überlebenszeiten (nicht angegeben bei Rumalla et al. sowie 11.5 Monate bei Prasad et al.). Alternativ zum einzeitigen Vorgehen wird auch die Alternative diskutiert, eine PDT in mehrere Zyklen aufzuteilen. In der Studie Berr et al. [177] wird ein mehrzeitiges Therapieregime empfohlen, das aus 1 - 3 Prozeduren innerhalb des Zeitraums von 1 - 4 Tagen nach Injektion des Sensitizers besteht. Dies wird begründet mit der Tatsache, dass ein Maximum der Tumorselektivität nach 48 Stunden erreicht wird, jedoch noch eine ausreichende Selektivität nach 96 Stunden festzustellen ist [185]. Durch die wiederholte Applikation des Lichts in einer höheren Dosis von 240 J/cm<sup>2</sup> könnten mehrere Segmente mit hohen Ausbeuten an lokalen „Response“-Raten der Tumoren erfolgreich bestrahlt werden [177]. Im Vergleich zu dieser

Studie, sowie weiteren Studien zur PDT findet sich aber kein Vorteil bei Betrachtung der Ergebnisse. Die mediane ÜLZ von 11.0 Monaten und eine erhöhte 30-Tagesmortalität von 4% im Gegensatz zu weiteren PDT-Studien mit 30-Tagesmortalitäten von 0% (Ausnahme Rumalla et al. [178]) sind eher kritisch zu betrachten. Eine Aufteilung in mehrere Prozeduren zur Steigerung der Effektivität der PDT erscheint durch die damit verbundene höhere Patientenbelastung und das Ausbleiben besserer Ergebnisse nicht empfehlenswert.

In dieser Analyse wurden die Patienten je nach technischer Durchführbarkeit und klinisch-anatomischer Situation mit einer PDT behandelt. Diese wurde, wie in der Mehrzahl der Studien, zumeist endoskopisch ausgeführt und nur bei spezieller Indikation perkutan durchgeführt. Für ein perkutanes Vorgehen spricht sich die Studiengruppe Shim et al. [176] aus. Als Vorteil wird eine bessere Lichtdistribution während der Therapie beschrieben. Außerdem sei bei peroralem Vorgehen die Wahrscheinlichkeit einer Fraktur der Diffusorspitze des Fasersystems höher und könne daher öfter Komplikationen nach sich ziehen [176]. Dem gegenüber erscheint aber die Notwendigkeit des Belassens des PTBD-Katheters oder der Austausch, wie in der Studie beschrieben, gegen eine 16-Fr Yamakawa Drainage für den Patienten problematisch. Ein Vorteil hinsichtlich der ÜLZ scheint nicht gegeben. 18.6 Monate in der medianen ÜLZ sind als ein sehr gutes Ergebnis zu werten, es bleibt jedoch zu berücksichtigen, dass diese Studie nur 41,67% Bismuth-Typ-IV-Tumoren enthält (10 von 24 Patienten).

Die Frage, ob Metall- oder Kunststoffendoprothesen eingesetzt werden sollten, die in der alleinigen palliativen Therapie mit Stents weiterhin eine Kontroverse darstellt [133-135, 142, 144, 145] und nach der erwarteten ÜLZ gestellt werden sollte, wird nach gegenwärtigem Forschungsstand bei der PDT nicht gestellt. Eine Versorgung mit Metallendoprothesen nach PDT wird abgelehnt, da eine Wiederholung der Therapie erschwert oder unmöglich wird, da die Fasern in den Maschen der Metallstents leicht abbrechen [171] und eine gleichmäßige Lichtdistribution nicht mehr gewährleistet ist. Bei fortgeschrittenen Typ-IV-Tumoren mit starker intrahepatischer Ausdehnung scheint eine Versorgung mit 10 cm Metallstents nicht ausreichend [172]. Dumoulin et al. [181] behandelten 24 Patienten mit einer PDT und Kunststoffstents. Es erfolgte ein Wechsel nach 4 Wochen auf Metallendoprothesen. Die mediane ÜLZ von 9.9 Monaten zeigte keinen signifikanten Vorteil gegenüber einer historischen Kontrollgruppe (Stenttherapie ohne PDT). Außerdem konnten nur bei 45% der Patienten zwei Endoprothesen von 10 cm Länge eingesetzt werden und eine Reinterventionsrate von 57% erscheint ebenfalls sehr hoch.

Wie in der alleinigen Stenttherapie kontrovers diskutiert [139, 140, 186], stellt sich bei der PDT die Frage nach der uni- oder bilateralen Drainage. In dieser vorliegenden Arbeit wurde die

benötigte Anzahl von Endoprothesen individuell entschieden, mit dem Ziel, mindestens drei Lebersegmente effektiv zu drainieren. Die Daten dieser Studie zeigen pathologische Bilirubinwerte (Cholestaseparameter) vor und nach Therapie von >70%. Umso wichtiger erscheint es, eine möglichst effektive Drainage zu gewährleisten, um Folgekomplikationen der Cholestase zu minimieren. Zwar fehlen vergleichende Studien zu Art und Durchführung einer effektiven Stenttherapie bei PDT bislang. Trotzdem wird bei technischer/klinischer Durchführbarkeit, wie in dieser retrospektiven Analyse, eine bilaterale Drainage bei fortgeschrittenen Klatskin-Tumoren empfohlen [169, 172, 177, 182, 187].

#### **4.2.4 Vergleich mit palliativer Therapie mit Stents**

Eine effektive biliäre Drainage ist zur Behandlung der Cholestase bei Klatskin-Tumoren mit Ikterus und Pruritus der Patienten unverzichtbar. Eine alleinige Versorgung mit Stents ohne weitere palliative Therapiemaßnahmen erscheint aber aufgrund der enttäuschenden Ergebnisse (Tabelle 7) nicht gerechtfertigt. Drei ältere, in der aktuellen Literatur vielzitierte Studien berichten über 30-Tagesmortalitäten bei Patienten mit Bismuth-Typ-I-III-Stenosen zwischen 18 – 43% [143, 186, 188]. In der Studie Polydorou et al. [186] wird eine mediane ÜLZ bei Bismuth-III-Tumoren von 10 Wochen angegeben. Neuere Studien (Tabelle 7) zeigen mediane ÜLZ von 3 - 7 Monaten bei einem geringen Anteil an Klatskin-Tumoren (zumeist Typ-I-III). Vielmehr werden alle Formen der malignen Gallengangsstenosen in unterschiedlichen Anteilen zusammengerechnet. Zwei Studien mit besonders hohen Überlebenszeiten sind die Studien von Katsinelos et al. [135] mit einer medianen ÜLZ von 9,1 Monaten und von 10,0 Monaten bei Peters et al. [144]. Der Anteil an Klatskin-Tumoren wird bei Katsinelos et al. mit 17,3% angegeben mit unbekanntem Anteil der verschiedenen Typen nach Bismuth-Corlette-Klassifikation. In der zweiten Studie wurden nur Typ-II/III-Strikturen (65% Klatskin-Tumoren) ausgewertet, was als positive Patientenselektion gegenüber Studien mit Typ-IV-Tumoren gewertet werden muss. Ein Vergleich der ÜLZ erscheint mit der Studie von Cheng et al. [142] gerechtfertigt, da hier nur reine Klatskin-Tumoren untersucht wurden. Bei 16 von 36 Patienten (44,44%) wurde ein Typ-IV-Tumor diagnostiziert. Trotz dieses niedrigeren Anteils an fortgeschrittenen Klatskin-Tumoren zeigt sich eine deutlich kürzere ÜLZ von 4,9 Monaten. Unabhängig von der Art und Beschaffenheit der Endoprothesen oder dem therapeutischen Zugang (perkutan oder endoskopisch) ist eine alleinige Versorgung mit Stents eindeutig

unterlegen, was durch die medianen Überlebenszeiten belegt wird und durch zwei prospektive randomisierte PDT-Studien (PDT + Stents vs. Stents) bestätigt wurde [171, 172].

#### **4.2.5 Vergleich mit weiteren palliativen Therapieformen**

Die palliative Therapie des inoperablen Klatskin-Tumors umfasst neben der Therapie mit Stents und der PDT auch die Chemo- und die Bestrahlungstherapien. Eine Studie zur Polychemotherapie (5-FU/LV/Etoposid) ergab eine signifikant längere ÜLZ von 6,0 gegenüber 2,5 Monaten bei „best supportive care“, umfasste aber auch Gallenblasenkarzinome. Die Ergebnisse der Chemotherapie erreichen in wenigen Studien mediane ÜLZ bis zu 15 Monaten [114]. Allerdings handelt es sich dabei um Studien, die bei kleinen Fallzahlen intrahepatische, extrahepatische Cholangiokarzinome und Gallenblasentumoren zusammen auswerten. Eine Vergleichbarkeit der Daten zur PDT ist aufgrund der sehr geringen Anzahl an Klatskin-Tumoren bei ferner unbekanntem Anteil der Typen nach Bismuth-Corlette-Klassifikation absolut nicht gegeben. Die Ergebnisse sind insgesamt enttäuschend und folglich werden Chemotherapien nach aktueller Studienlage von den jeweiligen Autoren nicht empfohlen (Tabellen 4, 5). Kombinationschemotherapien sind den Monotherapien überlegen, jedoch fehlen kontrollierte Studien zu Klatskin-Tumoren mit größeren Fallzahlen, die die teilweise positiven Ergebnisse bestätigen könnten. Gegenwärtig ist eine Chemotherapie bei fehlender Datenlage, geringen Ansprechraten der Tumoren, einem erhöhten Spektrum an Nebenwirkungen und kurzen medianen ÜLZ als Therapieoption bei inoperablem CCC nicht indiziert und stellt keine Alternative zur PDT dar.

Bei den Bestrahlungstherapien werden die externen Strahlentherapien, die intraluminalen Brachytherapien und die Kombination beider Therapieformen untersucht (Tabelle 6). Klare Richtlinien und Empfehlungen zur Durchführung der Therapien fehlen [126, 128, 131]. Die Patientenkollektive bestehen aus ECC und ICC mit meist unbekanntem Anteil an Klatskin-Tumoren. Die retrospektive Studie Bowling et al.[127] untersucht reine Klatskin-Tumoren bei einer kombinierten externen-intraluminalen Therapie im Vergleich zur alleinigen Versorgung mit Endoprothesen. Es wurde kein signifikanter Vorteil der ÜLZ gegenüber der Patientengruppe mit Stentversorgung ohne Bestrahlung belegt. Außerdem wurden nur Typ-I-III-Stenosen untersucht, was im Vergleich zur PDT (diese Arbeit: 93,65% Typ-IV), Patienten im früheren/prognostisch günstigeren Krankheitsstadium einschließt und somit eine ÜLZ von 10,0

Monaten nicht als Therapieerfolg zu bewerten ist. Bei Betrachtung der zweiten Studie [126] mit höherer ÜLZ (11,9 Monate) zeigt sich, dass Patienten untersucht wurden, die zuvor einer palliativen Chirurgie zugeführt worden sind, also bei Erstdiagnose nicht eindeutig als inoperabel eingestuft worden sind. Im Vergleich zur alleinigen Endoprothesenversorgung zeigte sich auch hier kein signifikanter Unterschied der ÜLZ. Wie bei den Chemotherapien fehlen größere Fallzahlen und Studien, die Klatskin-Tumoren einzeln auswerten. Eine Studie, die eine Bestrahlungstherapie gegenüber der PDT vergleichen würde, fehlt bislang. Da die Ergebnisse der Bestrahlungstherapien aber durchaus kritisch betrachtet werden müssen und keine Vorteile aufzeigen, ist diese Therapieform keine Alternative zur palliativen Behandlung des Klatskin-Tumors.

#### **4.2.6 Vergleich mit chirurgischer Therapie**

Die chirurgische Therapie ist der Goldstandard in der kurativen Therapie des Klatskin-Tumors. Neueste Studien zeigen bei rechtseitiger Trisektorektomie 5-Jahresüberlebensraten von 72% [71]. Die medianen Überlebenszeiten reichen von 9 Monaten [86] bis zu 53 Monaten bei hepatischer R0-Resektion [73]. Eine R0-Resektion kann bei 49,2% [92] bis 83% [88] der kurativ behandelten Patienten erreicht werden. Insgesamt zeigen die Ergebnisse der chirurgischen Therapie (Tabelle 2) eindeutig die Überlegenheit dieser Therapieform gegenüber den palliativen Therapien. Daher ist bei erstdiagnostiziertem CCC in jedem Fall eine Operationsevaluation durchzuführen. Die in dieser vorliegenden Arbeit erreichte mediane ÜLZ von 16,4 Monaten kann mit den Ergebnissen der kurativen Chirurgie nicht verglichen werden, da in dieser Studie die Patienten eindeutig als nicht-resezierbar evaluiert wurden. Es wurden also Patienten im weiter fortgeschrittenen Krankheitsstadium mit schlechterer Prognose eingeschlossen. Patienten, bei denen eine kurative Therapie noch möglich oder fraglich wäre, hingegen ausgeschlossen. In einer Studie von Witzigmann et al. [179] wurden Daten bereits publizierter Studien zur PDT [169, 172, 177] wiederholt analysiert und mit der chirurgischen Therapie verglichen. Es konnte eine klare Überlegenheit einer chirurgischen Intervention gegenüber palliativen Verfahren aufgezeigt werden. Patienten mit R0-Resektion hatten signifikant längere ÜLZ (33,1 Monate) als Patienten mit R1/R2-Resektion (12,2 Monate), PDT und Stents (12,0 Monate) und alleiniger Versorgung mit Endoprothesen (6,4 Monate). Der Vergleich einer inkompletten R1/R2-Resektion des Tumors und einer PDT ist nur eingeschränkt aussagekräftig. Patienten mit operablem Klatskin-Tumor sind nach Definition kurativ therapierbar und somit ist das Ziel der

Intervention eine R0-Resektion mit signifikant höheren Überlebenszeiten. Wenn dieses Therapieziel nicht erreicht werden kann, ist die ÜLZ weiterhin höher als bei palliativen Therapien und wird in drei aktuellen Studien bei R1-Resektion mit >20 Monaten angegeben [72, 73, 89]. Eine Änderung der therapeutischen Strategie des CCC erscheint deshalb nicht sinnvoll.

## **4.3 Laborparameter und Cholangitisrate**

### **4.3.1 Ansprechrate und Verlauf des Bilirubins**

In publizierten Studien zur PDT wird der Laborwert Bilirubin neben der Überlebenszeit als wichtigster Responseparameter diskutiert. Es muss beachtet werden, dass dieser Parameter in den Studien als Mittelwert oder als Median vor und nach Therapie angegeben wird (Tabelle 9). Da die Fallzahlen der Arbeiten insgesamt sehr klein sind, sind Verzerrungen durch statistische Ausreißer nicht auszuschließen. Des Weiteren kann die Auswertung über Mittelwerte keine Aussagen über eine Veränderung der einzelnen Werte und somit der individuellen Patientenfälle zum Referenzbereich treffen. Diese vorliegende Arbeit erweitert diese Art der Interpretation der erhobenen Laborparameter mit der Betrachtung der Veränderung der einzelnen Ausgangswerte und Kontrollen (Test nach McNemar). Eine weitere Besonderheit dieser Studie ist die Einschränkung der Auswertung auf die erste durchgeführte PDT. Somit kann ein Vorteil (Patienten mit mehreren PDT haben längere ÜLZ/günstigeren Krankheitsverlauf) und eine Verzerrung der Daten (repräsentative Auswertung nur bei einem Datensatzpaar pro Patient gewährleistet) ausgeschlossen werden.

Der Klatskin-Tumor führt bei nahezu allen Patienten zu einer schweren Cholestase mit stark erhöhten Bilirubinwerten im Serum. Es wurde in mehreren Studien zur alleinigen Therapie mit Stents darüber berichtet, dass eine erfolgreiche Drainage mit Abfall des Bilirubins um >50% innerhalb einer Woche nach Therapie, bei Bismuth-Typ-III/IV-Tumoren bei nur 15% der Patienten erreicht werden kann [139, 143, 186, 188, 189]. Höhere Angaben in dieser Therapiegruppe beziehen sich auf Verlaufsdaten des Bilirubinwertes mit Kontrollwerten nach >30 Tagen oder bei Laborparametern bei Krankenhausentlassung [133, 140]. Es stellt sich also die Frage, ob die PDT gegenüber der alleinigen Versorgung mit Endoprothesen signifikante Vorteile bietet.

Alle Studien zur PDT bei CCC geben pathologische Befunde zu Therapiebeginn mit einem zum Teil signifikanten Abfall nach erfolgter PDT an (Tabelle 9). Diese Ergebnisse können in dieser

Arbeit nicht bestätigt werden. Vor Therapiebeginn lag der Mittelwert des Bilirubins bei 6,375 mg/dl. Nach Therapie wurde ein Kontrollwert von 6,281 mg/dl gemessen (1. - 7. Tag nach PDT). Statistisch wurde keine signifikante Änderung festgestellt ( $p=0,448$  <sup>ns</sup>). Bei Betrachtung des Medians zeigt sich sogar eine Änderung von 2,600 mg/dl zu 3,000 mg/d. Nur 2 Patienten zeigten vor Therapie pathologische Bilirubinwerte und nach Therapie Werte im Normbereich. Dies lässt die Schlussfolgerung zu, dass der Bilirubinwert nicht als Erfolgsparameter für die PDT zu werten ist. Es wurden sogar bei >70% aller Patienten sowohl vor als auch nach Therapie pathologische Werte gemessen. Es zeigt sich keine kurzfristige Besserung der Cholestase nach PDT. Es ist zu beachten, dass der Kontrollwert nur den Zeitraum innerhalb einer Woche nach PDT widerspiegelt. Eine noch genauere kurzfristige Analyse wurde in dieser Arbeit mit einer Unterteilung des Bilirubinwertes in zwei Zeitabschnitte (1 - 3 Tage und 4 - 7 Tage nach Therapie) durchgeführt. Hierbei konnten jedoch nur 40 von 63 Patientenfällen ausgewertet werden und es zeigte sich ein signifikanter Abfall des Bilirubinwertes in der Zeitspanne des ersten zum zweiten Kontrollwert. Signifikante Änderungen zum Ausgangswert konnten nicht festgestellt werden. Der Abfall des Bilirubins in den Kontrollwerten kann nicht als kurzfristiger Therapieerfolg gewertet werden, könnte aber die These stützen, dass eine günstige Veränderung der Cholestase mit einer gewissen Latenz einsetzt. Langfristige Veränderungen nach PDT (Zeitraum >7 Tage) sind in dieser Studie nicht festgehalten worden, was die Vergleichbarkeit mit weiteren Studien kompromittiert und somit auf die vorangestellte These nicht weiter eingegangen werden kann.

Die prospektive kontrollierte Analyse von Zoepf et al. [171] beschreibt einen Abfall des Bilirubinwertes vier Wochen nach Therapie. Im Vergleich zur Kontrollgruppe gibt es keinen statistisch signifikanten Vorteil ( $p=0,254$ ). Die Besserung der Cholestase ist also nicht auf die PDT zurückzuführen, sondern ist Folge der endoprothetischen Versorgung (Abfall in beiden Therapiegruppen). Die Auswertung bezieht sich aufgrund des definierten Zeitraums (30 Tage) nur auf die erste PDT, wie in dieser retrospektiven Arbeit, und bezieht sich auf die Therapieergebnisse nach einem Monat. Die positiven Ergebnisse (Bilirubin: 14,0 → 2,7 mg/dl nach einem Monat) vom Shim et al. [176] sind in der Publikation nicht als Erfolgsparameter gewertet worden, da die Drainage durch Belassen des perkutanen Katheters nach Therapie (nur perkutane PDT in dieser Studie) gewährleistet wurde.

Weitere photodynamische Studien belegen signifikante Verbesserungen des Bilirubinwertes innerhalb einer Zeitperiode von 1 - 3 Monaten nach PDT (Tabelle 9) und zeigen somit langfristige Effekte auf.

Bei Betrachtung aller Studien ist eine Tendenz erkennbar, die auf einen Abfall des pathologisch erhöhten Bilirubinwertes als Cholestaseparameter verweist. Dieser positive Effekt ist allerdings erst nach einer gewissen Latenzzeit zu beobachten (günstige Werte bei Kontrolle nach 1 - 3 Monaten). In zwei kontrollierten Studien [171, 172] wurden unterschiedliche Ergebnisse erzielt, so dass nicht geklärt werden konnte, ob der günstige Verlauf des Cholestaseparameters eindeutig auf die PDT und nicht auf die endoprothetische Versorgung zurückzuführen ist.

Im Rahmen dieser Studie wurde der prätherapeutischen Drainagesicherung größte Bedeutung beigemessen. Es zeigt sich in den Ergebnissen dieser Arbeit, dass die PDT diesen Zustand weitestgehend nur stabilisieren kann. Kurzfristig (bis 7. Tag) kann der Bilirubinverlauf nicht als Erfolgsparameter herangezogen werden. Inwieweit der Verlauf nach einem oder 3 Monaten eine Unterteilung in Responder und Nonresponder erlaubt, bzw. dieser dann als Entscheidungshilfe für eine weitere PDT herangezogen werden kann, bleibt einer prospektiven Evaluation vorbehalten.

#### **4.3.2 Nebenwirkungen, Komplikationen: Cholangitisrate**

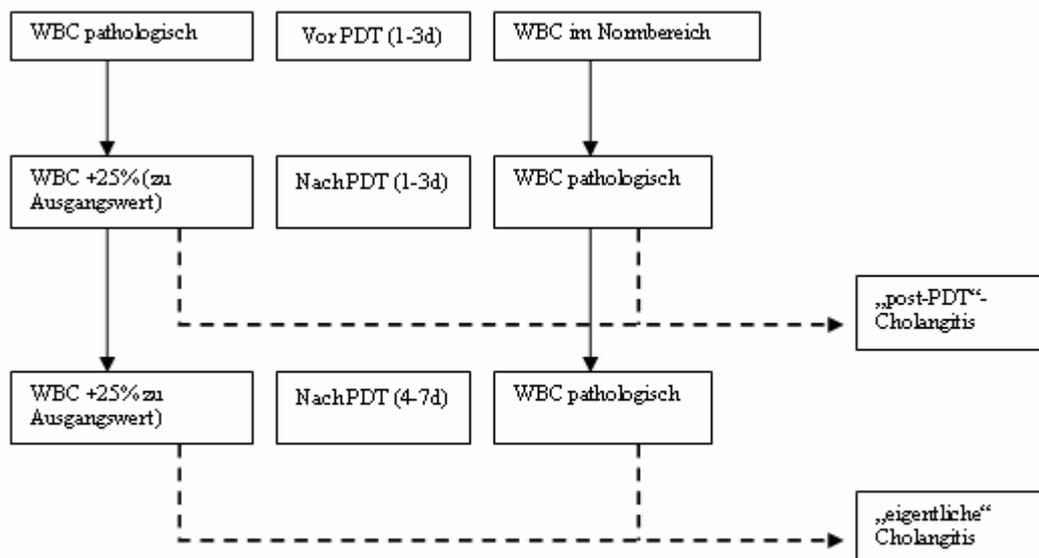
In aktuellen Studien zu Therapien des Cholangiokarzinoms wird die Cholangitis als häufige Komplikation der Erkrankung genannt, jedoch in den meisten Fällen nicht einheitlich definiert, sondern nur als klinisches Bild beschrieben. Es finden sich also nur absolute Angaben ohne jede weitere Differenzierung oder Definition der Cholangitis. Eine Einteilung in Schweregrade wurde bei Wiedmann et al. [169] vorgenommen. Es wurde zwischen milder (Grad 1), empyematöser und einer Cholangitis mit septischem Schock unterschieden (Grad 2/3). Eine Ausnahme stellt die Studie Dumoulin et al. [181] dar, die eine Cholangitis wie folgt definiert: Vorliegen von Fieber von 38,5 °C, einer Leukozytenzahl >11g/L sowie vierfach erhöhtem CRP.

Bei der Auswertung der Cholangitisrate nach PDT müssen in dieser Studie mehrere Aspekte berücksichtigt werden. Die Patienten dieser Analyse sind retrospektiv über einen Zeitraum von 10 Jahren beobachtet worden und die postinterventionelle Betreuung der Patienten fand durch eine wechselnde Zahl von Ärzten statt, was eine uneinheitliche Dokumentation zur Folge hatte. Die ggf. postinterventionelle Schmerztherapie lässt in der retrospektiven Auswertung eine Bewertung der Körpertemperatur als Bestandteil der Cholangitsdiagnose nicht zu. Darüber hinaus kann diese als kurzfristige Interventionsfolge gesehen werden. Retrospektiv kann als einziger verlässlicher Parameter für die Cholangitisrate deshalb nur der Leukozytenverlauf herangezogen werden. Das CRP ist als in der Bestimmung relativ teurer Parameter nicht

durchgängig bestimmt worden, was der klinischen Anforderung in jedem Fall genügt. Nahezu alle Patienten erhielten eine prophylaktische Antibiose mit Ciprofloxacin (2 x 250 mg/d über 14 Tage), um das Risiko einer Cholangitis und Sepsis zu minimieren.

Das Modell dieser vorliegenden Arbeit zur Auswertung der Cholangitisrate ist auf praktischen Erwägungen aufgebaut (Abbildung: 24) und basiert auf den protokollierten Leukozytenwerten. Nach diesem Modell zeigten 17 von 34 Patienten (50%) mit physiologischen Ausgangswerten kurzfristig pathologische Werte nach Therapie. Bei pathologischen Ausgangswerten (13 Patienten) sind weitere 25 prozentige Anstiege bei 5 Patienten (38%) sichtbar gewesen. Diese beiden Veränderungen sind nach diesem Auswertungsmodell als „post-PDT“-Cholangitis klassifiziert worden (akute kurzfristige Entzündungsreaktion nach Therapie). 22 von 47 ausgewerteten Datensätzen (46,81%) zeigten diese Charakteristik.

Ein prolongierter pathologischer Verlauf war bei 9 Patienten (19,15%) zu beobachten, was als „eigentliche“ Cholangitis typisiert wurde (prolongierter pathologischer Parameter bei physiologischem Ausgangswert oder 25 prozentiger Anstieg nach 4-7d).



**Abbildung 24: Algorithmus der Cholangitis-Klassifikation**

Die Studie stellt einen kurzfristigen Verlauf (1 - 7 Tage nach PDT) dar und gibt nur Hinweise zur Cholangitis als kurzfristige Nebenwirkung nach Therapie an. Es können keine Aussagen über längerfristige Entwicklungen der Cholangitisrate oder der Entstehung nach >7 Tagen nach PDT getroffen werden. Die deutliche Abnahme der Cholangitisrate der Patientengruppe „post-PDT“-

Cholangitis zur Gruppe „eigentliche“ Cholangitis ist mit einem signifikanten kurzfristigen Anstieg der Leukozyten mit anschließendem signifikantem Abfall zu erklären ( $p < 0.05$  Wilcoxon/McNemar). Diese Studie zeigt, dass eine vorübergehende Entzündungsreaktion (1 - 3 Tage nach PDT) durch die Therapie hervorgerufen wird, jedoch auch schnell wieder abklingt (4-7 Tage nach PDT). Deshalb ist die Unterscheidung in zwei Cholangitisgruppen gerechtfertigt und ein prolongierter pathologischer Verlauf der Leukozyten als „eigentliche“ Cholangitis zu werten, da der späte/konstante Parameteranstieg unabhängig von der zeitlich begrenzten Entzündungsreaktion zu interpretieren ist. Eine Cholangitisrate von 19,15% entspricht den publizierten Daten zur PDT bei CCC mit Werten zwischen 8 – 56,5% (Tabelle 9).

Die zwei prospektiven kontrollierten Studien zeigen auch hier unterschiedliche Ergebnisse. Bei Zoepf et al. [171] trat eine Cholangitis in der PDT-Gruppe bei 4 von 16 Patienten (25%) nach Therapie auf gegenüber nur einem Patienten in der Kontrollgruppe ohne PDT (jedoch nicht signifikant:  $p = 0,166$ ). Eine antibiotische Prophylaxe ist bei den ersten 8 Patienten zur PDT mit Ceftriaxon über 3 Tage erfolgt. Aus dieser Gruppe entwickelten 4 Patienten eine Cholangitis (50%). Als Folge wurde die Antibiose auf 14 Tage erweitert mit dem Ergebnis einer Cholangitisrate von 0% bei der chronologisch späteren Gruppe. In der zweiten kontrollierten Studie mit regelrechter zweiwöchiger antibiotischer Prophylaxe wurde eine Cholangitisrate von 15% für die PDT-Gruppe im Vergleich zur alleinigen Stentgruppe mit 37% festgestellt [172]. In beiden prospektiven Studien zeigt sich, dass eine prophylaktische Antibiose über 14 Tage einen klaren klinischen Nutzen bringt.

Berr et al. [177] berichten über eine akute Phase Reaktion 1 - 3 Tage nach PDT mit Leukozytose, einen Anstieg des CRP, sowie eine Erhöhung der Transaminasen. Diese Veränderungen waren Folge der PDT und vollständig reversibel. Unsere Ergebnisse stützen diese Aussage mit kurzfristigen signifikanten Anstiegen der Leukozyten und Transaminasen (jedoch keine direkte Korrelation) und einer Normalisierung der Leukozyten im Verlauf der Tage 4-7. Als gravierende Komplikation wird die Infektion mit Enterokokken, E.coli und Pseudomonas aeruginosa beschrieben mit einer Cholangitisrate von 35% nach einem Zeitraum von mindestens einem Monat nach Therapie (follow-up: 1, 3, 6 etc. Monate nach PDT). Die Hälfte dieser Patienten entwickelte eine chronische Cholangitis. Eine Cholangitis innerhalb einer Woche nach PDT wird in zwei Studien aus den USA beschrieben. 2 von 6 und 2 von 8 Patienten entwickelten eine Cholangitis, die als Folge der PDT beschrieben wurde und mit anschließender Antibiose erfolgreich behandelt werden konnte. Eine dritte Studie aus den USA von Prasad et al. [170] mit einer höheren Fallzahl aber den gleichen Fasern wie die vorigen Studien, zeigte eine Cholangitis bei einem Patienten als Folge der Intervention und einem weiteren Patienten im Verlauf nach

drei Monaten. Die niedrige Rate ist mit der antibiotischen Prophylaxe (Fluorchinolon über eine Woche) zu erklären.

Bei Betrachtung der Ergebnisse dieser vorliegenden Arbeit und der Analyse weiterer Studien scheint eine antibiotische Prophylaxe sehr sinnvoll zu sein mit signifikant niedrigeren Infektions-/Cholangitisraten und sollte deshalb allen Patienten zur PDT standardmäßig verabreicht werden. Eine „post-PDT“-Cholangitis, die eine kurzfristige reversible akute Phase Reaktion nach Intervention ist, muss jedoch ganz klar von der „eigentlichen“ Cholangitis abgegrenzt werden. Bei Auftreten der Symptome dieser Komplikation nach einem Zeitraum von >1 Monat sollte dies als Tumorprogression und nicht als Nebenwirkung der PDT angesehen werden. Studien, die einen genauen chronologischen Verlauf aufzeigen, fehlen bislang, wären aber wünschenswert, um diesen Sachverhalt genauer zu untersuchen.

Studien zur alleinigen Stenttherapie geben kurzfristige Cholangitisraten von 10% - 27% an [143, 186, 188], umfassen jedoch einen Zeitraum bis einschließlich 30 Tage nach Intervention. Die Unterteilung in frühe und späte Komplikationen nach therapeutischer Intervention wurde größtenteils als der Zeitraum innerhalb von 30 Tagen und als die Zeit nach 30 Tagen definiert. Cholangitisraten im weiteren Verlauf (>30d nach Stenteinlage) werden mit 16% - 78% [135, 140, 145, 188] angegeben. Die große Varianz dieser Daten ist mit einem unterschiedlich langen „follow-up“ der Patienten zu erklären. Es ist sicherlich davon auszugehen, dass eine Cholangitis mehrere Monate nach Stenteinlage auf die Progression des Tumors, Einwachsen in die Stents mit Okklusion etc. zurückzuführen ist. Die Definition der Cholangitis wird in der Literatur unterschiedlich angegeben oder nicht näher erläutert und weiterhin zeitlich verschieden ausgewertet. Ein direkter Vergleich der Stenttherapien mit den Ergebnissen dieser Studie ist nicht möglich. Es ist jedoch eine Tendenz zu erkennen, dass die PDT keine relevante Erhöhung der Cholangitis kurzfristig nach sich zieht, da eine Rate von 19,15% innerhalb der Cholangitisraten <30 Tage nach Stenteinlage (10 – 27% [143, 186, 188]) liegt.

## 5. Zusammenfassung

Cholangiokarzinome werden in der Regel in einem so fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung diagnostiziert, dass die Patienten in den wenigsten Fällen einer kurativen chirurgischen Therapie zugeführt werden können. Sowohl palliative Therapien mit Endoprothesen als auch zusätzlichen Chemo- und Bestrahlungstherapien zeigen nur unbefriedigende Ergebnisse mit kurzen Überlebenszeiten.

Diese retrospektive Arbeit über einen Beobachtungszeitraum von 10 Jahren bestätigt die guten Ergebnisse vorheriger Studien zur PDT und zeigt eine stabile Überlebenszeitverlängerung der Patienten unabhängig von Untersucher, Fasern und Begleittherapien. Die mediane Überlebenszeit bei 63 Patienten mit inoperablen Klatskin-Tumoren (94% Bismuth-Typ-IV) betrug 493 Tage bei einer 30-Tagesmortalität von 0% und einer 1-Jahresüberlebensrate von >60%.

Eine adjuvante Chemotherapie zur PDT zeigte keine signifikante Verlängerung der Überlebenszeit. Aus den vorgelegten Ergebnissen dieser Arbeit lässt sich ableiten, dass eine zusätzliche Chemotherapie gegenwärtig keine Vorteile bietet. Aufgrund der kleinen Fallzahl sind aber weitere Studien nötig, um diesen Sachverhalt weiter zu untersuchen.

Nach erfolgter PDT kam es bei 46,81% der Patienten zu einer typischen reversiblen Frühreaktion nach 1-3 Tagen mit signifikanten Anstiegen der Leukozyten und Transaminasen. Prolongierte pathologische Laborparameter (4 - 7 Tage) im Sinne einer Cholangitis traten jedoch nur bei 19,15% der Patienten auf. Die Ergebnisse zeigen, dass die PDT keine erhöhte Cholangitisrate zur Folge hat und bei konsequenter prophylaktischer Antibiose minimiert werden kann.

Signifikante Änderungen des pathologisch erhöhten Bilirubinwertes konnten in dieser Arbeit als Parameter für das Ansprechen der PDT im kurzfristigen Verlauf (1 - 7 Tage) nicht bestätigt werden. Nach aktueller Studienlage kann aber mit einer gewissen Latenz mit einem günstigen Verlauf des Bilirubinwertes gerechnet werden.

Die photodynamische Therapie stellt eine minimal-invasive Therapie mit einer geringen Komplikationsrate dar. Die Ergebnisse dieser Arbeit über einen Zeitraum von 10 Jahren zeigen die Routinetauglichkeit dieser Therapieform in der Behandlung des inoperablen Cholangiokarzinoms. Aufgrund der eindeutigen Überlegenheit der PDT mit signifikant längeren Überlebenszeiten gegenüber anderen palliativen Therapieformen sollte diese als Goldstandard in der palliativen Therapie des inoperablen Klatskin-Tumors definiert werden.

## 6. Verzeichnis der Abkürzungen

5-ALA:	δ-Aminolävulinsäure
5-FU	5-Fluoruracil
AJCC	American Joint Committee on Cancer
ALT	Alanin-Amino-Transferase (GPT)
AP	Alkalische Phosphatase
AST	Aspartat-Amino-Transferase (GOT)
B. I-IV	Cholangiokarzinom: Bismuth-Corlette-Typ I-IV
Bili	Bilirubin
BPD-MA	Benzoporphyrinderivat-Monosäure
CA	Karzinom
CC	Cholangiozelluläres Karzinom
CCC	Klatskin-Karzinom
CEA	Carcinoembryonales Antigen
CR	complete response – komplette Remissionsrate
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
DIA	Digital Imaging Analysis
EBRT	External Beam Irradiation – externe Strahlentherapie
ECC	Extrahepatisches Cholangiozelluläres Karzinom
ERCP	Endoskopische retrograde Cholangiopankreatographie
ES	Endoskopische Sphinkterektomie
EUS	Endoskopische Ultraschalldiagnostik
FDG-PET	18-Fluordesoxyglucose-PET
FISH	Fluoreszenz-in-situ-Hybridisation
Gy	Gray: Einheit Strahlendosis
HBV	Hepatitis B Virus
HCV	Hepatitis C Virus
HpD	Hämatoporphyrinderivat
ICC	Intrahepatisches Cholangiozelluläres Karzinom
IL	Interleukin
ILBT	Intraluminale Brachytherapie
iNOS	Induzierbare Stickstoffmonoxid Synthase
JÜR	x-Jahresüberlebensrate
LTx	Lebertransplantation
LV	Leukovorin-2
med	Median
mittl	Mittel
MRCP	Magnetresonanz-Cholangiopankreatographie
MRT	Magnetresonanztomographie
MS	Metallstent
m-THPC	m-Tetrahydroxyphenylchlorin

N	Anzahl
NO	Stickstoffmonoxid
ns	nicht signifikant
OP-Mort	peri-/postoperative Mortalität
PD	Photodetektion
PDT	Photodynamische Therapie
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PP-IX	Protoporphyrin-IX
PR	partial response – partielle Remissionsrate
PS	Photosensitizer
PS (Stent)	plastic stent, Kunststoffstent
PSC	Primäre Sklerosierende Cholangitis
PTBD	Perkutane biliäre Drainage
PTCP	Perkutane transhepatische Cholangiopankreatographie
PUVA	Psoralen-Ultraviolett-A-Bestrahlungstherapie
RR	Remissionsrate
SEER	Surveillance Epidemiology and End Results
SPECT	Single-Photon-Emissions-Computertomographie
TNM	Tumour, node, metastasis
UFT	Uracil+Tegafur
UICC	Union internationale contre le cancer
ÜLZ	Überlebenszeit
ÜR	Überleben
US	Ultraschalldiagnostik, Sonographie
WBC	White Blood Cells – Leukozyten
x-JÜR	x-Jahresüberlebensrate
γ-GT	Gamma-Glutamyl-Transferase (GGT)

## 7. Literaturverzeichnis

1. Klatskin G., *Adenocarcinoma of the Hepatic Duct at Its Bifurcation within the Porta Hepatis. an Unusual Tumor with Distinctive Clinical and Pathological Features.* Am J Med, 1965. **38**: p. 241-56.
2. Vauthey J.N. and Blumgart L.H., *Recent advances in the management of cholangiocarcinomas.* Semin Liver Dis, 1994. **14**(2): p. 109-14.
3. Nakeeb A., Pitt H.A., Sohn T.A., et al., *Cholangiocarcinoma. A spectrum of intrahepatic, perihilar, and distal tumors.* Ann Surg, 1996. **224**(4): p. 463-73; discussion 473-5.
4. Shaib Y. and El-Serag H.B., *The epidemiology of cholangiocarcinoma.* Semin Liver Dis, 2004. **24**(2): p. 115-25.
5. Strom B.L., Hibberd P.L., Soper K.A., et al., *International variations in epidemiology of cancers of the extrahepatic biliary tract.* Cancer Res, 1985. **45**(10): p. 5165-8.
6. Jemal A., Murray T., Samuels A., et al., *Cancer statistics, 2003.* CA Cancer J Clin, 2003. **53**(1): p. 5-26.
7. Carriaga M.T. and Henson D.E., *Liver, gallbladder, extrahepatic bile ducts, and pancreas.* Cancer, 1995. **75**(1 Suppl): p. 171-90.
8. Patel T., *Increasing incidence and mortality of primary intrahepatic cholangiocarcinoma in the United States.* Hepatology, 2001. **33**(6): p. 1353-7.
9. Khan S.A., Taylor-Robinson S.D., Toledano M.B., et al., *Changing international trends in mortality rates for liver, biliary and pancreatic tumours.* J Hepatol, 2002. **37**(6): p. 806-13.
10. Broome U., Olsson R., Loof L., et al., *Natural history and prognostic factors in 305 Swedish patients with primary sclerosing cholangitis.* Gut, 1996. **38**(4): p. 610-5.
11. Kornfeld D., Ekblom A., and Ihre T., *Survival and risk of cholangiocarcinoma in patients with primary sclerosing cholangitis. A population-based study.* Scand J Gastroenterol, 1997. **32**(10): p. 1042-5.
12. Aadland E., Schrupf E., Fausa O., et al., *Primary sclerosing cholangitis: a long-term follow-up study.* Scand J Gastroenterol, 1987. **22**(6): p. 655-64.
13. Bergquist A., Glaumann H., Persson B., et al., *Risk factors and clinical presentation of hepatobiliary carcinoma in patients with primary sclerosing cholangitis: a case-control study.* Hepatology, 1998. **27**(2): p. 311-6.
14. Chalasani N., Baluyut A., Ismail A., et al., *Cholangiocarcinoma in patients with primary sclerosing cholangitis: a multicenter case-control study.* Hepatology, 2000. **31**(1): p. 7-11.
15. Abdel-Rahim A.Y., *Parasitic infections and hepatic neoplasia.* Dig Dis, 2001. **19**(4): p. 288-91.
16. Watanapa P., *Cholangiocarcinoma in patients with opisthorchiasis.* Br J Surg, 1996. **83**(8): p. 1062-64.
17. *Cancer incidence in five continents. Volume VII.* IARC Sci Publ, 1997(143): p. i-xxxiv, 1-1240.
18. Parkin D.M., Srivatanakul P., Khlat M., et al., *Liver cancer in Thailand. I. A case-control study of cholangiocarcinoma.* Int J Cancer, 1991. **48**(3): p. 323-8.
19. Thamavit W., Bhamarapavati N., Sahaphong S., et al., *Effects of dimethylnitrosamine on induction of cholangiocarcinoma in Opisthorchis viverrini-infected Syrian golden hamsters.* Cancer Res, 1978. **38**(12): p. 4634-9.
20. Chijiwa K. and Koga A., *Surgical management and long-term follow-up of patients with choledochal cysts.* Am J Surg, 1993. **165**(2): p. 238-42.

21. Chapman R.W., *Risk factors for biliary tract carcinogenesis*. Ann Oncol, 1999. **10 Suppl 4**: p. 308-11.
22. Lipsett P.A., Pitt H.A., Colombani P.M., et al., *Choledochal cyst disease. A changing pattern of presentation*. Ann Surg, 1994. **220**(5): p. 644-52.
23. Scott J., Shousha S., Thomas H.C., et al., *Bile duct carcinoma: a late complication of congenital hepatic fibrosis. Case report and review of literature*. Am J Gastroenterol, 1980. **73**(2): p. 113-9.
24. Seefeld U., Jaeger M., Akovbiantz A., et al., [*Congenital cystic dilatation of the intrahepatic bile ducts. Caroli's disease and its complications*]. Schweiz Med Wochenschr, 1979. **109**(20): p. 758-62.
25. Tocchi A., Mazzone G., Liotta G., et al., *Late development of bile duct cancer in patients who had biliary-enteric drainage for benign disease: a follow-up study of more than 1,000 patients*. Ann Surg, 2001. **234**(2): p. 210-4.
26. Kubo S., Kinoshita H., Hirohashi K., et al., *Hepatolithiasis associated with cholangiocarcinoma*. World J Surg, 1995. **19**(4): p. 637-41.
27. Chen M.F., *Peripheral cholangiocarcinoma (cholangiocellular carcinoma): clinical features, diagnosis and treatment*. J Gastroenterol Hepatol, 1999. **14**(12): p. 1144-9.
28. Okuda K., Kubo Y., Okazaki N., et al., *Clinical aspects of intrahepatic bile duct carcinoma including hilar carcinoma: a study of 57 autopsy-proven cases*. Cancer, 1977. **39**(1): p. 232-46.
29. Okuda K., Nakanuma Y., and Miyazaki M., *Cholangiocarcinoma: recent progress. Part I: epidemiology and etiology*. J Gastroenterol Hepatol, 2002. **17**(10): p. 1049-55.
30. Tabata M. and Nakayama F., *Bacteria and gallstones. Etiological significance*. Dig Dis Sci, 1981. **26**(3): p. 218-24.
31. Sorensen H.T., Friis S., Olsen J.H., et al., *Risk of liver and other types of cancer in patients with cirrhosis: a nationwide cohort study in Denmark*. Hepatology, 1998. **28**(4): p. 921-5.
32. Shin H.R., Lee C.U., Park H.J., et al., *Hepatitis B and C virus, Clonorchis sinensis for the risk of liver cancer: a case-control study in Pusan, Korea*. Int J Epidemiol, 1996. **25**(5): p. 933-40.
33. Donato F., Gelatti U., Tagger A., et al., *Intrahepatic cholangiocarcinoma and hepatitis C and B virus infection, alcohol intake, and hepatolithiasis: a case-control study in Italy*. Cancer Causes Control, 2001. **12**(10): p. 959-64.
34. Berthiaume E.P. and Wands J., *The molecular pathogenesis of cholangiocarcinoma*. Semin Liver Dis, 2004. **24**(2): p. 127-37.
35. Gores G.J., *Cholangiocarcinoma: current concepts and insights*. Hepatology, 2003. **37**(5): p. 961-9.
36. Nehls O., Gregor M., and Klump B., *Serum and bile markers for cholangiocarcinoma*. Semin Liver Dis, 2004. **24**(2): p. 139-54.
37. Kang Y.K., Kim W.H., Lee H.W., et al., *Mutation of p53 and K-ras, and loss of heterozygosity of APC in intrahepatic cholangiocarcinoma*. Lab Invest, 1999. **79**(4): p. 477-83.
38. Tannapfel A., Benicke M., Katalinic A., et al., *Frequency of p16(INK4A) alterations and K-ras mutations in intrahepatic cholangiocarcinoma of the liver*. Gut, 2000. **47**(5): p. 721-7.
39. Suto T., Habano W., Sugai T., et al., *Aberrations of the K-ras, p53, and APC genes in extrahepatic bile duct cancer*. J Surg Oncol, 2000. **73**(3): p. 158-63.
40. Isa T., Tomita S., Nakachi A., et al., *Analysis of microsatellite instability, K-ras gene mutation and p53 protein overexpression in intrahepatic cholangiocarcinoma*. Hepatogastroenterology, 2002. **49**(45): p. 604-8.

41. Aishima S.I., Taguchi K.I., Sugimachi K., et al., *c-erbB-2 and c-Met expression relates to cholangiocarcinogenesis and progression of intrahepatic cholangiocarcinoma*. *Histopathology*, 2002. **40**(3): p. 269-78.
42. Okaro A.C., Deery A.R., Hutchins R.R., et al., *The expression of antiapoptotic proteins Bcl-2, Bcl-X(L), and Mcl-1 in benign, dysplastic, and malignant biliary epithelium*. *J Clin Pathol*, 2001. **54**(12): p. 927-32.
43. Taniai M., Higuchi H., Burgart L.J., et al., *p16INK4a promoter mutations are frequent in primary sclerosing cholangitis (PSC) and PSC-associated cholangiocarcinoma*. *Gastroenterology*, 2002. **123**(4): p. 1090-8.
44. de Groen P.C., Gores G.J., LaRusso N.F., et al., *Biliary tract cancers*. *N Engl J Med*, 1999. **341**(18): p. 1368-78.
45. Henson D.E., Albores-Saavedra J., and Corle D., *Carcinoma of the extrahepatic bile ducts. Histologic types, stage of disease, grade, and survival rates*. *Cancer*, 1992. **70**(6): p. 1498-501.
46. Kimura W., Nagai H., Atomi Y., et al., *Clinicopathological characteristics of hepatic hilar bile duct carcinoma*. *Hepatogastroenterology*, 1993. **40**(1): p. 21-7.
47. Jonas S., Steinmuller T., and Neuhaus P., *[Surgical therapy of liver hilus tumors]*. *Chirurg*, 2001. **72**(7): p. 775-83.
48. Bhuiya M.R., Nimura Y., Kamiya J., et al., *Clinicopathologic studies on perineural invasion of bile duct carcinoma*. *Ann Surg*, 1992. **215**(4): p. 344-9.
49. Wiedmann M., Schoppmeyer K., Witzigmann H., et al., *[Current diagnostics and therapy for carcinomas of the biliary tree and gallbladder]*. *Z Gastroenterol*, 2005. **43**(3): p. 305-15.
50. Patel T., *Cholangiocarcinoma*. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*, 2006. **3**(1): p. 33-42.
51. Patel A.H., Harnois D.M., Klee G.G., et al., *The utility of CA 19-9 in the diagnoses of cholangiocarcinoma in patients without primary sclerosing cholangitis*. *Am J Gastroenterol*, 2000. **95**(1): p. 204-7.
52. Siqueira E., Schoen R.E., Silverman W., et al., *Detecting cholangiocarcinoma in patients with primary sclerosing cholangitis*. *Gastrointest Endosc*, 2002. **56**(1): p. 40-7.
53. Bauditz J., Schade T., and Wermke W., *[Sonographic diagnosis of hilar cholangiocarcinomas by the use of contrast agents]*. *Ultraschall Med*, 2007. **28**(2): p. 161-7.
54. Fulcher A.S. and Turner M.A., *MR cholangiopancreatography*. *Radiol Clin North Am*, 2002. **40**(6): p. 1363-76.
55. Lopera J.E., Soto J.A., and Munera F., *Malignant hilar and perihilar biliary obstruction: use of MR cholangiography to define the extent of biliary ductal involvement and plan percutaneous interventions*. *Radiology*, 2001. **220**(1): p. 90-6.
56. Yeh T.S., Jan Y.Y., Tseng J.H., et al., *Malignant perihilar biliary obstruction: magnetic resonance cholangiopancreatographic findings*. *Am J Gastroenterol*, 2000. **95**(2): p. 432-40.
57. Adamek H.E., Albert J., Weitz M., et al., *A prospective evaluation of magnetic resonance cholangiopancreatography in patients with suspected bile duct obstruction*. *Gut*, 1998. **43**(5): p. 680-3.
58. Manfredi R., Barbaro B., Masselli G., et al., *Magnetic resonance imaging of cholangiocarcinoma*. *Semin Liver Dis*, 2004. **24**(2): p. 155-64.
59. Vilgrain V., Van Beers B.E., Flejou J.F., et al., *Intrahepatic cholangiocarcinoma: MRI and pathologic correlation in 14 patients*. *J Comput Assist Tomogr*, 1997. **21**(1): p. 59-65.

60. Zhang Y., Uchida M., Abe T., et al., *Intrahepatic peripheral cholangiocarcinoma: comparison of dynamic CT and dynamic MRI*. J Comput Assist Tomogr, 1999. **23**(5): p. 670-7.
61. Khan S.A., Davidson B.R., Goldin R., et al., *Guidelines for the diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma: consensus document*. Gut, 2002. **51 Suppl 6**: p. VI1-9.
62. Mansfield J.C., Griffin S.M., Wadehra V., et al., *A prospective evaluation of cytology from biliary strictures*. Gut, 1997. **40**(5): p. 671-7.
63. Sugiyama M., Atomi Y., Wada N., et al., *Endoscopic transpapillary bile duct biopsy without sphincterotomy for diagnosing biliary strictures: a prospective comparative study with bile and brush cytology*. Am J Gastroenterol, 1996. **91**(3): p. 465-7.
64. Baron T.H., Harewood G.C., Rumalla A., et al., *A prospective comparison of digital image analysis and routine cytology for the identification of malignancy in biliary tract strictures*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2004. **2**(3): p. 214-9.
65. Kipp B.R., Stadheim L.M., Halling S.A., et al., *A comparison of routine cytology and fluorescence in situ hybridization for the detection of malignant bile duct strictures*. Am J Gastroenterol, 2004. **99**(9): p. 1675-81.
66. Gores G.J., *Early detection and treatment of cholangiocarcinoma*. Liver Transpl, 2000. **6**(6 Suppl 2): p. S30-4.
67. Fritscher-Ravens A., Broering D.C., Knoefel W.T., et al., *EUS-guided fine-needle aspiration of suspected hilar cholangiocarcinoma in potentially operable patients with negative brush cytology*. Am J Gastroenterol, 2004. **99**(1): p. 45-51.
68. Kato T., Tsukamoto E., Kuge Y., et al., *Clinical role of (18)F-FDG PET for initial staging of patients with extrahepatic bile duct cancer*. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2002. **29**(8): p. 1047-54.
69. Bismuth H., Nakache R., and Diamond T., *Management strategies in resection for hilar cholangiocarcinoma*. Ann Surg, 1992. **215**(1): p. 31-8.
70. Blumgart L.H. and Benjamin I.S., *Liver resection for bile duct cancer*. Surg Clin North Am, 1989. **69**(2): p. 323-37.
71. Neuhaus P., Jonas S., Settmacher U., et al., *Surgical management of proximal bile duct cancer: extended right lobe resection increases resectability and radicality*. Langenbecks Arch Surg, 2003. **388**(3): p. 194-200.
72. Jarnagin W.R., Fong Y., DeMatteo R.P., et al., *Staging, resectability, and outcome in 225 patients with hilar cholangiocarcinoma*. Ann Surg, 2001. **234**(4): p. 507-17; discussion 517-9.
73. Hemming A.W., Reed A.I., Fujita S., et al., *Surgical management of hilar cholangiocarcinoma*. Ann Surg, 2005. **241**(5): p. 693-9; discussion 699-702.
74. Capussotti L., Muratore A., Polastri R., et al., *Liver resection for hilar cholangiocarcinoma: in-hospital mortality and longterm survival*. J Am Coll Surg, 2002. **195**(5): p. 641-7.
75. Miyazaki M., Ito H., Nakagawa K., et al., *Aggressive surgical approaches to hilar cholangiocarcinoma: hepatic or local resection?* Surgery, 1998. **123**(2): p. 131-6.
76. Nimura Y., Kamiya J., Kondo S., et al., *Aggressive preoperative management and extended surgery for hilar cholangiocarcinoma: Nagoya experience*. J Hepatobiliary Pancreat Surg, 2000. **7**(2): p. 155-62.
77. Otto G., Thies J., Hoppe-Lotichius M., et al., *[Hilar cholangiocarcinoma -- results of en bloc resection of tumor and liver]*. Chirurg, 2004. **75**(1): p. 59-65.
78. Mittal B., Deutsch M., and Iwatsuki S., *Primary cancers of extrahepatic biliary passages*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1985. **11**(4): p. 849-54.
79. Neuhaus P., Jonas S., Bechstein W.O., et al., *Extended resections for hilar cholangiocarcinoma*. Ann Surg, 1999. **230**(6): p. 808-18; discussion 819.

80. Kawarada Y., Isaji S., Taoka H., et al., *S4a + S5 with caudate lobe (S1) resection using the Taj Mahal liver parenchymal resection for carcinoma of the biliary tract*. J Gastrointest Surg, 1999. **3**(4): p. 369-73.
81. Iwasaki Y., Okamura T., Ozaki A., et al., *Surgical treatment for carcinoma at the confluence of the major hepatic ducts*. Surg Gynecol Obstet, 1986. **162**(5): p. 457-64.
82. Mizumoto R., Kawarada Y., and Suzuki H., *Surgical treatment of hilar carcinoma of the bile duct*. Surg Gynecol Obstet, 1986. **162**(2): p. 153-8.
83. Madoff D.C., Hicks M.E., Abdalla E.K., et al., *Portal vein embolization with polyvinyl alcohol particles and coils in preparation for major liver resection for hepatobiliary malignancy: safety and effectiveness--study in 26 patients*. Radiology, 2003. **227**(1): p. 251-60.
84. Abdalla E.K., Hicks M.E., and Vauthey J.N., *Portal vein embolization: rationale, technique and future prospects*. Br J Surg, 2001. **88**(2): p. 165-75.
85. Kitagawa Y., Nagino M., Kamiya J., et al., *Lymph node metastasis from hilar cholangiocarcinoma: audit of 110 patients who underwent regional and paraaortic node dissection*. Ann Surg, 2001. **233**(3): p. 385-92.
86. Blom D. and Schwartz S.I., *Surgical treatment and outcomes in carcinoma of the extrahepatic bile ducts: the University of Rochester experience*. Arch Surg, 2001. **136**(2): p. 209-15.
87. Lillemoe K.D. and Cameron J.L., *Surgery for hilar cholangiocarcinoma: the Johns Hopkins approach*. J Hepatobiliary Pancreat Surg, 2000. **7**(2): p. 115-21.
88. Saldinger P.F. and Blumgart L.H., *Resection of hilar cholangiocarcinoma--a European and United States experience*. J Hepatobiliary Pancreat Surg, 2000. **7**(2): p. 111-4.
89. Kawasaki S., Imamura H., Kobayashi A., et al., *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): p. 84-92.
90. Launois B., Reding R., Lebeau G., et al., *Surgery for hilar cholangiocarcinoma: French experience in a collective survey of 552 extrahepatic bile duct cancers*. J Hepatobiliary Pancreat Surg, 2000. **7**(2): p. 128-34.
91. Silva M.A., Tekin K., Aytekin F., et al., *Surgery for hilar cholangiocarcinoma; a 10 year experience of a tertiary referral centre in the UK*. Eur J Surg Oncol, 2005. **31**(5): p. 533-9.
92. Klempnauer J., Ridder G.J., von Wasielewski R., et al., *Resectional surgery of hilar cholangiocarcinoma: a multivariate analysis of prognostic factors*. J Clin Oncol, 1997. **15**(3): p. 947-54.
93. Heimbach J.K., Haddock M.G., Alberts S.R., et al., *Transplantation for hilar cholangiocarcinoma*. Liver Transpl, 2004. **10**(10 Suppl 2): p. S65-8.
94. Pichlmayr R., Weimann A., Klempnauer J., et al., *Surgical treatment in proximal bile duct cancer. A single-center experience*. Ann Surg, 1996. **224**(5): p. 628-38.
95. Pichlmayr R., Weimann A., Oldhafer K.J., et al., *Role of liver transplantation in the treatment of unresectable liver cancer*. World J Surg, 1995. **19**(6): p. 807-13.
96. Iwatsuki S., Todo S., Marsh J.W., et al., *Treatment of hilar cholangiocarcinoma (Klatskin tumors) with hepatic resection or transplantation*. J Am Coll Surg, 1998. **187**(4): p. 358-64.
97. Curley S.A., Levin B, Rich T.A., *Management of specific malignancies: liver and bile ducts*. In: Abeloff M.D., Armitage J.O., Lichter A.S., Niederhuber J.E. (eds). Clinical Oncology. Churchill Livingstone, New York, 1984: p. 1305.
98. Yokoyama I., Todo S., Iwatsuki S., et al., *Liver transplantation in the treatment of primary liver cancer*. Hepatogastroenterology, 1990. **37**(2): p. 188-93.

99. Shimoda M., Farmer D.G., Colquhoun S.D., et al., *Liver transplantation for cholangiocellular carcinoma: analysis of a single-center experience and review of the literature*. Liver Transpl, 2001. **7**(12): p. 1023-33.
100. Jonas S., Kling N., Guckelberger O., et al., *Orthotopic liver transplantation after extended bile duct resection as treatment of hilar cholangiocarcinoma. First long-terms results*. Transpl Int, 1998. **11 Suppl 1**: p. S206-8.
101. Burke E.C., Jarnagin W.R., Hochwald S.N., et al., *Hilar Cholangiocarcinoma: patterns of spread, the importance of hepatic resection for curative operation, and a presurgical clinical staging system*. Ann Surg, 1998. **228**(3): p. 385-94.
102. Lee S.G., Lee Y.J., Park K.M., et al., *One hundred and eleven liver resections for hilar bile duct cancer*. J Hepatobiliary Pancreat Surg, 2000. **7**(2): p. 135-41.
103. Kosuge T., Yamamoto J., Shimada K., et al., *Improved surgical results for hilar cholangiocarcinoma with procedures including major hepatic resection*. Ann Surg, 1999. **230**(5): p. 663-71.
104. Nagino M., Nimura Y., Kamiya J., et al., *Segmental liver resections for hilar cholangiocarcinoma*. Hepatogastroenterology, 1998. **45**(19): p. 7-13.
105. O'Grady J.G., Polson R.J., Rolles K., et al., *Liver transplantation for malignant disease. Results in 93 consecutive patients*. Ann Surg, 1988. **207**(4): p. 373-9.
106. Glimelius B., Hoffman K., Sjoden P.O., et al., *Chemotherapy improves survival and quality of life in advanced pancreatic and biliary cancer*. Ann Oncol, 1996. **7**(6): p. 593-600.
107. Park K.H., Choi I.K., Kim S.J., et al., *The efficacy of epirubicin, cisplatin, uracil/tegafur, and leucovorin in patients with advanced biliary tract carcinoma*. Cancer, 2005. **103**(11): p. 2338-43.
108. Park J.S., Oh S.Y., Kim S.H., et al., *Single-agent gemcitabine in the treatment of advanced biliary tract cancers: a phase II study*. Jpn J Clin Oncol, 2005. **35**(2): p. 68-73.
109. Penz M., Kornek G.V., Raderer M., et al., *Phase II trial of two-weekly gemcitabine in patients with advanced biliary tract cancer*. Ann Oncol, 2001. **12**(2): p. 183-6.
110. Ducreux M., Van Cutsem E., Van Laethem J.L., et al., *A randomised phase II trial of weekly high-dose 5-fluorouracil with and without folinic acid and cisplatin in patients with advanced biliary tract carcinoma: results of the 40955 EORTC trial*. Eur J Cancer, 2005. **41**(3): p. 398-403.
111. Abou-Alfa G.K., Rowinsky E.K., Patt Y.Z., et al., *A Phase II study of intravenous exatecan administered daily for 5 days, every 3 weeks to patients with biliary tract cancers*. Am J Clin Oncol, 2005. **28**(4): p. 334-9.
112. Sanz-Altamira P.M., O'Reilly E., Stuart K.E., et al., *A phase II trial of irinotecan (CPT-11) for unresectable biliary tree carcinoma*. Ann Oncol, 2001. **12**(4): p. 501-4.
113. Raderer M., Hejna M.H., Valencak J.B., et al., *Two consecutive phase II studies of 5-fluorouracil/leucovorin/mitomycin C and of gemcitabine in patients with advanced biliary cancer*. Oncology, 1999. **56**(3): p. 177-80.
114. Andre T., Tournigand C., Rosmorduc O., et al., *Gemcitabine combined with oxaliplatin (GEMOX) in advanced biliary tract adenocarcinoma: a GERCOR study*. Ann Oncol, 2004. **15**(9): p. 1339-43.
115. Patt Y.Z., Hassan M.M., Lozano R.D., et al., *Phase II trial of cisplatin, interferon alpha-2b, doxorubicin, and 5-fluorouracil for biliary tract cancer*. Clin Cancer Res, 2001. **7**(11): p. 3375-80.
116. Cantore M., Mambrini A., Fiorentini G., et al., *Phase II study of hepatic intraarterial epirubicin and cisplatin, with systemic 5-fluorouracil in patients with unresectable biliary tract tumors*. Cancer, 2005. **103**(7): p. 1402-7.

117. Choi C.W., Choi I.K., Seo J.H., et al., *Effects of 5-fluorouracil and leucovorin in the treatment of pancreatic-biliary tract adenocarcinomas*. *Am J Clin Oncol*, 2000. **23**(4): p. 425-8.
118. Alberts S.R., Al-Khatib H., Mahoney M.R., et al., *Gemcitabine, 5-fluorouracil, and leucovorin in advanced biliary tract and gallbladder carcinoma: a North Central Cancer Treatment Group phase II trial*. *Cancer*, 2005. **103**(1): p. 111-8.
119. Klebl F., Endlicher E., and Kullmann F., [*Palliative therapy in cholangio- and gallbladder carcinoma*]. *Z Gastroenterol*, 2006. **44**(7): p. 587-98.
120. Gebbia V., Giuliani F., Maiello E., et al., *Treatment of inoperable and/or metastatic biliary tree carcinomas with single-agent gemcitabine or in combination with levofolinic acid and infusional fluorouracil: results of a multicenter phase II study*. *J Clin Oncol*, 2001. **19**(20): p. 4089-91.
121. Okusaka T., Ishii H., Funakoshi A., et al., *Phase II study of single-agent gemcitabine in patients with advanced biliary tract cancer*. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2006. **57**(5): p. 647-53.
122. Knox J.J., Hedley D., Oza A., et al., *Combining gemcitabine and capecitabine in patients with advanced biliary cancer: a phase II trial*. *J Clin Oncol*, 2005. **23**(10): p. 2332-8.
123. Kuhn R., Hribaschek A., Eichelmann K., et al., *Outpatient therapy with gemcitabine and docetaxel for gallbladder, biliary, and cholangio-carcinomas*. *Invest New Drugs*, 2002. **20**(3): p. 351-6.
124. Thongprasert S., Napapan S., Charoentum C., et al., *Phase II study of gemcitabine and cisplatin as first-line chemotherapy in inoperable biliary tract carcinoma*. *Ann Oncol*, 2005. **16**(2): p. 279-81.
125. Taieb J., Mitry E., Boige V., et al., *Optimization of 5-fluorouracil (5-FU)/cisplatin combination chemotherapy with a new schedule of leucovorin, 5-FU and cisplatin (LV5FU2-P regimen) in patients with biliary tract carcinoma*. *Ann Oncol*, 2002. **13**(8): p. 1192-6.
126. Bruha R., Petrtyl J., Kubecova M., et al., *Intraluminal brachytherapy and selfexpandable stents in nonresectable biliary malignancies--the question of long-term palliation*. *Hepatogastroenterology*, 2001. **48**(39): p. 631-7.
127. Bowling T.E., Galbraith S.M., Hatfield A.R., et al., *A retrospective comparison of endoscopic stenting alone with stenting and radiotherapy in non-resectable cholangiocarcinoma*. *Gut*, 1996. **39**(6): p. 852-5.
128. Shin H.S., Seong J., Kim W.C., et al., *Combination of external beam irradiation and high-dose-rate intraluminal brachytherapy for inoperable carcinoma of the extrahepatic bile ducts*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2003. **57**(1): p. 105-12.
129. Milella M., Salvetti M., Cerrotta A., et al., *Interventional radiology and radiotherapy for inoperable cholangiocarcinoma of the extrahepatic bile ducts*. *Tumori*, 1998. **84**(4): p. 467-71.
130. Kamada T., Saitou H., Takamura A., et al., *The role of radiotherapy in the management of extrahepatic bile duct cancer: an analysis of 145 consecutive patients treated with intraluminal and/or external beam radiotherapy*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1996. **34**(4): p. 767-74.
131. Kocak Z., Ozkan H., Adli M., et al., *Intraluminal brachytherapy with metallic stenting in the palliative treatment of malignant obstruction of the bile duct*. *Radiat Med*, 2005. **23**(3): p. 200-7.
132. Takamura A., Saito H., Kamada T., et al., *Intraluminal low-dose-rate <sup>192</sup>Ir brachytherapy combined with external beam radiotherapy and biliary stenting for unresectable extrahepatic bile duct carcinoma*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2003. **57**(5): p. 1357-65.

133. Alfke H., Alfke B., Froelich J.J., et al., *[Treatment of malignant biliary occlusion by means of transhepatic percutaneous biliary drainage with insertion of metal stents-- results of an 8-year follow-up and analysis of the prognostic parameters]*. *Rofo*, 2003. **175**(8): p. 1125-9.
134. Prat F., Chapat O., Ducot B., et al., *A randomized trial of endoscopic drainage methods for inoperable malignant strictures of the common bile duct*. *Gastrointest Endosc*, 1998. **47**(1): p. 1-7.
135. Katsinelos P., Paikos D., Kountouras J., et al., *Tannenbaum and metal stents in the palliative treatment of malignant distal bile duct obstruction: a comparative study of patency and cost effectiveness*. *Surg Endosc*, 2006. **20**(10): p. 1587-93.
136. Kaassis M., Boyer J., Dumas R., et al., *Plastic or metal stents for malignant stricture of the common bile duct? Results of a randomized prospective study*. *Gastrointest Endosc*, 2003. **57**(2): p. 178-82.
137. Abu-Hamda E.M. and Baron T.H., *Endoscopic management of cholangiocarcinoma*. *Semin Liver Dis*, 2004. **24**(2): p. 165-75.
138. Dowsett J.F., Vaira D., Hatfield A.R., et al., *Endoscopic biliary therapy using the combined percutaneous and endoscopic technique*. *Gastroenterology*, 1989. **96**(4): p. 1180-6.
139. Chang W.H., Kortan P., and Haber G.B., *Outcome in patients with bifurcation tumors who undergo unilateral versus bilateral hepatic duct drainage*. *Gastrointest Endosc*, 1998. **47**(5): p. 354-62.
140. Inal M., Akgul E., Aksungur E., et al., *Percutaneous placement of biliary metallic stents in patients with malignant hilar obstruction: unilobar versus bilobar drainage*. *J Vasc Interv Radiol*, 2003. **14**(11): p. 1409-16.
141. Isayama H., Komatsu Y., Tsujino T., et al., *A prospective randomised study of "covered" versus "uncovered" diamond stents for the management of distal malignant biliary obstruction*. *Gut*, 2004. **53**(5): p. 729-34.
142. Cheng J.L., Bruno M.J., Bergman J.J., et al., *Endoscopic palliation of patients with biliary obstruction caused by nonresectable hilar cholangiocarcinoma: efficacy of self-expandable metallic Wallstents*. *Gastrointest Endosc*, 2002. **56**(1): p. 33-9.
143. Liu C.L., Lo C.M., Lai E.C., et al., *Endoscopic retrograde cholangiopancreatography and endoscopic endoprosthesis insertion in patients with Klatskin tumors*. *Arch Surg*, 1998. **133**(3): p. 293-6.
144. Peters R.A., Williams S.G., Lombard M., et al., *The management of high-grade hilar strictures by endoscopic insertion of self-expanding metal endoprostheses*. *Endoscopy*, 1997. **29**(1): p. 10-6.
145. Giorgio P.D. and Luca L.D., *Comparison of treatment outcomes between biliary plastic stent placements with and without endoscopic sphincterotomy for inoperable malignant common bile duct obstruction*. *World J Gastroenterol*, 2004. **10**(8): p. 1212-4.
146. Raab O., *Über die Wirkung fluoreszierender Stoffe auf Infusorien*. *Z Biol*, 1900. **39**: p. 524-546.
147. Von Tappeiner H., *Über die Wirkung fluoreszierender Stoffe auf Infusorien nach Versuchen von O. Raab*. *Muench Med Wochenschr*, 1900. **47**: p. 5.
148. Von Tappeiner H., Jesionek A., *Therapeutische Versuche mit fluoreszierenden Stoffen*. *Muench Med Wochenschr*, 1903. **47**: p. 2042-2044.
149. Hausmann W., *Die sensibilisierende Wirkung des Hematoporphyrins*. *Biochem Z*, 1911. **30**: p. 276-316.
150. Scherer H., *Chemisch-physiologische Untersuchungen*. *Ann Chem Pharm*, 1841. **40**: p. 1.

151. Meyer-Betz F., *Untersuchungen über die biologische (photodynamische) Wirkung des Hematoporphyrins und anderer Derivate des Blut- und Gallenfarbstoffs*. Dtsch Arch Klin Med, 1913. **112**: p. 476-503.
152. Schwartz S.K., Absolon, K., Vermund, H., *Some relationships of porphyrins, x-rays and tumours*. Univ Minn Med Bull, 1955. **82**: p. 508-516.
153. Lipson R.L. and Baldes E.J., *The photodynamic properties of a particular hematoporphyrin derivative*. Arch Dermatol, 1960. **82**: p. 508-16.
154. Diamond I., Granelli S.G., McDonagh A.F., et al., *Photodynamic therapy of malignant tumours*. Lancet, 1972. **2**(7788): p. 1175-7.
155. Dougherty T.J., Grindey G.B., Fiel R., et al., *Photoradiation therapy. II. Cure of animal tumors with hematoporphyrin and light*. J Natl Cancer Inst, 1975. **55**(1): p. 115-21.
156. Kelly J.F. and Snell M.E., *Hematoporphyrin derivative: a possible aid in the diagnosis and therapy of carcinoma of the bladder*. J Urol, 1976. **115**(2): p. 150-1.
157. Dougherty T.J., Kaufman J.E., Goldfarb A., et al., *Photoradiation therapy for the treatment of malignant tumors*. Cancer Res, 1978. **38**(8): p. 2628-35.
158. Foote C.S., *Definition of type I and type II photosensitized oxidation*. Photochem Photobiol, 1991. **54**(5): p. 659.
159. Nyman E.S. and Hynninen P.H., *Research advances in the use of tetrapyrrolic photosensitizers for photodynamic therapy*. J Photochem Photobiol B, 2004. **73**(1-2): p. 1-28.
160. Hirth A., Michelsen U., Wöhrle D., *Photodynamische Tumorthherapie*. Chem unserer Zeit, 1999. **33**: p. 84-94.
161. Oleinick N.L., Morris R.L., and Belichenko I., *The role of apoptosis in response to photodynamic therapy: what, where, why, and how*. Photochem Photobiol Sci, 2002. **1**(1): p. 1-21.
162. Fingar V.H., Siegel K.A., Wieman T.J., et al., *The effects of thromboxane inhibitors on the microvascular and tumor response to photodynamic therapy*. Photochem Photobiol, 1993. **58**(3): p. 393-9.
163. Korbelik M., Kroszl G., Kroszl J., et al., *The role of host lymphoid populations in the response of mouse EMT6 tumor to photodynamic therapy*. Cancer Res, 1996. **56**(24): p. 5647-52.
164. Gollnick S.O., Vaughan L., and Henderson B.W., *Generation of effective antitumor vaccines using photodynamic therapy*. Cancer Res, 2002. **62**(6): p. 1604-8.
165. Berg K., Selbo P.K., Weyergang A., et al., *Porphyrin-related photosensitizers for cancer imaging and therapeutic applications*. J Microsc, 2005. **218**(Pt 2): p. 133-47.
166. Peng Q., Berg K., Moan J., et al., *5-Aminolevulinic acid-based photodynamic therapy: principles and experimental research*. Photochem Photobiol, 1997. **65**(2): p. 235-51.
167. Kennedy J.C., Marcus S.L., and Pottier R.H., *Photodynamic therapy (PDT) and photodiagnosis (PD) using endogenous photosensitization induced by 5-aminolevulinic acid (ALA): mechanisms and clinical results*. J Clin Laser Med Surg, 1996. **14**(5): p. 289-304.
168. McCaughan J.S., Jr., Mertens B.F., Cho C., et al., *Photodynamic therapy to treat tumors of the extrahepatic biliary ducts. A case report*. Arch Surg, 1991. **126**(1): p. 111-3.
169. Wiedmann M., Berr F., Schiefke I., et al., *Photodynamic therapy in patients with non-resectable hilar cholangiocarcinoma: 5-year follow-up of a prospective phase II study*. Gastrointest Endosc, 2004. **60**(1): p. 68-75.
170. Prasad G.A., Wang K.K., Baron T.H., et al., *Factors associated with increased survival after photodynamic therapy for cholangiocarcinoma*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2007. **5**(6): p. 743-8.

171. Zoepf T., Jakobs R., Arnold J.C., et al., *Palliation of nonresectable bile duct cancer: improved survival after photodynamic therapy*. Am J Gastroenterol, 2005. **100**(11): p. 2426-30.
172. Ortner M.E., Caca K., Berr F., et al., *Successful photodynamic therapy for nonresectable cholangiocarcinoma: a randomized prospective study*. Gastroenterology, 2003. **125**(5): p. 1355-63.
173. Zoepf T., Jakobs R., Arnold J.C., et al., *Photodynamic therapy for palliation of nonresectable bile duct cancer--preliminary results with a new diode laser system*. Am J Gastroenterol, 2001. **96**(7): p. 2093-7.
174. Zoepf T., Jakobs R., Rosenbaum A., et al., *Photodynamic therapy with 5-aminolevulinic acid is not effective in bile duct cancer*. Gastrointest Endosc, 2001. **54**(6): p. 763-6.
175. Harewood G.C., Baron T.H., Rumalla A., et al., *Pilot study to assess patient outcomes following endoscopic application of photodynamic therapy for advanced cholangiocarcinoma*. J Gastroenterol Hepatol, 2005. **20**(3): p. 415-20.
176. Shim C.S., Cheon Y.K., Cha S.W., et al., *Prospective study of the effectiveness of percutaneous transhepatic photodynamic therapy for advanced bile duct cancer and the role of intraductal ultrasonography in response assessment*. Endoscopy, 2005. **37**(5): p. 425-33.
177. Berr F., Wiedmann M., Tannapfel A., et al., *Photodynamic therapy for advanced bile duct cancer: evidence for improved palliation and extended survival*. Hepatology, 2000. **31**(2): p. 291-8.
178. Rumalla A., Baron T.H., Wang K.K., et al., *Endoscopic application of photodynamic therapy for cholangiocarcinoma*. Gastrointest Endosc, 2001. **53**(4): p. 500-4.
179. Witzigmann H., Berr F., Ringel U., et al., *Surgical and palliative management and outcome in 184 patients with hilar cholangiocarcinoma: palliative photodynamic therapy plus stenting is comparable to r1/r2 resection*. Ann Surg, 2006. **244**(2): p. 230-9.
180. Ortner M.A., Liebetruth J., Schreiber S., et al., *Photodynamic therapy of nonresectable cholangiocarcinoma*. Gastroenterology, 1998. **114**(3): p. 536-42.
181. Dumoulin F.L., Gerhardt T., Fuchs S., et al., *Phase II study of photodynamic therapy and metal stent as palliative treatment for nonresectable hilar cholangiocarcinoma*. Gastrointest Endosc, 2003. **57**(7): p. 860-7.
182. Berr F., *Photodynamic therapy for cholangiocarcinoma*. Semin Liver Dis, 2004. **24**(2): p. 177-87.
183. Kahaleh M., Mishra R., Shami V.M., et al., *Unresectable cholangiocarcinoma: comparison of survival in biliary stenting alone versus stenting with photodynamic therapy*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2008. **6**(3): p. 290-7.
184. Muller D., Wiedmann M., Kluge R., et al., *[Is 18F-FDG-PET suitable for therapy monitoring after palliative photodynamic therapy of non-resectable hilar cholangiocarcinoma?]*. Z Gastroenterol, 2005. **43**(5): p. 439-43.
185. Pahernik S.A., Dellian M., Berr F., et al., *Distribution and pharmacokinetics of Photofrin in human bile duct cancer*. J Photochem Photobiol B, 1998. **47**(1): p. 58-62.
186. Polydorou A.A., Cairns S.R., Dowsett J.F., et al., *Palliation of proximal malignant biliary obstruction by endoscopic endoprosthesis insertion*. Gut, 1991. **32**(6): p. 685-9.
187. Ortner M.A. and Dorta G., *Technology insight: Photodynamic therapy for cholangiocarcinoma*. Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol, 2006. **3**(8): p. 459-67.
188. Ducreux M., Liguory C., Lefebvre J.F., et al., *Management of malignant hilar biliary obstruction by endoscopy. Results and prognostic factors*. Dig Dis Sci, 1992. **37**(5): p. 778-83.

189. Born P., Rosch T., Bruhl K., et al., *Long-term outcome in patients with advanced hilar bile duct tumors undergoing palliative endoscopic or percutaneous drainage. Z Gastroenterol*, 2000. **38**(6): p. 483-9.

## 8. Verzeichnis der Abbildungen und Tabellen

Abbildung 1	Einteilung der Klatskin-Tumoren nach Bismuth-Corlette-Klassifikation
Abbildung 2	Absorptionsspektrum der Porphyrinmoleküle und Gewebeeindringtiefe des applizierten Lichts
Abbildung 3	Auswertung PDT bei malignen Gallenwegsstenosen mit zusätzlicher Plausibilitätsprüfung bei ÜLZ >1000d
Abbildung 4	Revision der Datensätze bei Bismuth Typ I-III hinsichtlich Inoperabilität
Abbildung 5	Prinzip der Durchführung einer PDT bei Klatskin-Tumor
Abbildung 6	Überlebensfunktion PDT (N=63) nach Kaplan-Meier – 1.PDT
Abbildung 7	Überlebenszeit: früh (1996 - 2000) vs. spät (2000 - 2006)
Abbildung 8	Überlebenszeit: Diagnosestellung mit Histologie + Bildgebung vs. Bildgebung alleine
Abbildung 9	Überlebenszeit: Bilirubin im Normbereich vs. pathologisch vor PDT
Abbildung 10	Überlebenszeit: Bilirubin >50% erhöht zum oberen Referenzbereich vs. ≤50% vor PDT
Abbildung 11	Überlebenszeit: ALT im Normbereich vs. pathologisch vor PDT
Abbildung 12	Überlebenszeit: ALT >50% erhöht zum Referenzbereich vs. ≤50% vor PDT
Abbildung 13	Überlebenszeit: WBC im Normbereich vs. pathologisch vor PDT
Abbildung 14	Überlebenszeit: WBC + ALT pathologisch nach PDT vs. Laborwerte im Referenzbereich
Abbildung 15	Balkendiagramm/Fehlerbalken: Mittelwert und 95% Konfidenzintervall der Absolutwerte Bilirubin vor/nach PDT
Abbildung 16	Boxplot: Median und 25. bzw. 75. Perzentil Bilirubin vor/nach PDT
Abbildung 17	Fehlerbalken: Mittelwert und 95% Konfidenzintervall der Absolutwerte Bilirubin vor/nach PDT: 1 - 3d, 4 - 7d
Abbildung 18	Liniendiagramm: individuelle Verlaufswerte Bilirubin vor/nach PDT: 1 - 3d, 4 - 7d
Abbildung 19	Boxplots Leukozyten vor/nach PDT
Abbildung 20	Boxplots ALT vor/nach PDT
Abbildung 21	Streudiagramm Korrelation ALT - WBC <3d
Abbildung 22	Streudiagramm Korrelation ALT - WBC >3d

Abbildung 23	Überlebensfunktion PDT nach Kaplan-Meier: PDT (N=49) vs. PDT + adjuvante Chemotherapie (N=14) – 1.PDT
Abbildung 24	Algorithmus der Cholangitis-Klassifikation
Tabelle 1	UICC - Klassifikation der extrahepatischen Gallengangskarzinome nach TNM- System (AJCC 2002)
Tabelle 2	Chirurgische Therapie bei CCC
Tabelle 3	Lebertransplantation bei CCC
Tabelle 4	Systemische Chemotherapie: Monotherapien
Tabelle 5	Systemische Chemotherapie: Kombinationstherapien
Tabelle 6	Strahlentherapien mit Stents
Tabelle 7	Palliative Therapie mit Stents
Tabelle 8	Photosensitizer und Anwendungsgebiete
Tabelle 9	Photodynamische Therapie bei CCC
Tabelle 10	Adjuvante Chemotherapie zur PDT bei Klatskin-Tumor im Patientenkollektiv
Tabelle 11	Referenzwerte Institut für Laboratoriumsmedizin und Pathobiochemie Charité Universitätsmedizin Berlin
Tabelle 12	Alters- und Geschlechtsverteilung
Tabelle 13	Verteilung nach Bismuth-Corlette-Klassifikation
Tabelle 14	Anzahl photodynamischer Therapien im Verlauf der Erkrankung
Tabelle 15	Zeitspannen zwischen Diagnose und zwischen Therapien
Tabelle 16	Anzahl der photodynamischen Therapien nach Jahr
Tabelle 17	Überlebenszeit nach Kaplan-Meier – 1.PDT
Tabelle 18	Überlebensraten
Tabelle 19	Überlebenszeit nach Kaplan-Meier - Subgruppen
Tabelle 20	Absolutwerte Bilirubin vor/nach PDT
Tabelle 21	Bilirubin vor/nach PDT
Tabelle 22	Chi-Quadrat-Test nach McNemar: Bilirubin
Tabelle 23	Bilirubin vor/nach PDT: 1 - 3d, 4 - 7d
Tabelle 24	Leukozyten vor/nach PDT: absolute Änderungen (2 Kontrollwerte)
Tabelle 25	Leukozyten vor/nach PDT: Abweichungen zur Norm (2 Kontrollwerte)
Tabelle 26	Chi-Quadrat-Test nach McNemar: Leukozyten 1. Kontrollwert ( $\leq 3d$ )
Tabelle 27	Chi-Quadrat-Test nach McNemar: Leukozyten 2. Kontrollwert ( $> 3d$ )

- Tabelle 28 Chi-Quadrat-Test nach McNemar: Vergleich der Kontrollwerte
- Tabelle 29 Chi-Quadrat-Test nach McNemar: ALT
- Tabelle 30 Laborwerte PDT – Typisierung der Kreuztabellen / McNemar-Test
- Tabelle 31 Überlebenszeit nach Kaplan-Meier im Vergleich PDT vs. PDT + adjuvante  
Chemotherapie
- Tabelle 32 Überlebenstabelle PDT + Chemotherapie

## **9. Danksagung**

Mein besonderer Dank gilt Herr Prof. Dr. Lochs für seinen fachlichen Rat und die engagierte, hilfsbereite Unterstützung.

Ganz besonders möchte ich mich bei Herrn OA Dr. Schachschal für die intensive, umfassende Betreuung der Arbeit bedanken.

Des Weiteren gilt mein Dank den Mitarbeitern des Instituts für Biometrie und klinische Epidemiologie der Charité für die ausführliche und äußerst wertvolle statistische Beratung.

Ferner danke ich meiner Familie für den Rückhalt und die Unterstützung während der Arbeit.

## **10. Lebenslauf**

Mein Lebenslauf wird aus Datenschutzgründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht mit veröffentlicht.

## **11. Erklärung**

„Ich, Marek Christoph Mazan, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema: „Die photodynamische Therapie bei Cholangiokarzinom“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Datum

Unterschrift