

Aus dem Fachbereich Medizin
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

betreut am
Zentrum der Chirurgie
Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie
Direktor: Prof. Dr. Wolf Otto Bechstein

**Prognosefaktoren des intrahepatischen cholangiozellulären
Karzinoms nach operativer Therapie in kurativer Absicht**

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

vorgelegt von
Lena Margaretha Habermann

aus Frankfurt am Main

Frankfurt am Main, 2019

Dekan: Prof. Dr. Josef M. Pfeilschifter
Referent: Prof. Dr. Andreas A. Schnitzbauer
Korreferent/in: Prof. Dr. Jörg Trojan
Tag der mündlichen Prüfung: 13.11.2019

Inhaltsverzeichnis

I Abkürzungsverzeichnis	6
II Tabellenverzeichnis.....	9
III Abbildungsverzeichnis.....	10
1 Einleitung.....	11
1.1 Das intrahepatische cholangiozelluläre Karzinom	11
1.2 Epidemiologie und Risikofaktoren	12
1.3 Ausbreitung und Metastasierungswege	13
1.4 Primärdiagnostik.....	14
1.4.1 Klinische Symptome	14
1.4.2 Laborparameter	15
1.4.3 Bildgebende Diagnostik.....	15
1.4.4 Biopsie und Immunhistochemie.....	17
1.4.5 TNM-Klassifikation	17
1.5 Therapieoptionen des iCCC	18
1.5.1 Chirurgische Verfahren.....	18
1.5.2 Neoadjuvante Therapien	19
1.5.3 Adjuvante Therapie	19
1.5.4 Palliative Therapie.....	20
1.6 Überleben und Prognose.....	20
1.7 Fragestellung.....	21
2 Material und Methodik	22
2.1 Studiendesign.....	22

2.2 Patientenselektion	22
2.2.1 Einschlusskriterien	22
2.2.2 Ausschlusskriterien.....	23
2.3 Datenerhebung.....	23
2.4 Dokumentationsbogen	24
2.4.1 Demographie.....	24
2.4.2 Gesundheitlicher Status bei Aufnahme	24
2.4.3 Symptome	24
2.4.4 Primärdiagnostik.....	25
2.4.5 Primärtherapie.....	25
2.4.6 Postoperatives Staging.....	25
2.4.7 (Neo-) Adjuvante Therapien	26
2.4.8 Entwicklung Laborparameter unter Therapie.....	26
2.4.9 Überleben.....	26
2.5 Statistische Auswertung	27
3 Ergebnisse	28
3.1 Patientencharakteristika	28
3.1.1 Demographie.....	28
3.1.2 Gesundheitlicher Status bei Aufnahme	28
3.1.3 Symptome	30
3.2 Primärdiagnostik.....	30
3.2.1 Bildgebende Diagnostik.....	30
3.2.2 Aufnahmelabor	31
3.3 Primärtherapie.....	32
3.3.1 Tumorphistologie.....	32

3.3.2 Operation.....	32
3.3.3 Komplikationen nach Operation	35
3.3.4 Postoperatives Staging.....	36
3.4 (Neo-) Adjuvante Therapien	38
3.4.1 Neoadjuvante Therapien	38
3.4.2 Adjuvante/ Additive Therapien.....	39
3.5 Entwicklung Laborparameter unter Therapie.....	41
3.6 Überleben.....	43
3.6.1 Gesamtüberleben.....	43
3.6.2 Überlebensstatus	44
3.7 Univariate Analyse einzelner Prognosefaktoren.....	46
3.8 Multivariate Analyse	48
4 Diskussion	49
5 Schlussfolgerungen.....	62
6 Zusammenfassung.....	63
6.1 Zusammenfassung in deutscher Sprache	63
6.2 Zusammenfassung in englischer Sprache.....	65
7 Literaturverzeichnis	67
8 Anlagen	70
9 Tabellarischer Lebenslauf	73
10 Schriftliche Erklärung	75

I Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
Abb.	Abbildung
AFP	Alpha- Fetoprotein
ALPPS	Associating Liver Partition and Portal vein Ligation for Staged hepatectomy
AP	Alkalische Phosphatase
ASH	alkoholbedingte Steatohepatitis
B	Regressionskoeffizient
BMI	Body-Mass-Index
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
bzgl.	bezüglich
bzw.	beziehungsweise
CA 19-9	Carboanhydrase 19-9
CA	Karzinom
ca.	circa
CCC	Cholangiozelluläres Karzinom
CCI	Comprehensive Complication Index
CEA	Karzinoembryonales Antigen
CED	Chronisch Entzündliche Darmerkrankungen
CK	Cytokeratin
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
d	Tag(e)
dCCC	distales Cholangiozelluläres Karzinom
df	Freiheitsgrad
DFS	Disease-Free-Survival
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EK	Erythrozyten- Konzentrat
ERC	Endoskopisch Retrograde Cholangiographie

ERCP	Endoskopisch Retrograde Cholangiopankreatikographie
etc.	et cetera
EW	Einwohner
FFP	Fresh Frozen Plasma
FOLFIRI	Folinsäure+Fluoruracil+Irinotecan
FOLFOX	Folinsäure+Fluoruracil+Oxaliplatin
G	Grading
geb.	geboren
GemCis	Gemcitabine+Cisplatin
GEMOX	Gemcitabine+Oxaliplatin
GGT	Gamma-Glutamyl-Transferase
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
Hb	Hämoglobin
HBV	Hepatitis B
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
HCV	Hepatitis C
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HT	Hypertension
iCCC	intrahepatisches Cholangiozelluläres Karzinom
i.d.R.	in der Regel
inkl.	inklusive
INR	International Normalized Ratio
JÜR	Jahresüberleben
K	Konfidenzintervall
L	Invasion in Lymphgefäße
li.	links
m	männlich
M	Metastasen
MRCP	Magnetresonanzcholangiopankreatikographie
MRT	Magnet-Resonanz-Tomographie

N	Nodes
NASH	nicht-alkoholische Statohepatitis
o.g.	oben genannt
ÖGD	Ösophagogastroduodenoskopie
OP	Operation
PA	Pfortader
PBC	Primär Biliäre Zirrhose
pCCC	perihiläres Cholangiozelluläres Karzinom
PET-CT	Positronenemissionscomputertomographie
PFS	Progress-Free-Survival
Pn	Perineurale Invasion
PTC	Perkutane Transhepatische Cholangiographie
PTCD	Perkutane Transhepatische Cholangiodrainage
re.	rechts
RFA	Radiofrequenzablation
SE	Standardfehler
SIRT	Selektive Interne Radiotherapie
s.u.	siehe unten
T	Tumor
TACE	Transarterielle Chemoembolisation
u.a.	unter anderem
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
V	Invasion in Venen
vs.	versus
w	weiblich
z.B.	zum Beispiel
5FU	5-Fluoruracil

II Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Demographische Daten.....	28
Tabelle 2 Gesundheitlicher Status bei Aufnahme.....	29
Tabelle 3: Symptome vor Diagnosestellung.....	30
Tabelle 4: Bildgebende Diagnostik.....	31
Tabelle 5: Tumorhistologie.....	32
Tabelle 6: Art der Operation.....	34
Tabelle 7: Lymphknotenstatus.....	34
Tabelle 8: Intraoperative Manöver.....	35
Tabelle 9: Postoperative Komplikationen.....	35
Tabelle 10: Dindo- Clavien- Klassifikation, CCI.....	36
Tabelle 11: Tumorstaging.....	37
Tabelle 12: Vergleich des Tumorausmaßes: Prätherapeutische Einschätzung vs. intraoperativer Befund.....	38
Tabelle 13: Lokalisation befallener Lymphknoten.....	38
Tabelle 14: Neoadjuvante Therapien.....	39
Tabelle 15: Adjuvante/ Additive Therapien.....	40
Tabelle 16: Laborparameter.....	42
Tabelle 17: Endpunkte.....	43
Tabelle 18: PFS.....	46
Tabelle 19: Uni- und multivariate Cox- Regressionsanalyse signifikanter Prognosefaktoren.....	47
Tabelle 20: TNM- Klassifikation.....	70
Tabelle 21: AJCC Stadieneinteilung.....	70
Tabelle 22: Normwerte BMI nach Alter.....	71
Tabelle 23: ECOG- Performance- Status.....	71
Tabelle 24: Klassifikation nach Dindo- Clavien und CCI.....	72

III Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Weltweite Inzidenz CCC.....	13
Abbildung 2: Subtypen des iCCC.....	14
Abbildung 3: Geschlechterverteilung des Patientenkollektivs.....	28
Abbildung 4: Art des Leberbefalls.....	31
Abbildung 5: Art der second line- Therapie.....	40
Abbildung 6: Art der third line- Therapie.....	40
Abbildung 7: Überleben nach Kaplan Meier.....	44
Abbildung 8: Überlebensstatus.....	45

1 Einleitung

1.1 Das intrahepatische cholangiozelluläre Karzinom

Das intrahepatische cholangiozelluläre Karzinom (iCCC) gehört zu den cholangiozellulären Karzinomen (CCC), einer heterogenen Gruppe solider Tumoren, die aus einer malignen Transformation von Cholangiozyten hervorgehen. Sie können somit im gesamten biliären Abflussgebiet auftreten. Die Histologie entspricht zumeist einem Adenokarzinom. CCC werden anatomisch abgegrenzt in intrahepatische und extrahepatische CCC. Extrahepatische CCC werden weiter unterteilt in perihiläre (pCCC), sogenannte Klatskin- und distale Tumoren (dCCC).¹

Das iCCC selbst wird in weitere Subtypen untergliedert, die das jeweilige Wachstumsmuster der Tumoren beschreiben. So unterscheidet man einen mass-forming von einem peri- und einem intraduktalen Subtypen, wobei das Wachstumsmuster „mass-forming“ am häufigsten auftritt. Davon abgesehen existieren in seltenen Fällen auch Mischtumoren, die anteilig Zellen eines hepatozellulären Karzinoms (HCC) enthalten.²

Das iCCC ist ein hoch aggressiver Tumor, der durch seine weltweit steigende Inzidenz bei gleichzeitig ungünstiger Prognose in den letzten Jahren immer mehr an Bedeutung gewonnen hat. Die radikale Resektion stellt heutzutage die einzige kurative Behandlungsoption dar. Welche Faktoren die Prognose nach erfolgter Resektion in kurativer Absicht beeinflussen, ist noch nicht abschließend geklärt. Die Etablierung einer risikostratifizierten Therapie des CCC und der Studienvergleich sind durch uneinheitliche Klassifikationen und mangelnde Evidenz aufgrund niedriger Fallzahlen erschwert.²

1.2 Epidemiologie und Risikofaktoren

Insgesamt ist das iCCC mit einer Prävalenz von ca. drei Prozent aller bösartigen gastrointestinalen Tumoren weltweit ein eher seltener Tumor, nach dem hepatozellulären Karzinom jedoch das zweithäufigste primäre Lebermalignom.² Die intrahepatische Lokalisation ist mit lediglich etwa zehn Prozent unter allen Entitäten des CCC ebenfalls eher selten. Die Inzidenz des iCCC allerdings ist in den letzten Jahren kontinuierlich gestiegen, alleine zwischen den Jahren 1979 und 2004 um 22%. Ebenso die Mortalität, die in diesem Zeitraum einen Anstieg um 39% erfuhr.³ Dabei schwankt die Inzidenz je nach geographischer Lage - von 1,7/ 100.000 in den USA bis zu 80/ 100.000 in Thailand.² Innerhalb von Deutschland konnte zwischen 1970 und 2006 eine Inzidenz von 2-3/ 100.000 (Saarland und Hamburg) beobachtet werden.⁴

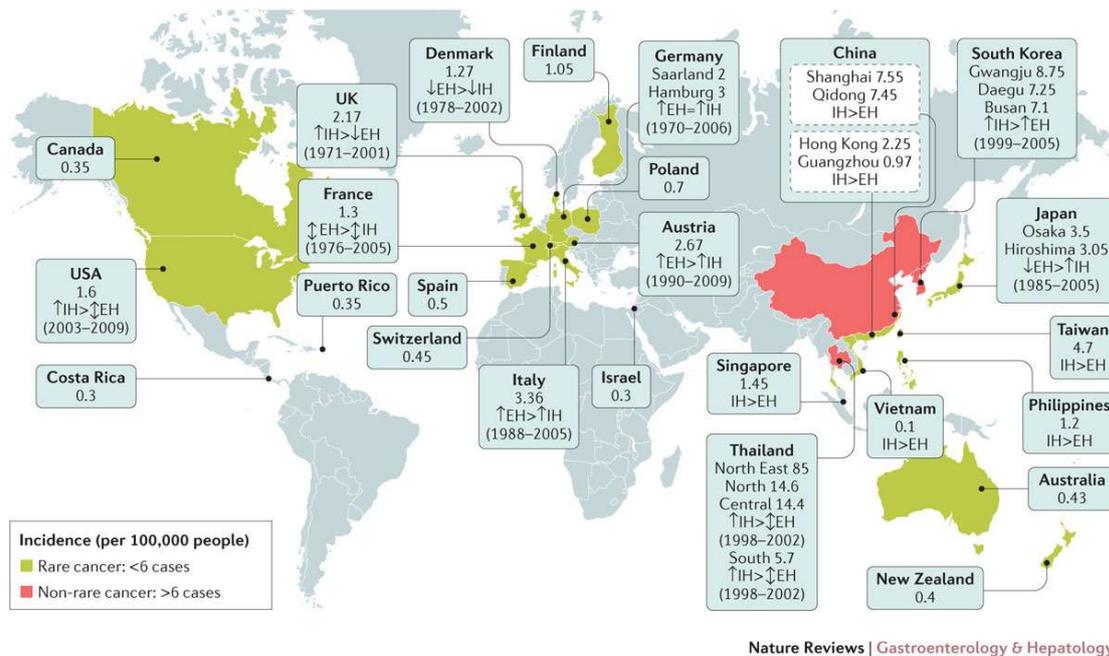
Das durchschnittliche Erkrankungsalter der Patienten liegt bei etwa 50 Jahren, unter 40 Jahren tritt ein iCCC in der Regel nicht auf. Männer scheinen etwas häufiger betroffen zu sein als Frauen.^{5,6}

In der Vergangenheit konnten bereits etliche Risikofaktoren nachgewiesen werden, die die Entstehung eines iCCC begünstigen. Hierzu zählen in der westlichen Welt und in Europa vor allem die chronische Hepatitis C- Infektion und die Primär Sklerosierende Cholangitis sowie Leberzirrhose im Allgemeinen⁴ (inklusive ASH, NASH, PBC und kongenitaler Leberfibrose)², während die chronische Hepatitis B Infektion und ein parasitärer Befall mit *Opistorchis viverrini* oder *Clonorchis sinensis* zu den wichtigsten Risikofaktoren in Asien gehören.⁴

Weitere Studien wiesen zudem eine Assoziation mit dem metabolischen Syndrom und Übergewicht nach. Ebenso mit Erkrankungen, die zu chronischer Entzündung im Gallengangssystem führen (Hepatoolithiasis, Caroli-Syndrom, Gallengangszysten). Auch steigendes Alter gilt als Risikofaktor, insbesondere ab 65 Jahren steigt die Gefahr, am iCCC zu erkranken.⁴ Darüber hinaus sollen auch chronisch entzündliche Darmerkrankungen (CED), HIV-Infektionen, Adenome und

Papillome der Gallengänge sowie ein Diabetes mellitus Typ 2 eine Rolle bei der Entstehung eines iCCC spielen.² Zusätzliche Co- Faktoren können Nikotin- und Alkoholabusus, Nitrosamine, Asbest und Dioxin sein.⁴

Abbildung 1: Weltweite Inzidenz CCC



Worldwide incidence (cases per 100,000) of cholangiocarcinoma (CCA)^{1,5,30}. Data refer to the period 1971–2009. Green colour identifies countries with lower incidence (<6 per 100,000 cases, rare cancer), whereas pink colour indicates countries in which CCA is not a rare cancer (>6 per 100,000 cases). Diagnoses have been classified according to international classification of disease (ICD) codes (ICD-O-1, ICD-O-2, ICD-O-3, ICD-10, ICD-V9, ICD-V10, ICD-O). When available, the more incident form (intrahepatic (IH) versus extrahepatic (EH) CCA) and the temporal trend of incidence (↑increasing trend; ↓ stable trend; ↓decreasing trend) have been reported.⁴

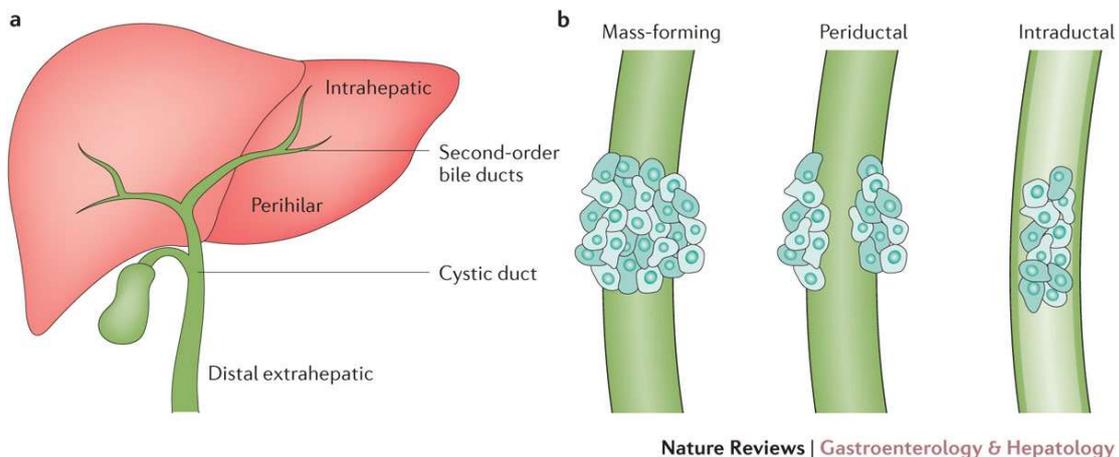
1.3 Ausbreitung und Metastasierungswege

Je nach Subtyp breitet sich das iCCC nach spezifischen Wachstumsmustern aus: Während der massforming-Typus eher periphere, kleinere Gallengänge befällt, entstehen die anderen Subtypen eher in den größeren. Dabei breiten sich intraduktale Tumoren primär im Gallenganslumen aus, während periduktal-infiltrierende Tumoren longitudinal entlang der Gallenwege wachsen (s.u.).⁴

Generell kann die Metastasierung des iCCC hämatogen, lymphogen oder per continuitatem erfolgen. Am häufigsten findet sich eine ausgedehnte

intrahepatische Ausbreitung sowie ein Einbruch ins venöse System.⁷ Auch eine Lymphgefäßinvasion ist nicht selten, besonders beim massforming Typen.³

Abbildung 2: Subtypen des iCCC



Banales, J. M. et al. (2016) Cholangiocarcinoma: current knowledge and future perspectives consensus statement from the European Network for the Study of Cholangiocarcinoma (ENS-CCA) Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. doi:10.1038/nrgastro.2016.51

1.4 Primäragnostik

1.4.1 Klinische Symptome

Zumeist machen iCCC sehr lange keine Beschwerden. Symptome, die Patienten entwickeln, sind in der Mehrzahl unspezifisch, sodass die Diagnosestellung oft erst in fortgeschrittenen Stadien oder als Zufallsbefund erfolgt. Am häufigsten werden abdominelle Schmerzen und Gewichtsverlust beobachtet. In späteren Stadien treten gelegentlich Nachtschweiß, Hepatomegalie und Aszitesbildung hinzu. Zu klassischen Obstruktions-Symptomen wie Ikterus kommt es nur dann, wenn der Hilus infiltriert ist.²

1.4.2 Laborparameter

Als Hinweis auf eine fortgeschrittene Leberschädigung können die Lebersyntheseparameter herangezogen werden. Hier zeigt sich bei Patienten in späteren Stadien in der Regel eine Erhöhung der INR, ein Abfall der Cholinesterase sowie des Albumins. Diese Werte sind jedoch unspezifisch und auch bei anderen Leber- und nichthepatischen Erkrankungen verändert. Da es bei vielen iCCC-Patienten zunächst nicht zur Obstruktion und damit einhergehendem Ikterus kommt, verwundert es nicht, dass die Cholestaseparameter häufig im Normbereich liegen.²

Im diagnostischen Kontext sollte die ergänzende Bestimmung von Tumormarkern erfolgen. Die Tumormarker CA 19-9, CEA und AFP können hilfreich sein, um den Verdacht auf ein iCCC zu erhärten, stellen aber aufgrund ihrer fehlenden Spezifität und geringen Sensitivität keine verlässliche Screening-Methode dar. Das AFP dient in erster Linie der Abgrenzung zum HCC und kann bei Mischtumoren erhöht sein. CA 19-9 gilt mit einer Sensitivität von 50-63% als bedeutendster Tumormarker für das iCCC.² Bei massiver Erhöhung von $>1000\text{U/ml}$ kann man davon ausgehen, dass es sich um ein fortgeschrittenes Tumorstadium handelt, in dem eine Tumoresektion in der Regel nicht mehr möglich ist.³ Somit dienen CA 19-9 und auch CEA zwar nicht als Beweis für das Vorliegen eines iCCC, jedoch als prognostische Marker. Sie können weiterhin zur Verlaufskontrolle von Nutzen sein und bei Erhöhung auf ein Rezidiv nach erfolgter Therapie hinweisen.²

1.4.3 Bildgebende Diagnostik

Um die Diagnose eines iCCC stellen und eine risikostratifizierte Therapie planen zu können, ist eine bildgebende Diagnostik unerlässlich. Zum einen gilt es, das iCCC anhand radiologischer Kriterien gegenüber anderen, häufiger vorkommenden Leberherden, wie dem HCC und Fernmetastasen, abzugrenzen.⁵ Zum anderen muss evaluiert werden, ob eine kurative Resektion technisch möglich und biologisch sinnvoll ist. Als schnelles, einfaches und kostengünstiges Verfahren steht am Anfang der Diagnostik der Ultraschall.

Sonographisch stellt sich das iCCC, bzw. der mass-forming Typ als homogene, echoarme Läsion dar, während der periduktale Typus eher als Gallengangsverdickung auffällt. Die Sonographie kann eine erste Übersicht verschaffen und Hinweise auf ein Tumorgeschehen liefern, ist aber für die Diagnosestellung alleine nicht ausreichend. Daher muss immer auch eine weiterführende Bildgebung, zum Beispiel mittels CT oder MRT, erfolgen. Diese beiden Verfahren werden in der Literatur als nahezu gleichwertig im Hinblick auf die Diagnosestellung angesehen. Lediglich was die Darstellung einer Gefäßinfiltration betrifft, scheint die Computertomographie etwas überlegen zu sein. Sie bildet das iCCC klassischerweise als hypodense Struktur mit unregelmäßiger Berandung ab. Handelt es sich um ein intraduktales Wachstumsmuster, kann zudem in vielen Fällen eine Aufweitung der entsprechenden Gallengänge gezeigt werden.² In der Regel greift man auf eine dynamische CT mit intravenöser Kontrastmittelgabe zurück, denn hier gelingt die Abgrenzung gegenüber eines HCC am besten - im Gegensatz zu diesem findet sich beim iCCC eine zunehmende Aufnahme des Kontrastmittels von der arteriellen zur venösen Phase mit Maximum in der Spätphase.⁸ Auch mittels MRT/ MRCP lassen sich die intra- und extrahepatischen Gallenwege und das iCCC gut darstellen. In der T1-Wichtung zeigt es sich als hypointense, in der T2-Wichtung als heterogen hyperintense Läsion mit nekrosebedingter zentraler Hypointensität.² Gerade die MRCP hat durch fehlende Invasivität und ihre hohe Sensitivität (96%) und Spezifität (85%) andere Verfahren, wie z.B. die ERCP weitestgehend abgelöst.⁸

Kontrovers diskutiert wird der Einsatz der PET-CT. Sie wird nicht standardmäßig empfohlen, da sie außer bei mass-forming Tumoren eine nur sehr niedrige Sensitivität aufweist (18%). Allerdings kann es hilfreich sein, sie ergänzend zu CT/MRT durchzuführen, um okkulte Metastasen zu detektieren.

Abschließend empfiehlt es sich bei zweifelhaftem Befund, eine Bildgebung des Thorax, des Beckens, eine Ösophagogastroduodenoskopie (ÖGD), Koloskopie

und eine gynäkologische Untersuchung anzuschließen um sicher zu gehen, dass es sich bei der gesehenen Raumforderung nicht doch um eine Fernmetastase bei anderweitig lokalisiertem Primärtumor handelt.²

1.4.4 Biopsie und Immunhistochemie

Eine biopische Sicherung des Befundes wird kontrovers diskutiert und sollte nach der Risiko- / Nutzen-Abwägung erfolgen. Die beiden zur Verfügung stehenden Verfahren sind die Bürsten-Cytologie und die Feinnadelaspiration. Bevorzugt wird die Bürsten-Cytologie im Rahmen einer ERCP, da sie als sicherer gilt und man keine Gefahr läuft, Tumorzellen zu verschleppen, was bei der Feinnadelpunktion eher vorkommen kann. Jedoch ist die Sensitivität schlechter (30-60%) als bei der Feinnadelpunktion (83%), die i.d.R. im Rahmen einer Endosonographie durchgeführt wird. Sinnvoll erscheint die biopische Sicherung jedoch eher bei primär nicht operablen Patienten, da hier die Auswahl der Primärtherapie unmittelbar von der Tumorentität abhängig ist und die Differentialdiagnose „HCC“ histologisch ausgeschlossen werden muss. Das entnommene Biopsat wird regelhaft immunhistochemisch aufgearbeitet. Dabei gelten positive Marker für AE1/AE3, CK7 und CK20 als diagnostisch wegweisend auf ein iCCC.²

1.4.5 TNM-Klassifikation

Um das iCCC international einheitlich einzuteilen, bedient man sich der TNM-Klassifikation. Hierbei steht „T“ für Tumor (bzw. Tumorausbreitung), „N“ für Nodus (Vorhandensein oder Fehlen von Lymphknotenmetastasen) und „M“ für Metastasen. In Deutschland richtet man sich nach der Einteilung der AJCC/UICC (7.Edition; siehe Anlagen). Problematisch für die weltweite Vergleichbarkeit ist jedoch, dass mehrere unterschiedliche TNM-Einteilungen nebeneinander existieren und uneinheitlich Anwendung finden.² Die TNM-Klassifikation nach AJCC/UICC sowie die Stadieneinteilung finden sich in den Anlagen.

1.5 Therapieoptionen des iCCC

1.5.1 Chirurgische Verfahren

Die radikale Resektion stellt zum jetzigen Zeitpunkt die einzige kurative Behandlungsoption bei iCCC-Patienten dar. Sie kann jedoch nur in weniger als 30% der Fälle durchgeführt werden.⁷ Der Grund dafür liegt meistens in weit fortgeschrittenem Tumorstadium bei Diagnosestellung mit ausgeprägter lokaler und Gefäßinfiltration sowie Fernmetastasierung. Erscheint der Tumor in der Bildgebung resektabel, erfolgt am häufigsten eine Segmentresektion oder Hemihepatektomie⁸. In 9-14% wird diese kombiniert mit einer Gefäßresektion und –rekonstruktion bei Gefäßinvasion.⁵ Neueren Studien zufolge kann hier in frühen Tumorstadien (T1-2) auch ein laparoskopisches Vorgehen mit ähnlichem Outcome bei gleichzeitig geringeren intraoperativen Blutverlusten erwogen werden.⁹

Eine R0-Resektion wird als oberste Maxime mit signifikant besseren Überlebensraten und niedrigeren Rezidivwahrscheinlichkeiten⁸ angestrebt. Sie wird allerdings nur in 45-96% erreicht. Regional sollte aufgrund der prognostischen Bedeutung eine Lymphadenektomie durchgeführt werden. Bedacht werden muss aber, dass eine radikale Lymphadenektomie keinen Einfluss auf das Überleben hat.⁵

Kontrovers diskutiert wird die Lebertransplantation als potentiell kuratives Therapiekonzept. Neuere Daten liefern mittlerweile akzeptable Ergebnisse hinsichtlich Rezidivraten und Gesamtüberleben. Standardmäßig wird sie mit einer neoadjuvanten (Radio-) Chemotherapie kombiniert. Sie kann als potentiell kurative Option für nicht-metastasierte Patienten mit parenchymalen Lebererkrankungen (allen voran der PSC) oder auch sehr junge Erkrankte diskutiert werden. Ebenso für jene Patienten, bei denen eine Leberteilektomie aufgrund von Gefäßinfiltration etc. technisch nicht zu realisieren wäre. Die Lebertransplantation bedarf trotzdem einer sorgfältigen Patientenselektion und sollte nur an dafür spezialisierten Zentren mit entsprechender Einbindung in Studien durchgeführt werden.^{5,10}

Bei Patienten mit großer oder ungünstig gelegener Tumormasse im rechten Leberlappen oder auch mit bilobärem bzw. disseminiertem Befall, kann weiterhin die Möglichkeit eines in-situ-splittings geprüft werden. Als eines der neusten und modernsten Verfahren in der Leberchirurgie ermöglicht es primär funktionell irresektable Tumoren durch Leberhypertrophie einer Resektion zuzuführen und damit den Patienten eine Heilungsoption anbieten zu können. Man bedient sich einem zweizeitigen Vorgehen. Primär erfolgt die rechtsseitige Pfortaderligatur um eine Hypertrophie des linken Leberlappens herbeizuführen. Sekundär folgt ein Komplettierungseingriff - sieben bis neun Tage später. In diesem Zeitraum sollte sich eine Vergrößerung von etwa 60-80% eingestellt haben.¹¹Eine weitere Möglichkeit der Hypertrophieinduktion ist die Durchführung einer Embolisation der Pfortader.⁵

1.5.2 Neoadjuvante Therapien

Eine neoadjuvante Therapie zählt nicht zur Standardbehandlung des iCCC. Aktuelle Studien belegen, dass neoadjuvant chemotherapierte Patienten keinen Überlebensvorteil gegenüber denjenigen Patienten haben, welche ohne vorherige Behandlung operiert wurden. Die neoadjuvante Chemotherapie spielt daher heutzutage bei resektablen Patienten keine relevante Rolle.¹²

1.5.3 Adjuvante Therapie

In der Vergangenheit existierten bislang nur wenige valide Daten zu adjuvanten Therapieformen.⁵ Neuere Studien, allen voran „BILCAP“, konnten jedoch zeigen, dass eine adjuvante Chemotherapie mit Capecitabine bei R0- Resezierten das Gesamtüberleben um bis zu 17 Monate verlängern kann. Die momentane Empfehlung spricht sich also für den Einsatz von Chemotherapeutika als adjuvante Therapie aus.¹³ Neben dem bislang verwendeten Capecitabine, wird aktuell auch eine Kombination aus Gemcitabine und Cisplatin im Rahmen einer großen deutschen Studie getestet.¹⁴

1.5.4 Palliative Therapie

Zur palliativen Therapie stehen sowohl systemische als auch lokoregionäre Verfahren zur Verfügung. Erste Wahl stellt eine Chemotherapie mit einer Kombination aus Gemcitabine und Cisplatin dar. Im Vergleich zu einer Monotherapie mit Gemcitabine, die lange als Standard verwendet wurde, können Kombinationsbehandlungen das Überleben um rund drei Monate verlängern.³

Die TACE, die ebenfalls als Kombinationstherapie empfohlen wird, zählt zu den neueren, vielversprechenden lokalen Verfahren mit vergleichsweise geringen Nebenwirkungen⁵ und gutem Überlebensbenefit.

Weiterhin erwogen werden kann eine Radiofrequenzablation (RFA). Hier zeigen sich jedoch geringere Effekte und eine eher hohe Rezidivrate, besonders bei Tumoren über fünf Zentimeter.⁷

Sind alle Therapieoptionen ausgeschöpft oder hat der Patient einen schlechten Allgemeinzustand, wird zuletzt best supportive care in der Palliativsituation empfohlen.⁸

1.6 Überleben und Prognose

Das iCCC geht mit einer ungünstigen Prognose einher. Das 5-Jahres-Überleben (5 JÜR) beträgt lediglich etwa 18 Prozent² bei einem medianen Überleben von 12 bis 43 Monaten nach erfolgreicher Resektion.⁵ Die beste Prognose haben Patienten mit intraduktalen Tumoren, während mass-forming und periduktale maligne Raumforderungen mit der schlechtesten Prognose assoziiert sind.⁷

Unabhängige prognostische Prädiktoren werden kontrovers diskutiert.²Die aktuelle Studienlage zeigt, dass ein verbleibender mikroskopischer Residualtumor (R1), ein positiver Lymphknotenstatus und eine bestehende Leberzirrhose als signifikante negative Einflussfaktoren auf das Überleben zu werten sind.⁷

Die Rezidivrate des iCCC ist auch nach kurativer Resektion mit im Schnitt 62,2% hoch. Patienten, die eine Lebertransplantation erhielten, entwickelten ebenfalls in über 70% ein Rezidiv binnen fünf Jahren und wiesen ein DFS von durchschnittlich acht Monaten auf.³

Im palliativen Sektor konnte in einer Multicenter-Studie von 2013 immerhin bei 62% eine stable disease unter TARE oder TACE erreicht werden.⁴ Das durchschnittliche Überleben unter TACE betrug 20 Monate.³

1.7 Fragestellung

Im Rahmen dieser Arbeit soll geklärt werden, ob eine Abschätzung der Prognose der Patienten mit iCCC, die in kurativer Intention operiert wurden, bereits vor Therapiebeginn möglich ist. Dabei wird das Hauptaugenmerk auf patienten- und tumorspezifische Charakteristika gelegt, die präoperativ erfasst wurden. Hierzu zählen zum Beispiel Symptome, Vorerkrankungen und Tumordarstellung in der bildgebenden Diagnostik. Zusätzlich werden jedoch auch intra- und perioperative Faktoren hinsichtlich ihrer Signifikanz untersucht. Abhängige Hauptbeobachtungsgröße ist dabei das krankheitsfreie Überleben, Nebenbeobachtungsgrößen sind das progressionsfreie- bzw. Gesamtüberleben, sowie das Therapieansprechen und die therapieassoziierte Morbidität. Es soll geklärt werden, ob die erfassten Merkmale als unabhängige Prädiktoren diesbezüglich dienen und ob prätherapeutisch bestimmte Risikogruppen definiert werden können. Ziel der Arbeit ist es, anhand der analysierten Faktoren eine optimierte Prognoseabschätzung zu erleichtern.

2 Material und Methodik

2.1 Studiendesign

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive unizentrische Kohortenstudie aus der Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie, Zentrum der Chirurgie des Universitätsklinikums Frankfurt am Main. Die Studie wurde am 29.6.2016 von der Ethikkommission des Fachbereichs Medizin Frankfurt unter der Nummer 234/16 genehmigt.

2.2 Patientenselektion

In die Studie aufgenommen wurden Patienten mit intrahepatischen, perihilären und distalen Gallengangskarzinomen, die sich zwischen Juni 2001 und August 2013 in der Allgemeinchirurgischen Abteilung des Universitätsklinikums vorgestellt haben. Insgesamt wurden 280 Patienten erfasst. Im Rahmen dieser Doktorarbeit wurde lediglich ein Patientenkollektiv von 69 Patienten ausgewertet (siehe Einschlusskriterien).

2.2.1 Einschlusskriterien

Die aufgenommenen Patienten mussten folgende Einschlusskriterien erfüllen:

- 1) Histologisch gesicherte Diagnose eines iCCC
- 2) Vorstellung/Behandlung am Universitätsklinikum Frankfurt am Main
- 3) Vorstellung/Behandlung zwischen 06/2001 bis 08/2013
- 4) Alter \geq 18 Jahre
- 5) Primärtherapie Operation in kurativer Intention

2.2.2 Ausschlusskriterien

Nicht aufgenommen in die Studie wurden Patienten, bei denen folgende Ausschlusskriterien zutrafen:

- 1) Mischtumoren
- 2) Perihiläre und distale cholangiozelluläre Karzinome, Karzinome der Gallenblase
- 3) Alter <18 Jahre
- 4) Primärtherapie in palliativer Intention
- 5) Primärtherapie andere als Operation

2.3 Datenerhebung

Die ausgewerteten Daten wurden zu gleichen Anteilen von drei Personen erhoben. Zur retrospektiven Analyse der Patientendaten wurden sämtliche verfügbare, digitalisierte Dokumente in der Kliniksoftware ORBIS des Universitätsklinikums eingesehen, wie etwa Arztbriefe, Patientenstammbblätter, OP-Berichte, radiologische und histopathologische Befunde, Laborbefunde und Anästhesieprotokolle. Zudem wurden zum Teil die Hausärzte der Patienten schriftlich und telefonisch kontaktiert, um den aktuellen Status dieser zu erfragen. So wurde gewährleistet, dass auch die Daten von Patienten, die zum Follow-Up nicht in der Uniklinik untersucht wurden, erfasst werden. Die Daten wurden mit Hilfe eines standardisierten elektronischen Dokumentationsbogens einer extra für diese Arbeit entworfenen Excel Tabelle von Microsoft mittels einer Identifikationsnummer in anonymisierter Form erfasst. Dokumentiert wurden die Phase der Erstdiagnose, die Durchführung und der Verlauf der Primär- und Folgetherapien, das jeweilige Therapieansprechen sowie die Nachbeobachtungszeit.

2.4 Dokumentationsbogen

2.4.1 Demographie

Statistisch analysiert wurden mögliche Einflüsse von Alter bei Diagnosestellung, Geschlecht und BMI der Patienten. Der BMI berechnet sich aus dem Körpergewicht [kg] dividiert durch das Quadrat der Körpergröße [m²]. Die Formel lautet:

$$\text{BMI} = \text{Körpergewicht} : (\text{Körpergröße in m})^2$$

Der BMI wird in kg/m² angegeben. Eine Tabelle mit den altersentsprechenden Normwerten findet sich in den Anlagen.¹⁵

2.4.2 Gesundheitlicher Status bei Aufnahme

Im Dokumentationsbogen festgehalten wurden außerdem Vorerkrankungen (Diabetes, kardiale Vorerkrankungen, Gallengangszysten, Caroli-Syndrom, PSC, PBC, Cholezysto-/Choledocholithiasis, ASH/NASH, metabolisches Syndrom, chronische Pankreatitis, HBV/HCV-Infektion, Parasitenbefall, Sonstige), Lebensgewohnheiten wie Alkohol- und Nikotinabusus, aktuelle Medikation (Antikoagulation, Kortikosteroide) sowie der ECOG-Performance-Status der Patienten zur Einschätzung des Allgemeinzustandes (siehe auch Tabelle zum ECOG-Performance-Status unter „Anlagen“).

2.4.3 Symptome

Bezüglich geschilderter Symptome bei Erstvorstellung wurden der Beginn der Symptome (Datum) sowie folgende spezifische Symptome dokumentiert: Ikterus, Inappetenz, Gewichtsverlust, Nachtschweiß, Entfärbung des Stuhls, Dunkelfärbung des Urins, Schmerzen, Fieber, Aszites, Sonstiges.

2.4.4 Primärdiagnostik

Notiert wurden das exakte Diagnosedatum und die Art der durchgeführten bildgebenden Diagnostik (MRT, CT, Sonographie, Endosonographie, ERC). Ebenso der größte Tumordiameter (in cm), eine eventuell vorliegende Gefäßinfiltration, die Anzahl der Leberherde, die Art des Leberbefalls (unilobär, bilobär, disseminiert/diffus), das Vorliegen extrahepatischer Herde (intraabdominell, thorakal, ossär, Hirn, diffus/multilokulär), einer portalen Hypertension oder Splenomegalie, eine eventuell erfolgte histologische Sicherung oder auch präoperative therapeutische Entlastung (PTC, Stent, ERC). Darüber hinaus wurde das Aufnahmelabor eingefügt mit folgenden Laborparametern: Albumin, INR, Gesamtbilirubin, GOT, GPT, GGT, AP, Kreatinin, AFP, CA 19-9, CEA. Als Referenzwerte dienen die Normbereiche des universitätseigenen Labors.

2.4.5 Primärtherapie

Zur Dokumentation der Primärtherapie wurden Art und Intention, Datum und Art der Operation sowie intraoperative Vorgänge (Anzahl der entfernten Segmente, Gefäßresektion/-rekonstruktion, Pringle-Manöver und Dauer, biliodigestive Anastomose, Gabe von FFP oder EKs) festgehalten. Weiterhin wurden aufgetretene intra- und postoperative Komplikationen notiert. Um diese sowie die übrigen Komplikationen auswerten zu können, wurden sie nach Clavien-Dindo klassifiziert. Die Clavien-Dindo-Klassifikation teilt die Komplikationen nach Therapienotwendigkeit zur Behebung dieser in fünf Grade ein.¹⁶ Die Beschreibung der Clavien-Dindo-Einteilung findet sich unter „Anlagen“.

2.4.6 Postoperatives Staging

Folgende Informationen über den Tumor wurden im Dokumentationsbogen festgehalten: Histologie, genaue Lokalisation, Grading, T, N, M, Pn, L, V, R, Peritonealkarzinose, Satellitenherde, Kapselbefall, Anzahl, Befall und Lokalisation entnommener Lymphknoten. Zudem wurde eingetragen, ob der intraoperative Befund im Vergleich zum präoperativen Staging idem, unter- oder überschätzt war.

Was das Grading betrifft, so gibt es den Entdifferenzierungsgrad der Tumorzellen an und wird in hoch (G1), mäßig (G2) und gering differenziert (G3) eingeteilt. Daneben wurde auch der Status des Residualtumors R angegeben. Dieser wird nach UICC eingeteilt in R0 (kein Residualtumor mehr in situ), R1 (mikroskopischer Residualtumor) und R2 (makroskopischer Residualtumor) und basiert auf der histopathologischen Analyse der Resektionsgrenzen der resezierten Präparate.¹⁷ Siehe auch Tabelle „TNM-Klassifikation“ in den Anlagen.

2.4.7 (Neo-) Adjuvante Therapien

Sofern die Patienten (neo-) adjuvante Therapien erhielten, wurden diese inklusive Schema und Anzahl der Zyklen dokumentiert.

2.4.8 Entwicklung Laborparameter unter Therapie

Um die Laborparameter und ihre Entwicklung unter Therapie beurteilen zu können, wurden die Werte für Albumin, INR, Gesamtbilirubin, GOT, GPT, GGT, AP und Kreatinin jeweils vierzehn Tage, einen Monat, sechs und zwölf Monate nach Beginn der Primärtherapie festgehalten. Die Tumormarker AFP, CA 19-9 und CEA wurden erstmals wieder nach einem Monat bestimmt, zudem ebenso nach sechs und zwölf Monaten.

2.4.9 Überleben

Bezüglich der Endpunkte wurden zunächst Patienten unterschieden, bei denen eine vollständige Remission erzielt werden konnte von denjenigen, bei welchen dies nicht der Fall war. Wurde eine Remission erreicht, so wurde das Disease-Free-Survival (DFS) bestimmt und eventuell aufgetretene Rezidive im Verlauf dokumentiert. Bei Patienten ohne Remission, die jedoch primär in kurativer Intention operiert wurden, wurde das Progress-Free-Survival (PFS) bestimmt. Letztlich wurden die Patienten noch in die Kategorien „tot“ oder „lebendig“ unterteilt. Sofern bekannt, wurde das Todesdatum festgehalten, bei lebenden Patienten das Datum der letzten Statuserhebung. Falls die Patienten binnen 90

Tagen nach Operation verstarben, wurde die Todesursache dieser „perioperativen Letalität“ dokumentiert.

2.5 Statistische Auswertung

Die statistische Analyse erfolgte mittels IBM SPSS Statistics, Version 23.

Untersucht wurden insgesamt 48 Variablen mit dem Ziel, signifikante Prognosefaktoren zu detektieren. Um eine Schätzung des Einflusses der Variablen auf das Gesamtüberleben vornehmen zu können, wurde eine univariate Coxregressionsanalyse durchgeführt. Zugrunde gelegt wurde ein statistisches Signifikanzniveau von $p \leq 0,05$ mit 95%-Konfidenzintervallen. Um Zusammenhangs-, bzw. Abhängigkeitsstrukturen zwischen den Variablen zu erkennen, wurde weiterhin eine multivariate Analyse, ebenfalls nach der Cox-Regressions-Methode erhoben. Die Ergebnisse des Gesamtüberlebens wurden in einer Kaplan-Meier-Kurve dargestellt.

3 Ergebnisse

3.1 Patientencharakteristika

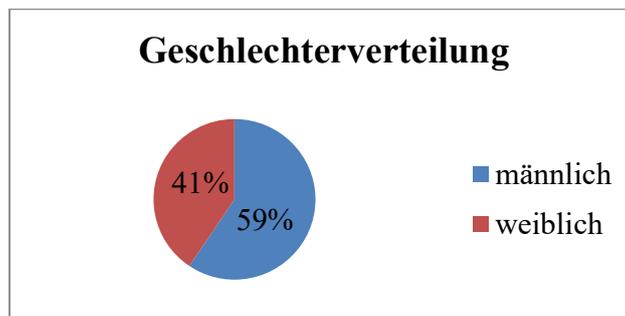
3.1.1 Demographie

Der mittlere Altersdurchschnitt des Patientenkollektivs von 69 Patienten bei Diagnosestellung eines iCCC betrug 63,74 Jahre. Von den erfassten Patienten waren 28 Frauen (40,6%) und 41 Männer (59,4%). Der durchschnittliche BMI der Untersuchten lag bei 26,2 (17-38).

Tabelle 1: Demographische Daten

	Mittelwert (Standardabweichung)	Minimum	Maximum
Alter bei Dg [Jahre]	63,74 (10,923)	35	84
BMI [kg/m²]	26,17 (4,578)	17	38

Abbildung 3: Geschlechterverteilung des Patientenkollektivs



3.1.2 Gesundheitlicher Status bei Aufnahme

Bei insgesamt 65 von 69 Patienten mit iCCC wurde eine Einschätzung des Performance-Status nach ECOG dokumentiert. Die Einschätzung ergab zum Diagnosezeitpunkt einen ECOG von 0 bei 44 Patienten (63,8%), einen ECOG von 1 bei 20 Patienten (29,0%) und einen ECOG von 2 bei einem Patienten (1,4%).

Die häufigsten Vorerkrankungen der untersuchten Patienten stellten die Steatohepatitis (ASH und NASH) und der Diabetes mellitus dar. Jeweils 12 Patienten (17,4%) wiesen diese Diagnose auf. Die Häufigkeitsverteilung weiterer relevanter Begleiterkrankungen und Risikofaktoren lässt sich Tabelle 2 entnehmen.

Tabelle 2: Gesundheitlicher Status bei Aufnahme

	Häufigkeit (n=69)	Nicht erfasst
ECOG 0	44 (63,8%)	4 (5,8%)
ECOG 1	20 (29,0%)	4 (5,8%)
ECOG 2	1 (1,4%)	4 (5,8%)
ASH/NASH	12 (17,4%)	1 (1,4%)
Cholezysto-/Choledocholithiasis	9 (13,0%)	1 (1,4%)
Gallengangszysten	1 (1,4%)	1 (1,4%)
Caroli-Syndrom	1 (1,4%)	1 (1,4%)
PSC	1 (1,4%)	1 (1,4%)
Hepatitis C	1 (1,4%)	1 (1,4%)
Hepatitis B	0 (0,0%)	2 (2,9%)
PBC	0 (0,0%)	1 (1,4%)
Diabetes mellitus	12 (17,4%)	1 (1,4%)
Kardiale Vorerkrankung	8 (11,6%)	1 (1,4%)
Metabolisches Syndrom	1 (1,4%)	1 (1,4%)
Chronische Pankreatitis	0 (0,0%)	1 (1,4%)
Parasitärer Befall	0 (0,0%)	1 (1,4%)
Nikotinabusus	12 (17,4%)	31 (44,9%)
Antikoagulantien	15 (21,7%)	1 (1,4%)
Kortikosteroide	3 (4,3%)	1 (1,4%)

3.1.3 Symptome

Die Häufigkeitsverteilung der präoperativ vorhandenen Symptome ist in Tabelle 3 dargestellt. Hierbei waren die häufigsten Symptome Gewichtsverlust und Schmerzen, gefolgt von Ikterus und Inappetenz. 37,7% hatten keine Symptome, bei 8,7% der Patienten waren die Symptome nicht abgefragt oder dokumentiert worden.

Tabelle 3: Symptome vor Diagnosestellung

	Häufigkeit (n=69)	Nicht erfasst
Gewichtsverlust	18 (26,1%)	9 (13,0%)
Schmerzen	18 (26,1%)	7 (10,1%)
Ikterus	11 (15,9%)	8 (11,6%)
Inappetenz	8 (11,6%)	10 (14,5%)
Stuhlfärbung/ bierbrauner Urin	5 (7,2%)	11 (15,9%)
Nachtschweiß	5 (7,2%)	12 (17,4%)
Aszites	2 (2,9%)	9 (13,0%)
Fieber	1 (1,4%)	10 (14,5%)
Keine Symptome	26 (37,7%)	6 (8,7%)

3.2 Primärdiagnostik

3.2.1 Bildgebende Diagnostik

Zusätzlich zur Sonographie wurden zur bildgebenden Diagnostik MRT, CT, ERC und Cholangiographie/Endosonographie verwendet. Die am häufigsten durchgeführte Untersuchung war dabei das CT, das 52 Patienten (75,4%) erhielten. Die exakte Häufigkeitsverteilung ist der unten stehenden Tabelle 4 zu entnehmen.

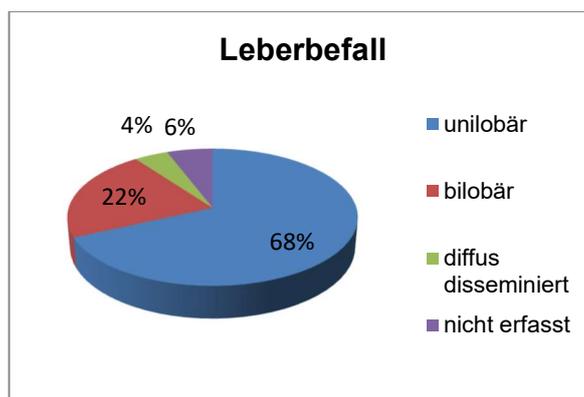
Das Tumorausmaß betreffend, ergab die Primärdiagnostik bei 47 Patienten (68,1%) einen unilobären, bei 15 Patienten (21,7%) einen bilobären und bei drei Patienten (4,3%) einen diffus disseminierten Leberbefall. Extrahepatische Herde zeigten sich bei sechs Patienten (8,7%). Hinweise auf eine bereits erfolgte

Gefäßinfiltration ergaben sich bei 12 Patienten (17,4%). Begleitend stellte sich in vier Fällen (5,8%) eine portale Hypertension oder Splenomegalie dar.

Tabelle 4: Bildgebende Diagnostik

	Häufigkeit (n=69)	Nicht erfasst
MRT	41 (59,4%)	5 (7,2%)
CT	52 (75,4%)	5 (7,2%)
ERC	16 (23,2%)	7 (10,1%)
Cholangioskopie/Endosono	7 (10,1%)	8 (11,6%)
Gefäßinfiltration	12 (17,4%)	8 (11,6%)
Extrahepatischer Befall	6 (8,7%)	3 (4,3%)
Port. HT/ Splenomegalie	4 (5,8%)	4 (5,8%)

Abbildung 4: Art des Leberbefalls



3.2.2 Aufnahmelabor

Als Marker für die Leberfunktion wurden zum Zeitpunkt der Aufnahme die Gerinnung mittels INR und der Albuminwert bestimmt. Im Durchschnitt lagen beide Parameter vor Primärtherapie im Normbereich (Albumin-Konzentration 4,19 g/dl (Referenzbereich 3,5-5,2 g/dl); INR-Wert 1,04 (Referenzbereich 1,0)). Bezüglich der Transaminasen, zeigten sich im Mittel erhöhte GOT-Werte von 50 U/l (Referenzbereich w: <35 U/l; m:<40 U/l), während die GPT bei den meisten Patienten nicht erhöht war (Mittelwert 33 U/l; Referenzbereich w:<35 U/l; m:<50 U/l). Abgesehen vom Gesamt-Bilirubin, welches mit durchschnittlich 0,96 mg/dl

noch im Normbereich (w:<0,9 mg/dl; m:<1,4 mg/dl) lag, fanden sich bei den meisten Patienten erhöhte Cholestaseparameter. So ergaben sich für die γ GT Mittelwerte von 283 U/l (Referenzbereich w:<40 U/l; m:<60 U/l) und für die AP Mittelwerte von 167 U/l (Referenzbereich w:55-105 U/l; m:40-130 U/l). Das ebenfalls untersuchte Kreatinin stellte sich mit durchschnittlich 0,91 mg/dl in der Regel normwertig (w:0,5-0,9 mg/dl; m:0,7-1,2mg/dl) dar. Neben dem Routinelabor wurden bei den Patienten zum Zeitpunkt der Aufnahme ebenfalls die Tumormarker AFP, CA 19-9 und CEA bestimmt. Sie wiesen allesamt bei Erstvorstellung der Patienten einen erhöhten Mittelwert auf (AFP 16 ng/ml (Referenzbereich <7ng/ml); CA 19-9 1347 U/ml (Referenzbereich <27U/ml); CEA 7 ng/ml (Referenzbereich <4,7ng/ml)). Eine Übersicht über die Laborparameter und deren Verlauf findet sich in tabellarischer Form in Kapitel 3.5.

3.3 Primärtherapie

3.3.1 Tumorhistologie

Eine prätherapeutische histologische Sicherung des iCCC erfolgte bei 49 Patienten (71,0%). Die endgültige Histologie, ob prä- oder postoperativ, zeigte bei 68 von 69 Patienten (98,6%) Adenokarzinome.

Tabelle 5: Tumorhistologie

	Häufigkeit (n=69)	Nicht erfasst
Histolog.Sicherung (prätherapeut.)	49 (71,0%)	3 (4,3%)
Adenokarzinome	68 (98,6%)	1 (1,4%)

3.3.2 Operation

Vier Patienten (5,8%) erhielten eine Segmentresektion, 14 Patienten (20,3%) eine Hemihepatektomie links, drei Patienten (4,3%) eine erweiterte Hemihepatektomie links. Der rechte Leberlappen wurde bei 21 Patienten (30,4%) entfernt. Eine erweiterte Hemihepatektomie rechts war in zwei Fällen (2,9%) erforderlich. Elf Patienten (15,9%) wurden einer Trisektorektomie unterzogen, ein Patient (1,4%) erhielt diese nach in situ split. Eine atypische Segmentresektion wurde bei fünf

Patienten (7,2%) durchgeführt. Acht weitere Patienten (11,6%) wurden zwar in kurativer Intention operiert, diese änderte sich jedoch intraoperativ durch weit fortgeschrittenes Tumorausmaß zu „palliativ“. Sie wurden als „intention-to-treat“-Patienten in die Auswertung mit einbezogen. So blieb es bei jeweils einem dieser Patienten (1,4%) bei einer diagnostischen Laparotomie aufgrund von diffuser Lebermetastasierung, funktioneller Leberzirrhose, Infiltration des linken Pfortaderhauptstammes und der A.hepatica, Infiltration der A.hepatica und Peritonealkarzinose. Ein weiterer Patient (1,4%) erhielt im Rahmen der Staging-Laparoskopie eine PE, wurde aber wegen fortgeschrittenem intrahepatischem Tumorbefall nicht weiter operiert. Ein anderer Patient (1,4%) erhielt danach eine biliodigestive Anastomose bei Lymphknotenmetastasierung. Schließlich wurde noch ein Patient (1,4%) ex domo Staging-laparoskopierte, hier liegen keine näheren Informationen bezüglich der Ursache vor.

Im Schnitt wurden im Rahmen der Operation 3,43 Lymphknoten entfernt (Min.: 0; Max.: 17). Befallen waren im Mittel 0,85 Lymphknoten (Min.: 0; Max.: 8). Zu einer intraoperativen Gefäßrekonstruktion kam es in 14 Fällen (20,3%). Dabei wurde bei fünf Patienten (7,2%) ausschließlich die Pfortader und bei neun Patienten (13,0%) zusätzlich arteriell rekonstruiert.

Ein Pringle-Manöver wurde bei 31 Patienten (44,9%) durchgeführt. 20 Patienten (29,0%) erhielten eine biliodigestive Anastomose und neun Patienten (13,0%) musste während der Operation ein Erythrozytenkonzentrat (EK) zugeführt werden.

Tabelle 6: Art der Operation

	Häufigkeit (n=69)
Segmentresektion	4 (5,8%)
Hemihepatektomie li.	14 (20,3%)
Erweiterte Hemihepatektomie li.	3 (4,3%)
Hemihepatektomie re.	21 (30,4%)
Erweiterte Hemihepatektomie re.	2 (2,9%)
Trisektorektomie	11 (15,9%)
Trisektorektomie nach ALPPS	1 (1,4%)
Atyp. Segmentresektion	5 (7,2%)
Diagnost. Laparotomie (bei diff. Lebermetastasierung)	1 (1,4%)
Diagnost. Laparotomie (bei funkt. Leberzirrhose)	1 (1,4%)
Diagnost. Laparotomie (bei Infiltration PA u. A.hep.)	1 (1,4%)
Diagnost. Laparotomie (bei Infiltration A.hep.)	1 (1,4%)
Diagnost. Laparotomie (bei Peritonealkarzinose)	1 (1,4%)
Staging-Laparoskopie (bei fortgeschr. intrahep. Befall)	1 (1,4%)
Staging-Laparoskopie (mit biliodig. Anastomose)	1 (1,4%)
Staging-Laparoskopie	1 (1,4%)

Tabelle 7: Lymphknotenstatus

	Mittelwert	Minimum	Maximum
Anzahl entfernter Lymphknoten	3,43	0	17
Anzahl befallener Lymphknoten	0,85	0	8

Tabelle 8: Intraoperative Manöver

	Häufigkeit (n=69)	Nicht erfasst
Gefäßrekonstruktion ges.	14 (20,3%)	1 (1,4%)
Gefäßrekonstruktion PA+Arterie	9 (13,0%)	0 (0,0%)
Gefäßrekonstruktion PA	5 (7,2%)	0 (0,0%)
Pringle- Manöver	31 (44,9%)	0 (0,0%)
Biliodigestive Anastomose	20 (29,0%)	2 (2,9%)
EK- Gabe	9 (13,0%)	5 (7,2%)

3.3.3 Komplikationen nach Operation

Bei 25 der operierten Patienten (36,2%) traten postoperativ Komplikationen auf. Hierzu zählte unter anderem das postoperative Leberversagen, von dem fünf Patienten (7,2%) betroffen waren. Etwas häufiger mit acht Patienten (11,6%), kam es zu einer Galleleckage. Nach der Clavien-Dindo-Klassifikation und dem Comprehensive Complication Index (CCI) hatten sieben Patienten (10,1%) eine minor Komplikation (Grad I, CCI 8,7) und drei Patienten (4,3%) eine zweitgradige Komplikation (CCI 20,9). Unter Grad IIIa-Komplikationen fiel ein Patient (1,4%; CCI 26,2), unter IIIb fünf Patienten (7,2%; CCI 33,7) ebenso viele Patienten (7,2%) wiesen eine Komplikation Grad IVa auf (CCI 42,4). An perioperativen Komplikationen verstarben vier Patienten (5,8%), die damit Grad V zugeteilt werden konnten und einen CCI-Wert von 100 hatten (Todesursachen siehe Abschnitt Überleben).

Tabelle 9: Postoperative Komplikationen

	Häufigkeit (n=69)
Postoperative Komplikationen	25 (36,2%)
Postoperatives Leberversagen	5 (7,2%)
Postoperative Galleckage	8 (11,6%)

Tabelle 10: Dindo-Clavien-Klassifikation, CCI

Dindo-Clavien (schwerste Komplikation)	Häufigkeit (n=69)	CCI (Rechner im Internet)
0	44 (63,8%)	0
I	7 (10,1%)	8,7
II	3 (4,3%)	20,9
IIIa	1 (1,4%)	26,2
IIIb	5 (7,2%)	33,7
IVa	5 (7,2%)	42,4
IVb	0 (0,0%)	46,2
V	4 (5,8%)	100

3.3.4 Postoperatives Staging

Der Differenzierungsgrad (G) der Tumoren konnte bei 64 Patienten (92,8%) bestimmt werden. Von den untersuchten Tumoren, wiesen 40 Patienten (58,0%) G2 und 24 Patienten (34,8%) G3 auf. Die Ausdehnung (T) des Primärtumors wurde in 55 Fällen (79,7%) beschrieben. Ein T1-Stadium fand sich bei 21 Patienten (30,4%), ein T2-Stadium bei 12 Patienten (17,4%), ein T3-Stadium bei 20 Patienten (29,0%) und ein T4-Stadium bei zwei Patienten (2,9%). Der Lymphknotenstatus (N) war bei 19 Patienten (27,5%) positiv (N1), bei 46 Patienten (66,7%) negativ (N0). Waren Lymphknoten befallen, so fanden sich diese bei 15 Patienten (21,7%) im Bereich des Lig.hepatoduodenale, bei sieben Patienten (10,1%) am Pankreasoberrand, bei sechs der Patienten (8,7%) am Truncus coeliacus, bei fünf Patienten (7,2%) nahe der Arteria hepatica communis und bei vier Patienten (5,8%) interaortocaval. In zwei Fällen (2,9%) wurden befallene Lymphknoten in sonstiger Lokalisation beschrieben. Fernmetastasen (M1) fanden sich bei acht Patienten (11,6%). Perineurales Tumorstadium (Pn1) lag bei 18 Patienten (26,1%) vor, eine Lymphgefäßinvasion (L) bei 21 Patienten (30,4%), und zu einer Invasion in Venen (V1) kam es bei 14 Patienten (20,3%). Eine R0-Resektion konnte in 48 Fällen (69,6%) erzielt werden, während 13 Patienten (18,8%) R1- und sieben Patienten (10,1%) R2-reseziert wurden. Eine

Peritonealkarzinose wurde bei zwei Patienten (2,9%) beobachtet, elf Patienten (15,9%) wiesen Satellitenherde auf. Ein weiterer Patient (1,4%) zeigte einen Befall der Leberkapsel. Der intraoperative Befund war im Vergleich zum präoperativen Staging bei 47 Patienten (68,1%) identisch, bei drei Patienten (4,3%) wurde das Ausmaß im Vorfeld über- und bei 17 Patienten (24,6%) unterschätzt.

Tabelle 11: Tumorstaging

	Häufigkeit (n=69)	Nicht erfasst
Grading (bestimmt)	64 (92,8%)	1 (1,4%)
G2	40 (58,0%)	
G3	24 (34,8%)	
T (bestimmt)	55 (79,7%)	10 (14,5%)
T1	21 (30,4%)	
T2	12 (17,4%)	
T3	20 (29,0%)	
T4	2 (2,9%)	
N1	19 (27,5%)	4 (5,8%)
M1	8 (11,6%)	0 (0,0%)
Pn1	18 (26,1%)	24 (34,8%)
L1	21 (30,4%)	18 (26,1%)
V1	14 (20,3%)	23 (33,3%)
R0	48 (69,6%)	0 (0,0%)
R1	13 (18,8%)	0 (0,0%)
R2	8 (11,6%)	0 (0,0%)
Peritonealkarzinose	2 (2,9%)	0 (0,0%)
Satellitenherde	11 (15,9%)	1 (1,4%)
Leberkapselbefall	1 (1,4%)	1 (1,4%)

Tabelle 12: Vergleich des Tumorausmaßes: Prätherapeutische Einschätzung vs. intraoperativer Befund

	Häufigkeit (n=69)*
Idem	47 (68,1%)
Unterschätzt	17 (24,6%)
Überschätzt	3 (4,3%)

*nicht erfasste Pat. 2/69 (2,9%)

Tabelle 13: Lokalisation befallener Lymphknoten

	Häufigkeit (n=69)*
Lig.hepatoduodenale	15 (21,7%)
Pankreasoberrand	7 (10,1%)
A.hep.communis	5 (7,2%)
Truncus coeliacus	6 (8,7%)
Interaortocaval	4 (5,8%)
Sonstige Lokalisation	2 (2,9%)

*Mehrfachnennung möglich

3.4 (Neo-) Adjuvante Therapien

3.4.1 Neoadjuvante Therapien

Eine neoadjuvante Therapie wurde bei acht Patienten (11,6%) durchgeführt. In diesem Rahmen erhielten jeweils vier Patienten (5,8%) eine konventionelle Chemotherapie und eine TACE. Von den Patienten, die eine konventionelle Chemotherapie bekamen, wurde ein Patient (1,4%) mittels Gemcitabine und Carboplatin, ein Patient (1,4%) mit Gemcitabine und Cisplatin und ein weiterer Patient (1,4%) mittels acht Zyklen FOLFOX+Erbitux sowie im Anschluss mittels FOLFIRI+Avastin behandelt. Von den vier Patienten, die neoadjuvant eine TACE erhielten, lag das Therapieschema in zwei Fällen vor. Ein Patient (1,4%) wurde mit einer Kombination aus Gemcitabine und Embocept behandelt, der andere Patient mit 9,81mg Mitomycin.

Tabelle 14: Neoadjuvante Therapien

	Häufigkeit (n=69)*
Konventionelle Chemotherapie	4 (5,8%)
TACE	4 (5,8%)

*nicht erfasste Pat.2/69 (2,9%)

3.4.2 Adjuvante/ Additive Therapien

Insgesamt wurden vier Patienten (5,8%) adjuvant/additiv chemotherapiert. Dabei wurde einem Patienten (1,4%) eine Kombination aus Gemcitabine, 5FU, Oxaliplatin und Calciumfolinat verabreicht, ein anderer Patient (1,4%) erhielt eine Monotherapie mit Gemcitabine, ein Patient (1,4%) bekam FOLFOX und ein weiterer Patient der 69 Patienten (1,4%) erhielt Gemcitabine/Cisplatin sowohl als konventionelle Chemotherapie, als auch als TACE.

Einer second line-Therapie mussten sich insgesamt 16 Patienten (23,2%) unterziehen. Von den Patienten, die behandelt wurden, unterzogen sich je ein Patient (1,4%) einer PTCD-Anlage, zwei Patienten (2,9%) einer Radiatio bei ossärer Metastasierung, ein Patient (1,4%) erhielt eine Ablation, und bei fünf Patienten (7,2%) wurde eine TACE durchgeführt. Hierbei wurden einem Patienten (1,4%) Gemcitabine verabreicht, ein anderer Patient (1,4%) erhielt eine unbekannte Substanz (ex domo, daher nicht dokumentiert), ein weiterer Patient (1,4%) bekam drei Zyklen Mitomycin, Gemcitabine und Cisplatin, ein Patient (1,4%) vier Zyklen GemCis und in einem Fall (1,4%) wurde mit drei Zyklen Mitomycin therapiert. Eine Chemotherapie in der second line kam in sieben Fällen (10,1%) zum Einsatz. Bei einem (1,4%) Patienten erfolgte die Gabe ex domo mit einer nicht dokumentierten Substanz, je ein Patient von 69 (1,4%) erhielt einen Zyklus FOLFOX, Gemcitabine Monotherapie und Gemcitabine+Sorafenib. Die übrigen drei Patienten (4,3%) wurden mit einer Kombination aus Gemcitabine und Cisplatin chemotherapiert.

Eine third line-Therapie kam sieben Patienten (10,1%) zuteil. Jeweils ein Patient von 69 (1,4%) bekam eine Radiatio bei ossären Metastasen, der andere eine Radiofrequenzablation. Die übrigen fünf Patienten (7,2%) wurden chemotherapiert. Hierbei erhielt je ein Patient (1,4%) viermalig GEMOX, eine Kombination aus Cisplatin und Gemcitabine, drei Zyklen GemCis mit anschließender Umstellung auf drei Zyklen Capelri, eine Kombinationstherapie mit Capecitabine und Oxaliplatin und eine Chemotherapie mit einer nicht dokumentierten Substanz.

Tabelle 15: Adjuvante/ Additive Therapie

	Häufigkeit (n=69)*
Chemotherapie	3 (4,3%)
Chemotherapie+TACE	1 (1,4%)

*nicht erfasste Pat.8/69 (11,6%)

Abbildung 5: Art der second line- Therapie

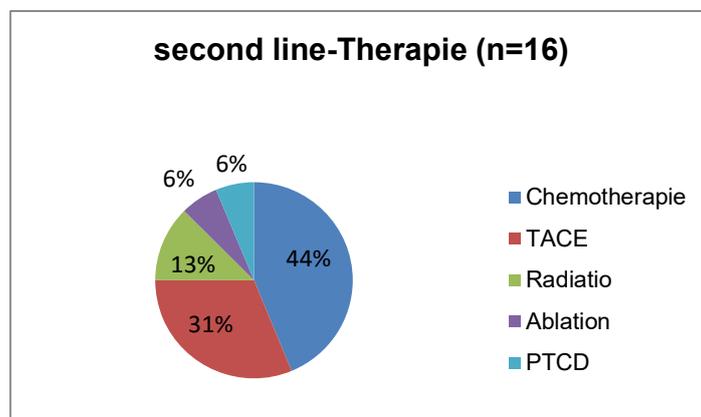
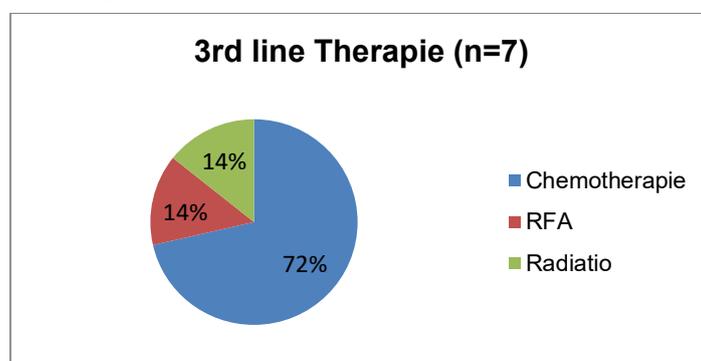


Abbildung 6: Art der third line-Therapie



3.5 Entwicklung Laborparameter unter Therapie

14 Tage nach Therapiebeginn fiel der mittlere Albumin-Wert am deutlichsten unter den Normwert auf durchschnittlich 3,13 g/dl ab. In den nachfolgenden Untersuchungen konnte ein schrittweiser Anstieg als Folge der Erholung der Leberfunktion beobachtet werden (Mittelwerte von 3,33 g/dl nach einem Monat, von 3,95 g/dl nach sechs und von 3,98 g/dl nach 12 Monaten), was man der Tabelle unten entnehmen kann. Ähnlich verhielt es sich mit der INR. Für diesen Wert gilt, dass er im Mittel zwei Wochen nach Therapiebeginn auf 1,31 stieg, in den Folgewochen auf durchschnittliche Werte von 1,21 (nach vier Wochen) sank und schließlich in den weiteren Kontrollen stabil bei mittleren Werten von 1,06 blieb. Was die Transaminasen betrifft, zeigten sich im Mittel durchweg in allen Laborkontrollen erhöhte GOT-Werte. 14 Tage nach Therapiebeginn stiegen GOT und GPT auf ein Maximum an (GOT 104 U/l; GPT 91 U/l). In den folgenden Kontrollen konnte man dann jedoch erkennen, dass beide Transaminasen nach und nach abfielen und sich wieder den Normwerten näherten. In der letzten dokumentierten Laboruntersuchung nach einem Jahr lag der Mittelwert für die GOT bei 56 U/l, für die GPT bei 41 U/l. Das Gesamt-Bilirubin verzeichnete ebenfalls den größten Anstieg nach 14 Tagen mit durchschnittlich 2,35 mg/dl, im Anschluss fielen die Werte wieder ab und lagen schließlich nach einem Jahr bei einem Mittelwert von 1,56 mg/dl. Die übrigen Cholestase-Parameter stiegen tendenziell erst in den späteren Kontrollen auf ihre Höchstwerte an. Die γ GT stieg sechs Monate später auf ihren durchschnittlichen Maximalwert von 347 U/l an, die AP zeigte einen Gipfel nach vier Wochen (278 U/l), um danach schrittweise auf letztlich 171 U/l zu sinken. Die γ GT wies mit 173 U/l ebenso ein Jahr nach Therapiebeginn die niedrigsten mittleren Werte auf. Das ebenfalls untersuchte Kreatinin stieg bis zu maximalen Mittelwerten von 1,19 mg/dl an und fiel nach 12 Monaten wieder ab auf durchschnittlich 0,91 mg/dl. Die abgenommenen Tumormarker AFP, CA 19-9 und CEA sanken einen Monat nach Therapiebeginn allesamt bis in den Normbereich ab und hielten sich hier auch stabil, mit Ausnahme von CA 19-9, der ein Jahr später noch einmal erhöhte durchschnittliche Werte von 55kU/l zeigte.

Tabelle 16: Laborparameter

	Vor Therapiebeginn *	14 Tage nach Therapiebeginn *	1 Monat nach Therapiebeginn *	6 Monate nach Therapiebeginn *	1 Jahr nach Therapiebeginn *	Referenzwerte (Uniklinik FfM)
Albumin (g/dl)	4,19 (1,9 – 5,1)	3,13 (1,7 – 4,4)	3,33 (1,8 – 4,4)	3,95 (2,7 – 5,0)	3,98 (2,18 – 4,9)	3,5-5,2
INR	1,04 (0,89 – 1,4)	1,31 (0,9 – 3,0)	1,21 (0,9 – 2,0)	1,06 (0,8 – 1,4)	1,06 (0,9 – 1,5)	um 1,0
Gesamt- Bilirubin (mg/dl)	0,96 (0,2 – 15,2)	2,35 (0,2 – 16,4)	1,65 (0,3 – 11,1)	1,29 (0,2 – 6,9)	1,56 (0,3 – 7,3)	< 0,9 (w) < 1,4 (m)
GOT (U/l)	49,78 (10,0 – 219,0)	104,19 (10,0 – 2163,0)	50,03 (12,0 – 213,0)	53,38 (17,0 – 170,0)	55,77 (23,0 – 137,0)	< 35 (w) < 40 (m)
GPT (U/l)	33,2 (7,0 – 95,0)	90,91 (12,0 – 1055,0)	42,17 (11,0 – 128,0)	42,46 (10,0 – 221,0)	41,0 (9,0 – 151,0)	< 35 (w) < 50 (m)
yGT (U/l)	282,68 (21,0 – 1811,0)	271,62 (18,0 – 858,0)	294,3 (12,0 – 999,0)	346,71 (21,0 – 2292,0)	173,31 (13,0 – 624,0)	< 40 (w) < 60 (m)
AP (U/l)	166,86 (3,5 – 724,0)	173,06 (56,0 – 583,0)	277,79 (70,0 – 866,0)	216,96 (39,0 – 699,0)	171,13 (39,0 – 441,0)	55-105 (w) 40-130 (m)
Kreatinin (mg/dl)	0,91 (0,5 – 4,5)	0,95 (0,5 – 4,1)	0,75 (0,5 – 1,0)	1,19 (0,6 – 4,4)	0,91 (0,7 – 1,8)	0,5-0,9(w) 0,7-1,2 (m)
AFP (ng/ml)	15,86 (0,0 – 362,6)		5,0 (2,7 – 6,2)	3,33 (0,0 – 7,6)	2,83 (1,3 – 5,0)	< 7
CA 19-9 (U/ml)	1346,76 (2,0 – 29900,0)		79,0 (22,0 – 159,0)	26,1 (0,0 – 59,0)	55,43 (1,0 – 299,0)	< 27
CEA (ng/ml)	6,59 (0,0 – 95,7)		1,84 (1,2 – 3,6)	1,58 (0,0 – 4,4)	2,72 (1,3 – 4,3)	<4,7

*bei den angegebenen Werten handelt es sich um den Mittelwert (Range)

INR: International Normalized Ratio, GOT: Glutamat-Oxalacetat-Transaminase,

GPT: Glutamat-Pyruvat-Transaminase, yGT: Gamma-Glutamyl-Transferase,

AP: Alkalische Phosphatase, AFP: Alpha-Fetoprotein, CA 19-9: Carbohydrate-Antigen, CEA:

Carcinoembryonales Antigen

3.6 Überleben

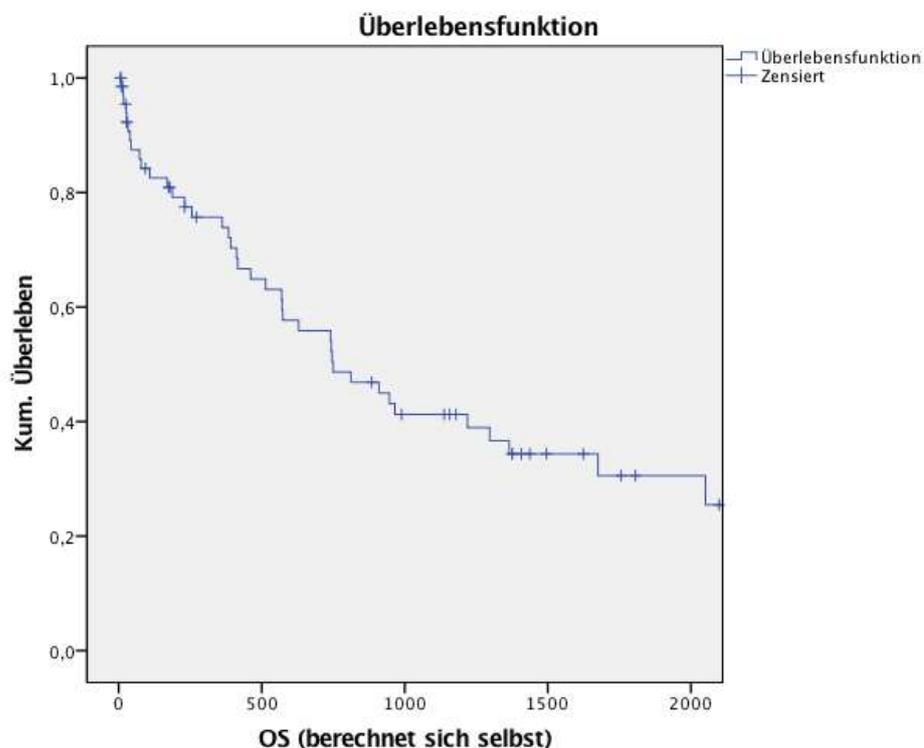
3.6.1 Gesamtüberleben

Von den 69 erfassten Patienten, verstarben insgesamt 39 (56,5%). Sieben Patienten (10,1%) starben innerhalb von 90 Tagen nach der Operation (90 Tages-Letalität). Von diesen sieben Patienten, starben zwei (2,9%) an Leberversagen, einer (1,4%) an einer Sepsis, zwei (2,9%) an einer Lungenarterienembolie und weitere zwei (2,9%) an sonstigen Todesursachen. Zum Zeitpunkt der letzten Statuserhebung waren 27 Patienten (39,1%) noch am Leben. Die mittlere Überlebenszeit lag bei rund 47 Monaten (95%-KI: 32,5- 61,5 Monate), die mediane Überlebenszeit lag bei rund 25 Monaten (95%-KI: 13,8- 36,2 Monate).

Tabelle 17: Endpunkte

	Häufigkeit (n=69)*
verstorben	39 (56,5%)
lebend (bei letzter Statuserhebung)	27 (39,1%)

Abbildung 7: Überleben nach Kaplan Meier

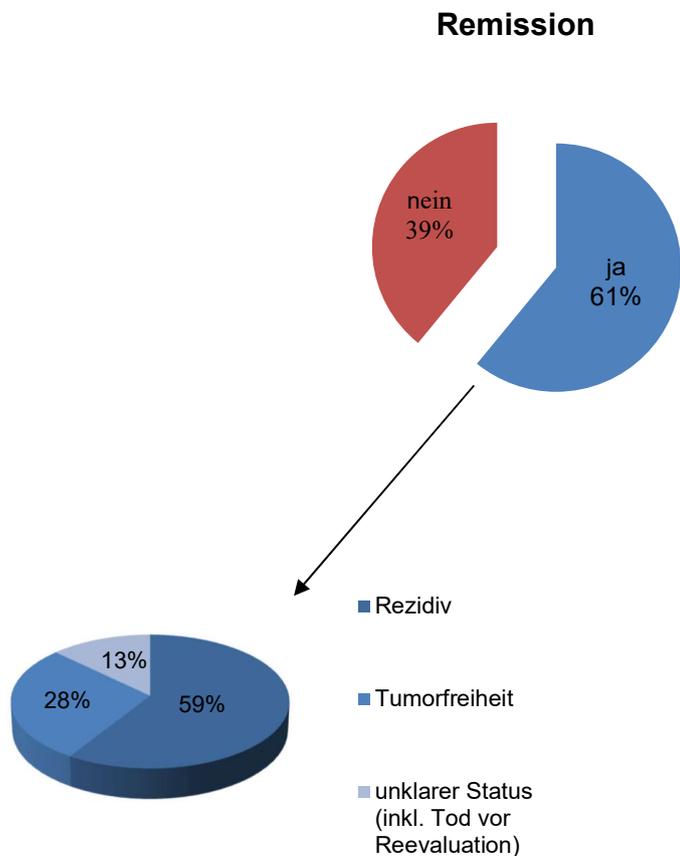


3.6.2 Überlebensstatus

Eine Remission konnte bei 42 Patienten (60,9%) erzielt werden. Tumorfrei blieben 11 Patienten (15,9%), 23 Patienten (33,3%) entwickelten im Verlauf ein Rezidiv. Wenn Rezidivtumoren auftraten, so bei elf Patienten (15,9%) im Bereich der Leber, bei zwei Patienten (2,9%) zugleich in Leber und extrahepatisch intraabdominell, in einem Fall (1,4%) hepatisch und thorakal, in ebenso einem Fall (1,4%) hepatisch und ossär, bei zwei Patienten (2,9%) ausschließlich extrahepatisch intraabdominell, bei einem Patienten (1,4%) intraabdominell und ossär, in einem weiteren Fall (1,4%) nur ossär, und bei je einem Patienten (1,4%) thorakal und multilokulär.

Von den 42 Patienten verstarben 26, 16 Patienten waren zum Zeitpunkt der letzten Stuserhebung noch am Leben.

Abbildung 8: Überlebensstatus



Keine Remission konnte bei 27 Patienten (39,1%) erzielt werden. Von eben genannten Patienten konnte bei 13 (18,8%) ein Progress verzeichnet werden, während neun Patienten (13,0%) eine stable-disease zeigten. Fünf Patienten (7,2%) wiesen einen hepatischen Progress auf, je zwei Patienten (2,9%) einen intraabdominellen, bzw. multilokulären und ein Patient (1,4%) einen Progress im Bereich des Gallenganges. Bei den übrigen Patienten wurde die Lokalisation nicht dokumentiert. Von den 27 der 69 Patienten, bei denen primär keine Remission erzielt wurde, verstarben 14. Zwölf Patienten waren zum Zeitpunkt der letzten Stuserhebung noch am Leben.

Tabelle 18: PFS

	Häufigkeit (n=69)*
keine Remission	27 (39,1%)*
Progress	13 (18,8%)
stable disease	9 (13,0%)

*nicht erfasste Pat. 4/69 (5,8%), unmittelbar nach Operation verstorbene Pat. 1/69 (1,4%)

3.7 Univariate Analyse einzelner Prognosefaktoren

Im Folgenden werden lediglich die relevanten Prognosefaktoren erläutert, die vollständige Analyse findet sich im Anhang.

Bezüglich der Symptome, die Patienten bei Aufnahme beklagten, lässt sich feststellen, dass das Vorliegen von Ikterus (HR 2.25; KI 1.01-5.01; p=0.047), Nachtschweiß (HR 4.42; KI 1.19-16.38; p=0.026) und Schmerzen (HR 2.25; KI 1.12-4.52; p=0.023) das Gesamtüberleben signifikant negativ beeinflusste.

Schaut man sich die Laborparameter der Patienten an, fällt auf, dass das CEA im Vergleich zu AFP und CA 19-9 der einzig relevante Tumormarker zu sein scheint, der als negativer Prognosefaktor gewertet werden kann, denn ein erhöhtes CEA ging mit einem signifikant verschlechterten Gesamtüberleben einher (HR 1.02; KI 1.00-1.04; p=0.021)

Als negative Prädiktoren dürfen laut unserer Analyse außerdem ein intraoperativer EK- Bedarf (HR 1.55; KI 1.13-2.13; p=0.006) und die Anlage einer biliodigestiven Anastomose (HR 2.39; KI 1.27-4.52; p=0.007) beurteilt werden.

Die relevanteste perioperative Komplikation nach durchgeführter Cox-Regression ist die Galleleckage. Trat diese bei einem Patienten auf, so stieg die Sterberate signifikant an (HR 2.35; KI 1.18-4.66; p=0.015). Auch ein hoher CCI-Wert (HR 1.03; KI 1.02-1.05; p=0.000), sowie die schwerste eingetretene Komplikation nach

Dindo-Clavien-Klassifikation (HR 1.67; KI 1.25-2.24; p=0.001) können als relevante negative Prognosefaktoren des iCCC nach operativer Therapie in kurativer Absicht angesehen werden.

Bezüglich des postoperativen Stagings lässt sich feststellen, dass hier lediglich für das Vorhandensein von Fernmetastasen (M1) ein signifikanter Zusammenhang, was das Gesamtüberleben betrifft, besteht (HR 2.88; KI 1.23-6.75; p=0.015). Kein signifikanter Zusammenhang, jedoch ein Trend, lässt sich bezüglich eines schlechten ECOG (HR 1,90; KI 0.99-3.67; p= 0.055) und dem angegebenen Symptom Inappetenz (HR 2.24; KI 0.95-5.27; p=0.065) konstatieren.

Tabelle 19: Uni- und multivariate Cox-Regressionsanalyse signifikanter Prognosefaktoren

	univariat		multivariat	
	Hazard Ratio (95% KI)	Signifikanz (p-Wert)	Hazard Ratio (95% KI)	Signifikanz (p-Wert)
Ikterus	2.25 (1.01-5.01)	0.047		
Nachtschweiß	4.42 (1.19-16.38)	0.026	28.25 (2.45-325.47)	0.007
Schmerzen	2.25 (1.12-4.52)	0.023	3.86 (1.08-13.76)	0.038
CEA	1.02 (1.00-1.04)	0.021		
EK-Gabe	1.55 (1.13-2.13)	0.006		
Biliodigestive Anastomose	2.39 (1.27-4.52)	0.007	6.25 (1.81-21.61)	0.004
Galleleckage	2.35 (1.18-4.66)	0.015	9.17 (1.12-75.37)	0.039

CCI	1.03 (1.02-1.05)	0.000	1.18 (1.03-1.34)	0.013
Dindo Clavien	1.67 (1.25-2.24)	0.001	0.07 (0.01-0.71)	0.025
M1	2.88 (1.23-6.75)	0.015		

3.8 Multivariate Analyse

In der multivariaten Cox-Regressions-Analyse stellten sich die angegebenen Symptome Schmerzen (HR 3.86; KI 1.08-13.76) und Nachtschweiß (HR 28.25; KI 2.45-325.47), die Anlage einer biliodigestiven Anastomose (6.25; KI 1.81-21.61) und hinsichtlich aufgetretener Komplikationen die schwerste nach Dindo-Clavien-Klassifikation (HR 0.07; KI 0.01-0.71), ein hoher CCI-Wert (HR 1.18; KI 1.03-1.34) und eine postoperative Galleleckage (HR 9.17; KI 1.12-75.37) als störungsfreie, signifikante Variablen mit unabhängigem Einfluss auf das Gesamtüberleben dar ($p > 0.05$). Sie alle erhöhten das Sterberisiko signifikant.

4 Diskussion

Die vorliegende Arbeit dient dazu, unabhängige Prognosefaktoren des iCCC nach operativer Therapie in kurativer Absicht zu detektieren, um die Prognoseabschätzung zu erleichtern und eventuelle Risikogruppen für ein schlechtes Outcome bestimmen zu können. Dies ist nicht nur für den Patienten von Interesse, sondern auch für den behandelten Arzt. Laut unserer Ergebnisse müssen hierzu sowohl präoperative Faktoren (das Vorliegen von Nachtschweiß und Schmerzen), als auch intraoperative Faktoren (Anlage einer biliodigestiven Anastomose) berücksichtigt werden. Hinzu kommen postoperative Komplikationen (Galleleckage, hoher CCI-Wert, schwerste Komplikation nach Dindo-Clavien-Klassifikation), die vermieden werden müssen, um die Sterbewahrscheinlichkeit nicht zu erhöhen. Im Folgenden sollen die von uns erhobenen Daten diskutiert und mit anderen aktuellen Arbeiten verglichen werden.

Diskussion der demographischen Daten

Betrachtet man unser Patientenkollektiv, ergab sich ein mittlerer Altersdurchschnitt bei Diagnosestellung von rund 64 Jahren. Damit lagen unsere Patienten noch im typischen Erkrankungsalter von 49 bis 67 Jahren,⁶ wenngleich der Trend in einigen Studien hin zu noch jüngeren Patienten geht (vgl. Wang et al 2013¹⁸, Hyder et al 2014¹⁹). Das Alter spielte in der uni- und multivariaten Analyse keine Rolle bezüglich der Prognose, anders in einer Arbeit von Cho et al 2010, in der ein höheres Alter unabhängiger negativer Prädiktor war²⁰.

Demographisch ebenfalls von Interesse ist das Geschlecht der Patienten. In der Literatur wird eine männliche Prädominanz beschrieben⁵⁶, z.B. in den Studien von Wang et al 2013 (67% männliche Patienten)¹⁸ und Zhou et al 2015 (63,8% männliche Patienten)²¹. Die Geschlechterverteilung dieser beiden Arbeiten deckt sich mit unserer Beobachtung, in der 41 Patienten männlich waren (59,4%).

Nicht signifikant für die Prognose, jedoch auch nicht unbedeutend, da sich ein Trend zeigte ($p=0,055$), war bei unserem Patientenkollektiv der ECOG-Performance-Status. Ist der Allgemeinzustand der Patienten bei Aufnahme schlecht, der ECOG also hoch, kann dies ein Hinweis auf eine möglicherweise schlechtere Prognose sein. In der gängigen Literatur wurde auf den Performance Status als prognostischen Marker bei iCCC-Erkrankten bislang noch kein Augenmerk gelegt. In manchen Empfehlungen wird er jedoch dahin gehend bedacht, als dass Patienten mit einem ECOG von zwei nicht mehr in kurativer Intention behandelt werden sollten.⁸

Diskussion der Vorerkrankungen

Patientenspezifische Vorerkrankungen konnten in unserer Studie nicht mit einer schlechteren Prognose in Verbindung gebracht werden. Allerdings muss beachtet werden, dass in unserem Kollektiv die Fallzahlen der Patienten mit einer entsprechenden Erkrankung niedrig sind. Betrachtet man diese genauer, rücken zunächst vor allem Erkrankungen der Leber in den Fokus. In der Vergangenheit wurde zum Beispiel die chronische Hepatitis B-Infektion als unabhängiger Risikofaktor detektiert (Lee et al 2008),²² ebenso die Hepatitis C mit fünffach erhöhtem Risiko und die Leberzirrhose (Shaib et al 2007)²³ inklusive jener Erkrankungen, die in einer solchen enden können (PSC, PBC, ASH, NASH,...).^{2,4} Betrachtet man nun das Frankfurter Kollektiv, fand sich bei uns als häufigste Nebendiagnose eine ASH oder NASH (12/69 Patienten (17,4%)). Eine Hepatitis C-Infektion oder PSC konnte bei je einem Patienten (1,4%) festgestellt werden, eine chronische Hepatitis B-Infektion wies kein Patient auf. Beachtet man die geographischen Unterschiede, ist dies ein typisches Verteilungsmuster⁴, welches sich auch in einer weiteren deutschen Studie von Yedibela et al 2009 zeigte. Nur zwei von 45 Patienten litten hier unter Hepatitis B, doppelt so viele unter Hepatitis C und einer Leberzirrhose.²⁴ Dass Lebererkrankungen zwar als Risikofaktor für die Entstehung eines iCCC gelten, das Outcome jedoch nicht unbedingt beeinflussen, konnten Li et al 2013 zeigen. Zwar wiesen die Zirrhotiker in dieser Studie einen höheren intraoperativen Blutverlust und längere OP- und

Liegezeiten auf, das DSF (bei CHILD A und B) war allerdings im Vergleich zu Parenchymgesunden nahezu identisch.²⁵

Auch Erkrankungen, die zu chronischer Entzündung im Gallengangssystem führen können, gelten als Risikofaktoren für ein iCCC.⁴⁴ Unsere Ergebnisse stützen diese Aussage. Eine Cholezysto-/ oder Choledocholithiasis stellte die dritthäufigste Nebendiagnose unserer Patienten dar (9/69; 13%), Zysten oder ein Caroli-Syndrom traten bei jeweils einem Patienten auf. Wang et al 2013 lieferten ähnliche Ergebnisse. In dieser chinesischen Studie hatten 60/367 Patienten eine Gallenweg-bezogene Vorerkrankung (16,3%).¹⁸

Ein noch nicht vollständig etablierter Risikofaktor ist der Diabetes mellitus Typ 2. Bislang wurde lediglich eine Assoziation mit dem iCCC beschrieben, die Studienlage scheint diesbezüglich noch nicht ausreichend.² Unsere Daten sprechen dafür, dass ein solcher Diabetes durchaus eine Rolle bei der Entstehung spielen könnte, war er doch neben einer vorliegenden ASH/NASH häufigste Vorerkrankung mit 12/69 Patienten (17,4%) und auch Endo et al 2008 beschrieben bei 16,4% der Patienten einen Diabetes mellitus Typ 2.²⁶

In diesem Zusammenhang überprüften wir das Patientenkollektiv auch auf das Metabolische Syndrom, welches ebenfalls als Risikofaktor in Frage kommt⁴. Es fand sich jedoch lediglich bei einem unserer Patienten.

12 unserer Patienten gaben an, Raucher zu sein (17,4%), in einer Studie des Memorial Sloan-Kettering Cancer Center von Endo et al 2008 waren es sogar 27%.²⁶ Auch Nikotinabusus kann laut Literatur ein Co-Faktor sein, der die Entstehung eines iCCC begünstigt.⁴

Bezüglich des Vorkommens wissenschaftlich anerkannter Risikofaktoren, ist unser Patientenkollektiv also vergleichbar mit anderen Studien. Die Erfassung von Vorerkrankungen lässt retrospektive Schlüsse hinsichtlich der Tumorentstehung zu und kann Risikoprofile aufdecken, dient aber nicht der prognostischen

Einschätzung des Überlebens. In keiner der oben aufgeführten Arbeiten, genauso wenig wie in unserer Analyse, konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen Vorerkrankungen und dem Gesamtüberleben hergestellt werden.

Diskussion der Symptome

Bislang wurde den Symptomen in Literatur und Studien wenig Bedeutung beigemessen. Wohl auch, weil das iCCC typischerweise lange Zeit keine Probleme bereitet und die Beschwerden oftmals unspezifisch sind. Auch unsere Patienten zeigten am häufigsten keinerlei Symptome (26/69 (37,7%). Traten Beschwerden auf, so handelte es sich in wissenschaftlichen Texten zumeist um Bauchschmerzen und Gewichtsverlust, in fortgeschritteneren Stadien gelegentlich auch um Nachtschweiß, Hepatomegalie und Aszites.² Unsere Analyse erbrachte dieselben Ergebnisse. Die häufigsten Symptome waren bei uns Gewichtsverlust und Schmerzen (je 18/69 Patienten (26,1%)), gefolgt von Ikterus. Auch von Aszites (2,9%) und Nachtschweiß (7,2%) berichtete ein kleiner Teil unserer Patienten. Zusätzlich gaben auch 7,2% eine Entfärbung des Stuhls und/oder bierbraunen Urin an, Inappetenz wurde bei acht Patienten konstatiert.

Interessanterweise ergaben sich anhand unserer erhobenen Daten Hinweise darauf, dass einige dieser Symptome das Gesamtüberleben signifikant negativ beeinflussen können. Dies gilt für Ikterus ($p=0,047$), Nachtschweiß ($p=0,026$) und Schmerzen ($p=0,023$), hinsichtlich Inappetenz zeigte sich ein Trend ($p=0,065$). In der multivariaten Analyse ließen sich Nachtschweiß und Schmerzen als unabhängige negative Prädiktoren für das Gesamtüberleben werten. Bedacht werden muss jedoch, dass Symptome eine subjektive Empfindung des Einzelnen sind und damit nicht als hartes Kriterium für ein schlechteres Überleben gesehen werden sollten.

Diskussion der Primärdiagnostik

Festgestellt werden konnte im Rahmen der Bildgebung bei der Mehrzahl (47/69; 68,1%) unserer Patienten ein unilobärer Befall. Auch in den meisten Studien (69%)

wird von überwiegend solitären Herden berichtet⁶, wie zum Beispiel bei Endo et al 2008 (71%).²⁶Die höchste Rate an Unifokalität konnte in Süd-Korea von Cho et al 2010 beobachtet werden (94%).²⁰ Ob es sich um uni-, bilobären oder diffus disseminierten Befall handelte, hatte in unserer Analyse keinen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben. Dies deckt sich nicht mit anderen aktuellen Arbeiten zu diesem Thema, die alle einen direkten Zusammenhang zwischen Multifokalität und einer damit einhergehenden verschlechterten Prognose nachweisen konnten (Rauchfuß et al 2015²⁷, Wang et al 2013¹⁸, Endo et al 2008²⁶, Zhou et al 2015²¹, Hyder et al 2014¹⁹). Nakagori et al 2008 stellten schließlich das Fünfjahresüberleben von Patienten mit solitärem Tumor demjenigen von Patienten mit mehreren Tumorherden gegenüber und kamen zu dem beunruhigenden Ergebnis, dass aus zweiter genannter Gruppe kein einziger Patient mehr lebte, während von der ersten Gruppe immerhin noch 38% am Leben waren.²⁸

Neben der Anzahl der Tumorherde sollte in der Bildgebung ebenfalls in besonderem Maße auf eine eventuell bereits erfolgte Gefäßinfiltration geachtet werden, da diese oftmals die Resektabilität entscheidend beeinflusst. In unserer Analyse konnte ein solcher Einbruch bei 12/69 Patienten (17,4%) nachgewiesen werden. Intraoperativ musste schließlich in 20,3% der Fälle (14/69 Patienten) eine Gefäßrekonstruktion durchgeführt werden, in ebenso großer Anzahl konnte eine Invasion in Venen (V1) beobachtet werden. Damit liegen wir etwas unterhalb des Durchschnitts im Vergleich mit anderen Studien, die zwischen 2000 und 2013 auf PubMed veröffentlicht wurden. Im Schnitt fand sich bei 38% (Range 13 - 98%) eine Gefäßinvasion.⁶⁶Wir konnten der Gefäßinfiltration keinen unabhängigen prognostischen Wert zuschreiben, im Gegensatz zu der chinesischen Analyse von Wang et al 2013¹⁸ oder einer großen multinationalen und multicenter-Auswertung von De Jong et al 2011²⁹.

Um die Primärdiagnostik zu vervollständigen, werden letztlich auch noch diverse Laborparameter bestimmt. Prätherapeutisch wurde bei unseren Patienten daher Blut abgenommen und in diesem Rahmen zur Beurteilung der Leberfunktion

zunächst INR und Albumin bestimmt. In vielen Fällen hatten die Tumoren in unserem Kollektiv die Leber noch nicht so weit geschädigt, dass die Werte verändert gewesen wären. Sie lagen im Durchschnitt beide im Normbereich und konnten von uns auch nicht mit dem Gesamtüberleben in Verbindung gebracht werden, genauso wenig wie die Transaminasen und Cholestaseparameter. Zwar waren letztere, am ehesten im Rahmen von obstruktiver Hilusinfiltration, bei den meisten unserer Patienten erhöht, sie ließen jedoch keine Rückschlüsse auf die Prognose zu. Ein anderes Ergebnis in puncto Gesamtbilirubin, Albumin und γ GT erhielten Wang et al 2013, in deren univariater Analyse ein signifikanter Einfluss der Laborparameter auf das Gesamtüberleben beschrieben wurde. Da bei eingeschränkter Leberfunktion, auf die ein erniedrigter Albuminwert hinweisen könnte, unter Umständen eine ausgedehnte Resektion nur teilweise möglich ist, leuchtet es ein, dass diesem Parameter in einigen Studien auch eine prognostische Bedeutung zukommt.¹⁸ Zahlreich diskutiert wird weiterhin die Abnahme von Tumormarkern bei iCCC-Patienten. Durch ihre geringe Sensitivität dienen sie nachgewiesenermaßen nicht zum Screening, da sie auch bei diversen anderen Erkrankungen erhöht sein können. Nichtsdestotrotz können sie in vielen Fällen Hinweisgeber auf ein iCCC sein und auch ihre prognostische Bedeutung ist für internationale Wissenschaftler von Interesse. Bedeutend für das iCCC sind CA 19-9 und CEA sowie zur Abgrenzung zum HCC, die Bestimmung von AFP. In der Literatur wird CA 19-9 mit einer Sensitivität von 50-63% als wichtigster Tumormarker für das iCCC angesehen.² Hohe Werte sollen sogar mit dem Tumorstadium korrelieren³ und große Studien, wie von Ribero et al 2012 und Wang et al 2013 bestätigten das CA 19-9 als unabhängigen negativen Prädiktor.^{18,30} Auch in unserem Patientenkollektiv fanden sich durchschnittlich erhöhte Mittelwerte von rund 1347 U/ml, jedoch konnten wir keine Assoziation mit der Prognose herstellen. Anders verhielt es sich mit dem CEA. Auch dieser Tumormarker war im Schnitt bei Aufnahme auf 7ng/ml erhöht und zeigte sich signifikant in der univariaten Analyse ($p=0,021$), genau wie bei Ribero et al 2012.³⁰ Wang et al 2013 konnte sogar die Unabhängigkeit als negativer Prognosefaktor in der multivariaten Analyse nachweisen¹⁸ und Saxena et al 2010

beschrieben eine Verkürzung der Überlebenszeit von 38 auf fünf Monate bei CEA-Werten von >5 ng/ml.³¹ In unserem Patientenkollektiv sanken beide Tumormarker im Schnitt bis in den Normbereich, ein Jahr nach Primärtherapie jedoch stieg das CA 19-9 noch einmal auf durchschnittlich erhöhte Werte von 55kU/l. Diese späte Erhöhung kann Hinweis für ein neu aufgetretenes Rezidiv sein. In einer großen multizentrischen Studie von Rauchfuß et al 2015 konnte beispielsweise gezeigt werden, dass die meisten Rezidive binnen der ersten zwei Jahre nach Resektion auftreten, und das mediane rezidivfreie Überleben bei etwa 11,8 Monaten liegt, was auch zu unserer Studie und dem CA 19-9 Anstieg passen würde.²⁷

Diskussion der Primärtherapie

Eingeschlossen in unsere Analyse wurden lediglich Patienten, welche operativ versorgt wurden und deren Therapieintention kurativ lautete. Dies traf zunächst auf 69 Patienten zu. Angestrebt wurde bei allen diesen Patienten eine radikale Resektion, welche allerdings bei 8/69 Patienten (11,6%) aufgrund von weit fortgeschrittenem Tumorausmaß nicht durchgeführt werden konnte. Hier blieb es bei einer Staging-Laparotomie. Bei weiteren 9/69 Patienten (13,0%) konnte eine kurative Resektion vorgenommen werden obgleich das Tumorausmaß in der präoperativen Bildgebung unterschätzt wurde. Nur in 4,3% der Fälle wurde dieses überschätzt, bei den meisten Patienten (68,1%) traf die bildgebende Diagnostik eine exakte Vorhersage. Das zeigt einmal mehr, welchen hohen Stellenwert die prätherapeutische Diagnostik hat. Gleichzeitig sieht man jedoch auch, dass selbst modernste Verfahren ihre Grenzen haben und in letzter Instanz nur die (diagnostische) Laparotomie die Ausdehnung des Befalls mit Sicherheit zeigt. Abgesehen von den Patienten mit Staging-Laparotomie erhielten alle anderen teils ausgedehnte Leberresektionen. In der Literatur wird beschrieben, dass es sich dabei am häufigsten um Segmentresektionen oder eine Hemihepatektomie handelt.⁸ Auch bei unseren Patienten war das so, ebenso wie sich bestätigte, dass der Trend hin zu radikaler Resektion geht. In den allermeisten Fällen wurde auf eine Hemihepatektomie zurückgegriffen (35/69 Patienten; 50,7%) oder sogar auf eine erweiterte Hemihepatektomie (5/69 Patienten; 7,2%). Segmentresektionen

kamen etwas weniger häufig vor (einfache Segmentresektion in 5,8%, Trisektorresektion in 15,9%, atypische Segmentresektion in 7,2%). Eine Lebertransplantation erhielt keiner, ein in-situ-splitting einer unserer Patienten. Welche Art von Resektion durchgeführt wurde, hatte keinen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben. Zu denselben Schlüssen kamen auch Hyder et al 2014. In ihrer internationalen Multicenter-Arbeit präsentierten sie, dass zunehmend radikal operiert wird. Hier waren es sogar 39,3% der Patienten, die eine erweiterte Hemihepatektomie bekamen, gefolgt von 35% mit normaler Hemihepatektomie. Am seltensten wurde, genau wie bei uns, eine Operation vorgenommen, bei der weniger als drei Segmente entfernt wurden (25,7%).¹⁹

Intraoperativ mussten bei 20,3% unserer Patienten Gefäße rekonstruiert werden. Damit liegen wir etwas über dem Durchschnitt von 9-14%⁵. Einen Einfluss auf das Überleben hatte dies nicht. Ebenso wenig die angestrebte R0-Resektion, die bei 69,6% unserer Patienten erzielt werden konnte. Einige andere Studien bestätigten die weit verbreitete Meinung, dass ein verbliebener mikroskopischer Residualtumor (R1) die Prognose signifikant verschlechtert, wie etwa Nakaguchi et al 2008 oder auch Cho et al 2010.^{20,28}

Intraoperative Maßnahmen betreffend, analysierten wir weiterhin den intraoperativen Transfusionsbedarf. Er darf als signifikanter Faktor für eine schlechtere Prognose in der univariaten Analyse angesehen werden ($p=0,006$). Von unseren Patienten erhielten 13,0% ein oder mehrere Erythrozytenkonzentrat(e), in der Studie von Wang et al 2013 waren es ähnlich viele (16,6%). Allerdings wurde der Erhalt von Erythrozytenkonzentraten nicht als prognostisch relevant betrachtet.¹⁸ Ercolani et al 2010 konnten zumindest beobachten, dass sich die Prognose verbessert, sofern keine Bluttransfusion stattgefunden hat.³²

Ebenso als prognostisch signifikant und als unabhängiger negativer Prädiktor hinsichtlich des Gesamtüberlebens können die intraoperative Anlage einer

biliodigestiven Anastomose ($p=0,007$), von der 29,0% betroffen waren, sowie die Galleleckage ($p=0,015$) als postoperative Komplikationen gewertet werden. Diese beiden Faktoren hängen vermutlich eng miteinander zusammen. Die Anlage einer biliodigestiven Anastomose erfordert sehr viel chirurgisches Geschick, die Anastomosebereiche sind immer besonders gefährdet für einen Galleaustritt. Die Galleleckage stellte bei unseren Patienten mit 11,6% die häufigste postoperative Komplikation dar. In einer japanischen Studie von Uchiyama et al 2011 wurden 57,1% der Patienten mit einer biliodigestiven Anastomose versorgt und auch hier stellte die Galleleckage mit 12,9% die häufigste postoperative Komplikation dar, beides beeinflusste jedoch nicht signifikant die Prognose.³³

Alle der bei 36,2% unserer Patienten aufgetretenen Komplikationen wurden zur besseren Vergleichbarkeit nach Clavien-Dindo eingeteilt und es wurde jeweils der CCI berechnet. Die meisten unserer Patienten (10,1%) hatten eine minor Komplikation (Grad I, CCI 8,7), die Klassifizierung „Grad V; CCI 100“, und damit verstorben an der jeweiligen Komplikation sind 4/69 Patienten (5,8%). Es verwundert daher nicht, dass wir eine Korrelation des Schweregrades nach Clavien-Dindo, so wie der Höhe des CCI mit dem Gesamtüberleben herstellen konnten. Beide stellten sich als unabhängige negative Prognosefaktoren in der multivariaten Analyse dar ($p(\text{CCI})=0,000$; $p(\text{Dindo})=0,001$). Auch Ali et al 2013 teilten in ihrer Studie die bei 43% der Patienten postoperativ aufgetretenen Komplikationen nach Clavien-Dindo ein. Es ergab sich kein signifikanter Zusammenhang bezüglich der Prognose. Eine major-Komplikation (Dindo ≥ 3) hatten dort 17% der Patienten, in unserem Kollektiv 21,7%, eine ungefähr vergleichbare Größenordnung.³⁴

Diskussion des postoperativen Stagings

In den aktuellsten größten Multicenter-Studien waren es zumeist Staging-/tumorspezifische Merkmale, die auf ihre prognostische Signifikanz hin untersucht und in der Literatur kontrovers diskutiert wurden.⁷ Auch wir haben die einzelnen Faktoren des postoperativen Stagings auf ihre Signifikanz hinsichtlich des

Gesamtüberlebens getestet. Im Gegensatz zu anderen aktuellen Studien, die im Folgenden vorgestellt werden sollen, konnte kein Merkmal als unabhängiger prognostischer Marker identifiziert werden. In der univariaten Analyse ergaben sich lediglich Hinweise, dass es sich bei einer Fernmetastasierung (M1) um einen signifikanten negativen Prädiktor handeln könnte ($p=0,015$). Davon betroffen waren 11,6% unserer Patienten. Einige andere große Studien konnten den Zusammenhang ebenfalls herstellen und die Fernmetastasierung sogar als unabhängigen Prognosefaktor werten (vgl. Nakagori et al 2008, Wang et al 2013, Zhou et al 2015).^{18,21,28} Von Fernmetastasen betroffen waren in diesen Studien ähnlich viele Patienten (Wang: 9,5%, Zhou: 18,1%)^{18,21}.

Allgemeiner wissenschaftlicher Konsens ist weiterhin, dass ein Lymphknotenbefall (N1) die Prognose signifikant verschlechtert.⁷ Von unseren Patienten hatten 27,5% einen positiven Lymphknotenstatus (zumeist mit Befall der Lymphknoten des Lig.hepatoduodenale), dieser wirkte sich aber in keiner relevanten Weise auf das Überleben aus. Zu anderen Ergebnissen kamen Endo et al 2008, Zhou et al 2015, Rauchfuß et al 2015 und Wang et al 2013. In allen diesen Arbeiten stellte sich ein Lymphknotenbefall als unabhängiger Prognosefaktor für ein schlechtes Gesamtüberleben dar^{18,21,26,27}, bei Wang et al 2013 zusätzlich noch als unabhängiger Faktor, der das Auftreten eines Rezidivs wahrscheinlicher macht. Er und seine Kollegen konnten bei ähnlich vielen Patienten (22,3%), verglichen mit unserem Kollektiv, einen Lymphknotenbefall feststellen.¹⁸

In der multivariaten Analyse war bei Rauchfuß et al 2015 außerdem noch ein schlechter Differenzierungsgrad (G) des Tumors entscheidend für die Prognose.²⁷ Wir konnten diesen Zusammenhang nicht sehen, wengleich bei 92,8% unserer Patienten der Differenzierungsgrad bestimmt wurde. Am häufigsten, mit 58,0%, fand sich ein G2-Status. Perineurales Tumorwachstum (Pn1) konnten wir bei 26,1% unserer Patienten beobachten, bei Nakagori et al 2008 war dies ein signifikanter Prognosefaktor in der univariaten Analyse.²⁸

Diskussion der (neo)adjuvanten Therapien

Auf (neo-)adjuvante Therapien soll hier nur kurz eingegangen werden, da sie nicht Ziel dieser Arbeit waren, in der das Augenmerk eher auf prätherapeutischen Faktoren lag. Von unseren Patienten erhielten 11,6% eine neoadjuvante Therapie. Diese relativ geringe Anzahl lässt sich vermutlich dadurch erklären, dass eine neoadjuvante Behandlung bislang noch nicht etabliert und nicht standardmäßiger Teil des Therapiekonzeptes ist.³⁵ Die Hälfte dieser Patienten wurde klassisch chemotherapeutisch behandelt, die andere Hälfte mittels TACE. Gerade der Embolisation wird dennoch zunehmend Aufmerksamkeit in der Literatur geschenkt, kann sie präoperativ zu einer Leberhypertrophie führen, die sich unter Umständen postoperativ positiv auf die Leberfunktion auswirkt.⁵ Für das Gesamtüberleben unserer Patienten war dies jedoch nicht relevant, ebensowenig die adjuvante Therapie, die 5,8% unserer Patienten erhielten. In allen Fällen erfolgte eine systemische Chemotherapie, welche am häufigsten als adjuvante Behandlungsform, jedoch nicht standardmäßig, durchgeführt wird.³⁵

Diskussion der Überlebensdaten

Durch die oben erläuterten Therapien konnte bei 42/69 unserer Patienten (60,9%) eine Remission erzielt werden. Tumorfrei blieben von diesen Patienten 28%, während die Mehrzahl (59%) ein Rezidiv entwickelte. Häufigster Entstehungsort eines Rezidivtumors war die Leber (61,9%), genau wie bei Ercolani et al 2010.³² Mit einer Rezidivrate von 59% nach Remission, liegen wir etwas unterhalb des Durchschnitts von 62,2%³, Wang et al 2013 lagen mit ihrer 5-Jahres-Rezidivrate von 67,3% etwas über dem Durchschnitt.¹⁸ Bei 27/69 unserer Patienten (39,1%) konnte keine Remission erzielt werden. Von ihnen wurde bei 48% ein Progress, bei 33,3% eine stable disease verzeichnet.

Die mediane Überlebenszeit nach Operation in kurativer Absicht betrug bei den Frankfurter Patienten 750 Tage (ca. 25 Monate), womit diese im internationalen Durchschnitt von 12 bis 43 Monaten liegen⁵. Vergleichbare aktuelle Studien zeigten ein minimales medianes Gesamtüberleben von 20 Monaten (Li et al

2013)²⁵ bis hin zu einem maximalen medianen Gesamtüberleben von 57,1 Monaten (Ercolani et al 2010)³².

Diskussion der Methoden

Unsere Studie zielte darauf ab, jene Prognosefaktoren aufzudecken, deren Einfluss auf das Gesamtüberleben unabhängig von anderen Faktoren war. Hierzu bedienten wir uns der multivariaten COX-Regressionsanalyse. Um einen Fehler erster Art zu vermeiden (der untersuchte Faktor wird fälschlicherweise als unabhängiger signifikanter Prognosefaktor gewertet), bezogen wir alle signifikanten Faktoren der univariaten Analyse sowie solche, die einen Trend zeigten, in die multivariate Analyse mit ein. Zur Vermeidung der Nicht-Identifikation einer tatsächlich bestehenden Unabhängigkeit eines Faktors, also einem Fehler zweiter Art, ist es wichtig, eine ausreichend große Patientenzahl zu untersuchen.³⁶ Unser Patientenkollektiv bestand aus 69 Patienten, im internationalen Vergleich unizentrischer Analysen eine akzeptable, wenn auch geringe Fallzahl (vgl. Ercolani et al 2010: 72 Patienten, Cho et al 2010: 63 Patienten, Nakaguchi et al 2008: 56 Patienten)^{20,28,32}. Die Patientenzahl sollte auch in einem angemessenen Verhältnis zur Zahl der untersuchten Variablen stehen. Wendet man die Daumenregel nach Harrell et al (1985, 1996) an, sollte Letztere etwa zehnmal höher sein, als die Zahl der eingetretenen Ereignisse.³⁶

Wir untersuchten insgesamt 12 Variablen in der multivariaten Analyse, das Ereignis „Tod“ traf in 39/69 Fällen ein. Eine möglicherweise eingeschränkte Beurteilbarkeit unserer Auswertung ergibt sich daraus, dass es trotz intensiver Bemühungen nicht bei allen Patienten möglich war, den aktuellen Status festzustellen, sodass bei diesen wenigen Patienten der Zeitpunkt der letzten Stuserhebung als Endpunkt festgehalten wurde. Ebenfalls kritisch betrachtet werden muss, dass es sich lediglich um summarische Analysen handelte, dass beispielsweise Patienten mit einer R0-Resektion genauso ausgewertet wurden, wie Patienten mit R1- oder R2-Resektion. Wir haben uns dazu entschlossen, auch jene Patienten mit einer R2-Resektion als „intention-to-treat“-Patienten mit in die Analyse einzuschließen. Weiterhin verwendeten wir überwiegend deskriptive

Beschreibungen, was in solchen Analysen als häufige Fehlerquelle gilt. Als letzten Punkt gilt es noch zu beachten, dass eine wirksame Therapie schließlich auch dazu führen kann, dass Prognosefaktoren nicht mehr nachgewiesen werden können.³⁶

5 Schlussfolgerungen

Zusammenfassend zeigen unsere Ergebnisse, dass die erhobenen Patientenmerkmale auf das allgemeine Patientengut übertragbar sind und sich mit der aktuellen Studienlage weitestgehend decken. Ebenso gilt dies für die schlechte Prognose hinsichtlich des Gesamtüberlebens und der Rezidivwahrscheinlichkeit trotz Ausweitung des operativen Vorgehens. Jenes ist mit einer deutlichen Morbidität und Mortalität assoziiert, insbesondere sofern es zu einer Bluttransfusion, Anlage einer biliodigestiven Anastomose oder Galleleckage als postoperative Komplikation kommt. Die Klassifikation nach Clavien-Dindo kann hilfreich sein, Komplikationen zu objektivieren. Wir konnten einen signifikanten Zusammenhang zwischen der schwersten eingetretenen Komplikation und dem Gesamtüberleben herstellen. Möglicherweise sind auch Symptome Prädiktoren für Letzteres. Einen signifikanten Einfluss von Nachtschweiß und Schmerzen konnten wir in der multivariaten Analyse aufzeigen. Dennoch bleibt es aufgrund der geringen Fallzahlen schwierig, unabhängige Prognosefaktoren zu detektieren.

6 Zusammenfassung

6.1 Zusammenfassung in deutscher Sprache

Hintergrund

Das intrahepatische cholangiozelluläre Karzinom ist ein seltener, hoch aggressiver Tumor², der zu den cholangiozellulären Karzinomen gehört¹ und sich mit einem Fünfjahresüberleben von lediglich 18% durch seine ungünstige Prognose auszeichnet. Bei weltweit steigender Inzidenz und Mortalität stellt die radikale Resektion zum jetzigen Zeitpunkt die einzige kurative Behandlungsoption dar. Aufgrund der niedrigen Fallzahlen und uneinheitlichen Klassifikationen, ist der internationale Studienvergleich erschwert und die Frage nach Prognosefaktoren noch nicht abschließend geklärt².

Ziele

Ziel der Studie war es, Prognosefaktoren anhand von patienten-, tumor- und therapiespezifischen Charakteristika zu detektieren, um eine prognoseadjustierte Therapieentscheidung zu erleichtern und Ausblick hinsichtlich des Gesamtüberlebens geben zu können.

Methoden

Es handelt sich um eine retrospektive unizentrische Kohortenstudie aus der Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie des Universitätsklinikums Frankfurt am Main. Eingeschlossen in die Analyse wurden 69 erwachsene Patienten mit intrahepatischem cholangiozellulärem Karzinom, die im Zeitraum von Juni 2001 und August 2013 in kurativer Absicht eine Operation als Primärtherapie erhielten.

Um den Einfluss auf das Gesamtüberleben festzustellen, wurden 48 Variablen zunächst mittels univariater Cox-Regressionsanalyse auf ihre Signifikanz getestet. Im Anschluss erfolgte eine multivariate Cox-Regressionsanalyse um Zusammenhangs-, bzw. Abhängigkeitsstrukturen zwischen den Variablen zu erkennen.

Ergebnisse

In der univariaten Cox-Regressionsanalyse ergaben sich, was die prätherapeutischen Symptome betrifft, Hinweise darauf, dass das Vorhandensein von Ikterus ($p=,047$), Nachtschweiß ($p=,026$) und Schmerzen ($p=,023$) die Prognose signifikant verschlechtern könnte, ebenso ein erhöhtes CEA ($p=,021$).

Bezüglich intraoperativer Merkmale, ließ sich außerdem ein signifikanter Zusammenhang zwischen Prognose und intraoperativem EK-Bedarf ($p=,006$) sowie der Anlage einer biliodigestiven Anastomose ($p=,007$) vermuten. Davon abgesehen konnten auch postoperative Komplikationen, wie die Galleleckage ($p=,015$), die schwerste eingetretene Komplikation, klassifiziert nach Dindo-Clavien ($p=,001$) und ein hoher CCI-Wert ($p=,000$) mit dem Gesamtüberleben in Verbindung gebracht werden, ebenso das Vorhandensein von Fernmetastasen ($p=,015$).

In der multivariaten Cox-Regressions-Analyse konnten Schmerzen, Nachtschweiß, die Anlage einer biliodigestiven Anastomose, eine postoperative Galleleckage, die schwerste Komplikation nach Dindo-Clavien und ein hoher CCI-Wert als störungsfreie, signifikante Prognosefaktoren mit unabhängigem Einfluss auf das Gesamtüberleben gewertet werden.

Schlussfolgerung

Limitiert wird die Übertragung unserer Studienergebnisse durch die relativ geringe Fallzahl. Dennoch konnten wir zeigen, dass es bestimmte Risikogruppen gibt, die nach Resektion in kurativer Intention eine schlechtere Prognose hinsichtlich des Gesamtüberlebens haben, sodass auf jene Patienten vermehrt geachtet werden sollte.

6.2 Zusammenfassung in englischer Sprache

Background

The intrahepatic cholangiocarcinoma (iCCC) is a rare aggressive tumor² belonging to cholangiocarcinomas¹. It is characterized by a poor prognosis with a 5-year overall survival rate of 18%. The only potential curative treatment of this tumor entity that shows an increasing incidence and mortality, worldwide is a radical surgical resection. Due to a small number of cases and various staging systems it remains difficult to compare international clinical trials and to identify independent prognostic factors.²

Objective

The goal of this study was to detect those negative prognostic factors regarding characteristics of patient, tumor and therapy. This should be helpful for therapeutic decision making and for giving prospect of the overall survival.

Methods

We performed a retrospective unicenter cohort study of the surgical ward of the university hospital Frankfurt (Main). 69 adult patients with iCCC who underwent surgical resection in curative intention between June 2001 and August 2013 were included. To get to know about the influence on overall survival, we used univariate COX regression to analyze 48 variables with respect to their statistical significance. After that we used multivariate COX regression to identify independent prognostic factors

Results

Concerning clinical symptoms we got evidence that jaundice ($p=,047$), night sweats ($p=,026$) and pain ($p=,023$) could lead to a poor prognosis as well as increased CEA ($p=,021$). We could also associate some perioperative factors with a poor prognosis, such as intraoperative blood transfusion ($p=,006$) and biliodigestive anastomosis ($p=,007$). Furthermore we could establish relation

between bile leak ($p=,015$), the most serious complication classified by Dindo-Clavien ($p=,001$), a high CCI ($p=,000$) and the overall survival as well as the occurrence of metastases ($p=,015$).

Using multivariate COX regression we were able to identify night sweats, pain, biliodigestive anastomosis, bile leak, the most serious complication classified by Dindo- Clavien and a high CCI as independent prognostic factors.

Conclusion

The applicability of our results may be limited by the small number of cases. Nevertheless we could show that there are certain risk groups for poor prognosis after curative resection one has to direct special attention to.

7 Literaturverzeichnis

1. Ulrich F, Albert J, Zangos S. Diagnostik und Therapie des cholangiozellulären Karzinoms. *Onkol* 2013. June 2013. doi:10.1007/s00761-013-2488-y
2. Bartella I, Dufour J-F. Clinical Diagnosis and Staging of Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *J Gastrointestin Liver Dis*. 2015;(Vol.24). doi:http://dx.doi.org/10.15403/jgld.2014.1121.244.chl
3. Razumilava N, Gores GJ. Classification, Diagnosis, and Management of Cholangiocarcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. 2013;11(1):13-e4. doi:10.1016/j.cgh.2012.09.009
4. Banales JM, Cardinale V, Carpino G, et al. Expert consensus document: Cholangiocarcinoma: current knowledge and future perspectives consensus statement from the European Network for the Study of Cholangiocarcinoma (ENS-CCA). *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016;13(5):261-280. doi:10.1038/nrgastro.2016.51
5. Brown KM, Parmar AD, Geller DA. Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *Surg Oncol Clin N Am*. 2014;23(2):231-246. doi:10.1016/j.soc.2013.10.004
6. Mavros MN, Economopoulos KP, Alexiou VG, Pawlik TM. Treatment and Prognosis for Patients With Intrahepatic Cholangiocarcinoma: Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Surg*. 2014;149(6):565-574. doi:10.1001/jamasurg.2013.5137
7. Razumilava N, Gores GJ. Cholangiocarcinoma. *Lancet* 2014. February 2014.
8. Cai Y, Cheng N, Ye H, Li F, Song P, Tang W. The current management of cholangiocarcinoma: A comparison of current guidelines. *Biosci Trends*. 2016;10(2):92-102. doi:10.5582/bst.2016.01048
9. Lee W, Park J-H, Kim J-Y, et al. Comparison of perioperative and oncologic outcomes between open and laparoscopic liver resection for intrahepatic cholangiocarcinoma. *Surg Endosc*. February 2016:1-6. doi:10.1007/s00464-016-4817-x
10. Schmeding M, Neumann UP. Liver Transplant for Cholangiocarcinoma: A Comeback? *Exp Clin Transplant Off J Middle East Soc Organ Transplant*. 2015;13(4):301-308.
11. Lang SA, Loss M, Schlitt HJ. „In-situ-Split“- (ISS) Leberresektion: Neue Aspekte zu Technik und Indikation. *Zentralblatt Für Chir - Z Für Allg Visz Thorax- Gefäßchirurgie*. 2014;139(02):212-219. doi:10.1055/s-0032-1328742
12. Buettner S, van Vugt JL, IJzermans JN, Groot Koerkamp B. Intrahepatic cholangiocarcinoma: current perspectives. *OncoTargets Ther*. 2017;10:1131-1142. doi:10.2147/OTT.S93629
13. Bridgewater JA, Stubbs C, Primrose JN, National Cancer Research Institute (UK) Upper Gastrointestinal Studies Group. BILCAP: A randomized clinical trial evaluating adjuvant chemotherapy with capecitabine compared to expectant treatment alone

- following curative surgery for biliary tract cancer. *ASCO Meet Abstr.* 2011;29(15_suppl):4125.
14. Adjuvant Chemotherapy With Gemcitabine and Cisplatin Compared to Standard of Care After Curative Intent Resection of Biliary Tract Cancer - Full Text View - ClinicalTrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02170090>. Accessed September 26, 2018.
 15. BMI-Berechnung (body mass index) - Ernährungsinformationen der Universität Hohenheim. <https://www.uni-hohenheim.de/wwwin140/info/interaktives/bmi.htm>. Accessed August 15, 2017.
 16. Willkommen am UniversitätsSpital Zürich. <http://www.vis.usz.ch:80/forschung/klinische-studien/Seiten/cci.aspx>. Accessed June 22, 2017.
 17. *AJCC Cancer Staging Handbook - From the AJCC Cancer Staging | Stephen Edge | Springer*. <http://www.springer.com/de/book/9780387884424>. Accessed August 14, 2017.
 18. Wang Y, Li J, Xia Y, et al. Prognostic Nomogram for Intrahepatic Cholangiocarcinoma After Partial Hepatectomy. *J Clin Oncol.* 2013;31(9):1188-1195. doi:10.1200/JCO.2012.41.5984
 19. Hyder O, Marques H, Pulitano C, et al. A nomogram to predict long-term survival after resection for intrahepatic cholangiocarcinoma: an Eastern and Western experience. *JAMA Surg.* 2014;149(5):432-438. doi:10.1001/jamasurg.2013.5168
 20. Cho SY, Park S-J, Kim SH, et al. Survival Analysis of Intrahepatic Cholangiocarcinoma After Resection. *Ann Surg Oncol.* 2010;17(7):1823-1830. doi:10.1245/s10434-010-0938-y
 21. Zhou H, Jiang X, Li Q, et al. A simple and effective prognostic staging system based on clinicopathologic features of intrahepatic cholangiocarcinoma. *Am J Cancer Res.* 2015;5(5):1831-1843.
 22. Lee TY, Lee SS, Jung SW, et al. Hepatitis B virus infection and intrahepatic cholangiocarcinoma in Korea: a case-control study. *Am J Gastroenterol.* 2008;103(7):1716-1720. doi:10.1111/j.1572-0241.2008.01796.x
 23. Shaib YH, El-Serag HB, Nooka AK, et al. Risk factors for intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma: a hospital-based case-control study. *Am J Gastroenterol.* 2007;102(5):1016-1021. doi:10.1111/j.1572-0241.2007.01104.x
 24. Yedibela S, Demir R, Zhang W, Meyer T, Hohenberger W, Schönleben F. Surgical Treatment of Mass-Forming Intrahepatic Cholangiocarcinoma: An 11-Year Western Single-Center Experience in 107 Patients. *Ann Surg Oncol.* 2009;16(2):404. doi:10.1245/s10434-008-0227-1
 25. Li H, Wu J, Wang X, et al. Major Hepatectomy Is a Safe Modality for the Treatment of Intrahepatic Cholangiocarcinoma in Selected Patients Complicated with Cirrhosis. *J Gastrointest Surg.* 2013;18(1):194-199. doi:10.1007/s11605-013-2363-6

26. Endo I, Gonen M, Yopp AC, et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma: rising frequency, improved survival, and determinants of outcome after resection. *Ann Surg.* 2008;248(1):84-96. doi:10.1097/SLA.0b013e318176c4d3
27. Rauchfuß F, Settmacher U. Leberteilresektion beim intrahepatischen Cholangiokarzinom. *Chir 2015.* 2015;(86). doi:10.1007/s00104-015-2986-0
28. Nakagohri T, Kinoshita T, Konishi M, Takahashi S, Gotohda N. Surgical outcome and prognostic factors in intrahepatic cholangiocarcinoma. *World J Surg.* 2008;32(12):2675-2680. doi:10.1007/s00268-008-9778-3
29. de Jong MC, Nathan H, Sotiropoulos GC, et al. Intrahepatic Cholangiocarcinoma: An International Multi-Institutional Analysis of Prognostic Factors and Lymph Node Assessment. *J Clin Oncol.* 2011;29(23):3140-3145. doi:10.1200/JCO.2011.35.6519
30. Ribero D, Pinna AD, Guglielmi A, et al. Surgical Approach for Long-term Survival of Patients With Intrahepatic Cholangiocarcinoma: A Multi-institutional Analysis of 434 Patients. *Arch Surg.* 2012;147(12):1107-1113. doi:10.1001/archsurg.2012.1962
31. Saxena A, Chua TC, Sarkar A, Chu F, Morris DL. Clinicopathologic and Treatment-Related Factors Influencing Recurrence and Survival after Hepatic Resection of Intrahepatic Cholangiocarcinoma: A 19-Year Experience from an Established Australian Hepatobiliary Unit. *J Gastrointest Surg.* 2010;14(7):1128-1138. doi:10.1007/s11605-010-1203-1
32. Ercolani G, Vetrone G, Grazi GL, et al. Intrahepatic Cholangiocarcinoma: Primary Liver Resection and Aggressive Multimodal Treatment of Recurrence Significantly Prolong Survival. *Ann Surg.* 2010;252(1):107-114. doi:10.1097/SLA.0b013e3181e462e6
33. Uchiyama K, Yamamoto M, Yamaue H, et al. Impact of nodal involvement on surgical outcomes of intrahepatic cholangiocarcinoma: a multicenter analysis by the Study Group for Hepatic Surgery of the Japanese Society of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery. *J Hepato-Biliary-Pancreat Sci.* 2011;18(3):443-452. doi:10.1007/s00534-010-0349-2
34. Ali SM, Clark CJ, Zaydfudim VM, Que FG, Nagorney DM. Role of Major Vascular Resection in Patients with Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *Ann Surg Oncol.* 2013;20(6):2023-2028. doi:10.1245/s10434-012-2808-2
35. Ramírez-Merino N, Aix SP, Cortés-Funes H. Chemotherapy for cholangiocarcinoma: An update. *World J Gastrointest Oncol.* 2013;5(7):171-176. doi:10.4251/wjgo.v5.i7.171
36. Siewert R. *Praxis der Viszeralchirurgie: Onkologische Chirurgie.* Springer-Verlag; 2013.
37. ECOG Performance Status. ECOG-ACRIN. <http://ecog-acrin.org/resources/ecog-performance-status>. Accessed August 17, 2017.

8 Anlagen

Tabelle 20: TNM- Klassifikation

	Beschreibung
T1	Solitärer Tumor ohne Gefäßinvasion
T2a	Solitärer Tumor mit Gefäßinvasion
T2b	Multiple Tumoren mit oder ohne Gefäßinvasion
T3	Perforation des viszeralen Peritoneums oder extrahepatischer Nachbarstrukturen
T4	Tumor mit periduktaler Invasion
N0	keine regionalen Lymphknotenmetastasen
N1	Regionale Lymphknotenmetastasen
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

Quelle: Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al, editors. AJCC cancer staging manual. 7th edition. New York: Springer; 2010¹⁷

Tabelle 21: AJCC Stadieneinteilung

Stadieneinteilung	Beschreibung
I	T1N0M0
II	T2N0M0
III	T3N0M0
IVa	T4N0M0, jedes TN1M0
IVb	jedes T, jedes N, M1

Quelle: Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al, editors. AJCC cancer staging manual. 7th edition. New York: Springer; 2010¹⁷

Tabelle 22: Normwerte BMI nach Alter

Alter	BMI
19-24 Jahre	19-24
25-34 Jahre	20-25
35-44 Jahre	21-26
45-54 Jahre	22-27
55-64 Jahre	23-28
>64 Jahre	24-29

Quelle: BMI-Berechnung (body mass index) - Ernährungsinformationen der Universität Hohenheim.

<https://www.uni-hohenheim.de/wwwin140/info/interaktives/bmi.htm>. Accessed August 15, 2017.¹⁵

Tabelle 23: ECOG- Performance- Status

ECOG- Performance- Status	Beschreibung
0	normale Leistungsfähigkeit
1	ambulante Betreuung, leichte Arbeiten möglich
2	weniger als 50% bettlägerig, Selbstversorgung möglich, keine Arbeitsfähigkeit
3	mehr als 50% bettlägerig, begrenzte Selbstversorgung noch möglich
4	ständig bettlägerig, keinerlei Selbstversorgung mehr möglich
5	Tot

Quelle: ECOG Performance Status. ECOG-ACRIN. <http://ecog-acrin.org/resources/ecog-performance-status>.

Accessed August 17, 2017.³⁷

Tabelle 24: Klassifikation nach Dindo- Clavien und CCI

Grad	CCI	Beschreibung
0	0	Keine Komplikationen
I	8,7	Nicht therapiebedürftige Abweichungen vom normalen postoperativen Verlauf
II	20,9	Therapiebedürftige Abweichungen vom normalen postoperativen Verlauf (Notwendigkeit einer Medikamenten- oder Bluttransfusionsgabe, parenterale Ernährung)
IIIa	26,2	Notwendigkeit einer chirurgischen, endoskopischen oder radiologischen Intervention ohne Vollnarkose
IIIb	33,7	Notwendigkeit einer chirurgischen, endoskopischen oder radiologischen Intervention unter Vollnarkose
IVa	42,4	Lebensbedrohliche Komplikation (Versagen eines Organes), die eine intensivmedizinische Behandlung verlangt
IVb	46,2	Lebensbedrohliche Komplikation (Versagen mehrerer Organe), die eine intensivmedizinische Behandlung verlangt
V	100	Tod des Patienten

Formel zur Berechnung des CCI:

$$\sqrt{(\sum MRV(\text{phys}) \times MRV(\text{pat})) / 2}$$

MRVphys = Median Reference Values of physicians

MRVpat = Median Reference Values of patients

9 Tabellarischer Lebenslauf

10 Schriftliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Medizin der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main zur Promotionsprüfung eingereichte Dissertation mit dem Titel

Prognosefaktoren des intrahepatischen cholangiozellulären Karzinoms nach operativer Therapie in kurativer Absicht

in der Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie unter Betreuung und Anleitung von Prof. Dr. Andreas A. Schnitzbauer mit Unterstützung durch Dr. S. Hannes ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe. Darüber hinaus versichere ich, nicht die Hilfe einer kommerziellen Promotionsvermittlung in Anspruch genommen zu haben.

Ich habe bisher an keiner in- oder ausländischen Universität ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht. Die vorliegende Arbeit wurde bisher nicht als Dissertation eingereicht.

(Ort, Datum)

(Unterschrift)