

Aus der Universitätsklinik und Poliklinik für Innere Medizin I
an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
(Direktor: Prof. Dr. med. Th. Seufferlein)

**Untersuchungen zur klinischen Manifestation, zur Therapie und
zum Verlauf des perihilären Cholangiokarzinoms**

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Medizin (Dr. med.)

vorgelegt

der Medizinischen Fakultät

der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Andrei Lehmann

geboren am 02. Juni 1972 in Guben

Gutachter: Prof. Dr. med. Thomas Seufferlein

Prof. Dr. med. Thomas Berg

Datum der Verteidigung: 08.12.2009

Referat

Karzinome der Gallenwege entstehen durch maligne Transformation des Epithels der Gallengänge. Dabei können die Karzinome intrahepatisch oder im extrahepatischen Gallenwegssystem gelegen sein. Cholangiokarzinome, deren primärer Ursprungsort im Bereich der Hepatikusgabel liegt, werden Klatskin-Tumore genannt. Diese perihilären Cholangiokarzinome führen aufgrund ihrer Lokalisation relativ frühzeitig zur Gallengangsobstruktion und konsekutiver Cholestase. Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die klinische Manifestation sowie diagnostische und therapeutische Optionen bei perihilären Cholangiokarzinomen zu analysieren. Insbesondere sollten mögliche Risikofaktoren, klinische Prodromi als auch laborchemische Veränderungen als mögliche Prädiktoren identifiziert werden. Daneben galt den therapeutischen Möglichkeiten und deren Auswirkung auf Lebensqualität und Überlebenszeit besonderes Interesse.

In einer retrospektiven Analyse wurden die Krankheitsverläufe von 131 Patienten ausgewertet, bei denen zwischen dem 01.01.1995 und 01.07.2005 ein perihiläres Cholangiokarzinom diagnostiziert wurde. Entsprechend der BISMUTH-Klassifikation handelte es sich dabei um 8 Tumore vom Typ I, 27 Typ II-, 17 Typ III- und 79 Typ IV-Tumore. Das Durchschnittsalter bei Diagnosestellung lag bei 70,5 Jahren. Frauen waren mit 54,2% nicht signifikant häufiger betroffen. Das Verhältnis Männer zu Frauen betrug 1:1,18. Die mittlere Überlebenszeit des Gesamtkollektivs lag bei 5,3 Monaten. In Abhängigkeit vom Tumorstadium (nach UICC) überlebten Patienten mit einem Tumor im Stadium I (n=30) durchschnittlich 9,47 Monate, Patienten im Stadium II (n=15) 4,93 Monate und im Stadium III/IV (n=58) 4,08 Monate ($p < 0,434$). Die mediane Überlebenszeit für Patienten mit initialen Bilirubinspiegeln $\leq 100 \mu\text{mol/l}$ war mit 9,24 Monaten signifikant länger ($p < 0,032$) als für Patienten mit Bilirubinspiegeln $> 100 \mu\text{mol/l}$. Bei diesen Patienten lag die mediane Überlebenszeit bei 4,67 Monaten. Bei der therapiebezogenen Analyse fiel auf, dass nach in palliativer Absicht durchgeführter Chemotherapie (n=12; 12,95 Monate) oder nach operativer Intervention (n=24; 9,34 Monate) eine längere mediane Überlebenszeit resultierte als nach adjuvanter Chemotherapie (n=8; 8,09 Monate), palliativer Endoprothesenversorgung (5,29 Monate) oder perkutaner Drainage (1,78 Monate).

Inhaltsverzeichnis

	<i>Seite</i>
1 Einleitung	
1.1 Einführung	1
1.1.1 Epidemiologie	1
1.1.2 Klassifikation des perihilären Cholangiokarzinoms	2
1.1.3 Pathologie des perihilären Cholangiokarzinoms	5
1.1.4 Risikofaktoren	6
1.2 Diagnostik bei perihilärem Cholangiokarzinom	6
1.2.1 Klinisches Erscheinungsbild des perihilären Cholangiokarzinoms	6
1.2.2 Laborparameter	7
1.2.3 Bildgebende Diagnostik	9
1.3 Therapie bei perihilärem Cholangiokarzinom	13
1.3.1 Endoskopische und perkutan-transhepatische Drainage	13
1.3.2 Photodynamische Therapie	14
1.3.3 Chemotherapie	15
1.3.4 Bestrahlungstherapie	15
1.3.5 Chirurgische Intervention	15
1.4 Zielstellung der vorliegenden Arbeit	16
2 Patienten und Methodik	
2.1 Einschlusskriterien	17
2.2 Patientengut	17
2.3 Apparative Voraussetzungen	18
2.4 Datenerfassung und Datenanalyse	18
2.5 Statistik	19
3 Ergebnisse	
3.1 Alter und Geschlecht	20
3.2 Symptomatik	22
3.3 Tumorausdehnung und Tumorstadium	25
3.3.1 Lokalisation des perihilären Cholangiokarzinoms	25
3.3.2 TNM-Klassifikation des perihilären Cholangiokarzinoms	26
3.3.3 Stadiengruppierung nach UICC	28
3.3.4 Zytologie / Histologie	29
3.4 Vorerkrankungen und prädisponierende Faktoren	31
3.4.1 Cholelithiasis	31
3.4.2 Prädisponierende Erkrankungen	32
3.5 Diagnostik bei perihilärem Cholangiokarzinom	34

	<i>Seite</i>	
3.5.1	Laborparameter	34
3.5.2	Apparative Diagnostik	37
3.6	Therapie bei perihilärem Cholangiokarzinom	40
3.6.1	Palliative Drainage	40
3.6.2	Stentimplantation und Bilirubinlevel	41
3.6.3	Stentimplantation und Komplikationen	42
3.6.4	Chemotherapie	44
3.6.5	Photodynamische Therapie	45
3.6.6	Operatives Vorgehen	45
3.7	Verlauf und Überleben bei perihilärem Cholangiokarzinom	47
3.7.1	Kumulatives Überleben	47
3.7.2	Überleben und Stadiengruppierung (nach UICC)	49
3.7.3	Überleben und Therapiestrategie	50
3.8	Langzeitüberlebende	52
3.8.1	Alter, Geschlecht und Tumorausdehnung	52
3.8.2	Therapeutische Maßnahmen	52
4	Diskussion	
4.1	Epidemiologie des perihilären Cholangiokarzinoms	54
4.2	Symptome des perihilären Cholangiokarzinoms	55
4.3	Risikofaktoren	56
4.4	Diagnostik bei perihilärem Cholangiokarzinom	57
4.5	Therapie und Überlebensraten bei perihilärem Cholangiokarzinom	59
4.5.1	Überlebenszeit	59
4.5.2	Biliäre Drainage	59
4.5.3	Zytostatischer Therapieansatz	60
4.5.4	Photodynamische Therapie	61
4.5.5	Chirurgische Intervention	62
4.5.6	Kritische Betrachtung der Therapiestrategien	63
5	Zusammenfassung	64
6	Literaturverzeichnis	66
7	Verzeichnis der Abbildungen und Tabellen	77
8	Thesen	79
	Lebenslauf	
	Selbständigkeitserklärung	
	Danksagung	

Abkürzungsverzeichnis

5-FU	5-Fluoruracil (5-Fluor-2,4 (1H,3H) pyrimidindion)
Abb.	Abbildung
Abd.	Abdomen
AP	Alkalische Phosphatase
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CC	Cholangiokarzinom
CA 19-9	Cancer Antigen 19-9
CAPE	Capecitabin
CEA	Carcino-Embryonales Antigen
CP	Cisplatin
DOCE	Docetaxel
EPR	Epirubicin
ERC	Endoskopische Retrograde Cholangiographie
ERCP	Endoskopische Retrograde Cholangiopankreatikographie
EUS	Endoskopischer Ultraschall
FNP	Feinnadelpunktion
Gem	Gemcitabin
γGT	Gammaglutamyltransferase
GLDH	Glutamatdehydrogenase
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
INF	Interferon
KG	Körpergewicht
KM	Kontrastmittel
LAP	Leucinaminopeptidase
LV	Leucovorin
MRA	Magnetresonanzangiographie
MRC	Magnetresonanzcholangiographie
MRT	Magnetresonanztomographie
n	Anzahl
OP	Operation
OX	Oxaliplatin
p	Wahrscheinlichkeit (engl.: probability)

PDT	Photodynamische Therapie
PET	Positronenemissionstomographie
PSC	Primär Sklerosierende Cholangitis
PTC	Perkutane Transhepatische Cholangiographie
PTCD	Perkutane Transhepatische Cholangio-Drainage
r	Korrelationskoeffizient
SD	Standardabweichung (engl.: standard deviation)
sog.	so genannt
Tab.	Tabelle
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
UK	United Kingdom
ÜLZ	Überlebenszeit
US	Ultraschall
USA	United States of Amerika
vs.	versus (lat.: gegen)
WHO	World Health Organisation

Einheiten:

d	Tag (lat.: dies)
dl	Deziliter
h	Stunde (lat.: hora)
kg	Kilogramm
l	Liter
mg	Milligramm
µmol	Mikromol
U	Einheit für die Enzymmenge (engl.: unit)

TNM-System:

T	Ausbreitung des Primärtumors
N	Fehlen oder Vorhandensein und Ausbreitung von regionären Lymphknotenmetastasen
M	Fehlen oder Vorhandensein von Fernmetastasen
G	histopathologisches Grading
R	Residualtumor (Resttumor) nach Behandlung

1 Einleitung

1.1 Einführung

Primäre Malignome der Leber können aus epithelalem oder mesenchyalem Gewebe hervorgehen. Neben den Karzinomen der Gallengänge gehören auch die hepatozellulären Karzinome zu den epithelialen Lebertumoren.

Aus einer malignen Transformation von epithelialen Zellen der Gallengänge entstehen die Cholangiokarzinome (CC). Entsprechend ihrer Lokalisation im Gallengangssystem werden sie der Gallenblase sowie den intrahepatischen und extrahepatischen Gallengängen zugeordnet. Intrahepatische Cholangiokarzinome gehen vom auskleidenden Epithel der kleinen, portalen, intralobulären Gallengänge proximal des rechten und linken Ductus hepaticus aus. Alle weiter distal liegenden Gallengangsabschnitte, beide Ductus hepatici major, der Ductus hepaticus communis, der Ductus cysticus und der Ductus choledochus, gehören zum extrahepatischen Gallengangssystem. Diese Gallengänge werden nach LONGMIRE in drei Abschnitte eingeteilt: ein oberes Drittel (Ductus hepaticus dexter et sinister bis zur Bifurkation), ein mittleres Drittel (Ductus hepaticus communis, proximaler Ductus choledochus) und ein unteres Drittel (distaler Ductus choledochus, intrapankreatisch verlaufender Anteil) [76]. In der Praxis wird diese Unterteilung nicht immer einheitlich verwendet. Häufig spricht man hier nur von perihilären und distalen Karzinomen der extrahepatischen Gallengänge [4, 49, 118].

1.1.1 Epidemiologie

Gallenwegsmalignome sind seltene Tumore, die jährliche Neuerkrankungsrate liegt bei ca. 2,5–4 Neuerkrankungen/100.000 Einwohner [28, 108, 119]. In den letzten zwei Jahrzehnten sind jedoch ein Anstieg von Inzidenz und Mortalität in den westlichen Industrieländern und Japan zu verzeichnen [45, 119].

Die meisten der vom Gallenwegssystem ausgehenden Tumore sind Gallenblasenkarzinome [28, 98]. 15–25% manifestieren sich als intra- oder extrahepatische Cholangiokarzinome [20, 98]. Am häufigsten (>75%) findet sich dabei das Karzinom perihilär. Die höchsten Neuerkrankungsraten der extrahepatischen Cholangiokarzinome konnten mit Inzidenzen von 5,5–7,3/100.000 in Israel, bei amerikanischen Indianern und in Japan nachgewiesen werden [98]. Das männliche Geschlecht ist etwas häufiger betroffen. Das Durchschnittsalter liegt zwischen 50 und 80 Jahren [1,118].

Im Gegensatz zum Gallenblasenkarzinom findet man diesen Tumor auch häufiger bei jüngeren Patienten im Alter zwischen 20 und 30 Jahren, dann meistens in Assoziation mit einer primär sklerosierenden Cholangitis. Die große Alterszeitspanne wird durch die unterschiedlichen ätiologischen Faktoren erklärt (siehe 1.1.4) [118].

1.1.2 Klassifikation des perihilären Cholangiokarzinoms

Erste Aufzeichnungen über die Beschreibung eines Gallenblasenkarzinoms stammen von DE STOLL aus dem Jahr 1777. Ein primäres Karzinom des Ductus choledochus wurde erstmals 1840 von DURAND-FARDEL beschrieben. 1878 berichtete SCHUEPPEL über ein extrahepatisches Cholangiokarzinom im Ductus hepaticus communis [78, 103]. Ab der zweiten Hälfte des 19. Jahrhunderts folgten viele Artikel über Symptomatik, diagnostische und therapeutische Strategien der CC vor allem aus England, Frankreich, Deutschland und Amerika [24, 83].

Das zentral gelegene, perihiläre Cholangiokarzinom im Bereich des Zusammenschlusses vom linken und rechten Ductus hepaticus erlangt durch seine Lokalisation und Wachstumsform eine besondere Bedeutung. Erstmals wurde es 1957 von ALTMEIER beschrieben. Im Jahr 1965 stellte KLATSKIN 13 Fälle von Karzinomen im Bereich der Hepatikusgabel am Leberhilus vor [63]. Insbesondere beschrieb er die diagnostischen und therapeutischen Strategien des Karzinoms der großen Gallenwege, das proximal der Einmündung des Ductus cysticus im Bereich der Hepatikusgabel lokalisiert ist. Seither wird der Begriff „Klatskin-Tumor“ synonym für ein perihiläres Cholangiokarzinom verwendet.

Mit dem Ziel einer standardisierten chirurgischen Vorgehensweise in Bezug auf die Lokalisation und longitudinale Tumorausdehnung der hilären Cholangiokarzinome unterteilte BISMUTH die Hiluskarzinome vorerst in drei Typen. Eine später modifizierte Einteilung nach BISMUTH und CORLETTE besitzt bis heute eine bedeutende praktische Relevanz [10].

Tab. 1: Klassifikation der Tumorausdehnung nach BISMUTH – CORLETTE [10]

Typ I	hilusnaher Tumor auf Ductus hepaticus communis beschränkt
Typ II	Tumor beteiligt auch die Hepatikusgabel
Typ III A	Tumor infiltriert den rechten Hepatikusast
Typ III B	Tumor infiltriert den linken Hepatikusast
Typ IV	Tumor infiltriert beide Hepatikusäste mit Ausdehnung auf sekundäre Segmentabgänge

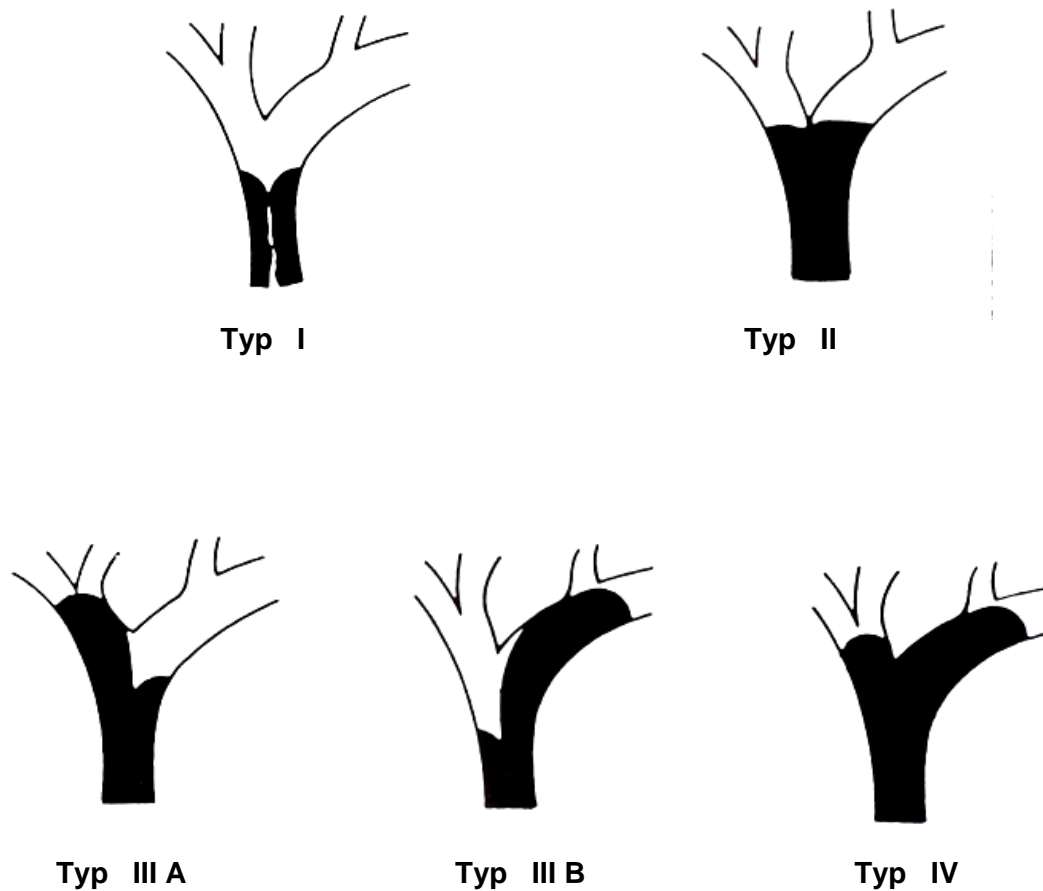


Abb. 1: Modifizierte Klassifikation der Klatskin-Tumore nach BISMUTH-CORLETTE [10]

Die Karzinome des extrahepatischen Gallengangsystems werden entsprechend der UICC (Union Internationale Contre le Cancer)-TNM-Klassifikation für maligne Neoplasien unterteilt. Die extrahepatischen Cholangiokarzinome sind von der TNM-Klassifikation der Karzinome von Gallenblase und intrahepatischen Gallengängen zu unterscheiden. Sie besitzen eine eigene TNM-Nomenklatur. Jedoch unterliegen alle extrahepatischen Cholangiokarzinome, unabhängig von ihrer Lokalisation im proximalen, medialen oder distalen Abschnitt, einer gemeinsamen TNM-Klassifikation (**Tab. 2**) [112].

Tab. 2: TNM – Klinische Klassifikation von Karzinomen der extrahepatischen Gallengänge [112]

T - Primärtumor

TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor auf Gallengang beschränkt
T2	Tumor infiltriert jenseits des Gallenganges
T3	Tumor infiltriert Leber, Gallenblase, Pankreas, und/oder unilaterale Äste der V. portae (rechts oder links) oder der A. hepatica propria (rechts oder links)
T4	Tumor infiltriert eine oder mehrere Nachbarstruktur(en): Hauptstamm der V. portae oder ihrer Äste bilateral, A. hepatica communis oder Nachbarorgane/-strukturen wie Kolon, Magen, Duodenum, Abdominalwand

N - Regionäre Lymphknoten

NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Regionäre Lymphknotenmetastasen

M - Fernmetastasen

MX	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

Die pathologische Klassifikation (pTNM) entspricht mit den pT-, pN- und pM-Kategorien den T-, N- und M-Kategorien. Basierend auf der TNM-Einteilung für extrahepatische Cholangiokarzinome lässt sich eine Stadiengruppierung entsprechend der UICC-Kriterien bestimmen [112].

Tab. 3: Stadiengruppierung nach UICC [112]

Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium IA	T1	N0	M0
Stadium IB	T2	N0	M0
Stadium IIA	T3	N0	M0
Stadium IIB	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N1	M0
Stadium III	T4	Jedes N	M0
Stadium IV	Jedes T	Jedes N	M1

1.1.3 Pathologie des perihilären Cholangiokarzinoms

Vom pathologischen Erscheinungsbild werden zwei Formen unterschieden. Zum einen der diffus infiltrierende Typ, welcher häufiger ist, und zum anderen der polypös, in das Lumen wachsende Typ, welcher auch im weiteren Verlauf die Wand und das Bindegewebe infiltrieren kann [75]. Zudem lassen sich nicht selten Kombinationen beider Wachstumsmuster finden. Makroskopisch findet man zum Zeitpunkt der Diagnose häufig nur eine Verdickung des Gallengangs. Einige Cholangiokarzinome zeigen aber schon frühzeitig eine zentrifugale Ausbreitung in die Hepatikusgänge und führen zu einer mehr oder minder ausgeprägten Stenose des Gallengangs [4, 85, 49, 117].

Histopathologisch handelt es sich meist (80–95%) um gut bis mäßig differenzierte sklerosierende Adenokarzinome. Ein diskontinuierliches Ausbreitungsmuster der Tumore sowie ein Wachstum in gallengangartigen tubulären Formationen, welche in einem gefäßarmen Stroma eingebettet sind, erschweren häufig eine exakte Beurteilung der Tumorausdehnung und die chirurgische Therapie. Sehr selten finden sich Zystadenokarzinome, Plattenepithelkarzinome, Siegelringzellkarzinome oder pleomorphe und kleinzellige Karzinome [4, 60, 67, 98]. Dem Karzinom angrenzendes Gallengangsepithel zeigt nicht selten dysplastische Veränderungen. In der Literatur wird angenommen, dass die Entstehung des Karzinoms der Gallengänge als Dysplasie-Karzinom-Sequenz aufzufassen ist. Die Zeitdauer vom Auftreten der Dysplasien bis zur Entwicklung eines manifesten Karzinoms wird auf 15 Jahre geschätzt [117]. In der molekularen Pathogenese sind unterschiedliche genetische und epigenetische Alterationen beschrieben. Neben den

mutierten Onkogenen K-Ras, c-Myc, c-erb-B2, c-Met bilden die Tumorsuppressorgen-inaktivierungen von p53 und p16 wesentliche Voraussetzungen für die Entstehung von cholangiozellulären Karzinomen [116].

1.1.4 Risikofaktoren

Eine Reihe von ätiologischen Risikofaktoren wird für die Entstehung von Cholangiokarzinomen verantwortlich gemacht. In der Konsequenz führen alle Faktoren zu einem Gallestau, einer Steinbildung oder zu einer Infektion.

Als prädisponierend gilt die primär sklerosierende Cholangitis (PSC). Die PSC führt über eine progredient fibrosierende Entzündung der intrahepatischen und extrahepatischen Gallenwege zu einer obliterierenden Fibrose der Gallengänge. In mehr als zwei Drittel der Fälle ist diese Erkrankung mit einer chronisch-entzündlichen Darmerkrankung assoziiert. Dieser Zusammenhang wurde erstmals 1954 durch PARKER und KENDALL formuliert. In der Literatur wird beschrieben, dass bis zu 20% der Patienten mit einer PSC ein Karzinom der extrahepatischen Gallenwege entwickeln [20, 119]. Durch die pathologischen Veränderungen des Gallengangsystems kann es zur Cholestase und somit zu einem erhöhten Risiko für chronisch eitrige Cholangitiden kommen. Daneben bilden intraduktale Gallensteine, konnatale extrahepatische Gallengangszysten und ein Caroli-Syndrom eine wichtige Grundlage in der Karzinogenese. Zudem wird einigen chemischen Substanzen und Medikamenten eine induzierende Wirkung für ein extrahepatisches CC zugeschrieben, wie z.B. Dioxine, Asbest, Nitrosamine, polychlorierte Biphenyle, Aflatoxine, Isoniazid, Methyldopa und orale Kontrazeptiva. Das bis Mitte des 20. Jahrhunderts eingesetzte Röntgenkontrastmittel Thorotrast führte durch die emittierte Alpha-Strahlung und die hohe biologische Halbwertszeit von 200 bis 400 Jahren nach mehrjähriger Latenz, neben anderen Spätschäden, zum Auftreten von Gallenwegsmalignomen [14, 20, 128, 131].

In Europa bilden biliäre parasitäre Erkrankungen eher selten eine Disposition in der Karzinogenese. Die hohe Inzidenzrate in Asien geht vor allem auf eine Infestation mit Leberegel (vorwiegend *Clonorchis sinensis* und *Opisthorchis viverrini*) zurück, welche durch den Verzehr von rohem Fisch aufgenommen werden. Die Larven wandern in die Gallengänge ein, reifen dort aus und führen zu einer Fibrose und Hyperplasie des Gallengangepithels. Durch rezidivierende Cholangitiden und regeneratoische Epitheldysplasien kommt es schließlich zur Karzinomentstehung [4, 49].

1.2 Diagnostik bei perihilärem Cholangiokarzinom

1.2.1 Klinisches Erscheinungsbild des perihilären Cholangiokarzinoms

Für das perihiläre Cholangiokarzinom existieren keine richtungweisenden Frühsymptome. Die meisten Klatskin-Tumore werden erst im fortgeschrittenen Tumorstadium diagnostiziert.

Das klinische Leitsymptom des perihilären Cholangiokarzinoms ist der schmerzlose Ikterus. Basierend auf der progredienten Obstruktion der ableitenden Gallengänge zeigen mehr als 90% der Patienten mit perihilären und extrahepatischen Karzinomen einen schmerzlosen Verschlussikterus kombiniert mit einem Pruritus, einer Entfärbung des Stuhls und einer Dunkelfärbung des Urins [28, 45, 98]. Ein leichtgradiger Schmerz im rechten Oberbauch (30–50%) kann hinzutreten und markiert oft ein weiteres Voranschreiten der Tumorerkrankung. Die Kombination von ausgeprägtem Druckschmerz im rechten Oberbauch, Fieber und eine Abwehrspannung reflektieren, als Folge der Cholestase, eine Cholangitis [28]. Bei Patienten mit Gallenblasenkarzinomen oder intrahepatischen cholangiozellulären Karzinomen führt hingegen der rechtsseitige Oberbauchschmerz zur Erstdiagnose [98]. Ist das distale Gallengangssystem infolge Tumorkompression obstruiert, kann es zu einer schmerzlos vergrößerten, palpablen Gallenblase bei gleichzeitig bestehendem Ikterus kommen. Die Summation dieser Symptome wird dann als Courvoisier-Zeichen bezeichnet und tritt nur bei distalen Cholangiokarzinomen mit Verlegung des Ductus cysticus auf. Somit ist es kein Charakteristikum des Klatskin-Tumors [67, 98]. Weiter proximal der Bifurkation gelegene extrahepatische Cholangiokarzinome, die nur einen Gallengang bzw. Segmentzufluss stenosieren, präsentieren häufig typische Symptome maligner Tumore, wie Gewichtsverlust (30– 50%), Fieber (bis 25%), körperliche Ermüdung und Appetitlosigkeit [28, 45, 60, 85, 98]. Der gestörte Gallefluss kann zu einer globalen oder partiellen Hepatomegalie mit konsekutiver Beeinträchtigung der Leberfunktion führen [45, 98]. Diese Patienten fallen mit pathologischen Leberparametern oder pathologischen Raumforderungen im rechten Oberbauch bei fehlender Erhöhung der Serumbilirubin-konzentration und ausbleibendem Ikterus auf.

1.2.2 Laborparameter

Es gibt keine spezifischen Blutuntersuchungen in der Diagnostik von perihilären Cholangiokarzinomen. Bezeichnend für den gestörten Gallefluss ist ein Ansteigen aller gallepflichtigen Stoffe im Blut. Dabei kann die Ursache der Störung an jeder Stelle des Gallengangsystems, von der Leber bis zur Papilla Vateri, lokalisiert sein. Zusätzlich kennzeichnen auch die cholestaseanzeigenden Enzyme wie die Alkalische Phosphatase (AP), die Leucinaminopeptidase (LAP) und die Gamma-Glutamyl-Transferase (γ GT) den obstruktiven Prozess im Verlauf der Gallenwege. Die Indikatoren für die konsekutive Leberzellschädigung sind neben der membrangebundenen γ GT die zytoplasmatischen Enzyme, Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT) und Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT). Schon bei einer leichten Leberzellschädigung steigen die Konzentrationen von γ GT und in vermindertem Maße auch GPT und GOT an. Erst ein weiteres Voranschreiten der Leberzellschädigung führt zu einem deutlichen Anstieg der Transaminasen und zu einem

Abfall der hepatischen Syntheseleistung. Die Laborbefunde von Patienten mit perihilären Cholangiokarzinomen zeigen initial meist nur Erhöhungen des Bilirubins, der γ GT und der AP, während die Transaminasen entweder normal oder nur gering erhöht sind [79, 110].

Bilirubin

Als Abbauprodukt des Hämoglobins entstehen über Zwischenstufen Biliverdin und schließlich ca. 300 mg Bilirubin am Tag. Nach einem Albumin gebundenen Transport zur Leber werden das wasserunlösliche Bilirubin und Glukuronsäure mittels der UDP-Glukuronyltransferase in eine wasserlösliche Form konjugiert und anschließend in die Gallenkanälchen sezerniert. Die tägliche Bilirubinausscheidung via Galleflüssigkeit liegt somit zwischen 200 bis 300 mg/d [110]. Übersteigt nun der Gesamtbilirubingehalt des Plasmas $17 \mu\text{mol/l}$ (2 mg/dl), kommt es zu einer Gelbfärbung der Haut und Skleren durch Ablagerung von Bilirubin im Gewebe. Bei einem cholestatischen Ikterus kommt es durch den verhinderten Abfluss der Galleflüssigkeit vorerst zu einem Anstieg des konjugierten (direkten) Bilirubins und als Ergebnis einer gestörten Konjugation auch zu einem Anstieg des unkonjugierten (indirekten) Bilirubins. Folglich zeigt der Ikterus auch eine posthepatische Verlegung der Gallenwege, in diesem Fall durch einen Tumor der extrahepatischen Gallengänge, an. In Abhängigkeit vom Ausmaß der zentrifugalen Tumorausbreitung kann es bei Patienten mit perihilären Cholangiokarzinomen zu einem Bilirubinanstieg kommen, der häufig ein Zehnfaches übersteigt.

Tumormarker

Für die Tumore der Gallenwege sind bisher keine spezifischen Tumormarker bekannt. Die Sensitivität und Spezifität von Tumormarkern ist niedrig. Sie sollten nur als ergänzende Untersuchung in Kombination mit anderen diagnostischen Methoden verwendet werden, falls diagnostische Zweifel bestehen [7, 60].

Auf eine vermehrte Expression von Onkogenen und monoklonales Zellwachstum deuten beim perihilären Cholangiokarzinom vor allem das Cancer Antigen 19-9 (CA 19-9), das Carcino-Embryonale Antigen (CEA) und auch das Cancer Antigen 125 (CA 125) hin. Die Tumormarker CA 19-9, CA 125 und CEA sind in ca. 85%, 50% und 30–40% bei Patienten mit einem Cholangiokarzinom erhöht [22, 54, 67, 85, 95, 101]. In der Literatur wurde der diagnostische Wert der Tumormarker vor allem bei Patienten mit einer PSC evaluiert [28]. Für das CA 19-9 wird ab einem Grenzwert von mehr als 100 U/ml eine Sensitivität von 53–89% und eine Spezifität von 86–98% postuliert. Dagegen führen ein cholestatischer Ikterus und eine Cholangitis zu falsch positiven Befunden [2, 22, 90, 95, 101]. Eine alleinige CEA-Bestimmung ist weder sensitiv noch spezifisch für ein perihiläres CC. Ein Anstieg der CEA-Konzentration kann ebenso durch entzündliche Darmerkrankungen, Cholestase,

andere Tumore oder schwere Leberschäden induziert werden [2, 60]. Die Genauigkeit wird durch die Kombination der Tumormarker auf bis zu 86% erhöht. Dies konnte in einer Studie mittels der Formel CA19-9 + [CEA x 40] für PSC-Patienten nachgewiesen werden [101].

Tumorantigene sind als reines Screening-Verfahren bei Klatskin-Tumoren nicht geeignet. Jedoch eignen sie sich zur sequentiellen Bestimmung im Rahmen der Verlaufskontrolle. Sie können dabei therapeutische und prognostische Relevanz besitzen.

1.2.3 Bildgebende Diagnostik

Cholangiokarzinome der Hepatikusgabel lassen sich mittels bildgebender Verfahren nur unzureichend darstellen, da die Tumore infiltrativ-stenosierend wachsen und sich das Tumorgewebe gegenüber dem umgebenden Leberparenchym häufig schlecht abgrenzt.

Transabdomineller Ultraschall (US)

Das erste bildgebende Verfahren, um den Verdacht einer Gallengangsobstruktion zu klären, ist der transabdominelle Ultraschall [2, 36, 67]. Eine detaillierte Darstellung von extrahepatischen CC gelingt häufig nicht. Vielmehr sind es indirekte Zeichen, wie dilatierte Gallengänge oder der Verdacht auf eine veränderte Gallenblasenwand, welche als diagnostische Hinweise für diese Tumoren zu verstehen sind. Bei fehlendem Nachweis einer Cholelithiasis erhärten dilatierte intra- und extrahepatische Gallengänge über 6 mm bei Erwachsenen den Verdacht auf eine Gallengangsobstruktion [2, 28]. Der Einsatz von Farbduplex Ultraschall eignet sich besonders, um Kompressionen und Thrombosen im Bereich der Portalvenen und arterielle Verschlüsse darzustellen [50, 51].

Computertomographie (CT)

Die bei einem schmerzlosen Ikterus oftmals vermutete Diagnose eines Pankreaskarzinoms ist ursächlich für den initialen Einsatz einer CT-Untersuchung in der Diagnostik des Ikterus. Fehlt nun eine solide Raumforderung im Verlauf des Pankreas, fällt meist eine pathologische Dilatation des extrahepatischen Gallengangsystems oder der Gallenblase auf [25].

Eine höhere Sensitivität der CT-Untersuchung wird durch Kontrastierung erreicht [25]. Fallen im abdominalen Ultraschall erweiterte Gallenwege auf bzw. besteht der Verdacht auf eine Raumforderung im Bereich der Hepatikusgabel, sollte ein kontrastmittelverstärktes Spiral-CT erfolgen. Das KM-verstärkte Spiral-CT führt zu guten Ergebnissen in der Diagnostik intrahepatischer Raumforderungen, intrahepatischer Gallengangstumore und deren Ausdehnung sowie lokalisierter Lymphadenopathien [22, 60]. Grenzen zeigen sich bei der Identifikation der oftmals sehr kleinen extrahepatischen Cholangiokarzinome. Mit einem hochauflösendem Helical-CT wird die genaue Ausdehnung der Gallengangsobstruktion durch perihiläre Cholangiokarzinome bei 63–90% der Patienten nachgewiesen. Insbesondere demarkiert sich die Infiltration des Tumors in die Leber und die Strukturen der

Leberpforte [25, 121]. Der Einsatz in der präoperativen Diagnostik ist von Nutzen bei der Darstellung einer reaktiven Atrophie eines Leberlappens oder -segmentes durch eine Gallengangsstenose oder Portalvenenverlegung.

Magnetresonanztomographie (MRT), Magnetresonanzcholangiographie (MRC)

Mit der nicht-invasiven kombinierten Magnetresonanztomographie/-cholangiographie (MRT/MRC) steht gegenwärtig eine äußerst sensitive Methode in der Diagnostik des perihilären Cholangiokarzinoms zur Verfügung. Für eine frühzeitige Diagnosestellung und die Beurteilung der Resektabilität sind MRT/MRC essentiell. Beide Untersuchungstechniken liefern als nicht-invasive Techniken exzellente Resultate in der Diagnostik von Gallengangsobstruktionen ohne die Risiken einer endoskopisch retrograden Cholangiopankreatikographie (ERCP) oder einer perkutan transhepatischen Cholangiographie (PTC) [47]. Die technische Weiterentwicklung erlaubt eine zunehmend bessere Detailauflösung [127]. Neben der profunden Darstellung der anatomischen Verhältnisse von Leber und Gallengangssystem werden genaue Informationen über die lokale Tumorausdehnung erlangt [51]. Vorteil der indirekten Bildgebung ist ein deutlich geringeres Risiko von Komplikationen. Eine die ERCP häufig begleitende Cholangitis fehlt völlig. Einschränkend muss aber festgehalten werden, dass der direkte Beweis der Dignität einer Raumforderung nur durch die Gewinnung von Zellmaterial (Zytologie oder Histologie) mittels ERCP, PTC oder Endosonographie erbracht werden kann [123]. Von besonderer Bedeutung sind MRT/MRC in der Diagnostik pathologischer Veränderungen der Hepatikusgabel. In Relation zur endoskopisch retrograden Cholangiographie (ERC) werden vergleichbare und teilweise bessere Ergebnisse erreicht [39, 80, 81]. Mehrere Studien bescheinigen MRT/MRC eine Sensitivität zwischen 70% und 100%. Die MR-Cholangiographie erlaubt eine korrekte Zuordnung der perihilären Cholangiokarzinome entsprechend der Klassifikation nach BISMUTH in 78–96% der Fälle [47, 77, 131, 133].

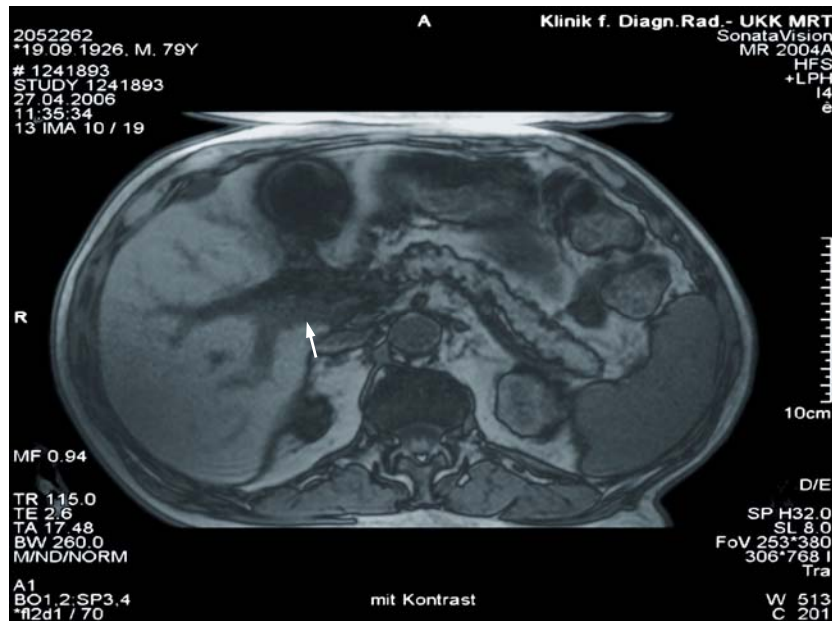


Abb. 2: MRT-Bild mit Kontrastmittel eines zentralen perihilären Cholangiokarzinoms mit ausgeprägter Tumordinfiltration und Gallengangsdilatation

Zudem liefern MRT/MRC Informationen über die Eindringtiefe der Cholangiokarzinome in die Gallengänge, das Gefäßsystem und das Leberparenchym im Rahmen des präoperativen Stagings. Damit haben sie einen besonderen Stellenwert in der Planung der therapeutischen Vorgehensweise [80, 133].

Endoskopische Retrograde Cholangiopankreatikographie (ERCP)

Die endoskopisch retrograde Kontrastierung der Gallengänge erlaubt die zuverlässige Darstellung der Gallengangsmorphologie. Nach retrograder Gabe eines jodhaltigen Kontrastmittels unmittelbar in die Gallengänge gelingt mit diesem transpapillären Verfahren unter Röntgendurchleuchtung die indirekte Darstellung des Gallenwegsystems. In der Beurteilung von perihilären, extrahepatischen und periampullären Cholangiokarzinomen ist die ERC dem CT und der Sonographie überlegen. Mit der Gewinnung einer Zangenbiopsie oder Bürstenzytologie während einer ERC können zusätzliche diagnostische Informationen mit einer hohen Spezifität gewonnen werden. Mittels kombinierter Bürstenzytologie und Zangenbiopsie wird eine Sensitivität von ca. 40–70% erreicht. Folglich schließt eine negative Bürstenzytologie ein Malignom nicht sicher aus [15, 60, 67].

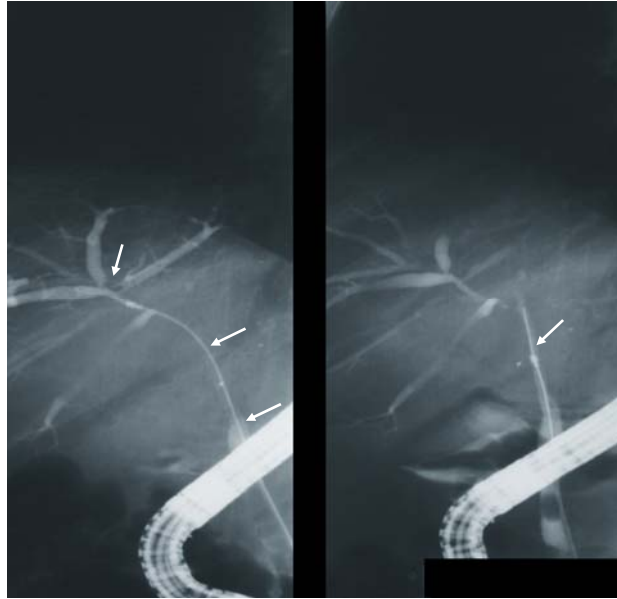


Abb. 3: Das ERC-Bild zeigt einen Klatskin-Tumor vom Bismuth-Typ IV. Deutlich sichtbar die Kaliberschwankung im Verlauf des DHC. Der Tumor reicht bis an die Bifurkation und infiltriert bereits die ersten Abschnitte der Ductus hepatici dexter et sinister.

Perkutane Transhepatische Cholangiographie (PTC)

Mit der perkutan transhepatischen Cholangiographie steht ein weiteres Verfahren zur Darstellung des Gallengangsystems zur Verfügung. Die Bildqualität ist mit den Ergebnissen einer ERC vergleichbar. Bedingt durch die Invasivität der PTC, verliert die Untersuchung jedoch als alleiniges Diagnostikum an Bedeutung [60]. Der perkutan transhepatische Zugangsweg ist optional bei Versagen des transpapillären Zugangs. Auch mit dieser Methode gelingt neben der Darstellung der Gallengangsmorphologie die Gewinnung von Gewebeproben zur Sicherung der Diagnose.

Cholangioskopie

Eine Steigerung der Sensitivität der ERC/PTC mit Biopsiegewinnung lässt sich durch den Einsatz der Cholangioskopie von ca. 80% bei der alleinigen PTC auf 96% mit Biopsie erreichen. Von besonderer Bedeutung ist der Nachweis sog. Tumorgefäße, die sich neben irregulären Kaliberschwankungen durch einen geschlängelten Verlauf auszeichnen [127].

Endoskopischer Ultraschall (EUS)

Einige Klatskin-Tumore sind mittels konventioneller Abdomensonographie nur unzureichend darstellbar. Die Tumore wachsen infiltrativ-stenosierend. Häufig lässt sich das Tumorgewebe gegenüber dem umgebenden Lebergewebe nur schlecht abgrenzen. Die Endosonographie eignet sich besonders zur Darstellung der distalen und mittleren Gallengangsabschnitte, der Gallenblase und regionaler Lymphknoten. Eine tumorbedingte Stenose lässt sich dabei

direkt endosonographisch abbilden. Weiterhin können verdächtige Strukturen durch eine Feinnadelpunktion oder Biopsie einer differenzierten Analyse zugeführt werden [18, 38, 127]. Zusätzliche Verfahren in der Diagnostik perihilärer CC werden in der Positronenemissionstomographie (PET) und im intraduktalen Ultraschall gesehen. Beide Methoden werden gegenwärtig in prospektiven Studien evaluiert [59, 64].

1.3 Therapie bei perihilärem Cholangiokarzinom

1.3.1 Endoskopische und perkutan transhepatische Drainage

Patienten mit einem perihilären Cholangiokarzinom werden häufig erst im weit vorangeschrittenen Tumorstadium diagnostiziert. Bei Diagnosestellung weisen sie in 30–50% der Fälle Lymphknotenmetastasen auf [16, 56]. Zudem verhindert ein multimorbider Allgemeinzustand verbunden mit einem hohen Lebensalter oftmals ein radikales operatives Vorgehen. Folglich kann ein kurativer Therapieansatz nur bei 15–30% aller Gallenwegskarzinome realisiert werden [79, 107, 124].

Die Stenosierung der ableitenden Gallenwege führt über eine mechanische Cholestase zu einer Einschränkung der Leberfunktion. Zusätzlich auftretende infektiöse Komplikationen induzieren unbehandelt ein rasch progredientes Leberversagen. Mittels endoskopischer Drainage kann eine Entlastung der gestauten Gallenwege erreicht und die infektiöse Komplikationsrate vermindert werden. Die häufigsten Ursachen für die Mortalität sind Leberversagen oder infektiöse Komplikationen (Cholangitis) bei Cholestase. Deshalb ist die palliative Gallengangsdrainage neben systemischen Therapiemaßnahmen von vorrangiger Bedeutung [2, 67].

Bei Patienten mit malignen Abflussbehinderungen des Gallenwegsystems können die gestauten Gallenwege durch eine präoperative endoskopische Drainage entlastet werden. Eine wichtige Rolle spielt dabei die hohe postoperative Komplikationsrate von bis zu 40% bei mechanischer Cholestase, die meist auf infektiöse Komplikationen zurückzuführen ist. Die biliäre Dekompression verbessert neben der Leberfunktion auch mittelbar den Ernährungsstatus sowie die Immunfunktion der Patienten [107]. Wegen der ausgedehnten Operationen, die bei Verschlussikterus mit einer erhöhten Rate an postoperativer Leberinsuffizienz und Mortalität assoziiert sind, wird diese Methode weiterhin von Relevanz sein [6].

Beim inoperablen Cholangiokarzinom ist die Gallengangsdrainage unverzichtbarer Bestandteil der palliativen Therapie. Optional ist außer der endoskopischen (ERC) oder der perkutan transhepatischen Drainage (PTCD) auch die operativ angelegte biliodigestive Anastomose. Weniger Komplikationen unmittelbar nach der Intervention und eine geringere Mortalität sprechen für die endoskopische Stentimplantation. Hingegen treten bei dieser

Methode häufiger Spätkomplikationen, wie rezidivierende Stentokklusionen und Cholangitiden auf, die erneut eine endoskopische Drainagetherapie erfordern [15, 105]. Patienten, bei denen der Allgemeinzustand einen operativen Bypass erlaubt, können von einem verringerten Cholangitisrisiko und einer besseren Leberfunktion profitieren [91]. Das mediane Überleben unterscheidet sich nicht signifikant zwischen der operativen und der endoskopischen Methode [99, 111]. In anatomisch schwierigen Situationen, z.B. nach Magenteilresektionen und Gastrektomien mit Y-Roux-Anastomose, und nach primärem Versagen der Endoskopie bietet die perkutan transhepatischen Cholangio-Drainage (PTCD) eine weitere Möglichkeit zur Stentimplantation [31].

Die Art des Stentmaterials, Kunststoff- oder Metallstent, richtet sich nach dem Allgemeinzustand und der Lebenserwartung des Patienten sowie den pathologisch-anatomischen Verhältnissen. Den Metallstents wird mehrheitlich eine höhere Offenheitsrate und damit eine geringere Zahl an Reinterventionen bescheinigt [27, 57, 99].

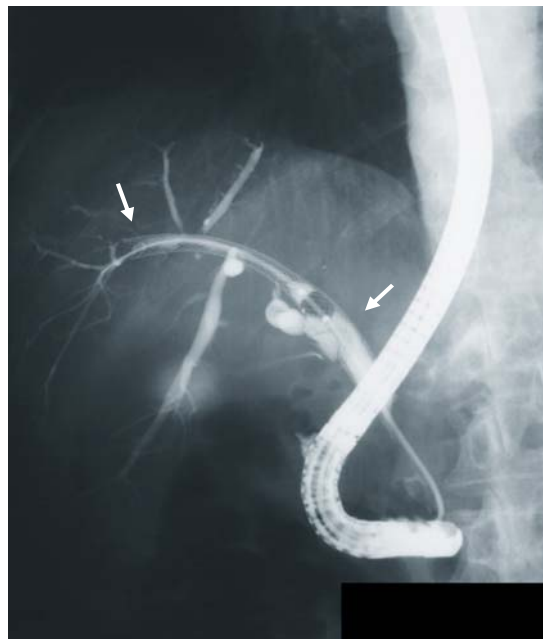


Abb. 4: Das ERC-Bild zeigt die Implantation eines Metallstents zur Drainage einer langstreckigen Stenose

1.3.2 Photodynamische Therapie (PDT)

Die PDT basiert auf der Photoaktivierung eines intravenös applizierten Photosensitizers. Der Photosensibilator (Photofrin®, Axcan Co., Kanada, Photosan®, Seehof Laboratorium, Deutschland) reichert sich selektiv im Tumorgewebe an. Nach einer Karenz von zwei Tagen wird diese Substanz mit nichtthermischem Licht niedriger Wellenlänge (630 nm) lokal bestrahlt und dadurch aktiviert. Als Strahlungsquelle dient eine via ERC oder PTC im Gallengang platzierte Sonde. Die Tumorzellen werden nun selektiv durch Apoptose und

Nekrose bis zu einer maximalen Eindringtiefe von 5 mm zerstört. Eine PDT kann eine vorzeitige Stentokklusion verhindern. Patienten mit fortgeschrittenen hilären Gallengangskarzinomen und unzureichender Gallengangsdrainage trotz Stenteinlage erlangen eine signifikant höhere Lebensqualität mit dieser Methode [8, 92, 107, 128].

1.3.3 Chemotherapie

Das perihiläre CC gehört zu den wenig chemosensitiven Malignomen. Bisher gibt es keine gesicherten Empfehlungen für eine präoperative (neoadjuvante), postoperative (adjuvante) oder palliative Chemotherapie beim Gallengangskarzinom. Monotherapien mit dem Antimetaboliten 5-Fluoruracil (5-FU) zeigten Ansprechraten von 10–20% [43]. Mit der etwas neueren Substanz, dem Pyrimidinanalogon Gemcitabine, wurden in der Monotherapie Ansprechraten von 20–30% erreicht [22, 30]. Bei fortgeschrittenen Cholangiokarzinomen konnte gezeigt werden, dass eine kombinierte Chemotherapie im Vergleich zu sonstigen Therapiemaßnahmen die Überlebenszeit und die Lebensqualität verbessern [129]. Durch Kombinationen aus Antimetaboliten und Platinderivaten (z.B. Cisplatin oder Oxaliplatin) werden Ansprechraten von 20–50% erreicht [32, 87, 129].

1.3.4 Bestrahlungstherapie

Einige Patienten profitieren in verschiedenen Untersuchungen von einer perkutanen Bestrahlung oder auch von einer intraduktalen Brachytherapie. Die palliative Strahlentherapie kann allein oder in Kombination mit 5-FU die Lebensqualität einzelner Patienten bessern [98, 128]. Daneben hat die lokale Wirkung von intraduktal applizierten Radionukliden (z.B. Iridium 192, Cobalt 60) gefolgt von einer Metallstentimplantation positive Effekte auf die Krankheitssymptome und die Überlebenszeit der Patienten mit cholangiozellulären Karzinomen [35, 44, 104].

1.3.5 Chirurgische Intervention

Für Patienten mit einem Cholangiokarzinom ist der einzige kurative Therapieansatz die radikale chirurgische Resektion. Der Versuch einer vollständigen chirurgischen Entfernung wird häufig durch die ausgedehnte longitudinale Ausbreitung und auch laterale Tumorf infiltration zu den nächstgelegenen Gefäßstrukturen mit einzelnen Tumorzellnestern und Lymphangiosis beeinträchtigt [55, 96]. Patienten mit cholangiozellulären Karzinomen gelangen mehrheitlich erst in einem weit vorangeschrittenem Tumorstadium zur Diagnose. Meist sind die Karzinome durch Infiltration der A. hepatica oder V. portae zum Diagnosezeitpunkt nicht mehr resezierbar. Infolge dessen kann der Versuch einer chirurgischen Resektion nur bei etwa 20–40% der Patienten unternommen werden [11, 85, 98]. Basierend auf den Ergebnissen der präoperativen Diagnostik mit möglichst exakter

Bestimmung der Tumorausdehnung, dem Ausschluss einer Gefäßinfiltration sowie einer hepatischen oder lymphogenen Metastasierung wird die Einteilung der perihilären Gallengangskarzinome entsprechend der BISMUTH-Klassifikation vorgenommen. Nach der zusätzlichen intraoperativen Befunderhebung wird letztlich das operative Vorgehen festgelegt [11, 56]. Die nach Bismuth eingeteilten Typ-I und Typ-II Tumore werden durch eine Resektion der Hepatikusgabel und des Gallenganges, eine regionale Lymphadenektomie und eine Roux-Y-Hepaticojejunostomie reseziert. Bei Bismuth-III-Tumoren erfolgt neben der Resektion der extrahepatischen Gallenwege eine linke oder rechte Hemihepatektomie mit Resektion des Lobus caudatus einschließlich erforderlicher Gefäßresektionen. Typ-IV-Tumore können, falls sie noch kurativ resezierbar sind, durch eine erweiterte Hemihepatektomie entfernt werden [11, 86]. Die 5-Jahres-Überlebensrate für Patienten mit kurativ resezierten Karzinomen der Hepatikusgabel liegt zwischen 11–40% [19, 29, 56]. Die Hepatektomie mit Lebertransplantation als die radikale Form der Tumorsektion wird bislang nur im Rahmen experimenteller Studien vorgenommen [29, 52, 53, 109].

1.4 Zielstellung der vorliegenden Arbeit

Gegenstand der vorliegenden retrospektiven Studie ist die Untersuchung von Patienten mit einem extrahepatischen Gallengangskarzinom im Bereich der Hepatikusgabel, dem so genannten Klatskin-Tumor. Zu diesem Zweck werden Daten über den Krankheitsverlauf von 131 Patienten, die über einen vordefinierten Zeitraum von 10 Jahren (1995–2005) an der Klinik für Innere Medizin 1 des Universitätsklinikum Halle-Wittenberg wegen eines perihilären Cholangiokarzinoms diagnostiziert und behandelt wurden, analysiert.

Ziel dieser Arbeit ist es, am untersuchten Patientenkollektiv eine Aussage über den charakteristischen Verlauf der Erkrankung für eine frühzeitige Diagnose und Therapie zu treffen. Insbesondere sollen mittels Krankheits- und Patientenmerkmalen mögliche Risikogruppen charakterisiert, krankheitsspezifische Symptome und Befunde identifiziert werden. Daneben wird am untersuchten Patientengut das Auftreten von klinischen und paraklinischen Befunden mit der Pathomorphologie des Tumors, der Ausdehnung nach BISMUTH und der Stadiengruppierung nach UICC, verglichen. Des Weiteren sollen in diesem Zusammenhang die diagnostischen Möglichkeiten und Behandlungsmethoden dargestellt und hinsichtlich Erfolg und Prognose verglichen und beurteilt werden.

Die eigenen empirischen Daten werden mit publizierten Studien anderer Zentren verglichen und kritisch diskutiert. Bei der Betrachtung der Resultate bleibt zu berücksichtigen, dass es sich bei einem perihilären Cholangiokarzinom um einen seltenen Tumor mit konsekutiv kleinen Patientenzahlen handelt.

2 Patienten und Methodik

2.1 Einschlusskriterien

Für die deskriptive Lokalisation der extrahepatischen Cholangiokarzinome (CC) eignet sich die Unterteilung der extrahepatischen Gallengänge in drei Bereiche

- ein oberes Drittel (Ductus hepaticus dexter et sinister bis Bifurkation),
- mittleres Drittel (Ductus hepaticus communis, proximaler Ductus choledochus),
- unteres Drittel (distaler Ductus choledochus, intrapankreatisch verlaufender Teil) [49].

Erreichen die Karzinome des oberen Drittels der Gallengänge die Region der Hepatikusgabel, spricht man von einem Klatskin-Tumor. Die Einteilung dieser perihilären Cholangiokarzinome im Bereich der Bifurkation erfolgt entsprechend ihrer Expansion nach der bereits erwähnten Klassifikation von BISMUTH [10].

Eingeschlossen in die Studie wurden Patienten mit klinisch gesichertem Karzinom der extrahepatischen Gallengänge im Bereich der Hepatikusgabel – einem perihilären Cholangiokarzinom. Nicht betrachtet wurden Adenokarzinome der Gallenblase, der intrahepatischen Gallengänge und die extrahepatischen CC im mittleren und unteren Drittel der Gallengänge.

2.2 Patientengut

In dieser retrospektiven Studie sind Daten von insgesamt 131 Patienten analysiert. Das Patientengut setzt sich aus Primäreinweisungen durch niedergelassene Ärzte und Zuweisungen durch umliegende Kliniken in die Klinik für Innere Medizin der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg zusammen. Das Versorgungsgebiet des Universitätsklinikums Halle-Wittenberg umfasst eine Region mit ca. 500.000 Einwohnern.

Zur Gewinnung der Daten wurden die Befunde der Endoskopischen Abteilung und Krankenakten aus dem Archiv des Universitätsklinikums Halle-Wittenberg ausgewertet.

In der Diagnosesicherung bildete die endoskopische retrograde Cholangio-pankreatikographie den Goldstandard. Als Suchkriterium diente der positive Nachweis eines Karzinoms der Hepatikusgabel durch eine endoskopisch retrograde oder perkutan transhepatische Cholangiographie der Gallenwege. In einem Zeitraum vom 01.01.1995 bis zum 01.07.2005 wurden 6040 ERCP/ERC und 1138 PTC Untersuchungen in der Endoskopischen Abteilung der Universitätsklinikums Halle-Wittenberg durchgeführt. Dabei konnte in 131 Fällen ein perihiläres Cholangiokarzinom diagnostiziert werden.

Informationen über den Krankheitsverlauf und Folgebefunde wurden durch fernmündliche bzw. schriftliche Anfragen bei den betreuenden Hausärzten der Patienten eingeholt und ausgewertet. Der Stichtag der letzten Datenerfassung war der 30.11.2005.

2.3 Apparative Voraussetzungen

Endoskopische Untersuchungen wurden in der Regel mit Videoendoskopen durchgeführt (Olympus© JF-140R, TJF-140R, TJF-130, Olympus Optical Co. Europe, Hamburg). Bei ausgeprägten Stenosen kamen bei endoskopischen Prozeduren spezielle Führungsdrähte zum Einsatz (Boston Scientific: Zebra-Guidewire®, Jag-wire®, Blue Max® 20 Balloon Catheter, Max Force 8mm Balloon Catheter, Natick, MA, USA). Zur Überbrückung von Okklusionen wurden Stenteinlagen aus Kunststoff oder Metall verwendet (ENDO PLUS Drainagen, Peter Pflugbeil GmbH, Deutschland; Boston Scientific Ultraflex WALLSTENT®, Natick, MA, USA).

Im Vergleich von 1995 zu 2005 bleibt bei der Interpretation der Ergebnisse zu berücksichtigen, dass sich Auflösungsvermögen und Speicherkapazität aller bildgebenden Medien erheblich verbesserten. So war die Durchführung eines MRCP Mitte der 90iger Jahre nur wenigen Zentren vorbehalten.

Bürstenzytologie und Zangenbiopsie wurden ebenfalls aufgrund der technischen Voraussetzungen in den 90iger Jahren eher selten an der Universitätsklinik Halle-Wittenberg durchgeführt.

2.4 Datenerfassung und Datenanalyse

Anamnestische Angaben sowie der Verlauf mit klinischen und paraklinischen Parametern dieser Patientengruppe (n=131) wurden retrospektiv anhand der Krankenakten ausgewertet und in eine computergestützte Datenbank (Microsoft Access 1997, Microsoft Corporation) eingegeben. Die Datenbankstruktur wurde vom Autor selbst entwickelt und beinhaltet folgende Parameter:

- Stammdaten des Patienten,
- Symptome,
- Prädisponierende Faktoren,
- Vorerkrankungen,
- Apparative Diagnostik,
- Laborparameter und Tumormarker,
- Lokalisation und Stadieneinteilung,
- Kurative und palliative Therapie,
- Re-Staging.

Die Erstellung der Eingabemaske sowie die statistische Bearbeitung und Auswertung erfolgten in Zusammenarbeit mit dem Klinischen Studienzentrum der Klinik und Poliklinik der Inneren Klinik I der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg. Das Datenmanagement und

die statistischen Prozeduren basieren auf dem Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) Programm, Version 12.0.

2.5 Statistik

Zum Vergleich relativer Häufigkeiten qualitativer Parameter wurde der Chi-Quadrat-Test nach PEARSON verwendet. Bei eingeschränkter Anwendbarkeit des Chi²-Tests wurde der Exakte Test nach FISHER herangezogen. Um zu vergleichen, ob sich die Häufigkeiten in verbundenen Stichproben signifikant unterscheiden, betrachtete man das Verhältnis des Unterschiedes von zwei Stichproben mittels McNEMAR-Test. Die Überlebensanalysen (engl.: Survival Analysis) erfolgten mit einem nicht-parametrischen Verfahren, dem KAPLAN-MEIER-Schätzer. Vergleiche zwischen den Kaplan-Meier-Kurven zog man mittels log-rank-Tests. Ein monotoner Zusammenhang zwischen zwei Variablen wurde unter Anwendung des SPEARMAN Korrelationskoeffizienten (engl.: Spearman's rank correlation coefficient) bestimmt. Der Median diente, als ein Lagemaß, der Interpretation von schiefen, unsymmetrischen Verteilungen (z.B. Laborwerte) und der Betrachtung von Überlebenszeiten. In Zusammenarbeit mit dem Klinischen Studienzentrum der Klinik und Poliklinik der Inneren Klinik I der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg wurde eine in den Sozialwissenschaften übliche Irrtumswahrscheinlichkeit, in diesem Kontext als Signifikanzniveau bezeichnet, festgelegt. Ein Signifikanzniveau mit einem p-value <0,05 wurde als statistisch signifikant angesehen. Folglich ergab sich entsprechend des Signifikanzniveaus von 5 Prozent oder 0,05 ein kritischer Wert für die Teststatistik, der die 95 Prozent unter der Nullhypothese wahrscheinlichsten von den 5 Prozent am wenigsten wahrscheinlichen Werten abtrennte.

3 Ergebnisse

3.1 Alter und Geschlecht

Im Beobachtungszeitraum vom 01.01.1995 bis zum 01.07.2005 wurde an der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg bei 131 Patienten ein perihiläres Cholangiokarzinom (CC) diagnostiziert.

Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung lag der Altersmedian bei 70,5 Jahren. Die Variationsbreite von 62 Jahren ergibt sich aus einem Streubereich von 29 bis 91 Jahren. In der siebten und achten Lebensdekade akkumulierten die so genannten Klatskin-Tumore in der untersuchten Patientengruppe. Hier fanden sich 71% (n=93) aller diagnostizierten Fälle.

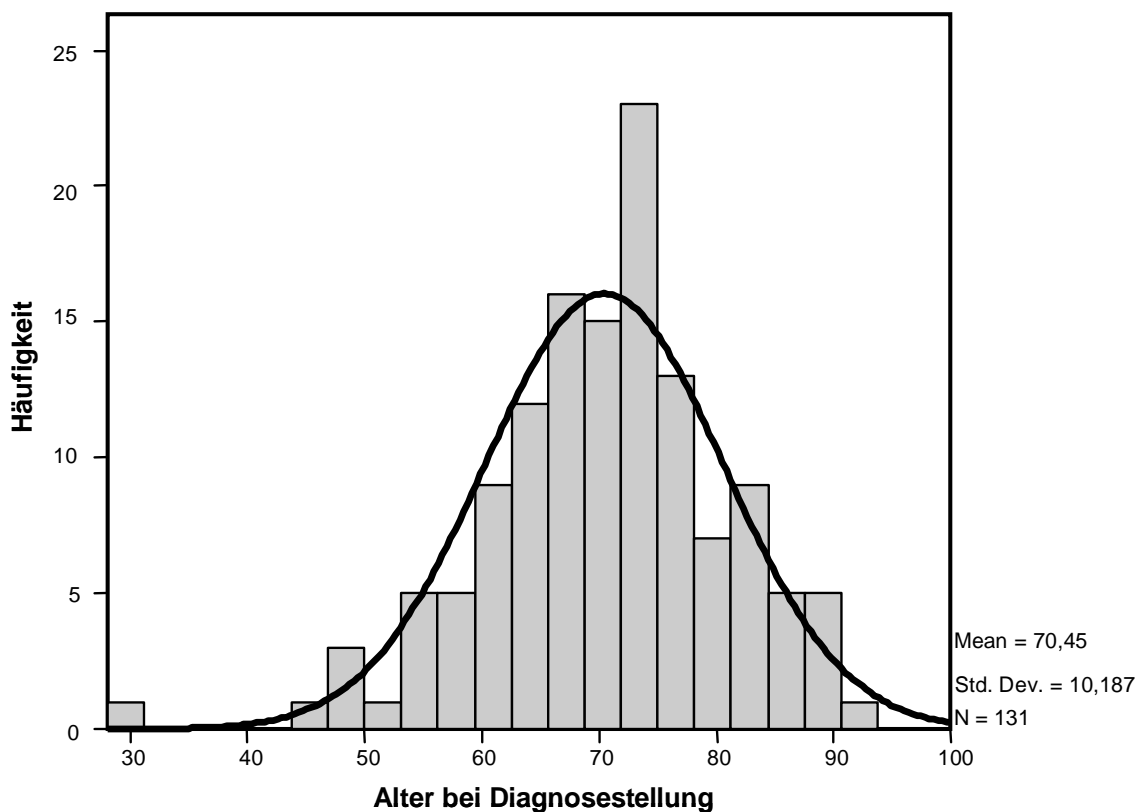


Abb. 5: Histogramm der Altersverteilung zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme

Mit einer Verteilung von 71 (54,2%) weiblichen Patienten und 60 (45,8%) männlichen Patienten war das weibliche Geschlecht nicht signifikant häufiger betroffen ($p < 0,382$). Für beide Geschlechter zeigte sich ein Gipfel des Auftretens im achten Dezennium. So fand sich zwischen dem 60. Lebensjahr und dem 80. Lebensjahr bei 73,3% (n=44) der männlichen Patienten und bei 68,8% (n=49) der weiblichen Patienten ein perihiläres Cholangiokarzinom. Die Häufigkeitsverteilung in den einzelnen Lebensdekaden, bezogen auf das Geschlecht, ist in **Tab. 4** dargestellt.

Tab. 4: Häufigkeitsverteilung in den Lebensdekaden bei Männern und Frauen

Lebensdekade	weiblich		männlich	
	Anzahl n	Prozent %	Anzahl n	Prozent %
20 bis 30	0	0	1	1,7
30 bis 40	0	0	0	0
40 bis 50	4	5,6	0	0
50 bis 60	7	9,9	5	8,3
60 bis 70	23	32,4	20	33,3
70 bis 80	26	36,6	24	40,0
80 bis 90	10	14,1	10	10,0
90 bis 100	1	1,4	0	0
Summe	71	100	60	100

Mit einem Streubereich von 44 bis 91 Jahren lag der Altersmedian des weiblichen Patientenguts bei 70,7 Jahren. Bei den männlichen Patienten trat der Klatskin-Tumor im Median bei 71,7 Jahren auf ($p < 0,976$) mit einem Streubereich von 29 bis 88 Jahren auf. Einer Variationsbreite von 58 Jahren bei den Männern stand eine Variationsbreite von 47 Jahren bei den Frauen gegenüber (**Abb. 6**).

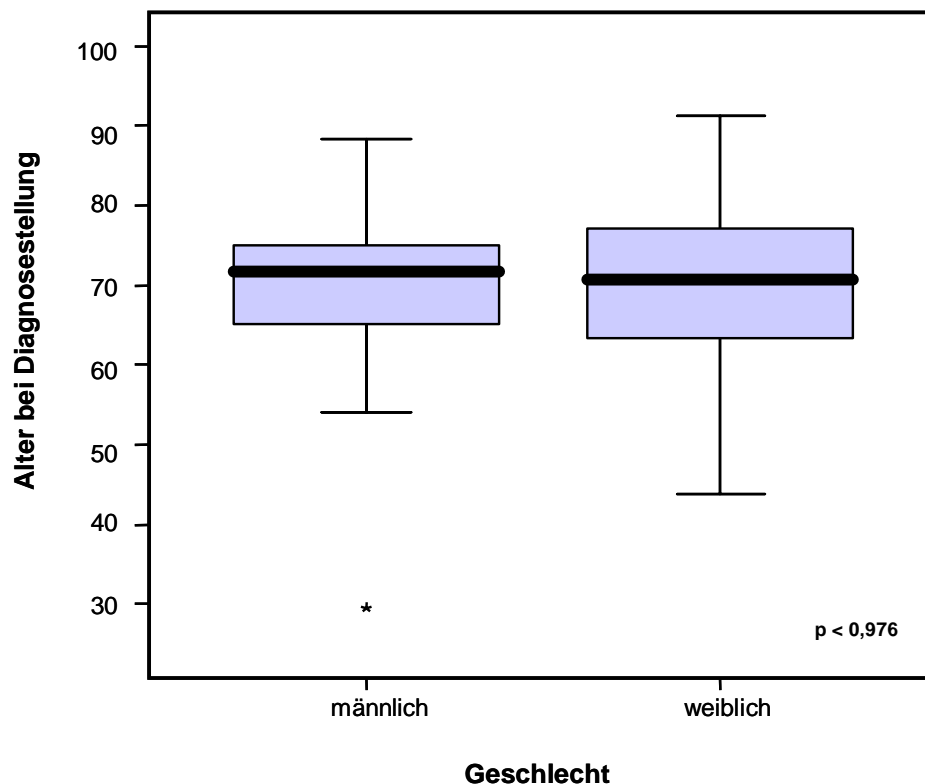


Abb. 6: Boxplot der Altersverteilung mit Unterteilung des Geschlechts. Mit dem Sternchen ist der jüngste Patient (29 Jahre) markiert.

3.2 Symptomatik

Charakteristisch für das perihiläre CC ist ein Symptomenkomplex, der durch die Abflussstörung der Galle und die typischen Allgemeinsymptome eines Malignoms hervorgerufen wird. Im Folgenden sollen zur besseren Objektivierbarkeit und Vergleichbarkeit die vier Hauptsymptome betrachtet werden, zum einen der rechtsseitige Oberbauchschmerz als subjektive Störung des Befindens und zum anderen die objektiven Symptome Ikterus, Gewichtsverlust und Fieber. Weiterhin soll auch untersucht werden, wie lange die Symptome vor der Diagnosestellung bestanden.

Eine klinische Symptomatik konnte bei 128 von 131 Fällen ermittelt werden. Das Leitsymptom war in 112 Fällen (85,5%) ein Ikterus, gefolgt von einer ungewollten Gewichtsabnahme bei 88 Patienten (67,2%) und einem mehr oder minder ausgeprägten, rechtsseitigen Oberbauchschmerz in 80 Fällen (61,1%). 16 Patienten (12,2%) reagierten mit einer Erhöhung der Körpertemperatur, meist infolge der Cholangitis.

Betrachtet man die Hauptsymptome unter dem Gesichtspunkt der Tumorausdehnung in den proximalen Gallenwegen, so ergibt sich folgendes Bild:

Tab. 5: Die Häufigkeit von Symptomen und das Vorkommen bezogen auf die Ausdehnung des perihilären CC. Mehrfachnennungen sind möglich.

Symptom	Bismuth I n=8	Bismuth II n=27	Bismuth III n=17	Bismuth IV n=79	Summe n=131
	Anzahl (%)	Anzahl (%)	Anzahl (%)	Anzahl (%)	Anzahl (%)
<i>Ikterus</i>	7 (87,5)	25 (92,6)	14 (82,4)	66 (85,5)	112 (85,5)
<i>Gewichtsabnahme</i>	2 (25,0)	19 (70,4)	10 (58,8)	57 (72,2)	88 (67,2)
<i>Abd. Schmerz</i>	4 (50,0)	15 (55,6)	8 (47,1)	53 (67,1)	80 (61,1)
<i>Fieber</i>	2 (25,0)	4 (14,8)	3 (17,6)	7 (8,9)	16 (12,2)

Das Beschwerdebild setzte sich meist aus verschiedenen Symptomen zusammen. Daher sind Mehrfachnennungen möglich. Unabhängig von der Lage des Tumors trat ein Ikterus infolge der zentrifugalen Ausbreitung in die Hepatikusgänge und der konsekutiven Galleabflussstörung am häufigsten auf. Für die abdominellen Beschwerden ergab sich eine prozentuale Häufung für einen Klatskin-Tumor vom Typ IV und Typ II ($p < 0,081$). Eine

ähnliche Verteilung lag beim Symptom Gewichtsabnahme vor. Das vierthäufigste Symptom Fieber lässt aufgrund der niedrigen Fallzahlen keine eindeutige Zuordnung zu.

Neben der separaten Darstellung wurde auch die Summation der Krankheitszeichen betrachtet. Häufig demaskierte sich die Erkrankung in Form von mehreren Symptomen. Am häufigsten ergab sich ein Komplex aus Ikterus, Gewichtsabnahme und rechtseitigem Oberbauchschmerz (n=34). 29 Patienten fielen allein durch den Symptomkomplex Ikterus und Körpergewichtsverlust auf.

Nur 18 Patienten zeigten eine Monosymptomatik. 7 Patienten vereinten einen Komplex aus allen vier vorbenannten Symptomen auf sich. Bei 59 Patienten setzte sich das Beschwerdebild aus 2 Symptomen, bei 44 Patienten aus 3 Symptomen zusammen (**Tab. 6**).

Tab. 6: Vorkommen von Symptomen und Symptomenkomplexen

Anzahl der Symptome	Anzahl (n)	Prozent (%)
Unspezifische Symptome	3	2,3
Ein Symptom	18	13,7
Zwei Symptome	59	45,0
Drei Symptome	44	33,6
Vier Symptome	7	5,3
Gesamt	131	100

Das zweithäufigste Symptom, der ungewollte Verlust an Körpergewicht, wurde qualitativ und auch quantitativ erfasst. Der Median lag für alle Patienten (n=88) bei 4,00 kg. Als maximale Ausprägung der Tumorkachexie konnte ein Gewichtsverlust von 46 kg bei einer Einzelperson ermittelt werden.

Ein weiteres Kriterium für eine Interpretation der Krankheitszeichen war deren Dauer. So vergingen im Median 1,02 Monate (32 Tage) vom Beginn der klinischen Symptomatik bis zur Diagnosestellung. Der zeitliche Verlauf variierte bei den einzelnen Symptomen beträchtlich und unterstreicht die unterschiedliche Wahrnehmung von Symptomen durch den Patienten (**Abb. 7**).

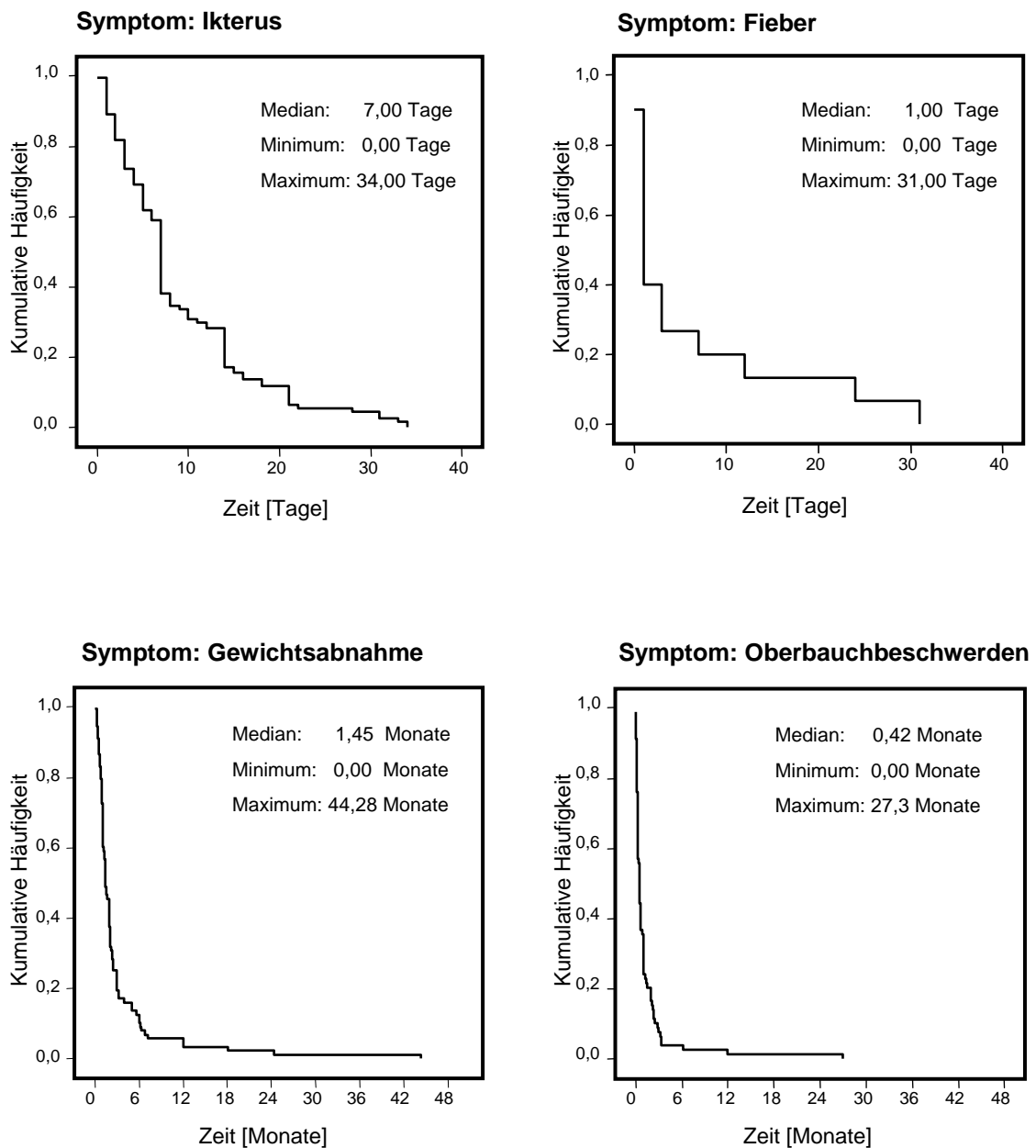


Abb. 7: Dauer der Symptome bis zur Diagnosestellung; Ikterus und Fieber sind in Tagen, Oberbauchbeschwerden und Gewichtsabnahme sind in Monaten dargestellt. Für alle Symptome werden Median, Minimum und Maximum separat dargestellt.

3.3 Tumorausdehnung und Tumorstadium

3.3.1 Lokalisation des perihilären Cholangiokarzinoms

Die Einteilung der perihilären Cholangiokarzinome (Klatskin-Tumore) nach ihrer Lokalisation im Gallenwegssystem erfolgte entsprechend der modifizierten Klassifikation von BISMUTH-CORLETTE [10]. Zugrunde gelegt wurden dabei die makroskopisch-röntgenologischen Befunde von ERC/ PTC Untersuchungen.

Dabei entsprachen 8 Cholangiokarzinome (6,1%) einem Typ I-Tumor, der nur im Ductus hepaticus communis lokalisiert war und die Hepatikusgabel nicht erreichte. Im Unterschied zum Typ II (n=27, 20,6%), der die Hepatikusgabel erreichte, infiltrierte der Typ III zusätzlich bei 10 Patienten (7,6%) den rechten und bei 7 Patienten (5,3%) den linken Ductus hepaticus major und dehnte sich bis in die Segmentzuflüsse aus. In der Mehrzahl der Fälle wurden beide Leberlappen befallen. Das führte zu einer Obturation der Segmentgallengänge und kam bei 79 Patienten (60,3%) vor (**Tab. 7** und **Abb. 8**).

Tab. 7: Klassifikation der Klatskin-Tumore entsprechend ihrer Ausdehnung. Die Zuordnung basiert auf der makroskopischen Befundung mittels ERCP und PTC.

Lokalisation	Häufigkeit	
	Anzahl (n)	Prozent (%)
Bismuth I	8	6,1
Bismuth II	27	20,6
Bismuth III A	10	7,6
Bismuth III B	7	5,3
Bismuth IV	79	60,3
Gesamt	131	100

Einteilung nach Bismuth bei Diagnosestellung

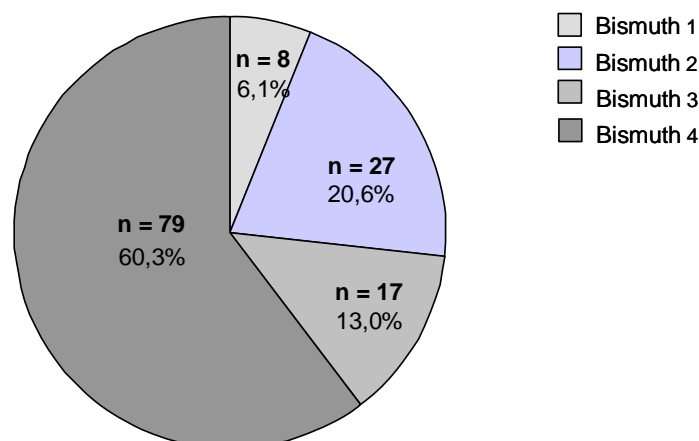


Abb. 8: Ausdehnung der Klatskin-Tumore entsprechend der BISMUTH – Klassifikation. Typ III A und Typ III B sind zusammengefasst als Typ III dargestellt.

3.3.2 TNM-Klassifikation des perihilären Cholangiokarzinoms

Neben der makroskopischen Beurteilung der Tumorausdehnung, die vor allem für die klinische Praxis gilt, unterliegen die extrahepatische Cholangiokarzinome einer eigenen UICC-TNM-Klassifikation.

Anhand der erhobenen Patientendaten erfolgte die klinische TNM-Klassifikation unter Berücksichtigung von CT-, MRT- und Endosonographie-Befunden.

Mit Hilfe dieser bildgebenden Verfahren konnte in 73/131 Fällen (55,7%) eine T-Kategorie bestimmt werden. Bei 22/73 Patienten (30,1%) blieb der Tumor auf den Gallengang beschränkt. Eine Infiltration jenseits des Gallenganges, also T 2 bis T4, wurde bei 51/73 Patienten (69,9%) beschrieben (**Tab. 8**).

Gleichwohl der relativ hohen Sensitivität von MRT, Endosonographie und CT gestaltete sich eine differenzierte Größenbestimmung des Primärtumors als schwierig. Aufgrund der Befundbeschreibung wandständiger Verdickungen der Gallengänge und der fehlenden Beschreibung einer Infiltrationstiefe wurde eine Beschränkung des Tumors auf den Gallengang angenommen. Es sei jedoch darauf verwiesen, dass die genaue Größenbestimmung der perihilären Cholangiokarzinome aufgrund ihres polymorphen Wachstums sehr problematisch war.

Tab. 8: Primärtumor – Klassifikation

Tumor - Kategorie	Anzahl	
	(n)	(%)
T is	0	0
T 1	22	16,8
T 2	15	11,5
T 3	13	9,9
T 4	23	17,6
T X	58	44,3
Gesamt	131	100

In der vorliegenden Untersuchung fand sich, bezogen auf die Gesamtzahl der Patienten, eine regionäre Lymphknotenabsiedlung bei 60 Patienten (45,8%). Fernmetastasen waren bereits bei 66 Patienten (50,4%) nachweisbar. Die Häufigkeiten von regionären Absiedlungen und Fernmetastasen sind in den **Tab. 9** und **Tab. 10** zusammenfassend aufgeführt.

Tab. 9: Lymphknoten – Klassifikation

Nodulus - Kategorie	Anzahl	
	(n)	(%)
N 0	43	32,8
N 1	60	45,8
N X	28	21,4
Gesamt	131	100

Tab. 10: Fernmetastasen - Klassifikation

Metastasen - Kategorie	Anzahl	
	(n)	(%)
M 0	37	28,2
M 1	66	50,4
M X	28	21,4
Gesamt	131	100

3.3.3 Stadiengruppierung nach UICC

Die Stadiengruppierung der Klatskin-Tumore basierte der auf standardisierten UICC- TNM-Klassifikation. Mit Erfassen der TNM-Kategorie gelang sekundär eine Einteilung in fünf Stadien. Dabei wurden zusätzlich Stadium I und II jeweils in A oder B untergliedert. Einer Zuordnung zum Stadium IV nach UICC genügte das Vorliegen von Fernmetastasen, unabhängig von T- und N-Kategorie. Folglich konnte dieses Stadium auch bei unbekannter T-Klassifikation bestimmt werden.

Die Datenlage erlaubte eine Stadienzuteilung bei insgesamt 103 Patienten (78,6%). Eine Zuordnung zum Stadium 0 kam nicht vor, da kein Patient mit einem Carcinoma in situ erfasst wurde. 56 Patienten (42,7%) wiesen bereits zum Zeitpunkt der Diagnosestellung das Stadium IV auf. Werden die Stadien mit vorliegenden Lymphknotenmetastasen betrachtet, so wiesen mehr als die Hälfte der Patienten (53,4%) eine fortgeschrittene Tumorerkrankung zum Zeitpunkt der Diagnosestellung auf (**Tab. 11**).

Insgesamt gelangte somit die Mehrzahl der Patienten erst im späten Tumorstadium zur Diagnose. Um die Relation der unterschiedlichen Stadien zu verdeutlichen, wurden im folgenden Kreisdiagramm die Unterteilungen der Stadien I und II in die Untergruppen A und B aufgehoben. Weiterhin wurden die fortgeschrittenen Stadien III (n=2) und IV (n=56) in einer Gruppe zusammengefasst. In 28 Fällen (21,4%) war eine retrospektive Differenzierung von Tumorwachstum und Tumorausbreitung zum Zeitpunkt der stationären Erstaufnahme nicht möglich (**Abb. 9**).

Stadieneinteilung bei Diagnosestellung

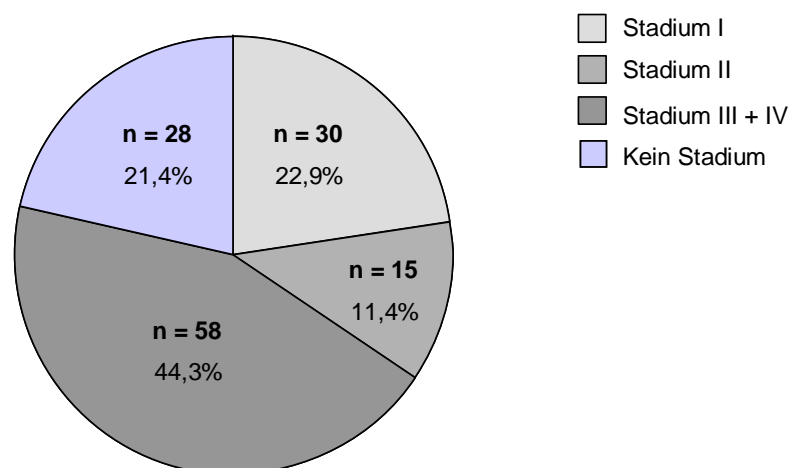


Abb. 9: Aufteilung der perihilären CC nach dem UICC-Stadium

Tab. 11: Stadieneinteilung der perihilären Cholangiokarzinome nach UICC. Die fett markierten Stadien beinhalten bereits eine regionäre bzw. Fernmetastasierung. Stadium X: Tumorstadium konnte nicht beurteilt werden.

Tumorstadium	Anzahl	
	(n)	(%)
Stadium 0	0	0
Stadium I A	23	17,6
Stadium I B	7	5,3
Stadium II A	3	2,3
Stadium II B	12	9,2
Stadium III	2	1,5
Stadium IV	56	42,7
Stadium X	28	21,4
Gesamt	131	100

3.3.4 Zytologie / Histologie

Eine Gewebediagnostik wurde bei insgesamt 77 Patienten vorgenommen. In der Mehrzahl der Fälle erfolgte die Gewebeentnahme mittels ERCP (n=71).

Durch eine perkutane Feinnadelpunktion (FNP), computertomographisch oder sonographisch kontrolliert, konnte in 6 Fällen Gewebematerial gewonnen werden.

Als Standardverfahren kam bei der ERCP die Zytologiebürste zum Einsatz. Daneben ermöglichte die neuere Methode der Zangenbiopsie eine Probengewinnung zur histologischen Aufarbeitung. Aufgrund des häufig nicht verwertbaren Gewebematerials in den Biopsieproben basierte die Gewebediagnostik jedoch primär auf den zytologischen Befunden.

Bei Nachweis einer soliden Raumforderung im bildgebenden Verfahren (CT/Ultraschall) erfolgte eine perkutane FNP und die histologische Begutachtung. In 6/6 Fällen konnte eine histologische Diagnose gestellt werden. Die Bürstenzytologie via ERCP war bei diesen 6 Patienten negativ.

Von insgesamt 77/131 Patienten (58,8%), bei denen eine Gewebediagnostik vorgenommen wurde, fand sich in 53 Fällen (68,8%) ein eindeutig positiver Befund - n=47 positive Zytologie, n=6 positive Histologie. Am häufigsten handelte es sich dabei um mäßig bis

schlecht differenzierte Adenokarzinome. Bei den übrigen 24 Patienten konnte kein eindeutiger histologischer oder zytologischer Befund erhoben werden.

Betrachtet man nun die Gesamtzahl der Gewebeentnahmen bezogen auf die Tumorausdehnung, so ergibt sich folgendes Bild:

Tab. 12: Gewebediagnostik bezogen auf die Tumorausdehnung

Tumorausdehnung	Zytologischer/Histologischer Befund (n=77)	
	positiv	negativ
Bismuth 1	4	1
Bismuth 2	6	8
Bismuth 3	5	4
Bismuth 4	38	11
Gesamt	53 (68,8%)	24 (31,2%)

Die Einteilung der histologischen Differenzierung (G1 bis G4) beruhte auf den Grading-Kriterien der UICC. Diese mikroskopische Zuordnung konnte in 30 Fällen erfolgen. Davon waren 6,7% gut differenzierte (G1) und 23,3% mäßig differenzierte (G2) Karzinome. In der überwiegenden Zahl der Fälle, 66,7%, handelte es sich um schlecht differenzierte (G3) Karzinome. Einmal wurde ein undifferenziertes (G4) Adenokarzinom nachgewiesen.

3.4 Vorerkrankungen und prädisponierende Faktoren

3.4.1 Cholelithiasis

Ein Gallensteinleiden konnte bei insgesamt 83 von 131 Patienten (63,4%) nachgewiesen werden. Von einer Cholelithiasis waren zum überwiegenden Teil Frauen betroffen. So wiesen 52 weibliche Patienten (73,2%) Gallensteine auf. Vergleichend fand sich bei 38 männlichen Patienten (51,7%) eine Cholelithiasis. Daraus resultiert ein signifikanter Unterschied ($p < 0,011$) im Vorhandensein eines Gallensteinleidens beim perihilären CC bezogen auf das Geschlecht.

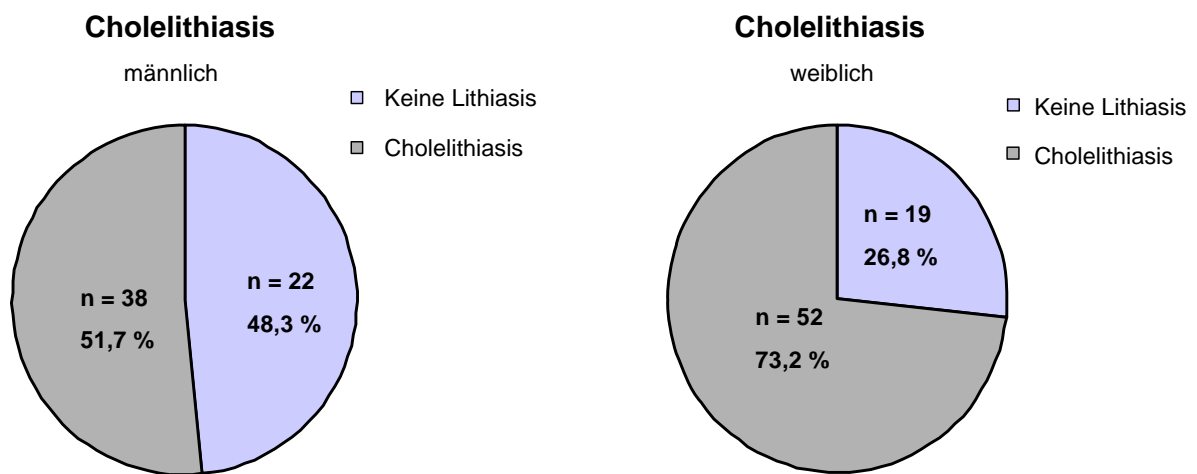


Abb. 10: Vorkommen der Cholelithiasis bei Männern und Frauen

Betrachtet man das Vorkommen einer Cholelithiasis bezogen auf die Ausdehnung des Klatskintumors im proximalen Gallengang, so lassen sich auch hier Unterschiede nachweisen (**Tab. 13**). Im Verhältnis findet sich eine Cholelithiasis auffallend häufig bei weiblichen Patienten mit Bismuth I und II Karzinomen. In beiden Gruppen lag die Gallensteinrate bei ca. 50%. Die männlichen Patienten waren insgesamt seltener von einer Cholelithiasis betroffen und zeigten bezüglich der Tumorausdehnung eine eher ausgeglichene Verteilung mit diskreter Häufung bei den Cholangiokarzinomen vom Typ Bismuth III. In der **Tab. 13** wird die Häufigkeit eines Gallensteinleidens bezogen auf das Geschlecht sowie die Tumorausdehnung im Gallenwegssystem dargestellt.

Tab. 13: Vorkommen einer Cholelithiasis bei weiblichen und männlichen Patienten bezogen auf die Tumorlokalisation

Cholelithiasis		Bismuth I n=8	Bismuth II n=27	Bismuth III n=17	Bismuth IV n=79	Gesamt N=131
Weibl.	ja	4	13	4	31	52
	nein	1	3	1	14	19
Männl.	ja	2	6	6	17	31
	nein	1	5	6	17	29
gesamt		8	27	17	79	131

3.4.2 Prädisponierende Erkrankungen

Neben der primär sklerosierenden Cholangitis (PSC), die eine mögliche Ursache für die Entstehung eines Cholangiokarzinoms sein kann, sind weitere Erkrankungen unterschiedlicher Dignität und Ätiologie erfasst worden.

In der Gesamtheit fanden sich 5/131 Patienten (3,8%) mit einer PSC. Drei PSC-Patienten waren Frauen, zwei waren Männer. In der Vorgeschichte wiesen 12 Patienten eine Leberentzündung auf, was einer Rate von 9,2% entspricht. Die Genese der Hepatitiden – mikrobiell oder toxisch - konnte retrospektiv nicht ermittelt werden. Zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme war jedoch kein Patient an einer floriden Hepatitis erkrankt.

Aus der Gruppe der chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen wurde bei einem männlichen Patienten ein Morbus Crohn erfasst. Eine Colitis ulcerosa trat hingegen nicht auf. Bezogen auf den großen Kreis der Autoimmunerkrankungen imponierten 11 Krankheitsbilder unterschiedlicher Genese. Bei vier Patienten war ein insulinpflichtiger Diabetes mellitus Typ I vorbekannt. Drei Patienten litten an einer Gelenkerkrankung des rheumatoiden Formenkreises. Die Diagnose einer autoimmunen Schilddrüsenerkrankung zeigte sich in drei Fällen (2x Immunhyperthyreose, 1x Hashimoto-Thyreoiditis). Eine Sarkoidose mit pulmonalem Manifestationsmuster wurde einmal diagnostiziert.

Zusätzlich wurden die bösartigen Tumore in der Krankengeschichte der Patienten betrachtet. Mit einer Fallzahl von n=23, bezogen auf die Gesamtzahl 131, waren 17,5% der Klatskintumor-Patienten zuvor an einem malignen Tumor erkrankt. Unter Einbeziehung eines solitär vorkommenden Hirntumors unklarer Dignität ergab sich folgende Relation:

Tab. 14: Anzahl maligner Vorerkrankungen, die anamnestisch erfasst wurden.

Maligne Vorerkrankung	Anzahl (n)	Prozent (%)
Urothelkarzinom	5	3,8
Mammakarzinom	4	3,1
Uteruskarzinom	3	2,3
Gallenblasenkarzinom	3	2,3
Kolonkarzinom	2	1,5
Prostatakarzinom	2	1,5
Magenkarzinom	2	1,5
Hodenkarzinom	1	0,76
Larynxkarzinom	1	0,76
Hirn-Tumor	1	0,76
Gesamt	24	18,3

3.5 Diagnostik bei perihilärem Cholangiokarzinom

3.5.1 Laborparameter

Bilirubin

In der Mehrzahl der Fälle waren in den Laborbefunden nur die Werte des Gesamtbilirubins aufgeführt. Somit wird im fortlaufenden Text auf die Unterscheidung in die konjugierte und unkonjugierte Bilirubinfraktion verzichtet. Als Referenzwert wurde eine Konzentration bis 17 $\mu\text{mol/l}$ angegeben.

In der untersuchten Patientengruppe lag der Median der initialen Bilirubinmessung bei 181,5 $\mu\text{mol/l}$. Dabei lag der maximale Wert bei 489 $\mu\text{mol/l}$. Ein Minimum fand sich bei 7 $\mu\text{mol/l}$. Die mediane Überlebenszeit für Patienten mit initialen Bilirubinspiegeln ≤ 100 $\mu\text{mol/l}$ ($n=31$) war mit 9,24 Monaten signifikant länger ($p < 0,032$) als für Patienten mit Bilirubinspiegeln > 100 $\mu\text{mol/l}$ ($n=91$). Bei diesen Patienten lag die mediane Überlebenszeit bei 4,67 Monaten.

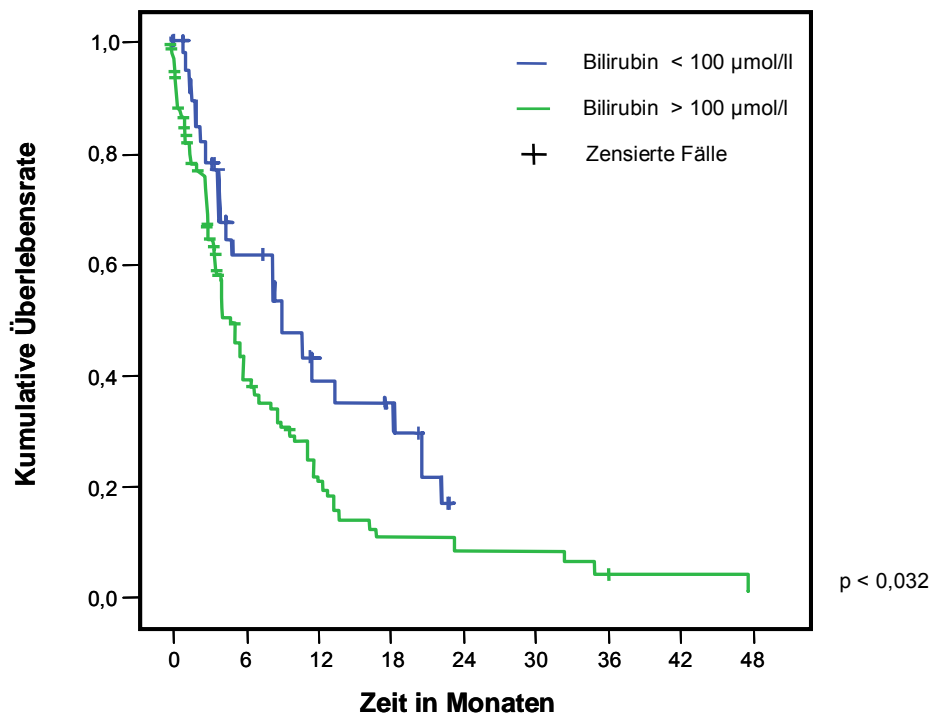


Abb. 11: Überlebensraten bezogen auf die initialen Serum-Bilirubin-Level. Patienten mit Bilirubin-Konzentration ≤ 100 $\mu\text{mol/l}$ lebten signifikant ($p < 0,032$) länger als Patienten mit einem Serum-Bilirubin-Level > 100 $\mu\text{mol/l}$.

Tumormarker

Bei 75/131 Patienten (57,5%) wurde ein CA 19-9 Wert bestimmt. Eine Erhöhung der CA 19-9 Serumkonzentration fand sich bei 65 Patienten (86,7%). Der Median der Serumkonzentration lag bei 402,00 U/ml (Cut-Off-Wert > 37 U/ml). Dabei zeigte sich signifikant ($p < 0,0001$), dass

aus einer erhöhten Konzentration ein verkürztes Überleben resultiert. Eine signifikante Korrelation der CA 19-9-Konzentration mit dem Tumorstadium oder der Tumorlokalisation konnte nicht festgestellt werden.

Ein CEA Wert wurde bei 68 Patienten (51,9%) nachgewiesen. Von den 68 CEA-Bestimmungen waren 33 pathologisch erhöht (48,5%). Der Median der CEA-Serumkonzentration lag bei 19,00 ng/ml (Cut-Off-Wert >4 ng/ml). Im Vergleich mit dem Tumorstadium zeigte sich eine signifikante Häufung ($p < 0,005$) der pathologischen CEA-Werte ($n=20$) im Stadium IV der Tumorerkrankung. Für die Tumorausdehnung fand sich dagegen keine Korrelation zum Tumormarker CEA.

Als zusätzlicher zellmembranständiger Tumormarker wurde bei 10 Patienten das CA 125 bestimmt. In 9/10 Fällen konnte eine erhöhte Serumkonzentration nachgewiesen werden (Cut-Off-Wert >35 U/ml). Bei diesem Parameter ließ sich, entgegen zum CEA und unter Berücksichtigung der kleinen Fallzahlen, eine signifikante Korrelation ($p < 0,019$) des Tumormarkers mit der Tumorexpansion Typ IV nach BISMUTH nachweisen. Ein statistischer Zusammenhang zum Tumorstadium und zur Überlebenszeit fand sich nicht.

Die Prüfung mit dem Spearman-Korrelationskoeffizienten ergab für das CA 19-9 und für das CEA einen negativen Zusammenhang zum Überleben der Patienten (**Tab.15**).

Tab. 15: Übersicht der Tumormarker CA 19-9 und CEA. Median und Korrelation zur Überlebenszeit.

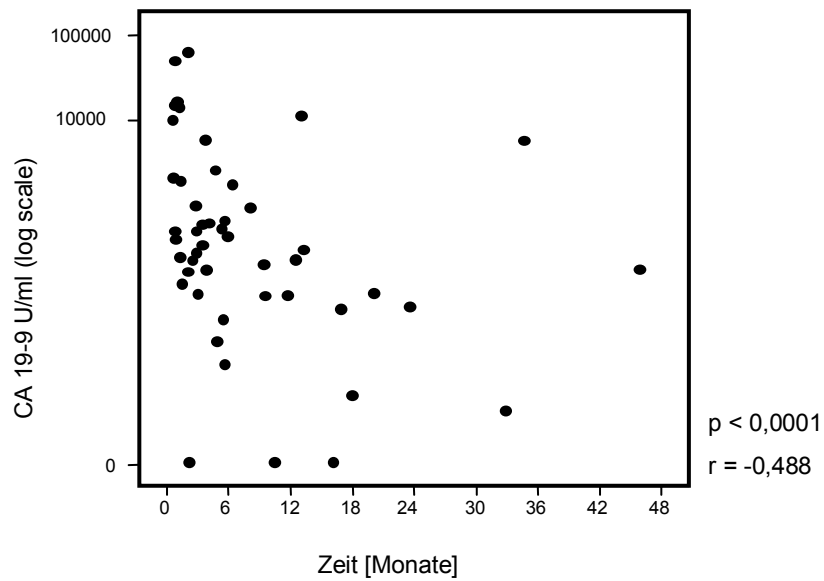
	Anzahl n	Pathologisch n (%)	Median der Konzentration	Korrelationskoeffizient zur Überlebenszeit
CA 19-9	75	65 (86,7)	402 U/ml	- 0,488
CEA	68	33 (48,5)	19 ng/ml	- 0,319

Zwischen der Serumkonzentration der Tumormarker und der Überlebenszeit besteht ein negativer Zusammenhang; je höher die Serumkonzentration, desto kürzer die Überlebenszeit. Die Höhe der Konzentration des CA 19-9 scheint mehr mit einer Verkürzung der Überlebenszeit zu korrelieren als die Serumkonzentration des CEA. Unabhängig davon existiert jedoch für beide Tumormarker ein nicht vollständiger linearer Zusammenhang zur Überlebenszeit der Patienten. Ergänzend sei erwähnt, dass die Korrelation im Gegensatz zu der Proportionalität nur einen stochastischen Zusammenhang darstellt. Somit kann nur bedingt auf die Kausalität rückgeschlossen werden.

Die Beziehung der Serumkonzentration zum Überleben ist in den Streudiagrammen in **Abb. 12-1** und **Abb. 12-2** nochmals graphisch dargestellt.

CA 19-9 Serumkonzentration und Überlebenszeit

[1]



CEA Serumkonzentration und Überlebenszeit

[2]

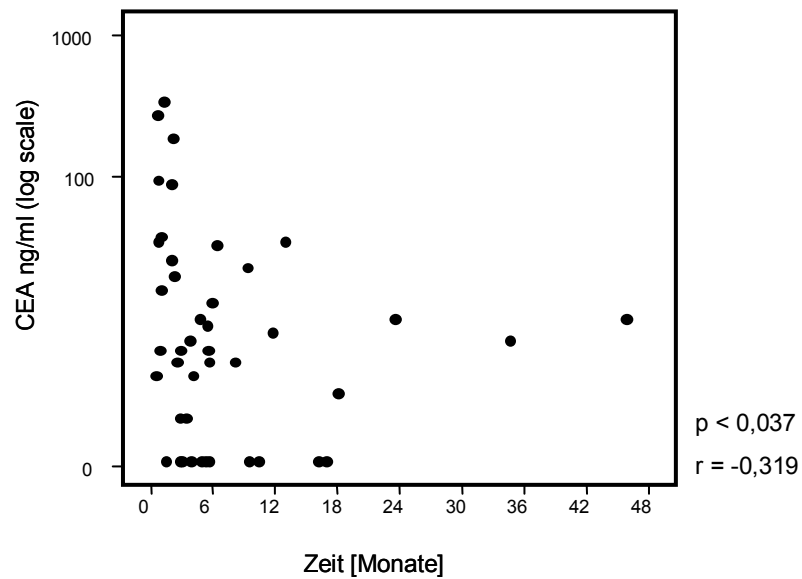


Abb. 12: Konzentration der Serum-Tumormarker CA 19-9 und CEA (bei Diagnosestellung) im Vergleich zur Überlebenszeit. Diagramm [1]: CA 19-9 und ÜLZ (n=48), Diagramm [2]: CEA und ÜLZ (n=43); Die Fallzahlen sind um die Patienten reduziert, die am Ende des Beobachtungszeitraumes im Status Leben oder fehlendes Follow up waren.

3.5.2 Apparative Diagnostik

Endoskopisch retrograde Cholangio-Pankreatikographie (ERCP) und perkutan transhepatische Cholangiographie (PTC)

In der gesamten Patientengruppe erhielt jeder Patient eine ERCP. Je nach Tumorausdehnung ließ sich im ERC-Röntgenbild eine irregulär begrenzte Lumeneinengung im Bereich der Hepatikusgabel nachweisen und entsprechend der modifizierten Einteilung nach BISMUTH klassifizieren. Ein eindeutig pathologischer Befund wurde insgesamt bei 129 von 131 Fällen (98,5%) dargestellt und diagnostiziert. Davon gelang bei 83 Patienten auch zeitgleich eine therapeutische Intervention. Die verbleibenden 2 Fälle konnten nur über den perkutanen Zugang in die Gallenwege sicher diagnostiziert werden.

Bei 35/131 Patienten (26,7%) wurde eine perkutane transhepatische Cholangiographie (PTC) vorgenommen. Ein perihiläres Cholangiokarzinom wurde in allen Fällen diagnostiziert. Dieses Cholangiographieverfahren galt der additiven Diagnosesicherung bei unzureichender Darstellung der Morphologie durch eine ERCP infolge Tumordstruktion der Gallengänge. In allen 35 Fällen wurde die PTC ergänzend als perkutane transhepatische Cholangio-Drainage (PTCD) durchgeführt. Ziel war eine Galleableitung auf perkutanem Wege als therapeutische Palliation bei weit fortgeschrittenem Tumorleiden.

Abdomensonographie und Endoskopischer Ultraschall (EUS)

Die Cholangiokarzinome der Hepatikusgabel ließen sich nativsonographisch darstellen und meist gut vom umgebenden Lebergewebe abgrenzen. Im sonographischen Erscheinungsbild zeigten sich jedoch erhebliche Unterschiede. Mittels normaler B-Bild-Sonographie wurden 130 von 131 Patienten mit Klatskin-Tumor untersucht. Bei 86/131 (65,6%) der Patienten waren der Tumor und/oder Absiedlungen darstellbar. Den Goldstandard bildete die ERCP. Durch die EUS konnten zusätzlich Informationen über die Tumorausdehnung gewonnen werden. Der erschwerte Zugang zur hilusnahen Region durch anatomische Deviationen oder exophytisches Tumorwachstum setzte dieser Methode Grenzen. Im Rahmen der Diagnostik von perihilären Cholangiokarzinomen wurde der EUS verstärkt seit 1999 in der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg eingesetzt. 16 Tumor-Patienten erhielten eine EUS. Bei 15 Patienten (93,75%) konnte die Diagnose perihiläres CC erhoben werden. Neben einer genaueren Deskription der Tumorgröße führte die EUS in allen Fällen zur differenzierten Darstellung von Lymphknotenvergrößerungen und/oder Infiltration von Umgebungsstrukturen.

Computertomographie (CT)

Mit der Computertomographie stand ein weiteres bildgebendes Verfahren als Diagnostikum zur Verfügung. 98/131 Patienten erhielten im Rahmen des Stagings eine CT-Untersuchung

mit Kontrastmittelinjektion. 82 perihiläre CC (83,6%) konnten aufgrund der Darstellung einer pathologischen Raumforderung und/oder einer intrahepatischen Gangdilatation identifiziert werden.

Bezogen auf die B-Bild-Sonographie zeigte sich im McNemar-Test eine signifikant höhere Sensitivität ($p < 0,024$) für die CT-Untersuchung.

Im direkten Vergleich der Ergebnisse von abdomineller Sonographie und kontrastmittelverstärkter Computertomographie wurde eine Sensitivitätserhöhung möglich, wenn beide Verfahren kombiniert betrachtet wurden. Die ohnehin hohe Rate von positiven Befunden (83,7%) mittels CT konnte in dieser Stichprobe unter Hinzunahme des konventionellen Ultraschalls um ca. 10% erhöht werden (**Tab. 16**).

Tab. 16: Vergleich von positiven und negativen Befunden im CT und US. Negative CT-Befunde werden durch positive Sonographie-Befunde ergänzt.

	CT-Positiv n (%)	CT-Negativ n (%)	Gesamt n (%)
Sonographie positiv	58 (85,3)	10 (10,2)	68 (69,4)
Sonographie negativ	24 (24,5)	6 (6,1)	30 (30,6)
Gesamt	82 (83,7)	16 (16,3)	98 (100)

Magnetresonanztomographie (MRT)

Die dreidimensionale Abbildung der Gallenwege war mit den Ergebnissen der invasiven ERCP vergleichbar. Die Anzahl der MRT-Untersuchungen blieb mit 56/131 hinter den CT-Untersuchungen (98/131) zurück. Das lag in der relativen Neuheit der MRT-Untersuchung begründet. So wurden fast drei Viertel der MR-Tomographien im Zeitraum von 2000 bis 2005 durchgeführt. Bei insgesamt 56 Patienten (42,8%) erfolgte eine Magnetresonanztomographie der Gallenwege. Der Nachweis eines perihilären CC gelang bei 55 Patienten (98,2%).

Der abdominelle Ultraschall war im Vergleich zur MRT/MRC signifikant ($p < 0,001$) weniger sensitiv. Betrachtet man nun die MR-Untersuchung mit der Sonographie kombiniert, so wird das Sensitivitätsniveau von MRT/MRC in dieser Kombination nochmals angehoben. Es ergibt sich für die untersuchte Patientengruppe bei Anwendung beider Verfahren eine Sensitivität von 100% (**Tab. 17**). Als Referenz diente der Tumor-Nachweis in der ERCP.

Tab. 17: Vergleich von positiven und negativen Befunden bei MRT/MRC und abdomineller Sonographie. Negative MRT-Befunde werden durch positive Sonographie-Befunde ergänzt. Dadurch kann die gesamte Sensitivität beider Verfahren erhöht werden.

	MRT-Positiv		MRT-Negativ		Gesamt	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Sonographie positiv	33	(58,9)	1	(1,8)	34	(60,7)
Sonographie negativ	22	(39,3)	0	(0)	22	(39,3)
Gesamt	55	(98,2)	1	(1,8)	56	(100)

In der Diagnostik des perihilären Cholangiokarzinoms war die CT-Untersuchung (83,7%) weniger sensitiv als eine MR-Untersuchung (98,2%). Im Vergleich kann auch der Kombination von CT und Ultraschall keine höhere Sensitivität bescheinigt werden. Für das gesamte Patientengut der proximalen Cholangiokarzinome stand mit einer MR-Tomographie das sensitivste bildgebende Diagnoseverfahren zur Verfügung.

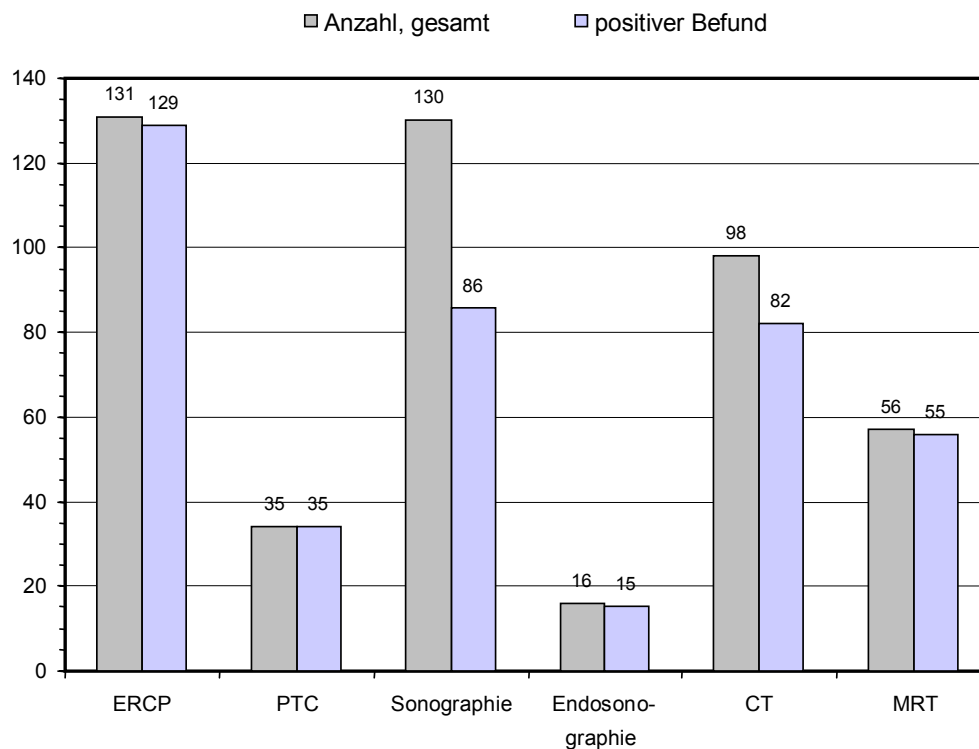


Abb. 13: Apparative Diagnostik. Anzahl der durchgeführten Untersuchungen im Vergleich mit tatsächlich nachgewiesenen pathologischen Befunden.

3.6 Therapie bei perihilärem Cholangiokarzinom

3.6.1 Palliative Drainage

Bei inoperablen perihilären Cholangiokarzinomen nimmt die palliative Stenttherapie eine bedeutende Stellung ein. In dieser Studie galt der endoskopischen (ERC) und der perkutan transhepatischen Stentimplantation (PTC) besonderes Interesse.

Insgesamt erhielten 118 von 131 Patienten (90,1%) mit einem Klatskin-Tumor eine Gallengangsdrainage. Von den verbliebenen 13 Patienten wurden 5 Patienten unmittelbar einer chirurgischen Intervention zugeführt. In sieben Fällen gelang aufgrund der pathologisch-anatomischen Verhältnisse oder wegen des präfinalen Zustandes der Patienten keine Platzierung eines Stents.

Eine interventionelle Galleableitung wurde primär endoskopisch durch eine transpapilläre Gallengangsdrainage realisiert. Das Therapieverfahren kam bei 83 Patienten (70,3%) als singuläre Maßnahme zur Anwendung. Bei Versagen des alleinigen endoskopischen Zuganges und bei besonders destruierender Tumorausdehnung erfolgte in 35 Fällen (29,7%) eine PTCD. In 19 Fällen wurde dabei das so genannte Rendezvous-Verfahren angewendet. Mit dieser kombinierten Methode gelang der Primärzugang zu den Gallenwegen über die Haut und endete nach Anlage eines Führungsdrahtes, in Anlehnung an die Seldinger-Technik, in einer endoskopischer Stentimplantation. 16 Patienten erhielten eine perkutane Gallenwegsdrainage.

Die Art und das Material des Stents hängen von der Tumorausdehnung, dem klinischen Verlauf und der zu erwartenden Prognose ab. Grundsätzlich sollte nach Möglichkeit eine transpapilläre Galleableitung erfolgen. Wegen der niedrigeren Reinterventionsrate profitieren Patienten mit einer geschätzten Lebenserwartung >6 Monaten von einer Implantation eines Metallstents. In dieser Studie war dies bei 12 Patienten der Fall. Bei allen anderen Patienten (n=90) mit einer intraluminalen Galleableitung stellte der Kunststoffstent (aus Polyurethan oder Polyethylen) die Methode der Wahl dar. Bei erfolgloser ERCP aufgrund einer destruierenden Pathomorphologie erfolgte die perkutane Galleableitung über einen Yamakawa-Katheter (n=16). Die Verteilung der unterschiedlichen Stents ist in **Abb. 14** nochmals zusammenfassend dargestellt.

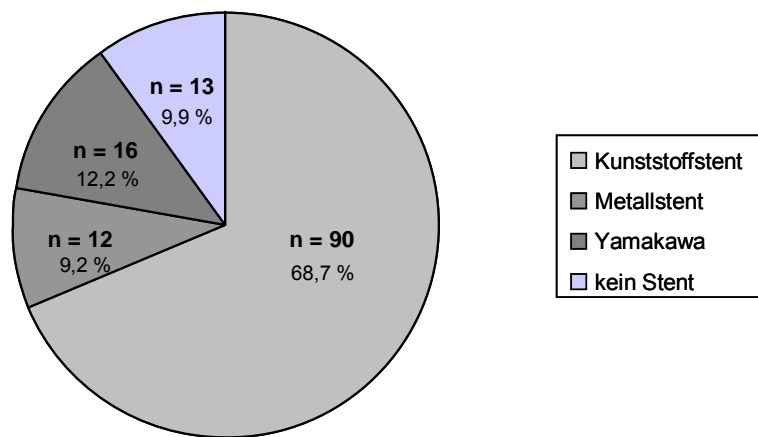


Abb. 14: Verteilung der Stentart bezogen auf das gesamte Patientengut. 118 Patienten wurden mit einer biliären Drainage versorgt. 13 Patienten blieben ohne Stentimplantation.

3.6.2 Stentimplantation und Bilirubinlevel

Der Median des Bilirubinspiegels lag zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme bei 181,5 $\mu\text{mol/l}$. Für Patienten, die eine Gallengangsdrainage erhielten, wurden neben der initialen Bilirubinbestimmung auch die Bilirubinwerte post interventionem bestimmt. Als standardisierte Messpunkte galten die Werte 24 Stunden und 72 Stunden nach Stentimplantation (**Tab. 18**). Es wurden alle Messwerte einen bzw. drei Tage nach Drainageanlage aufgenommen. Komplikationen wie Stentdislokationen blieben dabei unberücksichtigt. Es sei angemerkt, dass bei Patienten, die unmittelbar nach Anlage der biliären Drainage den Richtwert von $\leq 17 \mu\text{mol/l}$ erreichten, keine weiteren Verlaufskontrollen erfolgten.

Tab. 18: Bilirubinkonzentrationen bezogen auf die Stentart. Zur besseren Transparenz sind neben dem Median jeweils Minimum und Maximum aufgeführt.

Stentart		Bilirubin bei Aufnahme [$\mu\text{mol/l}$]	Bilirubin nach 24 h [$\mu\text{mol/l}$]	Bilirubin nach 72 h [$\mu\text{mol/l}$]
Kunststoff	Median	182	132	105
	Minimum	8	16	15
	Maximum	489	453	440
Metall	Median	216	180	154
	Minimum	12	44	40
	Maximum	392	345	345
Yamakawa	Median	209	186	177
	Minimum	7	5	15
	Maximum	454	364	344

Die **Abb. 15** gibt die Median-Werte der Bilirubinspiegel in Abhängigkeit von der Drainage-Methode nochmals graphisch aufbereitet wieder.

Die Bilirubinwerte der Patienten mit intraluminalen Kunststoffstents fielen innerhalb der ersten 24 Stunden nach Stentimplantation stärker als in den folgenden 48 Stunden. Eine nahezu lineare Senkung der Bilirubinspiegel zeigten die Patienten mit einem Metallstent und die Patienten mit perkutaner Ableitung mittels Yamakawa-Katheter. In Relation zum Yamakawa-Katheter sank die Bilirubinkonzentration nach Implantation eines Metallstents, gleichwohl des höheren Ausgangswertes, deutlicher ($p < 0,066$). Bei der Interpretation dieser Ergebnisse ist die unterschiedliche Pathomorphologie der Stenosen nicht zu vernachlässigen.

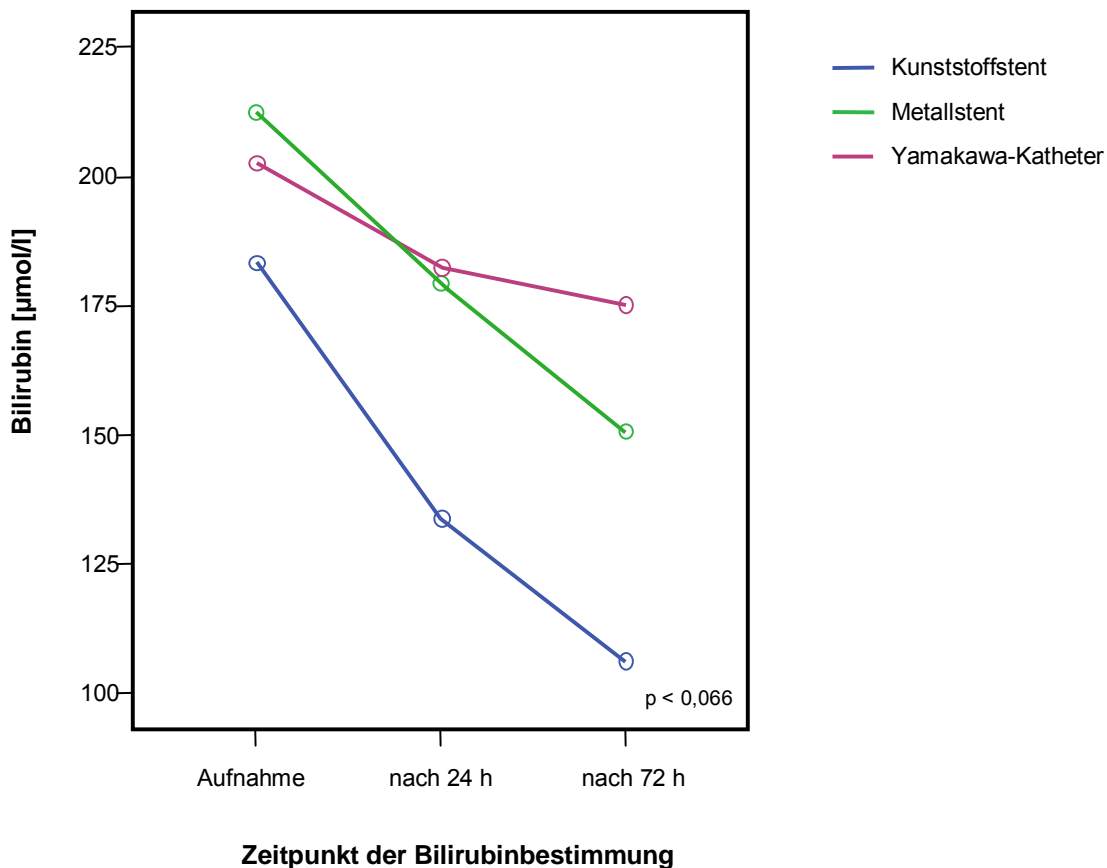


Abb. 15: Medianwerte der Bilirubinkonzentrationen für die unterschiedlichen Drainageverfahren. Messpunkte waren der Aufnahmezeitpunkt, 24 Stunden und 72 Stunden nach Anlage einer biliären Drainage.

3.6.3 Stentimplantation und Komplikationen

Die Haltbarkeit aller Drainage-Verfahren wurde durch verschiedene Faktoren, die meist einen Komplex bildeten, terminiert. So führten bakterielle Besiedlungen, Tumoreinbruch und Dislokation des Stents nach einer gewissen Latenz zu einem Passagehindernis der

drainierten Gallenwege. Als häufige Komplikation des Stentverschlusses manifestierte sich nachfolgend eine Cholangitis. Deutlich seltener kam es im weiteren Verlauf zu einer Sepsis. Gleichwohl des regelmäßigen, elektiv geplanten Wechsels der Kunststoffprothese in einem Intervall von ca. 3 Monaten bildete die Cholangitis bei dieser Patientengruppe die häufigste Spät komplikation. Bei 41,1% kam es im Median nach 35 Tagen zu einer Cholangitis. Die Patienten fielen durch Schmerzen im rechten Oberbauch, Ikterus und Fieber auf. Laborchemisch fanden sich erhöhte Entzündungs- und Cholestaseparameter. Eine nahezu gleichbedeutende Komplikationsrate wiesen die Patienten mit einem Metallstent (41,7%) auf. Im Median 13 Tage später als Patienten mit einem Kunststoffstent. 37,5% der Patienten mit einer perkutanen Yamakawa-Drainage wiesen ebenfalls eine Cholangitis auf.

Tab. 19: Häufigkeit der Cholangitis als Komplikation der palliativen biliären Drainage. Der Unterschied zwischen der Art des Materials bzw. der Methode der Drainage ist nicht signifikant ($p < 0,961$).

Stentart	Cholangitis		Keine Cholangitis	
	n	(%)	n	(%)
Kunststoff (n=90)	37	(41,1)	53	(58,9)
Metall (n=12)	5	(41,7)	7	(58,3)
Yamakawa (n=16)	6	(37,5)	10	(62,5)
Gesamt	48	(40,7)	70	(59,3)

Die rezidivierende Stentokklusion mit oder ohne Cholangitis führte in der Regel zu einer insuffizienten Drainage. Zum Erhalt eines funktionstüchtigen Leberparenchyms musste der Gallestau erneut durch Implantation eines Stents behoben werden. In der folgenden Tabelle sind die Zahlen der elektiven und notwendigen Stentwechsel mit den entsprechenden zeitlichen Intervallen zusammengefasst.

Tab. 20: Anzahl der Stentwechsel. Zur besseren Transparenz sind neben dem Median des Zeitintervalls bis zur Dysfunktion jeweils Minimum und Maximum mit aufgeführt.

Stentwechsel	Anzahl (n)	Prozent (%)	Zeitintervall bis Reintervention [in Tagen]		
			Median	Minimum	Maximum
1	20	16,9	35	1	120
2	16	13,6	90	4	252
3	6	5,1	77	7	149

Die medianen Zeitintervalle zwischen den Stentwechseln ließen erwarten, dass eine Dysfunktion zu Beginn der palliativen Drainage-Therapie häufiger auftrat. So wurde die erste Drainage nach einem medianen Zeitintervall von 35 Tagen insuffizient. Ein zweiter Stentwechsel erfolgte bei nur 16 von 118 Patienten (13,6%) nach durchschnittlich 90 Tagen. Nach der ersten Reintervention näherte sich die mediane Zeit zwischen den Stentwechseln dem angestrebten 3-monatlichen Intervall. Die kontinuierliche Reduktion der Fallzahlen basierte auf der Mortalitätsrate. Die Standardabweichungen von 33,6 bis 65,3 Tagen sind bei der Interpretation der Reinterventionsintervalle zu berücksichtigen.

3.6.4 Chemotherapie

Von 131 Patienten, die an einem Klatskin-Tumor erkrankten, erhielten lediglich 20 Patienten eine Chemotherapie. Die geringe Zahl lässt sich mit dem reduzierten Allgemeinzustand, der Komorbidität, dem hohen Lebensalter und der ablehnenden Haltung der Patienten gegenüber einer zytostatischen Therapie erklären. Mit einer Aufteilung auf 11 Frauen und 9 Männer war die Geschlechtsverteilung nicht signifikant verschieden ($p < 0,938$). Der Altersmedian der zytostatisch behandelten Gruppe lag mit 62,6 Jahren ca. 10 Jahre unter dem Altersmedian (72,7 y) der unbehandelten Gruppe. Die überwiegende Anzahl ($n=17$) der Chemotherapien wurde von 2000 bis 2005 angewandt.

12 Patienten erhielten eine palliative Chemotherapie. Bei 8 Patienten wurde die Chemotherapie additiv nach der Operation vorgenommen. Entsprechend der Residualtumor-(R)- Klassifikation handelte es sich dabei jedoch ausschließlich um R2 (makroskopischer Tumor im OP-Präparat sichtbar) oder RX-Tumore (Vorhandensein eines Residualtumors kann nicht beurteilt werden). Folglich wurden bei diesen Patienten die chemotherapeutischen Therapieansätze als additiv/ evtl. adjuvant eingestuft. Betrachtet man die angewandte Chemotherapie in Abhängigkeit von der Stadiengruppierung nach UICC, so ergibt sich folgende Konstellation: Von 20 Patienten, die eine zytostatische Behandlung erhielten, befanden sich nur 3 Patienten im Stadium I. Nach der klinischen TNM-Klassifikation von Karzinomen der extrahepatischen Gallengänge entsprachen sie T1/T2 – Tumoren. Die verbleibenden 17 Patienten litten bereits an einem Cholangiokarzinom im Stadium III/IV nach UICC, entsprechend der Primärtumorkategorie T4 oder einer vorliegenden Fernmetastasierung. Ein zytostatischer Therapieansatz wurde signifikant häufiger ($p < 0,001$) bei Patienten im fortgeschrittenen Tumorstadium in palliativer Absicht angewandt.

Die größte Patientengruppe ($n=12$) erhielt eine Triple-Kombination aus den als Antimetaboliten fungierenden Pyrimidinbasen-Antagonisten Gemcitabin und 5-Fluoruracil (5-FU) sowie Oxaliplatin, einem Platinderivat, die auf Studienbasis angewandt wurden. Bei Unverträglichkeiten oder Kontraindikationen wurden die Substanzen auch in Zweifach-Kombination unterschiedlicher Zusammensetzung oder als Monotherapie appliziert (**Tab.**

21). Ein Patient wurde allein mit Cisplatin behandelt. Ein weiterer Patient erhielt in einer Dreifach-Kombination die Substanz Docetaxel (Mitosehemmstoff, Taxan-Gruppe) im Wechsel mit 5-FU.

Tab. 21: Angewandte Zytostatika-Protokolle bei Patienten mit perihilärem CC.

Therapie - Protokoll	Anzahl der Patienten (n = 20)
Gemcitabin, Oxaliplatin, 5-Fluoruracil	12
Gemcitabin, Oxaliplatin	2
Gemcitabin, 5-Fluoruracil	1
Oxaliplatin, 5-Fluoruracil	1
Gemcitabin	1
5-Fluoruracil	1
Cisplatin	1
Gemcitabin, Oxaliplatin, Docetaxel	1

3.6.5 Photodynamische Therapie

Die photodynamische Therapie (PDT) wurde als palliatives Therapieverfahren im Jahr 2005 an der Klinik für Innere Medizin der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg implementiert. Zum Berichtszeitpunkt waren zwei Patienten im ersten Halbjahr 2005 selektiert worden. Nach intravenöser Applikation des Photosensibilisators Photofrin® erfolgte nach Ablauf von zwei Tagen die Bestrahlung mit nichtthermischem Licht niedriger Wellenlänge (630nm). Beide Patienten blieben im Beobachtungszeitraum frei von Komplikationen. Bei keinem trat eine reaktive Cholangitis auf. Zum Stichtag der Datenerfassung waren beide Patienten am Leben.

3.6.6 Operatives Vorgehen

Das alleinige kurative Verfahren beim perihilären CC stellt die radikale Resektion des Tumors dar. Drei Viertel der untersuchten Patienten kamen für ein operatives Vorgehen nicht in Betracht. Eine Operationsquote von 24,4% entspricht den Angaben in der Literatur. Neben dem Versuch der vollständigen Tumorextirpation (n=21) erhielten 11 Patienten nur eine explorative Laparotomie. Bei diesen Eingriffen war aufgrund der Ausdehnung des Tumors keine Resektion mehr möglich. Im Rahmen einer Laparotomie wurden Art und Ausmaß des Karzinoms lediglich exploriert und nach Möglichkeit histologisch gesichert. Aber

auch bei den übrigen 21 Patienten, die sich überwiegend (n=14) im frühen Tumorstadium I und II befanden, gelang nur selten (n=4) eine komplette Tumorentfernung im Gesunden (R 0). In 17 Fällen erfolgte lediglich eine palliative Resektion (R 1, R 2). Bei diesen Patienten konnte der Tumor nicht im Gesunden exziiert werden. Entweder lagen keine tumorfreien Resektionsränder vor oder es wurde nur eine Tumorverkleinerung zur Verbesserung der verbleibenden Lebenszeit durchgeführt.

Tab. 22: Tumorstatus nach chirurgischer Intervention. Die explorative Laparotomie ist gesondert aufgeführt.

Tumorstatus nach Behandlung	Anzahl der Patienten	
	n	%
R 0	4	12,5
R 1	10	31,3
R 2	7	21,9
Explorative Laparotomie	11	34,4
Gesamt	32	100

Die perihilären Gallengangskarzinome sind nur durch eine radikale Exzision der Hepatikusgabel kurativ zu therapieren. Am häufigsten (n=14) wurde eine Hemihepatektomie mit Hepatikusgabelresektion vorgenommen. Die sich anschließende Rekonstruktion erfolgte individuell durch eine Hepatojejunostomie nach Roux. Eine komplette Hepatektomie mit konsekutiver Lebertransplantation erhielt kein Patient aus der untersuchten Gruppe.

Bei den übrigen Patienten war wegen der Infiltration der Leberpforte oder weiterer Nachbarstrukturen ein kuratives Vorgehen nicht möglich. Die operative Intervention galt primär der palliativen Galleableitung oder der Beseitigung von tumorassoziierten Komplikationen. So erfolgten 4 Gastrojejunostomien bei drohendem Ileus, 2 Hepatikojejunostomien und eine singuläre Anlage einer T-Drainage zur Entlastung des gestauten Gallenwegsystems.

3.7 Verlauf und Überleben bei perihilärem Cholangiokarzinom

3.7.1 Kumulatives Überleben

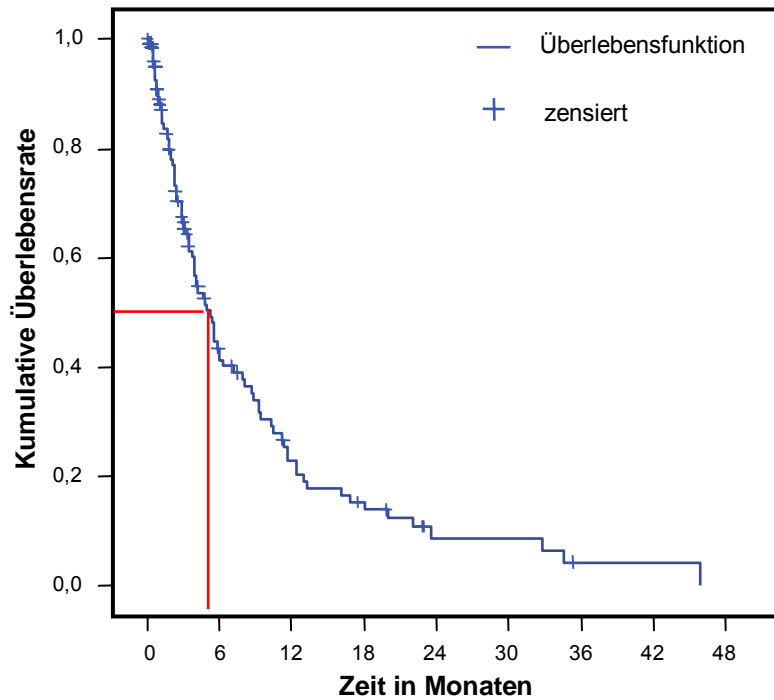
Mit einer medianen Überlebenszeit von 5,3 Monaten, bezogen auf das untersuchte Patientengut in der Gesamtheit, lag die Sterblichkeitsrate für die Hälfte aller Patienten unter einem halben Jahr.

Untersucht man nun die Überlebensraten getrennt nach dem Geschlecht, so ergibt sich folgendes Bild: Im Untersuchungszeitraum von 1995 bis 2005 betrafen 60 Fälle das männliche und 71 Fälle das weibliche Geschlecht. Damit ergibt sich ein Verhältnis männlicher zu weiblichen Patienten, die in dieser Zeit im Einzugsgebiet der Universität Halle/Wittenberg an einem perihilärem Gallengangskarzinom erkrankten, von 1:1,18. Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung war die Hälfte der Männer älter als 71,7 Jahre. Bei den Frauen lag der Zeitpunkt der Manifestation bei einem Altersmedian von 70,7 Jahren.

Für die Gruppe der männlichen Patienten betrug die mediane Überlebensrate 5,29 Monate (161 Tage). Die mediane Überlebenszeit der weiblichen Patienten war mit 4,93 Monaten (150 Tagen) nicht signifikant ($p < 0,472$) kürzer.

Die **Abb. 16** zeigt die Überlebenszeitkurven nach KAPLAN-MEIER. Im ersten Diagramm ist das Überleben der gesamten Patientengruppe mit der markierten medianen Überlebenszeit dargestellt. Im zweiten Diagramm sind die Überlebensfunktionen nach dem Geschlecht aufgeschlüsselt. Patienten mit fehlender Nachbegutachtung sowie Patienten, die am Ende der Datenerfassung noch lebten, sind in der statistischen Berechnung und in der graphischen Darstellung zensiert worden (32,8%).

[1]



[2]

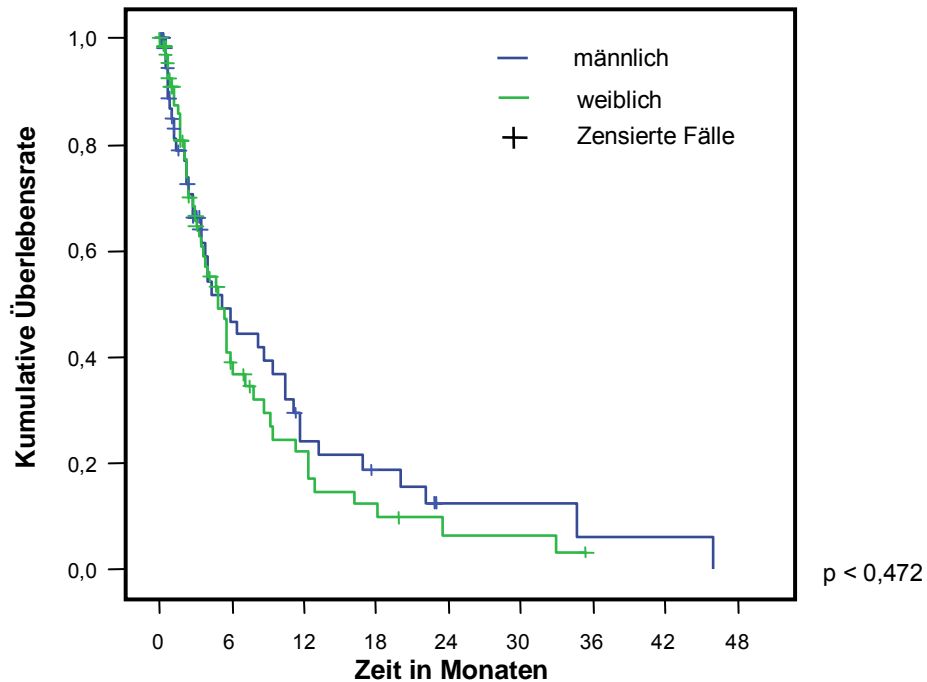


Abb. 16: Überlebenskurven nach KAPLAN-MEIER. [1] Patienten insgesamt; rot markiert ÜLZ-Median (5,3 Monate). [2] ÜLZ getrennt nach dem Geschlecht. Noch lebende Patienten oder Patienten im Status mit fehlender Verlaufskontrolle sind in beiden Diagrammen zensiert worden.

3.7.2 Überleben und Stadiengruppierung (nach UICC)

Von entscheidender prognostischer Bedeutung für ein längerfristiges Überleben scheint das Tumorstadium zum Zeitpunkt der Diagnosestellung zu sein. Patienten im Stadium I der Erkrankung lebten mehr als doppelt so lang als Patienten, die erst im Stadium III und IV diagnostiziert wurden. Die kürzeste mediane ÜLZ zeigte sich folglich bei Patienten mit weit vorangeschrittenem Tumorprogress im Stadium III und IV nach UICC.

Tab. 23: Mediane Überlebenszeit und Stadiengruppierung ($p < 0,434$). Stadium III ($n=2$) und IV ($n=56$) wurden zusammengefasst.

Tumorstadium	Anzahl	Mediane ÜLZ (Monate)
Stadium I	30	9,47
Stadium II	15	4,93
Stadium III und IV	58	4,08

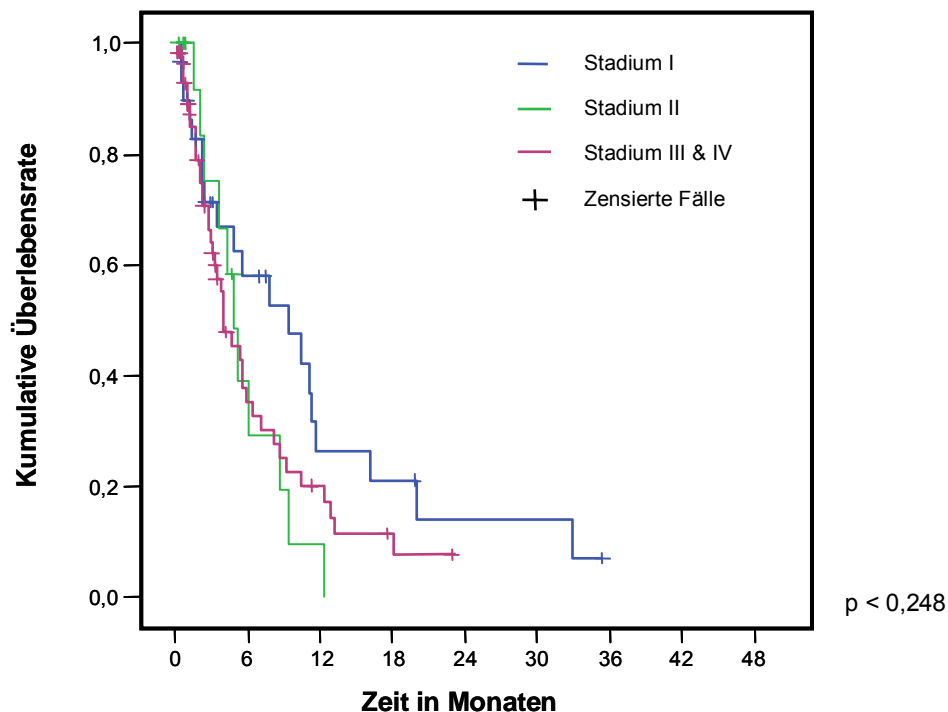


Abb. 17: Überlebensraten bezogen auf die Stadiengruppierung; Noch lebende Patienten oder Patienten im Status mit fehlender Verlaufskontrolle sind in beiden Diagrammen zensiert worden.

3.7.3 Überleben und Therapiestrategie

Drainageverfahren

Ziel der unterschiedlichen Drainageverfahren war die Rekanalisation der Gallenwege bzw. die perkutane Ableitung der angestauten Galle. Wie bereits erwähnt, kamen je nach Pathomorphologie des Tumors und nach dem Allgemeinzustand des Patienten die Implantation eines Kunststoff- bzw. Metallstents oder die Anlage eines Yamakawa-Kathteters, als perkutane Ableitung, zur Anwendung. Aus der **Abb. 18** geht hervor, dass Patienten von einer physiologischen intraluminalen Stentanlage profitieren. In der untersuchten Patientengruppe zeigten Patienten mit einem Kunststoffstent eine mediane ÜLZ von 5,29 Monaten. Im Vergleich belief sich die mediane ÜLZ in der Gruppe der Metallstents auf 3,88 Monate. Die geringste ÜLZ war bei der perkutanen Galleableitung mit 1,78 Monaten nachweisbar. Im Log-Rank-Test war dieses Ergebnis jedoch nicht signifikant ($p < 0,327$).

Chemotherapie

Im Betrachtungszeitraum von 10 Jahren erhielten 20 Patienten mit perihilärem Gallengangskarzinom eine Chemotherapie. Bei 12 Patienten wurde eine rein palliative Chemotherapie vorgenommen. In acht Fällen wurde adjuvant therapiert. Unabhängig vom Chemotherapeutikum und der unterschiedlichen Kombination der Substanzen lebten die palliativ therapierten Patienten signifikant ($p < 0,0061$) länger gegenüber Patienten ohne zytostatische Behandlung. Die mediane ÜLZ der chemotherapierten Patienten lag bei 12,95 Monaten, im Vergleich zu 3,39 Monaten ohne Chemotherapie (**Abb. 18**).

Operative Verfahren

In 32 Fällen (32/131), die an einem perihilären CC erkrankt waren, entschied man sich für eine chirurgische Intervention. 11/32 Patienten erhielten lediglich eine explorative Laparotomie. Das mediane Überleben aller 21 Patienten nach Resektion lag bei 8,1 Monaten. 25% ($n=8$) der Patienten wurden zusätzlich einer adjuvanten Chemotherapie unterzogen. Betrachtet man nun die Überlebenszeiten unter Berücksichtigung der niedrigen Fallzahlen getrennt voneinander, so ergibt sich folgendes Bild: auch für die alleinige operative Vorgehensweise ($n=24$) lässt sich eine Verlängerung der medianen ÜLZ auf 9,34 Monate im Vergleich zur ÜLZ von 5,3 Monaten der gesamten Patientengruppe nachweisen. In der Gruppe der Patienten mit einer operativen Intervention kombiniert mit einer adjuvanten Chemotherapie ($n=8$) war die Lebensdauer in Relation zur alleinigen palliativen Chemotherapie ($n=12$) niedriger. Die mediane ÜLZ dieser Gruppe lag bei 8,09 Monaten. Einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den ÜLZ beider Behandlungsstrategien

konnte nicht festgestellt werden. Das Signifikanzniveau lag mit $p < 0,903$ deutlich über dem als signifikant anzusehenden Wert von $p \leq 0,05$.

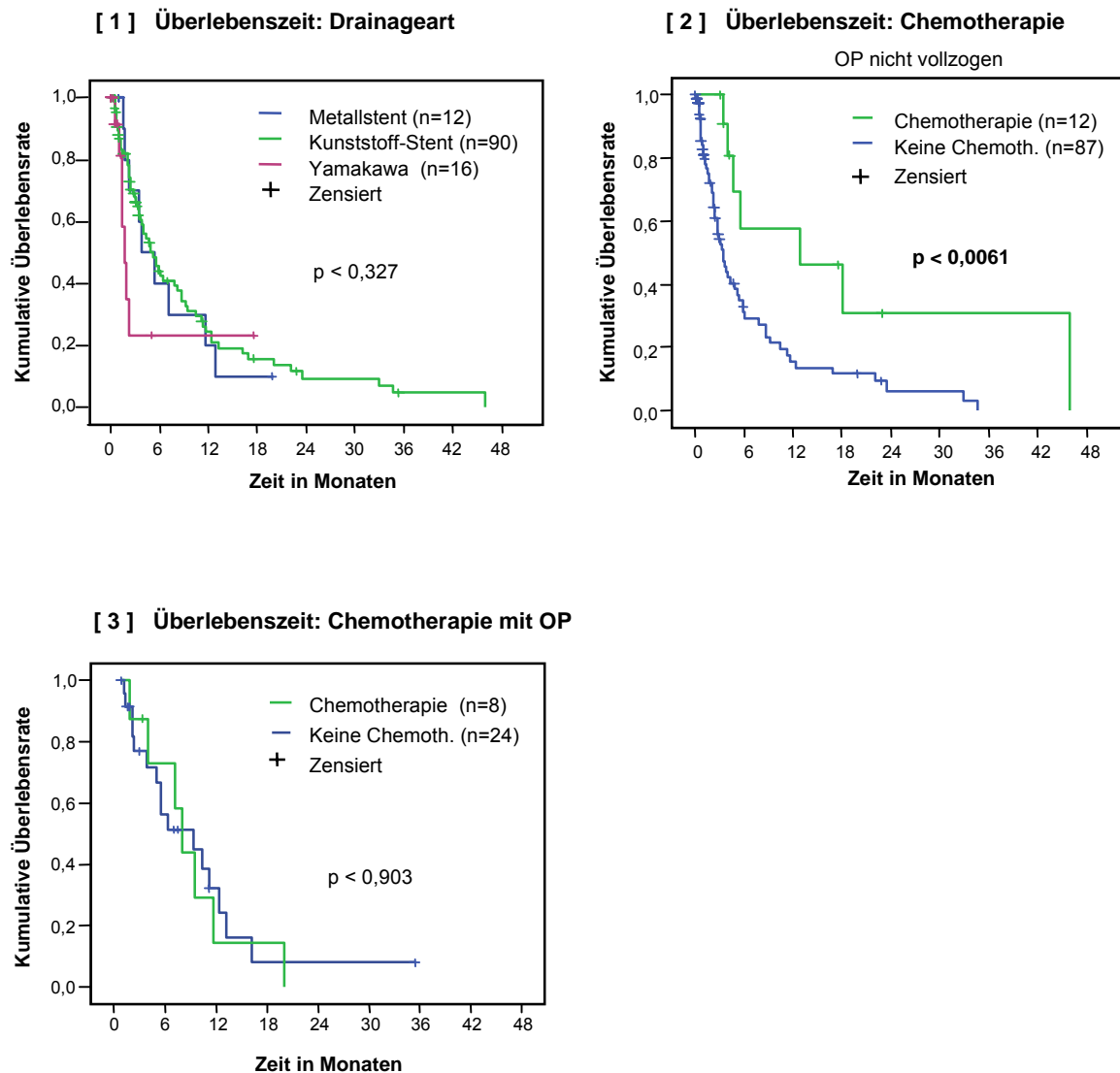


Abb. 18: [1] Überlebensraten von Patienten mit perihilären CC bezogen auf die Art der Drainagemethode, [2] Einfluss der Chemotherapie auf die ÜLZ von Patienten mit perihilären CC, [3] Einfluss der operativen Intervention mit und ohne Chemotherapie auf die ÜLZ von Patienten mit perihilären CC; Noch lebende Patienten oder Patienten im Status mit fehlender Verlaufskontrolle sind in allen Diagrammen zensiert (+) dargestellt.

3.8 Langzeitüberlebende

3.8.1 Alter, Geschlecht und Tumorausdehnung

Mit unterschiedlichen onkologischen Behandlungsstrategien kann eine Verlängerung des beschwerdefreien Überlebens gelingen. Die häufigsten Todesursachen beim perihilären CC sind der Funktionsverlust der Leber oder infektiöse Komplikationen (Cholangitiden) bei Cholestase.

Gleichwohl der schlechten Prognose von malignen Tumoren der Hepatikusgabel lebten 18 Patienten (13,7%) länger als 1 Jahr. Die gesonderte Analyse dieses Patientengutes zeigte einen Altersmedian von 74,3 Jahren bei Diagnosestellung. Die Betrachtung des Geschlechts ergab eine Verteilung auf je 9 männliche (15%) und weibliche (12,7%) Patienten.

Eine Zuordnung zum Tumorstadium gelang retrospektiv nur für 13 der 18 Fälle. Die statistisch und klinisch erwarteten Häufigkeiten traten dabei nicht ein. So ließen sich 6 Fälle dem Stadium I und II zuordnen (5/13). 7 Fälle entfielen auf das fortgeschrittene Tumorstadium IV.

Für die Tumorausdehnung zum Zeitpunkt der Diagnosestellung ergab sich folgendes Bild:

Tab. 24: Verteilung der Tumorausdehnung bei einer Überlebenszeit weniger als 1 Jahr und mehr als 1 Jahr ($p < 0,001$)

Tumorausdehnung	ÜLZ < 1 Jahr		ÜLZ > 1 Jahr		Gesamt	
	Anzahl	(%)	Anzahl	(%)	Anzahl	(%)
Bismuth 1	6	(4,6)	2	(1,5)	8	(6,1)
Bismuth 2	23	(17,6)	4	(3,1)	27	(20,6)
Bismuth 3	10	(7,6)	7	(5,3)	17	(13,0)
Bismuth 4	74	(56,5)	5	(3,8)	79	(60,3)
Gesamt	113	(86,3)	18	(13,7)	131	(100)

3.8.2 Therapeutische Maßnahmen

Eine wesentliche Voraussetzung zum Erhalt eines funktionstüchtigen Leberparenchyms ist in der Beseitigung der tumorbedingten Cholestase zu sehen. Unabhängig von Tumorausdehnung und Tumorstadium erhielten alle Patienten mit einer Überlebenszeit von mehr als einem Jahr eine Drainage der Gallenwege. Es kamen operative und nicht-operative Verfahren zum Einsatz.

Zur Implantation des Stents wählte man bei 16 Patienten den endoskopischen Zugangsweg. Ein Patient erhielt eine Galleableitung mittels eines perkutan transhepatischen Zugangs. Bei

einem weiteren Patienten erfolgte die palliative Anlage eines Bypasses im Rahmen einer Laparotomie. Die Wahl des Stentmaterials (**Tab. 25**) und der Methodik richtete sich nach den pathologisch-anatomischen Verhältnissen und nach dem Allgemeinzustand des Patienten.

Tab. 25: Stent-Art bei einer Überlebenszeit ÜLZ >1Jahr.

Stent-Art	ÜLZ > 1Jahr	
	Anzahl	(%)
Kunststoffstent	14	(77,8)
Metallstent	2	(11,1)
Yamakawa-Drainage	1	(5,55)
T-Drainage	1	(5,55)
Gesamt	18	(100)

Die „Langzeitüberlebenden“ bekamen signifikant ($p < 0,022$) häufiger eine zytostatische Behandlung. So erhielten 33,3% der Patienten ($n=6$) eine Chemotherapie. Im Vergleich wurden in der Gruppe der Patienten mit einer Überlebenszeit < 1 Jahr ($n=103$) lediglich 13,6% Patienten ($n=14$) mit einem Chemotherapeutikum behandelt. Zur Anwendung kam bei allen längerlebenden Patienten eine Triple-Kombination. In 5 Fällen wurde entsprechend des Therapieprotokolls Gemcitabine, Oxaliplatin und 5-FU behandelt. Bei einem Patienten wurde Docetaxel im Austausch mit Gemcitabin verwandt.

Bei 5/18 Patienten war die Indikation zum operativen Vorgehen gegeben. Lediglich ein Patient war primär kurativ operabel. Es erfolgte eine Resektion der Hepatikusgabel, des Gallenganges und der Gallenblase. Die biliodigestive Anastomose wurde in Form einer Hepatikojejunostomie nach ROUX rekonstruiert. Eine Hemihepatektomie rechts konnte bei zwei Patienten vorgenommen werden. Auch hier wurde primär eine kurative Resektion angestrebt. Als Ergebnis des endgültigen histologischen Befundes resultierte jedoch eine R1-Resektion. Eine letztlich palliative chirurgische Intervention erfolgte in den zwei übrigen Fällen. Zum einen wurde eine retrokolische latero-terminale Gastrojejunostomie durchgeführt. Im zweiten Fall erfolgte die Anlage der T-Drainage.

4 Diskussion

4.1 Epidemiologie des perihilären Cholangiokarzinoms

Die Karzinome des Gallengangsystems sind relativ seltene maligne Tumore. Das Vorkommen unter den malignen Tumoren wird mit weniger als 2% angegeben [1, 2]. Cholangiokarzinome werden den primären Leberkarzinomen zugeordnet.

Nur etwa 10–20% der primären Leberkarzinome entstehen entlang der Gallenwege [4, 25]. Die Inzidenz liegt bei ca. 2–4 Neuerkrankungen/100000/Jahr [4, 108, 118]. Die jüngste Zunahme der Inzidenz ist wahrscheinlich eher auf genauere diagnostische Prozeduren zurückzuführen.

Der überwiegende Anteil der CC entsteht bifurkationsnah. Annähernd 60–70% sind perihiläre CC oder Klatskin-Tumore. Jeweils 15–25% der CC wachsen intrahepatisch oder peripher extrahepatisch - im distalen Ductus hepaticus communis oder im Ductus choledochus. Die Zahlenangaben zu den CC variieren in den einzelnen Arbeiten, da die pathologisch-anatomische Zuordnung nicht immer einheitlich erfolgt [2, 26, 28, 60, 85, 118].

In der vorliegenden Studie ergibt sich für das Versorgungsgebiet der Universitätsklinik Halle-Wittenberg eine Inzidenz von 2,6–3,7/100000/Jahr. Das Auftreten des perihilären CC korreliert in dieser Region mit den Angaben in der Literatur.

DeGroen et al. geben für die Vereinigten Staaten von Amerika eine Neuerkrankungszahl von 20000/y primären Leberkarzinomen an [28]. Nach dem hepatozellulären Karzinom (HCC) ist das Cholangiokarzinom das zweithäufigste primäre Leberkarzinom in den USA. Annähernd 7500 neu aufgetretene Gallengangskarzinome werden jährlich diagnostiziert. Davon entfallen ca. 5000 Fälle auf die Gallenblase und zwischen 2000 und 3000 Fälle sind CC. Die Situation in Großbritannien verhält sich ähnlich. So verstarben in den Jahren 1997 und 1998 ca. 1000 Menschen an einem CC [60, 119].

Das Gallengangskarzinom ist eine Erkrankung des älteren Menschen und kommt bei beiden Geschlechtern nahezu gleichermaßen vor [4, 16, 19]. Ein Inzidenzgipfel zeigt sich in der 6.–8. Lebensdekade [28, 119]. Diese Feststellung kann korrelativ auch in unserer Studie dargestellt werden.

In den vorliegenden Arbeiten wird eine bevorzugte Manifestation des perihilären CC für das männliche Geschlecht beschrieben. In den Untersuchungen von *Nakeeb et al.* mit 294 Patienten (196 Klatskin-Tumore) wird ein Verhältnis männlich:weiblich von 1,17:1 angegeben [85]. *Altaee et al.* beschreiben an ihrer Patientengruppe (n=65) eine Verteilung männlich zu weiblich von 1,7:1 [1]. In der eigenen Patientengruppe kann für einen 10-Jahres-Zeitraum ein eher ausgeglichenes Verhältnis Männer zu Frauen von 1:1,18 mit minimal gegensätzlicher Tendenz aufgezeigt werden.

4.2 Symptome des perihilären Cholangiokarzinoms

Die Gallengangskarzinome werden zumeist spät durch das Auftreten von unspezifischen Symptomen entdeckt. Dabei hängt das klinische Erscheinungsbild von der Tumorlokalisation ab. Proximal gelegene intrahepatische CC und perihiläre CC, die nur einen Segmentabfluss obstruieren, fallen oft nur durch tumorassoziierte systemische Manifestationen wie Unwohlsein, allgemeine Ermüdung und Gewichtsverlust auf [28].

Einige Fälle werden aber auch zufällig als Ergebnis von pathologischen Leberfunktionstests oder Ultraschalluntersuchungen bei anderen Indikationen entdeckt [45].

Die Mehrzahl der Patienten mit einem extrahepatischen Cholangiokarzinom präsentiert initial einen meist schmerzlosen Ikterus. Das zeigte sich auch in der untersuchten Patientengruppe. Das Leitsymptom Ikterus wiesen 85,5% (n=112) der Patienten auf. In einer Untersuchung von *Nakeeb et al.* waren 91% der Patienten mit einem perihilären CC ikterisch [85]. Ähnliche Ergebnisse beschreiben auch *Lammert et al.* und *Zhang et al.* mit einer Ikterus Manifestation >90% [72, 132]. Im Vergleich zum intrahepatischen CC manifestieren sich abdominelle Beschwerden beim extrahepatischen CC gewöhnlich weniger häufig (30–50%). In der Literatur werden die Krankheitszeichen Gewichtsverlust (30–50%) und Fieber (ca. 14–20%) als weitere typische Symptome angegeben [28, 82, 85, 98]. Die Relation der vorgenannten Symptome zeigte sich auch an unserem Patientengut, wie auch schon von *Altaee et al.* beschrieben [1]. Bauchschmerzen und Gewichtsverlust traten in der eigenen Studie annähernd gleichrangig bei ca. zwei Drittel der Patienten auf. Wie in allen verfügbaren Studien war Fieber mit 12,2% ein unterrepräsentiertes Symptom. Neben den angeführten Symptomen treten auch unspezifische Symptome auf, die in ihrer Ausprägung variabel sind und vom Patienten individuell verschieden wahrgenommen werden [7].

Das Fehlen von eindeutigen Prodromi führt zu relativ langen Beschwerdephasen ohne Klärung der Ursache [98, 132]. Die Dauer der klinischen Symptomatik bis zur Diagnosestellung konnte in 100 von 131 Fällen ermittelt werden. Durchschnittlich vergingen 32 Tage vom Auftreten erster Beschwerden bis zur ursächlichen Klärung.

Dabei lassen sich große Unterschiede im zeitlichen Verlauf nachweisen. Während bei Fieber oder Ikterus im Median ein bzw. sieben Tage bis zur Diagnosestellung verstrichen, vergingen bei den Symptomen (rechtsseitiger) Oberbauchschmerz und Gewichtsverlust im Median 13 bzw. 44 Tage bis zur stationären Aufnahme und dem Einsatz diagnostischer Verfahren. Gleichwohl dieser zeitlichen Variabilität bildete in jedem Tumorstadium nach UICC der Ikterus das klinische Leitsymptom gefolgt vom Körpergewichtsverlust, abdominellen Beschwerden und Fieber. Damit konnte für das perihiläre Cholangiokarzinom kein Frühsymptom detektiert werden. Folglich erlaubte die Konstellation der Symptome keine sichere Vorhersage zur Prognose.

Für perihiläre Cholangiokarzinome existiert kein Screeningverfahren. Auftretende Symptome sind unspezifisch und werden von betroffenen Patienten unterschiedlich wahrgenommen und interpretiert. Je nach individuellem Leidensdruck und Intensität der Beschwerden erfolgt die Vorstellung bei einem Arzt und die Einleitung diagnostischer Maßnahmen.

4.3 Risikofaktoren

Der vermutete Zusammenhang zwischen einem Gallensteinleiden und einem cholangiozellulären Karzinom wird seit langem kontrovers diskutiert. Unter anderem beschreiben *Tocchi et al.*, dass chronisch eitrige Cholangitiden und chronisch intraduktale Gallensteine durchaus zu den Risikofaktoren für Cholangiokarzinome zu zählen sind [122]. Nach *Tannapfel et al.* scheinen Gallensteine nicht mit diesem Karzinomtyp assoziiert zu sein [117]. Die Prävalenz von Gallensteinen beim CC wurde zwischen 19% und 57% angegeben. Je jünger das beschriebene Kollektiv, desto geringer ist die Koinzidenz eines Gallensteinleidens [1, 118].

Im untersuchten Zeitraum von 10 Jahren fand sich bei 63,4% (83/131) der Patienten ein Steinleiden in der Vorgeschichte. Betrachtet man Frauen und Männer getrennt, so zeigt sich, dass der Anteil der weiblichen Patienten sogar bei 73,2% (52/71) liegt. Aber auch in der Gruppe der männlichen Patienten lag das Auftreten einer Cholelithiasis mit 51,7% (38/60) über der Prävalenz für Deutschland. 15–20% der Bevölkerung Deutschlands haben Gallensteine [73]. Die Prävalenz eines Gallensteinleidens wird je nach Region mit 10,5–24,5% für Frauen und mit 4,9–13,1% für Männer angegeben [9]. In den USA haben 20% der Männer und 35% der Frauen im Alter von 75 Jahren Gallensteine [102]. Schon *Neibling et al.* beschrieben vor mehr als 50 Jahren eine erhöhte Inzidenz von Gallensteinen bei Patienten mit extrahepatischen CC [88]. Folglich sollte diskutiert werden, Patienten mit einem Gallensteinleiden und rezidivierenden Cholangitiden als Risikopatienten für ein Karzinom der Gallenwege anzusehen. Für diese These spricht auch, dass in der vorliegenden Studie deutlich mehr Frauen (15%) als Männer an einem Karzinom der Gallenwege erkrankten. Für die vorliegende Studie muss jedoch kritisch angemerkt werden, dass für die Cholelithiasis keine Differenzierung der Steinlokalisation eruiert werden konnte. Weiterhin bleibt zu erwägen, dass die Rate der symptomfreien Gallensteine in der Gesamtpopulation möglicherweise weit höher liegt und die Diagnose einer Cholelithiasis eher als Nebenbefund einer differenzierten Diagnostik bei Patienten mit Funktionseinschränkungen des hepatobiliären Systems anzusehen ist.

Bei der primär sklerosierenden Cholangitis (PSC) führen pathomorphologische Veränderungen des Gallengangsystems zu einer Abflussbehinderung der Galle und somit gehäuft zu einer chronischen Entzündung der Gallenwege [20]. Unterschiedliche Studien belegen, dass ca. 5–15% der Patienten mit einer PSC ein Cholangiokarzinom entwickeln

[14, 60, 98]. Im untersuchten Kollektiv war bei 3,8% (5/131) der Patienten die Entstehung eines Cholangiokarzinoms mit einer PSC assoziiert. Der jüngste Patient der Studie, ein 29-jähriger Mann, präsentierte in der Vorgeschichte zusätzlich zu einer PSC eine chronisch entzündliche Darmerkrankung. Liegt das Manifestationsalter eines Karzinoms der extrahepatischen Gallengänge zwischen 20 und 30 Jahren, dann meistens in Assoziation mit einer PSC [117].

4.4 Diagnostik bei perihilärem Cholangiokarzinom

Bei Patienten mit einer malignen Stenose der Gallengänge führen meistens die klinischen und laborchemischen Zeichen der posthepatischen Cholestase zur stationären Aufnahme. Die Transaminasen sind häufig normal oder nur gering erhöht [28, 46, 79, 126]. Als markanten prognostischen Parameter identifizierten wir die initiale Serumkonzentration des Bilirubins. Patienten mit Bilirubinspiegeln $\leq 100 \mu\text{mol/l}$ lebten signifikant länger ($p < 0,032$) als Patienten mit Bilirubinspiegeln $> 100 \mu\text{mol/l}$ [132].

Entsprechend der Aufnahmeverfahren von eingewiesenen Patienten wurden frühzeitig Tumormarker zur Bestätigung der Verdachtsdiagnose eines malignen Tumors der Gallengänge noch vor einer Intervention bestimmt. Eine erhöhte Serumkonzentration der Tumormarker CA 19-9 und CEA konnte bei 86,7% und 48,5% der Patienten nachgewiesen werden. Auch *Nakeeb et al* und *Nichols et al.* beschreiben einen möglichen Anstieg der Konzentration beider Tumormarker bei Cholangiokarzinomen [85, 90]. Als diagnostischer Parameter zeigt vor allem das Glykoprotein CA 19-9 ab einem Grenzwert von $> 100 \text{ U/ml}$ eine Sensitivität zwischen 60% und 100% für Patienten mit einer PSC. Ein inflammatorischer Prozess muss dabei ausgeschlossen sein [40, 90, 101]. Im Gegensatz zu *Patel et al.* korreliert der Anstieg der CA 19-9 Konzentration in unserer Studie nicht mit der Tumorausdehnung [95]. Es zeigte sich jedoch, dass Patienten in Abhängigkeit von der Höhe der CA 19-9 Serumkonzentration eine signifikant kürzere Überlebenszeit aufwiesen ($p < 0,0001$). Daraus lässt sich eine mögliche prognostische Wertigkeit dieses Tumormarkers ableiten. Dieser Zusammenhang fand sich ebenso für das Carcino-Embryonale-Antigen ($p < 0,037$). Eine Korrelation der CEA-Konzentration mit der Tumorausdehnung nach BISMUTH – CORLETTE war nicht nachweisbar. Bezogen auf die Stadiengruppierung nach UICC fanden sich aber 61% der pathologisch erhöhten CEA-Konzentrationen im weit vorangeschrittenen Stadium IV der Erkrankung ($p < 0,005$). Mit einer Erhöhung in 90% der Fälle erwies sich der Tumormarker CA 125 im untersuchten Patientengut als sensibler Parameter in der Diagnostik von Cholangiokarzinomen. Gleichwohl der Tumormarker CA 125 bei nur 10 Patienten bestimmt wurde, markierte ein CA 125 Wert bei einem Cut-Off $> 35 \text{ U/ml}$ bei 78% der Patienten ($p < 0,019$) die Infiltration der Hepatikusgabel (Typ IV nach

BISMUTH). Es werden weitere Tests notwendig sein, um den diagnostischen und auch prognostischen Wert der Tumormarker zu verifizieren.

Als Primärdiagnostik hat sich die konservative Abdomensonographie bewährt [50]. Damit können schon häufig erweiterte Gallengänge und gelegentlich, je nach Auflösung des Gerätes und Geschick des Untersuchers, auch das Ausmaß der Stenose nachgewiesen werden. 99,2% des untersuchten Patientenkollektivs erhielten eine B-Bild-Sonographie, wobei in nahezu zwei Drittel der maligne Prozess - noduläre Wandverdickungen, infiltrative Läsionen oder ein polypoider Tumor - dargestellt werden konnten. *Hann et al.* gelang bei 34/39 (87%) der Patienten die Darstellung von ductalen Wandverdickungen und deren Charakterisierung [50]. Wegen der höheren Sensitivität in der Detektion von CC sind hochauflösende Geräte mit Farbduplex von Vorteil [12, 36, 50]. Die sonographische Abgrenzung der malignen Strukturveränderungen gelingt insgesamt seltener als bei Gallenblasenkarzinomen und intrahepatischen Cholangiokarzinomen [5]. Die besten Ergebnisse in der nicht-invasiven Bildgebung liefert das kontrastmittelverstärkte MRT/MRC [39, 47, 123]. Der positive Nachweis eines perihilären Gallengangskarzinoms gelang bei 55/56 (98,2%) der Patienten. Dabei sind die rasante technische Weiterentwicklung der MRC und die Potenzierung der Computerleistung in den letzten 5 Jahren zu berücksichtigen. So wurden 71,4% (n=40) aller MRC-Untersuchungen dieser Studie im Zeitraum von 2000 bis 2005 durchgeführt. Gleichwohl der abdominelle Ultraschall im Vergleich zu MRT/MRC weit weniger sensitiv ist, konnte durch Kombination beider Methoden eine Sensitivität von 100% erreicht werden [39, 80, 81, 123, 131]. Bezüglich der Diagnose des perihilären Gallengangskarzinoms erwies sich über den gesamten Beobachtungszeitraum von 10 Jahren das kontrastmittelverstärkte CT in Relation zum MRT als etwas weniger sensitiv. Von 98 durchgeführten Spiral-CT gelang bei 82 Patienten (83,6%) der Nachweis eines cholangiozellulären Karzinoms. In Studien wird dem kontrastmittelverstärkten Spiral-CT eine Sensitivität zwischen 63–90% bescheinigt [25, 121]. Damit bleibt es in der Detektion eines CC hinter dem hochsensitiven MRC mit hoher räumlicher Auflösung zurück [23].

Aus diagnostischen aber auch aus therapeutischen Gründen kann anschließend eine endoskopisch retrograde Gallengangsdarstellung durchgeführt werden. Diese Methode bietet neben der hohen Aussagekraft über pathologisch-anatomische Verhältnisse auch die Möglichkeit von Biopsien, Bürstenzytologien oder eines endoluminalen Ultraschalls. Häufig gelingt die definitive Sicherung der Diagnose erst durch endoskopische Prozeduren [15, 123]. Im untersuchten Patientenkollektiv zeigte die ERC in 98,5% der Fälle Kriterien der malignen Gallengangsobstruktion. Sie ist damit der Computertomographie (83,6%) und der Sonographie (66%) überlegen [60]. Im Vergleich zur ERC liefern MRT/MRC als nicht invasive Verfahren ähnliche Ergebnisse. So konnte bei 98,2% der untersuchten Patienten eine verlässliche Diagnose gestellt werden. In einer Untersuchung an 40 Patienten wiesen

Yeh et al. die Zuverlässigkeit beider Methoden nach [131]. In 100% der Fälle gelang die Identifikation der malignen Obstruktion. Einschränkend muss für die eigene Studie erwähnt werden, dass in den zwei Fällen aufgrund der Pathomorphologie kein endoskopischer Zugang gelang.

Neben der Darstellung der Gallengangsmorphologie ist die Kombination von Zytologie- und Histologiegewinnung von entscheidender diagnostischer Bedeutung. Um eine zytologische oder histologische Sicherung herbeizuführen, bietet sowohl der endoskopisch transpapilläre als auch der perkutan transhepatische Zugang eine Option [127]. Die Sensitivität der Bürstenzytologie und Zangenbiopsie wird von *Khan et al.* mit nur 40–70% angegeben [60]. Ähnliche Ergebnisse (Sensitivität 62,5%, Spezifität 100%) erreichen auch *Furmanczyk et al.* in ihrer Arbeit an PSC-Patienten mit CC [40]. *Zidi et al.* erzielten bei 45% der Cholangiokarzinome eine positive Histologie [133]. Am eigenen Patientenkollektiv konnten diese Angaben mit ca. 69% positiver Zytologiebefunde bestätigt werden. Die invasive perkutan transhepatische Cholangiographie kam bei 35/131 Patienten zur Anwendung.

4.5 Therapie und Überlebensraten bei perihilärem Cholangiokarzinom

4.5.1 Überlebenszeit

Ähnlich dem Gallenblasenkarzinom gelangen auch die Patienten mit einem Gallengangskarzinom in der Regel im fortgeschrittenen Tumorstadium (UICC-Stadium III oder VI) zur Diagnose [112, 118]. Ursächlich scheint das Fehlen eindeutiger Frühsymptome zu sein. Das Auftreten eines Ikterus ist als ein Spätsymptom zu werten. Folglich sind bei Diagnosestellung nur 15–30% der Gallenwegskarzinome operabel [2, 11, 85].

Die überwiegende Zahl der Patienten mit nicht resezierbaren Cholangiokarzinomen verstirbt innerhalb von 6 Monaten nach Diagnosestellung [2, 19, 21, 70, 91]. Diese Aussage wird auch in der vorliegenden Studie mit einer medianen Überlebenszeit von nur 5,3 Monaten bestätigt. In der gesonderten Betrachtung von männlichen und weiblichen Patienten mit cholangiozellulären Karzinomen ergibt sich eine mediane ÜLZ von 161 Tagen bei den Männern und von 150 Tagen bei den Frauen.

4.5.2 Biliäre Drainage

Sind die perihilären CC wegen der ausgedehnten Tumorexpansion oder wegen eines multimorbiden Allgemeinzustandes der betroffenen Patienten inoperabel, wird die endoskopische Drainage der Gallenwege als die wichtigste palliative Maßnahme bei Karzinomen mit Gallenwegsobstruktion angesehen [16, 55, 107]. So wurden auch am Universitätsklinikum Halle-Wittenberg ca. 90% der Patienten mit einem inoperablen perihilären CC zunächst erfolgreich durch eine Stentimplantation behandelt. Jedoch wird die Drainage häufig nach einiger Zeit insuffizient. Die Dysfunktion ist auf eine bakterielle

Besiedlung, Sludge, Tumorokklusion oder Dislokation des Stents zurückzuführen. Eine additive Antibiotikaprophylaxe sowie die kontinuierliche Gabe von Ursodesoxycholsäure kann rezidivierende Stentokklusionen nicht verhindern [42, 48]. Metallstents haben im Vergleich zu Kunststoffstents eine höhere Offenheitsrate von 4 bis 6 Monaten und folglich eine niedrigere Reinterventionsrate [66, 79, 100, 106]. Hingegen finden sich beim direkten Vergleich beider Methoden keine Unterschiede hinsichtlich des komplikationsfreien Überlebens [57, 107]. Metall- und Kunststoffstents führten in jeweils ca. 41% der Fälle im Median nach 48 bzw. 35 Tagen zu notwendigen Reinterventionen infolge einer Cholangitis, Okklusion und Dislokation. Damit wird die relativ höhere Offenheitsrate der Metallstents gegenüber der Plastikendoprothese bestätigt, die Reinterventionsraten stehen jedoch den in der Literatur angegebenen notwendigen Stentwechseln nach 3 bis 6 Monaten diskrepant gegenüber. In Studien werden Stentokklusionen von 7–42% angeführt [74, 84]. Die Differenz der medianen ÜLZ von 5,3 Monaten für einen Kunststoffstent zu 3,9 Monaten für Patienten mit einer Metallstentimplantation weicht von der Meinung anderer Autoren ab [55, 71]. So wird gegenwärtig für Patienten mit einer Lebenserwartung über 6 Monaten die Implantation eines Metallstents, wegen der in der Regel längeren Passagefähigkeit empfohlen, während der routinemäßige Wechsel eines Kunststoffstents für Patienten mit schlechterer Prognose vorbehalten bleibt [27, 37, 66, 99, 125].

4.5.3 Zytostatischer Therapieansatz

Es gibt bisher keine standardisierte Empfehlung zu einer neoadjuvanten oder adjuvanten Chemotherapie beim cholangiozellulären Karzinom. Die Karzinome der Gallengänge gehören wie die Gallenblasenkarzinome zu den mäßig chemotherapie-sensitiven Tumoren. In früheren Studien lagen die Ansprechraten selten über 20%. Wegen der späten Diagnosestellung und des konsekutiven Versagens kurativer Therapieansätze erlangt die palliative Chemotherapie einen besonderen Stellenwert. Bislang konnten jedoch nur *Glimelius et al.* in einer prospektiv randomisierten Studie mit 5FU und Leucovorin zeigen, dass durch eine palliative Chemotherapie sowohl die Überlebenszeit als auch die Lebensqualität verbessert werden kann [43]. Ebenfalls sehr gute Ergebnisse erreichten *Kubicka et al.* mit einer Monochemotherapie mit Gemcitabine. Bei einer ähnlich guten Verträglichkeit wie 5FU konnten hier Ansprechraten von 30% belegt werden [68]. Eine weitere Steigerung der Ansprechraten erhofft man sich in der Kombination unterschiedlich wirksamer Substanzen, so z.B. durch eine Kombinationschemotherapie aus Antimetabolit und Platinderivat. Dadurch können Ansprechraten zwischen 20% und 40% erreicht werden. In der Literatur variieren die medianen Überlebenszeiten zwischen 6,5 und 15,4 Monaten (**Tab. 26**). Auch die untersuchte Patientengruppe präsentiert eine deutliche Verlängerung des Überlebens durch eine systemische Chemotherapie. Unter Berücksichtigung der kleinen

Fallzahlen und der möglichen Verzerrungen, die dem Studiendesign unterliegen, ergeben sich für das untersuchte Patientenkollektiv signifikante Unterschiede hinsichtlich der Überlebenszeit. So lebten chemotherapierte Patienten durchschnittlich 9,6 Monate länger ($p=0,0061$) gegenüber Patienten ohne chemotherapeutischen Therapieansatz. Die mediane Überlebenszeit betrug mittels Chemotherapie nahezu 13 Monate (12,95 Monate). Voraussetzung für eine palliative Chemotherapie sollte ein noch nicht multimorbider Allgemeinzustand sein. Die Daten verschiedener Studien haben gezeigt, dass eine Monotherapie mit Gemcitabine oder Gemcitabine kombiniert mit Cisplatin oder Oxaliplatin ein aktives und gut toleriertes Behandlungsregime darstellen [34, 120].

Tab. 26: Verschiedene Chemotherapie-Protokolle mit Ansprechraten und Überlebenszeiten

Autor	Jahr	Anzahl (n)	Therapie	Ansprech- raten (%)	Überleben (Monate)
<i>Takada et al. [115]</i>	1994	18	5FU	0	NR
<i>Ellis et al. [34]</i>	1995	20	5FU/EPR/CP	40	11
<i>Patt et al. [96]</i>	1996	32	5FU/INF α	34	12
<i>Glimelius et al. [43]</i>	1996	37	5FU/LV	11	6,5
<i>Ducreux et al. [32]</i>	1998	25	5FU/CP	24	10
<i>Kubicka et al. [68]</i>	2001	23	GEM	30	NR
<i>Gebbia et al. [41]</i>	2001	22	GEM/5FU/FS	36	11
<i>Kuhn et al. [69]</i>	2002	43	GEM/DOCE	9	11
<i>Taieb et al. [114]</i>	2002	29	5FU/LV/CP	34	9,5
<i>Kim et al. [62]</i>	2003	42	CAPE/CP	21	9,1
<i>Knox et al. [65]</i>	2003	17	GEM/CAPE	33	NR
<i>Andre et al. [3]</i>	2004	33	GEM/OX	36	15,4
<i>Thongprasert [120]</i>	2005	40	GEM/CP	27,5	9
<i>Kim et al. [61]</i>	2006	29	GEM/CP	34,5	11
<i>Park et al. [94]</i>	2006	43	EPR/CP/CAPE	40	8
<i>Charoentum et al. [21]</i>	2007	42	GEM/CP	22	10,8

4.5.4 Photodynamische Therapie (PDT)

Eine relativ neue palliative Therapieoption für maligne Gallengangsstenosen wird in der photodynamischen Therapie (PDT) gesehen. Nach der selektiven Anreicherung eines

intravenös applizierten Photosensitizer im Tumorgewebe erfolgt eine Photoaktivierung durch eine via ERC oder PTC platzierte Sonde. Die Aktivierung des Photosensibilisators mittels nichtthermischen Lichtes führt zur selektiven Zerstörung von Tumorgewebe [8]. Die tumorizide Eindringtiefe des Laserlichtes bleibt auf maximal 4mm begrenzt [129]. Für die Anwendung dieser Methode sind Lokalisation und Ausdehnung der Stenose sowie ein schlechter Allgemeinzustand des Patienten limitierend. Dieses Behandlungsverfahren wird seit 2005 in der Klinik für Innere Medizin der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg angewandt. Bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes am 01.07.2005 erhielten zwei Patienten mit einem perihilären Cholangiokarzinom vom Bismuth-Typ IV und im Stadium UICC IV neben einer palliativen Drainage eine PDT. Am Stichtag befanden sich beide in einem guten Allgemeinzustand ohne wesentliche Einschränkungen der Lebensqualität. *Ortner et al.* belegten 2003 an kleinen Patientengruppen (n=20, n=19), dass eine PDT zusätzlich zu einer palliativen Stenttherapie die Überlebenszeit, die Lebensqualität und die Offenheitsraten der Stents signifikant verbessert [93]. Eine Progression der Erkrankung kann mit dieser Methode nicht verhindert werden [129]. Ebenfalls eine deutliche Steigerung der medianen ÜLZ durch PDT zeigen *Zoepf et al.* [134]. Die mediane ÜLZ lag nach Randomisierung für die PDT Gruppe (n=16) bei 21 Monaten vs. 7 Monaten in der Kontrollgruppe (n=16). Ähnliche Schlussfolgerungen zogen auch andere Autoren [33, 55, 92, 104, 130, 134]. Die langfristige Wirksamkeit der Methode muss jedoch in weiteren Studien belegt werden.

4.5.5 Chirurgische Intervention

Die einzig kurative Therapieoption mit Chancen auf ein längerfristiges Überleben bleibt nach wie vor die radikale chirurgische Resektion [66, 89]. Meist wird diese Form der Therapie durch eine späte Diagnosestellung und in der Folge durch eine ausgedehnte Tumorausbreitung und Tumordinfiltration in nächstgelegene Gefäß- und Organstrukturen verhindert. [45, 56, 89]. In der vorliegenden Studie fand sich bei 72,5% (95/131) bereits eine Tumorausdehnung vom Bismuth Typ III oder IV. *Zhang et al.* zeigten mit 70,2% (139/198) ein nahezu identisches Verhältnis auf [132]. Mehr als die Hälfte aller 131 Patienten mit einem perihilären Cholangiokarzinom wiesen bei der stationären Aufnahme eine Fernmetastasierung auf. Enttäuschend waren folglich die Zahlen von tatsächlich vollständigen chirurgischen Resektionen (4/131). Reduziert man die vorgenommenen chirurgischen Eingriffe um die Anzahl der explorativen Laparotomien, so wird eine Resektionsrate von 16% (21/131) erreicht. Eine R0-Resektion, bezogen auf die Resektionsraten, konnte in 19% (4/21) der Fälle vorgenommen werden. Die Angaben zu Resektionsquoten in der Literatur variieren erheblich. So werden Resektionsraten zwischen 19% und 45% genannt [11, 56, 86, 89, 97, 126, 130]. Die in der untersuchten

Patientengruppe verlängerte mediane Überlebenszeit durch eine operative Vorgehensweise von 5,3 auf 9,3 Monate blieb wegen der geringen Anzahl vollständiger R0-Resektionen hinter den Erwartungen zurück. Bei der Analyse der Studienergebnisse darf wiederum die fehlende Randomisierung sowie der Selektions-Bias nicht vernachlässigt werden.

4.5.6 Kritische Betrachtung der Therapiestrategien

Die rechtzeitige Diagnostik und Therapie des perihilären Cholangiokarzinoms stellt weiterhin eine Herausforderung für die internistische und chirurgische Medizin dar.

Ein kurativer Ansatz mit vollständiger Tumoresektion im Gesunden gelingt selten. Nur 15-30% der Cholangiokarzinome sind bei Diagnosestellung operabel [107]. Auch in der vorliegenden Studie liegt die Resektionsrate bei nur 16%. Im analysierten Kollektiv wiesen mehr als zwei Drittel aller Patienten einen perihilären Gallengangstumor im fortgeschrittenen Stadium auf. Diese Patienten waren neben Patienten mit multimorbidem Allgemeinzustand oder ausgeprägter Tumorkachexie einem kurativen Therapieansatz nicht zugänglich.

In Relation steigert allein eine sichere R0-Resektion die 5-Jahresüberlebensrate auf ca. 30% [97, 130]. In dieser Situation erlangen palliative Therapieansätze eine wesentliche Bedeutung [26]. Im Vordergrund steht hier die suffiziente palliative Drainage. Therapeutisch kommen primär die endoskopische transpapilläre und die perkutan transhepatische Drainage in Frage [15, 37, 55, 130]. Die Erfolgsquoten lagen beim untersuchten Patientenkollektiv für beide Methoden bei über 90%. Bei der Implantation eines biliären Stents stellte der endoskopische Weg die Standardmethode dar. Die Cholestase wurde mittels endoskopischer Gallengangsdrainage effektiver gesenkt als durch eine perkutan transhepatische Drainage. Diese Situation war durch die besonderen pathomorphologischen Verhältnisse bei der perkutanen Vorgehensweise begründet [113]. Basierend auf einer symptomorientierten supportiven Therapie kann bei lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Karzinomen eine systemische Chemotherapie durchgeführt werden. Mittels palliativer Chemotherapie konnte bei der nicht randomisierten Patientengruppe mit perihilären Cholangiokarzinomen an der Inneren Klinik I der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg die Verlängerung der medianen Überlebenszeit von 3,4 Monate ohne auf 12,9 Monate mit Chemotherapie dargestellt werden. Die unterschiedlichen Eigenschaften und die Komorbidität der Patienten blieben dabei unberücksichtigt. In Hinblick auf Lebensdauer und Qualität des Überlebens wird in Zukunft die Weiterentwicklung der Photodynamischen Therapie in Kombination mit biliärer Drainage und Chemotherapie zunehmende Bedeutung in der palliativen Medizin erlangen [93, 130]. Die zwei, in unserer Studie erfassten Patienten, tolerierten die Aktivierung des Photosensibilisators komplikationslos. Langzeitstudien werden den Nutzen der Therapie in der palliativen und möglicherweise in der neoadjuvanten Behandlung zeigen müssen.

5 Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurden anhand einer retrospektiven Datenanalyse der klinische Verlauf und das Überleben von Patienten mit einem hilusnahen Karzinom der extrahepatischen Gallengänge, dem Klatskin-Tumor, ausgewertet. Dazu wurden die biographischen und klinischen Daten sowie die Behandlungs- und Verlaufsdaten von 131 Patienten in einem Beobachtungszeitraum von 10 Jahren erfasst und aufgearbeitet. Neben den epidemiologischen Basisinformationen bildeten Aussagen über mögliche Prädispositionen und die Prädiktion von Krankheitsmerkmalen einen Schwerpunkt. Weiterhin interessierten die Aussagekraft diagnostischer Prozeduren und der Einfluss der zum Teil multimodalen Therapieansätze auf die Überlebenszeit der Patienten.

Zwischen dem 01.01.1995 und dem 01.07.2005 wurde bei 131 Patienten ein perihiläres Cholangiokarzinom diagnostiziert. Der Altersmedian aller lag bei 70,5 Jahren. Mit einem Verhältnis von 1:1,18 war das weibliche Geschlecht etwas häufiger betroffen. Zum Zeitpunkt der Diagnose überwog die Tumorausdehnung vom Bismuth-Typ IV mit 60,3% (79/131). Mehr als die Hälfte (53,4%) der Patienten wiesen bereits eine regionäre und/oder eine Fernmetastasierung auf. Das Leitsymptom war ein meist schmerzfreier Ikterus bei 112/131 (85,5%), der im Median nach 7 Tagen (0d bis 34d) zur stationären Aufnahme führte. Dabei bestand kein Zusammenhang zwischen der Ikterusmanifestation und der Ausdehnung des Tumors entsprechend der Bismuth-Klassifikation. Patienten, die im Tumorstadium I nach UICC diagnostiziert wurden, überlebten im Median mit 9,47 Monaten deutlich länger gegenüber Patienten im Stadium 3 und 4 nach UICC (4,08 Monate). Neben der PSC scheinen ein Gallensteinleiden und folglich rezidivierende bakterielle Infektionen der Gallenwege mit einem erhöhten Risiko für cholangiozelluläre Karzinome assoziiert zu sein.

In der Labordiagnostik war die Relation zwischen der Serumkonzentration des Tumormarkers CA 19-9 und der einer verkürzten ÜLZ signifikant ($p < 0,0001$). Die Höhe der Konzentration des CA 19-9 scheint mehr mit einer Verkürzung der Überlebenszeit zu korrelieren als die Serumkonzentration des CEA. Für die initiale Labordiagnostik erwies sich die Serumbilirubinkonzentration als ein signifikanter prognostischer Parameter für die Überlebenszeit von Patienten ($p < 0,032$). In der Beurteilung von perihilären Karzinomen erwiesen sich ERC und MRT/MRC als besonders sensitiv ($> 98\%$). Ähnlich gute Ergebnisse lieferte bei deutlich geringerer Fallzahl die Endosonographie.

Die ERC stellte wie in der Primärdiagnostik der Klatskin-Tumore auch die wichtigste Maßnahme in der supportiven Therapie dieser Tumore dar. So konnten insgesamt 118/131 (90,1%) der Patienten erfolgreich mit einer Drainage versorgt werden, wobei in 35 Fällen (29,7%) aufgrund der pathomorphologischen Verhältnisse und/oder ein perkutan transhepatisches Vorgehen notwendig war. In den meisten Fällen ($n=90$) wurde die Drainage

über einen Kunststoffstent realisiert. Dem gegenüber standen 16 Metallstent Implantationen und 12 Yamakawa Ableitungen. Dabei konnte der Bilirubinspiegel, als Zeichen der suffizienten Drainage, bei Anlage eines Kunststoffstents 24h und 72h nach Intervention im Vergleich zum Metallstent deutlicher gesenkt werden. Interessant war, dass die Cholangitisraten bei allen Drainageverfahren bei ca. 40% lagen. Ein chemotherapeutischer Therapieansatz wurde insgesamt bei 20 Patienten vorgenommen, davon 8 adjuvant und 12 palliativ. Bei den 12 Patienten mit irresektablen perihilären Cholangiokarzinomen zeigte sich eine signifikant ($p < 0,0061$) längere mediane ÜLZ von annähernd 12,95 Monaten im Vergleich zu 3,39 Monaten ohne Chemotherapie. Besonders interessant scheint eine 5FU basierte Triple-Kombination zu sein, da 5 Patienten länger als 12 Monate überlebten. Eine photodynamische Therapie wurde als palliative Therapieoption bei nur zwei Patienten mit Bismuth-Typ IV Tumoren angewandt. Als einzige kurative Option kam die chirurgische Resektion in Betracht. Der Versuch einer vollständigen Tumorextirpation gelang nur in 3% (4/131) der Fälle bezogen auf das gesamte Patientenkollektiv. Bei 17 Patienten konnte eine palliative Resektion (R1 n=10, R2 n=7) vorgenommen werden. Im Vergleich war die mediane ÜLZ von 5,3 Monaten beim gesamten Patientenkollektiv auf 9,3 Monate nach chirurgischer Intervention gesteigert worden.

Gleichwohl der eingeschränkten Vergleichbarkeit der verschiedenen Patientenkollektive und der therapeutischen Prozeduren scheinen vor allem das Tumorstadium bei Diagnosestellung und die Art der Therapie eine wesentliche Rolle im Hinblick auf die Überlebenszeit und den Erhalt der Lebensqualität zu spielen. Das Vorliegen einer Cholelithiasis stellt wahrscheinlich neben chronischen Infektionen und Entzündungen eine Prädisposition für die Entstehung von cholangiozellulären Karzinomen dar. Patienten mit einem neu aufgetretenen Ikterus ohne erhebliche Minderung des Befindens sollten umgehend einer weiterführenden Diagnostik zugeführt werden. Wegen der meist infausten Prognose von Klatskin-Tumoren erlangt die Palliation besonderen Stellenwert. Basierend auf einer effektiven biliären Drainage scheinen Chemotherapie und PDT einen besonders positiven Einfluss auf die Länge und die Qualität des Überlebens zu haben.

6 Literaturverzeichnis

- [1] **Altae MY**, Johnson PJ, Farrant JM, Williams R: Etiologic and clinical characteristics of peripheral and hilar cholangiocarcinoma. *Cancer* 68 (1991) 2051-2055
- [2] **Anderson CD**, Pinson CW, Berlin J, Char RS: Diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma. *Oncologist* 9 (2004) 43-57
- [3] **André T**, Tournigand C, Rosmorduc O, Provent S, Maindrault-Goebel F, Avenin D, Selle F, Paye F, Hannoun L, Houry S, Gayet B, Lotz JP, deGramont A, Louvet C: Gemcitabine combined with oxaliplatin (GEMOX) in advanced biliary tract adenocarcinoma: A GERCOR study. *Ann Oncol* 15 (2004) 1339-1343
- [4] **Anthony PP**, Bannasch P: Tumours and tumour-like lesions of the liver and biliary tract. In: MacSween RNM, Anthony PP, Scheuer PJ (eds): *Pathology of the liver*, 3rd edn. Churchill Livingstone, 1994, S. 635-711
- [5] **Bach AM**, Loring LA, Hann LE, Illescas FF, Fong Y, Blumgart LH: Gallbladder cancer: Can ultrasonography evaluate extent of disease? *J Ultrasound Med* 17 (1998) 303-309
- [6] **Belghiti J**, Hiramatsu K, Benoist S, Massault PP, Sauvanet A, Farges O: Seven hundred forty-seven hepatectomies in the 1990s: an update to evaluate the actual risk of liver resection. *J Am Coll Surg* 191 (2000) 38-46
- [7] **Benson AB**, Ben-Josef E, Bloomston M, Botha JF, Clary BM, Curley SA, D'Angelica MI, Davila R, Earle CC, Ensminger WD, Garrett C, Gibbs JF, Laheru D, Mulvihill SJ, Posey JA, Salem R, Sigurdson ER, Sinanan M, Vauthey JN, Venook AP, Yeung RSW, Wagman LD: National Comprehensive Cancer Network. Clinical practice guidelines in Oncology. Hepatobiliary Cancers, version 2.2008
- [8] **Berr F**, Wiedmann M, Tannapfel A, Halm U, Kohlhaw KR, Schmidt F, Wittekind C, Hauss J, Mössner J: Photodynamic therapy for advanced bile duct cancer: evidence for improved palliation and extended survival. *Hepatology* 31 (2000) 291-298
- [9] **Birth M**, Markert U, Bruch H-P: Risiko der laparoskopischen Cholezystektomie. *Viszeralchirurgie* 38 (2003) 60-63
- [10] **Bismuth H**, Corlette MB: Intrahepatic cholangioenteric anastomosis in carcinoma of the hilus of the liver. *Surg Gynecol Obstet* 140 (1975) 170-178
- [11] **Bismuth H**, Nakache R, Diamond T: Management strategies in resection for hilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg* 215 (1992) 31-38
- [12] **Bloom CM**, Langer B, Wilson SR: Role of US in the detection, characterization, and staging of cholangiocarcinoma. *Radiographics*. 19 (1999) 1199-1218

- [13] **Bowling TE**, Galbraith SM, Hatfield AR, Solano J, Spittle MF: A retrospective comparison of endoscopic stenting alone with stenting and radiotherapy in non-resectable cholangiocarcinoma. *Gut* 39 (1996) 852-855
- [14] **Broomé U**, Olsson R, Löf L, Bodemar G, Hultcrantz R, Danielsson A, Prytz H, Sandberg-Gertzén H, Wallerstedt S, Lindberg G: Natural history and prognostic factors in 305 Swedish patients with primary sclerosing cholangitis. *Gut* 38 (1996) 610-615
- [15] **Brugge WR**: Endoscopic techniques to diagnose and manage biliary tumors. *J Clin Oncol* 23 (2005) 4561-4565
- [16] **Burke EC**, Jarnagin WR, Hochwald SN, Pisters PW, Fong Y, Blumgart LH: Hilar cholangiocarcinoma: Patterns of spread, the importance of hepatic resection for curative operation, and a presurgical clinical staging system. *Ann Surg* 228 (1998) 385-394
- [17] **Campbell WL**, Peterson MS, Federle MP, Siqueira ES, Slivka A, Grazioli L, Ichikawa T, Oliver JH, Kim T, Li W: Using CT and cholangiography to diagnose biliary tract carcinoma complicating primary sclerosing cholangitis. *AJR Am J Roentgenol* 177 (2001) 1095-1100
- [18] **Cannon ME**, Carpenter SL, Elta GH, Nostrant TT, Kochman ML, Ginsberg GG, Stotland B, Rosato EF, Morris JB, Eckhauser F, Scheiman JM: EUS compared with CT, magnetic resonance imaging, and angiography and the influence of biliary stenting on staging accuracy of ampullary neoplasms. *Gastrointest Endosc* 50 (1999) 27-33
- [19] **Carriaga MT**, Henson DE: Liver, gallbladder, extrahepatic bile ducts, and pancreas. *Cancer* 75 (1995) 171-190
- [20] **Chapman RW**: Risk factors for biliary tract carcinogenesis. *Ann Oncol* 10 (1999) 308-311
- [21] **Charoentum C**, Thongprasert S, Chewaskulyong B, Munprakan S: Experience with gemcitabine and cisplatin in the therapy of inoperable and metastatic cholangiocarcinoma. *World J Gastroenterol* 13(20) (2007) 2852-2854
- [22] **Chen CY**, Shiesh SC, Tsao HC, Lin XZ: The assessment of biliary CA 125, CA 19-9 and CEA in diagnosing cholangiocarcinoma - the influence of sampling time and hepatolithiasis. *Hepatogastroenterology* 49 (2002) 616-620
- [23] **Cho ES**, Park MS, Yu JS, Kim MJ, Kim KW: Biliary ductal involvement of hilar cholangiocarcinoma: multidetector computed tomography versus magnetic resonance cholangiography. *J Comput Assist Tomogr.* 31(1) (2007) 72-8.
- [24] **Cooper WA**: Carcinoma of the ampulla of vater. *Ann Surg* 106 (1937) 1009-1034

- [25] **Curley SA**: Diagnosis and management of biliary tract cancer. In: Kufe DW, Pollock RE, Bast RC (Eds): A Companion to Holland-Frei Manual of Cancer Medicine. BC Decker Inc, 2003, S. 1422-1430
- [26] **Daines WP**, Rajagopalan V, Grossbard ML, Kozuch P: Gallbladder and biliary tract carcinoma : A comprehensive update, Part 2. *Oncology* 18 (2004) 1049-1059
- [27] **Daivids PH**, Groen AK, Rauws EA, Tytgat GN, Huibregtse K: Randomised trial of self-expanding metal stents versus polyethylene stents for distal malignant biliary obstruction. *Lancet* 340 (1992) 1488-1492
- [28] **De Groen PC**, Gores GJ, LaRusso NF, Gunderson LL, Nagomey DM: Biliary tract cancers. *N Engl J Med* 341 (1999) 1368-1378
- [29] **De Vreede I**, Steers JL, Burch PA, Rosen CB, Gunderson LL, Haddock MG, Burgart L, Gores GJ: Prolonged disease-free survival after orthotopic liver transplantation plus adjuvant chemoradiation for cholangiocarcinoma. *Liver Transpl* 6 (2000) 309-316
- [30] **Dingle BH**, Rumble RB, Brouwers MC: The role of gemcitabine in the treatment of cholangiocarcinoma and gallbladder cancer: a systemic review. *Can J Gastroenterol* 19 (2005) 711-716
- [31] **Doctor N**, Dick R, Rai R, Dafnios N, Salamat A, Whiteway H, Dooley J, Davidson BR: Results of percutaneous plastic stents for malignant distal biliary obstruction following failed endoscopic stent insertion and comparison with current literature on expandable metallic stents. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 11 (1999) 775-780
- [32] **Ducreux M**, Rougier P, Fandi A, Clavero-Fabri MC, Villing AL, Fassone F, Fandi L, Zarba J, Armand JP: Effective treatment of advanced biliary tract carcinoma using 5-FU continuous infusion with cisplatin. *Ann Oncol* 9 (1998) 653-656
- [33] **Dumoulin FL**, Gerhardt T, Fuchs S, Scheurlen C, Neubrand M, Layer G, Sauerbruch T: Phase II study of photodynamic therapy and metal stent as palliative treatment for nonresectable hilar cholangiocarcinoma. *Gastrointest Endosc* 57 (2003) 860-867
- [34] **Ellis PA**, Norman A, Hill A, O'Brien ME, Nicolson M, Hickish T, Cunningham D: Epirubicin, cisplatin and infusional 5-fluorouracil (5-FU) (ECF) in hepatobiliary tumours. *Eur J Cancer* 31 (1995) 1594-1598
- [35] **Eschermann DJ**, Shapiro MJ, Bonn J, Sullivan KL, Alden ME, Hovsepian DM, Gardiner GA: Malignant biliary duct obstruction: Long-term experience with Gianturco stents and combined-modality radiation therapy. *Radiology* 200 (1996) 717-724
- [36] **Foley WD**, Quiroz FA: The role of sonography in imaging of the biliary tract. *Ultrasound Q* 23 (2007) 123-135
- [37] **Fuchs M**, Schepp W: Is there a nonsurgical approach to cholangiocellular carcinomas? *Chirurg* 77(4) (2006) 341-351

- [38] **Fujita N**, Noda Y, Kobayashi G, Kimura K, Yago A: Staging of bile duct carcinoma by EUS and IDUS. *Endoscopy* 30 (1998) 132-134
- [39] **Fulcher AS**, Turner MA: MR cholangiopancreatography. *Radiol Clin North Am* 40 (2002) 1363-1376
- [40] **Furmanczyk PS**, Grieco VS, Agoff SN: Biliary brush cytology and the detection of cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis. *Am J Clin Pathol* 124 (2005) 355-360
- [41] **Gebbia V**, Giuliani F, Maiello E, Colucci G, Verderame F, Borsellino N, Mauceri G, Caruso M, Tirrito ML, Valdesi M: Treatment of inoperable and/or metastatic biliary tree carcinomas with single-agent gemcitabine or in combination with levofolinic acid and infusional fluorouracil: results of a multicenter phase II study. *J Clin Oncol* 19 (2001) 4089-4091
- [42] **Ghosh S**, Palmer KR: Prevention of biliary stent occlusion using cyclical antibiotics and ursodeoxycholic acid. *Gut* 35 (1994) 1757-1759
- [43] **Glimelius B**, Hoffmann K, Sjöden PO, Jacobsson G, Sellström H, Enander LK, Linné T, Svensson C: Chemotherapy improves survival and quality of life in advanced pancreatic and biliary cancer. *Ann Oncol* 7 (1996) 593-600
- [44] **Gonzalez GD**, Gouma DJ, Rauws EA, van Gulik TM, Bosma A, Koedooder C: Role of radiotherapy, in particular intraluminal brachytherapy, in the treatment of proximal bile duct carcinoma. *Ann Oncol* 10 (suppl 4) (1999) 215-220
- [45] **Gores GJ**: Cholangiocarcinoma: Current concepts and insights. *Hepatology* 37 (2003) 961-969
- [46] **Gores GJ**: A spotlight on cholangiocarcinoma. *Gastroenterology* 125 (2003) 1536-1538
- [47] **Guibaud L**, Bret PM, Reinhold C, Atri M, Barkun AN: Bile duct obstruction and choledocholithiasis : Diagnosis with MR cholangiography. *Radiology* 197 (1995) 109-115
- [48] **Halm U**, Schiefke, Fleig WE, Mössner J, Keim V: Ofloxacin and ursodeoxycholic acid versus ursodeoxycholic acid alone to prevent occlusion of biliary stents: a prospective, randomized trial. *Endoscopy* 33 (2001) 491-494
- [49] **Hamilton SR**, Aaltonen LA (eds): WHO classification of tumors, pathology and genetics. Tumors of the digestive system. IARC Press, Lyon, 2000, S. 173-180
- [50] **Hann LE**, Greatrex KV, Bach AM, Fong Y, Blumgart LH: Cholangiocarcinoma at the hepatic hilus: Sonographic findings. *AJR Am J Roentgenol* 168 (1997) 985-989
- [51] **Hann LE**, Schwartz LH, Panicek DM, Bach AM, Fong Y, Blumgart LH: Tumor involvement in hepatic veins: Comparison of MR imaging and US for preoperative assessment. *Radiology* 206 (1998) 651-656

- [52] **Heimbach JK**, Gores GJ, Haddock MG, Alberts SR, Nyberg SL, Ishitani MB, Rosen CB: Liver transplantation for unresectable perihilar cholangiocarcinoma. *Semin Liver Dis* 24 (2004) 201-207
- [53] **Heimbach JK**, Haddock MG, Alberts SR, Nyberg SL, Ishitani MB, Rosen CB: Transplantation for hilar cholangiocarcinoma. *Liver Transpl* 10 (2004) 65-68
- [54] **Hultcrantz R**, Olsson R, Danielsson A, Jämerot G, Lööf L, Ryden BO, Wahren B, Broomé U: A 3-year prospective study on serum tumor markers used for detecting cholangiocarcinoma in patients with primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 30 (1999) 669-673
- [55] **Jakobs R**, Weickert U, Hartmann D, Riemann JF: Interventional endoscopy for benign and malignant bile duct strictures. *Z Gastroenterol* 43 (3) (2005) 295-303
- [56] **Jarnagin WR**, Fong Y, DeMatteo RP, Gronen M, Burke EC, Bodniewicz BSJ, Youssef BAM, Klimstra D, Blumgart LH: Staging, resectability, and outcome in 225 patients with hilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg* 234 (2001) 507-519
- [57] **Kaassis M**, Boyer J, Dumas R, Ponchon T, Coumaros D, Delcenserie R, Canard JM, Fritsch J, Rey JF, Burtin P: Plastic or metal stents for malignant stricture of the common bile duct? Results of a randomized prospective study. *Gastrointest Endosc* 57 (2003) 178-182
- [58] **Kamada T**, Saitou H, Takamura A, Nojima T, Okushiba SI: The role of radiotherapy in the management of extrahepatic bile duct cancer : An analysis of 145 consecutive patients treated with intraluminal and/or external beam radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 34 (1996) 767-774
- [59] **Keiding S**, Hansen SB, Rasmussen HH, Gee A, Kruse A, Roelsgaard K, Tage-Jensen U, Dahlerup JF: Detection of cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis by positron emission tomography. *Hepatology* 28 (1998) 700-706
- [60] **Khan SA**, Davidson BR, Goldin R, Pereira SP, Rosenberg WM, Taylor-Robinson SD, Thillainayagam AV, Thomas HC, Thursz MR, Wasan H: Guidelines for the diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma: consensus document. *Gut* 51 (2002) 1-9
- [61] **Kim ST**, Park JO, Lee J, Lee KT, Lee JK, Choi SH, Heo JS, Park YS, Kang WK, Park K: A Phase II study of gemcitabine and cisplatin in advanced biliary tract cancer. *Cancer* 106 (6) (2006) 1339-1346
- [62] **Kim TW**, Chang HM, Kang HJ, Lee JR, Ryu MH, Ahn JH, Kim JH, Lee JS, Kang YK: Phase II study of capecitabine plus cisplatin as first-line chemotherapy in advanced biliary cancer. *Ann Oncol* 14 (2003) 1115-1120
- [63] **Klatskin G**: Adenocarcinoma of the hepatic duct at its bifurcation within the porta hepatitis. *Am J Med* 38 (1965) 241-256

- [64] **Kluge R**, Schmidt F, Caca K, Barthel H, Hesse S, Georgi P, Seese A, Huster D, Berr F: Positron emission tomography with [(18)F]fluoro-2-deoxy-D-glucose for diagnosis and staging of bile duct cancer. *Hepatology* 33 (2001) 1029-1035
- [65] **Knox JJ**, Hedley D, Oza A et al.: Phase II trial of gemcitabine plus capecitabine (Gem Cap) in patients with advanced or metastatic adenocarcinoma of the biliary tract. *Proc Am Soc Clin Oncol* 22 (2003) 317 (Abstr 1275)
- [66] **Knyrim K**, Wagner HJ, Pausch J, Vakil N: A prospective, randomized, controlled trial of metal stents for malignant obstruction of the common bile duct. *Endoscopy* 25 (1993) 207-212
- [67] **Kubicka S**: Cholangiozelluläres Karzinom und Gallenblasenkarzinom. *Z Gastroenterol* 42 (2004) 397-402
- [68] **Kubicka S**, Rudolph KL, Tietze MK, Lorenz M, Manns M: Phase II study of systemic gemcitabine chemotherapy for advanced unresectable hepatobiliary carcinomas. *Hepatogastroenterology* 39 (2001) 783-789
- [69] **Kuhn R**, Hribaschek A, Eichelmann K, Rudolph S, Fahlke J, Ridwelski K: Outpatient therapy with gemcitabine and docetaxel for gallbladder, biliary, and cholangiocarcinomas. *Invest New Drugs* 20 (2002) 351-356
- [70] **Lammer J**, Neumayer K: Biliary drainage endoprostheses: Experience with 201 placements. *Radiology* 159 (1986) 625-629
- [71] **Lammer J**, Hausegger KA, Flückiger F, Winkelbauer FW, Wilding R, Klein GE, Thumher SA, Havelec L: Common bile duct obstruction due to malignancy: Treatment with plastic versus metal stents. *Radiology* 201 (1996) 167-172
- [72] **Lammert F**, Busch N, Nguyen HN, Nolte-Ernsting C, Matern S: Diagnostik des hilären Gallenwegkarzinoms (Klatskin-Tumor). *DMW* 123 (1998) 1145-1148
- [73] **Lammert F**, Neubrand MW, Bittner R, Feussner H, Greiner L, Hagenmüller F, Kiehne KH, Ludwig K, Neuhaus H, Paumgartner G, Riemann JF, Sauerbruch T: S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten und der Deutschen Gesellschaft für Viszeralchirurgie zur Diagnostik und Behandlung von Gallensteinen. AWMF-Register. 021/008
- [74] **Lee KH**, Lee DY, Kim KW: Biliary intervention for cholangiocarcinoma. *Abdom Imaging* 29 (2004) 581-589.
- [75] **Lim JH**: Cholangiocarcinoma: Morphologic classification according to growth pattern and imaging findings. *AJR Am J Roentgenol* 181 (2003) 819-827
- [76] **Longmire WP**, McArthur MS, Bastounis EA, Hiatt J: Carcinoma of the extrahepatic biliary tract. *Ann Surg* 178 (1973) 333-345

- [77] **Lopera JE**, Soto JA, Múnera F: Malignant hilar and perihilar biliary obstruction : Use of MR cholangiography to define the extent of biliary ductal involvement and plan percutaneous interventions. *Radiology* 220 (2001) 90-96
- [78] **Magoun JA**, Renshaw K: Malignant neoplasia in the gall-bladder. *Ann Surg* 74 (1921) 700-720
- [79] **Malhi H**, Gores GJ: Review article: the modern diagnosis and therapy of cholangiocarcinoma. *Aliment Pharmacol Ther* 23 (2006) 1287-1296
- [80] **Manfredi R**, Barbaro B, Masselli G, Vecchioli A, Marano P: Magnetic resonance imaging of cholangiocarcinoma. *Semin Liver Dis* 24 (2004) 155-164
- [81] **Manfredi R**, Brizi MG, Masselli G, Vecchioli A, Marano P: Malignant biliary stenosis: MR cholangiography compared with direct cholangiography. *Radiol Med (Torino)* 102 (2001) 48-54
- [82] **Mansfield SD**, Barakat O, Charnley RM, Jaques BC, O`Suilleabhain CB, Atherton PJ, Manas D: Management of hilar cholangiocarcinoma in the North of England: Pathology, treatment, and outcome. *World J Gastroenterol* 11 (2005) 7625-7630
- [83] **McLaughlin CW**: Tumours of the extra-hepatic bile ducts, exclusive of the ampulla of Vater. *Can Med Assoc J* (1933) 255-265
- [84] **Mueller PR**, Ferrucci JT, Teplick SK, vanSonnenberg E, Haskin PH, Butch RJ, Papanicolaou N: Biliary stent endoprosthesis: Analysis of complications in 113 patients. *Radiology* 156 (1985) 637-639
- [85] **Nakeeb A**, Pitt HA, Sohn TA, Coleman J, Abrams RA, Piantadosi S, Hruban RH, Lillemoie KD, Yeo CJ, Cameron JL: Cholangiocarcinoma: A spectrum of intrahepatic, perihilar, and distal tumors. *Ann Surg* 224 (1996) 463-475
- [86] **Nakeeb A**, Tran KQ, Black MJ, Erickson BA, Ritch PS, Quebbeman EJ, Wilson SD, Demeure MJ, Rilling WS, Dua KS, Pitt HA: Improved survival in resected biliary malignancies. *Surgery* 132 (2002) 555-564
- [87] **Nehls O**, Oettle H, Hartmann JT, et al.: A multicenter phase II study of capecitabine plus oxaliplatin (CapOx) in advanced biliary system adenocarcinomas. *ProcASCO* 2004, #4091
- [88] **Neibling HA**, Dockerty MB, Waugh JM: Carcinoma of the extrahepatic bile ducts. *Surg Gynecol Obstet* 89 (1949) 429-438
- [89] **Neuhaus P**, Jonas S, Settmacher U, Thelen A, Benckert C, Lopez-Hänninen E, Hintze RE: Surgical management of proximal bile duct cancer: extended right lobe resection increases resectability and radicality. *Langenbecks Arch Surg* 388 (2003) 194-200

- [90] **Nichols JC**, Gores GJ, LaRusso NF, Wiesner RH, Nagorney DM, Ritts RE: Diagnostic role of serum CA 19-9 for cholangiocarcinoma in patients with primary sclerosing cholangitis. *Mayo Clin Proc* 68 (1993) 874-879
- [91] **Nordback IH**, Pitt HA, Coleman J, Venbrux AC, Dooley WC, Yeu NN, Cameron JL: Unresectable hilar cholangiocarcinoma: percutaneous versus operative palliation. *Surgery* 115 (1994) 597-603
- [92] **Ortner M**: Photodynamic therapy for cholangiocarcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 8 (2001) 137-139
- [93] **Ortner ME**, Caca K, Berr F, Liebetruh J, Mansmann U, Huster D, Voderholzer W, Schachschal G, Mössner J, Lochs H: Successful photodynamic therapy for nonresectable cholangiocarcinoma: A randomized prospective study. *Gastroenterology* 125 (2003) 1355-1365
- [94] **Park SH**, Park YH, Lee JN, Bang SM, Cho EK, Shin DB, Lee JH: Phase II study of epirubicin, cisplatin, and capecitabine for advanced biliary tract adenocarcinoma. *Cancer* 106 (2) (2006) 361-365
- [95] **Patel AH**, Harnois DM, Klee GG, LaRusso NF, Gores GJ: The utility of CA 19-9 in the diagnosis of cholangiocarcinoma in patients without primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol* 95 (2000) 204-207
- [96] **Patt YZ**, Jones DV, Hoque A, Lozano R, Markowitz A, Raijman I, Lynch P, Charnsangavej C: Phase II trial of intravenous fluorouracil and subcutaneous interferon alfa-2b for biliary tract cancer. *J Clin Oncol* 14 (1996) 2311-2315
- [97] **Pichelmayr R**, Weimann A, Klempnauer J, Oldhafer KJ, Maschek H, Tusch G, Ringe B: Surgical treatment in proximal bile duct cancer. A single-center experience. *Ann Surg* 224 (1996) 628-638
- [98] **Pitt HA**, Dooley WC, Yeo CJ, Cameron JL: Malignancies of the biliary tree. *Curr Probl Surg* 32 (1995) 1-90
- [99] **Prat F**, Chapat O, Ducot B, Ponchon T, Pelletier G, Fritsch J, Choury AD, Buffet C: A randomized trial of endoscopic drainage methods for inoperable malignant strictures of the common bile duct. *Gastrintest Endosc* 47 (1998) 1-7
- [100] **Prat F**, Chapat O, Ducot B, Ponchon T, Fritsch J, Choury AD, Pelletier G, Buffet C: Predictive factors for survival of patients with inoperable malignant distal biliary strictures: A practical management guideline. *Gut* 42 (1998) 76-80
- [101] **Ramage JK**, Donaghy A, Farrant JM, Iorns R, Williams R: Serum tumor markers for the diagnosis of cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 108 (1995) 865-869
- [102] **Ransohoff DF**, Gracie WA: Treatment of gallstones. *Ann Intern Med* 119 (1993) 606-619

- [103] **Renshaw K**: Malignant neoplasms of extrahepatic biliary ducts. *Ann Surg* 76 (1922) 205-221
- [104] **Rumalla A**, Baron TH: Evaluation and endoscopic palliation of cholangiocarcinoma. Management of cholangiocarcinoma. *Dig Dis* 17 (1999) 194-200
- [105] **Rumalla A**, Baron TH, Leontovich O, Burgart LJ, Yacavone RF, Therneau TM, deGroen PC, Sebo TJ: Improved diagnostic yield of endoscopic biliary brush cytology by digital image analysis. *Mayo Clin Proc* 76 (2001) 29-33
- [106] **Schiefke I**, Zabel-Langhennig A, Wiedmann M, Huster D, Witzigmann H, Mössner J, Berr F, Caca K: Self-expandable metallic stents for malignant duodenal obstruction caused by biliary tract cancer. *Gastrointest Endosc* 58 (2003) 213-219
- [107] **Schoppmeyer K**, Wiedmann M, Mössner J, Caca K: Konservative und interventionelle endoskopische Therapie des Gallenwegskarzinoms. *Internist* 45 (2004) 49-55
- [108] **Sharp GB**, Cologne JB, Fukuhara T, Itakura H, Yamamoto M, Tokuoka S: Temporal changes in liver cancer incidence rates in japan: Accounting for death certificate inaccuracies and improving diagnostic techniques. *Int J Cancer* 93 (2001) 751-758
- [109] **Shimoda M**, Farmer DG, Colquhoun SD, Rosove M, Ghobrial RM, Yersiz H, Chen P, Busuttil RW: Liver transplantation for cholangiocellular carcinoma: Analysis of the single-center experience and review of the literature. *Liver Transpl* 7 (2001) 1023-1033
- [110] **Silbernagel S**, Despopoulos A: Taschenatlas der Physiologie, 7. Aufl., Thieme, Stuttgart – New York, 2007
- [111] **Smith AC**, Dowsett JF, Russell RC, Hatfield AR, Cotton PB: Randomised trial of endoscopic stenting versus surgical bypass in malignant low bileduct obstruction. *Lancet* 344 (1994) 1655-1660
- [112] **Sobin LH**, Wittekind C: UICC: TNM classification of malignant tumors. 6th edn. Wiley-Liss, New York, 2002, 74-85
- [113] **Speer AG**, Cotton PB, Russell RC, Mason RR, Hatfield AR, Leung JW, MacRae KD, Houghton J, Lennon CA: Randomised trial of endoscopic versus percutaneous stent insertion in malignant obstructive jaundice. *Lancet* 330 (1987) 57-62
- [114] **Taïeb J**, Mitry E, Boige V, Artru P, Ezenfis J, Lecomte T, Clavero-Fabri MC, Vaillant JN, Rougier P, Ducreux M: Optimization of 5-fluorouracil (5-FU)/cisplatin chemotherapy with a new schedule of leucovorin, 5-FU and cisplatin (LV5FU-P regimen) in patients with biliary tract carcinoma. *Ann Oncol* 13 (2002) 1192-1196
- [115] **Takada T**, Kato H, Yasuda H, Nimura Y, Nagakawa T, Nakayama T: Comparison of 5-fluorouracil, doxorubicin and mitomycin C with 5-fluorouracil alone in the treatment of pancreatic-biliary carcinomas. *Oncology* 51 (1994) 396-400

- [116] **Tannapfel A**, Benicke M, Katalinic A, Uhlmann D, Köckerling F, Hauss J, Wittekind C: Frequency of p16INK4A alterations and k-ras mutations in intrahepatic cholangiocarcinoma of the liver. *Gut* 47 (2000) 721-727
- [117] **Tannapfel A**, Wittekind C: Anatomie und Pathologie des intrahepatischen und extrahepatischen Gallengangskarzinoms. *Pathologe* 21 (2001) 114-123
- [118] **Tannapfel A**, Wittekind C: Gallenblasen- und Gallengangskarzinom. *Internist* 45 (2004) 33-41
- [119] **Taylor-Robinson SD**, Toledano MB, Arora S, Keegan TJ, Hargreaves S, Beck A, Khan SA, Elliott P, Thomas HC: Increase in mortality rates from intrahepatic cholangiocarcinoma in England and Wales 1968-1998. *Gut* 48 (2001) 816-820
- [120] **Thongprasert S**: The role of chemotherapy of cholangiocarcinoma. *Ann Oncol* 16 (2005) 93-96
- [121] **Tillich M**, Mischinger HJ, Preisegger KH, Rabl H, Szolar DH: Multiphasic helical CT in diagnosis and staging of hilar cholangiocarcinoma. *AJR Am J Roentgenol* 171 (1998) 651-658
- [122] **Tocchi A**, Mazzoni G, Liotta G, Lepre L, Cassini D, Miccini M: Late development of bile duct cancer in patients who had biliary-enteric drainage for benign disease: A follow-up study of more than 1000 patients. *Ann Surg* 234 (2001) 210-214
- [123] **Vogl TJ**, Schwarz WO, Heller M, Herzog C, Zangos S, Hintze RE, Neuhaus P, Hammerstingl RM: Staging of Klatskin tumours (hilar cholangiocarcinomas): comparison of MR cholangiography, MR imaging, and endoscopic retrograde cholangiography. *Eur Radiol* 16 (2006) 2317-2325
- [124] **Vogt DP**: Current management of cholangiocarcinoma. *Oncology* 2 (1988) 37-44
- [125] **Wagner HJ**, Knyrim K, Vakil N, Klose KJ: Plastic endoprotheses versus metal stents in the palliative treatment of malignant hilar biliary obstruction. A prospective and randomized trial. *Endoscopy* 25 (1993) 213-218
- [126] **Weber A**, Landrock S, Schneider J, Strangl M, Neu B, Born P, Classen M, Rösch T, Schmid RM, Prinz C: Long-term outcome and prognostic factors of patients with hilar cholangiocarcinoma. *World J Gastroenterol* 13(9) (2007) 1422-1426
- [127] **Weickert U**, Jakobs R, Riemann JF: Diagnostik des Gallenwegskarzinoms. *Internist* 45 (2004) 42-48
- [128] **Wiedmann M**, Caca K, Berr F, Schiefke I, Tannapfel A, Wittekind C, Mössner J, Hauss J, Witzigmann H: Neoadjuvant photodynamic therapy as a new approach to treating hilar cholangiocarcinoma: a phase II pilot study. *Cancer* 97 (2003) 2783-2790
- [129] **Wiedmann M**, Berr F, Schiefke I, Witzigmann H, Kohlhaw K, Mössner J, Caca K: Photodynamic therapy in patients with non-resectable hilar cholangiocarcinoma: 5-year follow-up of a prospective phase II study. *Gastrointest Endosc* 60 (2004) 68-75

- [130] **Witzigmann H**, Berr F, Ringel U, Caca K, Uhlmann D, Schoppmeyer K, Tannapfel A, Wittekind C, Mössner J, Hauss J, Wiedmann M: Surgical and palliative management and outcome in 184 patients with hilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg* 244 (2006) 230-239
- [131] **Yeh TS**, Jan YY, Tseng JH, Chiu CT, Chen TC, Hwang TL, Chen MF: Malignant perihilar biliary obstruction: Magnetic resonance cholangiopancreatographic findings. *Am J Gastroenterol* 95 (2000) 432-440
- [132] **Zhang BH**, Cheng QB, Luo XJ, Zhang YJ, Jiang XQ, Zhang BH, Yi B, Yu WL, Wu MC: Surgical therapy for hilar cholangiocarcinoma: analysis of 198 cases. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 5 (2006) 278-282
- [133] **Zidi SH**, Prat F, Le Guen O, Rondeau Y, Pelletier G: Performance characteristics of magnetic resonance cholangiography in the staging of malignant hilar strictures. *Gut* 46 (2000) 103-106
- [134] **Zoepf T**, Jakobs R, Arnold JC, Apel D, Riemann JF: Palliation of nonresectable bile duct cancer: Improved survival after photodynamic therapy. *Am J Gastroenterol* 100 (2005) 2426-2430

7 Verzeichnis der Abbildungen und Tabellen

- Abb. 1: Modifizierte Klassifikation der Klatskin-Tumore
- Abb. 2: MRT-Bild eines perihilären CC mit Kontrastmittel
- Abb. 3: ERC-Bild eines Klatskin-Tumors
- Abb. 4: ERC-Bild einer Metallstent-Implantation
- Abb. 5: Histogramm der Altersverteilung
- Abb. 6: Boxplot der Altersverteilung
- Abb. 7: Dauer der Symptome bis zur Diagnosestellung
- Abb. 8: Ausdehnung der Klatskin-Tumore
- Abb. 9: Aufteilung der perihilären CC nach UICC-Stadium
- Abb. 10: Vorkommen der Cholelithiasis
- Abb. 11: Überlebensraten und Bilirubin-Level
- Abb. 12: Serum-Tumormarker und ÜLZ
- Abb. 13: Anzahl durchgeführter apparativer Untersuchungen
- Abb. 14: Aufteilung der Patienten nach Art des Stents
- Abb. 15: Bilirubinkonzentration und Art des Stents
- Abb. 16: Kumulatives Überleben, gesamt und nach Geschlecht
- Abb. 17: Kumulatives Überleben und Stadiengruppierung
- Abb. 18: Kumulatives Überleben und Therapiemethode
-
- Tab. 1: Klassifikation der Tumorausdehnung
- Tab. 2: TNM-Klassifikation der extrahepatischen Gallengangskarzinome
- Tab. 3: Stadiengruppierung nach UICC
- Tab. 4: Häufigkeitsverteilung in den Lebensdekaden
- Tab. 5: Häufigkeit und Vorkommen von Symptomen
- Tab. 6: Vorkommen von Symptomenkomplexen
- Tab. 7: Zuordnung Klatskin-Tumore entsprechend der Tumorausdehnung
- Tab. 8: Primärtumor-Klassifikation
- Tab. 9: Lymphknoten-Klassifikation
- Tab. 10: Fernmetastasen-Klassifikation
- Tab. 11: Stadieneinteilung nach UICC
- Tab. 12: Histologischer Befund und Tumorausdehnung
- Tab. 13: Tumorlokalisierung und Cholelithiasis
- Tab. 14: Anzahl maligner Vorerkrankungen
- Tab. 15: Tumormarker und Korrelationskoeffizient
- Tab. 16: Vergleich CT und abdomineller US
- Tab. 17: Vergleich MRT und abdomineller US

- Tab. 18: Bilirubinkonzentration und Art des Stents
- Tab. 19: Häufigkeit von Cholangitiden in Abhängigkeit vom Drainageverfahren
- Tab. 20: Anzahl der Stentwechsel
- Tab. 21: Zytostatika-Protokolle
- Tab. 22: Tumorstatus nach chirurgischer Intervention
- Tab. 23: Mediane ÜLZ und Stadiengruppierung
- Tab. 24: Tumorausdehnung und Langzeitüberleben
- Tab. 25: Drainageverfahren und Langzeitüberleben
- Tab. 26: Chemotherapie-Protokolle anderer Autoren

8 Thesen

- 1) Das perihiläre Cholangiokarzinom ist ein Malignom des höheren Lebensalters. Es befällt beide Geschlechter nahezu gleich. Ein Gipfel des Auftretens findet sich, unabhängig vom Geschlecht, im achten Dezennium.
- 2) Eine Cholezystolithiasis kann eine Prädisposition für die Entstehung von perihilären Cholangiokarzinomen darstellen.
- 3) Bei 23/131 (18,4%) Patienten ließ sich ein maligner Tumor eines anderen Organs in der Vorgeschichte beobachten.
- 4) Perihiläre Cholangiokarzinome zeichnen sich durch ein Fehlen von Frühsymptomen aus. Insgesamt werden sie erst sehr spät symptomatisch. Das klinische Leitsymptom ist der schmerzlose Ikterus.
- 5) Die Symptomatik und die Ausprägung der Symptome haben keinen Einfluss auf die Überlebenszeit der Patienten.
- 6) Initial hohe Serum-Bilirubin-Level bei Patienten mit perihilären Cholangiokarzinomen gehen mit einer verkürzten Überlebenszeit einher.
- 7) Die Serumkonzentration der Tumormarker CA 19-9 und CEA können als prognostische Faktoren herangezogen werden, je höher die initiale Serumkonzentration, desto kürzer war die Überlebenszeit.
- 8) Die native Abdomensonographie stellt das erste bildgebende Verfahren in der Diagnostik der perihilären Cholangiokarzinome dar. Goldstandard in der Diagnostik ist die ERC. Mit der MR-Tomographie steht das sensitivste bildgebende Diagnoseverfahren zur Verfügung.
- 9) Beste Ergebnisse in Bezug auf Tumorlokalisierung und –ausdehnung lieferte die Magnetresonanzcholangiographie. Diese Methode war sensitiver als die native Abdomensonographie und die konventionelle CT.
- 10) Die wichtigste palliative Maßnahme in der Therapie der perihilären Cholangiokarzinome stellt die endoskopische Drainage dar. Die Komplikationsrate von Kunststoff- und Metallstents war gleich.

- 11) Die alleinige palliative Chemotherapie kann die Überlebenszeit von Patienten im fortgeschrittenen Tumorstadium signifikant verlängern.
- 12) Das einzig kurative Verfahren, eine R 0-Resektion, kann nur selten realisiert werden.
- 13) Patienten, die in einem frühen Tumorstadium – Stadium I nach UICC – diagnostiziert werden, scheinen eine bessere Chance auf ein längeres Überleben zu haben, als Patienten mit weit vorangeschrittenem Tumorprogress im Stadium III und IV nach UICC.

Lebenslauf

Persönliche Angaben:

Familienname: LEHMANN
Vorname: Andrei
Geburtsdatum: 02. Juni 1972
Geburtsort: Guben/ Brandenburg
Staatsangehörigkeit: Deutsch
Eltern: Martin und Anette Lehmann

Schulbildung:

1979 – 1989 Polytechnische Oberschule
1989 – 1991 Gymnasium Herzberg/ Elster Abschluss Abitur

Hochschulstudium:

10/1992 – 05/1999 Studium der Humanmedizin an der Universität Leipzig
05/1999 Ärztliche Prüfung

Berufliche Weiterbildung:

06/1999 – 11/2000 Arzt im Praktikum, Innere Abteilung, BwKrhs Leipzig
12/2000 – 04/2001 Assistenzarzt, Innere Abteilung, BwKrhs Leipzig
05/2001 – 07/2003 Truppenarzt und Leiter Zentraler Bereich StoSanZ Burg
08/2003 – 01/2005 Assistenzarzt, Innere Abteilung, BwKrhs Leipzig
02/2005 – 12/2006 Truppenarzt und Leiter Zentraler Bereich StoSanZ Burg
01/2007 – 06/2007 Assistenzarzt, Innere Abteilung, BwKrhs Berlin
07/2007 bis heute Teamarzt der U19 Volleyball-Nationalmannschaft-weiblich
seit 09/2007 Assistenzarzt, Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie
und Infektiologie der Otto-von-Guericke Universität
Magdeburg

Selbständigkeitserklärung

Ich erkläre hiermit an Eides statt, die vorliegende Arbeit selbständig und ohne Zuhilfenahme unzulässiger Hilfsmittel angefertigt zu haben. Wörtlich oder dem Sinne nach übernommene Ausführungen sind so gekennzeichnet, dass Missverständnisse über die geistige Urheberschaft ausgeschlossen sind.

Magdeburg, 20.03.2009

Andrei Lehmann

Danksagung

Besonderen Dank richte ich an *Herrn Professor Dr. med. Th. Seufferlein*, Direktor der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, für die unkomplizierte Weiterbetreuung der Dissertation, die wertvollen Anmerkungen und die wissenschaftliche Beurteilung des Manuskriptes.

Ich danke *Herrn Professor Dr. med. W.E. Fleig*, Medizinischer Vorstand des Universitätsklinikums Leipzig, für die Überlassung des interessanten Themas.

Herrn Oberarzt Dr. med. M. Dollinger, Ph.D. danke ich für die großartige Hilfestellung und die wissenschaftliche Beurteilung der Ergebnisse und die kritische Durchsicht der Dissertation.

Bedanken möchte ich mich ganz herzlich bei meinem Freund *Herrn Dr. med. L. Fechner* für die konstruktiven Hinweise und die stetige Motivation.

Ganz besonderen Dank richte ich an *Frau Dipl.-Math. S. Behl* vom klinischen Studienzentrum der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I der Martin-Luther-Universität Halle für ihre professionelle Unterstützung und ihre Geduld bei der Entwicklung der statistischen Ergebnisse der Arbeit.

Ebenfalls bedanken möchte ich mich bei *Herrn Martin Beutel* und *Herrn Martin Neugebauer* für die Hilfe bei der Erhebung der Daten und die wertvolle technische Unterstützung.