

4 DISKUSSION

4.1 CCC

4.1.1 Patienten und Methoden

4.1.1.1 Patienten

In der Literaturübersicht Tabelle 4.1 zeigt sich deutlich, dass Studien über periphere CCC mit einer vergleichbaren Fallzahl (n) bisher sehr selten durchgeführt worden sind. Dabei fällt, wie auch bei anderen Tumoren des hepatobiliären Traktes auf, dass viele der Veröffentlichungen aus dem ostasiatischen Raum stammen. Das Geschlechterverhältnis *männlich zu weiblich* variiert in den einzelnen Studien zum Teil ganz erheblich. Das deutliche Überwiegen des weiblichen Geschlechts in dieser Studie ist dabei untypisch, findet sich aber eher bei Studien aus westlichen Ländern. Mit einem mittleren Patientenalter von 58,5 Jahren, wie mit einer Altersspanne von 37-79 Jahren, befindet sich diese Studie im mittleren Bereich der Vergleichsstudien.

Autor	Jahr	Land	n	m:w	Alter (von-bis)
Chen	1999	Taiwan	48	-	56 (31-79)
Cherqui	1995	Frankreich	14	-	52 (34-66)
Chou	1995	Taiwan	19	1,1:1	56 (30-70)
Chu	1999	Hongkong	80	1,5:1	62 (16-88)
Hanazaki	2002	Japan	20	1,2:1	62 (48-79)
Harrison	1998	USA	32	0,5:1	69 (49-82)
Hirohashi	2002	Japan	35	-	60 (42-79)
Isaji	1999	Japan	36	0,7:1	62
Kawarada	2002	Japan	37	0,7:1	63 (37-80)
Kim	1999	Korea	28	1,5:1	58 (40-77)
Lieser	1998	USA	61	0,7:1	57 (31-82)
Ohtsuka	2002	Japan	62	1,5:1	64 (30-81)
Puhalla	2005	BRD	31	0,9:1	62
Roayaie	1998	USA	16	-	62
Suzuki	2002	Japan	19	1,7:1	-
Uenishi	2001	Japan	35	2,2 :1	61 (35-83)
Uttravichien	1999	Thailand	116	1,4:1	53 (33-78)
Valverde	1999	Frankreich	30	0,6:1	57 (32-74)
Weber	2001	USA	33	1,3:1	61 (27-80)
Yamamoto	2001	Japan	123	1,6:1	62
diese Studie	2005	BRD	84	0,6:1	58,5 (37-79)

Tab. 4.1: Literaturübersicht: Verteilung von Alter und Geschlecht

Die relative Verteilung der in Tabelle 2.2 (Kap. 2.2.2) dargestellten Symptome entspricht der anderer Autoren, die Anzahl der Symptome ist aber insgesamt geringer. *Chu et al. (1997)* beispielsweise geben als Hauptsymptom mit 83% der Patienten Oberbauchbeschwerden an, gefolgt von Gewichtsverlust bei 55%. *Thuluvath et al. (1997)* halten dagegen den Ikterus mit über 90% für das Leitsymptom. In unserer Studie wurde bei 25 Patienten (29,7%) kein einziges Symptom dokumentiert. Auch wenn andere Autoren, wie *Kawarada et al. (2002)* über 27% asymptomatische Patienten berichten, so erscheint ein derart großer Anteil von Zufallsbefunden unwahrscheinlich und muss in erster Linie auf Dokumentationsmängel zurückgeführt werden. Einigkeit besteht allerdings darüber, dass die Symptomatik spät einsetzt und meist nur geringfügig und unspezifisch ist [Kinoshita et al. 2001, Ohashi et al. 1994].

4.1.1.2 Methodik

In der Chirurgie ist es im Gegensatz zu anderen Fachrichtungen der Medizin häufig schwieriger randomisierte Studien durchzuführen. Dies liegt besonders an schwer randomisierbaren individuellen Faktoren auf Seiten des Operateurs und bei der Patientenauswahl, sowie an ethischen Gründen. Auch wenn bei einer retrospektiven Studie unter anderem der Nachteil gegeben ist, dass aufgrund der Patientenselektion keine zufällige Stichprobe vorliegt [Hüsler und Zimmermann 2001], so ist diesen dennoch neben den generell als wünschenswert zu betrachtenden prospektiven Studien ein unverzichtbarer Stellenwert einzuräumen [Lorenz 1981]. Hier ist der Vergleich mit dem ‚natürlichen Verlauf‘ der Erkrankung, wie er in anderen Studien untersucht worden ist, sinnvoll.

Aufgrund der niedrigen Inzidenzen der untersuchten Erkrankungen sind bei allen Studien, die zum Vergleich herangezogen wurden, die Fallzahlen verhältnismäßig gering, so dass verallgemeinernde Aussagen nur eingeschränkt möglich sind.

4.1.2 Ergebnisse

4.1.2.1 Natürlicher Verlauf

Um den Nutzen von therapeutischen Maßnahmen evaluieren zu können ist es notwendig einen Überblick über den natürlichen Krankheitsverlauf ohne massive Intervention zu haben. In allen Studien zeigt sich eine deutliche, teils signifikante Verlängerung der Überlebenszeiten bei Leberteilresektion. Hierbei muss natürlich eingeräumt werden, dass in der Regel das fortgeschrittene Tumorstadium, oft auch mit Peritonealkarzinose, für die Irresektabilität verantwortlich war, Vergleiche also nur bedingt statthaft sind.

In einer Studie von *Kawarada et al. (2002)* wird gezeigt, dass die 1-jahres-Überlebensrate von 37 Patienten mit Leberteilresektion 54% und bei konservativer palliativer Therapie bei 15 Vergleichspatienten nur 20% betrug.

27,3% der 33 Patienten von *Lieser et al. (1998)* überlebten das erste Jahr nach Diagnosestellung ohne Operation und 6,8% auch das zweite.

Auch *Weber et al. (2001)* berichten von 33 operierten Patienten mit einem medianen Survival von 37,4 Monaten gegenüber nichtoperierten Patienten, die 11,6 Monate überlebten.

In einer Studie von *Roayaie et al. (1998)* beträgt das mediane Überleben nach Resektion 42,9 Monate und bei palliativer Therapie 6,7 Monate. Bei *Chu und Fan (1999)* sind es 16,4 Monate und 2,5 Monate.

Chou et al. (1997) berichten über ein Patientenkollektiv, bei dem die leberteilresezierten Patienten signifikant länger überlebten als palliativ drainierte Patienten und diese wiederum länger als lediglich biopsierte. Die mediane Überlebenszeit war bei Operation 8 Monate (Mittelwert 19 ± 4 Monate) gegenüber 4 (6 ± 2) Monaten bei Drainage und 2 (3 ± 1) Monaten bei Biopsie.

Auch *Suzuki et al. (2002)* sowie *Chen et al. (1999)* zeigen an vielen Patienten, dass Leberteilresektionen das Überleben der Patienten mit intrahepatischen CCC signifikant verlängern.

Isaji et al. (1999) empfehlen allerdings einschränkend wegen schlechter Prognose und Minderung der Lebensqualität Patienten im UICC-Stadium IVB besonders sorgfältig zu selektieren.

4.1.2.2 Komplikationen nach Leberteilresektion

In dieser Studie betrug die mittlere Operationsdauer 4,2 (2-7,2) Stunden und im Median wurde dabei kein Erythrozytenkonzentrat verwendet.

Valverde et al. (1999) benötigten durchschnittlich 5,9 (2-10) Stunden für die durchgeführten Leberteilresektionen. Bei *Cherqui et al. (1995)* dauerten die Operationen 4,9 (3-7) Stunden im Durchschnitt, dabei wurden im Median 3 EK's verbraucht.

Da die Dauer der Operationen von äußerst vielen Faktoren abhängt und zudem in den Veröffentlichungen nur selten genannt werden, lässt sich hierzu kaum eine vergleichende Aussage treffen.

Der prozentuale Anteil von Patienten mit postoperativen Komplikationen ist für verschiedene Studien in Tab. 4.2 dargestellt. Es fällt auf, dass die operationsbedingte Morbidität in unserer Klinik die zweithöchste unter allen ausgewählten Studien ist. Dies ist möglicherweise auf eine sehr genaue Dokumentation der Komplikationen zurückzuführen, bei der auch geringfügigere wie beispielsweise kleinere Gallelecks ebenso Eingang fanden, wie solche, die möglicherweise gar nicht im Zusammenhang mit der Operation standen. Hier seien beispielhaft Herzrhythmusstörungen, Angina pectoris oder Leukozytose bei vermutetem Harnwegsinfekt genannt.

Leberinsuffizienz, Pleuraergüsse oder Aszites traten bei 9 (10,7%) Patienten auf und sind Anzeichen für eine ausgedehnte Resektion von Leberparenchym im Bemühen um einen kurativen Therapieerfolg. So handelte es sich auch in 8 von 9 Fällen um ‚große‘ Leberteilresektionen. Weitere Ursachen können auch in einer Erhöhung des hepatischen Gefäßwiderstandes, Blutverlust und in ischämischen Leberschäden gesehen werden [Lippert 1999]. Letztere lassen sich durch ein intermittierendes Clamping beim Pringle-Manöver reduzieren [Elias et al. 1991].

Bei 7 Patienten (8,3%) traten Gallelecks auf, von denen 3 durch konservative Therapie zu beherrschen waren. Diese Komplikation gehört zu den häufigsten, vor

allem bei ‚großen‘ Leberteileresektionen, wie sie auch zum Beispiel von *Brancatisano et al. (1998)* an 14/200 Patienten (7%) und von *Koperna et al. (1998)* an 14/97 Patienten (14%) nach Leberteileresektionen aus unterschiedlichen Indikationen beobachtet wurde.

Auch im Bereich der perioperativen Letalität wurde bei uns mit 10,7% ein relativ hoher Wert beobachtet. Dafür kommen mehrere Ursachen in Betracht. Mit 90 Tagen ist die berücksichtigte postoperative Zeitspanne vergleichsweise groß, der Anteil an Patienten mit fortgeschrittenen Tumorstadien ist hoch, ebenso die Bereitschaft zur radikalen Resektion an unserer Klinik. Letztendlich können fünf perioperative Todesfälle dabei auf Leberinsuffizienz und drei auf Sepsis zurückgeführt werden. Erstere sind im Vergleich mit anderen Autoren häufig, während sonst septische Komplikationen mit Todesfolge als häufigste perioperative Todesursache gelten [Koperna et al. 1997, Chen et al. 1989]. Auffällig ist, dass 3 der 7 Patienten (42,9%) mit Leberzirrhose perioperativ verstarben, 2 davon mit Sepsis, und einer mit Leberinsuffizienz, was den Nutzen der operativen Therapie bei dieser Patientengruppe ganz erheblich in Frage stellt. Desweiteren verstarben 3 der 4 Patienten, bei denen eine zusätzliche Darmresektion vorgenommen worden war, so dass sich diese beiden Faktoren auch in der multivariaten Cox-Regression als die signifikanten Risikofaktoren für die perioperative Letalität erweisen.

Autor	Jahr	Patienten	Morbidität	Mortalität
Berdah	1996	31	19%	7%
Chen	1999	48	30,2%	3,7%
Cherqui	1995	14	28%	7%
Chu	1999	80	41,7%	16,7%
Hanazaki	2002	20	30%	0%
Harrison	1998	32	-	3%
Isaji	1999	36	22%	0%
Kawarada	2002	37	21,6%	0%
Kim	1999	28	-	7,1%
Lieser	1998	61	-	1,6%
Madariaga	1998	34	24%	6%
Ohtsuka	2003	64	50%	8%
Pichlmayr	1995	32	30%	6%
Puhalla	2005	31	-	6%
Roayaie	1998	16	12,5%	12,5%
Shimada	2001	49	20,4%	4,1%
Suzuki	2002	19	33%	9,5%
Uenishi	2001	35	37%	8,6%
Uttravichien	1999	116	20,7%	6,0%
Valverde	1999	30	36%	3%
Weber	2001	33	19%	3%
Diese Studie	2005	84	45,2%	10,7%

Tab. 4.2: Literaturübersicht: postoperative Komplikationen

4.1.2.3 Ergebnisse nach Leberteilresektion

Bei den verschiedenen Studien variieren die Überlebenszeiten der operierten Patienten mit Cholangiocarcinomen deutlich. Die Ursache hierfür könnte jedoch an vielfältigen Unterschieden bei der Patientenselektion und Therapie liegen. Außerdem sind es gerade Studien mit geringeren Patientenzahlen, die die besonders langen oder kurzen Überlebenszeiten zeigen. Die mediane Überlebenszeit variiert in den Vergleichsstudien von 9 bis 42,9 Monaten (Tab. 4.3). Das Ergebnis dieser Studie liegt dabei mit 18,5 Monaten im mittleren Bereich. Gleiches gilt für die Überlebensraten nach 1, 3 und 5 Jahren, die zum Vergleich dargestellt sind. Insgesamt wurde nach Ablauf von etwa 5 Jahren bei unserem Patientenkollektiv kein Todesfall mehr beobachtet. 22,4% der Patienten lebten zu diesem Zeitpunkt noch (vgl. Kap. 3.1.5; Abb. 3.16a).

Sowohl bei allen n=84 Patienten, wie auch bei den n=75 Patienten, die die perioperative Zeit überlebten, waren die prognostisch entscheidenden Parameter *UICC-Stadium*, *Lymphknotenstatus* sowie *Radikalität des Eingriffes*. In multivariater Analyse erwies sich allein das UICC-Stadium, in das der Lymphknotenstatus teilweise mit eingeht, als ausreichend um eine möglichst genaue Prognose zu stellen. Die Radikalität zeigte sich jedoch ebenfalls insbesondere in der letzteren Gruppe als signifikanter prognostischer Marker. Hier ist anzunehmen, dass die besseren Überlebenszeiten bei den niedrigen UICC-Stadien auch auf eine insgesamt höhere Rate an R0-Resektionen (Kap 3, Tab 3.6) zurückzuführen sind. Aus diesen Zahlen wird deutlich, dass R0-Resektionen immer angestrebt werden sollten.

Autor	Jahr	Dauer der Studie	n	medianes Überleben (Monate)	1-	3-	5-
					-jahres Überlebensrate		
Berdah	1996	'88-'95	31	15	67%	32%	32%
Chen	1999		48	21	27,2%	8,8%	7,8%
Cherqui	1995	'89-'93	14	14	58%	-	-
Chou	1995	'88-'93	19	9	49%	37%	-
Han	2001	'70-'99	20	-	55%	35%	20%
Hanazaki	2002	'84-'98	20	-	56%	49,5%	43,8%
Harrison	1998	'72-'95	32	-	78%	58%	42%
Hirohashi	2002	'83-'00	35	-	60,0%	27,7%	27,7%
Isaji	1999	'79-'98	36	-	44,4%	24,4%	24,4%
Jan	1996	'78-'92	41	12,0	-	-	26,8%
Kawarada	2002	'79-'01	37	13*	54,1%	34%	23,9%
Kim	1999	'90-'97	28	17	50,8%	22,1%	-
Lang	2005	'98-03	27	-	69%	55	-
Lieser	1998		61	-	53,7%	31,0%	22,1%
Madariaga	1998	'81-'94	34	24	67%	40%	35%
Pichlmayr	1995	'80-'93	32	12,8	56%	16%	13%
Puhalla	2005	'94-'02	31	23,2	76%*	50%*	31%
Roayaie	1998		16	42,9	87%	66%	44%
Schlinkert	1992	'65-'80	6	33,6	83%	30%	-
Shimada	2001	'85-'99	49	16*	61%	36%	28%
Suzuki	2002	'78-'98	19	18	63%	35%	28%
Uenishi	2001	'83-'99	35	14,3	58%	33%	33%
Uttravichien	1999	'92-'97	116	11,3	50%	16%	0%
Valverde	1999		30	28	86%	22%	-
Weber	2001	'92-'00	33	37,4	82%*	55%	-
Yamamoto	2001	'81-'99	123	-	-	28%	22%
Yamanaka	1996		23	-	41%	14%	14%
Diese Studie	2005	'87-'01	84	18,5	58,3%	31,9%	22,4%

Tab. 4.3: Literaturübersicht: Überleben nach Leberteilresektion (CCC)

4.1.2.4 Potentiell kurative Resektionen

Von besonderem Interesse ist das weitere Überleben von Patienten, bei denen potentiell kurative R0 Resektionen durchgeführt werden konnten. Dies war in dieser Studie bei 46 von 84 Patienten (54,8%) der Fall, wobei R0 als mikroskopisch tumorfreier Schnittrand [Yamamoto et al. 2001] definiert war.

Über die Definition einer kurativen Resektion besteht keine Einigkeit. Einen besonders weiten Abstand vom Resektionsrand fordern *Kim et al. (1999)* mit 10 mm, der in ihrer Studie auch bei 15 von 28 Patienten (54%) erreicht wurde. Die dabei erzielten Überlebensraten sind allerdings dennoch geringer als in dieser Studie. Für *Uenishi et al. (2001)* und *Valverde et al. (1999)* ist ein freier Resektionsrand Kennzeichen für eine kurative Resektion, jedoch wird jeweils noch eine Gruppe mit Sicherheitsabstand ≥ 5 mm gesondert betrachtet.

Im hier untersuchten Patientenkollektiv war der Tumor bei 18 radikal operierten Patienten weniger als 5mm vom Resektionsrand entfernt. Dreiundzwanzig Patienten konnten mit einem Sicherheitsabstand ≥ 5 mm operiert werden, davon 19 mit einem Sicherheitsabstand ≥ 10 mm, bei 5 Patienten war keine Angabe gemacht worden. Bei Einteilung in diese 3 Gruppen war kein signifikanter Unterschied ($p=0,6155$) in der postoperativen Überlebenszeit festzustellen.

Bei 27 Patienten in dieser Studie war der Schnittrand tumorinfiltriert, die Resektion wurde als R1 klassifiziert. Eine Erklärung der hierbei relativ hoch erscheinenden Überlebensraten, wie sie auch in anderen Studien beschrieben sind [Ohtsuka 2003], könnte in der regelhaften Verwendung von Elektrokautern zur Versorgung der Resektionsflächen sein, durch die auch kleinere Tumorzellverbände zerstört werden könnten.

Sind es in dieser Studie 54,8%, die potentiell kurativ operiert werden konnten, so sind es über den Gesamtdurchschnitt der Vergleichsstudien 40,6% (Tab.4.4). Dabei bleiben die erwähnten unterschiedlichen Definitionen unberücksichtigt. Diese Zahlen belegen, dass das intrahepatische CCC bei Diagnosestellung häufig bereits für eine radikale chirurgische Therapie zu weit fortgeschritten ist, sofern überhaupt noch operiert werden kann.

Autor	Jahr	n alle Pat.	n nur R0	medianes Survival R0 (Monate)	1-	3-	5-
					-jahres Überlebensrate nur R0		
Cherqui	1995	14	5	27	100%	-	-
Chou	1995	19	14	30	57%	43%	-
Chu	1999	80	48	16,4	60,3%	29,4%	22,0%
Kim	1999	28	15	24	66,6%	35,6%	-
Lang	2005	50	16	46	94%	82%	-
Lieser	1998	61	28	-	85%	60%	-
Ohtsuka	2002	62	-	-	62%	38%	23%
Pichlmayr	1995	32	19	18	83%	16,5%	-
Puhalla	2005	31	26	33,6	-	-	-
Shimada	2001	49	-	26	66%	52%	32%
Suzuki	2002	19	15	-	-	44%	36%
Uenishi	2001	35	11	-	92%	71%	71%
Yamamoto	2001	123	56	-	-	53%	55%
Diese Studie	2005	84	46	31,7	68,6%	49,9%	41,2%

Tab. 4.4: Literaturübersicht: Überleben nach R0-Resektion

4.1.2.5 Prognostische Faktoren bei radikal operierten Patienten

Bei der Analyse des Einflusses einzelner Faktoren auf die Überlebenszeit der radikal operierten Patienten zeigt sich, dass die Faktoren *UICC-Stadium*, *Lymphknotenstatus*, *Anzahl der Tumorknoten*, *Lymphangiosis carcinomatosa* und *Perineuralscheideninfiltration* die Überlebenszeit signifikant beeinflussen. Die einzelnen Parameter sind dabei nicht unabhängig voneinander, insbesondere fließen in das *UICC-Stadium* die *Anzahl der Tumorknoten* und der *Lymphknotenstatus* mit ein. Dies spiegelt sich in der multivariaten Analyse wider, diese beiden Faktoren erbringen neben dem *UICC-Stadium* keine Verbesserung der Prognosegenauigkeit.

Nicht enthalten im UICC-Stadium, sind *Lymphangiosis carcinomatosa* und *Perineuralscheideninfiltration*. Die multivariate Analyse zeigt hier, dass sich die Prognose des jeweiligen UICC-Stadiums bei Vorliegen von *Lymphangiosis carcinomatosa* signifikant verschlechtert.

In dieser Studie zeigte der histologische Differenzierungsgrad keinen signifikanten Effekt auf das Überleben, obwohl die Abbildung 3.6 eine deutliche Trennung der Überlebenskurven zeigt. Dies kann an der Fallzahl liegen, die für eine solche detaillierte statistische Auswertung zu gering sein kann.

Zu ähnlichen Ergebnissen gelangen auch andere Studien.

Puhalla et al (2005) identifizieren in univariater Analyse R0-Resektion, Breite des Resektionsrandes über 3mm, negativer Lymphknotenstatus und Solitär tumor als signifikante Indikatoren für eine bessere Prognose. Die Größe des Tumors hingegen wurde wie in der vorliegenden Studie als nicht signifikant für die Gesamtprognose ermittelt.

Chou et al (1995) stellen unter anderem bei Alter, Geschlecht, Tumorgöße keinen Einfluss auf die Prognose fest, während histologisch gut differenzierte Karzinome und Operationserfolge mit tumorfreiem Schnittrand die Prognose, wenn auch nicht signifikant, verbessern. Als signifikant prognoseverschlechternd wurde ein maligner Befall von Lymphknoten ermittelt.

R0-Resektion, niedriges UICC-Stadium, Tumormorphologie und tumorfreie Lymphknoten sind bei *Isa et al. (2001)* die signifikant prognoseverbessernden Faktoren.

In univariater Analyse ermittelten *Hanazaki et al. (2002)* die Faktoren ‚junges Alter‘, Gefäßinvasion, Lymphangiosis carcinomatosa und Lymphknotenbefall als prognostisch relevant bei ihrer Studie. In multivariater Analyse wurde festgestellt, dass der Lymphknotenbefall allein die gleiche prognostische Bedeutung besitzt, da er die Vorhersagekraft der anderen Parameter mit ausschöpft.

In der Studie von *Kawarada und Kamagiwa (2002)* werden nichtkurative Resektionen, weniger differenzierte Tumoren und Lymphknotenmetastasen als Risikofaktoren für ein schlechtes Outcome multivariat ermittelt.

Susumu (2003) ermittelt Tumorgöße, Anzahl der Tumorknoten, Lymphknotenstatus und Gefäßinvasion als statistisch signifikante Prognosefaktoren.

4.2 Gallenblasenkarzinome

4.2.1 Patienten

Die Fallzahlen, die in vergleichbaren retrospektiven Studien zur Evaluierung des Überlebens nach chirurgischer Intervention beim Gallenblasenkarzinom erreicht werden, sind meist gering (Tab. 4.5). Ausnahmen stellen hier die Untersuchung von *Cuberta et al. (1999)* mit 709 operierten Patienten an 73 internationalen, vornehmlich französischen Kliniken dar, sowie eine von *Ogura et al. (1991)* durchgeführte Untersuchung an 172 japanischen Kliniken mit insgesamt 1686 Patienten. Die größte Patientenzahl an einem einzelnen Zentrum mit n=258 im Laufe von 24 Jahren (1971-1995) wurde von *Yamamoto et al. (1999)* untersucht. Das Geschlechterverhältnis in der vorliegenden Studie ist mit einem deutlichen Überwiegen des weiblichen Geschlechts typisch und wurde in allen Vergleichsstudien beobachtet. Das Durchschnittsalter von 62 Jahren ist im mittleren Bereich einzuordnen.

Die Ausprägung einzelner Symptome gemäß Tab. 2.5 (Kap. 2.3.2) weicht von der in der Vergleichsliteratur angegebenen zum Teil ab. Während in dieser Studie als Hauptsymptom bei der Hälfte der Patienten ein Ikterus festgestellt wurde, so wurde dies nur bei *Donohue et al. (1990)* mit 47% und bei *Wanebo et al. (1982)* mit 34% ähnlich häufig beobachtet, jedoch erst an 3. und 5. Position bezogen auf die Häufigkeit aller Symptome. Bei anderen Autoren, wie *Cuberta et al. (1994)* und *North et al. (1998)* kommt Ikterus gar nicht als Symptom vor. Bei allen genannten Autoren ist Schmerz das häufigste Symptom mit 62-79%, während das bei uns dokumentierte Druckgefühl mit rund 40% Rang 2 belegt. Häufig sind im Allgemeinen auch noch Übelkeit und Gewichtsverlust, also insgesamt eher unspezifische Symptome und klinische Zeichen, was eine rechtzeitige Diagnose erschwert, besonders bei häufig gleichzeitigem Vorliegen von Cholezystolithiasis. 90,3% Gallensteinträger in unserem Patientengut sind dabei kein ungewöhnlich hoher Prozentsatz, wie Tabelle 4.6 zeigt, im Gegensatz zu nur 13,2% bei *White et al. (1988)*.

Autor	Jahr	Land	n	m:w	Alter (von-bis)
Bartlett	1996	USA	149	0,5:1	61 (28-84)
Benoist	1998	Frankreich	86	0,3:1	65
Bloechle	1995	BRD	66	0,5:1	61 (33-83)
Carty	1991	UK	95	0,3:1	72
Cubertafond †	1994	Frankreich	709	0,3:1	68 (25-101)
Donohue	1990	USA	111	0,4:1	71 (36-89)
Fong	1998	USA	42	0,5:1	61 (36-84)
Frauenschuh	2000	BRD	42	0,1:1	69 (45-90)
Kosuge	1999	Japan	52	0,6:1	64 (36-80)
Miyazaki	1999	Japan	58	0,5:1	62 (44-78)
Noie	1999	Japan	45	0,9:1	62 (41-86)
North	1998	USA	109	0,5:1	62
Oertli	1993	Schweiz	55	0,2:1	71
Ogura ‡	1991	Japan	1686	0,5:1	65 (18-92)
Paquet	1998	BRD	54	0,3:1	65
Schauer	1997	BRD	127	0,4:1	66
Todoroki	1999	Japan	93	0,4:1	65 (38-82)
White	1988	USA	53	0,2:1	65 (37-85)
Yamaguchi	1997	Japan	70	0,6:1	69 (32-92)
Yamamoto	1999	Japan	258	0,5:1	66 (32-92)
Diese Studie	2005	BRD	62	0,3:1	63 (24-85)
†: Ergebnisse aus einer Umfrage an 73 internationalen Kliniken					
‡: Erhebung an 172 japanischen Krankenhäusern					

Tab. 4.5: Literaturübersicht: Verteilung von Alter und Geschlecht

Autor	Jahr	n	davon mit Gallensteinen
Cunningham	2002	23	48,2%
Donohue	1990	111	82,0%
Dunbar	1983	31	81,0%
Hamrick	1982	69	69,2%
Hart	1971	345	81,3%
Kelly	1982	110	70,0%
Morrow	1983	112	92,0%
White	1988	53	13,2%
Yamamoto	1989	92	62,2%
Diese Studie	2005	62	90,3

Tab. 4.6: Anteil der Patienten mit Cholezystolithiasis beim Gallenblasenkarzinom

4.2.2 Ergebnisse

4.2.2.1 Natürlicher Verlauf

Der natürliche Verlauf der Erkrankung ist gekennzeichnet durch rasche Progredienz des Gallenblasenkarzinoms mit Infiltration in benachbarte Strukturen wie Leber, Magen, Duodenum, Colon und Pankreas. Peritonealcarcinose ist häufig, ebenso wie Lymphknotenbefall und hämatogene Metastasierung, so dass die Überlebenszeiten ohne chirurgische Therapie äußerst gering sind. Während in diese Studie ausschließlich Patienten aufgenommen wurden, bei denen eine zumindest palliative Resektion von Tumorgewebe erfolgte, lassen verschiedene Studien die schlechte Prognose bei nur geringfügiger chirurgischer Intervention erkennen. Anhand von Patientengruppen, die entweder gar nicht operiert wurden, oder bei denen lediglich eine Probelaparotomie durchgeführt wurde, war ein medianes Überleben von 1,6 bis 3,6 Monaten bei einer 1-jahres Überlebensrate weniger als 3% beziehungsweise weniger als 5% zu beobachten [Gall et al. 1991, Nakamura et al. 1999, Puhalla et al. 2002, Wanebo et al. 1982].

4.2.2.2 Komplikationen nach der definitiven Operation

Für 20 (32,3%) der Patienten erfolgte die definitive Operation nach einer vorausgegangenen Operation, meist einer Cholezystektomie, bei der das Karzinom entdeckt wurde (Kap. 2.3.5). Bei n=42 (67,7%) wurde in erster Sitzung definitiv operiert. Die bei definitiver Operation aufgetretene Komplikationsrate von 61,3% ist die höchste im Verhältnis zu den Vergleichsstudien (Tab. 4.7), während die perioperative Mortalität (zum besseren Vergleich wurde die 30-Tages-Mortalität gewählt) mit 9,7% eher im mittleren Bereich angesiedelt ist.

Es standen insgesamt mit 11 von 62 Fällen (17,7%) biliäre Komplikationen (Galleleck, Biliom) und mit 10 Fällen (16,1%) infektiöse Ursachen (Abszess, Cholangitis, Peritonitis) im Vordergrund. Diese ließen sich jedoch bis auf einen Fall von Peritonitis beherrschen. Leberinsuffizienz dagegen trat bei 8 (12,9%) Patienten auf, davon in 5 Fällen mit letalem Ausgang. 5 Patienten (8,1%) verstarben noch während der ersten 90 postoperativen Tage am Tumorprogress, insbesondere an infiltrationsbedingten Blutungen, obwohl bei 4 dieser Patienten eine R1-Resektion erfolgt war, sie also makroskopisch frei von Tumorgewebe waren. Als Ursachen von biliären Komplikationen und Leberinsuffizienz bei Gallenblasenkarzinomen kommen im Wesentlichen die selben wie nach Leberteilektomie bei cholangiozellulärem Karzinom (Kap. 4.1.2.2) in Frage, nämlich besonders die Durchführung großer Leberteilektomien mit dem Ziel radikaler Resektionsergebnisse. So waren 5 der 8 Patienten mit Leberinsuffizienz mittels erweiterter Resektion rechts und 3 mit Trisegmentektomie rechts behandelt worden. Die postoperative Infektionsrate ist im Vergleich mit einer Untersuchung von Komplikationen nach Leberteilektomien aus unterschiedlichen Indikationen an 176 Patienten in unserer Klinik [Tietz 1995] mit 16,1% gegenüber 13,6% nur geringgradig erhöht.

Autor	Jahr	Patienten	Morbidität	30d-Mortalität
Bartlett	1996	149	26%	0%
Benoist	1998	86	6%	3,5%
Bloechle	1995	66	20%	1,5%
Cubertafond †	1994	709	-	24%
Donohue	1990	111	13%	5%
Fong	1998	42	47%	5%
Frauenschuh	2000	42	-	11,9%
Kondo	2002	68	51%	20%
Miyazaki	1999	58	45,5%	17%
Noie	1999	45	-	11%
Oertli	1993	55	-	4%
Ogura ‡	1991	1686	22,7%	5,3%
Paquet	1998	54	-	7,7%
Todoroki	1999	93	17,2%	5,4%
White	1988	53	-	17%
Diese Studie	2005	62	61,3%	9,7%
- : keine Angabe				
†: Ergebnisse aus einer Umfrage an 73 internationalen Kliniken				
‡: Erhebung an 172 japanischen Krankenhäusern				

Tab. 4.7: Literaturübersicht: postoperative Komplikationen

4.2.2.3 Ergebnisse nach Operation

Die in Tabelle 4.8 dargestellten Überlebenszeiten und –raten weisen zum Teil deutliche Unterschiede auf. Diese beruhen sicherlich zu einem nicht unwesentlichen Teil auf einer unterschiedlichen Zusammensetzung der Studienpopulationen. Bei der von *Frauenschuh et al. (2000)* erzielten 1-jahres Überlebensrate von 51% wurden nur Patienten in die Studie aufgenommen, die vor Entdeckung des Karzinoms laparoskopisch voroperiert waren. Dementsprechend waren die Tumorstadien relativ niedrig, während beispielsweise bei der Studie von *Miyazaki et al. (1999)*, deren gesamt 5-jahres Überlebensrate sich mit 13% im unteren Mittelfeld befindet, nur die

Tumorstadien pT3 und pT4 berücksichtigt wurden. Auch die bei unserem Patientengut erreichten Überlebenszeiten sind im Verhältnis zu den Vergleichsstudien unterdurchschnittlich, jedoch befanden sich 57 (91,9%) der 62 Patienten in den fortgeschrittenen Tumorstadien UICC 3 und 4.

Trotz dieser teilweise verhältnismäßig günstigen Ergebnisse zeigt sich gerade in den beiden größten Studien im Durchschnitt vieler Krankenhäuser in Asien [Ogura et al. 1991] und in der westlichen Welt [Cubertafond et al. 1994] dennoch eine enttäuschende 5-jahres Überlebensrate von lediglich 6,2% und 5%.

Autor	Jahr	Dauer der Studie	n	medianes Survival (Monate)	-jahres Überlebensrate		
					1-	3-	5-
Carty	1991	'82-'89	95	3	-	-	21,7%
Cubertafond †	1994	'80-'89	709	3	14%	-	5%
Donohue	1990	'72-'84	111	6	27%	-	13%
Frauenschuh	2000	'90-'99	42	14,7	51%	-	-
Ishikawa	2003	'86-'02	29	*10	45,1%	-	6,6%
Miyazaki	1999	'75-'97	58	-	41%	22%	13%
Noie	1999	'73-'97	45	-	-	-	51,6%
North	1998	'72-'95	109	9,7	-	-	25%
Oertli	1993	'75-'90	55	8,6	40%	-	7%
Ogura ‡	1991	'79-'88	1686	-	-	14,1%	6,2%
Paquet	1998	'78-'96	54	-	-	-	31%
Schauer	1999	'80-'97	127	4,5	-	-	6,6%
Todoroki	1999	'76-'97	93	8,0	-	-	9,8%
White	1988	'44-85	53	6,4	-	-	5,7%
Yamaguchi	1997	'91-'95	70	-	*63%	*53%	*41%
Diese Studie	2005	'87-'01	62	7,4	25,5%	11,4%	8,6%
- : keine Angabe *: ungenau, da aus grafischer Darstellung abgelesen oder aus mehreren Angaben errechnet †: Ergebnisse aus einer Umfrage an 73 internationalen Kliniken ‡: Erhebung an 172 japanischen Krankenhäusern							

Tab. 4.8: Literaturübersicht: Überleben nach Operation

Bei den n=49 Patienten, die die perioperative Zeit überlebten, waren in multivariater Analyse die prognostisch entscheidenden Parameter Radikalität, T-Stadium, Lymphknotenstatus und Voroperation. T-Stadium und Lymphknotenstatus sind bei Diagnosestellung nicht beeinflussbar und die Voroperation ist in erster Linie Ausdruck intraoperativ entdeckter Karzinome und somit insgesamt weniger fortgeschrittener Tumorausdehnung. Es wird deutlich, dass R0-Resektionen immer angestrebt werden sollten.

4.2.2.4 Potentiell kurative Resektionen

Bei unserem Patientengut wurde bei 26 (41,9%) von 62 Patienten eine R0-Resektion mit Überleben der ersten 90 postoperativen Tage erreicht. Dies ist etwas weniger im Vergleich zu einer ähnlichen Studienpopulation im Bezug auf die Tumorstadien wie bei *Miyazaki et al. (1999)* mit 53,4% radikal operierter Patienten. In den beiden multizentrischen Studien von *Ogura et al. (1991)* und *Cuberta et al. (1994)* wurden mit 58,2% und 22,8% sehr unterschiedliche Raten potentiell kurativer Resektionen erzielt. Dieses Ergebnis weist möglicherweise auf eine erhöhte Risikobereitschaft zur Erzielung radikaler Operationen in Japan hin. Die insgesamt erzielten Langzeitergebnisse wichen allerdings in beiden Studien kaum voneinander ab (Tab. 4.8).

Mit steigendem Tumorstadium (Kap.3.2.4; Tab. 3.30, 3.31) sinkt erwartungsgemäß der Anteil von R0-Resektionen, ebenso beim Vorhandensein von Lymphangiosis carcinomatosa. Bei Betrachtung der Ergebnisse der verschiedenen Operationstechniken fallen bei den kleinen Leberteilresektionen (Kap 3.2.3; Tab. 3.25) relativ niedrige R0-Raten von 60% (Gallenblasenbettektomien) und 50% (atypische-/ Segmentresektionen) auf. Hier scheint die Tumorausdehnung unterschätzt worden zu sein und möglicherweise hätte bei fehlender Kontraindikation eine größere Leberteilresektion mit kurativem Erfolg durchgeführt werden können. Die Langzeitergebnisse (5-jahres Überlebensraten) nach R0-Resektion liegen bis auf zwei Ausnahmen in den Vergleichsstudien zwischen 20% und 58% (Tab 4.9). Der Vorteil gegenüber dem gesamten Patientenkollektiv (Tab.4.8) ist deutlich.

Die 5-jahres Überlebensrate von 20,6%, die in unserer Studie erreicht wurde, befindet sich vergleichsweise im unteren Bereich, wiederum mit der Einschränkung relativ vieler hoher Tumorstadien im Patientengut.

Autor	Jahr	n	n nur R0	medianes Überleben (Monate)	MW Survival Monate	1- 3- 5- -jahres Überlebensrate nur R0		
Bartlett	1996	149	23	-	-	*80%	66%	58%
Benoist	1998	-	86	33	-	63%	43%	26,0%
Bloechle	1995	66	29	-	25,1	*69%	*17%	*3%
Donohue	1990	111	40	43,2	-	-	-	33%
Fong	1998	42	19	-	-	-*85%	-	-
Kosuge	1999	-	52	-	-	88,9%	58,9%	55,2%
Miyazaki	1999	58	31	-	-	52%	35%	26%
Noie	1999	45	33	-	-	-	-	76,2%
North	1998	109	36	67,2	-	-	-	57,0%
Ogura ‡	1991	1686	982	-	-	-	66,2%	50,7%
Paquet	1998	54	22	-	-	-	-	55,0%
Schauer	1999	127	45	32,5	-	-	-	20,0%
Schramm	2003	60	16	*22		*57%	50%	50%
Yamamoto	1999	258	185	-	29	-	-	43,6%
Diese Studie	2005	62	26	13,7	46,0	51,7%	27,4%	20,6%
- : keine Angabe *: ungenau, da aus grafischer Darstellung abgelesen oder aus mehreren Angaben errechnet ‡: Erhebung an 172 japanischen Krankenhäusern								

Tab. 4.9: Literaturübersicht: Überleben nach R0-Resektion

4.2.2.5 Prognostische Faktoren bei radikal operierten Patienten

Auch wenn die Faktoren *UICC-Stadium*, *pT-Stadium*, *Voroperation*, *Operationsverfahren* und *geschätzter Organbefall* für sich genommen in der univariaten Analyse prognostisch signifikant sind, so ist der Faktor *pT-Stadium* alleine ausreichend, wie die multivariate Analyse zeigt, um die maximal mögliche Vorhersagegenauigkeit zu erzielen. Der tumoröse Befall von Lymphknoten, der sich in *pN* und *UICC* widerspiegelt ist in dieser Studie von deutlich geringerer prognostischer Bedeutung.

Das pT-Stadium spielt als signifikanter prognostischer Marker bei einigen anderen Studien ebenfalls eine wichtige Rolle.

Insbesondere bei der großen multizentrischen Studie von *Cuberta et al. (1994)* wird das T-Stadium als wichtigster prognostischer Faktor herausgestellt.

Auch *Chijiwa et al. (1997)* halten ein niedriges T-Stadium neben anderen Faktoren (u.a. Lymphknotenstatus N0 oder N1, keine Lymphangiosis carcinomatosa, gut differenziertes Adenokarzinom) für eine wichtige Voraussetzung zum Langzeitüberleben.

Donohue et al. 1990 identifizierten Ikterus, Staging und Grading des Karzinoms als prognostisch bedeutsam, während bei *Yamaguchi et al. (1997)* eine ungewöhnlich hohe Anzahl von Faktoren ein signifikantes prognostisches Niveau erreichten (u.a. Alter, makroskopischer Typ, Grading, pT und pN allein, Grading, Lymphangiosis und Radikalität).

In univariater Analyse waren das UICC-Stadium, Nevin-Stadium und die Radikalität die Parameter mit der höchsten Vorhersagekraft bei *Schauer et al. (1997)*. In der multivariaten Analyse wurde das Nevin-Stadium als eigenständiger prognostischer Marker ausgeschlossen.

Puhalla et al. (2002) fanden in univariater Analyse die Faktoren TNM-Stadium, Resektion vs konservative Therapie und R0-Resektion vs R1-/R2-Resektion als signifikant auf die Prognose Einfluss nehmend. In multivariater Analyse zeigte sich, dass das TNM-Stadium sehr eng mit der Radikalität korrelierte und dies keine Besserung der Prognosegenauigkeit erbrachte. Die Patienten mit operativer Therapie überlebten signifikant länger, als ohne. Von diesen Patienten überlebten wiederum die R0-resezierten länger.

Widersprüchlich sind die Ergebnisse der Studien von *Bartlett et al. (1996)* und *Bloechle et al. (1995)* in Bezug auf prognostische Marker. Während erstere dem Lymphknotenstatus, der in der vorliegenden Studie kein prognostisches Signifikanzniveau erreichte, die prognostisch stärkste Bedeutung beimaßen, hielten ihn letztere für unbedeutend, im Gegensatz zum Grading.