

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

II. Medizinische Klinik und Poliklinik
Klinikum rechts der Isar
(Direktor: Univ.- Prof. Dr. R. M. Schmid)

Prognostische Faktoren und Therapie des hilären Gallengangskarzinoms (Klatskintumor)

Sonja Karin Landrock

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität
München zur Erlangung des akademischen Grades eines

Doktors der Medizin

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. D. Neumeier

Prüfer der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. Chr. Prinz

2. Univ.-Prof. Dr. M. Ebert

Die Dissertation wurde am 18.09.2009 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 24.03.2010 angenommen.

Gewidmet meinem Vater

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.....	1
1.1 Epidemiologie und Ätiologie.....	1
1.2 Molekulare Pathogenese und Pathologie.....	5
1.3 Diagnostische Verfahren.....	8
1.4 Therapie des hilären Gallengangskarzinoms.....	10
1.5 Zielsetzung.....	13
2. Material und Methoden.....	15
2.1 Patientenbeschreibung.....	15
2.2 Behandlungsschema.....	15
2.3 Einschluss und Ausschlusskriterien.....	16
2.4 Erhobene Daten.....	16
2.5 Diagnostisches Vorgehen und Klassifikation.....	17
2.6 Endoskopisch retrograde Cholangiopankreatikographie (ERCP).....	18
2.7 Perkutane transhepatische Drainage der Gallengänge (PTCD).....	18
2.8 Gewebeentnahme durch Bürsten und Zangenbiopsie.....	19
2.9 Statistische Auswertungen.....	20
3. Ergebnisse.....	21
3.1 Patientenbeschreibung.....	21
3.2 Klinische Zeichen des hilären Gallengangskarzinoms.....	23
3.3 Vorerkrankungen.....	24
3.4 Sensitivität der histologischen und zytologischen Diagnostik.....	24
3.4.1 Patientenkollektiv und Patientencharakteristik.....	25
3.4.2 Sensitivität der endoskopischen transpapillären Bürstenzytologie... ..	25
3.4.3 Sensitivität der endoskopischen transpapillären Zangenbiopsie.....	26
3.4.4 Sensitivität der Kombination aus Bürsten und Zangenbiopsie	26
3.5 Therapeutisches Management.....	28

3.6 Langzeitüberleben der konservativ therapierten Patienten.....	30
3.6.1 Bismuthstadium und Überlebenszeit.....	30
3.6.2 Bilirubinspiegel und Überlebenszeit.....	31
3.6.3 Patientenalter und Überlebenszeit.....	33
3.6.4 Behandlungsmethode und Überlebenszeit.....	35
3.7 Gegenüberstellung operierter / nicht operierter Patienten.....	36
4. Diskussion.....	38
4.1 Ätiologie und prädisponierende Faktoren.....	38
4.2 Diagnostische Verfahren.....	39
4.3 Chirurgische Therapie	42
4.4 Konservative Therapie.....	44
4.5 Prognostische Faktoren.....	47
5. Zusammenfassung.....	50
6. Literatur.....	52

Verzeichnis der Abkürzungen

ERCP	Endoskopisch-retrograde Cholangiopankreatikographie
ERP	Endoskopisch-retrograde Pankreatikographie
PTCD	Perkutane-transhepatische Cholangiopankreatikographie
MRCP	Magnetresonanz Cholangiopankreatikographie
MRT	Magnetresonanztomographie
CT	Computertomographie
EPT	Endoskopische Papillotomie
et al.	Et alii (und andere)
ca.	Circa
inkl.	Inklusive
cm	Zentimeter
mm	Millimeter
dl	Deziliter
ml	Milliliter
g	Gramm
%	Prozent
Fr.	French
Tab.	Tabelle
Abb.	Abbildung
KM	Kontrastmittel
<i>mcl-1</i>	Anti-Apoptotisches Protein
<i>Bcl-xl</i>	Anti-Apoptotisches Protein
<i>Bcl-2</i>	Protoonkogen
<i>P14^{ARF}</i>	Zellzyklusregulator <i>P14^{ARF}</i>
<i>P16^{INK4a}</i>	Zellzyklusregulator <i>P16^{INK4a}</i>
KRAS	V-Ki-ras2 Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog
p53	Tumor suppressor p 53
p16	Tumor suppressor p 16
PSC	Primär sklerosierende Cholangitis
FISH	Fluoreszenz in Situ Hybridisierung
DSA	Digitale Subtraktionsangiographie
PDT	Photodynamische Therapie

1. Einleitung

1.1 Epidemiologie und Ätiologie

Aufgrund ihrer Herkunft werden Gallengangskarzinome der Gallenblase, sowie der intrahepatischen und extrahepatischen Gallenwege unterschieden. Die klinische Einteilung der extrahepatischen Gallengangskarzinome erfolgt anhand ihrer Lokalisation. Tumore des oberen Gallengangsdrittels werden demnach als hiläre, proximale oder zentrale Gallengangskarzinome bezeichnet.

Die klinische Entität des extrahepatischen Gallengangskarzinoms am Leberhilus wurde 1957 erstmals von Altemeier und Mitarbeitern beschrieben (Altemeier et al., 1957). In der Literatur wurde dieses Gallengangskarzinom, durch eine Publikation von Gerald Klatskin 1965 auch unter dem Begriff Klatskintumor bekannt (Klatskin 1965).

Im Jahr 1975 haben Bismuth und Corlette eine bis heute gebräuchliche klinische Klassifikation der hilären Gallengangskarzinome aufgestellt (Bismuth et al 1975):

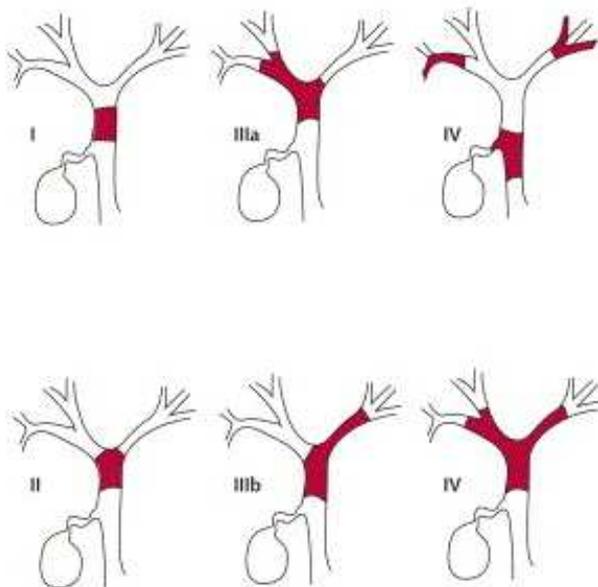


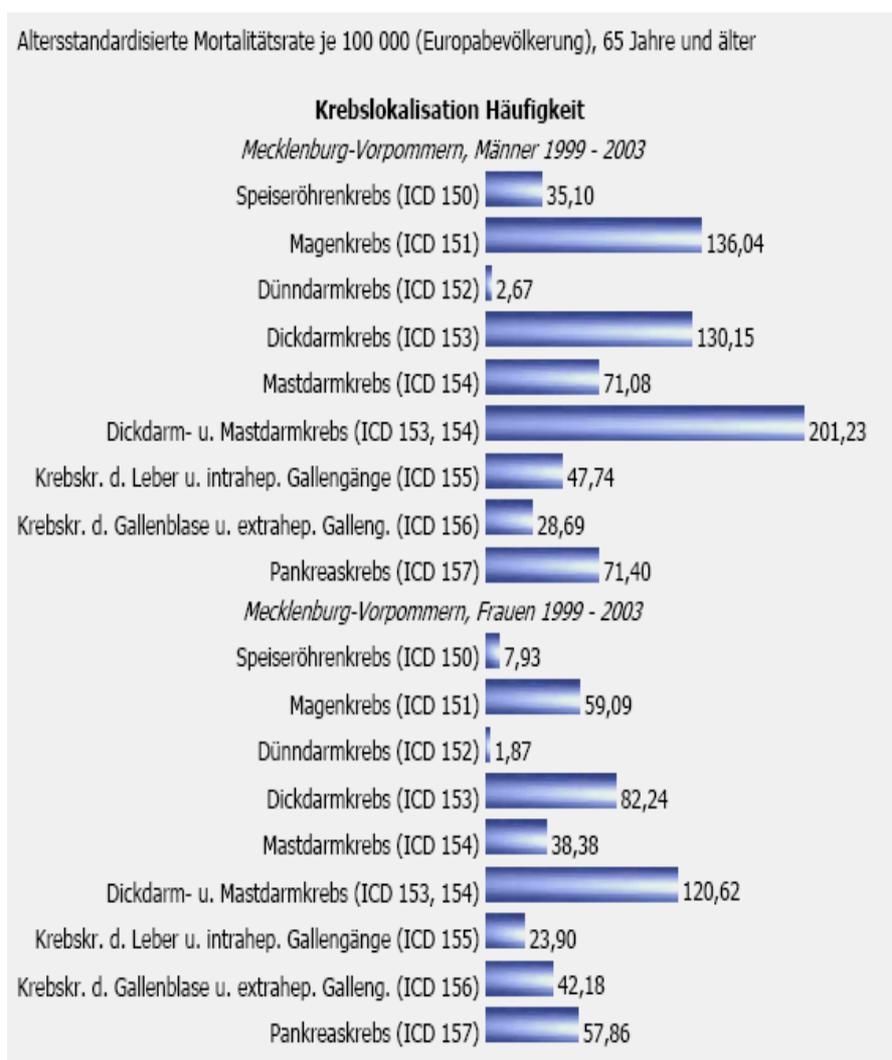
Abbildung 1: Klassifikation der Ausdehnung von hilären Gallengangstumoren nach Bismuth-Corlette-Typen. Aus Khan et al., *The Lancet*, 366:1308

Typ I Tumoren sind unterhalb der Hepatikusgabel auf den Ductus hepatis communis beschränkt. Typ I Tumoren treten subhilär auf, infiltrieren aber nicht den rechten oder linken Hauptstamm des Gallengangs. Typ IIIa Tumoren infiltrieren zusätzlich den rechten, Typ IIIb Tumoren den linken Hauptgallengang. Bei Typ IV Tumoren (entsprechen Typ IIIa und IIIb) liegt eine Infiltration jenseits der Aufzweigung der Ductus hepaticus dexter oder sinister in die Segmentgallengänge vor (Abbildung 1).

Während intrahepatische Gallengangskarzinome nach der UICC-TNM-Klassifikation den primären Lebertumoren zugeteilt werden, besitzen extrahepatische Gallengangskarzinome eine eigene Klassifikation. Die Stadieneinteilung der hilären Gallengangskarzinome erfolgt anhand der 6ten Auflage der TNM-Klassifikation der UICC für Tumoren der extrahepatischen Gallengänge (Sobin et al., 2002).

Das Gallengangskarzinom ist nach dem hepatozellulären Karzinom das zweithäufigste primäre Karzinom der Leber. Sein Vorkommen wird bei Juden, Indianern und Japanern häufiger beobachtet als in anderen Bevölkerungsgruppen (Tannapfel 2004, Wittekind 2004). In Europa ist das hiläre Gallengangskarzinom als ein seltener Tumor mit hoher Mortalität bekannt. Das durchschnittliche Erkrankungsalter der Patienten beträgt ungefähr 70 Jahre (Khan et al., 2005). Betrachtet man die Häufigkeit der Krebserkrankungen des Verdauungstraktes so ist die Mortalitätsrate des Gallengangskarzinoms vor allem bei Frauen älter als 65 Jahre höher ist als erwartet (Tabelle 1). Patienten deren Gallengangskarzinom auf dem Boden einer PSC entsteht, erkranken im Durchschnitt wesentlich früher. Männer und Frauen sind etwa gleich häufig betroffen (Tannapfel 2004, Wittekind 2004).

Tabelle 1: Häufigkeit der Krebserkrankungen des Verdauungstraktes, 65 Jahre und älter



Quelle: Robert-Koch-Institut (www.rki.de)

Für die Entstehung des Gallengangskarzinoms wurden in den vergangenen Jahren mehrere ätiologische Faktoren identifiziert (Dreyer et al., 2008).

Als Risikofaktoren für die Entstehung eines Gallengangskarzinoms wurden beschrieben: Diabetes (Shaib et al., 2005; Costa et al., 2004), chronische Cholangitiden, Cholezysto- und Choledocholithiasis, Choledochus Zysten sowie seltene Erkrankungen wie das Caroli-Syndrom (Kubo et al. 1995). Ebenso können die Leberzirrhose und die primär sklerosierende Cholangitis die Entstehung eines Cholangiokarzinoms begünstigen (Tannapfel 2004, Wittekind 2004; Khan et al., 2005). Auch Entzündungen die im Bereich der Gallengänge stattfinden, können durch ihre obstruktive Wirkung zu rezidivierenden Cholangitiden führen. Diese können wiederum zu regenerativen Epitheldysplasien und schließlich zur Karzinomentstehung führen (Launois et al., 1999). Als prädisponierende Faktoren werden auch Infektionen mit Hepatitis C- und HIV-Viren, sowie chronische Hepatitiden diskutiert (Khan et al., 2005; Kobayashi et al., 2000). Der Befall des Menschen mit dem chinesischen Leberegel (*Clonorchis sinensis*) auch Clonorchiose benannt, ist ebenso ein Risikofaktor für die Entstehung des Cholangiokarzinoms (Lim et al., 2008). Die Clonorchiose gilt trotz ihrer geringen Bekanntheit als dritthäufigste Wurmerkrankung weltweit (Shin et al., 1996). Alkohol- und Nikotinabusus sollen ebenfalls zu der Entwicklung des extrahepatischen Gallengangskarzinoms beitragen, die genauen Mechanismen sind jedoch nicht bekannt (Tannapfel 2004, Wittekind 2004).

Weitere Faktoren wie eine Exposition mit Toxinen z.B. Dioxin oder Polyvinyl Chlorid (Walker et al., 2005) stehen ebenfalls im Verdacht, die Entwicklung eines Gallengangskarzinoms zu begünstigen. Im Tiermodell zeigt die Injektion von Nitrosaminen in syrische Hamster einen direkten Zusammenhang mit der Entstehung von Gallengangstumoren (Miyachi M et al., 2000). Dabei verstärkt sich bei syrischen Hamstern die karzinogene Wirkung von Nitrosaminen in Verbindung mit einer vorhandenen parasitären Infektion durch *Opisthorchis viverrini* (Sithithaworn et al., 2002)

Symptomatisch werden Patienten mit einem extrahepatischen Gallengangskarzinom meist erst durch die Obstruktion des ableitenden Gallengangssystems. Der Tumor befindet sich dann bereits in einem fortgeschrittenen Stadium. Ab dem Zeitpunkt der Obstruktion der Gallengänge zeigen sich häufig Symptome wie Pruritus, Bauchschmerzen, Gewichtsverlust und Fieber (Nakeeb et al., 1996). Eine palpable

Gallenblase, welche durch eine distale Gallengangsobstruktion hervorgerufen werden kann, wird als Courvoisier-Zeichen bezeichnet. Dieses Zeichen findet sich bei hilären Gallengangskarzinomen selten, da sie meist proximal des Ductus cysticus lokalisiert sind.

Die akute Cholangitis wird eher als seltenes Erstsymptom des Gallengangskarzinoms beschrieben (Khan et al., 2005). Bei Patienten mit PSC beobachtete man einen raschen Leistungsabfall und einen schnellen Anstieg der Cholestaseparameter (van Leeuwen et al., 1999).

Laborchemische Blutuntersuchungen zeigen beim Verschlussikterus oft eine Erhöhung des Bilirubinwertes um das 5-bis10-fache, einen Anstieg der alkalischen Phosphatase um das 2-bis10-fache und einen deutlichen Anstieg der Gamma-Glutamyltransferase. Im weiteren Verlauf kommt es durch den Gallenstau zu einer zunehmenden Leberinsuffizienz mit einem Anstieg der Transaminasen und Verschlechterung der Gerinnungswerte (Khan et al., 2005).

1.2 Molekulare Pathogenese und Pathologie

Die Entstehung des Gallengangskarzinoms ist ein langjähriger Prozess, der aus dem Zusammenspiel äußerer Faktoren und einer genetischen Prädisposition resultiert (Khan et al., 2005).

Pathogenetisch wird von einer malignen Transformation des Gallengangsepithels (Cholangiozyten) ausgegangen (Malhi, Gores 2006). Es handelt sich um eine Dysplasie-Karzinom Sequenz, wobei der Zeitraum zwischen Dysplasie und der Karzinomentstehung etwa 15 Jahre beträgt (Tannapfel 2001, Wittekind 2001). Dabei bedarf die Transformation von normalem zu malignem Gallengangsepithel einer schrittweisen Anhäufung von sukzessiven Gendefekten.

Solche Adenom-Karzinom Sequenzen sind aus der Karzinogenese kolorektaler Karzinome gut bekannt (Tannapfel 2004, Wittekind 2004).

In Gallengangskarzinomen konnten bereits mehrere Mutationen in Onkogenen und Tumorsuppressorgenen identifiziert werden, die zu der Annahme führen, dass die Entstehung der Gallengangskarzinome weniger durch zelluläre Mechanismen als durch die Schädigung der DNA entstehen (Berthiaume et al., 2004). Die genetischen Alterationen akkumulieren parallel zur Dysplasie-Karzinom Sequenz (Tannapfel,

Wittekind 2004). Mehrere Studien konnten eine abnorme Expressionen des *K-ras*-Onkogens sowie des Tumorsuppressorgens *p53* in Proben aus Gallengangskarzinomen nachweisen (Nehls et al., 2004).

Die Überexpression des Protoonkogens *Bcl-2* in Zelllinien aus Gallengangskarzinomen führt zu einer Verringerung der Apoptoserate und fördert somit ihr unkontrolliertes Wachstum (Harnois et al., 1997). In humanen Gallengangskarzinomen werden zwar keine *Bcl-2* Protoonkogene, jedoch aber andere Anti-Apoptotische Proteine, wie das *mcl-1* und *Bcl-xl*, exprimiert (Okaro et al., 2001). Punktmutationen, die zu einer Methylierung der Promotorregionen der Zellzyklusregulatoren *P16^{INK4a}* und *P14^{ARF}* führen, wurden in Gallengangskarzinomen nachgewiesen, die auf dem Boden einer primären sklerosierenden Cholangitis entstanden sind (Taniai et al., 2002). In letzter Zeit werden weitere mögliche molekulare Marker des Gallengangskarzinoms untersucht. Dies sind insbesondere Wachstumsfaktoren und das Auftreten einer DNA-Aneuploidie, Kernmorphometrien, und Veränderungen von Mikrosatellitenmarkern (Nehls et al., 2004).

Pathologie. Makroskopisch werden Gallengangskarzinome vor allem aufgrund ihres Wachstumsmusters unterschieden. Hauptsächlich beobachtet man Tumore mit diffus infiltrierendem Wachstum und Tumore mit polypösem Wachstum. Auch Kombinationen aus beiden Wachstumsmustern können vorkommen, wobei ein zunächst polypös wachsender Tumor im weiteren Verlauf die Wand des Gallengangs und das angrenzende Bindegewebe infiltrieren kann (Tannapfel 2001, Wittekind 2001).

Klatskin und Mitarbeiter beobachteten bei Laparatomien drei Formen des hilären Gallengangskarzinoms: ein kleines fibronoduläres, ein segmental stenosierendes und ein papillär wachsendes Karzinom (Klatskin et al., 1965). In bis zu 15 % liegt eine diskontinuierliche Ausbreitung vor. Diese diskontinuierliche Ausbreitung erschwert zum Beispiel die Schnellschnittdiagnose von den Absetzungsrändern (Tannapfel 2004, Wittekind 2004). Ein umschriebener, polypöser Tumor ist selten, und die meisten hilären Gallengangskarzinome sind dem periduktal infiltrierenden Typ zugehörig (Lim et al., 2004, Park et al., 2004). Mit bloßem Auge ist manchmal nur eine geringe Verdickung des Gallenganges sichtbar, die oberflächliche Mukosa scheint intakt. Andere Tumoren zeigen langstreckige mehr oder weniger stark ausgeprägte Stenosen des Gallengangs.

Auch die makroskopische Abgrenzung von einer chronischen fibrosierenden Entzündung des Gallenganges kann schwierig sein und zu einer Unterschätzung der Tumorgroße führen (Tannapfel 2004, Wittekind 2004). Die hingegen am Rande des Tumors relativ häufig beobachtete entzündliche Reaktion des Epithels vermag einen zu großen Tumor vorzutäuschen, aufgrund dessen z. B. der Versuch einer kurativen Resektion abgelehnt werden könnte (Otto 2006). Besonders zu dem Zeitpunkt des Tumorverdacht erschweren die oben genannten Eigenheiten seine Diagnostik durch Sonographie, Computertomographie und endoskopische Verfahren (Choi et al., 1989; Han et al., 2002).

Mikroskopisch unterscheidet sich das Bild der Gallengangskarzinome nicht von dem der Gallenblasenkarzinome. Histologisch liegen mehr als 80% der Fälle mäßig bis gut differenzierte, manchmal auch muzinöse Adenokarzinome vor. Seltener finden sich adenosquamöse oder undifferenzierte Karzinome. Bezüglich des Gradings wird in gut, mäßig und schlecht differenzierte Karzinome unterschieden. Das dem Karzinom angrenzende Gallengangsepithel zeigt häufig dysplastische Veränderungen.

Das Tumorstadium ist meist diffus infiltrierend, oft diskontinuierlich und entlang der Gallengänge nach proximal, aber auch nach distal gerichtet (Tannapfel 2004, Wittekind 2004). Durch ein meist submukös, infiltrierendes Wachstum entstehen häufig klinische Probleme. So wird im Rahmen der ERCP durch die Biopsiezangen nur oberflächliches Gewebe erfasst, die Sensitivität der Zangenbiopsie liegt somit unter 50% (Weber et al., 2008)

Der frühe Einbruch der Karzinome in das periduktale Bindegewebe des Ligamentum hepatoduodenale begünstigt deren leberwärts gerichtetes Wachstum. Durch das Wachstum nach distal muss mit einer Invasion von Duodenum, Magen oder Pankreas gerechnet werden (Wiedmann et al., 2003). Sogar bei kleinen Gallengangskarzinomen besteht in über 50% bereits eine Infiltration der Leber. Gallengangskarzinome metastasieren sowohl lymphogen als auch hämatogen. Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung weisen 50% der Patienten regionale Lymphknotenmetastasen und über 80% eine Infiltration der Perineuralscheide auf. Früh und häufig findet sich eine hepatische und peritoneale Metastasierung, wohingegen Fernmetastasen erst sehr spät auftreten und von den meisten Patienten nicht erlebt werden (Tannapfel 2004, Wittekind 2004).

1.3 Diagnostische Verfahren

Die Diagnostik der hilusnahen Gallengangskarzinome zielt auf die Sicherung der Malignität sowie auf ein exaktes Staging hinsichtlich lokaler Tumorausdehnung und Metastasierung.

Ein günstiges und gut verfügbares Instrument im Rahmen der Erstdiagnose ist die Sonographie. Dabei kann sich jedoch das Gallengangskarzinom von Patient zu Patient in seinem sonographischen Erscheinungsbild erheblich unterscheiden (Bloom et al., 1999). Neben der Sonographie hat die endoskopische retrograde Cholangio-Pankreaticographie (ERCP) große Bedeutung in der morphologischen Gallenwegsdiagnostik. Sie wird als diagnostische und therapeutische Maßnahme bei Gallengangsstenosen angewendet, und führt somit häufig zur Erstdiagnose des hilären Gallengangskarzinoms. Unter Durchleuchtung mit Kontrastmittelgabe werden hilusnahe Stenosen und deren Ausdehnung sichtbar, und das Tumorstadium nach Bismuth-Corlette kann festgelegt werden.

Die Sensitivität der ERCP Diagnostik kann verbessert werden, wenn nach der Probenentnahme aus den Gallengängen im Zuge der ERCP, eine histologische und zytologische Untersuchung durchgeführt wird (Singh et al., 2003). Mehrere Studien haben die diagnostische Sensitivität der Bürstenzytologie seit der Erstbeschreibung durch Osnes et al. 1975 untersucht (Osnes et al., 1975). Die Bürstenzytologie ist die am häufigsten durchgeführte Methode um die Dignität von Gallengangsstenosen abzuklären. Sie ist technisch einfach, schnell und sicher im Rahmen einer ERCP oder PTCd durchzuführen. Vorangehende Studien zeigen eine diagnostische Sensitivität der Bürstenzytologie von 30% bis 60% (Jailwala et al., 2000; Mansfield et al., 1997; Macken et al., 2000) Die Kombination aus Bürstenzytologie und Zangenbiopsie erlaubt in bis zu 70 % eine histologische Sicherung hilärer Gallengangskarzinome (Sugiyama et al., 1996). Nicht bei jedem Patienten führt die Bürstenzytologie zu einem positiven Ergebnis. Jedoch ist das Vorliegen eines Gallengangskarzinoms bei einer positiven Zytologie sehr wahrscheinlich (Ferrari Junior et al., 1994). Zusätzlich zu der Routinediagnostik durch Bürstenzytologie und Zangenbiopsie, etablieren sich die Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) sowie die „digital image analysis“ (DIA) als neue Verfahren in der Diagnostik des Gallengangskarzinoms. Durch diese Techniken kann eine Aneuploidie der DNA wie sie vor allem bei wenig differenzierten Karzinomen vorkommt, nachgewiesen

werden. Durch Gensonden werden Chromosomenaberrationen, wie zum Beispiel eine Deletion des Genortes 9p21, sichtbar gemacht (Kipp et al., 2004). Die Ergänzung der Bürstenzytologie durch DIA in der Routinediagnostik erhöht in der Diagnostik des Gallengangskarzinoms die Sensitivität durch die Quantifizierung der Aneuploidie. Auch die FISH ist signifikant sensitiver als die Routinediagnostik (Malhi, Gores et al., 2006). Die Kombination der diagnostischen Methoden DIA und FISH hat die höchste Sensitivität in der Diagnostik maligner Gallengangsstrikturen, sowohl bei Patienten mit PSC als auch ohne PSC.

Weitere Möglichkeiten der Gallengangsdiagnostik sind die Computertomographie (CT), Magnetresonanztomographie (MRT), Magnetresonanzcholangiographie (MRC) und die perkutane Cholangiopankreatikographie (PTCD). Die perkutane transhepatische Gallengangsdrainage kommt vor allem bei endoskopisch nicht zugänglichen Gallenwegen zur Anwendung. Die Indikationen zur Durchführung einer PTCD entsprechen denen der ERCP. Obwohl die PTCD der ERCP und dem MRC in der Einschätzung der lokalen Tumorausdehnung überlegen zu sein scheint, liefert sie nur zu etwa 50% eine exakte Beurteilung des Tumors (Otto et al., 2004). Verglichen mit der Histologie finden sich Abweichungen von der erwarteten Tumorausdehnung um mehr als 5mm (Otto et al., 2004). Ebenso wie die Sonographie und die Computertomographie werden MRT und MRC zur primären Abklärung, sowie zum abdomiellen Staging eingesetzt. Für die Abklärung einer extraduktalen Tumorausbreitung sowie der Lymphknoten und Lebermetastasen, können auch neuere Verfahren wie die Kontrastmittel unterstützte Spiral-CT Diagnostik, die digitale Subtraktions-Angiographie (DSA), die Magnetresonanz-Angiographie (MRA) sowie die nicht invasive Magnetresonanz-Cholangio-Pankreatikographie (MRCP) von Vorteil sein. Zum jetzigen Zeitpunkt ist die bildgebende Diagnostik mittels MRA, DSA und MRCP das Mittel der Wahl um ein möglichst genaues Bild des Tumors zu gewinnen (Singhal et al., 2005).

1.4 Therapie des hilären Gallengangskarzinoms

In Abhängigkeit des Tumorstadiums wird eine palliative oder eine kurative Therapie angestrebt. Das Ziel der palliativen Therapie ist es die Verbesserung der Lebensqualität sowie ein verlängertes Überleben zu erreichen. Die klinischen Symptome entstehen hauptsächlich durch die Obstruktion der Gallengänge, die durch das lokale Tumorwachstums bedingt ist. Eine Dekompression der Gallengangsstenosen kann prinzipiell perkutan, transhepatisch endoskopisch oder operativ erfolgen. Bislang konkurriert in der palliativen Langzeitbehandlung die endoskopische bzw. die perkutan transhepatische Gallengangsdrainage mit der Durchführung einer Hepatikojejunostomie als biliodigestive Anastomose. Dieses chirurgische Verfahren erzielt zwar eine vergleichbar gute Drainage, hat aber dafür eine hohe postoperative Morbidität und Mortalität (Anderson et al., 1989; Benjamin et al., 1999; Lai et al., 1992; Pichlmayr et al., 1996).

Eine bestmögliche nicht operative, palliative Therapie zur Entlastung der Leber bietet die Drainage der Gallengänge durch eine Stenteinlage während einer ERCP oder PTCD (Bismuth et al., 1992; Reed et al., 2000; Chamberlain et al., 2000; Zhang et al., 2006). Das Ziel der palliativen endoskopischen Behandlung ist es, den Ikterus und Juckreiz zu beseitigen, eine Cholangitis zu verhindern, ein Leberversagen aufgrund der Obstruktion der Gallengänge zu vermeiden und vor allem die Lebensqualität zu verbessern (Abu-Hamda et al., 2004). Eine richtige endoskopische Platzierung der Stents bewirkt eine rasche Entlastung der Leber und ein schnelles Abklingen der Symptome wie Ikterus und Oberbauchschmerzen. Diese erfolgreiche, klinisch effiziente Stentplatzierung ist in 70 bis 97% der Fälle möglich (Cheng et al., 2002; De Palma et al., 2003; Freeman et al., 2003), und führt somit zu einer verlängerten Überlebenszeit (Born et al., 2000; Liu et al., 1998). Dabei ergab die Einlage von Plastikstents oder Metallstents keinen Unterschied in Bezug auf das Langzeitüberleben der Patienten (Otto 2006). Insgesamt werden Stentverschlüsse häufiger bei Plastikstents als bei Metallstents beobachtet, ein Stentwechsel der Metallstents bei Komplikationen hingegen ist nicht möglich (Otto 2006).

Ein neues Prinzip zur Behandlung von Gallengangskarzinomen, vor allem in fortgeschrittenen Stadien ist die Kombination von photodynamischer Therapie (PDT) und Protheseneinlage (Wolfsen et al., 2005).

Bereits vor einigen Jahren erkannte man, dass die photodynamische Therapie (PDT) zu einer bemerkenswerten Tumorregression führt, darunter bei Bronchialkarzinomen, Gallenblasenkarzinomen und Ösophaguskarzinomen (Hayata et al., 1984; Edell et al., 1992; Prout et al., 1987; Sibille et al., 1995). Unter photodynamischer Therapie versteht man ein Verfahren zur Behandlung von Tumoren und anderen Gewebeveränderungen mit Licht in Kombination mit einer lichtempfindlichen Substanz, dem Photosensibilisator, und im Gewebe vorhandenem Sauerstoff. Dazu wird dem Patienten ein solcher Sensibilisator (Porphyrin) verabreicht, der sich selektiv im Tumor anreichert. Nach 24-72 Stunden erfolgt die Photoaktivierung durch Licht geeigneter Wellenlänge mit einem entweder endoskopisch-transpapillär via ERCP oder perkutan via PTCD eingebrachten Lichtleiter. Es entsteht Singulett-Sauerstoff, der durch Zellmembranzerstörung zur Tumornekrose führt (Henderson et al., 1992; Pass et al., 1993). Die Eindringtiefe beträgt ungefähr 2 bis 4 mm. Die Tumorstenosen werden anschließend je nach Weite mit einem Ballonkatheter dilatiert und mit einer auswechselbaren Plastikprothese überbrückt. Vor kurzem veröffentlichte Studien zur PDT versprechen große Erfolge in der palliativen Langzeittherapie des hilären Gallengangskarzinoms, darunter betrug die Überlebenszeit der stenttherapierten Patienten im Vergleich zu den Patienten die mit Stenttherapie und PDT behandelt wurden jeweils 90 vs. 493 Tage (Ortner et al., 2003), 6,4 Monate vs. 12 (Witzigmann et al., 2006), und 7 vs. 21 Monate (Zoepl et al., 2005).

Eine standardisierte Chemotherapie zur Behandlung des hilären Gallengangskarzinoms ist zurzeit noch nicht etabliert. Bislang konnte durch die Chemotherapie kein signifikanter Überlebensvorteil gegenüber der alleinigen palliativen Behandlung durch endoskopisches Stenting festgestellt werden (Patt et al., 2001; Anderson et al., 2004). Es gibt Studien die durch die Kombination unterschiedlicher Chemotherapeutika wie Etoposid und Leukovorin, ein gewisses Ansprechen der Tumore beobachten konnten (Choi et al., 2001; Nehls et al., 2004). Diese reagierten ähnlich den chemosensitiven Tumoren des Gastrointestinaltraktes mit einer Abnahme der Tumorgröße und einer Tumorstabilisation (Choi et al., 2001; Nehls et al., 2004; Gebbia et al., 2001; Thongprasert et al., 2005). Es fehlen jedoch große randomisierte Phase Studien, die den Wert einer palliativen Chemotherapie gegenüber einer Kontrollgruppe bei dieser Tumorentität klar belegen. Eindeutige Empfehlungen für eine palliative Chemotherapie existieren daher nicht. Bislang

konnte nicht gezeigt werden, dass operierte oder nicht operierte Patienten entscheidend von einer adjuvanten Chemotherapie profitieren (Anderson et al., 2004). Da die meisten Studien bislang zu klein, retrospektiv und von geringer Datenqualität waren, besteht bis heute keine Indikation zur Durchführung einer adjuvanten Chemotherapie bei Patienten mit hilärem Gallengangskarzinom (Khan et al., 2005; Anderson et al., 2004).

Die chirurgische Resektion des Tumors ist bislang die einzige potentiell kurative Therapie des hilären Gallengangskarzinoms für Patienten ohne PSC (Khan et al., 2002). Falls keine lokalen Metastasen oder Fernmetastasen vorhanden sind, hängt die Resektabilität des hilären Gallengangskarzinoms von der Infiltration der Gallengänge und der Gefäße der Leber ab. Generell wird eine einseitige Infiltration eines Leberlobus, wenngleich mit Infiltration der ipsilateralen Leberarterie oder Lebervene, so wie auch eine ipsilaterale Infiltration der kleineren Gallengänge oder auch eine Atrophie des Leberlappens, als resektabel betrachtet (Neuhaus et al., 2003; Janargin et al., 2001). Als Kontraindikation für eine Operation werden neben einem schlechten klinischen Allgemeinzustand, die gleichzeitige Infiltration der rechten und der linken Leberarterie, die Infiltration der Äste der Portalvenen, die Infiltration des Hauptstammes der Portalvene sowie Metastasen in beiden Leberhälften angesehen. Patienten bei denen eine Leberhälfte entfernt werden muss, gelten als inoperabel falls die Gefäße der verbleibenden Leberhälfte durch den Tumor infiltriert sind (Malhi 2006, Gores 2006). Vor kurzem wurde die Teilresektion der Leber mit einer en bloc Entnahme der Gefäßstrukturen und der Entfernung der extrahepatischen Gallengänge mit nachfolgender Rekonstruktion, als die Methode der Wahl für die kurative Therapie komplexer Gallengangstumore postuliert (Janargin et al., 2001, Neuhaus et al., 2003).

Die Bismuth Klassifikation ist ausschlaggebend für das Ausmaß der Operation. Das Ziel jeder Operation ist es, neben der makroskopischen Tumorfreiheit, einen tumorfreien Rand von mindestens 5mm zu erhalten. Laut den Richtlinien, die von Khan et al. zusammengefasst wurden, geht man je nach Bismuthstadium folgenderweise vor:

Bei Tumoren im Bismuthstadium I und II werden die Gallenblase und die extrahepatischen Gallengänge en bloc entfernt. Zusätzlich wird eine regionale Lymphadenektomie durchgeführt und es folgt eine Rekonstruktion mittels einer

Hepaticojejunostomie. Im Stadium III nach Bismuth wird zusätzlich zu den oben genannten Verfahren der linke oder der rechte Leberlappen entnommen. Stadium IV verlangt neben den bereits erwähnten Verfahren eine erweiterte Leberresektion (Khan et al 2002, Nimura et al 1998, Iwatsuki et al 1998).

Noch 2005 galt die Lebertransplantation bei inoperablen Gallengangskarzinomen als kurative Therapie aufgrund einer hohen Rate erneuter Tumorinfiltrationen des Transplantates als kontraindiziert (Khan et al., 2005). In den Studien von Meyer et al. und Jeyarajah et al. wurde innerhalb der ersten zwei Jahre in 90% der Fälle eine Tumorinfiltration der transplantierten Leber beobachtet (Meyer et al., 2000; Jeyarajah et al., 1998). Dennoch zeigten kürzlich durchgeführte Transplantationen bei sorgfältig ausgewählten Patienten, unterstützt durch adjuvante und neoadjuvante Behandlung, ermutigende Ergebnisse. In einer Studie der Mayo Klinik wurden 28 Patienten mit inoperablem hilärem Gallengangskarzinom im Stadium I/II für eine Transplantation ausgewählt (Heimbach et al., 2004). Sie wurden vorbehandelt mit Radiotherapie, Brachytherapie und einer systemischen Chemotherapie. Von 28 Patienten die ein Lebertransplantat erhielten, starben 3 an perioperativen Komplikationen (Heimbach et al., 2004). Vier Patienten entwickelten in einem Zeitraum von 22-63 Monaten ein Rezidiv des Cholangiokarzinoms in der transplantierten Leber. Die 5-Jahres-Überlebenszeit betrug insgesamt 82% (Heimbach et al., 2004). Dieser Prozentsatz ist vergleichbar mit den Überlebensraten nach Lebertransplantation in den USA (Heimbach et al., 2004). Dieses Ergebnis ermutigt zu weiteren klinischen Studien um die Patientenselektion für die Transplantation und die begleitende Radiochemotherapie zu optimieren.

1.5 Zielsetzung

Die vorliegende retrospektive Studie soll die Patientencharakteristik, den Krankheitsverlauf und die Behandlungsmethoden von 96 Patienten mit hilärem Gallengangskarzinom darstellen. Aufgezeigt werden insbesondere prognostische Faktoren des Langzeitüberlebens der 76 konservativ behandelten Patienten. Einflüsse auf das Überleben wie Alter, Bismuthstadium und Bilirubinspiegel der Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose, sowie die Art der endoskopischen Tumorbehandlung sollten statistisch ausgewertet werden. Des Weiteren wurde in

dieser Studie die Sensitivität der zytologischen und histologischen Diagnostik mit Bürsten und Zangenbiopsie mittels ERCP untersucht.

Es wurden die Überlebenszeiten der operierten und konservativ behandelten Patienten dargestellt.

2. Material und Methoden

2.1 Patientenbeschreibung

Die vorliegende Studie wurde retrospektiv durchgeführt und umfasst 96 Patienten die an einem hilären Gallengangskarzinom erkrankt waren. Alle Patienten dieser Studie wurden in dem Zeitraum von 1995 bis 2005 in der Abteilung für Gastroenterologie der II. Medizinischen Klinik und Poliklinik und in der chirurgischen Klinik und Poliklinik des Klinikums Rechts der Isar, der Technischen Universität Münchens, behandelt. Von den 96 Patienten waren 56 Patienten Männer und 40 Patienten Frauen. Das durchschnittliche Alter bei Erstdiagnose betrug 69 Jahre. Das Tumorstadium der Patienten wurde durch die Stadieneinteilung nach Bismuth bestimmt. Alle Patienten befanden sich zum Zeitpunkt der Erstdiagnose im Stadium I bis IV.

Die Patientenrekrutierung erfolgte anhand der Endoskopieberichte. Anhand dieser wurden aus den Jahren 1995-2005 alle Patienten mit einer hilusnahen Stenose identifiziert. Im weiteren Verlauf wurde untersucht, ob es sich um ein hiläres Gallengangskarzinom handelte. In diesem Fall wurden die Patienten in unsere Datenbank aufgenommen.

Die Datensammlung basiert auf Krankenhausberichten welche Informationen über Aufenthalte und sämtliche Untersuchungen der Patienten enthalten. Des Weiteren wurden die Daten durch eine telefonische Befragung der Angehörigen und deren behandelnde Ärzte gewonnen.

Um die durchschnittliche Überlebenszeit der Patienten mit hilärem Gallengangskarzinom zu ermitteln, wurden ihre Therapie und ihr Krankheitsverlauf ab dem Zeitpunkt der Erstdiagnose des Tumors bis zu ihrem Todeszeitpunkt verfolgt.

2.2 Behandlungsschema

Grundsätzlich war die Art der Behandlung der Patienten abhängig von der Ausdehnung des Tumors und der klinischen Verfassung des Patienten. Bei resektablen Tumoren wurden die Patienten in erster Linie chirurgisch therapiert.

Patienten die sich in einem schlechten Allgemeinzustand befanden, oder deren Tumor nicht resektabel war, wurden konservativ behandelt. Bei diesen Patienten führte man eine endoskopische oder perkutane transhepatische Gallengangsdrainage durch. Von 96 Patienten wurden 76 Patienten konservativ behandelt, bei 20 Patienten wurde eine chirurgische Tumorthherapie durchgeführt. Diese beinhaltete hiläre Resektionen und Hemihepatektomien.

2.3 Einschluss und Ausschlusskriterien

Alle 96 Patienten waren an einem malignen Tumor der Gallengänge im Hilusbereich erkrankt. Die Diagnose stützte sich auf klinische Untersuchungen, bildgebende Verfahren wie Oberbauchsonographie, CT, MRT sowie auf die Diagnostik mittels ERCP/PTCD.

Ausgeschlossen wurden Patienten mit intrahepatischem Gallengangskarzinom, distalem Gallengangskarzinom und hepatozellulärem Gallengangskarzinom. Ebenso ausgeschlossen wurden Patienten mit malignen Stenosen der Gallengänge, die durch Metastasen eines Primärtumors, der nicht zu den hilären Gallengangskarzinomen gehörte, verursacht wurden. Ebenfalls nicht in die Studie aufgenommen wurden Patienten mit benignen hilären Stenosen und Patienten deren Überlebensstatus nicht ermittelt werden konnte.

2.4 Erhobene Daten

Die Daten wurden in einer Tabelle des Programms Microsoft Excel 2000 gesammelt und aus Gründen des Datenschutzes durch Zahlen kodiert. Die gewonnenen Daten basieren auf den Auswertungen von ERCP-Berichten und Patientenakten, sowie den Auskünften der Patienten und ihren Angehörigen.

Es wurden folgende Daten erhoben:

- das Geschlecht der Patienten
- der Zeitpunkt der Erstdiagnose
- das Todesdatum
- das Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose

- die Symptome bei Erstdiagnose
- Laborwerte (Bilirubin, GOT, GPT, AP, γ -GT, Leukozyten)
- das Bismuthstadium bei Erstdiagnose
- Begleiterkrankungen und frühere Erkrankungen der Patienten
- der Resektionsstatus der operierten Patienten

2.5 Diagnostisches Vorgehen und Klassifikation

Zu Beginn der Diagnostik wurden bei jedem Patienten die Laborparameter bestimmt. Von besonderem Interesse waren die Höhe des Bilirubinwertes, der alkalischen Phosphatase, der γ -Glutamyltransferase und der Entzündungsparameter (Leukozyten, C-reaktives Protein). Im Anschluss wurde bei allen Patienten eine Abdomensonographie durchgeführt. Zur weiteren Abklärung kam als bildgebende Diagnostik in erster Linie die Computertomographie zur Anwendung. Bei unklaren Befunden oder Kontraindikationen für die Durchführung einer Computertomographie, wurde die bildgebende Diagnostik durch eine Magnetresonanztomographie ergänzt. In seltenen Fällen wurde die Magnetresonanztomographie-Pankreatiko-Cholangiographie angewendet.

Im Rahmen weiterer Diagnostik und Therapie wurde eine ERCP beziehungsweise PTCD durchgeführt. Zu diesem Zeitpunkt wurde der Tumor klassifiziert.

Die Klassifikation der Ausdehnung der tumorbedingten Gallengangsstenose auf den Hilusbereich und den linken und rechten Ductus Hepaticus wurde anhand der Einteilung nach Bismuth-Corlette vorgenommen (Bismuth H., Corlette MB et al 1975).

Die Sicherung der Diagnose erfolgte im weiteren klinischen Verlauf durch histologische Untersuchung des Tumorsektats, durch Autopsie, durch perkutane oder endoskopische Ultraschall gesteuerte Feinnadelbiopsie, durch endoskopische transpapilläre Zangenbiopsie und Bürstenzytologie, und anhand der Dokumentation des Krankheitsverlaufs des Patienten.

2.6 Endoskopisch retrograde Cholangiopankreatikographie (ERCP)

Die ERCP wurde mit einem Standard Videoduodenoskop vom Typ Olympus TFJ 160-R (Olympus, Hamburg, Deutschland) durchgeführt. Mittels eines Terumo Drahts (Firma: Terumo, Frankfurt, Deutschland) wurde es über das Doudenum und die Papilla Vaterie in die Gallengänge eingeführt. Unter der Durchleuchtung mit Röntgenstrahlen und der retrograden Applikation des Kontrastmittels wurden Gallengangstenosen detektiert. Die initiale endoskopisch-retrograde Pankreatographie (ERP) umfasste jeweils eine Sphinkterotomie der Papilla Vaterie (EPT), bei der man das Papillotom von Olympus benutzte (Firma: Olympus, Tokyo, Japan). In den Bereich der Stenose wurden eine oder mehrere Plastikendoprothese eingebracht um eine Drainage der Gallengänge herzustellen. Der Durchmesser der eingebrachten Stents variierte zwischen 7 French und 13 French. Die Sedierung des Patienten erfolgte mit Propofol und Midazolam. Der elektive Stentwechsel wurde im Abstand von drei Monaten durchgeführt, wenn nicht der Zustand des Patienten einen früheren Wechsel erforderte.

2.7 Perkutane transhepatische Drainage der Gallengänge (PTCD)

Die perkutane transhepatische Drainage der Gallengänge (PTCD) wurde alternativ zu der transpapillären endoskopischen Drainage angewendet. In unserer Klinik fand die PTCD vor allem Anwendung bei endoskopisch nicht sondierbaren Gallengängen. Die Untersuchung wurde in Kurznarkose durchgeführt.

Für die Durchführung punktierte man das Gallengangssystem unter flouroskopischer Kontrolle mit einer Stahlnadel (Manam Medicine Products, Northbrook, USA). Nach Kontrastmittelapplikation wurde anhand einer Führungshülse ein flexibler geführter Draht (Terumo guide-wire, Terumo Corporation, Tokyo, Japan) in das Gallengangsystems eingebracht. Der Draht wurde durch die Stenose in das Duodenum vorgeschoben. Nach Einlage eines 5 French Stents am Ort der Stenose, wurde der flexible Draht gegen einen steifen Draht (Lunderquvist Draht mit flexibler Spitze, 90 cm, 35 inches, William Cook Europe, Bjaevershov, Denmark) ausgetauscht um somit die Stenose durch Plastikgefäß-Bougies (20 cm, William Cook Europe) auf bis zu 10 French vorzudehnen. Anschließend wurde eine Drainage

der Stärke 10 French eingelegt. Im Rahmen nachfolgender Sitzungen konnte durch weitere Aufdehnung des stenotischen Bereichs, die Einlage einer 14 oder 16 French Yamaha Drainage erreicht werden.

2.8 Methoden der Probenentnahme durch Bürstenzytologie und Zangenbiopsie

Anhand Bürstenzytologie und Zangenbiopsie wurde Tumorgewebe und Zellmaterial für die histologische und zytologische Untersuchung gewonnen. Mit dieser Methode konnten Gewebebiopsien ohne große Invasivität und ohne den Aufwand einer extra Untersuchung entnommen werden.

Im Zuge der ERCP wurde Zellmaterial aus dem Bereich der Gallengangsstenose gewonnen mit Hilfe einer Bürste gewonnen, die anhand eines Führungsdrahtes bis an die Stenose herangeführt wurde. Das an der Bürste haftende Zellmaterial wurde auf einen Objektträger aufgetragen, der Bürstenkopf wurde in 50% Ethanol gegeben und durch das Pathologische Institut verarbeitet.

Bei der Zangenbiopsie wurde die Zange, nach Kontrastmittelapplikation und unter radiologischer Kontrolle, soweit wie möglich in die Nähe des Tumors gebracht. In der Stenose wurde die Zange geöffnet und durch das Zuzwicken wurde histologisches Material gewonnen. Falls die Stenose für die Zange nicht zugänglich war, wurde die Zange sanft gegen den Rand der Stenose gedrückt und daraufhin zugezwickt. Das gewonnene Gewebe wurde in Formalin 4% fixiert. Diese Methode war invasiver als die Methode der Bürstenzytologie, man erhielt jedoch auch eine Probe der tieferen Gewebeschichten. In Anlehnung an das gebräuchliche histologische und zytologische Klassifikationssystem, wurden in dieser Studie suspekte und positive Proben positiv befundet, negative Proben und unspezifische Gewebereaktionen wurden als negative Befunde angesehen.

2.9 Statistische Auswertungen

Die statistische Auswertung wurde in Zusammenarbeit mit dem Institut für Medizinische Statistik und Epidemiologie Rechts der Isar der Technischen Universität München, Diplom Statistiker Herrn Schuster durchgeführt. Als deskriptive Statistiken für quantitative Merkmale wurden Mittelwerte angegeben. Für qualitative Größen wurden die absoluten und relativen Häufigkeiten angegeben, wobei (n) jeweils für die Anzahl der Patienten steht.

Zur Überprüfung statistisch signifikanter Unterschiede in Hinsicht auf die Überlebenszeit der Patienten wurde der Log-Rank-Test angewandt, zur multivariablen Analyse von Überlebenszeiten wurde die Cox-Regressionsanalyse verwendet. Bei dieser Methode kann gleichzeitig der Einfluss verschiedener Merkmale auf das Ereignisrisiko (Tod ja/nein) untersucht werden, dabei können insbesondere relative Risiken (mit 95% Konfidenzintervallen) zwischen verschiedenen Patientengruppen angegeben werden. Um unterschiedliche Überlebensraten einzelner Untersuchungsgruppen grafisch zu illustrieren bzw. zu vergleichen wurden Kaplan-Kurven verwendet.

Alle statistischen Analysen erfolgten zu einem Signifikanzniveau von 5%, so dass Ergebnisse mit p-Werten $< 0,05$ als statistisch relevant gewertet wurden.

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mit Hilfe der Computerprogramme Excel (Microsoft), SPSS und Sigma Plot 8.0.

3. Ergebnisse

3.1 Patientenbeschreibung

Die Klassifizierung nach Bismuth ist in Abbildung 2 verdeutlicht:

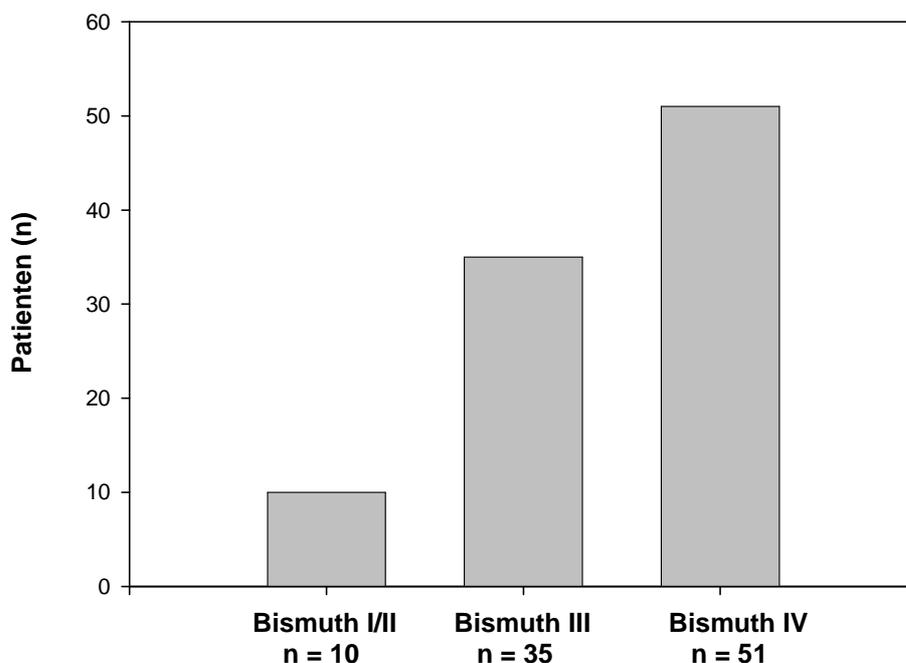


Abbildung 2: Einteilung der hilären Gallengangskarzinome in Bismuthstadien I-IV (n = 96 Patienten). Beurteilung der Tumorausdehnung anhand der retrograden Kontrastierung während der ERCP bzw. PTCD zum Zeitpunkt der Erstdiagnose.

10 Patienten befanden sich zum Zeitpunkt der Erstdiagnose im Stadium I/II, 35 Patienten im Stadium III und 51 Patienten im Stadium IV nach Bismuth. Somit befanden sich über 50% der Patienten befanden sich zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des Tumors im Stadium Bismuth IV.

Die Laborwerte zum Zeitpunkt der Erstdiagnose ergaben abweichende Werte bei den Werten des C-reaktiven Proteins, den Leukozyten, den Bilirubinwerten sowie Werten wie GOT, GPT, AP und γ -GT.

Im Durchschnitt wiesen die Patienten um das Zehnfache erhöhte Bilirubinwerte auf. Ebenso waren die γ -GT und die alkalische Phosphatase zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des Tumors erhöht. Die Werte GOT, GPT und CRP waren gegenüber dem oberen Referenzwerte um das zweifache erhöht (Tabelle 2).

Tabelle 2: Durchschnittliche Laborwerte der Patienten mit hilärem Gallengangskarzinom aufgezeichnet zum Zeitpunkt der Erstdiagnose (n=96).

Biologische Größe	durchschnittlicher Wert (+/-Standartabweichung)	Referenzbereich	Einheit
γ -GT	382 (+/- 323)	< 66	U/l
GOT	65 (+/- 71)	< 38	U/l
GPT	84 (+/- 79)	< 41	U/l
AP	615 (+/- 412)	40 -129	U/l
CRP	9 (+/- 9)	< 0,5	mg/dl
Bilirubin	10 (+/- 9)	< 1,1	mg/dl
Leukozyten	10 (+/- 4)	3,8 – 10,5	G/l

Die Referenzwerte entsprechen den Normwerten der Klinischen Chemie des Klinikums Rechts der Isar

3.2 Klinische Zeichen des hilären Gallengangskarzinoms

Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose konnten die in Abbildung 3 dargestellten Symptome beobachtet werden.

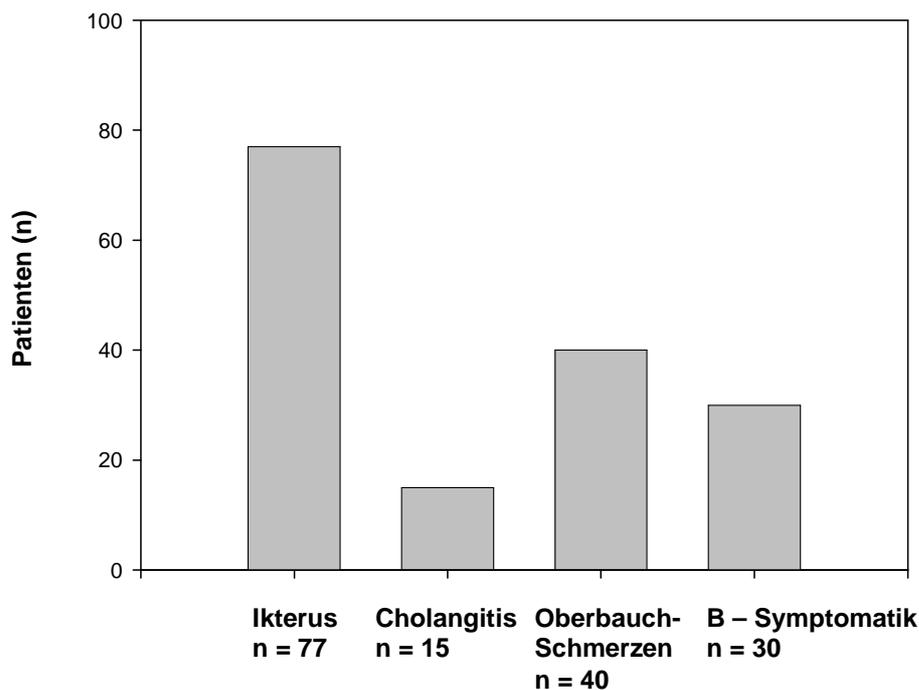


Abbildung 3: Symptome zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des hilären Gallengangskarzinoms (n=96).

Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose wurde bei 77 Patienten ein schmerzloser Ikterus festgestellt. Ein rechtsseitiger Oberbauchschmerz wurde bei 40 Patienten beobachtet, eine manifeste Cholangitis bei 15 Patienten. Einige der Patienten litten bereits an Fieber, Müdigkeit oder Gewichtsverlust. Manche Patienten wiesen gleichzeitig mehrere Symptome auf, nur 4 Patienten zeigten keinerlei Symptome.

3.3 Vorerkrankungen

Die Häufigkeiten der Vorerkrankungen werden in der Tabelle 3 aufgeführt.

22 Patienten wiesen keine nennenswerten Vorerkrankungen auf.

Tabelle 3: Vorerkrankungen bei Patienten mit hilärem Gallengangskarzinom (n=96)

Vorerkrankungen	Anzahl der Patienten (n)
arterielle Hypertonie	n = 30
Diabetes mellitus Typ II	n = 10
Adipositas	n = 4
PSC	n = 3
Leberzirrhose	n = 5
Z. n. Hepatitis	n = 4
Z. n. Cholangitis	n = 22
rezedivierende Cholangitiden	n = 8
Chledocholithiasis	n = 3
Z. n. Cholezystolithiasis	n = 12
Z. n. Cholezystektomie	n = 10

Die in der Tabelle aufgelisteten Vorerkrankungen und die möglichen Risikofaktoren bestanden bereits vor der Diagnose des Tumors. Die Patienten wiesen zum Teil mehrere Vorerkrankungen gleichzeitig auf.

3.4. Sensitivität der histologischen und zytologischen Diagnostik durch endoskopische Cholangiographie (ERCP)

3.4.1 Patientenkollektiv und Patientencharakteristik

Im Folgenden wird die Sensitivität der histologischen und zytologischen Diagnostik des hilären Gallengangskarzinoms im Zuge einer ERCP mittels Bürstenzytologie und Zangenbiopsie untersucht. Diese Methode zur Sicherung des Tumors wurde bei 58 der 96 Patienten durchgeführt. Davon waren 31 Patienten Männer und 27 Patienten Frauen.

Die Patienten wiesen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose die in Tabelle 4 dargestellten Charakteristiken auf.

Tabelle 4: Patientencharakteristik der durch Bürstenzytologie und Zangenbiopsie histologisch und zytologisch untersuchten Patienten (n=58).

	Patientencharakteristik	Referenzwerte	Einheit
Anzahl der Patienten	58	-	-
Geschlecht	Männlich (m): 31 (53.4%)	-	-
	Weiblich (f): 27 (46.6%)	-	-
Bismuth I/II	7	-	-
Bismuth III	25	-	-
Bismuth IV	26	-	-
Bilirubin	6,9 ± 7,6	< 1.2	mg/dl
alkalische Phosphatase	559 ± 270	40 – 120	U/l
γ-GT	404 ± 362	< 66	U/l
Leukozyten	8,8 ± 3,8	4 - 9	G/l

Die Diagnose des hilären Gallengangskarzinoms wurde gesichert durch die chirurgische Resektion (n=3), Autopsie (n=1), perkutane Ultraschallgesteuerte Feinnadelbiopsie (n=3), endoskopische transpapilläre Bürstenzytologie und Zangenbiopsie (n=35), perkutane transhepatische Cholangioskopie (n=4), und durch den klinischen Verlauf bei Patienten (n=9) deren Überlebenszeit weniger als 9 Monate betrug.

3.4.2 Sensitivität der endoskopischen transpapillären Bürstenzytologie

Bei 58 Patienten wurde die Bürstenzytologie durchgeführt. Sie fiel bei 24 Patienten positiv aus. Bei negativem Befund wurde die Bürstenzytologie bis zu 4mal wiederholt. So wurde die Bürstenzytologie bei 58 Patienten insgesamt 73mal durchgeführt.

Die Sensitivität der Bürstenzytologie bei der Diagnose des hilären Gallengangskarzinoms betrug 41,1%, bezogen auf die Anzahl der Patienten, und 32,9% bezogen auf die Anzahl der Proben (Tabelle 4).

3.4.3 Sensitivität der endoskopischen transpapillären Zangenbiopsie

Ebenfalls wurde eine Zangenbiopsie bei 58 Patienten durchgeführt. Ein positiver Befund im Sinne eines hilären Gallengangskarzinoms zeigte sich bei 31 Patienten. Bei negativer histologischer Untersuchung der Gewebeprobe negativ, wurde die Zangenbiopsie bis zu 4mal wiederholt. Insgesamt wurde die Zangenbiopsie bei 58 Patienten 73mal durchgeführt. Man erhielt aus diesen Gewebeproben 31 positive Histologien. Die Sensitivität der Zangenbiopsie in Bezug auf die Anzahl der Patienten betrug somit 53,4% und in Bezug auf die Anzahl der Gewebeproben 42,5% (Tabelle 5).

Tabelle 5: Sensitivität der Bürstenzytologie und Zangenbiopsie bei Patienten mit hilärem Gallengangskarzinom (n=58 Patienten; n=73 Gewebeproben).

	positive Zytologie/Histologie
Bürstenzytologie	24/73* (32,9%) 24/58# (41,4%)
Zangenbiopsie	31/73* (42,5%) 31/58# (53,4%)
Kombination Bürsten- und Zangenbiopsie	35/73* (47,9%) 35/58# (60,3%)

* *Gewebeprobe*

Patienten

3.4.4 Sensitivität der Kombination aus Bürstenzytologie und Zangenbiopsie

Durch die Kombination aus Bürstenzytologie und Zangenbiopsie ergab sich eine Zunahme der diagnostischen Sensitivität auf 60,3%. Insgesamt wurde das Gallengangskarzinom bei 35 von 58 Patienten histologisch gesichert.

Die Tabelle 6a zeigt die Ergebnisse der histologischen und zytologischen Untersuchung der 58 Patienten.

Bei 34,4% (20/58 Patienten) fielen die histologische und die zytologische Untersuchung positiv aus. Bei 19% der Patienten (11/58 Patienten) wurde der Tumor allein durch das positive Ergebnis der Zangenbiopsie, bei negativer Bürstenzytologie, gesichert. Bei 6,9% der Patienten (4/58 Patienten) erhielt man ein positives Ergebnis durch die Bürstenzytologie, die Zangenbiopsie blieb negativ.

Tabelle 6a: Ergebnisse der Bürstenzytologie und Zangenbiopsie (n=58 Patienten).

	Positive Histologie	Negative Histologie	Total
Positive Zytologie	20	4	24
Negative Zytologie	11	23	34
Total	31	27	58

In der Tabelle 6b zeigt die histologischen und zytologischen Ergebnisse, dargestellt anhand der Anzahl der Proben. Insgesamt wurden bei 58 Patienten 73 Proben entnommen.

Tabelle 6b: Ergebnisse der Bürstenzytologie und Zangenbiopsie, dargestellt anhand der Anzahl der Proben (n=58 Patienten).

	Positive Histologie	Negative Histologie	Total
Positive Zytologie	20	4	24
Negative Zytologie	11	38	49
Total	31	42	73

3.5 Therapeutisches Management

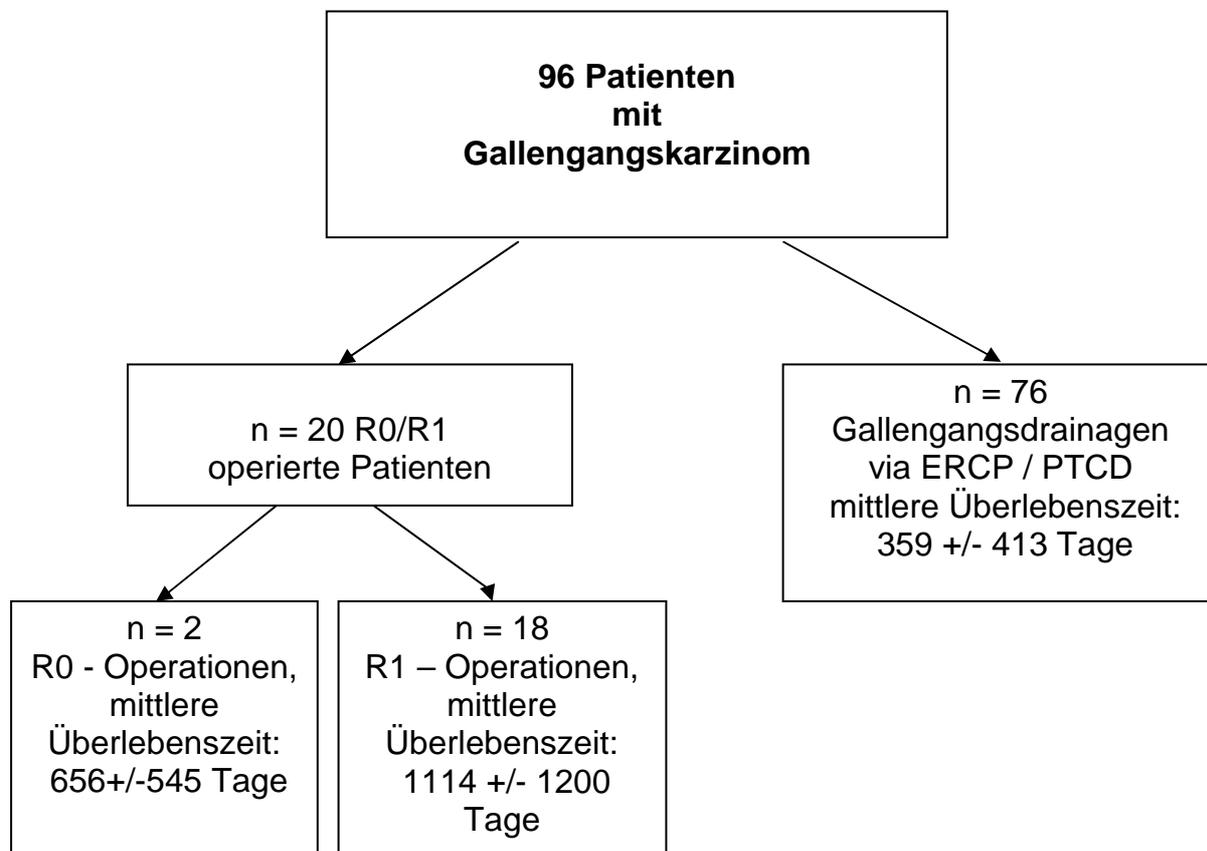


Abbildung 4: Behandlungsstrategien und die mittlere Überlebenszeit mit Standardabweichung der Patienten in den jeweiligen Gruppen (n = 96).

Bei allen 96 Patienten wurde zunächst eine Gallengangsdrainage mittels endoskopischer Behandlung (ERCP/PTCD) durchgeführt. Anschließend folgten unterschiedliche Therapien und Behandlungsmethoden. Hauptsächlich kann man die Patienten in Bezug auf ihre Therapien in zwei Gruppen einteilen: Konservativ durch ERCP/PTCD behandelte Patienten und in erster Linie chirurgisch therapierte Patienten. Es wurde untersucht, inwieweit sich die Art der Therapie auf die Überlebenszeit des Patienten auswirkt.

Von 96 Patienten wurden 76 rein konservativ durch ERCP und PTCD behandelt. 45 Patienten allein durch ERCP, 31 Patienten durch ERCP und/oder PTCD. 20 von 96 Patienten wurden in zusätzlich chirurgisch therapiert. Bei 2 von 20 Patienten konnte der Tumor vollständig entfernt werden (R0-Status). Bei 18 der 20 chirurgisch

behandelten Patienten konnte der Tumor nicht vollständig entfernt werden (R1-Status).

Die Überlebenszeit der Patienten die rein endoskopisch versorgt wurden, betrug 359 Tage. Bei den chirurgisch versorgten Patienten betrug die mittlere Überlebenszeit in der R0 operierten Gruppe 656 Tage, bei den R1 operierten Patienten 1114 Tage (Abbildung 4).

3.6 Langzeitüberleben der konservativ therapierten Patienten

Nachstehend wird die Korrelation der Überlebenszeit der konservativ therapierten Patienten (n=76) mit folgenden Faktoren untersucht:

- Bismuthstadium zum Zeitpunkt der Erstdiagnose
- Bilirubinwert zum Zeitpunkt der Erstdiagnose
- Patientenalter
- Behandlungsmethode ERCP/PTCD

3.6.1 Bismuthstadium und Überlebenszeit

Zuerst wird der Einfluss des Bismuth Stadiums auf die Überlebenszeit der nicht operierten Patienten dargestellt:

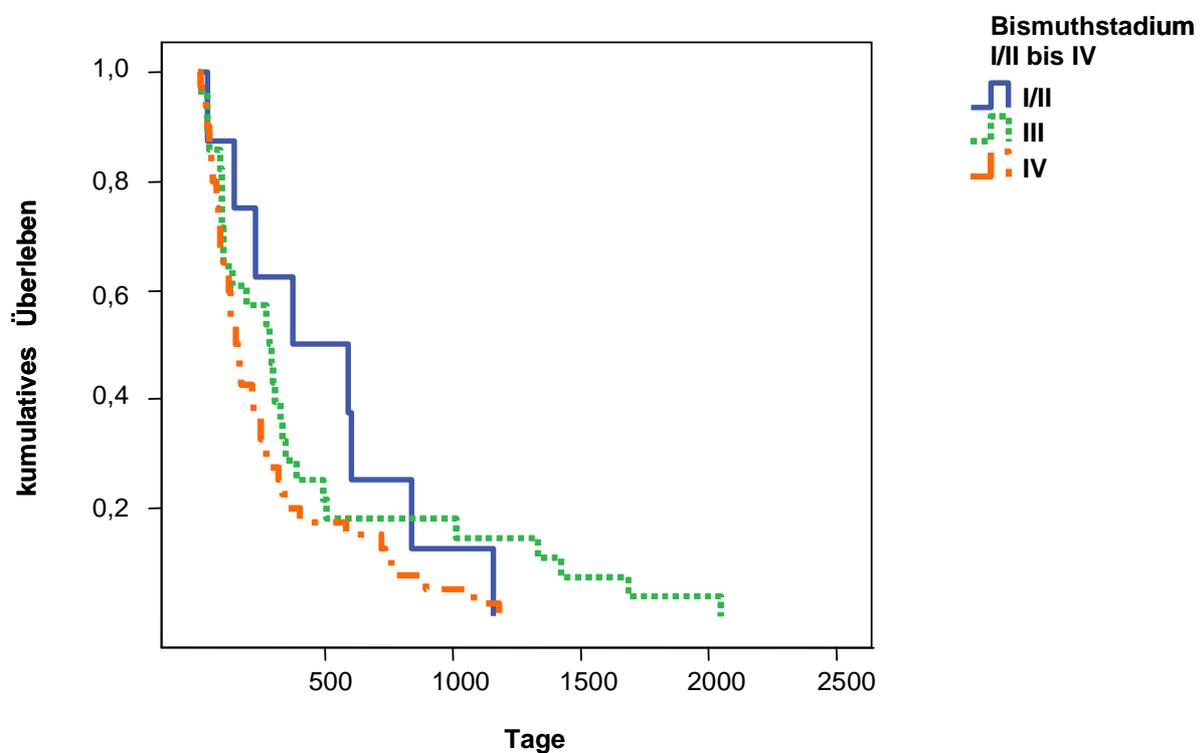


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Darstellung der Überlebensraten der Patienten im Bismuthstadium I/II bis IV (n = 76); Die Überlebenszeitanalyse des Log-Rank-Test zeigt: das Bismuthstadium hat keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben ($p = 0,119$).

Die Patienten wurden dem Bismuthstadium ihres Tumors zugeordnet, und die Überlebenszeit in jedem Stadium errechnet. Die gesamte mittlere Überlebenszeit lag bei 395 Tagen. Die mittlere Überlebenszeit betrug 496 Tage im Stadium I/II (n=8), 441 Tage im Bismuthstadium III (n=28) und 274 Tage im Stadium IV (n=40). In der Kaplan – Meier Darstellung der Abbildung 5 kann man zwar eine Abnahme der mittleren Überlebenszeit mit ansteigendem Bismuthstadium feststellen, der Unterschied ist jedoch nicht signifikant. Der p-Wert des Log-Rank-Test war 0,119. Um die Sterberisiken der Patienten in den Bismuthstadien I/II bis IV zu vergleichen, wurde eine Cox-Regressionsanalyse durchgeführt. Anhand dieser zeigt sich, dass Patienten die sich im Bismuth Stadium IV befinden, ein 1.73faches Sterberisiko haben gegenüber Patienten im Bismuth Stadium I/II ($p=0,160$). Nur ein wenig erhöhtes Sterberisiko haben Patienten in der Gruppe Bismuth III gegenüber der Gruppe Bismuth I/II (RR=1,082). Das Sterberisiko der Gruppe IV im Vergleich zu der Gruppe III ist um den Faktor 0,7 erhöht.

3.6.2 Bilirubinspiegel und Überlebenszeit

Es wurde untersucht ob sich bei Patienten mit anfänglichen Bilirubinwerten kleiner oder größer 10 mg/dl ein signifikanter Unterschied ihrer Überlebenszeit ergibt.

Der Trennwert des Bilirubinspiegels, der über die Zuteilung der Patienten auf die beiden Gruppen entschied, wurde auf 10mg/dl festgelegt. Die Gruppe mit einem anfänglichen Bilirubinwert ≤ 10 mg/dl enthielt 36 Patienten, die mit einem Bilirubinwert > 10 mg/dl enthielt 40 Patienten. Anschließend wurden ihre jeweiligen Überlebensraten errechnet.

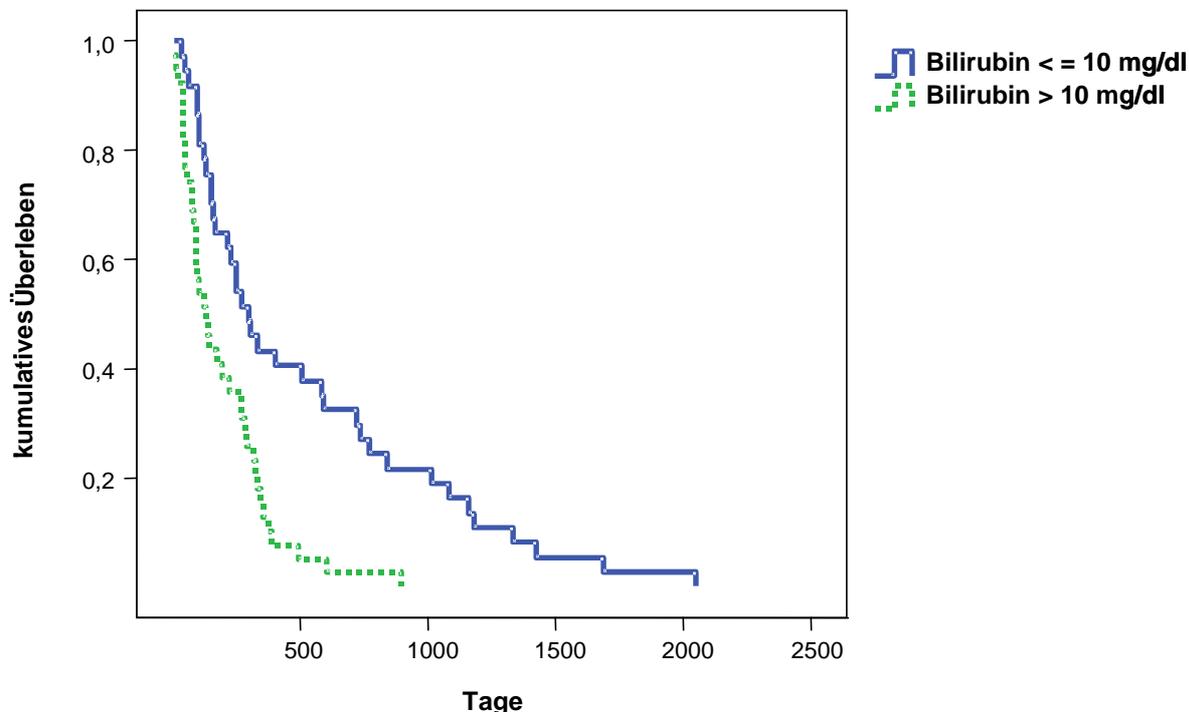


Abbildung 6: Kaplan Meier Darstellung der Überlebenszeit der Patienten mit einem Bilirubinwert ≤ 10 mg/dl und der Patienten mit einem Bilirubinwert >10 mg/dl (n=76). Die mittlere Überlebenszeit der Patientengruppe mit einem Bilirubinspiegel ≤ 10 mg/dl ist signifikant höher als in der Patientengruppe mit einem Bilirubinspiegel > 10 mg/dl: der p-Wert Log-Rank-Test war $<0,001$.

Die durchschnittliche Überlebenszeit der Patienten mit einem Bilirubinspiegel <10 mg/dl (n=36) betrug 541 Tage, die der Patienten mit einem Bilirubinspiegel höher als 10 mg/dl (n=40) 195 Tage. Der Log-Rank-Test zeigt, dass der initiale Bilirubinspiegel zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des Tumors einen signifikanten Einfluss auf die Überlebenszeit der Patienten hat ($p < 0,001$). Die Kaplan-Meier Kurven (Abbildung 6) veranschaulichen die Abhängigkeit der Überlebenszeit vom Bilirubinspiegel. Die Cox-Regressionsanalyse zeigt, dass Patienten mit einem anfänglichen Bilirubinspiegel > 10 mg/dl ein 2,6mal so hohes Sterberisiko haben wie Patienten mit einem Bilirubinspiegel ≤ 10 mg/dl. Auch unter der Einbeziehung des Faktors der Operation und des Patientenalters im multivariablen Cox-Model blieb der Einfluss der Höhe des initialen Bilirubinspiegels auf das Langzeitüberleben signifikant ($p < 0,001$). Das Sterberisiko der Patienten mit einem anfänglichen Bilirubinspiegel >10 mg/dl war im

multivariablen Cox-Modell um den Faktor 2,4 gegenüber den Patienten mit einem Bilirubinspiegel ≤ 10 mg/dl, erhöht.

3.6.3 Patientenalter und Überlebenszeit

Anhand der konservativ therapierten Patienten wurde zudem untersucht, ob das Alter zum Zeitpunkt der Erstdiagnose Prognosen in Bezug auf die Überlebenszeit zulässt.

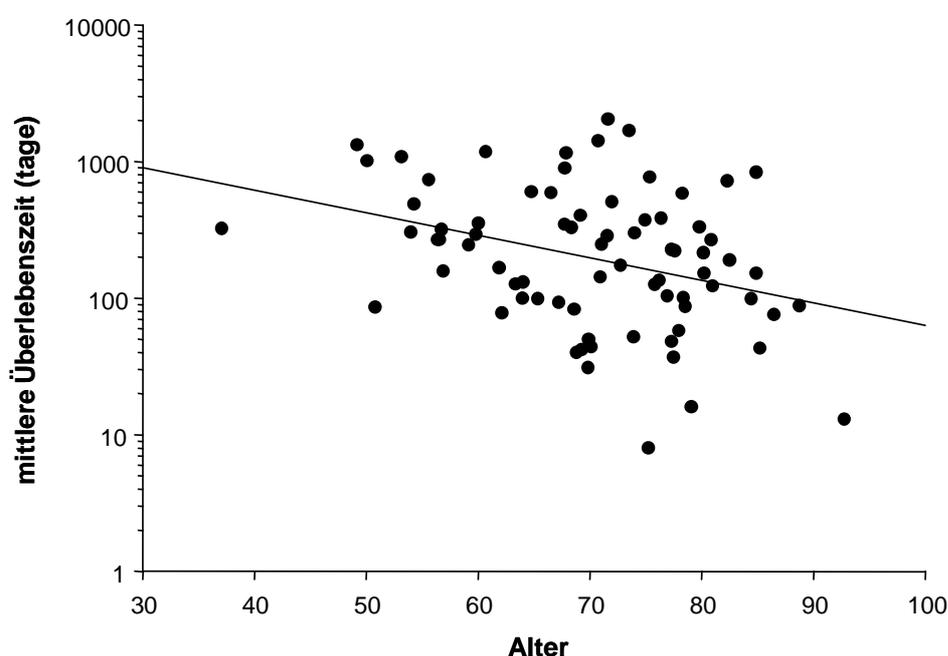


Abbildung 7: Abhängigkeit der Überlebenszeit von dem Alter des Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose ($n=76$).

Die Abbildung 7 veranschaulicht die Abhängigkeit der Überlebenszeit von dem Alter der Patienten. In der Graphik wurde als x-Wert das Alter des Patienten gewählt, der y-Wert zeigt die entsprechende Überlebenszeit. Die Punktwolke zeigt entsprechend die Verteilung der Patienten. Bei der Abbildung wurde die Ordinate logarithmiert gewählt um die Streuung der Alterswerte zu reduzieren. Die erreichte Überlebenszeit verhält sich umgekehrt proportional zum Alter des Patienten. Die Regressionsgerade in der Punktwolke veranschaulicht kürzere Überlebenszeiten bei Patienten mit fortgeschrittenem Alter. Trotz der Logarithmierung der y-Achse kann man anhand der

Regressionsgerade sehen, dass die Überlebenszeit mit einem Erkrankungsalter von 50 auf 80 Jahre erheblich zu sinken scheint.

Im Log-Rank-Test ergab sich, wenn man das Alter isoliert betrachtet, eine signifikant höhere Überlebensrate für Patienten mit einem Erkrankungsalter ≤ 65 Jahre. Der p-Wert des Log-Rank-Tests beträgt 0,008.

Bezieht man anhand eines multivariblen Cox Modells die Einflüsse von Operation, Bismuthstadium und anfänglichem Bilirubinspiegel mit ein, so hat das Patientenalter keinen signifikanten Einfluss auf das Langzeitüberleben ($p=0,075$). Dennoch haben die Patienten mit einem Erkrankungsalter über 65 Jahre im multivariablen Cox-Modell ein um Faktor 0,5 höheres Sterberisiko.

3.6.4 Behandlungsmethode und Überlebenszeit

Nachstehend wird der Einfluss der Gallengangsdrainagen durch ERCP und/oder PTCD auf die Überlebenszeit anhand Kaplan-Meier-Kurven veranschaulicht (Abbildung 8):

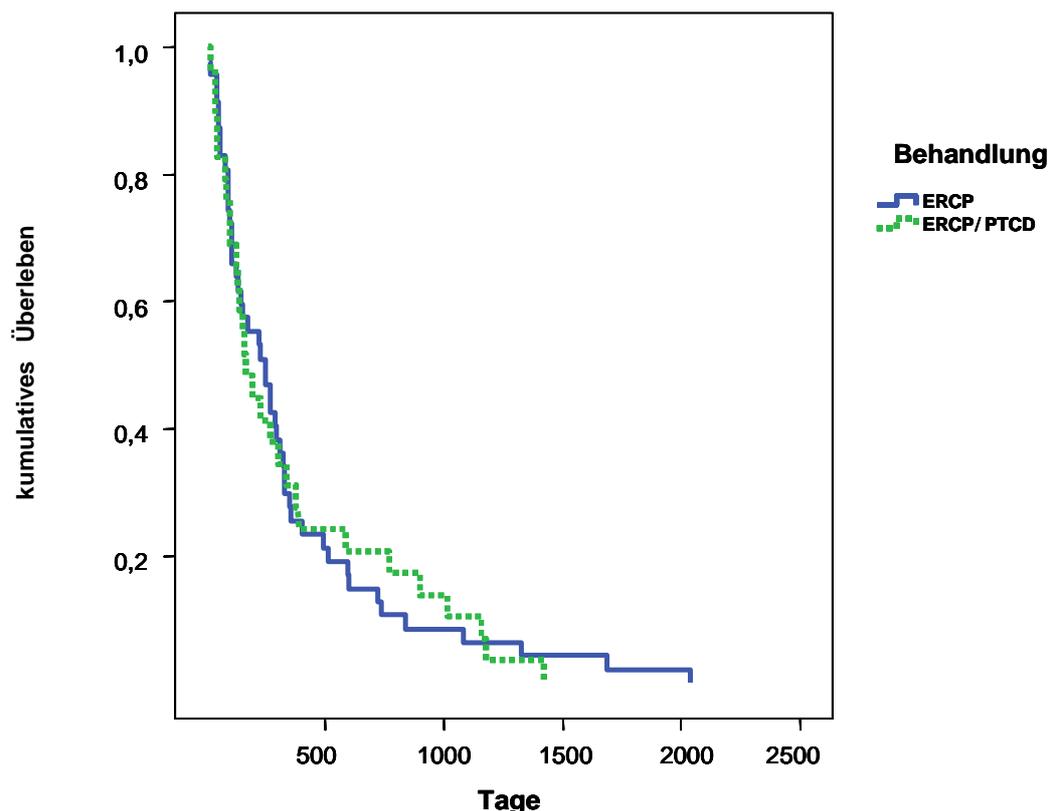


Abbildung 8: Einfluss der Gallengangsdrainage auf die Überlebenszeit. Der p -Wert Log-Rank-Test war 0,806, die Art der Gallengangsdrainage hat keinen signifikanten Einfluss auf die Überlebenszeit.

Die Art der Gallengangsdrainage (ERCP/PTCD) zeigte keinen signifikanten Unterschied im Hinblick auf das Langzeitüberleben der nicht operierten Patienten ($n=76$). 45 Patienten wurden nur durch endoskopische Gallengangsdrainage (ERCP) behandelt. Sie wiesen eine mittlere Überlebenszeit von 381 ± 268 Tagen auf. Insgesamt 31 Patienten wurden durch ERCP und PTCD behandelt. Die mittlere Überlebenszeit der Patienten betrug 368 ± 312 Tage (Abbildung 8). Im Log-Rank-Test ergab sich somit für die Art der Gallengangsdrainage kein signifikanter Unterschied ($p=0,806$).

3.7 Gegenüberstellungen der operierten Patienten und der nicht operierten Patienten

In der vorliegenden Studie wiesen Patienten, die operiert werden konnten eine deutlich längere Überlebenszeit auf, als diejenigen bei denen eine operative Resektion nicht möglich war (Abbildung 9).

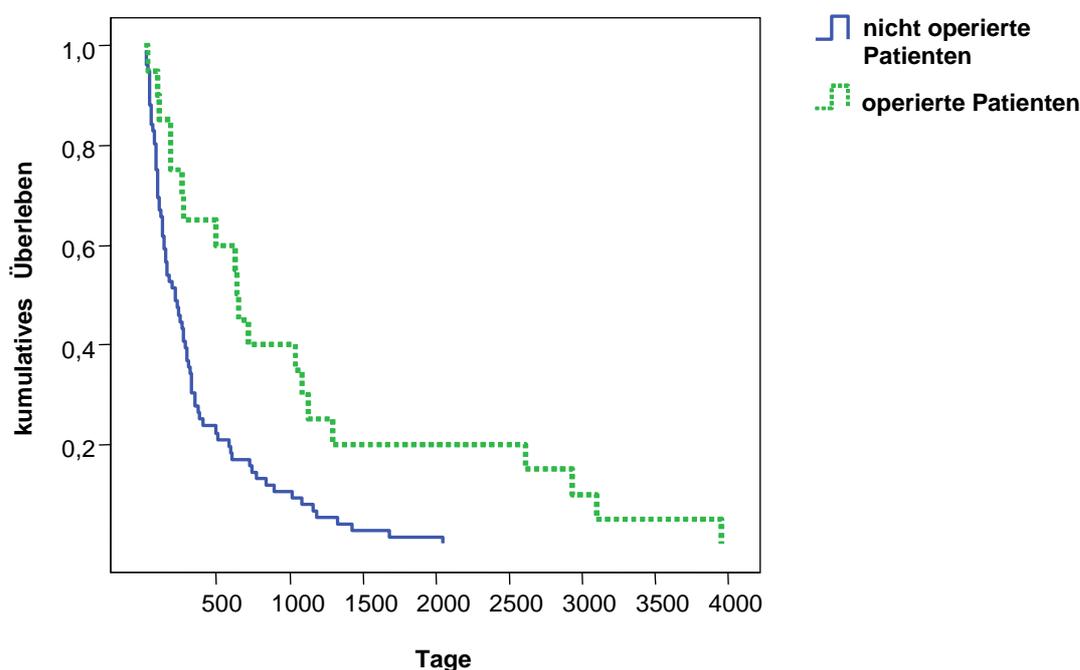


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve zur Veranschaulichung der Überlebensraten der R1 operierten Patienten (n=20) und der nicht operierten Patienten (n=76)

Bereits zu dem Zeitpunkt der Erstdiagnose des Tumors zeigten sich in den beiden Patientengruppen Unterschiede bezüglich des Patientenalters und der Höhe des Bilirubinspiegels zum Zeitpunkt der Erstdiagnose. Patienten die operiert wurden (n=20) wiesen bei der Erstdiagnose im Durchschnitt einen Bilirubinwert von 5,4mg/dl auf. Bei den nicht operierten Patienten (n=76) ergab sich ein anfänglicher Bilirubinwert von durchschnittlich 10,8 mg/dl.

Die operierten Patienten hatten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose ein durchschnittliches Alter von 62 Jahren. Im Vergleich hatte die Gruppe der nicht operierten Patienten ein mittleres Alter von 68 Jahren. Die nicht operierten Patienten

waren also zum Zeitpunkt der Erstdiagnose durchschnittlich 6 Jahre älter als die Patienten bei denen man sich für eine Operation entschied (Tabelle 8).

Tabelle 8: Patientencharakteristik, Stadieneinteilung und Laborparameter zum Zeitpunkt der Erstdiagnose (n=96)

	Operation	Keine Operation	Referenzwert	Einheit
Anzahl der Patienten	20	76	-	-
Alter (Jahre)	62 ± 8.4	68 ± 8,3	-	-
Bismuth I/II	2	8	-	-
Bismuth III	7	28	-	-
Bismuth IV	11	40	-	-
Bilirubin	5,4 ± 5,28	10,87 ± 7,11	< 1,2	mg/dL
Alkalische Phosphatase	561 ± 278	610 ± 275	40 – 120	U/L

4. Diskussion

4.1 Ätiologie und prädisponierende Faktoren

Weltweit gehören 3% aller gastrointestinalen Karzinome zu den Gallengangskarzinomen (Vauthey et al., 1994). Sie zählen nach den hepatozellulären Karzinomen zu den zweithäufigsten primären Lebertumoren (Khan et al., 2002; Vauthey et al., 1994).

Die meisten Patienten mit hilärem Gallengangskarzinom erkranken in der siebten Lebensdekade, wobei Männer nur etwas häufiger betroffen sind als Frauen (Shaib et al., 2005; Khan et al., 2002). Tannapfel und Wittekind beobachteten eine große Alterszeitspanne (zwischen 20 und 80 Jahren), die sie auf den Einfluss unterschiedlicher ätiologischer Faktoren, wie sie nachstehend beschrieben werden, zurückführten (Tannapfel 2001, Wittekind 2001). In der vorliegenden Studie betrug das durchschnittliche Erkrankungsalter der Männer 65,3 Jahre und das der Frauen 70,1 Jahre, wobei das männliche Geschlecht etwas häufiger betroffen war. Diese Zahlen entsprechen den Werten der Literatur (Tannapfel 2004, Wittekind 2004).

Als prädisponierende Faktoren für das Gallengangskarzinom werden vor allem Erkrankungen wie die Leberzirrhose, die primäre sklerosierende Cholangitis, die chronische Choledocholithiasis, Diabetes mellitus sowie das Adenom der Gallengänge diskutiert (Jee et al., 2005; Costa et al., 2004; Lazaridis und Gores 2006; Acalovschi et al., 2004). Auch seltene Krankheiten wie die Papillomatose der Gallengänge, Choledochuszysten, das Caroli Syndrom, eine Infektion durch Parasiten und die chronische Salmonelleninfektion stehen in Verdacht die Entstehung des Gallengangskarzinoms zu begünstigen (Patel 2001; Chapman 1999, Khan 2005). Die primär sklerosierende Cholangitis erhöht das Risiko ein Gallengangskarzinom zu entwickeln entscheidend (Farrant et al 1991; Broome et al 1996; Tannapfel, Wittekind 2004).

In der vorliegenden Studie zeigte nur eine geringe Minderheit der Patienten eine Leberzirrhose oder primäre sklerosierende Cholangitis. Ob nun eine Choledocholithiasis oder eine Cholezystolithiasis wirklich ein prädisponierender Faktor für die Entstehung des Gallengangskarzinoms ist, ist umstritten. Laut

Tannapfel und Wittekind scheinen Gallensteine nicht mit extrahepatischen Cholangiokarzinomen assoziiert. Die Prävalenz der Gallensteine bei Patienten mit extrahepatischen Gallengangskarzinomen wurde zwischen 19% und 57% angegeben. Je älter die Patienten desto höher ist die Koinzidenz eines Gallensteinleidens (Tannapfel 2004, Wittekind 2004). Auf der anderen Seite verursachen Gallengangssteine oft einen Gallengangsstau, der wiederum zu bakteriellen Infektionen führen kann. Häufig entsteht daraus eine chronische Entzündung des Epithels, die als Co-Faktor der Karzinogenese die Entstehung des Cholangiokarzinoms wiederum begünstigt (Launois et al., 1999). Eine Vielzahl der Patienten (25%) dieser vorliegenden Studie wies bereits vor der Diagnose des Tumors ein Gallensteinleiden auf. Es bleibt herauszufinden welche weiteren Ursachen für die Entstehung des Gallengangskarzinoms verantwortlich sind.

4.2 Diagnostische Verfahren

Die Entscheidung einer Resektion des Tumors wird durch die Aussagekraft der präoperativen Diagnostik häufig erschwert. Oft sind keine exakten Aussagen über das Tumorstadium und die Infiltration der benachbarten Organe durch den Tumor möglich. Im Allgemeinen wird die Tumorgöße eher überschätzt als unterschätzt, und die Patienten werden fälschlicherweise als inoperabel eingestuft (Otto 2006). Lohse et al. verglichen bei Patienten mit hilärem Gallengangskarzinom das Ergebnis der präoperativen Diagnostik (ERC, MRC und PTC) mit der Tumorausdehnung im Operationspräparat. Die Ergebnisse dieser Studie zeigten für die PTC gegenüber der ERC und der MRCP eine signifikant bessere Visualisierung der Gallengängen und der Tumore. Die Tumorausdehnung (Bismuth-Corlette-Typ) wurde durch ERC, MRC und PTC in 29%, 36% und 53% korrekt eingeschätzt (Lohse et al., 2004). Lohse et al. zeigten hingegen auch eine begrenzte Verlässlichkeit der ERC und MRC bei der Beurteilung der Tumorausdehnung. Die Überschätzung der Tumorausdehnung, die Anlass sein könnte, den Patienten als irresektabel einzustufen, war die häufigste Fehlinterpretation der ERC, MRC und PTC (Lohse et al., 2004). So wurde in einer anderen Studie zum Beispiel die Tumordarstellung in der MRCP mit der realen intraoperativen Tumorausdehnung verglichen. In dieser Studie konnte gezeigt

werden, dass die Tumorgröße in der MRCP in bis zu 20% der Fälle unterschätzt wurde (Zidi et al., 2000).

In einer neueren Studie von Otto et al. gelingt die für die Resektion erforderliche Einschätzung des longitudinalen Tumorwachstums wie auch nach Lohse et al. am besten durch perkutane transhepatische Cholangiographie (Otto 2006; Lohse et al., 2004). Das Langzeitüberleben der Patienten der vorliegenden Studie unter Berücksichtigung ihres jeweiligen Bismuthstadiums zeigt, dass die Einschätzung der Tumorausdehnung durch ERCP und PTCD eine relativ verlässliche Methode ist. In der Einschätzung des Tumorstadiums ist ihre diagnostische Aussagekraft gleichwertig zu den Tumordarstellungen durch die MRCP (Khan et al., 2005; Manfredi et al., 2001; Manfredi et al., 2004; Yeh et al., 2001).

Eine weitere Option der bildgebenden Diagnostik des hilären Gallengangstumors ist die Computertomographie. Untersuchungen haben gezeigt, dass ein CT - Schichtbild oft nicht ausreicht um die Tumorgröße, die Infiltration der Umgebung und das Ausmaß der Leberatrophie im Rahmen der präoperativen Diagnostik richtig einschätzen zu können (Feydy et al., 1999; Tillich et al., 1998). Ein Spiral-CT mit Kontrastmittel hat hingegen eine hohe diagnostische Sensitivität. Dieses ermöglicht die sichere Darstellung von Tumoren ab 1cm Größe und lässt zugleich den Grad der Tumorstenose sowie eine begleitende Lymphadenopathie erkennen (Valls et al., 2000). Die MRCP hat den Vorteil der dreidimensionalen Bildrekonstruktion und erlaubt durch eine dem CT überlegene Darstellung der Weichteile auch eine gute Tumordarstellung. Mit ihr gelingt es auch Infiltrationen der kleineren Gallengänge oberhalb und unterhalb der Tumorstenose festzustellen (Khan et al., 2005).

Weiterhin ist auch die Magnetresonanztomographie von zunehmender Bedeutung. Vogel et al. verglichen die MR-Cholangiographie, das MRI und die ERCP als Staging-Methode des hilären Gallengangstumors. Ihrer Studie zufolge ist das Staging des Klatskintumors im Sinne der präoperativen Diagnostik durch MRCP in Kombination mit der MRI eine der verlässlichsten und sichersten Methoden (Vogel et al., 2006).

Ein wesentlicher Bestandteil der Diagnostik ist die Sicherung der Malignität durch eine histologische und zytologische Untersuchung. Hierzu werden Proben aus dem Bereich der Stenose gewonnen. Die Gewebeentnahme im Rahmen einer ERCP oder

PTCD gehört dabei zu den am häufigsten angewandten Methoden mit der eine maligne Stenose der Gallengänge diagnostiziert wird (Brugge et al., 2005).

Vorangegangene Studien zeigen eine geringe Sensitivität der Bürstenzytologie von 30-60%. Eine Kombination aus Bürsten und Zangenbiopsie vermag die diagnostische Sensitivität auf 40-70% zu erhöhen (Sugiyama et al., 1996). In einer Studie von Ponchon et al. wurden Bürstenzytologien und Zangenbiopsien bei 233 Patienten entnommen. Nur bei 49 % der Patienten waren jeweils eine Bürstenzytologie und eine Zangenbiopsie verwertbar. Es wurde eine Sensitivität der Bürstenzytologie von 35% und eine Sensitivität der Zangenbiopsie von 49% erreicht. Die Kombination aus Bürsten und Zangenbiopsie erreichte eine Sensitivität von 63% (Ponchon et al., 1995). Pugliese et al. führten Bürsten und Zangenbiopsien bei 36 Patienten mit malignen Gallengangsstrikturen durch, davon waren 10/36 Patienten an einem Gallengangskarzinom erkrankt. In seiner Studie erhielten 60% der Patienten ein positives histologisches Ergebnis durch die Zangenbiopsie und 70% der Patienten ein positives Ergebnis durch die Bürstenzytologie (Pugliese et al., 1995).

In der vorliegenden Studie wurde erstmals die diagnostische Sensitivität der Bürstenzytologie und Zangenbiopsie an einem homogenen Patientenkollektiv mit hilärem Gallengangstumor untersucht. Die Ergebnisse zeigen eine ebenso geringe diagnostische Sensitivität bei der histologischen Sicherung des hilären Gallengangskarzinoms durch Bürsten sowie durch Zangenbiopsie. Die Sensitivität der transpapillären Bürstenzytologie betrug 32,9% bezogen auf die Anzahl der entnommenen Proben, und 41,4% in der Anzahl der Patienten. Die Sensitivität der Zangenbiopsie betrug jeweils 42,5% und 53,4% in der Anzahl der Proben und in der Anzahl der Patienten. Durch die Kombination aus Bürsten und Zangenbiopsie ergab sich eine Zunahme der diagnostischen Sensitivität auf 60,3%. Diese Daten zeigen eine geringere Sensitivität in höheren Bismuthstadien. Die Sensitivität der Bürstenzytologie und der Zangenbiopsie im Bismuthstadium IV betrug 34,6% bzw. 46,2%, jeweils bezogen auf die Anzahl der Proben und Patienten. Der Grund ist möglicherweise die fortgeschrittene Tumorgroße, die durch einen höheren Grad der Stenose die Gewebeentnahme erschwert.

Die endoskopische Feinnadelbiopsie hingegen erlaubt eine Aspiration von tiefer gelegenem Zellmaterial sowie der Lymphknoten und des Gewebes der Tumorumgebung (Fritscher-Ravens et al., 2000). Die endoskopische Ultraschall-

gesteuerte Feinnadelbiopsie erreicht eine höhere Sensitivität bei der Abklärung maligner Gallengangsstenosen als die ERCP mit Bürstenzytologie (Abu-Hamada et al., 2004). Generell wird versucht, die diagnostische Sensitivität des Gallengangskarzinoms durch verbesserte Techniken zu erhöhen (Moreno Luna et al., 2006). Ergänzend zu den bereits genannten Verfahren ist man dabei neuere Methoden zu etablieren, die die diagnostische Sensitivität verbessern. Hierzu gehören die diagnostischen Verfahren DIA (digital imaging analysis) und FISH (fluoreszenz in situ hybridization). Diese Verfahren können spezifische Chromosomenaberrationen wie sie bei einem Cholangiokarzinom vorkommen, erkennen. Vorangehende Studien zeigen bereits eine erhöhte diagnostische Sensitivität im Vergleich zu den oben genannten Verfahren. Die höchste diagnostische Sensitivität wird durch die Kombination beider Methoden, FISH und DIA, erreicht (Kipp et al., 2004; Baron et al., 2004). Des Weiteren beschrieb Bergquist die Methode der DNA-Zytometrie als Erfolg versprechende Methode in der Diagnostik des Gallengangskarzinoms bei Patienten mit PSC (Berquist et al., 2000). Weitere Studien sind nötig, um den Vorteil dieser neueren diagnostischen Methoden in Hinblick auf die histologische Sicherung maligner Stenosen zu belegen

4.3 Chirurgische Therapie

Die chirurgische Resektion des Tumors und das Erlangen tumorfreier Resektionsränder ist die einzige Möglichkeit der kurativen Therapie und somit Langzeitüberlebens der Patienten (Hemming et al., 2005; Pichlmayr et al., 1996; Otani et al., 2007; Burke EC et al., 1998; Tsalis K et al., 2007; Kondo S et al. 2004; Launois B et al, 1999). Im Falle einer konservativen Behandlung, beträgt das Langzeitüberleben in vorangegangenen Studien weniger als ein Jahr (Janargin WR et al. 2001; Witzigmann H et al., 2006). Die Verbesserung des perioperativen Managements, wie zum Beispiel die Senkung des Bilirubinspiegels durch die zusätzliche Drainage der Gallengänge, und vor allem eine vernünftige Selektion des Patientengutes, führen heute zu steigenden Erfolgsraten bei der Operation (Nimura Y et al., 1998; Nimura Y et al., 2000). Auch neuere, radikalere Operationsmethoden wie die subtotale Resektion der Leber, die radikale Resektion der Lymphgefäße und Gefäßstrukturen, oder die Hepatopankreaticoduodenektomie (Makuuchi M et

al.,1990; Nagino M et al., 1996; Tabata M et al, 2000; Hemming AW et al., 2005) helfen die operative Mortalität zu senken, die Raten der R0-Resektionen zu erhöhen und das Langzeitüberleben zu verbessern (Neuhaus et al., 2003; Lai et al., 2005; Tsalis et al., 2007; Zervos et al., 2005). Die Berliner Arbeitsgruppe Jonas S et al. erreichte in ihrer Studie 5-Jahres Überlebensraten von 61% bei Patienten mit hilärem Gallengangstumor die in kurativer Absicht operiert werden konnten. Dabei betonten sie die Bedeutung einer radikalen en-bloc Tumorsektion in no-touch-Technik und das Erlangen tumorfreier Resektionsränder (Jonas et al., 2005).

Die Resektionsraten der Patienten, die in kurativer Absicht operiert wurden, betragen bei Jarnagin et al. und Witzigmann et al. 36% und 33% (Jarnagin et al., 2005; Witzigmann et al., 2006). Beide Studien enthielten chirurgisch therapierte, und nicht chirurgisch therapierte Patienten. In neueren Studien, wie die von Otto et al. und Jonas et al. wurden Resektionsraten von 61% und 71% erreicht (Otto et al., 2006; Jonas et al., 2005). Die Tendenz ist steigend.

In der gegenwärtigen Studie konnten 20 der 96 Patienten in kurativer Absicht chirurgisch therapiert werden. Dabei ist anzunehmen, dass wohl aufgrund des fortgeschrittenen Alters, dem schlechten Allgemeinzustand und der aus der Vergangenheit bekannten geringen Chancen einer R0-Resektion manche Patienten nicht operiert wurden.

Eine R0-Resektion wurde nur bei 2 von 20 Patienten erreicht. Bei 18 der 20 Patienten konnte der Tumor durch die Operation nicht komplett entfernt werden. In Korrelation zu den Ergebnissen Zervos et al. wurde trotz der unvollständigen Tumorsektion bei den 18 R1 operierten Patienten eine längere Überlebenszeit beobachtet als bei den nicht operierten Patienten (Zervos et al., 2004).

Angesichts der längeren Überlebenszeit der operierten Patienten beachten, dass in der vorliegenden Studie die Entscheidung für eine Operation von verschiedenen Faktoren beeinflusst wurde. So wurden Patienten mit einem hohen Bilirubinspiegel zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des Tumors nicht operiert. Operiert wurden von vorneherein meist nur Patienten mit niedrigen Bilirubinspiegeln und geringerem Alter. Das Patientenkollektiv ist aus diesen Gründen nicht repräsentativ, aber dennoch befürworten die Ergebnisse dieser Studie übereinstimmend zu denen anderer Arbeitsgruppen, eine aggressive Tumorsektion bei Patienten mit hilärem Gallengangstumor (Zervos et al 2004; Lygidakis et al 2001).

Eine kurative Resektion des hilären Gallengangskarzinoms kann auch durch eine Lebertransplantation erreicht werden. In den Jahren 1980 bis 2000 waren die Ergebnisse zuerst nicht zu Frieden stellend. Iwatsuki et al. berichtete 1985 von einem erneuten Tumorbefall bei vier von fünf erfolgreich transplantierten Organen. Zudem erreichte keiner der transplantierten Patienten eine Überlebenszeit von zwei Jahren (Iwatsuki et al., 1985). Andere Autoren berichteten ähnliche Ergebnisse (Ringe et al., 1989; Penn et al., 1991, Pichelmayer et al., 1988). Sie beobachteten zusätzlich zu der hohen Rate des erneuten Tumorbefalls der transplantierten Leber ein selbst in frühen Stadien der Transplantation enttäuschendes Ergebnis der Langzeitüberlebensraten transplantierte Patienten.

In vor kurzem veröffentlichten Arbeiten konnten jedoch gegenüber früheren Studien verlängerte Überlebenszeiten erreicht werden. In den Studien von Iwatsuki et al., Meyer et al., und Robles et al. wurden durch Transplantation 5-Jahres-Überlebensraten von 36%, 36% und 39% erreicht (Iwatsuki et al., 1998; Meyer et al., 2000; Robles et al., 2004). Die 1-,3-,5-, und 10-Jahres-Überlebensrate die 2004 durch Lebertransplantation bei 225 Patienten mit hilärem Gallengangskarzinom erreicht wurde, betrug in Europa 67%, 41%, 31% und 22% (European Liver Transplant Registry 2004). Auch in zwei Studien die 2005 veröffentlicht wurden, wurde von einem wesentlich verbesserten Langzeitüberleben durch Transplantation berichtet (Jonas et al., 2005; Rea et al., 2005). Kürzlich haben sich vor allem bei einem sorgfältig selektiertem Patientengut, unterstützt durch eine adjuvante und neoadjuvante Therapie, ermutigende Ergebnisse der Lebertransplantation gezeigt (Jonas et al., 2005; Rea et al., 2005). Beständige Nachteile sind sicherlich die Knappheit der Spenderorgane und die begleitende Immunsuppression, die die erneute Entwicklung einer Neoplasie begünstigt. Noch werden weitere Studien benötigt, um die Kriterien einer sorgfältigen Patientenselektion herauszufinden, und die Lebertransplantation als Therapieoption zu etablieren (Thelen 2007, Neuhaus 2007).

4.4 Konservative Therapie

In der vorliegenden Studie wurde bei 76 Patienten eine konservative Therapie durchgeführt, indem die Gallengänge im Zuge einer ERCP und/oder PTCD drainiert wurden.

Anhand dieser Patienten wurden die Einflüsse der Therapien auf das Langzeitüberleben untersucht. Die mediane Überlebenszeit der Patienten mit nicht resektablem hilären Gallengangstumor betrug in früheren Studien 3 Monate ohne Stenttherapie und 6 Monate mit Stenttherapie (Farley et al., 1995; Berr 2004; Chang et al., 1998; Figueras et al., 2000).

Bereits in vorangegangenen Studien war die Methode der perkutanen Gallengangsdrainage der Methode der ERCP in ihrer Effizienz der Gallengangsentslastung als gleichwertig beschrieben (Born et al., 2000). In Hinblick auf die Behandlung durch ERCP und/oder PTCD lassen die Daten der vorliegenden Studie ebenso keinen Unterschied in Bezug auf die Effektivität der Gallengangsdrainage und das Langzeitüberleben der Patienten erkennen.

Ein neues Behandlungskonzept ist die Kombination der Stenttherapie mit der photodynamischen Therapie (PDT).

In einer ersten randomisierten prospektiven Studie untersuchte Ortner et al. das Langzeitüberleben und die Lebensqualität von 39 Patienten mit Bismuth III/IV Karzinomen. Eine Patientengruppe erhielt Stenttherapie allein, die andere Gruppe wurde mit Stenttherapie und PDT behandelt. Es zeigte sich eine Überlebenszeit von 98 Tagen in der endoskopisch therapierten Kontrollgruppe und eine Überlebenszeit von 493 Tagen in der Patientengruppe, die zusätzlich mit PDT behandelt wurde. Zudem wurde eine verbesserte Lebensqualität und einen Anstieg des Karnofsky-Indexes in der PDT Gruppe beobachtet (Ortner et al., 2003). Auffällig ist hier die geringe Rate einer suffizienten Gallengangsdrainage und somit die geringe Überlebensrate in der Kontrollgruppe.

Zoeopf et al. führte ebenfalls eine prospektive randomisierte Studie zur photodynamischen Therapie durch. Seine Studie umfasst 32 Patienten die sich, bis auf einen, alle im Stadium Bismuth IV befanden. Eine Patientengruppe wurde durch Stenttherapie behandelt, die andere Patientengruppe erhielt Stenttherapie und PDT. Patienten ohne Photodynamische Therapie erreichten eine durchschnittliche Überlebenszeit von 7 Monaten, Patienten mit PDT überlebten hingegen im Durchschnitt 21 Monate (Zoeopf et al., 2005).

Die Studie der Arbeitsgruppe Witzigmann et al. umfasste insgesamt 184 Patienten. Von diesen 184 Patienten waren 124 bereits irresektabel an einem hilären Gallengangskarzinom erkrankt. Diese wurden in zwei Gruppen aufgeteilt: 68 Patienten erhielten Stenttherapie plus PDT, 60 Patienten erhielten eine alleinige

Stenttherapie. Weitere 60 Patienten wurden in kurativer Intention operiert, wobei ein R0-Status bei 42 Patienten erreicht wurde. Es stellte sich heraus, dass sich die Überlebenszeit der R1/R2 operierte Patientengruppe nicht signifikant von der Gruppe unterschied, die mit PDT und Stenttherapie behandelt wurde. Patienten mit alleiniger Stenttherapie wiesen eine Überlebenszeit von durchschnittlich 6,4 Monaten auf, wohingegen Patienten mit PDT und Stenttherapie durchschnittlich 12 Monate überlebten. In der vorliegenden Studie betrug die Überlebenszeit der konservativ durch ERCP und PTCD behandelten Patienten 12 Monate ohne photodynamische Therapie. Es wurde bereits von Berr et al. vermutet, dass Patienten durch die PDT wahrscheinlich mehr von der verbesserten Gallengangsdrainage profitieren, als von der Tumorregression (Berr et al., 2004). Die Drainage der Gallengänge mittels einer ERCP und/oder PTCD bewies sich als sichere und komplikationsarme Maßnahme in der Behandlung der tumorbedingten Obstruktion. Sie ist nach wie vor der Grundstein der palliativen Therapie des nicht resektablen Gallengangskarzinoms (Stern et al., 2008).

Andere Therapieansätze wie die perkutane Radiotherapie und die Brachytherapie konnten bisher keine durchschlagenden Erfolge erzielen (MC Masters et al., 1997; Bowling et al., 1996).

Die systemische Chemotherapie als palliative Behandlung schien in der Vergangenheit in wenigen Fällen effektiv. Zudem ist sie durch ihre toxischen Nebenwirkungen dosislimitiert (Hejna et al., 1998). Jedoch, Serafini et al. und Hughes et al. berichteten ein verbessertes Langzeitüberleben der Patienten mit hilärem Gallengangskarzinom durch eine postoperative Chemotherapie und postoperative Radiotherapie (Serafini et al., 2001; Hughes et al., 2007). Otani bezeichnet in seiner Studie die postoperative Chemotherapie als einen unabhängigen prognostischen Faktor des Langzeitüberlebens (Otani et al., 2007). Die postoperative Radiotherapie wird derzeit kontrovers diskutiert. Früher konnte kein positiver Einfluss auf das Langzeitüberleben festgestellt werden (Pitt et al., 1995). In den letzten Jahren wird zunehmend von einem positiven Nutzen der postoperativen Radiotherapie berichtet (Gerhards et al., 2003; Heron et al., 2003). Besonders R1-operierte Patienten mit mikroskopisch positiv verbliebenen Tumorrändern können profitieren (Todoroki et al., 2000; Schönthaler et al., 1994). Eine palliative Radiotherapie kann eine konservative Stenttherapie unterstützend begleiten. In manchen Fällen vermag die örtliche Radiotherapie die Drainage der

Gallengänge zu verbessern und auch zu einer Schmerzreduktion beizutragen (Khan et al., 2005). Ein Nutzen der neoadjuvanten Chemotherapie bei Gallengangskarzinomen konnte bislang nicht belegt werden (Khan et al., 2005).

4.5 Prognostische Faktoren

Der entscheidende prognostische Faktor des Langzeitüberlebens der Patienten ist die chirurgische Tumorresektion (Otto et al., 2006; Neuhaus et al., 2003). Ohne Therapie liegt die Überlebenszeit bei 4 bis 8 Monaten (Otto et al., 2006). Endoskopisch platzierte Gallengangsstents können das Langzeitüberleben gering verbessern, wie in der Studie von Gerhards et al. anhand 41 Patienten mit hilärem Gallengangskarzinom gezeigt wurde. Es wurde eine durchschnittliche Überlebenszeit von 9 Monaten erreicht (Gerhards et al., 2001). Die durchschnittliche Überlebenszeit der palliativ behandelten Patienten der vorliegenden Studien betrug 12 Monate. Von der Photodynamischen Therapie als palliative Behandlungsmethode profitieren am ehesten Patienten mit nicht resektablen Tumoren (Otto et al., 2006). So werden in den Studien von Ortner et al. im Durchschnitt Überlebenszeiten von 16,4 Monaten (Ortner et al., 2003) sowie 12 Monate in der Studie von Witzigmann et al. erreicht (Witzigmann et al., 2006).

Laut Otto et al. hängt das Langzeitüberleben der Patienten mit hilärem Gallengangskarzinom eindeutig von drei wesentlichen Faktoren ab: erstens von der Durchführbarkeit einer Tumorresektion (Resektionsrate), zweitens von der Art der Tumorresektion (hiläre Resektion vs. en bloc Resektion vs. R0-Resektion) und drittens von den prognostischen biologischen Faktoren ab (Otto et al., 2006).

Dabei ist die Erlangung tumorfreier Resektionsränder der wichtigste prognostische Parameter des Langzeitüberlebens (Neuhaus et al., 2003). Auch die palliative Tumorresektion ist bedeutend lebensverlängernd und vermag die Überlebenszeit um den Faktor 5 zu verlängern (Otto et al., 2006)

Witzigmann et al. zeigten bei 60 von 184 unter kurativer Absicht R0, R1 und R2 operierten Patienten 1-, 3-, und 5-Jahres-Überlebensraten von 69%, 30% und 22%, die mittlere Überlebenszeit betrug 22 Monate. Durch palliative Photodynamische Therapie und Stenting (n=68/184) wurde eine Überlebenszeit von 12 Monaten erreicht, so auch in der Gruppe der R1 und R2 operierten Patienten (n=18/184)

(Witzigmann et al., 2006). Betrachtet man die R0-Resektionen der 42 von 60 operierten Patienten, so werden 1-, 3-, und 5-Jahres-Überlebenszeiten von 86%, 57% und 31% erreicht. Generell bewegen sich die 5-Jahres-Überlebensraten bekannter Studien, die R0, R1 und R2 Resektionen wie auch postoperative Tode erfassen, zwischen 22% und 32% (Janargin et al., 2001; Neuhaus et al., 2003; Miyazaki et al., 1998; Hemming et al., 2005; Pichlmayr et al., 1996, Otto et al., 2006) und 61% in der Studie Jonas et al. (Jonas et al., 2008)

Als wichtigste Erkenntnis der vorliegenden Studie konnte gezeigt werden, dass die Höhe des Bilirubinspiegels bei Erstdiagnose des Tumors ein entscheidender prognostischer Faktor in Hinblick auf das Langzeitüberleben der Patienten ist. Die Überlebenszeit und Bilirubinspiegel der Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose korrelieren miteinander, wie auch graphisch anhand Kaplan-Meier-Kurven dargestellt worden ist. Die statistische Auswertung der Daten zeigt sowohl in der univariaten wie auch in der multivariaten Datenanalyse eine signifikante Abhängigkeit des Langzeitüberlebens der Patienten von der Höhe ihres anfänglichen Bilirubinspiegels. Patienten mit einem anfänglichen Bilirubinspiegel kleiner 10 mg/dl hatten einen signifikanten Überlebensvorteil. Dies wurde auch durch die Ergebnisse der Arbeitsgruppe Fahrhat et al. belegt. In dieser Studie wurde ebenfalls die Abhängigkeit des Langzeitüberlebens von der Höhe des anfänglichen Bilirubinspiegels untersucht. Die Studie umfasste 55 Patienten mit hilärem Gallengangskarzinom. Dort zeigte sich ein Bilirubinspiegel kleiner als 10 mg/dl ebenfalls als ein unabhängig prognostischer Faktor in Bezug auf das Langzeitüberleben der Patienten (Fahrhat et al., 2008).

In der vorliegenden Studie wurde auch das Langzeitüberleben im jeweiligen Bismuthstadium überprüft um den dessen Einfluss auf die Überlebenszeit darzustellen. Die Einteilung der Patienten nach ihrem Bismuthstadium erfolgte in der gegenwärtigen Studie im Rahmen der ERCP und/oder der PTCD zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des Tumors. Insgesamt ist das Bismuthstadium zwar nicht signifikant ($p=0,119$), jedoch hatten Patienten, die sich im Stadium IV nach Bismuth befanden, ein um 1,73-fach erhöhtes Sterberisiko als Patienten im Stadium I/II, und ein um 0,7-fach erhöhtes Sterberisiko als Patienten im Stadium III nach Bismuth. Zervos et al. konnten ebenso in ihrer Studie keinen signifikanten Einfluss des Bismuthstadiums auf das Langzeitüberleben feststellen (Zervos et al., 2005). Somit lässt sich das

Bismuthstadium zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des hilären Gallengangskarzinoms nur bedingt als prognostischer Faktor des Langzeitüberlebens werten.

Ebenso wurde in der vorliegenden Studie als weiterer biologischer Faktor das Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose in Zusammenhang mit der Überlebenszeit untersucht. Im Log-Rank-Test ergab sich, betrachtet man das Alter isoliert, eine signifikant höhere Überlebensrate für Patienten mit einem Erkrankungsalter <65 Jahre. Der p-Wert des Log-Rank-Tests beträgt <0,05. Bezieht man anhand eines multivariblen Cox-Modells die Einflüsse von Operation, Bismuthstadium und anfänglichem Bilirubinspiegel mit ein, so hat das Patientenalter keinen signifikanten Einfluss auf das Langzeitüberleben ($p=0,075$). Die Patienten mit einem Erkrankungsalter über 65 Jahre haben nach der Auswertung im multivariablen Cox-Modell ein um den Faktor 0,5 höheres Sterberisiko.

Zusammenfassung

Das hiläre Gallengangskarzinom wird oft erst in fortgeschrittenen Tumorstadien symptomatisch. Meist dann, wenn die Kompression der Gallengänge durch den Tumor zu einer Cholestase führt. Dies ist häufig der Zeitpunkt der Erstdiagnose.

Die Therapie der Wahl der kurativen Behandlung des Tumors ist dessen vollständige Resektion. Aber nicht alle Patienten können chirurgisch behandelt werden, wie vorangehende Studien bereits zeigten. Jedoch können in vielen Fällen palliative Maßnahmen angeboten werden.

Die vorliegende retrospektive Studie umfasst 96 Patienten mit hilärem Gallengangskarzinom, die sich in den Jahren 1995 bis 2005 im Klinikum Rechts der Isar der Technischen Universität München, vorstellten. Von 96 Patienten wurden 76 rein konservativ durch ERCP und PTCD behandelt. 45 Patienten allein durch ERCP, 31 Patienten durch ERCP und/oder PTCD. 20 von 96 Patienten wurden in erster Linie chirurgisch therapiert. Bei 2 von 20 Patienten konnte der Tumor vollständig entfernt werden (R0-Status). Bei 18 der 20 chirurgisch behandelten Patienten konnte das Gallengangskarzinom chirurgisch nicht vollständig entfernt werden (R1 Status).

Die Überlebenszeit der Patienten die rein endoskopisch versorgt wurden (n= 76), betrug 359 Tage. Bei den chirurgisch versorgten Patienten (n=20) betrug die mittlere Überlebenszeit in der R0 operierten Gruppe (n=2) 656 Tage, bei den R1 operierten Patienten (n=18) 1114 Tage.

Die diagnostische Sensitivität der Bürstenzytologie und der Zangenbiopsie wurde anhand 58 Patienten untersucht. Die Sensitivität der endoskopischen transpapillären Bürstenzytologie betrug 32.9% in Abhängigkeit der Proben, und 41.4% in Abhängigkeit der Patienten. Die entsprechende Sensitivität der Zangenbiopsie betrug 42.5%, sowie 53.4%. Durch die Kombination der Methoden der Bürsten und Zangenbiopsie ergab sich eine Zunahme der diagnostischen Sensitivität auf 60.3%.

Des Weiteren konnte in der vorliegenden Arbeit gezeigt werden, dass der Bilirubinspiegel der Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose ein entscheidender prognostischer Faktor des Langzeitüberlebens ist. Patienten deren Bilirubinspiegel zum Zeitpunkt der Erstdiagnose <10 mg/dl war hatten eine signifikant längere Überlebenszeit. Das Bismuthstadium, das Patientenalter und die Art der endoskopischen Behandlung hingegen hatten keinen signifikanten Einfluss auf die Überlebenszeit.

In der vorliegenden Studie wurde eine verlängerte Überlebenszeit in der Gruppe der R1 operierten Patienten beobachtet. Da jedoch vorwiegend Patienten mit niedrigeren Bilirubinspiegeln und einem geringeren Alter operiert wurden, wurde auf eine statistische Auswertung verzichtet.

Zusammenfassend kann man festhalten, dass der Bilirubinspiegel der Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des Tumors ein bedeutender prognostischer Faktor in Hinblick auf das Langzeitüberleben der Patienten ist.

Die endoskopische Gallengangsdrainage durch ERCP und PTCD ist nach wie vor die bedeutendste Therapie in der palliativen Behandlung der Patienten mit irresektablem hilären Gallengangskarzinom.

Obwohl neuere Behandlungsmethoden wie die photodynamische Therapie die Überlebenserwartung der Patienten verbessern können, bleiben die durchschnittlichen Überlebenszeiten die in den konservativ therapierten Patientengruppen erreicht werden, nicht zufrieden stellend. Es müssen eine sensiblere Diagnostik und weitere Therapiestrategien gefunden werden, um das Langzeitüberleben der Patienten mit hilärem Gallengangstumor weiter zu verbessern.

Literatur

Abu-Hamda EM, Baron TH. Endoscopic management of Cholangiocarcinoma. *Semin Liver Dis* 2004; 24:165-175

Acalovschi M. Cholangiocarcinoma: risk factors, diagnosis and management. *Rom J Intern Med* 2004; 42:41-58

Altemeier WA, Gall EA, Zininger MM, Hoxworth PI. Sclerosing carcinoma of the intrahepatic bile ducts. *American Medical Association Archives of Surgery* 1957; 75 (3):450-60.

Ahrendt SA, Nakeeb A, Pitt HA. Cholangiocarcinoma. *Clin Liver Dis* 2001; 5 :191-218

Anderson CD, Pinson CW, Berlin J, Chari RS. Diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma. *Oncologist* 2004; 9:43-57

Anthony PP (2002) Tumors and tumor-like lesions of the liver and biliary tract: aetiology and pathology. In: McCsween RNM, Burt AD, Portmann, BC, et al. (eds) *Pathology of the liver*, 4th edition, Churchill Livingstone, Edinburgh, pp 743-747

Baron TH, Harewood GC, Rumalla A, Pochron ML, Stadheim LM, Gores GJ, Therneau TM, De groen PC, Sebo TJ, Salomao DR, Kipp BR. A prospective comparison of digital image analysis and routine cytology for the identification of malignancy in biliary tract strictures. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2:214-219

Benjamin IS. Surgical possibilities for bile duct cancer: Standard surgical treatment. *Ann Oncol* 1999; 4:239

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* 2000; 31:291-298

Berr F. Photodynamic therapy for hilar cholangiocarcinoma. *Semin Liver Dis* 2004; 24:177-187

Berquist A, Tribukait B, Glaumann H, Broome U. Can DNA cytometry be used for evaluation of malignancy and premalignancy in bile duct strictures in primary sclerosing cholangitis? *J Hepatol* 2000; 33:873-877

Berthiaume EP, Wands J. The molecular pathogenesis of cholangiocarcinoma. *Semin Liver Dis* 2004; 24:127-37

Bismuth H, Castaing D, Traynor O. Resection or palliation: priority of surgery in the treatment of hilar cancer. *World J Surg* 1988; 12:39-47

Bismuth H, Nakache R, Diamond T. Management strategies in resection for hilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg* 1992; 215:31-38.

Bismuth H, Castaing D, Traynor O. Resection or palliation: priority of surgery in the treatment of hilar cancer. *World J Surg* 1988; 12:39-47

Bismuth H, Corlette MB. Intrahepatic cholangioenteric anastomosis in carcinoma of the hilus of the liver. *Surg Gynecol Obstet* 1975; 140:170-178

Bloom CM, Langer B, Wilson SR. Role of US in detection, characterization and staging of cholangiocarcinoma. *Radiographics*. 1999 Sept-Oct; 19(5):1199-218

Bowling TE, Galbraith SM, Hatfield AR, Solano J, Spittle MF. A retrospective comparison of endoscopic stenting alone with stenting and radiotherapy in nonresectable cholangiocarcinoma. *Gut* 1996; 39:852-855

Born P, Rösch T, Bruhl K, Sandschin W, Weigert N, Ott R, Frimberger E, Allescher HD, Hoffmann W, Neuhaus H, Classen M. Long-term outcome in patients with advanced hilar bile duct tumors undergoing palliative endoscopic or percutaneous drainage. *Z Gastroenterol* 2000; 38:483-489.

Broome U, Olsson R, Lööf L, Bodemar G, Hultcrantz r, Danielsson A, Prytz H, Sandberg-Gerzen H, Wallerstedt S, Lindberg G. Natural history and prognostic factors in 305 Swedish patients with primary sclerosing cholangitis. *Gut* 1996 Apr; 38(4):610-5

Brugge WR. Endoscopic techniques diagnose and manage biliary tumors. *J Clin Oncol* 2005; 23:4561-4565

Burke EC, Janargin 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* 1998; 228: 385-394

Byrne MF, Gerke H, Mitchell RM, Stiffler HL, McGrath K, Branch MS, Baillie J, Jowell PS. Yield of endoscopic ultrasound – guided fine – needle aspiration of bile duct lesions. *Endoscopy* 2004; 36:715-719

Chamberlain RS, Blumgart LH. Hilar cholangiocarcinoma: a review and commentary. *Ann Surg Oncol* 2000; 7:55-66

Chapman RW. Risk factors for biliary tract carcinogenesis. *Ann Oncol* 1999;10 Suppl 4:308-311

Chang WH, Kortan P, Haber GB, Outcome in Patients with bifurcation tumors who undergo bilateral versus unilateralhepatic duct drainage. *Gastrointest Endosc* 1998; 47:354-362

Cheng JL, Bruno MJ, Bergmann JJ,Rauws EA, Tygat GN, Huibregtse K. Endoscopic palliation of patients with biliary obstruction caused by nonresectable hilar cholangiocarcinoma: Efficacy of self expandable metallic wallstents. *Gastrointest Endosc* 2002; 56: 33

Choi BI, Lee JH, Han MC. Hilar cholangiocarcinoma: comperative Study with sonography and CT. *Radiology* 1989; 172: 689-692

Choi BI, Kim TK, Han JK, Park SJ. Three dimensional spiral CT cholangiography with minimum intension projection in patients with suspected obstructive biliary disease: comparison with percutaneous transhepatic cholangiography. *Abdom imaging*. 2001 May-Jun; 26(3):281-6

Chu KM, Lai EC, Al-Hadeedi S, Arcilla CE, Lo CM, Liu CL, Fan ST, Wong J. Intrahepatic cholangiocarcinoma. *World J Surg* 1997;21:301-305

Costa DB, Chen AA, Marginean EC, Inzucchi EE. Diabetes mellitus as presenting feature of extrahepatic cholangiocarcinoma in situ: a case report and review of literature. *Endoc. Pract.* 2004; 10(4):417-423

de Groen PC, Gores GJ, La Russo NF, Gunderson LL, Nagorney DM. Biliary tract cancers. [comment]. *N Engl J Med* 1999; 341:1368-1378

De Palma GD, Pezzullo A, Rega M, Persico M, Patrone F, Mastantuono L, Persico G. Unilateral placement of metallic stents for malignant hilar obstruction: A prospective study. *Gastrointest Endosc* 2003; 58:50

Dreyer C, Le Tourneau C, Faivre S, Quian Z, Degos F, Vuillerme MP, Paradis V, Hammel P, Rusznieski P, Cortes A, Farges O, Belghit J, Valla D, Raymond E. Cholangiocarcinoma: Epidemiologie and global management. *Rev med interne*. 2008 Aug; 29(8):642-51

Edell ES, Cortese DA. Photodynamic therapy in the management of superficial squamous cell carcinoma as an alternative to surgical resection. *Chest* 1992; 102:1319-1322

Eloubeidi MA, Chen VK, Jhala NC, Eltoun IE, Jhala D, Chhieng DC, Syed SA, Vickers SM, Mel Wilcox C. Endoscopic ultrasound – guided fine needle aspiration biopsy of suspected cholangiocarcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2:209-213

European Liver Transplant Registry. Data analysis booklet 05/1968-12/2004. Paris: ELTR; 2004.

Farrant JM, Hayllar KM, Wilkinson ML, Karani J, Portmann BC, Westaby D, Williams R. Natural history and prognostic variables in primary sclerosing Cholangitis. *Gastroenterology* 1991; 100: 1710-1717

Fahrhat MH, Shamseddine AI, Tawil AN, Berijawi G, Sidani C, Shamseddeen W, Barada KA. Prognostic factors in patients with advanced cholangiocarcinoma: role of surgery, chemotherapy and body mass index. *World J Gastroenterol.* 2008 May 28; 14 (20):3224-30

Figueras J, Llado L, Valls, Serrano T, Ramos E, Fabrgat J, Rafecas A, Torras J, Jaurieta E. Changing strategies in diagnosis and management of hilar cholangiocarcinoma. *Liver Transpl* 2000; 6:786-794

Farley DR, Weaver AL, Nagorney DM. "Natural history" of unresected cholangiocarcinoma: patient outcome after noncurative intervention. *Mayo clin Proc* 1995; 70:425-429

Ferrari Junior AP, Lichtenstein DR, Slivka A, Chang C, Carr-Locke DL. Brush cytology during ERCP for the diagnosis of biliary and pancreatic malignancies. *Gastrointest Endosc* 1994; 40:140-145

Feydy A, Vilgrain V, Denys A, Sibert A, Belghiti J, Vullierme MP, Menu Y. Helical CT assessment in hilar cholangiocarcinoma: correlation with surgical and pathologic findings. *American Journal of Roentgenol.* 1999; 172 (1):73-77

Freeman ML, Overby C. Selective MRCP and CT-targeted drainage of malignant hilar biliary obstruction with self expanding metallic stents. *Gastrointest Endosc* 2003; 58: 41

Fritscher–Ravens A, Broering DC, Sriram PV, Topalidis T, Jaeckle S, Soehendra N. EUS guided fine needle aspiration cytodiagnosis of hilar Cholangiocarcinoma: a case series. *Gastrointest Endosc* 2000; 52: 534-540

Fuchs M, Schepp W. Is there a nonsurgical therapeutic approach to cholangiocellular carcinomas? *Chirurg* 2006 Apr; 77(4); 341-51

Gebbia V, Guiliani F, Maiello E, Paoletti G, Gebbia N, Cigolari S, Fortunato S, Pedicini T, Borsellino N, Lopez M, Colucci G. Treatment of inoperable and/or metastatic biliary tree carcinomas with single agent gemcitabine or in combination with levofoinic acid and infusional fluorouracil: results of a multicenter phase II study. *J Clin Oncol.* 2001 Oct 15;19 (20):4089-91

Gerhards MF, van Gulik TM, Gonzalez D, Rauws DA, Gouma DJ. Results of postoperative radiotherapy for resectable hilar cholangiocarcinoma. *World J Surg* 2003; 27:173-179

Harnois DM, Que FG, Celli A, LaRusso NF, Gores GJ. Bcl-2 is overexpressed and alters the threshold for apoptosis in a cholangiocarcinoma cell line. *Hepatology* 1997; 26:884-90

Han JK, Choi BI, Kim AY, An SK, Lee JW, Kim TK, Kim SW. Choangiocarcinoma: pictorial essay of CT and cholangiographic findings 2002. *Radiographics* 22: 173-187

Hanazaki K, Kajikawa S, Shimosawa N, Shimada K, Hiraguri M, Koide n, Adachi W, Amano J. Prognostic factors of intrahepatic Cholangiocarcinoma after hepatic resection: univariate and multivariate analysis. *Hepatogastroenterology* 2002; 49:311-316

Hayata Y, Kato H, Konaka C, Amemiya R, Ono J, Ogawa I, Kinoshita K, Sakai H, Takahashi M. Photoradiation therapy with hematoporphyrin derivative in early and stage 1 lung cancer. *Chest* 1984; 86:169-177

Heimbach JK, Gores GJ, Haddock MG, Alberts SR, Kremers WK, Gores GJ, Nagorney DM. Liver transplantation for unresectable perihilar cholangiocarcinoma. *Semin Liver Dis* 2004; 24: 201-07

Hejna M, Pruckmayer M, Raderer M. The role of chemotherapy and radiation in management of biliary cancer: a review of the literature. *Eur J Cancer* 1998; 34:977-986

Hemming AW, Reed AI, Fujita S, Foley DP, Howard RJ. Surgical management of hilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg* 2005; 241:693-699; discussion 699-702

Henderson BW, Dougherty TJ. How does photodynamic therapy work? *Photochem Photobiol* 1992; 55:145-157

Heron DE, Stein DE, Eschelman DJ, Topham AK, Waterman FM, Rosato EL, Alden M, Anne PR. Cholangiocarcinoma: The impact of tumor location and treatment strategy on outcome. *Am J Clin Oncol* 2003; 26:422-428

Hughes MA, Frassica DA, Yeo CJ, Riall TS, Lillemoe KD, Camaron JL, Donehower RC. Adjuvant concurrent chemoradiation for adenocarcinoma of the distal common bile duct. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007 ; 68 :178-182

Isa T, Kusano T, Shimoji H, Takeshima Y, Muto Y, Furukawa M. Predictive factors for long-term survival in patients with intrahepatic cholangiocarcinoma. *Am J Surg* 2001; 181:507-511

Iwatsuki S, Gordon RD, Shaw BW, Starzl TE. Role of liver transplantation in cancer therapy. *Ann Surg* 1985; 202: 401-107

Iwatsuki S, Todo S, Marsh JW, Madariaga JR, Lee RG, Dvorchik I, Fung JJ, Starzl TE. Treatment of hilar cholangiocarcinomas with hepatic resection or transplantation. *J Am Coll Surg* 1998; 187: 358-364

Jailwala J, Fogel EL, Sherman S, Gottlieb K, Flueckiger J, Bucksot LG, Lehman GA. Triple tissue sampling at ERCP in malignant biliary obstruction. *Gastrointest Endosc* 2000; 51:383-390

Janargin WR, Fong Y, DeMatteo RP, Gonen M, Burke EC, Bodniewicz BS J, Youssef BA M, Klimstra D, Blumgart LH. Staging, resectability, and outcome in 225 patients with hilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg* 2002 Mar; 235(3):392-9

Jee SH, Ohrr H, Sull JW, Yun JE, Ji M, Samet JM. Fasting serum glucose level and cancer risk in Korean women and men. *JAMA* 2005; 293: 194-202

Jeyharajah DR, Klintman GB. Is liver transplantation indicated for cholangiocarcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 1998; 5(1):48-51

Jonas S, Mittler J, Pascher A, Theruvath T, Thelen A, Klupp J, et al. Extended indication in living-donor liver transplantation: bile duct cancer. *Transplantation* 2005; 80: 101-104

Jonas S, Benckert C, Thelen A, Lopez-Hänninen E, Rösch T, Neuhaus P. Radical surgery for hilar cholangiocarcinoma. *Eur J Surg oncol*. 2008 Mar; 34(3):263-71

Juttijudata P, Churnratanakul S, Chiemchaisri C, Palavatana C. Causes of intrahepatic cholestasis in Thailand. *J med Assoc Thai* 1984; 67:641-645

Kawasaki S, Imamura H, Kobayashi A, Noike T, Miwa S, Miyagawa S. Results of surgical resection for patients with hilar bile duct cancer: Application of extended hepatectomy after biliary drainage and hemihepatic portal vein embolization. *Ann Surg* 2003; 238:84-92

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 management of cholangiocarcinoma. *Gut* 2002; 51, S6:VI1-VI9

Khan SA, Taylor Robinson SD, Toledano MB, Beck A, Elliott P, Thomas HC. Changing international trends in mortality rates for liver, biliary and pancreatic tumors. *J Hepatol* 2002; 37:806-813

Khan SA, Thomas HC, Davidson BR, Taylor-Robinson SD. Cholangiocarcinoma. *Lancet* 2005 Oct 8; 366 (9493):1303-14 Review

Kim YT, Byun JS, Kim J, Jang YH, Lee WJ, Ryu JK, Kim SW, Yoon YB, Kim CY. Factors predicting concurrent cholangiocarcinomas associated with hepatoolithiasis. *Hepatogastroenterology* 2003 Jan-Feb; 50(49):8-12

Kipp BR, Stadheim LM, Halling SA, Pochron NL, Harmsen S, Nagorney DM, Sebo TJ, Therneau TM, Gores GJ, de Groen PC, Baron TH, Levy MJ, Halling KC, Roberts LR. A comparison of routine cytology and fluorescence in situ hybridization for detection of malignant bile duct strictures. *Am J Gastroenterol* 2004; 99:1675-1681

Klatskin G. Adenocarcinoma of the hepatic duct and its bifurcation within the porta hepatis. *American Journal of Medicine* 1965; 38: 241-256

Kobayashi M, Ikeda K, Saitoh S, Suzuki F, Tsubota A, Suzuki Y, Arase Y, Murashima N, Chayama K, Kumada H. Incidence of primary cholangiocarcinoma of the liver in Japanese patients with hepatitis C virus-related cirrhosis. *Cancer*. 2000; 88(11):2471-2477

Kondo S, Hirano S, Ambo Y, Tanaka E, Okushiba S, Morikawa T, Katoh H. Forty consecutive resections of hilar cholangiocarcinoma with no postoperative mortality and no positive ductal margins: Results of a prospective study. *Ann Surg* 2004; 240:95-101

Kubo S, Kinoshita H, Hirohashi K, Hamba H. Hepatoolithiasis associated with cholangiocarcinoma. *World J Surg*. 1995; 19 (4):637-641

Lai E.C.H, Lau W.Y. Aggressive surgical resection for hilar cholangiocarcinoma. *ANZ J Surg* 2005; 75: 981-985

Lai EC, Chu KM, Lo CY, Fan ST, Lo CM, Wong J. Choice of palliation for malignant hilar biliary obstruction. *Am J Surg* 1992; 163:208

Lang H, Kaiser GM, Sotiropoulos GC, Zöpf T, Frilling A, Malago M, Broelsch CE; Surgical Therapie of hilar Cholangiocarcinoma. *Chirurg*.2006; 77(4):325-334

Lang H, Sotiropoulos GC, Fruhauf NR, Domland M, Paul A, Kind EM, Malago M, Broelsch CE. Extended hepatectomy for intrahepatic cholangiocellular carcinoma (ICC): when is it worthwhile? Single center experience with 27 resections in 50 patients over a 5-year period. *Ann Surg* 2005; 241:134-143.

Launois B, Terblanche J, Lakehal M, Catheline JM, Bardaxoglou E, Landen S, Campion JP, Sutherland F, Meunier B. Proximal bile duct cancer: High resectability rate and 5-year survival. *Ann Surg* 1999; 230:266-275

Lazaridis KN, Gores GJ. Primary sclerosing cholangitis and cholangiocarcinoma. *Semin Liver Dis*.2006; 26(1): 42-51.

Lee KT, Liu TS. Expression of transforming growth factor betas and their signaling receptors in stone containing intrahepatic bile ducts and cholangiocarcinoma. *World J Surg* 2003 Oct; 27(10):1143-8

Lim JH, Jang KT, Hong SM, Lee KT Choi SH, Heo JS, Choi D. Intraduktal papillary neoplasm of the bile duct associated with *Clonorchis sinensis* infection. *Virchows. Arch.* 2008 Dec; 453(6):589-98

Lim JH, Park CK. Pathology of cholangiocarcinoma. *Abdom Imaging* 2004. 29(5):540-547

Lim JH (2003) Cholangiocarcinoma: morphologic classification according to growth pattern and imaging findings. *AJR* 181: 819-827

Liu CL, Lo CM, Lai EC, Fan ST. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography and endoscopic endoprosthesis insertion in patients with Klatskin tumors. *Arch Surg* 1998; 133:293-296.

Lohse A.W., Romaneehsen B, Bittinger F, Mönch C, Thelen M, Otto G. Preoperative Imaging of hilar Cholangiocarcinoma: Surgical Evaluation of Standard Practises. *T Gastroenterol* 2004; 42:9-14

Lygidakis NJ, Sgourakis GJ, Dedemanti GV, Vlachos L, Safioleas M. Long-term results following resectional surgery for Klatskintumors. A twenty-year personal experience. *Hepatogastroenterology* 2001;48: 95-101

Macken E, Drijkoningen M, Van Aken E, Van Steenberghe W. Brush cytology of ductal Strictures during ERCP. *Acta Gastroenterologica belgica* 2000; LXIII: 254-259

Malhi H, Gores GJ; Review article: the modern diagnosis and therapy of cholangiocarcinoma. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006; 23 (9):1287-1296

Manfredi R, Barbaro B, Masselli G, VecchioliA, Marano P. Magnetic resonance imaging of cholangiocarcinoma. *Semin Liver Dis* 2004; 24: 155-164

Manfredi R, Brizi MG, Masselli G, VecchioliA, Marano P. Malignant biliary hilar stenosis: MR cholangiography compared with direct cholangiography. *Radiol med (Torino).* 2001; 102:48-54

Mansfield JC, Griffin SM, Wadehra V, Matthewson K. A prospective evaluation of cytology from biliary strictures. *Gut* 1997; 40:671-677

Meyer C, Penn I, James L. Liver transplantation for cholangiocarcinoma: results in 207 Patients. *Transplantation* 2000, 69:1633-1637

Myauchi M, Nishikawa A, Furukawa F, Nakamura H, Son HY, Murakami A, Koshimizu K, Ohigashi H, Hirose M. Inhibitory effects of 1-acetoxychavecol acetate on Nitrosobis(2-oxypropyl)-amine-induced initiation of cholangiocarcinogenesis in Syrian hamsters. *Jpn J Cancer Res.* 2000 May. 91(5):477-81

Mc Masters KM, Tuttle TM, Leach SD, Rich T, Cleary KR, Evans DB, Curley SA. Neoadjuvant chemoradiation for extrahepatic cholangiocarcinoma. *Am J Surg* 1997; 174:605-608

Moreno Luna LE, Kipp B, Halling KC, Sebo TJ, Kremers WK, Roberts LR, Barr Fritscher EG, Levy MJ, Gores GJ. Advanced cytologic techniques for the detection of malignant pancreatobiliary strictures. *Gastroenterol* 2006; 131:1064-1072

Nagino M, Nimura Y. Combined portal vein and liver resection for biliary cancer. *Nippon Geka Gakki Zasshi* 2001; 102:815-819

Nehls O, Gregor M, Klump B. Serum and bile markers for cholangiocarcinoma. *Semin Liver Dis* 2004; 24:139-54

Neuhaus P, Jonas S, Settmacher, 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* 2003; 388:194-200

Nimura Y, Kamiya J, Nagino M, Kanai M, Uesaka K, Kondo S, Hayakawa N. Aggressive surgical treatment of hilar cholangiocarcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 1998; 5:52-61

Nimura Y, Kamiya J, Kondo S, Nagino M, Uesaka K, Oda K, Sano T, Yamamoto H, Hayakawa N. Aggressive preoperative management and extended surgery for hilar cholangiocarcinoma: Nagoya experience. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2000; 7:155-162

Ohnishi H, Asada M, Shichijo Y, Lijima N, Itobayashi E, Shimura K, Suzuki T, Yoshida S, Mine T. External radiotherapy for biliary decompression of hilar cholangiocarcinoma. *Hepatogastroenterol* 1995; 42: 265-268

Okaro A, Deery A, Hutchins R, Davidson BR. The expression of anti-apoptotic proteins (Bcl-2, Bcl-xl, Mcl-1) by benign, dysplastic and malignant biliary epithelium. *J Clin Pathol* 2001; 54:884-90

Ortner MA, Liebetrih J, Schreiber S, Hanft M, Wruck U, Fusco V, Müller JM, Hörtnagel H, Lochs H. Photodynamic therapy of non-resectable cholangiocarcinoma. *Gastroenterology* 1998; 114:536-542

Ortner MA, Caca K, Berr F. Successful photodynamic therapy for non resectable cholangiocarcinoma: a randomized prospective study. *Gastroenterol* 2003; 125:1355-1363

Osnes M, Serck-Hannenn A, Myren J. Endoscopic retrograde brush cytology (ERBC) of the biliry and the pankreatic ducts. *Scand J Gastroenterol* 1975; 10:829-831

Otani K, Chijiwa K, Kai M, Ohuchida J, Nagano M, Tsuchiya K, Kondo K. Outcome of surgical treatment of hilar cholangiocarcinoma. *J Gastrointest Surg* 2007;

Otto G. Surgical approach in hilar cholangiocarcinoma. *Zentralbl.Chir.*2006; 131 (3): 210-216

Pass HI. Photodynamic therapy in oncology: mechanism and clinical use. *J Nat Cancer Inst* 1993; 85:443-456

Patel T. Increasing incidence and mortality of primary intrahepatic cholangiocarcinoma in the united states. *Hepatology* 2001; 33:1353-1357

Patel T. Worldwide Trends in mortality from biliary tract malignancies. *BMC Cancer* 2002; 2:10.

Patt YZ, Hassan MM, Lorzano RD, Waugh KA, Hoque AM, Frome AL, Lahoti S, Ellis L, Vauthey JN, Curley SA, Schnirer II, Raijman I. Phase II trial of cisplatin, interferon alpha 2b, doxorubicin and 5-flourouracil for biliary tract cancer. *Clin Cancer res.* 2001 Nov; 7(11):3375-80

Patel T. Cholangiocarcinoma. Review. *Nature Clinical Practice Gastroenterology & Hepatology* 2006. 3, 33-43

Penn I. Hepatic transplantation for primary and metastatic cancers of the liver. *Surgery* 1991; 110:726-734

Pichelmayr R, Ringe B, Lauchart W, Bechtstein WO, Gubernatis G, Wagner E. Radical resection and liver grafting as the two main components of surgical strategy in the treatment of proximal bile duct cancer. *World J Surg* 1988; 12: 88-98

Pichlmayr 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* 1996; 224: 628-638

Pitt HA, Nakeeb A, Abrams RA, coleman J, Piantadosi S, Yeo CJ, Lillemore KD, Caeron JL. Perihilar cholangiocarcinoma: postoperative radiochemotherapy does not improve survival. *Ann Surg* 1995; 221:788-797

Ponchon T, Gagnon P, Berger F, Labadie M, Liaras A, Chavaillon A, Bory R. Value of endobiliary brush cytology and biopsies for the diagnosis of malignant bile duct stenosis: results of a prospective study. *Gastrointest Endosc* 1995; 42:565-572

Prout GR jr, Lin CW, Benson R jr, Griffin PP, Kinsey J, tian ME, Lao YZ, Mian YZ. Photodynamic therapy with hematoporphyrin derivative in the treatment of superficial transitional-cell carcinoma of the bladder. *N Engl J Med* 1987; 317:1251-1255

Pugliese V, Conio M, Nicolo G, Saccomanno S, Gatteschi B. Endoscopic retrograde forceps biopsy and brush cytology of biliary strictures. a prospective study. *Gastrointest Endosc* 1995; 42:520-526

Rea DJ, Heimbach JK, Rosen CB, Haddock MB, Alberts SR, Kremers WK, Gores GJ, Nagorney DM. Liver Transplantation with neoadjuvant chemoradiation is more effective than resection for hilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg* 2005; 242: 451-458

Reed DN, Vitale GC, Martin R, Bas H, Wieman TJ, Larson GM, Edwards M, Mc Masters K. Bile duct carcinoma: trends in treatment in the nineties. *Am Surg* 2000; 66:711- 715

Ringe B, Wittekind C, Bechstein WO, Bunzendahl H, Pichelmayer R. The role of liver transplantation in hepatobiliary malignancy. *Ann Surg* 1989; 209:88-89

Robles R, Figuras J, Turrion VS, Margarit C, Vara E. Spanish experience in liver transplantation for hilar and peripheral cholangiocarcinoma. *Ann Surg* 2004; 239:265-272

Romanehsen B, Otto G, Lohse AW, Bittinger F, Herber S, Oberholzer K, Pitton MB, Thelen M. Diagnostic imaging of hilar cholangiocarcinoma: preoperative evaluation of ERC, MRC and PTC in comparison with histopathologie. *Rofo* 2004. 176 (12):1750-1758

Serafini FM, Sachs D, Bloomston M, Carey LC, Karl RC, Murr MM, Rosemurgy AS. Location, not staging, determines the role for adjuvant chemoradiation therapy. *Am Surg* 2001; 67:839-843

Schoenthaler R, Phillips TL, Castro J, Efrid JT, Better A, Way LW. Carcinoma of the extrahepatic bile ducts. The University of California at San Francisco experience. *Ann Surg* 1994; 219:267-274

Schwartz DA. Cholangiocarcinoma associated with liver fluke infection: a preventable source of morbidity in Asian immigrants. *Am J Gastroenterol* 1986; 81:76-79

Shaib YH, El Serag HB. The epidemiology of cholangiocarcinoma. *Semin Liver Dis* 2004; 24:115-125

Shaib YH, El-Serag HB, Davila JA, Morgan R, MCGlynn KA. Risk Faktors of intrahepatic cholangiocarcinoma in the United States: a case - controll study. *Gastroenterology* 2005. 128(3):620-626

Shim CS, Cheon YK, Cha SW, Bhandari S, Moon JH, Cho YD, kim YS, Lee LS, Lee MS, Kim BS. Prospective study of the effectiveness of percutaneous transhepatic photodynamic therapy for advanced bile duct cancer and the role of intraductal ultrasonography in response assessment. *Endoscopy* 2005; 37:425

Shin H, Lee C, Park H. Hepatitis B and C virus, Clonorchis sinensis for the risk of liver cancer: a case control study in Pusan, Korea. *Int J Epidemiol.*, 25, Nr.5, 1996; S. 933-40

Sibille A, Lambert R, Souquet JC, Sabben G, Descos F. Longterm survival after photodynamic therapy for esophageal cancer. *Gastroenterology* 1995; 108:337-344

Singh V, Bhasin S, Nain CK, Gupta SK, Sing G, Bose SM. Brush cytology in malignant biliary obstruction. *Indian J Pathol Microbiol.* 2003 Apr; 46(2):197-200

Singhal D, van Gulik TM, Gouma DJ. Palliative management of hilar cholangiocarcinoma. *Surgical Oncology* 2005; 14:59-74

Sithithaworn P, Ando K, Limviroj W, Tesana S, Pairokul C, Yutanawiboochai W, Chinzei Y, Yoshida T, Sakakura T. Expression of tenascin in bile duct cancer of hamster liver by combined treatment of dimethylnitrosamine with *Opisthorchis viverrini* infections. *J Helmithol.* 2002 Sept; 76(3):261-8

Sobin LH, Wittekind C, Compton CC, Greene FL. TMN residual tumor classification revisited. *Cancer* 2002; 94 (9): 2511-2516

Stern N, Sturgess R. Endoscopic therapie in the management of malignant biliary obstruction. *Eur J Surg Oncol.* 2008 Mar; 34 (3):313-7

Sugiyama M. Endoscopic transpapillary bile duct biopsy without sphincterotomy for diagnosing biliary strictures: A prospective comparative study with bile and brush cytology. *Am J Gastroenterol*.1996; 91: 465- 467

Tabata M, Kawarada Y, Yokoi H, Higashiguchi T, Higashiguchi T, Isaji S. Surgical treatment for hilar cholangiocarcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2000; 7:148-154

Taniai M, Higuchi H, Burgart LJ, Gores GJ. p16^{Ink4a} promoter mutations are frequent in primary sclerosing Cholangitis (PSC) and PSC - associated cholangiocarcinoma. *Gastroenterol* 2002; 123:1090-98

Tannapfel A, Wittekind C. Anatomy and pathology of intrahepatic and extrahepatic bile duct tumors. *Pathologe*. 2001; 22(2): 114-123;

Tannapfel A, Wittekind C. Gallbladder and bile duct carcinoma. Biology and pathology. *Internist* 2004 Jun; 45(1):33-41 Review

Tannapfel A, Sommerer F, Benicke M, Katalinic A, Uhlmann D, Witzigmann H, Hauss J, Wittekind C. Mutations of BRAF gene in cholangiocarcinoma but not in hepatocellular cholangiocarcinoma. *Gut* 2003 52:706-712

Taylor-Robinson SD, Teledano MB, Aurora 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* 48:816-820

Tillich M, Mischinger HJ, Preisegger KH, Rabl H, Szolar DH. Multiphasic helical CT in diagnosis and staging of hilar cholangiocarcinoma. *American Journal of Roentgenology* 1998; 171(3):651-658

Thelen A und Neuhaus P. Liver transplantation for hilar cholangiocarcinoma. *J Hepatobiliary Pankreat Surg* 2007. 14: 469-475

Thongprasert S. The role of chemotherapy in cholangiocarcinoma. *Ann Oncol* 2005; 16 Suppl 2: ii93-6 Review

Todoroki T, Ohara K, Kawamoto T, Koike N, Yoshida S, Kashiwagi H, Otsuka M, Fukao K. Benefits of adjuvant radiotherapy after radical resection of locally advanced main hepatic duct carcinoma. *Int Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 46:581-587

Tsalis K, Vasiliadis K, Kalpakidis V, Christoforidis E, Avgerinos A, Botsios D, Megalopoulos A, Haidich AB, Betsis D. A single – center experience in the management of Altemeier-Klatskin tumors. *J Gastrointestin Liver Dis.* 2007 Dec; 16(4), 383-389

Valls C, Guma A, Puig I, Sanchez A, Andia E, Serrano T, Figueras J. Intrahepatic peripheral cholangiocarcinoma: CT evaluation. *Abdom Imaging* 2000; 25:490-496

Van Leeuwen DJ, Reeders JW. Primary sclerosing cholangitis and cholangiokarzinoma as a diagnostic and therapeutic dilemma. *Ann Oncol* 1999; 10:89-93

Vauthey JN, Blumgart LH. Recent advances in the management of cholangiocarcinomas. *Semin Liver Dis* 1994; 14: 109-114

Vogl TH, 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.* 2006; 16 : 12317-2325

Walker NJ, Crockett PW, Nyska A, Brix AE, Jokinen MP, Sells DM, Hailey JR, Easterling M, Haseman JK, Yin M, Wyde ME, Bucher JR, Portier CJ. Dose-additive carcinogenicity of a defined mixture of “dioxine like compounds”. *Environ. Health perspect.* 2005; 113(1):43-48

Wamsteker EJ, Anderson MA. Fluorescence in situ hybridisation for the detection of malignant bile duct strictures: has fish found a new pond? *Am J Gastroenterol* 2004; 99:1682-1683

Weber A, von Weyern K, Fend F, Schneider J, Neu B, Meining A, Weidenbach H, Schmid RM, Prinz C. Endoscopic transpapillary brush cytology and forceps biopsy in Patients with hilar cholangiocarcinoma. *World J Gastroenterol*. 2008 Feb. 21; 14(7):1097-101

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* 97:2783-2790

Witzigmann H, Berr F, Ringel U, Caca K, Uhlmann D, Schoppmeyer K, Tannapfel A, Wittekind C, Mossner J, Hauss J, Wiedemann M. Surgical and palliative management and outcome in 184 patients with hilar cholangiocarcinoma: palliative photodynamic therapy plus stenting is comparable to R1/R2 resection. *Ann Surg* 2006; 244:230-239

Wolfsen HC. Use of photodynamic therapy in premalignant and malignant lesions of the gastrointestinal tract beyond the esophagus. *J Clin Gastroenterol* 2005; 39:653

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* 2000; 95:432-440

Zervos EE, Pearson H, Durkin AJ, Thometz D, Rosemurgy P, Kelley S, Rosemurgy AS. In-continuity hepatic resection for advanced hilar cholangiocarcinoma. *Am J Surg* 2004;188:584-588.

Zervos EE, Osborne D, Steven B, Rosemurgy AS. Stage does not predict survival after resection of hilar cholangiocarcinoma promoting an aggressive operative approach. *Am J Surg* 2005; 190: 810- 815

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 186 cases. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2006; 5:278-282

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* 2000; 46:103-106

Zoepf T, Jakobs R, Arnold JC, Apel D, Riemann JF. Palliation of nonresectable bile duct cancer: improved survival after photodynamic therapy. *Am J Gastroenterol* 2005; 100:2426-2430.

Danksagung

Mein aufrichtiger Dank gilt Herrn Prof. Dr. Christian Prinz, der meine Arbeit jederzeit durch seine fachliche Kompetenz, seine zahlreichen konstruktiven Anregungen und mit viel Geduld betreut und unterstützt hat.

Besonders danken möchte ich Herrn Dr. Andreas Weber für die hervorragende Betreuung. Seiner Idee liegt diese Arbeit zu Grunde, sie wäre ohne ihn nicht zu Stande gekommen

Der größte Dank gilt meinem Vater, der immer an mich geglaubt, mich stets unterstützt und mich zum Durchhalten bewogen hat.