

Aus der **Medizinischen Klinik II**
(Schwerpunkt Gastroenterologie, Hepatologie und Stoffwechselerkrankungen)
der **Ludwig-Maximilians-Universität München**
Komm. Direktor: Prof. Dr. med. Alexander L. Gerbes

**Therapeutisches Management und Outcome
bei 132 Patienten mit hilärem
Cholangiokarzinom (Klatskintumor):
eine retrospektive single-center-Studie**

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von
Sophie-Charlotte Fehenberger
aus München
2016

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Jörg Schirra
Mitberichterstatter: Priv. Doz. Dr. Andreas Herbst
Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter: Dr. med. Birol Yüce
Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel
Tag der mündlichen Prüfung: 17. November 2016

Eidesstattliche Versicherung

Ich, Sophie-Charlotte Fehenberger, erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

Therapeutisches Management und Outcome bei 132 Patienten mit hilärem Cholangiokarzinom (Klatskintumor): eine retrospektive single-center-Studie

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, den 21. Dezember 2016

Ort, Datum

Unterschrift

Gliederung

I. Einleitung	1
II. Theoretische Grundlagen	2
1. Epidemiologie	2
2. Tumoreinteilung und Stadien	5
3. Histologie und Pathologie.....	7
4. Symptome	8
5. Risikofaktoren.....	8
6. Diagnostik	8
7. Therapieoptionen	9
a) Chirurgische Therapie.....	9
b) Nicht kurative Methoden	10
c) Radio/Chemotherapie	11
d) best supportive care (entspricht alleinigen Stentwechseln)	11
e) Photodynamische Therapie.....	12
8. Pathophysiologische Grundlagen PDT.....	12
9. Prognose und Todesursache	15
III. Material und Methoden	16
1. Patientenkollektiv.....	16
2. Datensatz.....	19
3. Zeitfenster und Beobachtungszeitraum	19
4. Statistik	20
a) Arithmetischer Mittelwert.....	20
b) Median	20
c) Standardabweichung	20
d) Kaplan Meier Kurve	20
e) Log-Rank-Test	21
f) p-Wert	21
g) Chi Quadrat Test.....	22
IV. Ergebnisse	23
1. Auftrennung der CCC Patienten	23

2. Therapiegruppen	23
3. Datensammlung	26
4. Überleben: Kaplan Meier Kurven	33
a) Allgemeines Überleben	33
b) Überleben: Einfluss der Therapie	36
i. Gesamtvergleich der Therapiemodalitäten: OP, PDT, Radio/Chemotherapie, best supportive care.....	36
ii. PDT.....	41
iii. OP +/-Zusatztherapie.....	53
iv. Chemotherapie-Vergleich mit/ohne Platin.....	56
c) Überleben: Einfluss von Krankheitsstadium und Komorbidität.....	57
i. Bismuth Stadien.....	58
ii. Metastasen bei Erstdiagnose.....	61
iii. Grading	64
iv. Diabetes Mellitus	66
V. Diskussion.....	69
1. Ergebnisse.....	69
a) Lokalisation des Cholangiocellulären Karzinoms	69
b) Patienten und Therapieform	69
c) Epidemiologie und Risikoerkrankung	70
d) Überlebenswahrscheinlichkeit: Kaplan Meier Überlebenskurven	73
2. Schwächen dieser Arbeit	81
3. Zukunftsperspektiven	81
VI. Zusammenfassung	83
VII. Literaturverzeichnis	86
VIII. Abkürzungsverzeichnis	91
IX. Danksagung	93

I. Einleitung

Klatskinkarzinome sind extrahepatische Gallengangstumoren, die die Gallengangsgabel betreffen. Sie gehören zu den seltenen Neoplasien. Diese cholangiocellulären Karzinome führen oft erst im fortgeschrittenen Stadium zu Symptomen, sind schlecht in bildgebenden Verfahren wie Sonographie, MRT und CT darstellbar und auch die histologische Sicherung bereitet häufig Schwierigkeiten. Deswegen wird die Diagnose eines Klatskins oft erst in einem fortgeschrittenem Tumorstadium gestellt. Es gibt folgende Therapieoptionen: best supportive care (Stentwechsel), Chemotherapie, Bestrahlung, Photodynamische Therapie (PDT), Operation oder eine Kombination ebendieser. Bisher gibt es anhand von diversen Studien mit zum Teil kleinen Fallzahlen Empfehlungen zu Therapien und Therapiekombinationen, jedoch noch keine allgemein gültigen Behandlungsstrategien. Die PDT wird bisher noch zu den palliativen Therapien zusammen mit Radio/Chemotherapie und Stentwechseln gerechnet. Bisher ist unklar, mit welcher Therapie Patienten am besten behandelt werden und ob eine eventuelle Therapiekombination Vorteile bzgl. des Überlebens mit sich bringt.

Ziel dieser retrospektiven Arbeit soll ein Vergleich der Therapieoptionen sein. Insbesondere die PDT soll genauer untersucht werden. Da die Therapie im Moment von individuellen Ansichten der behandelnden Ärzte und den Möglichkeiten vor Ort in den entsprechenden Kliniken abhängig ist, wäre es sinnvoll Therapieempfehlungen bzw. Leitlinien zu erstellen, um jedem Patienten die optimale Therapie hinsichtlich Überleben und Lebensqualität abhängig von seinem Tumorstadium zu ermöglichen. Gerade bei seltenen Erkrankungen ist eine retrospektive Analyse größerer Patientenzahlen mit unterschiedlichen Therapien als ein erster Schritt ein geeignetes Instrument, die Effektivität der einzelnen Therapieformen und deren Kombination für künftige Strategien einzuschätzen.

II. Theoretische Grundlagen

1. Epidemiologie

Maligne Erkrankungen der Gallenblase und der Gallenwege machen 1,5-3% aller gastrointestinalen Tumoren aus und fallen im Rahmen von Autopsien mit einer Prävalenz von 0,01-0,46% auf.^{1,2} Bei den Gallengangskarzinomen unterscheidet man intrahepatische und extrahepatische Karzinome. Die intrahepatischen Tumoren machen mit 5-15% den kleinsten Anteil aus, danach folgen die Karzinome des distalen Gallenganges mit 20-30% und den größten Beitrag mit 60-70% leisten die Gallengangsgabelkarzinome, auch Klatskintumoren genannt.³⁻⁵ Die Inzidenz der Gallengangskarzinome in Europa liegt bei 3-5/100.000 Einwohner, wobei die Inzidenz von intrahepatischen Gallengangskarzinomen in den letzten zwanzig Jahren zugenommen hat, während die der extrahepatischen Tumoren abgenommen hat.⁶⁻⁸ Bei den Cholangiokarzinomen sind Männer häufiger betroffen als Frauen im Gegensatz zu den Gallenblasentumoren, bei denen das Verhältnis von Männer zu Frauen bei 1:4 liegt. Dies ist möglicherweise auf eine erhöhte Inzidenz von der primär sklerosierenden Cholangitis (PSC) bei Männern zurückzuführen.^{1,9} Die folgenden Daten des Robert-Koch-Institutes (RKI) beziehen sich nicht nur auf Klatskintumoren, sondern auf maligne Entartungen der Gallenblase und Gallenwege: 2008 gab es 2.270 Neuerkrankungen bei den Männern und 2.890 bei den Frauen. Das mittlere Erkrankungsalter beträgt 72 (männlich) bzw. 76 (weiblich) Jahre. Die Erkrankungsrate steigt mit dem Alter (vgl. Abbildung 1). Für Frauen beträgt das Lebenszeitrisiko 0,5% und für Männer 0,6%. Wie in Abbildung 2 ersichtlich, ist die Inzidenz bei der weiblichen Bevölkerung in den letzten 10 Jahren gesunken, während sie bei dem männlichen Teil gestiegen ist.⁹

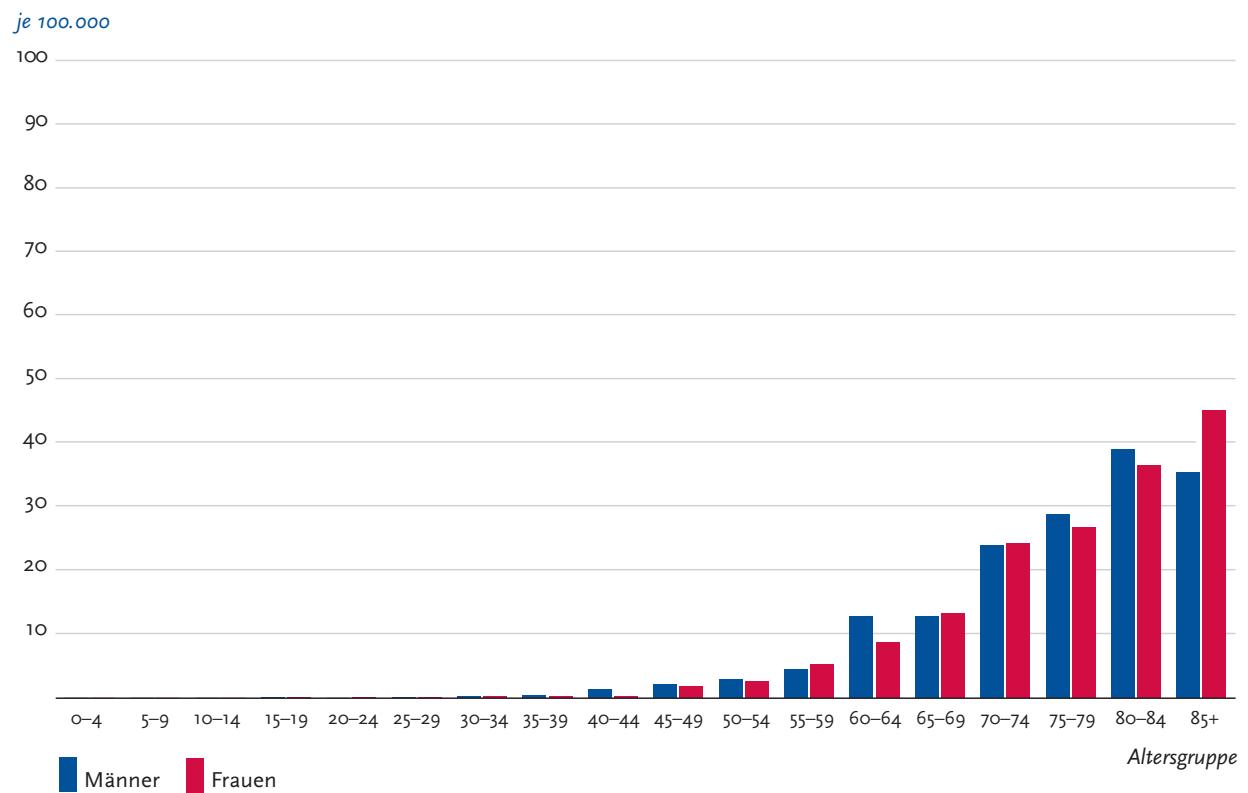


Abbildung 1: Altersspezifische Erkrankungsraten bei Karzinomen der Gallenblase und Gallenwege nach Geschlecht, Deutschland, 2007 – 2008 je 100.000⁹

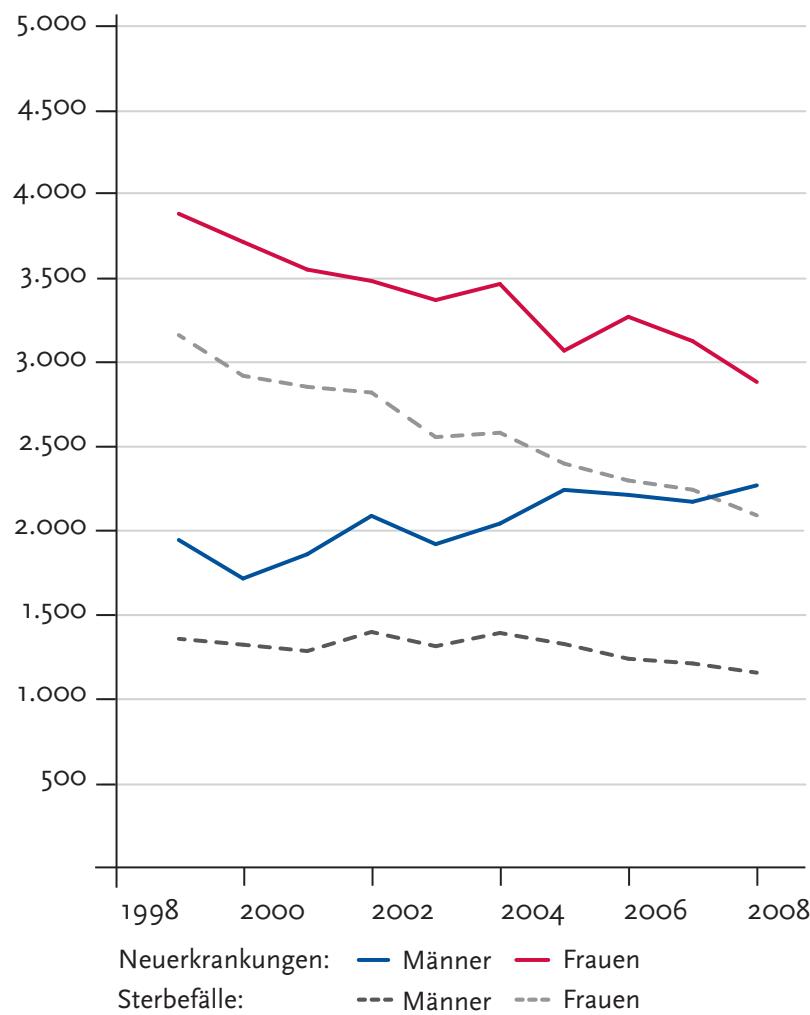


Abbildung 2: Absolute Zahl der Neuerkrankungs- und Sterbefälle bei Karzinomen der Gallenblase und Gallenwege, Deutschland 1999 – 2008⁹

2. Tumoreinteilung und Stadien

Die Klatskinkarzinome werden nach Bismuth und Corlette in 4 Stadien eingeteilt (vgl. Abbildung 3):^{10,11}

- I – Tumor liegt distal der Gabel
- II – Tumor erreicht die Gabel
- III – Segmentäste werden einbezogen (rechts a, links b)
- IV – sowohl die rechten als auch die linken Segmentäste sind betroffen

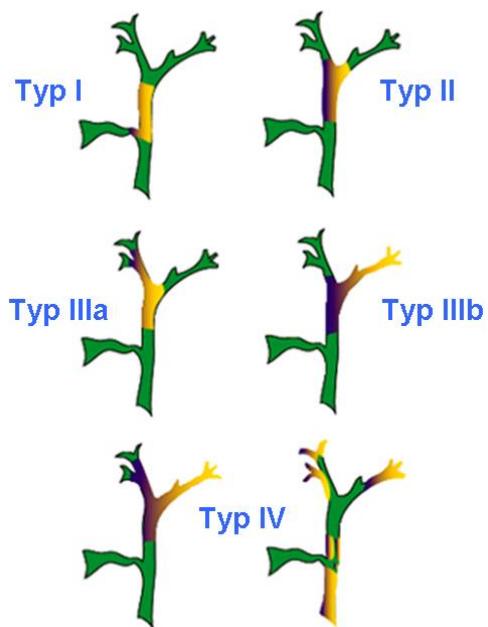


Abbildung 3: Klatskin Stadien nach Bismuth-Corlette^{10,11}

Des Weiteren werden die cholangiocellulären Karzinome von der American Joint Committee on Cancer (AJCC) in folgende TNM-Stadien und klinische UICC-Stadien eingeteilt (s. Tabelle 1, Tabelle 2)¹²

TNM	Beschreibung
Tx	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor beschränkt auf den Gallengang, Ausbreitung bis zur Muskelschicht oder zum fibrösen Bindegewebe
T2 a	Tumorausbreitung bis in das umliegende Fettgewebe
T2 b	Tumorausbreitung in das umliegende Lebergewebe
T3	Tumor infiltriert Äste der Pfortader oder Leberarterien (unilateral)
T4	Tumorinfiltration der Pfortadergabel bzw. bilateralen Äste, oder von bilateralen Leberarterien, oder von bilateralen Gallengänge, oder von unilateralen Gallengänge und kontralateraler Pfortadergabel bzw. Leberarterie
Nx	Lymphknoten Status kann nicht beurteilt werden
N0	keine regionalen Lymphknoten befallen
N1	regionale Lymphknotenmetastasen (entlang der Gallenwege, Pfortader, Leberarterien)
N2	ferne Lymphknotenmetastasen (periaortal, pericaval, mesenterial, coeliacal)
M0	keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

Tabelle 1: TNM-Klassifikation

Stadium	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
II	T2 a-b	N0	M0
III A	T3	N0	M0
III B	T1-3	N1	M0
IV a	T4	N0-1	M0
IV b	jedes T jedes T	N2 Jedes N	M0 M1

Tabelle 2: Stadieneinteilung

3. Histologie und Pathologie

Histologisch lassen sich 95% der Klatskintumoren den Adenokarzinomen zuordnen, wobei gut bis mäßig differenzierte Karzinome 80% ausmachen.^{5,13,14} Bei den biliären Tumoren im Allgemeinen machen Adenokarzinome 82%, Klarzellkarzinome 6%, Adenosquamöse Karzinome 6% und seltener Karzinome die restlichen 6% aus.¹⁵ Adenokarzinome werden eingeteilt in die folgenden Subtypen:¹⁴

- Glandulär
- Papillär
- Tubulär
- Trabekulär
- Azinär
- Kribiform
- Solide
- Muzinös
- Siegelringkarzinome

Histologisch wird der Differenzierungsgrad beurteilt. (s. Tabelle 3)¹⁴

G1	gute Differenzierung
G2	mäßige Differenzierung
G3	schlechte/geringe Differenzierung
G4	keine Differenzierung
G9	Differenzierungsgrad nicht beurteilbar

Tabelle 3: Tumor Grading

Pathologisch unterscheidet man den diffus infiltrierenden von dem polypösen Typ, wobei erster häufiger vorkommt.¹³ In der Regel wachsen die Karzinome periduktal. Da sie sich oft entlang von Nervenscheiden ausbreiten, sind sie in der Bildgebung schlecht zu diagnostizieren. Die Dysplasie-Neoplasie-Karzinom-Sequenz beträgt ca. 15 Jahre. Bei dieser spielen K-ras-, p53-, p16- und Catenin-Mutationen bzw. -Veränderungen eine entscheidende Rolle. Überexpressionen von p53 und K-ras sind mit einem aggressiveren Tumorwachstum assoziiert.^{13,16}

Die erste Lymphknotenstation liegt im Ligamentum Hepatoduodenale, von dort fließt die Lymphe weiter in den Truncus coeliacus, um danach die Lymphknoten entlang der Arteria mesenterica superior zu erreichen.

4. Symptome

Symptome zeigen die Patienten oft erst dann, wenn es zu einer Verlegung der Gallenwege gekommen ist. Verschlussikterus und Pruritus sind dann die typischen Beschwerden. Über B- Symptomatik (Fieber, Gewichtsverlust, Nachtschweiß) klagen die Patienten meist erst bei Cholangitis oder in sehr fortgeschrittenen Stadien.

5. Risikofaktoren

Folgende Risikofaktoren sind bisher für Klatskintumoren bekannt: ^{5,13,17–24}

Die PSC macht einen Anteil von 8-19% aller extrahepatischen Karzinome aus. Da die Patienten mit PSC in der Regel aggressiver gescreent werden, fallen Klatskintumoren oft schon in früheren Stadien bei Nachweis von dominanten Stenosen auf. Da diese Patienten früher erkranken, kommt es bei dem cholangiocellulären Karzinom zu einem zweiten Erkrankungsgipfel zwischen dem 30. und 50. Lebensjahr. Auch parasitäre Infektionen wie Opisthorchis viverrini und Clonorchis sinensis in Südostasien können zu chronischer Inflammation und maligner Transformation führen. Bis zu 10% der Patienten mit Hepatolithiasis entwickeln ein cholangiocelluläres Karzinom. Choledochuszysten gelten als risikoreich, falls sie nicht frühzeitig entfernt werden und gehen mit einer Inzidenz eines Karzinoms von 10-20% einher. Verschiedene chemische Agenzien wie Thorotrast, Asbest, Isoniazid oder orale Kontrazeptiva sollen auch zu einem erhöhten Lebenszeitrisiko führen. Des Weiteren werden polyzystische Nierenerkrankungen, das Caroli Syndrom und die üblichen Risikofaktoren wie Nikotin, Diabetes, Adipositas und Alkohol genannt.

6. Diagnostik

Um wichtige Differentialdiagnosen wie Tumoren ausgehend von Pankreas, Papille, Gallenblase oder Leber und benigne Veränderungen z.B. im Rahmen einer PSC ausschließen zu können, spielt die ausführliche Diagnostik eine große Rolle.

Im Labor fallen Anstiege des konjugierten Bilirubins, der alkalischen Phosphatase und der Gamma-Glutamyl-Transferase auf. Die Tumormarker CA 19-9 und CEA sind zwar häufig erhöht, eignen sich aber wegen niedriger Sensitivität und Spezifität nicht zum Screening.

Lokalisation, Ausdehnung und Operabilität werden anhand von bildgebenden Verfahren wie Sonographie, ERCP, MRCP, CT und MRT festgestellt. Zum Staging sollte primär folgendes Vorgehen angestrebt werden:

- ERCP mit multiplen Zangen-/ Bürstenbiopsien unter fluoroskopischer Kontrolle^{25,26}
- ERCP mit Zangenbiopsien kombiniert mit pCLE unter cholangioskopischer Kontrolle für eine größere Genauigkeit²⁷
- MRT für Infiltration der Leber, anderer Organe oder Peritoneum²⁵
- Ggf. PET CT für die lokale Ausdehnung des Primärtumors, Bestimmung von Peritonealkarzinose oder Fernmetastasen²⁸

Die Sensitivität für die Diagnosestellung liegt für das MRT bei 85%, für die ERCP bei 85% und für das PET CT bei 93% und die Spezifität ist 71%, 75% und 93%.²⁹

Eine histologische Sicherung wird angestrebt, insbesondere weil die Spezifität von Biopsien bei > 90% liegt. Diese gelingt jedoch nur mit einer Sensitivität von 40-70%.²⁹⁻³¹ Dies kann folgende Gründe haben: Die Biopsie kann nicht aussagekräftig genug sein, da zu wenig Material vorliegt. Oder die Probeentnahme fand am falschen Ort statt, denn jedes stenosierende Karzinom besteht aus Tumor, Nekrose und Entzündung. Dies kann zu einer falsch negativer Histologie führen, sodass der Diagnosestellung oft eine Kombination von histologischen Ergebnissen, Laborbefunden und bildgebenden Verfahren zugrunde liegt.

Schon bei Erstdiagnose haben ca. 1/3 der Patienten Lymphknotenmetastasen und 50% eine Leberinvasion. 10% haben bereits Fernmetastasen bei Diagnosestellung, die mit einem deutlich schlechteren Überleben einhergehen.^{5,13,31,32}

7. Therapieoptionen

a) Chirurgische Therapie

Eine Operation ist die einzige kurative Therapieoption und, so weit möglich, in jedem Fall anzustreben. Bei Diagnosesicherung sind nur 15-30% primär operabel.^{13,30,31,33,34} Operabilität liegt vor, wenn keine Fernmetasen und keine Leberzirrhose vorliegen. Lymphknotenmetastasen sind kein Hinderungsgrund. Die verschiedenen Operationen unterscheiden sich in

ihrer Radikalität: von Gallengabelresektion über Hilusresektion, Operation nach Whipple (beim distalen Gallengangskarzinom), (erweiterte) Hemihepatektomie, Trisegmentektomie bis zu einer totalen Hepatektomie und Lebertransplantation.

Für T1- und T2-Tumoren gilt folgendes: Bismuth I- und II-Tumoren können mittels einer Gabel- oder Hilusresektion angegangen werden. Bei einem Bismuth III-Stadium muss die Operation auf eine Hemihepatektomie ausgeweitet werden. Bei einem T3-Karzinom wird die Operation basierend auf der Gefäßinfiltration ausgeweitet.^{2,10,35} (vgl. Tabelle 1, Tabelle 2) Nicht kurativ zu operieren sind die Patienten mit einem Bismuth IV Tumor. Von den operierten Patienten kann ein R0-Stadium in 20-40% bzw. 50-60% der Fälle erreicht werden. Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt für Operationen bei 35-45%, andere Zahlen sprechen bei R0-Resektionen von einer 5-Jahres-Überlebensrate von nur 10-27% und einem medianen Überleben von 20-33 Monaten.^{15,30,31,35-38} Die Studie von Matull et al. und von Witzigmann et al. berichtet ein 3-Jahres-Überleben von 57% bzw. 40% für die R0-Resezierten.^{31,34}

Für eine Lebertransplantation kommt nur ein kleiner Anteil der Klatskin-Patienten in Frage. Diese müssen sich in einem laparoskopisch gesicherten Tumorstadium kleiner Stadium 3 befinden (vgl. Tabelle 2). Während die Erkrankten sich auf der Transplantationswarteliste befinden, erhalten sie in der Regel zunächst eine kombinierte Radiochemotherapie mit 5-FU gefolgt von einer Brachytherapie gefolgt von einer bis zur Transplantation durchgeföhrten Chemotherapie mit 5-FU oder Capecitabin, ein Prodrug von 5-FU, das oral eingenommen werden kann. Bei Einhaltung des soeben beschriebenen Protokolls wird ein Überleben von 92% nach 1 Jahr, 82% nach 2 Jahren und 82% nach 5 Jahren beobachtet, was deutlich über dem der R0-Patienten von 82%, 48% und 21% liegt.³⁹ Andere Studien berichten nach Lebertransplantationen eine 5-Jahres-Überlebensrate ähnlich der anderen Operationen von nur ca. 30%.^{30,40}

b) Nicht kurative Methoden

Alle weiteren Therapieoptionen sind als palliativ zu bewerten. Das Ziel dieser Behandlungen ist v.a. Lebensverlängerung, Lebensqualitätsverbesserung und Symptomlinderung (dazu zählen Schmerzen, Juckreiz, Ikterus und Appetitlosigkeit). An palliativen Strategien stehen Chemotherapie, Bestrahlung, Stents, PDT oder eine Kombination ebendieser zur Verfügung. Obwohl die folgenden Therapieoptionen bisher nur als palliativ gesehen werden, spielen sie eine wichtige Rolle, insbesondere deswegen, da 70-85% primär nicht für eine Operation in

Frage kommen.^{13,30,33} Das mediane Überleben ohne eine der genannten Therapien und auch ohne Stenteinlage in die Gallenwege beträgt nur 3 Monate.^{26,41}

c) Radio/Chemotherapie

Die Gallengabeltumoren sprechen meist nur sehr schlecht auf Bestrahlung, auf Chemotherapie und auf Radiochemotherapie an. Ein Effekt dieser Therapien und eine Erhöhung der Überlebenswahrscheinlichkeit konnten bisher nicht bewiesen werden.^{29,35} Bei der Chemotherapie ist inzwischen eine Kombination von Gemcitabin und Cisplatin bzw. Oxaliplatin Standard, nachdem in mehreren auch prospektiv randomisierten Studien die Kombination einen Überlebensvorteil im Vergleich zur Gemcitabin Monotherapie erbracht hatte.^{30,42-44} Diese Studien haben jedoch cholangiocelluläre Karzinome im Allgemeinen und nicht die peripheralen Tumoren separat betrachtet. Selbst in der viel zitierten Studie von Valle et al., die einen Überlebensvorteil bei der Kombinationstherapie von etwa 9 Monaten verglichen mit der Gemcitabin-Monotherapie berichtete, hat die Subgruppenanalyse der Klatskintumoren keinen signifikanten Vorteil der Kombinationstherapie gezeigt.⁴² Gerade weil Studien bisher keinen ausreichenden Effekt von Chemotherapie bei Klatskintumoren belegen und zusätzlich die Chemotherapie immunsuppressiv wirkt und somit die Cholangitis fördert, wird sie von vielen Ärzten oft vermieden.

d) best supportive care (entspricht alleinigen Stentwechseln)

Endoskopisch oder perkutan eingelegte Stents sind oft unumgänglich, um den Galleabfluss zu gewährleisten, die Symptome zu lindern und Cholestase und die damit verbundene Cholangitis und Sepsis zu vermeiden. Es stehen Plastik- und Metallstents zur Verfügung, von denen vor allem erstere regelmäßig gewechselt werden müssen. Eine Drainage kann nur solange erfolgen, solange der Tumor sich noch nicht auf die intrahepatischen Gallenwege ausgeweitet hat. Neuere Untersuchungen zeigen eine erhöhte Anzahl an Cholangitisepisoden bei Patienten mit Stents im Vergleich zu keinerlei Stents, was darauf beruhen könnte, dass eine chronische künstliche Drainage zu einer übermäßigen bakteriellen Besiedlung führt.^{45,46} Dies kann relevant sein vor biliären Operationen oder unter immunsuppressiver Chemotherapie. Drainagen allein bewirkten in einer älteren Studie eine Erhöhung des medianen Überlebens von 3 auf 6,4 Monate.^{3,26,31,41} Todesursachen trotz Drainage sind biliäre

Sepsis oder Leberversagen aufgrund von obstruktiver Cholestase in 25% und Progression von Tumorgewebe in 75%.³¹

e) Photodynamische Therapie

Die PDT ist bisher noch als palliativ eingestuft. Es gibt wenige Studien im Rahmen von cholangiocellulären Karzinomen, vor allem gibt es nur wenige prospektive Untersuchungen. Die Studien sind mit meist niedriger Patientenanzahl, sodass die Rolle der PDT noch immer nicht ganz geklärt ist. Insgesamt legen 7 Studien mit 411 Patienten nahe, dass die PDT bei Klatskintumoren mit Stentwechseln im Vergleich zu alleinigem Stentwechsel das Überleben von ca. 6 Monaten auf 12-16 Monaten verbessert.^{25,26,31,47-50} Es gibt eine Studie, die besagt, dass die Kombination von Chemotherapie und PDT einen Überlebensvorteil bietet im Vergleich zu Chemotherapie alleine. Aber diese bezieht sich wieder auf Gallengangstumoren im Allgemeinen.⁵¹ Eine Photodynamische Therapie hat eine relativ hohe Ansprechraten von 54-74%, was den Entschluss nahelegen könnte, jeden Patienten, der nicht operabel ist einer PDT zu unterziehen.²⁵ Man kann eventuell sogar so weit gehen, zu sagen, eine PDT ist auch dann anzustreben, wenn keine R0-Resektion möglich ist, da Daten zu Überlebenswahrscheinlichkeit von PDT und Stents im Vergleich zu R1-oder R2-Resektion keinen Unterschied zeigten.³¹ Die Untersuchungen von Matull et al. im Jahre 2010 und Witzigmann et al. im Jahre 2006 kamen auch zu dem Entschluss, dass das Überleben der Patienten, die mit PDT therapiert wurden ähnlich dem der Personen sind, die eine R1-Resektion bekamen.^{31,34}

8. Pathophysiologische Grundlagen PDT

Die Basis einer PDT stellt ein Photosensibilisator, der venös injiziert wird. Der Sensibilisator reichert sich vor allem in Gewebe an, das eine hohe Proliferationsrate hat, stoffwechselaktiv ist und über eine gute Durchblutung verfügt, also vor allem in Tumorgewebe. Nach einer vorgegebenen Zeit wird die Tumorstenose mit intensivem Laserlicht einer spezifischen Wellenlänge während einer Endoskopisch Retrograden Cholangiographie (ERC) bestrahlt (vgl. Abbildung 4). Nach der PDT wird der Gallengang mit einem Plastik- oder Metallstent offen gehalten.⁵² Bei der Aktivierung des Photosensibilisators findet ein Energietransfer statt, dem zu Folge reaktive Radikale, insbesondere Sauerstoffradikale, entstehen, was zu Apoptose und Nekrose führt (vgl. Abbildung 4). Des Weiteren kommt es zu Hypoxie, Ischä-

mie und Nährstoffmangel aufgrund von Vasokonstriktion, vaskuläre Permeabilitätserhöhung und Thrombosierung aufgrund von Thrombozytenaggregation der Tumorgefäße.^{3,53} Es werden neutrophile Granulozyten, Lymphozyten und Makrophagen rekrutiert und proinflammatorische Zytokine wie IL-1 β und IL-2 und Tumornekrosefaktor TNF α aktiviert, was in einer Verbesserung des Immunsystems resultiert. IL-6, ein epithelialer Wachstumsfaktor, geht nach PDT deutlich zurück.^{3,52-55}

Einzig relevante spezifische Nebenwirkung sind phototoxische Reaktionen insbesondere der Haut und Augen in den ersten 1-3 Monaten nach PDT. Witzigmann et al. berichtet über 12% Phototoxizität.³¹ Diese können vermieden werden, indem die Patienten für die ersten 3-4 Tage natürliches Licht vollständig meiden und danach die Haut und die Augen sehr langsam an starkes Sonnenlicht gewöhnen.³ Andere seltene Komplikationen sind akute Cholangitis oder Leberabszessbildungen, die andererseits keine spezifischen Nebenwirkungen der PDT sind, sondern Folge des endoskopischen Eingriffes an stenosierten Gallenwegen. (vgl. Tabelle 4).

Der Standard-Photosensibilisator ist Photofrin® (Porfimer), ein Hämatoporphyrinderivat, der noch aus der ersten Generation stammt. Photofrin® hat eine Eindringtiefe von nur 4 mm, was allerdings oft nicht ausreicht, wenn man das Tumortiefenwachstum in Betracht zieht.^{3,56,57} Dies hat zur Folge, dass häufig keine vollständige Eradikation möglich ist. Alternativ steht Foscan® (Temoporfin), ein Chlorinderivat, zur Verfügung. Der Vorteil liegt in der größeren Eindringtiefe mit über 7 mm (9mm) und in der verringerten Lichtempfindlichkeit (vgl. Tabelle 4). Foscan® ist bisher in der EU nur für Tumoren im Kopf- und Halsbereich zugelassen, Photofrin für Bronchialkarzinome.

	Photofrin®	Foscan®
Eindringtiefe	4 mm	>7 mm (9mm)
Lichtempfindlichkeit	6-12 Wochen	2-4 Wochen
Dosis	2 mg/kg	3 mg
Wellenlänge	630 nm	652 nm
Lichtaktivierung nach	2 Tagen	4-5 Tagen
Nebenwirkungen	Phototoxizität 4-25%, Cholangitis 0-25%, Stenose 0-10%, Abszess 0,2%, Hämobilie 2%	Cholangitis 15%, Gallenblasenempyem 8%, Leberabszess 8%, Hämobilie 15%

Tabelle 4: Photofrin® verglichen mit Foscan®^{3,52,56,57}

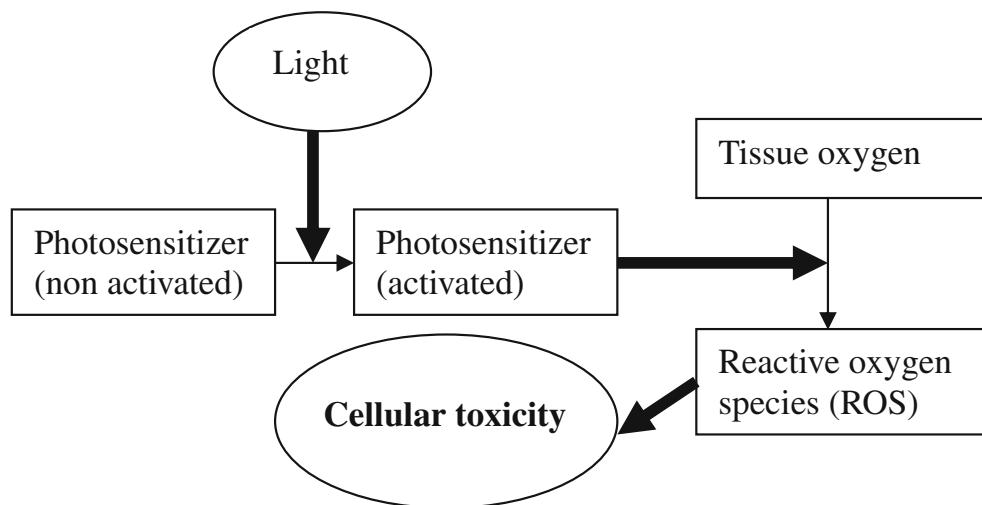


Abbildung 4: Mechanismus der Photodynamischen Therapie³

9. Prognose und Todesursache

Die Prognose von Klatskinkarzinomen ist infaust und beträgt ohne Therapie nur ca. 3 Monate, die mithilfe von Stentwechseln auf 6 Monate verlängert werden kann.^{3,26,41} Das mediane Überleben beträgt 9 Monate und das 5-Jahres-Überleben aller Patienten liegt bei 6%.³⁴ Eine PDT führt zu einer Verbesserung der Überlebenszeit auf etwa 14 Monate.⁴⁷ Das mediane Überleben unter palliativer Chemotherapie mit Gemcitabine und Cisplatin liegt bei etwa 9 Monaten.⁴² Die besten Überlebenschancen haben nach Studienlage R0-resezierte Patienten mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von 20-40% bzw. 3-Jahres-Überleben von 57% und einem medianen Überleben von 20-33 Monaten.^{15,30,31,34-38} Rezidive sind häufig und entstehen in bis zu 75% lokal und regional.^{30,31,39} Die Todesursache ist Leberversagen, akute Cholangitis, Tumorkachexie, Tumorprogression und/oder Sepsis.

III. Material und Methoden

1. Patientenkollektiv

Für diese retrospektive Studie stand eine gesammelte Liste von Patienten, die eine Photodynamische Therapie in der Medizinischen Klinik II des Klinikums Großhaderns bekommen haben, zur Verfügung. Da insbesondere der Vergleich von PDT zu konventionellen Therapieformen interessant ist, seien es kurative Ansätze wie Operationen oder palliative Methoden wie Chemotherapie und/ oder Bestrahlung, haben wir die Steuerstelle des Krankenhauses kontaktiert. Diese erstellte eine Liste mit 1385 Fallnummern, die einerseits seit dem Jahre 2001 in der Medizinischen Klinik II vorstellig und andererseits mit malignen Gallenwegserkrankungen codiert wurden, was folgenden ICD Codes entspricht: ICD C 22.1 (intrahepatitisches Gallengangskarzinom), C 24.0 (extrahepatisches Gallengangskarzinom) und C 24.9 (maligne Neubildung der Gallenwege, nicht näher bezeichnet). Da Patienten bei jedem Krankenhausbesuch eine neue Fallnummer zugewiesen bekommen, reduzierte sich die Zahl von 1385 Fallnummern auf 289 Patienten, auf deren Patientendaten ich als Doktorandin über den Klinikcomputer Zugriff hatte. Die 289 Personen konnten erfreulicherweise noch durch 13 Patienten mit Klatskintumor aus der damals laufenden Foscan® Studie und 27 Patienten aus der chirurgischen Abteilung auf ein Kollektiv von insgesamt 329 erweitert werden.⁵⁸ Aus Datenschutzgründen wurden sämtliche Einzelheiten der chirurgischen Patienten bereits anonymisiert zur Verfügung gestellt, sodass bei diesen Patienten auch nicht alle untersuchten Parameter zu erfassen waren. Dies hat zur Folge, dass die unten beschriebenen Verfahren und Auswertungen auf diese 27 chirurgischen Patienten nur bedingt zutreffen. Die Patienten wurden zunächst auf ihre Diagnose hin untersucht, indem Arztbriefe gelesen, schriftliche Befunde von bildgebenden Verfahren wie ERCP, MRT, CT, PET CT durchforstet, histologische und pathologische Dokumente betrachtet und bei immer noch unklaren Patienten die originalen ERCP, MRT, CT, und PET CT Bilder angeschaut wurden. Dies führte zu folgender Auftrennung des Patientenkollektivs (vgl. Abbildung 5): Klatskintumoren (N=132), intrahepatische cholangiocelluläre Karzinome (N=82), maligne Neubildungen an der Papilla Vateri (N=20), gesicherte andere Tumoren z.B. Pankreaskarzinom, hepatocelluläre Karzinome (N=24), differentialdiagnostisch nicht sicher festlegbarer maligner Prozess aufgrund von weit fortgeschrittenen Stadien, nicht eindeutiger Histologie oder unklarem Primarius (N=27), benigne Veränderungen (N=11), early lost to follow-up – z.B. Patienten, die nur eine

Zweitmeinung einholten oder der Verbleib nach Verlassen der Klinik nicht einmal eine Woche weiterverfolgt werden konnte (N=32), keinerlei Therapie (N=1). Da die PDT bisher nur bei Klatskintumoren durchgeführt wird, erfolgt auch nur der Vergleich zu anderen Therapieformen bei eben diesen Karzinomen. Folglich schieden aus diesem und den oben genannten Gründen 197 Personen zur weiteren Kontrolle aus der Studie aus.

Jede Diagnose eines Klatskintumors wurde durch mindestens zwei der folgenden Untersuchungen gesichert: positive Histologie oder Pathologie, ERCP-Befunde bzw. -Bilder und bildgebende Verfahren wie MRT, CT und/oder PET CT.

Die Erhebung von Patientendaten im Rahmen der Dissertation wurde von der Ethikkommission genehmigt (Aktenzeichen 29-14).

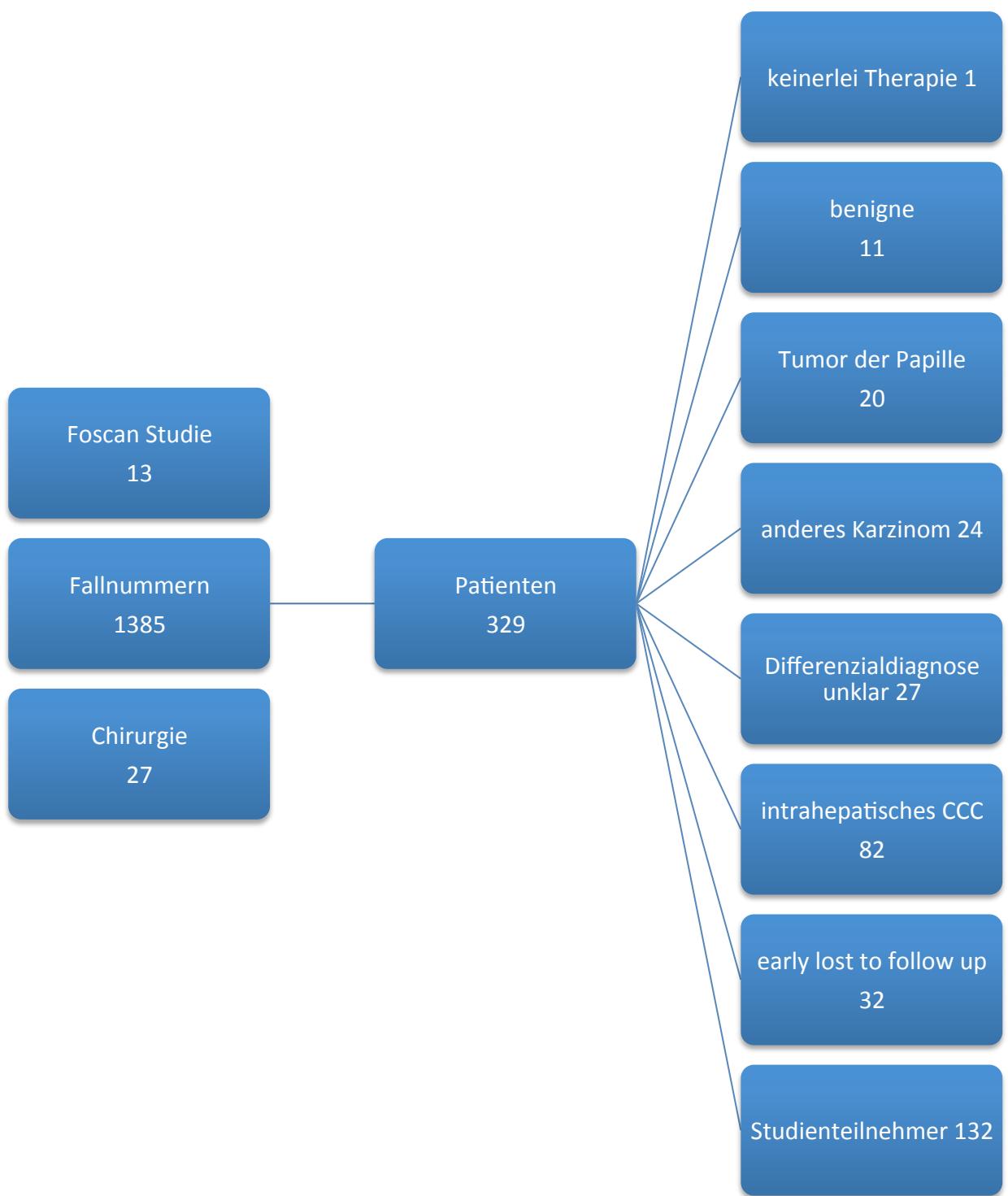


Abbildung 5: Zusammensetzung des Patientenkollektivs

2. Datensatz

Für die Datensammlung eines jeden Patienten standen retrospektiv Krankenakten, Arztbriefe, Laboruntersuchungen, schriftliche Befunde und Bilder von ERCP, CT, MRT, Sonographie, PET CT und Röntgen, histologische und pathologische Befunde und OP Protokolle zur Verfügung.

Zunächst wurde eine sehr umfangreiche Tabelle mit zu untersuchenden Parametern erstellt: Geschlecht, Größe, BMI, Gewichtsverlust, Begleiterkrankungen, Therapieart und -datum, Erstdiagnose, Histologie, Bismuth Stadien, Metastasen bei ED, TNM, Cholangitisepisoden, Bilirubinwerte, Stentwechsel, CEA Level, CA 19-9 Level, Sterbezeitpunkt, Sterbeursache, Komplikationen, Aszites bei ED, Erkrankungsalter. Anhand dieser Liste wurden zunächst die Akten jedes Patienten auf die oben genannten Aspekte durchgesehen. Da die Patientendaten leider oft nicht vollständig waren, wurden noch andere Abteilungen zu Hilfe gezogen: So kontaktierten wir die Pathologie, um Obduktionsbefunde und histologische Untersuchungen nachzu fordern und die betreffenden Hausärzte, um noch fehlende Sterbezeitpunkte in Erfahrung zu bringen und bei Lücken in der Krankheitsgeschichte nachzufragen, ob eine Therapie außerhalb unserer Klinik stattfand.

3. Zeitfenster und Beobachtungszeitraum

Die Foscan® Daten beginnen im Jahre 2010 und die Operationsdaten der chirurgischen Abteilungen gingen bis ins Jahr 2003 zurück.⁵⁸ Die übrigen Patienten konnten bis in das Jahr 2001 zurückverfolgt werden.

Einige Daten mussten im Rahmen der Kaplan Meier Kurven zensiert werden, da wir über das zu beobachtende Ereignis (in diesem Fall: Tod) keine Information vorliegen hatten und auch nicht über die zuständigen Hausärzte, andere mit behandelnde Ärzte und Kliniken oder Angehörige in Erfahrung bringen konnten.

Als Beobachtungsendpunkt wurde der Dezember 2012 gewählt. Bei Patienten, die zu diesem Zeitpunkt noch lebten, wurde der Dezember 2012 als Datum der Zensur genommen.

Die Überlebenszeit ist die Zeit zwischen Erstdiagnose und Todeszeitpunkt. Als Anfangszeit konnte nicht der Therapiebeginn genommen werden, denn sollte man den Anfang oder das Ende eines Chemotherapiezyklus nehmen bzw. welche Zeit sollte bei kombinierten Therapien genommen werden?

4. Statistik

Die statistische Auswertung erfolgte mit Hilfe von Microsoft Excel Mac 2011 und Microsoft Excel Windows 2010 und dem damit verknüpftem Add-on WinSTAT.

Zugrunde liegen folgende Berechnungen und Tests:

a) Arithmetischer Mittelwert

Das arithmetische Mittel \bar{x} einer Menge von Werten x_i ist die Summe aller auftretenden Werte, dividiert durch die Anzahl n . Formal ist es definiert als $\bar{x} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n x_i$.

b) Median

Der Median ist definiert als derjenige Wert, der eine Folge von Werten in zwei gleich große Hälften teilt. Hierbei muss unterschieden werden, ob die Folge eine ungerade oder gerade Anzahl n von Werten x_i besitzt. Für ungerades n ist der Median derjenige Wert einer der Größe nach aufsteigend sortierten Folge, der den Index $i = (n + 1)/2$ hat, also $x_{(n+1)/2}$. Für gerades n gilt $\frac{1}{2}(x_{\frac{n}{2}} + x_{\frac{n}{2}+1})$. Somit beschreibt der Median in dieser Arbeit, zu welchem Zeitpunkt 50% der Patienten verstorben sind und 50% noch leben.

c) Standardabweichung

Die Standardabweichung beschreibt die Streuung von Werten um ihr arithmetisches Mittel (siehe oben). Für eine Folge von Werten, die alle die gleiche Auftrittswahrscheinlichkeit haben, berechnet sich die Standardabweichung σ als Wurzel der Varianz:

$$\sigma = \sqrt{\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n x_i^2 - \bar{x}^2}.$$

d) Kaplan Meier Kurve

Bei Kaplan Meier Kurven ist auf der X-Achse die Überlebenszeit und auf der Y-Achse die Überlebenswahrscheinlichkeit abgebildet. Die Kaplan Meier Methode berechnet die Überlebenswahrscheinlichkeit zu bestimmten Zeitpunkten. Hierbei definieren die Ereignisse die Beobachtungsintervalle: ein neues Intervall beginnt immer mit dem Tod eines Patienten. So kann für jedes Intervall die Wahrscheinlichkeit, eben dieses Intervall zu überleben, berechnet werden. Bei einer Zensur geht die Kaplan Meier Methode davon aus, dass die Daten des

zensierten Patienten bis zum nächsten Todesfall vorliegen, was dazu führt, dass die Kurve bei einer Zensierung weiter horizontal verläuft und keine Stufe bildet. Die Daten der zensierten Person werden in der Überlebenswahrscheinlichkeit des Zeitraumes bis zum nächsten Todesfall mit einbezogen, spielen jedoch dann für das nach dem nächsten Todesfall kommende Intervall keine Rolle mehr. Es ist bei Zensierungen bekannt, bis zu welchem Zeitpunkt das Ereignis Tod nicht eingetroffen ist. 1-, 2- und 5-Jahres-Überlebensraten und das mediane Überleben können direkt aus der Kurve abgelesen werden.

e) Log-Rank-Test

Der Log-Rank-Test vergleicht Überlebenswahrscheinlichkeiten von verschiedenen Gruppen. Dieser Test beruht auf der Annahme, dass bei der Nullhypothese (zwischen den Therapien gibt es keinerlei Unterschied bzgl. des Überlebens) die Todesfälle zufällig und unabhängig von der Gruppenzugehörigkeit verteilt sind. Der Log-Rank-Test untersucht den Unterschied zwischen beobachteten und erwarteten Ereignissen in den beiden Gruppen. Das Ergebnis LR des Log-Rang-Tests zweier Gruppen ist definiert als $LR = \frac{(O_1 - E_1)^2}{E_1} + \frac{(O_2 - E_2)^2}{E_2}$, wobei O_1 und O_2 die beobachteten Ergebnisse sowie E_1 und E_2 die erwartete Anzahl der Ereignisse, jeweils in Gruppe 1 bzw. 2, sind.

f) p-Wert

Der p-Wert ist die Wahrscheinlichkeit, dass ein zufällig ausgeführter Versuch ein vergleichbares Ergebnis liefert wie der zu untersuchende, beobachtete Versuch.

Wenn zwei Gruppen miteinander verglichen werden, ist das Ergebnis LR des oben beschriebenen Log-Rank-Tests annähernd χ^2 -verteilt mit nur einem Freiheitsgrad. Für solch eine Verteilung kann der p-Wert dann als Integral über die χ^2 -Verteilung von LR bis plus unendlich berechnet werden. In dieser Arbeit wird ein Signifikanzniveau von 5% (1%) betrachtet. Das bedeutet, dass bei p-Werten $\leq 0,05$ (0,01) die Wahrscheinlichkeit einer zufälligen Verteilung der Ergebnisse $\leq 5\%$ (1%) ist. Ferner ist bei einem p-Wert von $\leq 0,20$ von einem Trend hinsichtlich der Ergebnisse auszugehen.

g) Chi Quadrat Test

Abbildung 6 zeigt den Zusammenhang zwischen p-Wert und Chi Quadrat. Daraus ist abzuleiten, dass ein Chi Quadrat Wert größer 3,841 (auf der X-Achse) bei einem Signifikanzniveau (p-Wert) von 5% (0,05 auf der Y-Achse) als relevant betrachtet werden und somit die Nullhypothese verworfen werden kann. Aus der Kurve ist auch ersichtlich, dass ein p-Wert von 1% (0,01 auf der Y-Achse) einen dementsprechend höheren Chi Quadrat Wert (nämlich 6,635) voraussetzt.

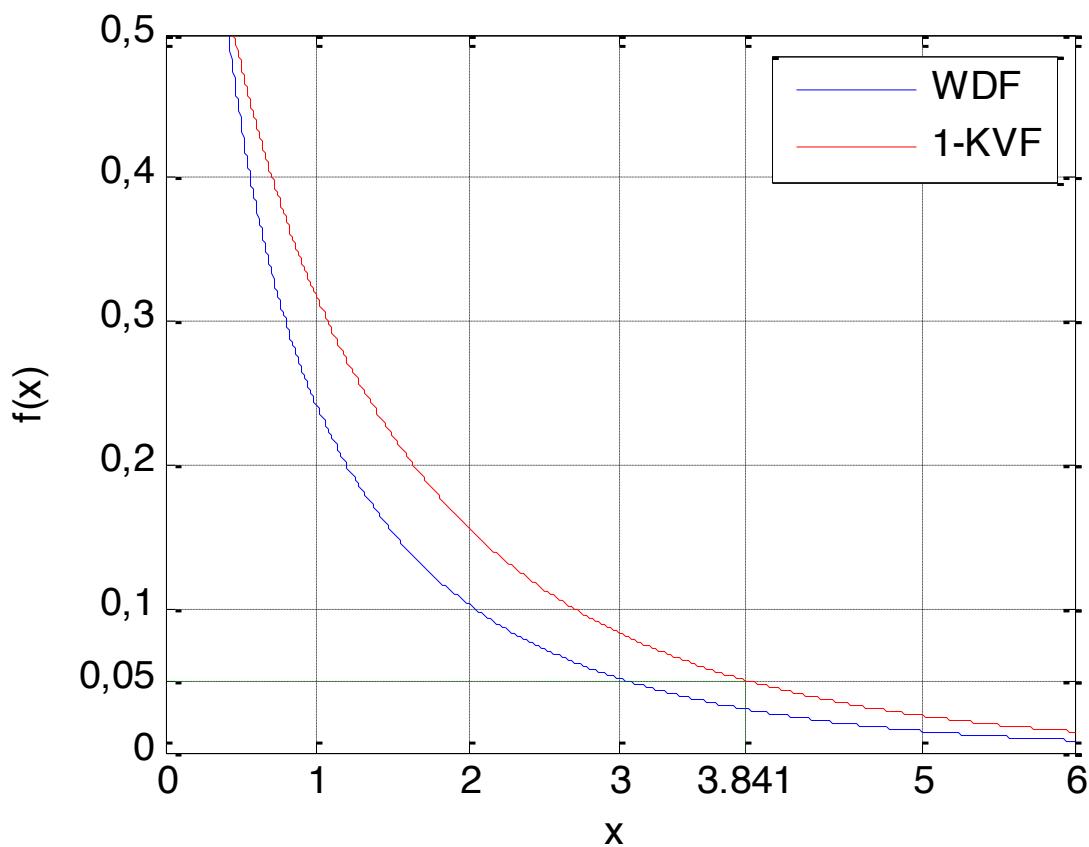


Abbildung 6: Beziehung zwischen p-Wert und Chi Quadrat Wert

IV. Ergebnisse

1. Auftrennung der CCC Patienten

In dem untersuchten Patientenkollektiv von insgesamt 329 Personen lag ein cholangiocelluläres Karzinom (CCC) bei 234 Patienten vor, wobei 132 (56,41%) von der Gallengangsgabel, 82 (35,04%) von den intrahepatischen Gallengängen und 20 (8,55%) von der Papilla Vateri ausgingen (vgl. Abbildung 7).

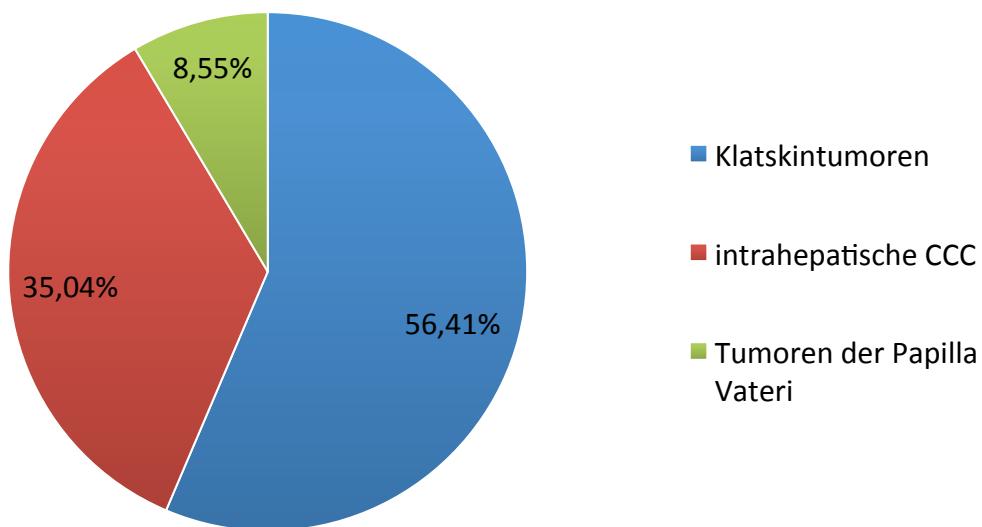


Abbildung 7: CCC Auftrennung des Patientenkollektives in Klatskinkarzinome, intrahepatische Tumoren und bösartige Neubildungen der Papilla Vateri

2. Therapiegruppen

Die eingeschlossenen Patienten bekamen folgende Therapien (vgl. Abbildung 8): Von 132 Studienteilnehmern erhielten 58 eine PDT, 37 unterzogen sich einer Operation, 16 bekamen nur eine Radio/Chemotherapie und 21 hatten neben Stentwechsel keine weitere Therapie – dies ist die best supportive care Gruppe. Die PDT Gruppe mit 58 Mitgliedern teilt sich noch einmal auf in 45 Photofrin® und 13 Foscan® Patienten: 30 Personen, die nur PDT hatten, 20 mit PDT und Chemotherapie, 4 mit PDT und Radiochemotherapie und 4 mit PDT und Bestrahlung. Von den 24 mit PDT und Radio/Chemotherapie erhielten 7 eine Platinbasierte Therapie, 11 kein Platinzusatz und bei 6 Patienten blieb die Art der Chemotherapie unklar. Die PDT+ Gruppe sind die Patienten, die neben der PDT noch eine weitere Therapie erhielten. 9 PDT Patienten bekamen nicht nur eine PDT, sondern zwei PDT Therapien, allerdings in

unterschiedlichsten Abständen von 1 Monat bis zu 20 Monaten. Von den 16 mit nur Radio/Chemotherapie empfingen 12 eine reine Chemotherapie, 3 eine kombinierte Radiochemotherapie und nur einer lediglich Bestrahlung. Die Radio/Chemopatienten teilen sich wie folgt auf: 2 Patienten mit 5-FU + Gemcitabin, 1 Person mit 5-FU + Folinsäure, 5 Patienten mit Gemcitabin Monotherapie, 4 Teilnehmer mit Gemcitabin + Oxaliplatin, 1 Person Carboplatin + Taxol, 1 Patient mit unklarer Art der Chemotherapie und 1 Proband mit mehreren Chemotherapeutika. Ausgehend von insgesamt 37 operierten Patienten, konnte in 17 Fällen eine R0-Resektion erzielt werden und bei 16 eine R1-Resektion, was bei insgesamt 14 Patienten noch eine adjuvante Therapie mit sich brachte. Bei 4 Patienten blieb das Resektionsstadium unklar. Auch in diesem Fall bedeutet das „+“ hinter der Therapie, dass neben der Operation noch eine weitere Therapie stattfand. Bei den R0-Operierten erhielten 13 nur die Operation, 4 Patienten bekamen eine adjuvante Therapie: 2 Radiochemotherapie, 2 nur Chemotherapie. Bei den R1-Resenzierten wurde bei 10 der 16 Patienten eine Therapie angeschlossen: 6 Operierte wurden mit einer Radiochemotherapie behandelt, 1 mit einer Chemotherapie und einer mit Bestrahlung alleine. Zwei operierte Patienten erhielten eine PDT als Zusatztherapie, einer vor (dieser Patient bekam zusätzlich auch eine Radiochemotherapie) und einer nach der Operation. Des Weiteren gab es in der OP-Gruppe drei Lebertransplantationen, wobei zwei von denen nicht R0 reseziert werden konnten und einer aus der Gruppe OP plus PDT stammt. Diese sehr heterogenen Therapien bzw. Therapiekombinationen zeigen, dass das therapeutische Vorgehen keinen einheitlichen Standards folgte.

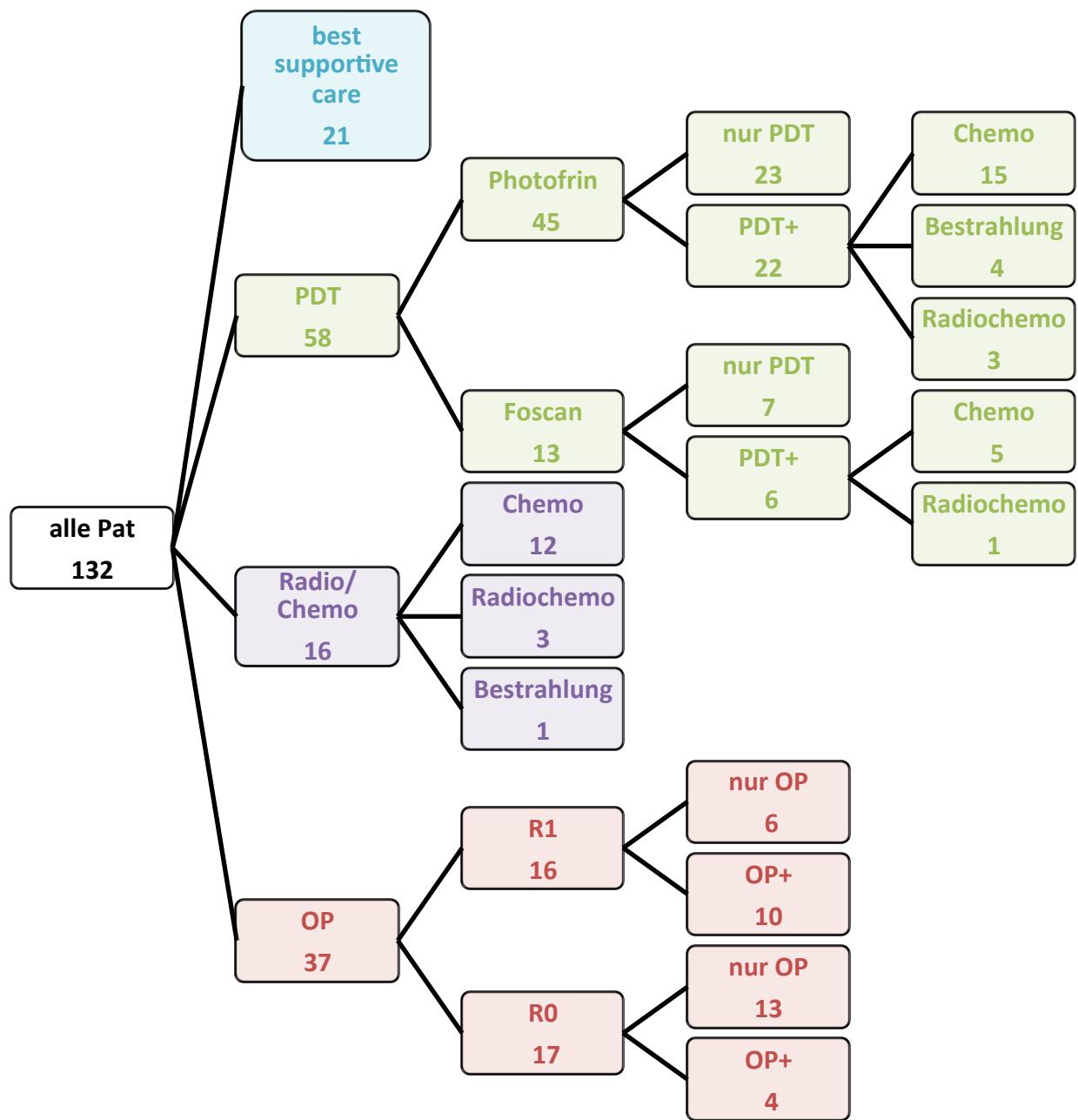


Abbildung 8: Patienten aufgegliedert nach ihrer Therapie . "+": hier erfolgte noch eine weitere Therapie (Chemotherapie, Radiochemotherapie oder alleinige Radiotherapy)

3. Datensammlung

Wie in Tabelle 5 erkennbar, handelt es sich um 132 Studienteilnehmer mit CCC, deren Mann zu Frau Verhältnis 2:1 ist (88 Männer und 44 Frauen). Das mittlere Erkrankungsalter beträgt 66,43 Jahren mit einer Standardabweichung von 12,25 Jahren. Der BMI hat einen Durchschnitt von 25,85 mit einer Standardabweichung von 4,36. Folgende potentielle Risikofaktoren wurden mit der angegebenen Prozentzahl festgestellt: primär sklerosierende Cholangitis (PSC) mit 3,03%, Diabetes Mellitus (DM) mit 17,42% und chronisch entzündliche Darmerkrankungen (CED) mit 6,06%.

In 14,39% der Fälle lag ein unabhängiges Zweitkarzinom vor.

Eine histologische Sicherung konnte in 71,21% erfolgen. Die meisten Tumoren konnten dem Tumorgrading G2 (26,52%) und G3 (31,06%) zugewiesen werden.

Da es bei den Klatskintumoren oft erst zu Spätsymptomen kommt, befanden sich viele Patienten bereits in fortgeschrittenen Stadien bei Diagnosestellung, was auch die folgenden Daten unterstreichen: Bismuth I 14,96%, Bismuth II 6,30%, Bismuth III 28,35% und Bismuth IV 50,39%. Fast die Hälfte (47,73%) haben Metastasen bei Erstdiagnose, wobei davon die meisten Lymphknotenmetastasen haben (21,97%), gefolgt von Lebermetastasen (15,91%) und Fernmetastasen (9,85%).

Die Tumormarker CEA und CA 19-9 konnten bei 40,91% bzw. 72,73% der Patienten nachgewiesen werden.

Tabelle 6 zeigt die Daten aufgetrennt nach den Haupttherapiegruppen: OP, noch einmal aufgeteilt in R0 und R1/2, Radio/Chemotherapie, PDT und best supportive care. Bei dem Erkrankungsalter fällt auf, dass bis auf die best supportive care Gruppe, die im Schnitt 10-14 Jahre älter sind, die Patienten relativ gleich alt sind (vgl. Tabelle 6 Zeile 2).

Von den R0-Resezierten haben die wenigsten Metastasen bei Erstdiagnose (nur 29,41%), danach kommen die PDT Patienten mit 39,66%. Den Gegensatz dazu bildet die Radio/Chemotherapie-Gruppe: in dieser hatten 68,75% Metastasen bei ED. Die meisten Lymphknotenmetastasen bei ED befanden sich in der R1/2-Gruppe mit 43,75% aller R1/2-Operierten, gefolgt von der mit best supportive care. Patienten mit Lebermetastasen wurden vor allem mit Radio/Chemotherapie behandelt oder auch nur mit Stentwechseln. Die Therapie der Personen mit Fernmetastasen bei Diagnosestellung beinhaltete in den meisten Fällen auch eine Radio/Chemotherapie. (vgl. Tabelle 6 Zeile 4-7)

Wie in Tabelle 6 Zeile 8-10 ersichtlich, fällt bei den Risikofaktoren folgendes auf: Alle 4 PSC Patienten wurden operiert, was zum einen daran liegen dürfte, dass PSC Patienten in der Regel jünger sind und deswegen noch nicht so viele Kontraindikationen für eine OP haben und zum anderen durch regelmäßige Kontrollen die Tumoren meist in Frühstadien erkannt werden können und deshalb eine OP oft noch in Frage kommt. Personen mit CED und DM dagegen finden sich in allen Therapiegruppen, vermehrt jedoch bei der PDT.

Die Therapieform ist stark abhängig von dem Tumorstadium (vgl. Tabelle 6 Zeile 12-15): 37,50% der R0-Resektionen wiesen einen Bismuth I Tumor auf, vergleichend dazu waren es bei den R1/2-Resektionen nur 18,75% und am wenigsten bei PDT mit nur 8,62%. Im Gegen- satz hierzu stellte sich in nur 21,21% ein Bismuth IV bei den operierten Patienten dar, dafür aber 75,00% bei den Radio/Chemotherapie und 58,62% bzw. 55,00% bei der PDT bzw. best supportive care Gruppe.

Eine histologische Sicherung gelang in allen chirurgischen Fällen, in 65,52% der PDT, in gut der Hälfte (56,25%) der Radio/Chemotherapie und in weniger als 50% (47,62%) der best supportive care Patienten.

Da das Patientenkollektiv nur drei Lebertransplantationen umfasste, lassen sich dazu keine Überlebenswahrscheinlichkeiten oder ähnliche Aussagen treffen. Deswegen werden die Ergebnisse hier kurz dargestellt. Bei dem ersten Patienten wurde als Zufallsbefund in der explantierten Leber ein metastasierter Klatskin mit R1-Resektion diagnostiziert. Dieser über- lebte nur 4 Monate nach der Transplantation. Der zweite Patient bekam vor der Lebertrans- plantation eine PDT und Radiochemotherapie nach Standard, wie in Kapitel II 7 beschrieben. Obwohl auch dieser nur R1 reseziert werden konnte, hatte er eine Überlebenszeit von 36 Monaten (25 Monate nach Transplantation). Der dritte Transplantationspatient erhielt auch das Standard-Radiochemo-Programm und die Lebertransplantation kombiniert mit einer OP nach Whipple und konnte damit ein Überleben von insgesamt 52 Monaten (32 Monaten nach Lebertransplantation) aufweisen.

Auswertungen, die das Überleben betreffen, werden im nächsten Kapitel IV 4 behandelt.

		Standardabweichung (SD)
Anzahl	132	
Erkrankungsalter (Jahren)	66,43	12,25
M:W	88:44 (Verhältnis 2:1)	
BMI	25,85	4,36
CEA (erhöht)	40,91% (N=54)	
CA 19-9 (erhöht)	72,73% (N=96)	
Metastasen bei ED	47,73% (N=63)	
- NII	21,97% (N=29)	
- Hep	15,91% (N=21)	
- Fern	9,85% (N=13)	
PSC	3,03% (N=4)	
DM	17,42% (N=23)	
CED	6,06% (N=8)	
anderes Ca	14,39% (N=19)	
Bismuth I	14,96% (N=19)	
Bismuth II	6,30% (N=8)	
Bismuth III	28,35% (N=36)	
Bismuth IV	50,39% (N=64)	
Histologie gesichert	71,21% (N=94)	
- Dysplasie	2,27% (N=3)	
- G1	3,79% (N=5)	
- G2	26,52% (N=35)	
- G3	31,06% (N=41)	
- G9	5,30% (N=7)	

Tabelle 5: Daten aller Patienten

	alle	alle OPs	R0	R1/2	Radio/ Chemo	PDT	BSC
Anzahl	132	37	17	16	16	58	21
Erkrankungsalter (Jahren)	66,43 SD 12,25	62,88 SD 13,29	63,52 SD 13,37	62,13 SD 12,53	62,81 SD 8,41	66,14 SD 11,33	76,22 SD 10,52
M:W	88:44	25:12	12:5	9:7	8:8	41:17	14:07
Metastasen bei ED	47,73% (N=63)	48,65% (N=18)	29,41% (N=5)	62,50% (N=10)	68,75% (N=11)	39,66% (N=23)	57,14% (N=12)
- NII	21,97% (N=29)	32,43% (N=12)	17,65% (N=3)	43,75% (N=7)	12,50% (N=2)	17,24% (N=10)	23,81% (N=5)
- Hep	15,91% (N=21)	13,51% (N=5)	11,76% (N=2)	12,50% (N=2)	31,25% (N=5)	12,07% (N=7)	23,81% (N=5)
- Fern	9,85% (N=13)	2,7% (N=1)	0,00% (N=0)	6,25% (N=1)	25,00% (N=4)	10,34% (N=6)	9,52% (N=2)
PSC	3,03% (N=4)	10,81% (N=4)	11,76% (N=2)	6,25% (N=1)	0,00% (N=0)	0,00% (N=0)	0,00% (N=0)
DM	17,42% (N=23)	13,51% (N=5)	17,65% (N=3)	6,25% (N=1)	12,50% (N=2)	13,79% (N=8)	42,86% (N=9)
CED	6,06% (N=8)	8,11% (N=3)	5,88% (N=1)	12,50% (N=2)	6,25% (N=1)	5,17% (N=3)	4,76% (N=1)
anderes Ca	14,39% (N=19)	13,51% (N=5)	11,76% (N=2)	12,50% (N=2)	18,75% (N=3)	12,07% (N=7)	19,05% (N=4)
Bismuth I	14,96% (N=19)	27,27% (N=9)	37,50% (N=6)	18,75% (N=3)	12,50% (N=2)	8,62% (N=5)	15,00% (N=3)
Bismuth II	6,30% (N=8)	9,09% (N=3)	6,25% (N=1)	12,50% (N=2)	0,00% (N=0)	6,90% (N=4)	5,00% (N=1)
Bismuth III	28,35% (N=36)	42,42% (N=14)	31,25% (N=5)	50,00% (N=8)	12,50% (N=2)	25,86% (N=15)	25,00% (N=5)
Bismuth IV	50,39% (N=64)	21,21% (N=7)	25,00% (N=4)	18,75% (N=3)	75,00% (N=12)	58,62% (N=34)	55,00% (N=11)
Histologie gesichert	71,21% (N=94)	100,00% (N=37)	100,00% (N=17)	100,00% (N=16)	56,25% (N=9)	65,52% (N=38)	47,62% (N=10)
Mittelwert Überleben (Monaten)	24,46	30,66	30,00	29,91	12,94	25,98	12,70
Median Überleben (Monaten)	16 (Q 27/7)	18 (Q 36/9)	30 (Q 36/11)	14 (Q 36/9)	8 (Q 9/6)	17 (Q 27/8)	13 (Q 20/4)

Tabelle 6: Daten Therapievergleich

Nummer	Alter bei Erstdiagnose	Erstdiagnose	Sterbezeitpunkt	Zeit Erstdiagnose bis Tod	Geschlecht	BMI	PSC	DM	CED	nur OP	nur Chemo	nur Radiochemo	nur Bestrahlung	OP+	nur Stents	PDT	R0,1,R1/2,0	Histologie	Histologie gesichert	Bismuth Stadium	Metastasen bei Erstdiagnose	Metastasen im Verlauf	Cholangitis-episoden nach Therapie	Stentwechsel nach Therapie	CEA erhöht	CA 19-9 erhöht		
1	76 J, 8 Mon	Jan 02	Jul 03	18	m	28,55										1				IV	hep	1	7	7		1		
2	71 J, 5 Mon	Dez 05	Okt 07	22	m	22,15										1		G2	1	IV		1	6	6	1	1		
4	58 J, 8 Mon	Okt 03	Aug 06	34	m		1					1								IV			16	4		1		
5	52 J, 1 Mon	Mär 04	Okt 04	7	m	25,15								1						IV			3	2		1		
6	66 J, 5 Mon	Jun 05	Dez 05	6	w	30,85									1			negativ	IV			0	0		1			
7	67 J, 9 Mon	Apr 06	Mai 06	1	m	38,75	1							1					IIIa	hep	1	6	1					
9	76 J, 2 Mon	Mär 06	Apr 07	13	m					1						0	G3	1	I			1	1	0	1			
10	70 J, 2 Mon	Dez 07	Sep 09	21	m	29,07									1		G1	1	IV	rll, hep	1	4	4		1			
12	77 J, 1 Mon	Apr 07	Mär 08	11	w	26,30				1						1	G3	1	I	rll	1	0	0		1			
13	61 J, 8 Mon	Jan 05	Okt 05	9	w	23,67				1							G2	1	IIIa	hep	1	4	3	1	1			
14	50 J, 7 Mon	Okt 08	Feb 10	16	w	27,99							1		0	G2	1	I	rll	1	3	1		1				
16	51 J, 11 Mon	Aug 09	Jul 11	23	m	31,83	1	1							1	G2	1	IIIb	rll	1	2	0	1	1				
17	78 J, 8 Mon	Apr 06	Dez 06	8	m					1						?		1		rll	1	2	0					
18	75 J, 6 Mon	Dez 06	Mai 09	29	w	23,88	1								1	G2	1	IV		1	13	13						
19	69 J, 6 Mon	Mär 08	Dez 10	33	w						1							I			1	2	2	1	1			
20	68 J, 10 Mon	Nov 02	Jan 04	14	m									1		0	G3	1	IV	rll, hep	1	3	1					
21	71 J, 4 Mon	Jul 07	+08/2012	61+	m	35,08				1						1	G1	1	I			5	0					
22	60 J, 8 Mon	Aug 06	Mai 07	9	w	20,52				1							G9	1	IV		1	5	2		1			
23	62 J, 3 Mon	Apr 09	Aug 10	16	m										1	G2	1	I	hep	1	8	4	1	1				
24	65 J, 6 Mon	Jun 10	Nov 10	5	m										1	G9	1	III	rll	1	1	0	1	1				
25	59 J, 2 Mon	Mai 10	Sep 10	4	w	27,89	1							1		G3	1	IV	rll	1	3	2	1	1				
27	72 J, 9 Mon	Okt 07	Jan 10	27	w	31,63									1	G9	1	IV		1	4	7	1	1				
28	74 J, 1 Mon	Okt 02	Jun 04	20	m	27,73	1								1		negativ	IV		1	7	7		1				
29	83 J, 9 Mon	Jul 08	Okt 08	3	m	24,81								1			negativ	II	rll	1	1	0		1				
30	54 J, 9 Mon	Apr 08	Jul 08	3	m	27,36				1								IV	rll, hep	1	1	1						
31	81 J, 0 Mon	Feb 09	Sep 09	7	m	23,15	1	1								?	G2	1	IIIb	rll, hep	1	4	2		1			
33	69 J, 4 Mon	Apr 05	Okt 05	5	m	23,62							1		0		1	IIIa	Fern	1	4	3	1	1				
34	78 J, 9 Mon	Mär 07	Mär 08	12	w	42,32	1								1		negativ	IV	rll	1	4	4		1				
35	82 J, 8 Mon	Mai 07	Dez 09	31	m									1		G2	1	I			1	1		1				
37	51 J, 4 Mon	Mai 04	lebt	103+	w	23,05				1						0	G3	1	IIIb			0	0					
38	47 J, 8 Mon	Jun 04	Jun 06	24	w					1						1	G2	1	IIIa			4	0	1	1			
39	64 J, 0 Mon	Sep 07	Jan 08	4	m	25,91									1	G2	1	IIIa	hep	1	1	0	1	1				
40	58 J, 6 Mon	Sep 09	Jan 12	28	m	25,51									1/2?	1	G1	1	IV		1	0	7		1			
41	34 J, 8 Mon	Sep 04	Jan 05	4	m	24,34		1	1							0		1	II	rll	1	1	0		1			
43	73 J, 8 Mon	Mär 02	Sep 03	18	m	37,11	1							1					IIIb			13	13	1	1			
44	75 J, 8 Mon	Feb 06	Jun 06	4	w									1		G3	1	IV	Fern	1	3	3	1	1				
45	66 J, 11 Mon	Jan 06	Dez 08	23	w	25,00									1			IV	Fern	1	9	8	1	1				
46	78 J, 3 Mon	Sep 06	Nov 06	2	w	24,02								1		G3	1	IIIa	hep	1	0	1	1	1				
47	64 J, 9 Mon	Mai 06	Mär 07	10	w	24,24			1						0	G3	1	IIIa	rll	1	4	1		1				
48	69 J, 5 Mon	Nov 07	Jun 08	7	w	23,51			1									IV	Fern	1	12	3		1				
49	39 J, 10 Mon	Sep 06	Mär 09	30	w	25,10	1							1		G9	1	IV			1	1	1	1				
50	59 J, 8 Mon	Jun 06	Jul 08	25	m	28,41									1	G3	1	IIIa		1	17	16	1	1				
51	71 J, 6 Mon	Jun 09	Nov 10	17	w	23,73								1		G3	1	IIIb	rll, hep	1	6	5		1				
52	61 J, 8 Mon	Mai 09	Apr 10	11	m	21,45		1							1	G3	1			1	6	1	1	1				
53	64 J, 4 Mon	Sep 06	Okt 07	13	m	31,18			1						0	G3	1	I	rll	1	2	0						

Nummer	Alter bei Erstdiagnose	Erstdiagnose	Sterbezeitpunkt	Zeit Erstdiagnose bis Tod	Geschlecht	BMI	PSC	DM	CED	nur OP	nur Chemo	nur Radiochemo	nur Bestrahlung	OP+	nur Stents	PDT	RO 1, R1/2 0	Histologie	Histologie gesichert	Bismuth Stadium	Metastasen bei Erstdiagnose	Metastasen im Verlauf	Cholangitis-episoden nach Therapie	Stentwechsel nach Therapie	CEA erhöht	CA 19-9 erhöht
54	74 J, 5 Mon	Aug 09	lebt	40+	m				1								1	G3	1	I		0	0			
55	82 J	Mär 06	Mai 07	14	w	30,10										1			IV	nll	1	3	3		1	
56	62 J, 7 Mon	Sep 03	Dez 05	27	m	26,85		1								1		G9	1	IV	Fern	1	8	8		1
57	84 J	Jan 08	Feb 09	13	m	34,01		1								1			IV			5	4		1	
58	73 J, 9 Mon	Jul 06	Jul 09	36	w	21,63			1							1	G2	1	I		1	0	0	1	1	
59	84 J, 10 Mon	Nov 04	Feb 05	3	m			1								1	Atypien	1	IIIa	nll, hep	1	3	2		1	
60	78 J, 10 Mon	Sep 09	Feb 10	5	m	25,73										1	G3	1	IV	nll	1	4	2			
61	58 J, 11 Mon	Apr 01	Mai 03	25	m	20,68		1								1			IIIb	nll	1	8	8			
62	67 J, 8 Mon	Okt 05	Jul 06	9	w	24,65		1		1							G3	1	IV	nll	1	7	3	1	1	
63	66 J, 5 Mon	Okt 03	Mär 04	5	m										1			IV	Fern	1	2	0		1		
64	87 J, 2 Mon	Aug 10	Dez 10	4	w											1	G3	1	IV			2	2		1	
65	81 J, 11 Mon	Apr 06	Dez 07	20	m	26,64										1			I		1	7	8		1	
66	70 J, 1 Mon	Dez 07	Apr 08	4	w	17,67										1	G2	1	IV			3	2		1	
67	40 J, 6 Mon	Sep 06	Jun 09	33	m	22,40	1									1	G3	1	II			1	14	0	1	1
69	43 J, 2 Mon	Mär 03	Jul 07	52	m	27,99	1									1	?	G9	1		nll	1	5	1	1	1
70	69 J, 6 Mon	Mär 09	Jul 10	16	w	20,83										1	Dysplasie	1	IV			1	0			1
71	81 J, 11 Mon	Sep 02	Okt 11	109	m											1			IV			2	1		1	
72	81 J, 10 Mon	Nov 10	Apr 12	17	m	31,99										1	negativ		IV			2	5	1	1	
73	67 J, 10 Mon	Jan 08	Feb 09	13	m	22,23										1	Dysplasie	1	IV			1	8	7		1
74	84 J, 7 Mon	Apr 08	Apr 10	24	m	25,56										1			IV			1	7	6		1
76	82 J, 5 Mon	Okt 09	Jan 10	3	w	29,75										1	G3	1				1	1	1		
77	80 J, 3 Mon	Jul 07	Nov 08	16	w	21,88										1	0	G2	1	III	nll	1	3	0		1
79	68 J, 8 Mon	Apr 09	Jul 09	3	m	24,78				1							G3	1	IV	nll, hep	1	2	2	1	1	
80	45 J, 2 Mon	Apr 02	Aug 04	28	w	21,80										1	G3	1	IV			1	3	1	1	1
81	64 J, 9 Mon	Jul 09	Nov 09	4	m	31,56	1									1	G3	1	IV	Fern	1	2	0	1	1	
82	71 J, 2 Mon	Mai 08	Okt 09	17	w	24,80										1			I	hep	1	1	2		1	
83	62 J, 2 Mon	Apr 06	Sep 07	17	m											1	G3	1	IIIb	Fern	1	5	5	1		
84	50 J, 0 Mon	Apr 00	Apr 06	72	m	26,15			1								?	G3	1				2	0		
85	71 J, 5 Mon	Nov 02	Mär 05	28	m	29,06										1			IV			1	5	5	1	1
86	49 J, 5 Mon	Mai 96	lebt	199+	m	28,06										1	G2	1	IIIa			1	8	8	1	
87	54 J, 0 Mon	Dez 02	+12/2004	24+	m											1			I			0	0	1	1	
88	79 J, 0 Mon	Mai 05	Apr 06	11	m	22,28		1								1	G2	1	II			0	2			
89	60 J, 8 Mon	Nov 01	Apr 03	17	m	22,47										1			IV	nll	1	3	3			
90	43 J, 7 Mon	Feb 07	Aug 07	6	m	19,37		1								1	G2	1	II	nll	1	7	2	1	1	
91	60 J, 10 Mon	Dez 07	Mär 08	3	m	33,52	1									1	G3	1	I	nll, hep	1	0	0	1	1	
92	36 J, 8 Mon	Apr 05	Okt 06	18	m		1	1	1							1	G2	1	I	nll	1	3	1		1	
93	66 J, 3 Mon	Dez 05	Jul 06	7	w	25,26										1	G3	1	IIIb			3	3		1	
95	60 J, 3 Mon	Aug 07	Mai 08	9	w	20,37										1	0	G2	1	II	nll	1	2	0	1	1
96	74 J, 2 Mon	Sep 10	Jan 11	4	m											1	G3	1	IV	hep	1	1	1	1	1	
97	91 J, 4 Mon	Apr 06	Sep 06	5	m		1									1			IV	nll	1	4	1		1	
98	81 J, 2 Mon	Sep 08	lebt	51+	m		1									1			IV			4	6		1	
100	37 J, 0 Mon	Dez 06	Mär 09	27	m	22,71											G3	1	IV	nll	1	6	9	1		
102	64 J, 4 Mon	Nov 02	Aug 05	33	w	25,28			1										IV	Fern	1	5	1		1	

Nummer	Alter bei Erstdiagnose	Erstdiagnose	Sterbezeitpunkt	Zeit Erstdiagnose bis Tod	Geschlecht	BMI	PSC	DM	CED	nur OP	nur Chemo	nur Radiochemo	nur Bestrahlung	OP+	nur Stents	PDT	R0 1, R1/2 0	Histologie	Histologie gesichert	Bismuth Stadium	Metastasen bei Erstdiagnose	Metastasen im Verlauf	Cholangitis-episoden nach Therapie	Stentwechsel nach Therapie	CEA erhöht	CA 19-9 erhöht
103	63 J, 10 Mon	Apr 04	Okt 06	30	m		1							1			1	G3	1	I		1	0	0	1	1
104	57 J, 4 Mon	Feb 07	Jun 07	4	w	28,91										1	G2	1	IIIa	nll	1	1	1	1	1	
105	45 J, 10 Mon	Mär 04	Feb 06	23	m	25,65										1			IV			12	9		1	
106	56 J, 10 Mon	Jul 06	Jun 07	11	w	23,10									1	G3	1	IV		1	6	6	1	1		
108	62 J, 8 Mon	Jan 09	Jun 09	5	m										1	G3	1	IV			0	1	1	1		
110	47 J, 10 Mon	Dez 03	Apr 09	64	m	23,27									1	G2	1	IV	nll	1	22	19	1	1		
111	72 J, 9 Mon	Jul 03	Jan 04	6	w						1					G2	1	I	hep	1	1	2	1	1		
113	70 J, 1 Mon	Jul 10	Jul 11	12	m	25,66	1								1	G2	1	III			7	4		1		
115	54 J, 4 Mon	Apr 10	+12/2010	8+	w	24,03			1							1	G3	1	IV		1	0	0	1	1	
116	53 J, 6 Mon	Feb 07	Mai 08	15	m	26,31									1	G2	1	IIIa	Fern	1	0	1	1	1		
118	58 J, 0 Mon	Okt 06	Apr 07	6	w				1	1								IV		1	1	1				
119	53 J, 2 Mon	Mär 09	Dez 09	9	m	25,88									1	G2	1	IV		1	3	2		1		
120	67 J, 3 Mon	Jan 08	Aug 08	7	m						1					G3	1	IV		1	4	2	1	1		
121	40 J, 3 Mon	Sep 08	Sep 11	36	m	27,17	1	1						1	1	0	G3	1	IIIa		1	2	0		1	
122	67 J, 3 Mon	Mai 06	Jul 08	26	w	30,84	1								1			IV		1	7	5		1		
124	54 J, 10 Mon	Okt 07	Apr 09	18	m	24,49									1	G9	1	IV	nll	1	7	2				
126	71 J, 10 Mon	Dez 03	Sep 05	21	m	24,57									1	G1	1	IV		1	4	1		1		
127	67 J, 2 Mon	Aug 07	Jan 08	5	m	27,66									1	G3	1	IIIa	nll	1	0	0				
129	64 J, 2 Mon	Mai 03	Mär 04	8	m	23,67					1					G2	1	IV	hep	1	2	2				
130	87 J, 9 Mon	Aug 08	Nov 09	15	m	20,96									1	G2	1	II	nll	1	3	0	1	1		
131	84 J, 1 Mon	Sep 10	Jun 11	8	m	21,89									1	negativ		IV	Fern	1	10	3		1		
132	81 J, 2 Mon	Jul 01	Okt 03	27	m		1	1							1		G2	1	IV		8	8	1	1		
133	50 J, 6 Mon	Aug 07	Jan 12	53	w										1			IV								
134	70 J, 2 Mon	Jan 11	lebt	23+	w										1			IV								
135	67 J, 0 Mon	Apr 11	Okt 11	6	m										1	G2	1	IIIb	Fern	1						
136	65 J, 1 Mon	Jun 11	Jun 12	12	m										1			IIIb								
137	80 J, 5 Mon	Sep 11	lebt	15+	w										1			II								
138	81 J, 6 Mon	Mär 11	Sep 12	18	m										1	G2	1	I								
139	61 J, 11 Mon	Okt 11	Jun 12	8	m										1	G3	1	IIIb								
140	58 J, 1 Mon	Sep 10	lebt	27+	m										1			I								
141	82 J, 0 Mon	Jun 11	lebt	18+	m										1			IIIa								
142	78 J, 8 Mon	Nov 10	lebt	24+	m	23,88				1						1	G2	1	IV					1	1	
143	64 J, 0 Mon	Jun 08	Feb 09	8	m	25,25				1						G2	1	IIIb	Fern	1			1	1		
144	57 J, 4 Mon	Feb 11	Aug 12	18	m	18,21			1							0	G3	1	IV					1	1	
145	69 J, 9 Mon	Mai 11	lebt	18+	w	21,48									1	0	G2	1	IIIb	hep	1			1	0	
146	69 J, 8 Mon	Sep 11	+12/2011	3+	w	24,61	1								1	0	G2	1	IIIb		1			0	0	
147	78 J, 3 Mon	Okt 11	lebt	13+	m	23,84									1		G3	1	IV			3	0	1		
148	73 J, 6 Mon	Nov 11	lebt	12+	m	30,10									1		G3	1	IV		1			1	1	
149	77 J, 9 Mon	Jan 12	Mär 12	2	w	19,53			1							1	G3	1	IV		1			0	1	
150	73 J, 2 Mon	Apr 03	Jan 04	9	m										1		G2	1	IIIb	hep	1					
151	65 J, 2 Mon	Mai 03	+06/2006	37+	m										1	0	G3	1	IIIb					0	1	
152	66 J, 0 Mon	Sep 03	01.10.03	0	m	28,63	1	1								1	G1	1	IIIb							
153	71 J, 5 Mon	Dez 06	Aug 07	8	m	21,97									1	0	G2	1	IV	nll	1			0	1	
154	57 J, 6 Mon	Jun 08	+08/2010	26+	m				1							1	G3	1	IIIa	hep	1			1	1	

1=vorhanden, soweit nicht anders erläutert

lebt=bis Dez 2012 (cut off)

plus=zensiert

PDT (Photofrin)
PDT (Photofrin)+Chemotherapie
PDT(Photofrin)+Radiochemotherapie
PDT (Foscan)
PDT (Foscan)+Radio/Chemotherapie
PDT (Photofrin)+Bestrahlung
PDT (Photofrin)+OP
Therapie ohne PDT
nur Stents

Tabelle 7: alle Patienten

4. Überleben: Kaplan Meier Kurven

a) Allgemeines Überleben

Kaplan Meier Kurven zeigen die Überlebenswahrscheinlichkeit in Prozent auf der Y-Achse in Abhängigkeit von der Überlebenszeit in Monaten auf der X-Achse (vgl. auch Kapitel III 4 d). Zensuren sind durch ein Kreuz markiert. Insgesamt wurden 18 von 132 Patienten censiert, d.h. bei 114 der 132 Patienten (86%) konnte der Sterbezeitpunkt ermittelt werden. Jeweils immer zwei der nun folgenden Kaplan Meier Überlebenskurven zeigen denselben Inhalt: die erste Kurve zeigt den kompletten Beobachtungszeitraum und die zweite Kurve ist auf einen Zeitrahmen von 60 Monaten (5 Jahren) begrenzt, damit man den Kurvenverlauf durch die Vergrößerung besser erkennen kann.

Abbildung **9** und Abbildung **10** zeigen die Überlebenswahrscheinlichkeit aller Patienten mit einem Mittelwert von 24,46 Monaten und einem Median von 16 Monaten (vgl. Tabelle **8**). Die 1-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit beträgt 59% und die 2-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit 30% (vgl. Tabelle **9**).

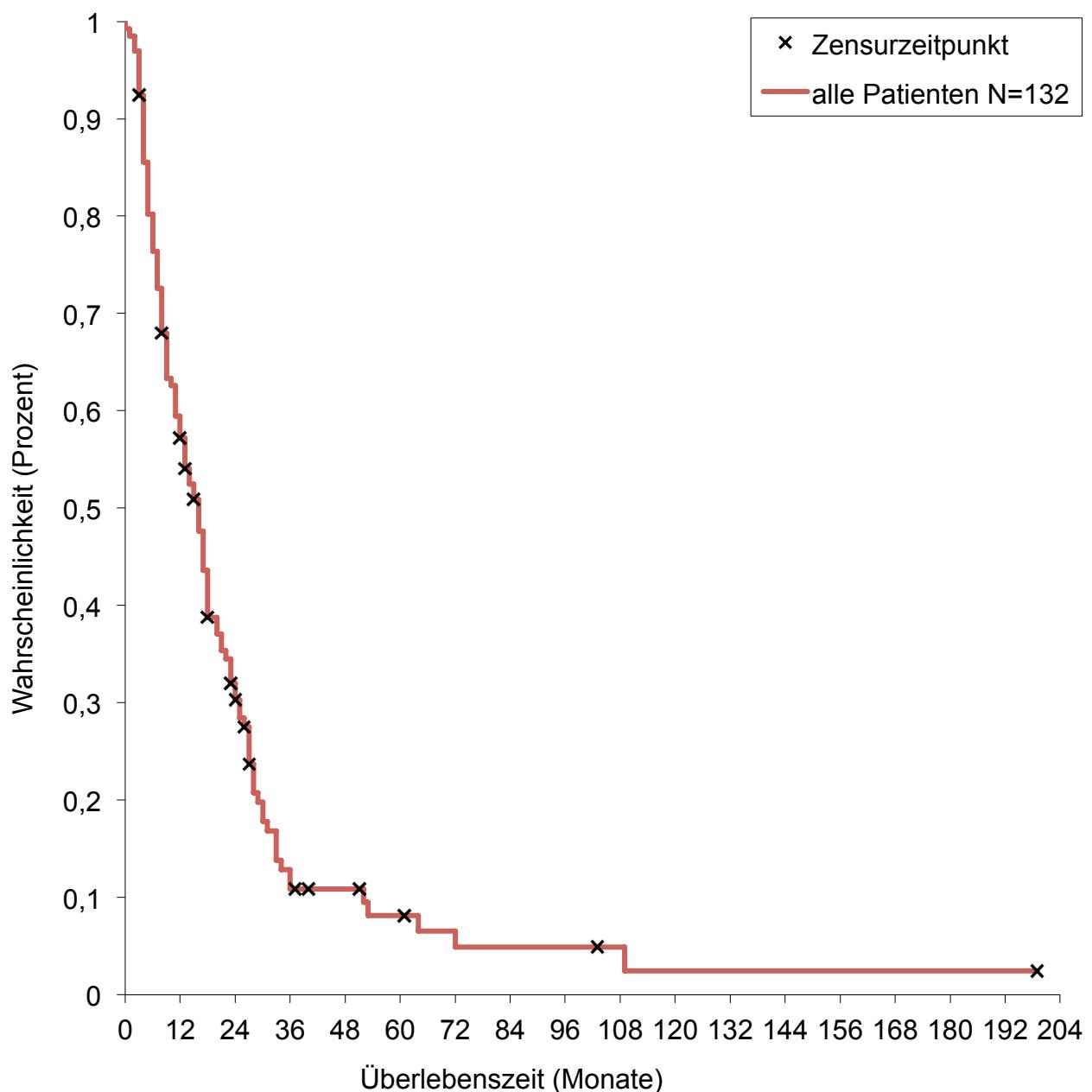


Abbildung 9: Kaplan Meier Kurve aller Studienteilnehmer (1)

	Alle Studienteilnehmer
Median (Monaten)	16
Quartile (25%/75%)	27/7
Mittelwert (Monaten)	24,46

Tabelle 8: Median und Mittelwert von allen Studienteilnehmern

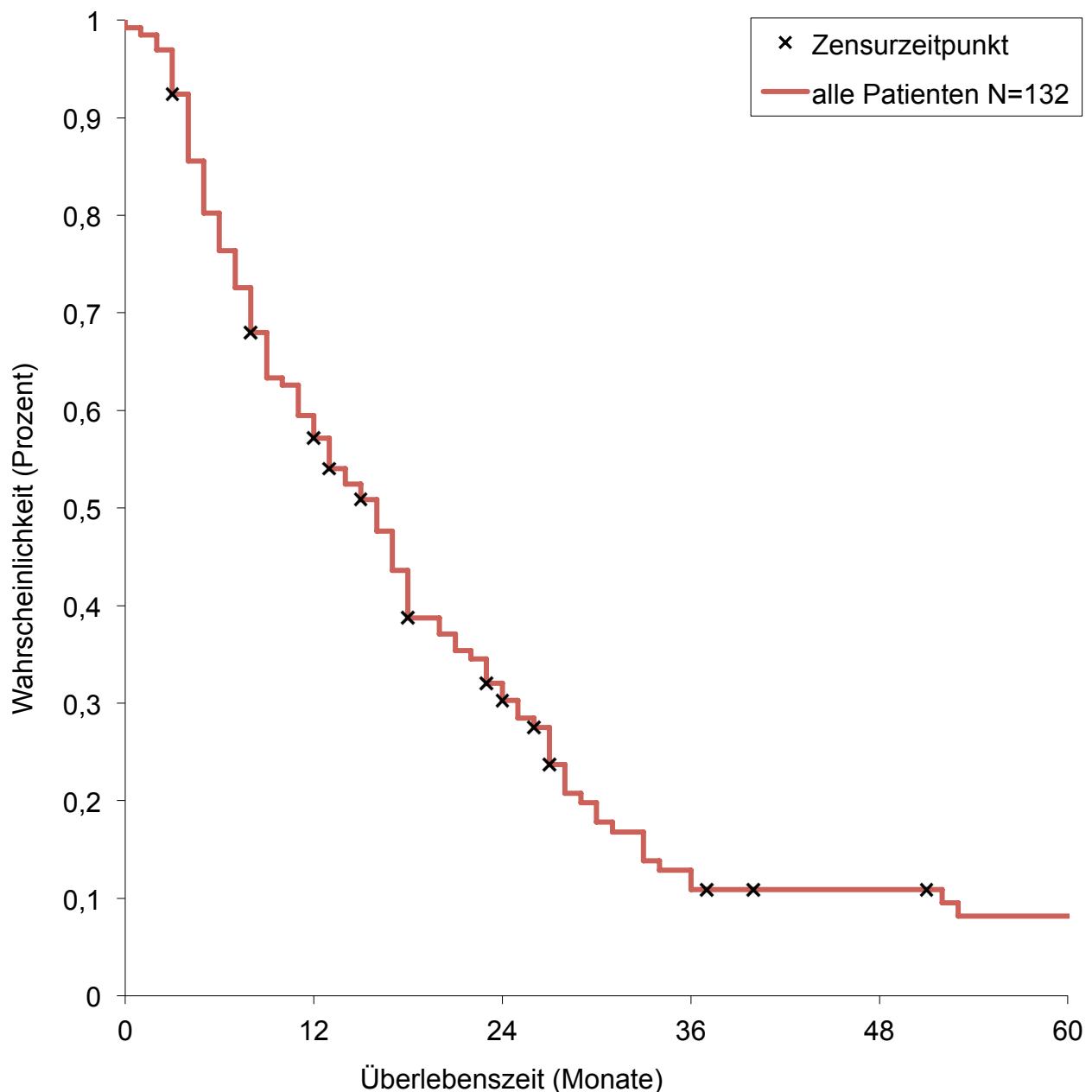


Abbildung 10: Kaplan Meier Kurve aller Studienteilnehmer (2)

Therapieform	1-Jahres-Überlebensrate	2-Jahres-Überlebensrate
Alle Patienten	59%	30%

Tabelle 9: Überlebensraten von dem gesamten Patientenkollektiv

b) Überleben: Einfluss der Therapie

i. *Gesamtvergleich der Therapiemodalitäten: OP, PDT, Radio/Chemotherapie, best supportive care*

Im Vergleich zu der Wahrscheinlichkeit des gesamten Patientenkollektivs erkennt man die Überlebenszeit abhängig von der erfolgten Therapie in Abbildung **11** und Abbildung **12**. Es wurden fünf große Gruppen wie folgt eingeteilt: PDT, OP mit R1-Resektion, OP mit R0-Resektion, Radio/Chemotherapie und best supportive care. Letztere erhielten keine spezifische onkologische Therapie, sondern nur Stents und deren Wechseln sowie antibiotische Therapie im Falle einer Cholangitis. Die PDT-Gruppe mit 58 Mitgliedern teilt sich noch einmal auf in 45 Photofrin® und 13 Foscan® Patienten: 30 Personen, die nur PDT hatten, 20 mit PDT und Chemotherapie, 4 mit PDT und Radiochemotherapie und 4 mit PDT und Bestrahlung. Die PDT+ Gruppe sind die Patienten, die neben der PDT noch eine weitere Therapie erhielten. Von den 16 Radio/Chemo-Patienten erhielten 12 eine reine Chemotherapie, 3 eine kombinierte Radiochemotherapie und nur einer lediglich Bestrahlung, sodass die Gruppen zu klein waren, um sie einzeln aufzuführen. Bei den Operierten fällt auf, dass es insgesamt 37 Operierte gibt, aber nur 17 R0- und 16 R1-Patienten: bei 4 Patienten war ein Resektionsstadium nicht mehr nachvollziehbar.

Bei der Überlebenszeit muss man unterscheiden zwischen mittlerem und medianen Überleben. Nach den Mittelwerten zu urteilen hätten die R0- und R1-Resektionen mit je 30 Monaten das längste Überleben, gefolgt von den PDT Patienten mit 25,98 Monaten und das Schlusslicht bildet die best supportive care und die Radio/Chemotherapie Gruppe mit 12,70 bzw. 12,94 Monaten. Das mediane Überleben sieht wie folgt aus: 30 Monate bei R0, 17 Monate bei PDT, 14 Monate bei R1, 13 Monate bei best supportive care und 8 Monate bei Radio/Chemotherapie (vgl. Tabelle **10**).

Interessant sind die 1-, 2- und 5-Jahres-Überlebensraten (vgl. Tabelle **11**): Nach einem Jahr überleben R0-, R1- und PDT-Patienten fast mit identischen Wahrscheinlichkeit: 74%, 67% und 62%. Danach kommt die best supportive care-Gruppe mit 52%, gefolgt von den Radio/Chemo-Therapierten mit 25%. Nach 2 Jahren wird der Überlebensvorteil der R0-Resektionen deutlich: Eine Überlebenswahrscheinlichkeit von 52% liegt deutlich über den PDT- und R1-Patienten, die mit 31% bzw. 27% ein sehr ähnliches 2-Jahresüberleben aufwiesen. Das Schlusslicht bildet wieder die Radio/Chemo- und die best supportive care-Gruppe mit 25% und 21%. Die 5-Jahres-Überlebensrate stellt die R0- und die R1-Resektionen fast

gleich: 19% zu 18%. Die PDT-Patienten überleben immerhin noch zu 9%, verglichen mit keinem einzigen Überlebenden sowohl bei den Radio/Chemo- als auch bei den best supportive care-Therapierten.

Wenn man den Verlauf der Kaplan Meier Kurven (s. Abbildung **12**) betrachtet, kann man eine deutliche Tendenz der besten Therapie hinsichtlich des Überlebens sehen: best supportive care gefolgt von Radio/Chemo gefolgt von PDT und R1 gefolgt von R0. Der Vergleich der Daten best supportive care und Radio/Chemo zeigt einen zwar deutlichen, aber nicht signifikanten Unterschied: Der p-Wert von 0,42 besagt, dass die Verteilung zu 42% auf Zufällen beruhen könnte (s. Abbildung **12** und Tabelle **12**). Im Gegensatz dazu liegt ein signifikanter p-Wert von <0,01 und 0,15 bzw. 0,04 zwischen best supportive care und R0 und R1 bzw. PDT vor, der darauf schließen lässt, dass ein Zufall sehr unwahrscheinlich ist, was wiederum bedeutet, dass die Patienten mit PDT bzw. OP einen Überlebensvorteil haben. Die Radio/Chemo-Daten zeigen ähnliche Werte: Die Wahrscheinlichkeit eines Zufalls liegt bei 1% bzw. 5% im Vergleich mit einer R0- bzw. R1-Operation und bei 15% verglichen mit der PDT (vgl. Abbildung **12** und Tabelle **12**). Gleichzeitig zeigt der p-Wert von 0,92 zwischen R1 und PDT, dass zwischen den beiden Gruppen so gut wie kein Unterschied besteht. Die R0-Resezierten haben die besten Überlebenschancen, jedoch immer noch eine Wahrscheinlichkeit eines zufälligen erkennbaren Unterschiedes von 37% bzw. 12% bezogen auf R1 bzw. PDT.

Zieht man die Chi Quadrat Werte heran (vgl. Tabelle **12**), kann man die Nullhypothese „es gibt keinen Unterschied“ verwerfen in folgenden Gruppen: R0 vs. best supportive care (Chi Quadrat 7,71), R0 vs. Radio/Chemo (Chi Quadrat 6,28), und best supportive care vs. PDT (Chi Quadrat 4,14). Ein Chi Quadrat Ergebnis von 3,81 bei R1 vs. Radio/Chemo liegt gerade so an der Grenze, dass die Alternativhypothese, dass es einen Unterschied gibt, nicht bestätigt werden kann. Die anderen Chi Quadrat Ergebnisse führen in unterschiedlicher Gewichtung dazu, dass die Nullhypothese nicht zurückgewiesen werden kann. Das Extrem bildet der Wert von 0,01 bei R1 vs. PDT.

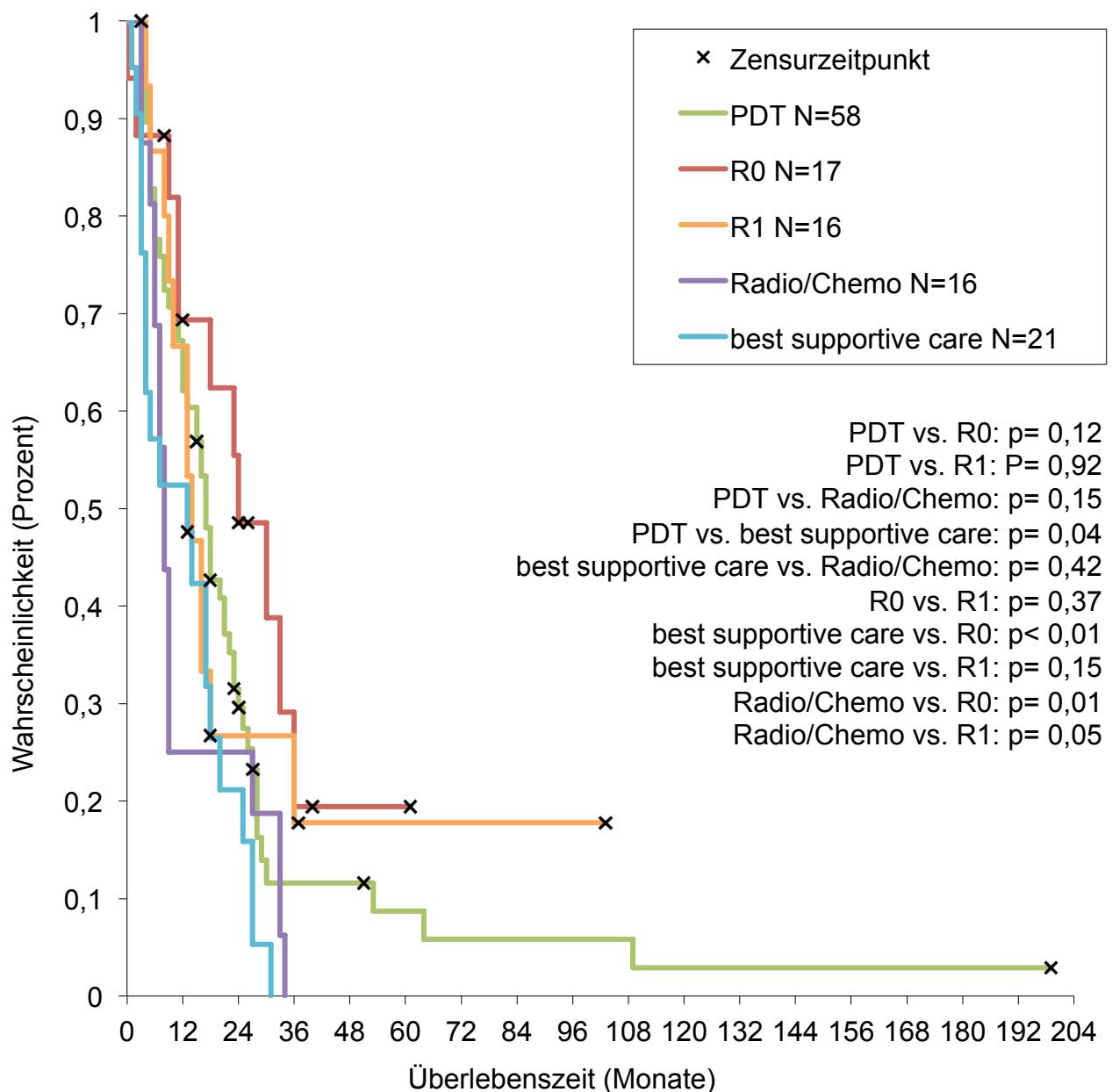


Abbildung 11: Kaplan Meier Kurven aufgetrennt nach Therapie (1)

	PDT	R0	R1	Radio/ Chemo	Best sup- portive care
Median (Monaten)	17	30	14	8	13
Quartile (25%/75%)	27/8	36/11	36/9	9/6	20/4
Mittelwert (Monaten)	26,0	30,0	29,9	12,9	12,7

Tabelle 10: Median und Mittelwert aufgetrennt nach Therapien

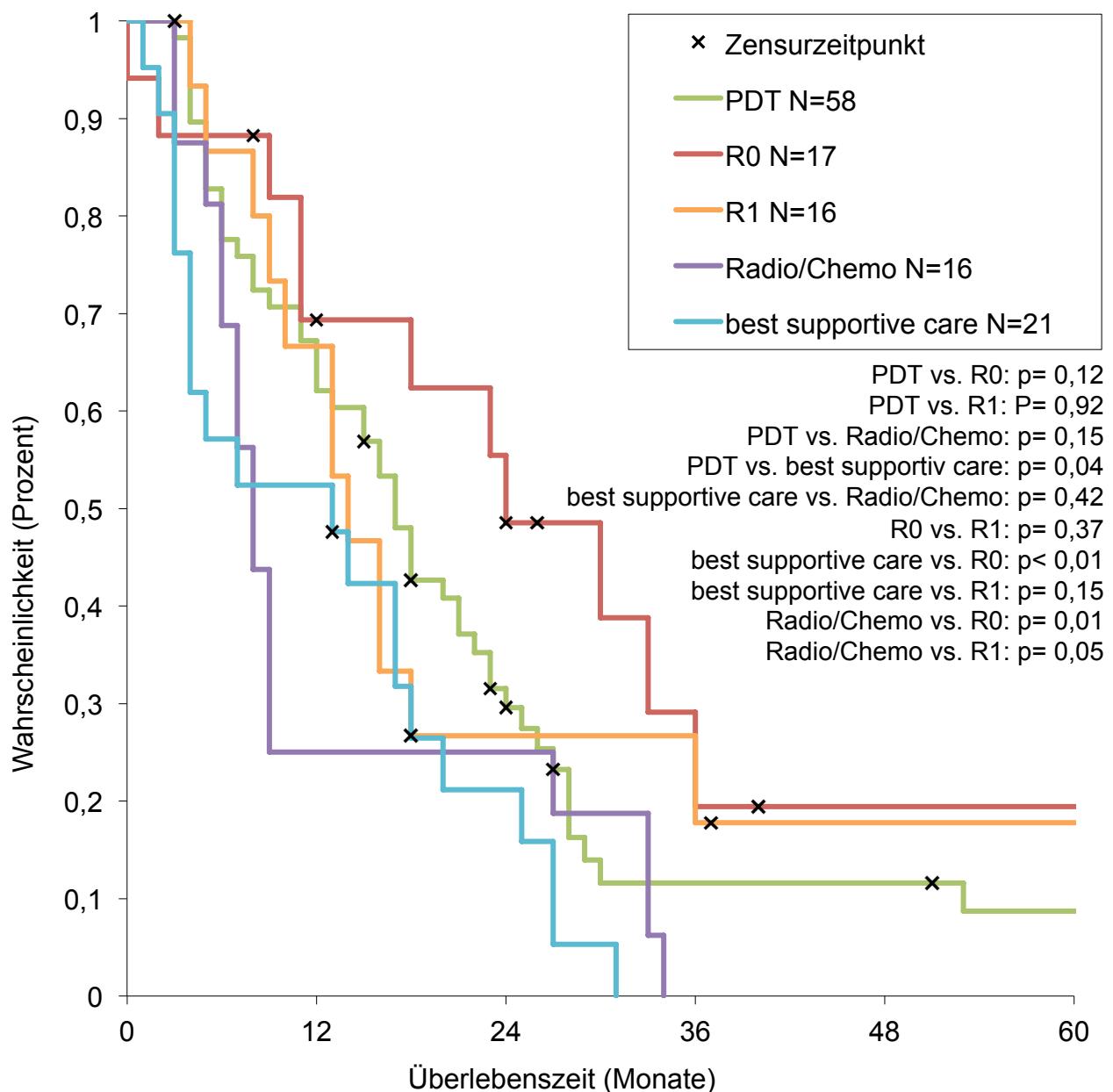


Abbildung 12: Kaplan Meier Kurven aufgetrennt nach Therapie (2)

Therapieform	1-Jahres-Überlebensrate	2-Jahres-Überlebensrate	5-Jahres-Überlebensrate
Alle Patienten	57%	30%	8%
R0	74%	52%	19%
R1	67%	27%	18%
PDT	62%	31%	9%
Radio/Chemo	25%	25%	0%
Best supportive care	52%	21%	0%

Tabelle 11: Jahres-Überlebensraten nach Therapieformen aufgetrennt

Vergleichsgruppen	p-Wert	Chi-Quadrat
R0 vs. R1	0,37	0,80
R0 vs. best supportive care	<0,01	7,71
R1 vs. best supportive care	0,15	2,07
R0 vs. PDT	0,12	2,45
R1 vs. PDT	0,92	0,01
R0 vs. Radio/Chemo	0,01	6,28
R1 vs. Radio/Chemo	0,05	3,81
Best supportive care vs. Radio/Chemo	0,42	0,66
Best supportive care vs. PDT	0,04	4,14
PDT vs. Radio/Chemo	0,15	2,11

Tabelle 12: Vergleich der Therapien hinsichtlich p-Werten und Chi-Quadrat-Werten

ii. PDT

Die folgenden Kaplan Meier Kurven beziehen sich auf die Photodynamische Therapie. Die PDT Gruppe mit 58 Mitgliedern teilt sich in 45 Photofrin®- und 13 Foscan®-Patienten: 30 Personen, die nur PDT bekamen, 20 mit PDT und Chemotherapie, 4 mit PDT und Radiochemotherapie und 4 mit PDT und Bestrahlung. Von den 24 mit PDT und Radio/Chemotherapie erhielten 7 eine Platintherapie, 11 keinen Platinzusatz und bei 6 Patienten blieb die Art der Chemotherapie unklar. 9 PDT-Patienten bekamen nicht nur eine PDT, sondern zwei PDT Therapien, allerdings in unterschiedlichsten Abständen von 1 Monat bis zu 20 Monaten.

Bei der Gegenüberstellung von Foscan® und Photofrin® fällt auf, dass die beiden Graphen fast parallel verlaufen (vgl. Abbildung **13** und Abbildung **14**). Auch der p-Wert von 0,99 spricht für keinen Unterschied im Bezug auf das Überleben in den beiden Gruppen. Der Median liegt bei 17 Monaten für Photofrin® und 12 Monaten für Foscan®. Die 1-Jahres-Überlebensrate liegt bei 69% (Photofrin®) vs. 61% (Foscan®), die 2-Jahres-Überlebensrate bei 31% (Photofrin®) vs. 37% (Foscan®) (vgl. Tabelle **13**, Tabelle **14**). Längerfristig scheint die Foscan-Gruppe einen Vorteil zu haben, wenn man die Kurven betrachtet.

Im Vergleich von PDT und PDT+Chemo fällt ein p-Wert von 0,62 auf, der besagt, dass 62% der Ergebnisse auf Zufällen beruhen könnten (s. Abbildung **15**, Abbildung **16**). In Tabelle **15** und Tabelle **16** kristalliert sich ein leichter Trend zu den PDT-Patienten mit Chemotherapie heraus: Median 15 Monate für nur PDT vs. 18 Monate für PDT+Chemotherapie, 1-Jahres-Überlebensrate von 63% für nur PDT im Vergleich zu 75% für PDT mit Chemotherapie und die 2-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 28% vs. 33% (PDT ohne vs. mit Chemotherapie). Nun wurde die PDT+Chemotherapie-Gruppe noch einmal aufgeteilt in die, die Platintherapie erhielten und die, deren Chemotherapie kein Platinzusatz beinhaltete (s. Abbildung **17**, Tabelle **17**, Tabelle **18**). Dabei fällt ein signifikanter Unterschied von $p=0,03$ auf. Die Mediane unterscheiden sich: 16 Monate (ohne Platin) vs. 26 Monate (mit Platin). Ebenso fallen die Überlebenswahrscheinlichkeiten ins Auge: 1-Jahres-ÜR bei PDT in Verbindung mit Chemotherapie ohne Platin 64% vs. 86% bei PDT + Chemotherapie inklusive Platin, 2-Jahres-ÜR 9% im Vergleich zu 57%. Bei der Betrachtung der Kaplan Meier Kurven von PDT inklusive Platin-Chemotherapie und Platin-Chemotherapie alleine fällt auf, dass der Graph der Platin-mit-PDT-Patienten konstant rechts der Platin-ohne-PDT-Personen verläuft (vgl. Abbildung **18**). Jedoch liegt der p-Wert nur bei 0,43, was an der zu geringen Fallzahl liegen dürfte. Der Median und die Überlebenswahrscheinlichkeiten sprechen für einen Vorteil der PDT mit

Platintherapie im Vergleich zu Platintherapie ohne PDT (s. Tabelle **19**, Tabelle **20**): das mediane Überleben liegt bei 26 Monaten für Platintherapie und PDT und bei 3 Monaten für Platintherapie alleine, die 1-Jahres-Überlebensrate (2-Jahres-ÜR) spricht von 86% (57%) für die PDT-Patienten mit Platin vs. 25% (25%) für die Platintherapierten ohne PDT.

Des Weiteren gab es 49 Patienten, die nur eine PDT bekamen und 9, die eine zweimalige PDT erhielten. Der Vergleich der Überlebenszeitkurven dieser Gruppen ergibt einen p-Wert von 0,10 (s. Abbildung **19**, Abbildung **20**). Es scheint, als verlief die Kurve der zweifachen PDT deutlich rechts der Kurve der einfachen PDT. Dies wird von den folgenden Daten noch unterstrichen (vgl. Tabelle **21**, Tabelle **22**): Median 16 Monate bei einfacher PDT vs. 28 Monate bei zweifacher PDT, 1-Jahres-Überleben 63% (einfache PDT) vergleichend zu 89% (zweifache PDT), 2-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit 23% zu 78% (einfach zu zweifach).

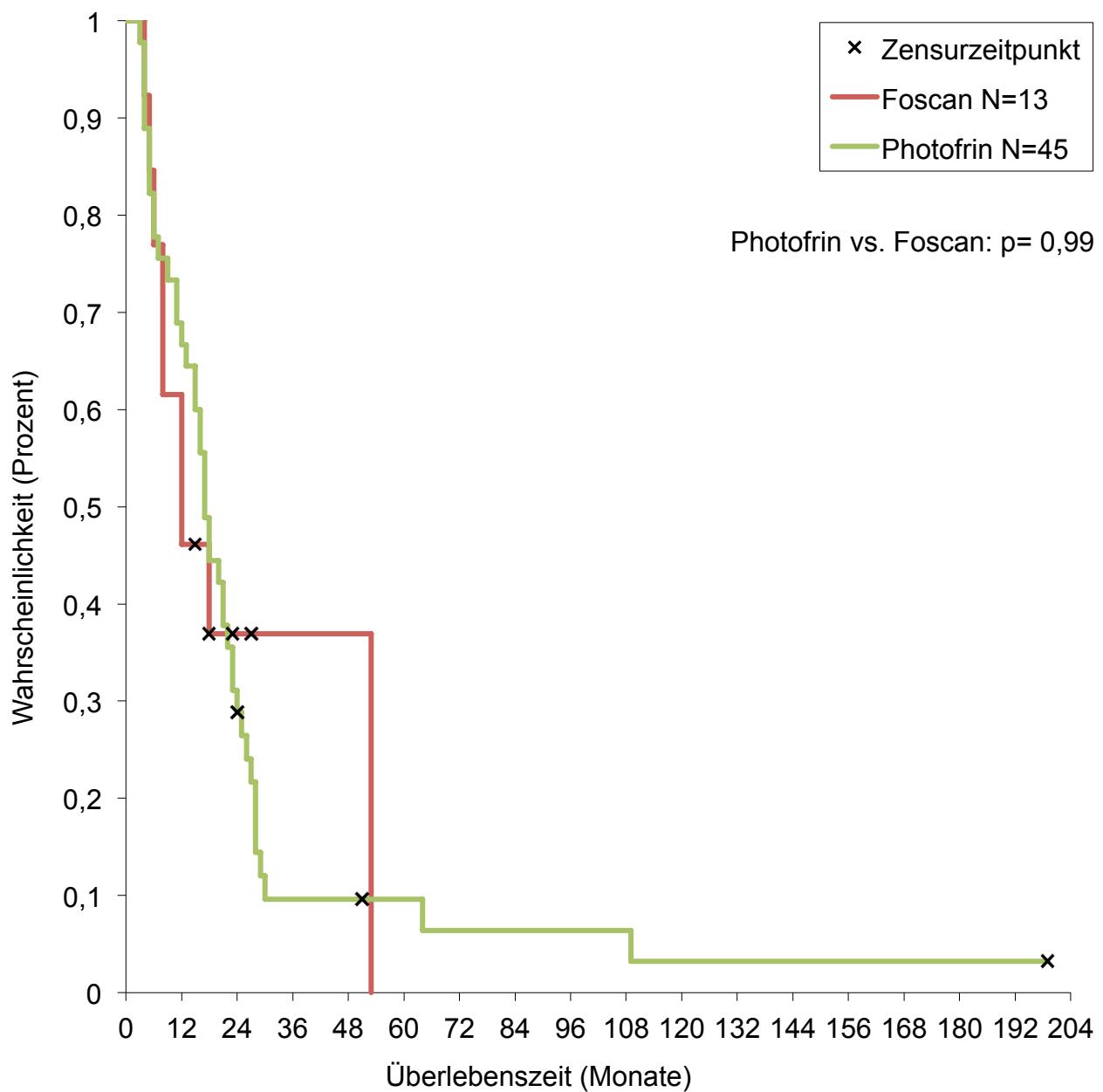


Abbildung 13: Überlebenszeitkurven zu Photofrin® vs. Foscarnet® (1)

	Photofrin	Foscarnet
Median (Monaten)	17	12
Quartile (25%/75%)	26/9	53/8
Mittelwert (Monaten)	26,4	25,5

Tabelle 13: Median und Mittelwert Photofrin vs. Foscarnet

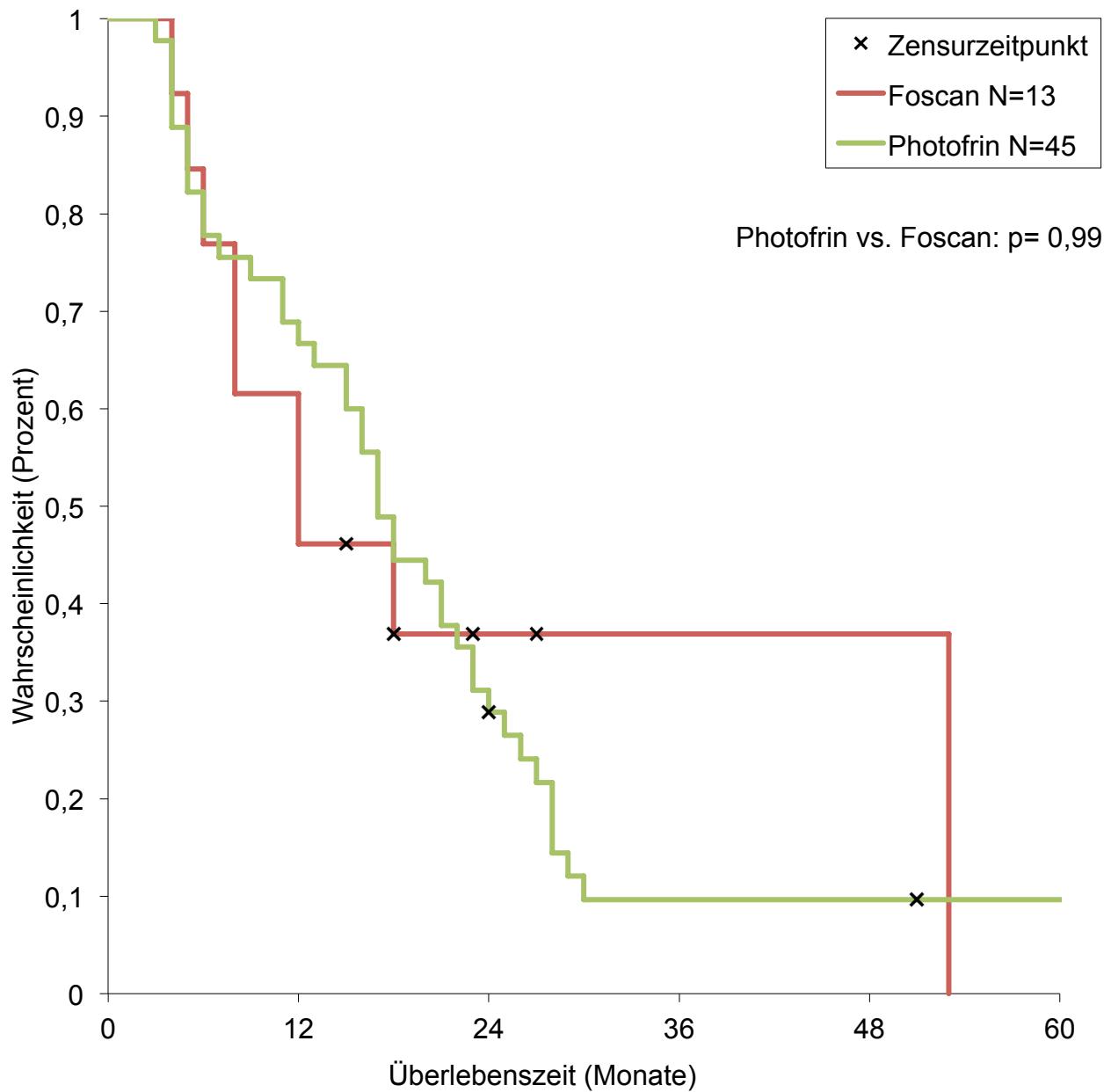


Abbildung 14: Überlebenszeitkurven zu Photofrin® vs. Foscarnet® (2)

Therapieform	1-Jahres-Überlebensrate	2-Jahres-Überlebensrate
Photofrin	69%	31%
Foscarnet	61%	37%

Tabelle 14: Überlebensraten von Foscarnet und Photofrin

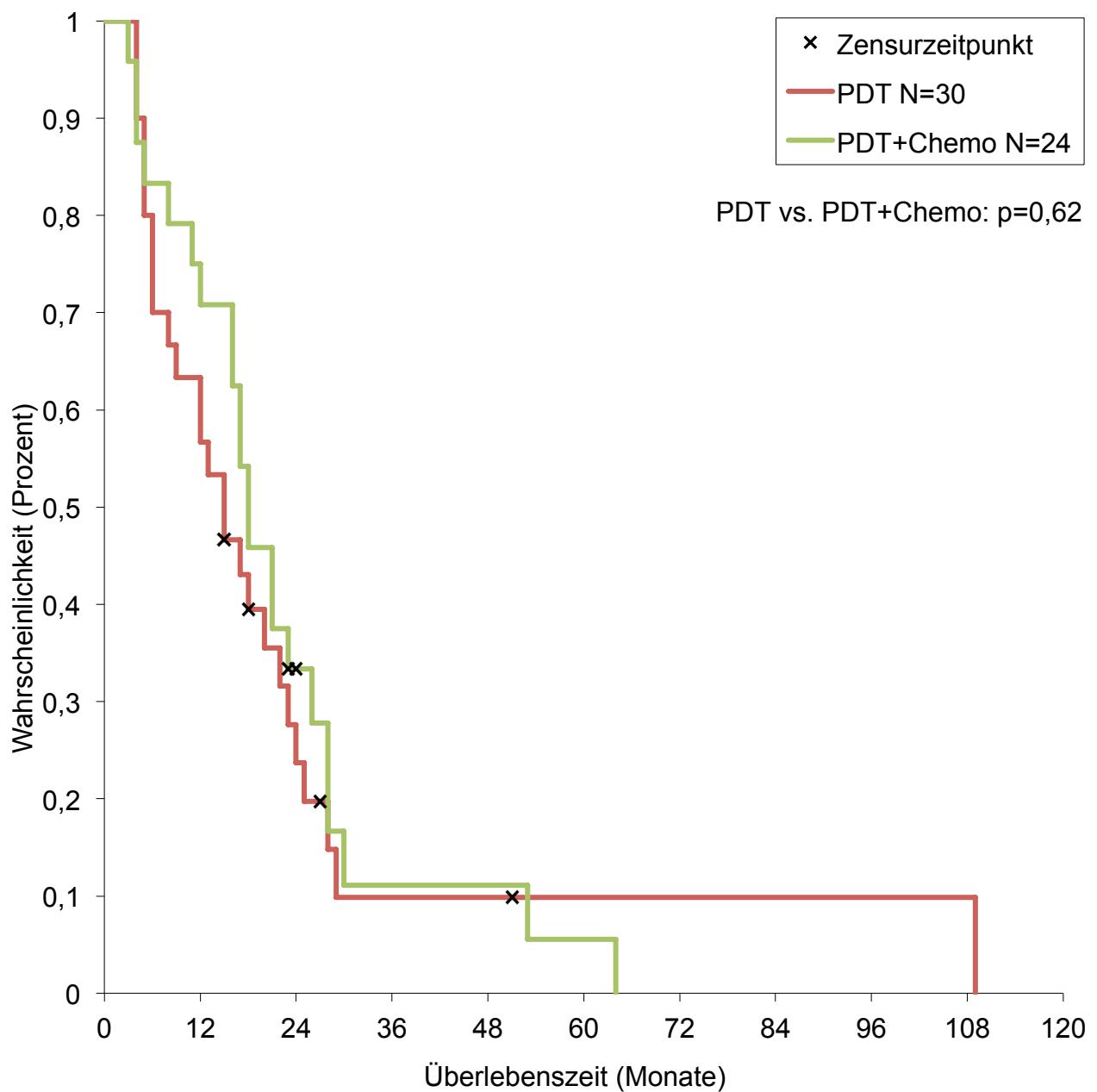


Abbildung 15: Kaplan Meier Vergleich von PDT vs. PDT und Chemotherapie (1)

	PDT ohne Chemo	PDT mit Chemo
Median (Monaten)	15	18
Quartile (25%/75%)	24/6	28/11
Mittelwert (Monaten)	23,6	21,6

Tabelle 15: Median und Mittelwert von PDT ohne und mit Chemotherapie

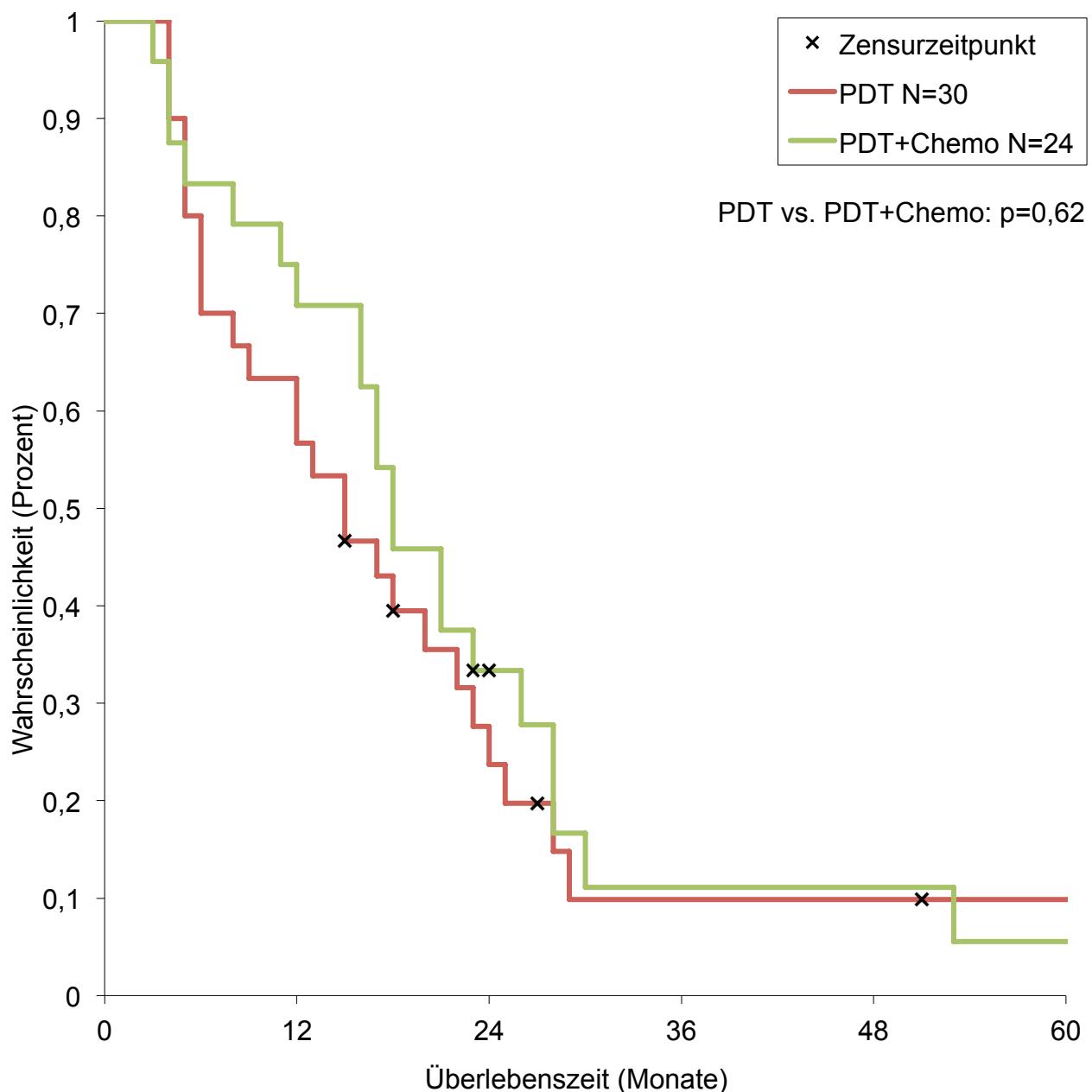


Abbildung 16: Kaplan Meier Vergleich von PDT vs. PDT und Chemotherapie (2)

Therapieform	1-Jahres-Überlebensrate	2-Jahres-Überlebensrate
PDT ohne Chemo	63%	28%
PDT mit Chemo	75%	33%

Tabelle 16: Überlebensraten von PDT mit bzw. ohne Chemo

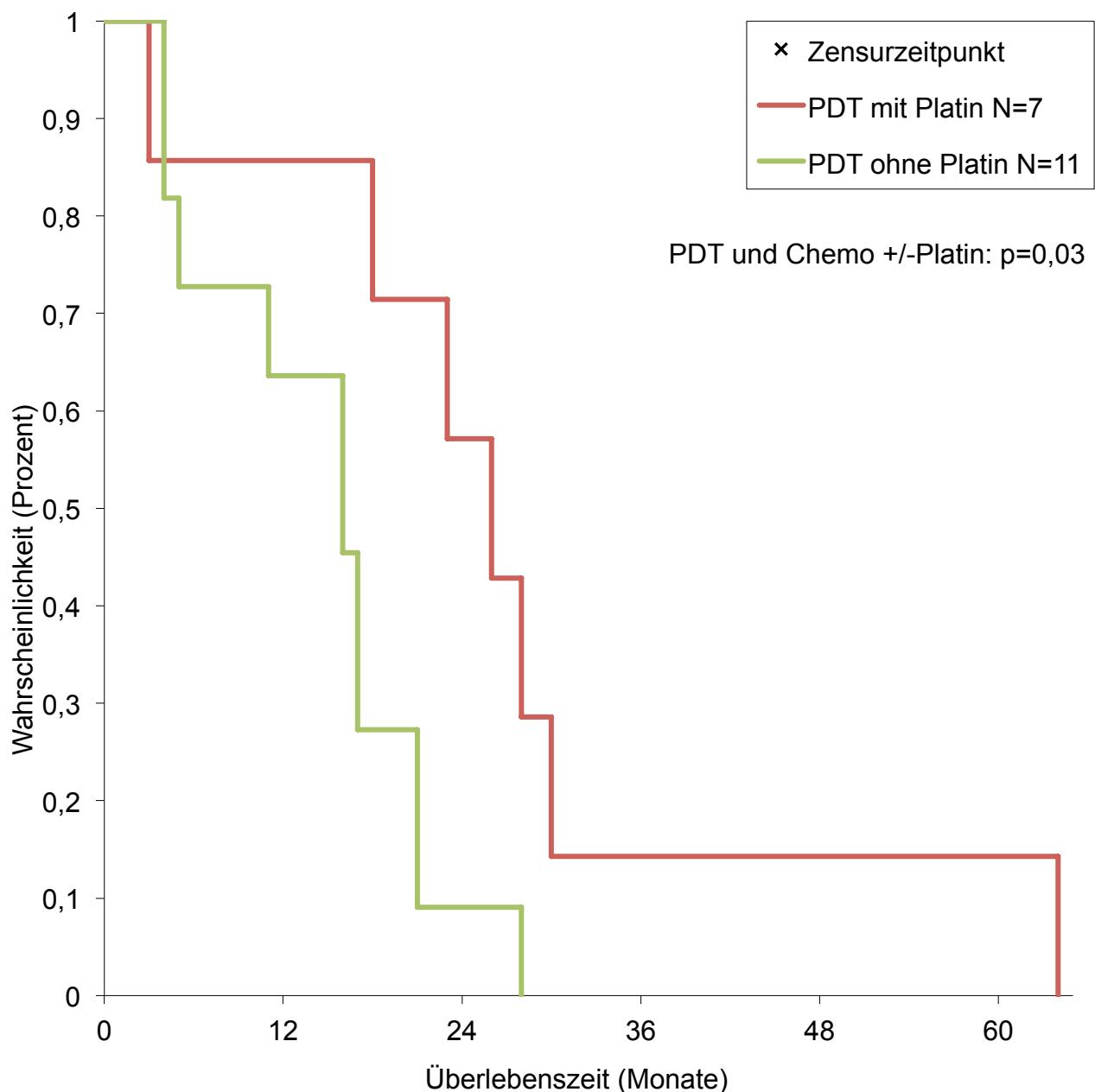


Abbildung 17: Kaplan Meier Kurven vergleichend PDT mit Platin-basierter Chemotherapie vs. PDT mit Chemotherapie ohne Platin

	PDT+Chemo ohne Platin	PDT+Chemo mit Platin
Median (Monaten)	16	26
Quartile (25%/75%)	21/5	30/18
Mittelwert (Monaten)	14,5	27,4

Tabelle 17: Median und Mittelwert von PDT und Chemotherapie bezogen auf mit oder ohne Platintherapie

Therapieform	1-Jahres-Überlebensrate	2-Jahres-Überlebensrate
PDT+Chemo (ohne Platin)	64%	9%
PDT+Chemo (mit Platin)	86%	57%

Tabelle 18: Überlebensraten von PDT+Chemo vergleichend mit bzw. ohne Platintherapie

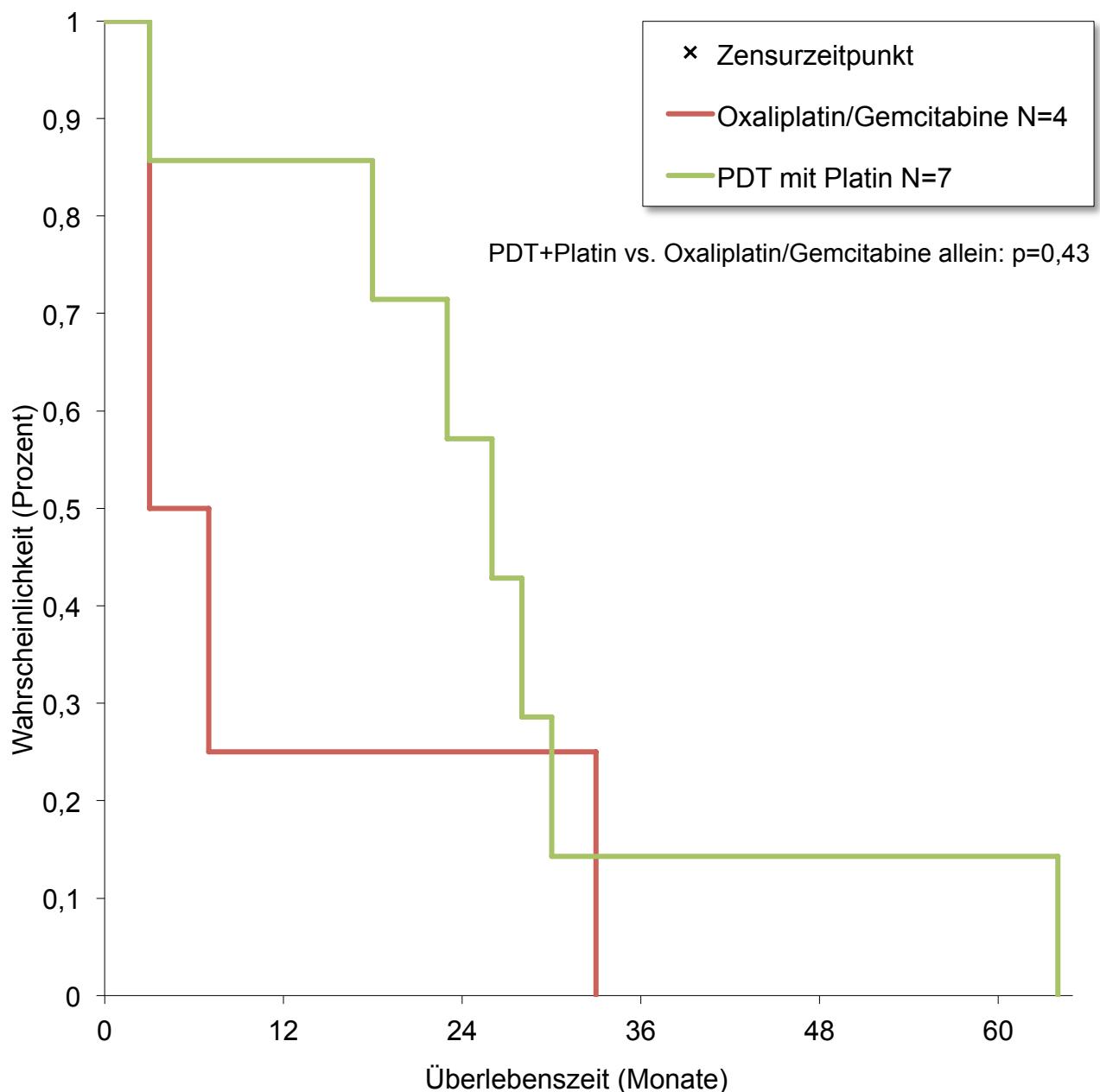


Abbildung 18: Vergleich der Überlebenszeitkurven von PDT+Platintherapie vs. Platintherapie ohne PDT

	Platintherapie mit PDT	Platintherapie ohne PDT
Median (Monaten)	26	3
Quartile (25%/75%)	30/18	7/3
Mittelwert (Monaten)	27,4	11,5

Tabelle 19: Mittelwert und Median von Platin mit PDT vs. Platin ohne PDT

Therapieform	1-Jahres-Überlebensrate	2-Jahres-Überlebensrate
Platin mit PDT	86%	57%
Platin ohne PDT	25%	25%

Tabelle 20: Überlebensraten vergleichend Platin mit bzw. ohne PDT

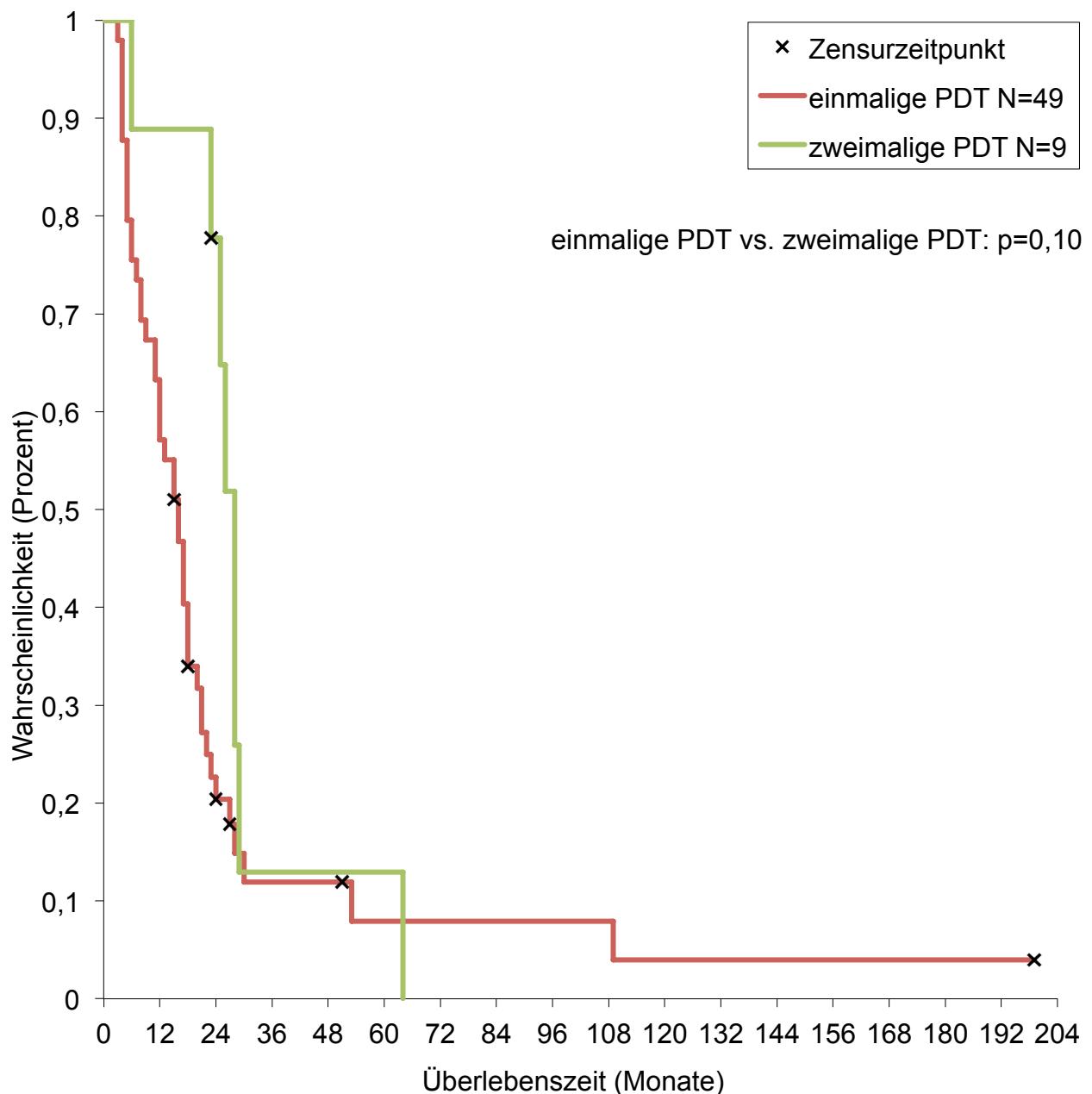


Abbildung 19: Kaplan Meier Kurven einmalige PDT vs. zweimalige PDT (1)

	Einmalige PDT	Zweimalige PDT
Median (Monaten)	16	28
Quartile (25%/75%)	22/7	29/25
Mittelwert (Monaten)	26,5	29,1

Tabelle 21: Median und Mittelwert einmalige PDT vs. zweimalige PDT

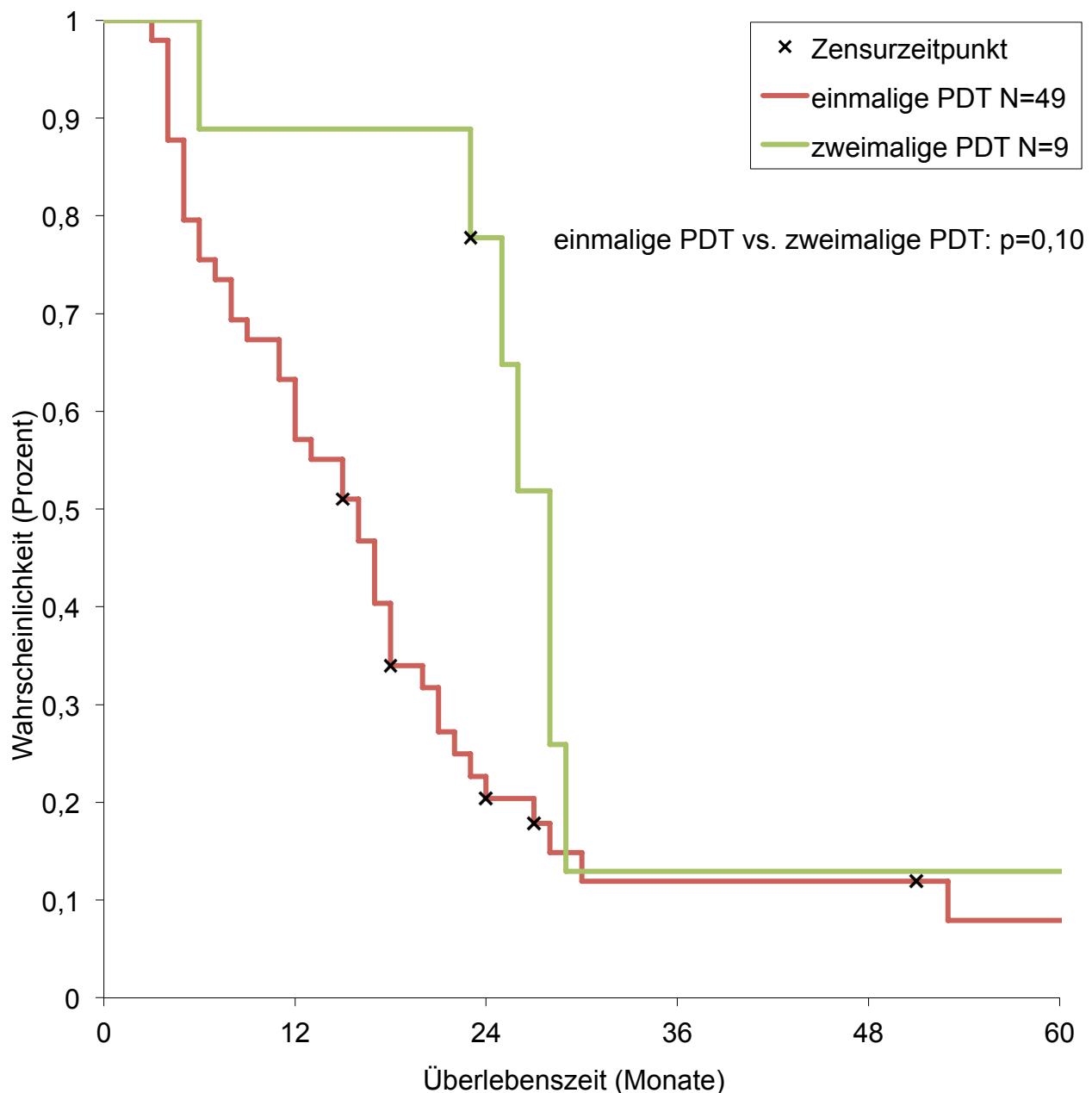


Abbildung 20: Kaplan Meier Kurven einmalige PDT vs. zweimalige PDT (2)

Therapieform	1-Jahres-Überlebensrate	2-Jahres-Überlebensrate
Einmalige PDT	63%	23%
Zweimalige PDT	89%	78%

Tabelle 22: Überlebensraten von einmaliger vs. zweimaliger PDT

iii. OP +/-Zusatztherapie

Abbildung **21** und Abbildung **22** zeigen R0- und R1-Resezierter, diesmal noch einmal aufgetrennt in Patienten, die nur operiert wurden und in Patienten, die zusätzlich zur OP noch eine weitere Therapie erhielten (dies entspricht dem + hinter dem Residualstadium). Ausgehend von insgesamt 37 operierten Patienten, konnte in 17 Fällen eine R0-Resektion erzielt werden und bei 16 eine R1-Resektion. Bei vier Patienten blieb das Resektionsstadium unklar. Bei den R0-Operierten erhielten 13 nur die Operation, vier Patienten bekamen eine adjuvante Therapie, wie folgt: zwei Radiochemotherapie, zwei nur Chemotherapie. Bei den R1-Resezierteren wurde bei bis auf 6 Patienten eine Therapie angeschlossen: 6 Operierte wurden mit einer Radiochemotherapie behandelt, einer mit einer Chemotherapie und einer nur mit einer Bestrahlung. Zwei operierte Patienten erhielten eine PDT als Zusatztherapie, einer vor (dieser Patient bekam zusätzlich auch eine Radiochemotherapie) und einer nach der Operation. Des Weiteren gab es in der OP-Gruppe drei Lebertransplantationen, wobei zwei von denen nicht R0 reseziert werden konnten und einer aus der Gruppe OP plus PDT stammt.

Es ist ersichtlich, dass im Allgemeinen die R0-Patienten bessere Überlebensraten haben als die R1 (vgl. auch Abbildung **11**, Abbildung **12**, Tabelle **10**, Tabelle **11**, Tabelle **12**), jedoch besagt der p-Wert, dass dieses Ergebnis zu 37% auf Zufällen basiert. Der Vergleich von R0-Patienten ohne Zusatztherapie mit R1 ohne Zusatztherapie ergibt einen p-Wert von 0,46 und die R0-Resezierteren gegenüber den R1 plus Zusatztherapie bieten ein p von 0,37. Tabelle **23** und Tabelle **24** zeigen Median und Überlebenswahrscheinlichkeit. Das mediane Überleben stellt sich wie folgt dar: 33 Monate bei R0+, 23 Monate bei R0, 14 Monate bei R1+ und 13 Monate bei R1. Insbesondere die 2-Jahres-Überlebensraten sind interessant: 46% bei R0, 80% bei R0+, 29% bei R1 und 25% bei R1+.

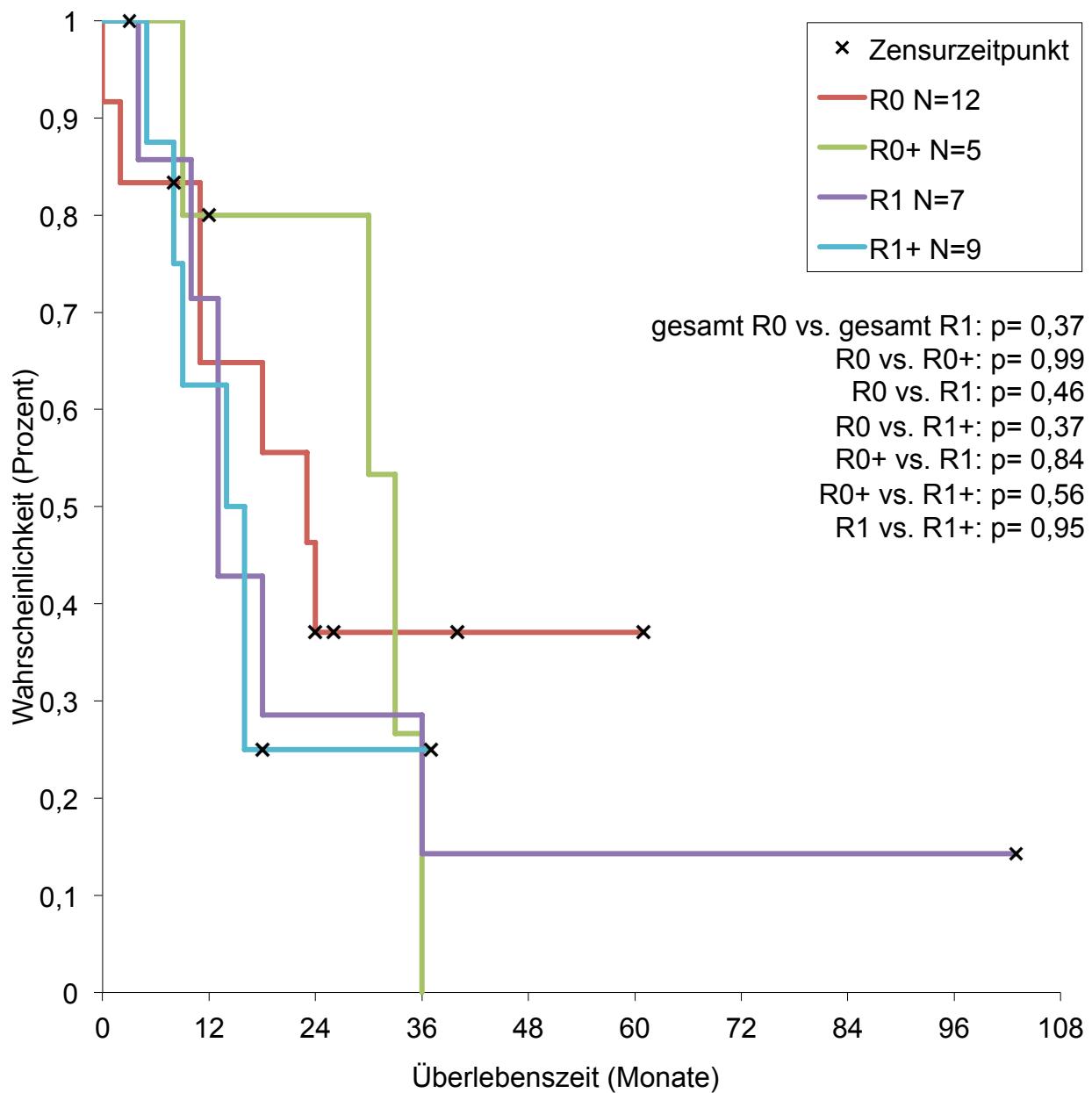


Abbildung 21: Überlebenszeitkurvenvergleich von R0/R1-Operierten und +/- Zusatztherapie (1)

	R0- Zusatztherapie	R0+ Zusatztherapie	R1-Zusatztherapie	R1+ Zusatztherapie
Median (Monaten)	23	33	13	14
Quartile (25%/75%)	61/11	36/30	36/10	16/8
Mittelwert (Monaten)	30,8	28,2	28,1	17,8

Tabelle 23: Median und Mittelwert R0/R1 +/- Zusatztherapie

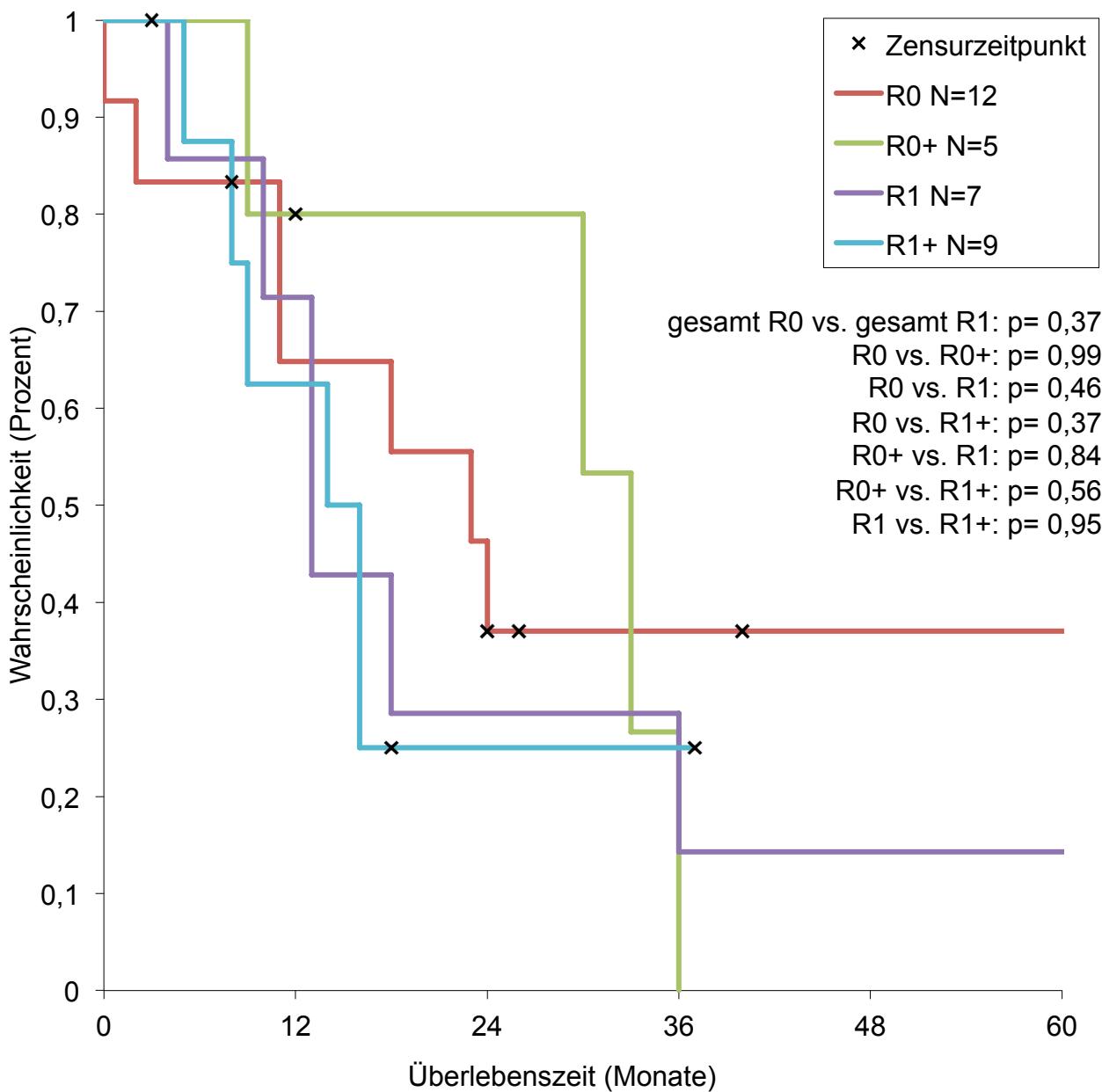


Abbildung 22: Überlebenszeitkurvenvergleich von R0/R1-Operierten und +/- Zusatztherapie (2)

Therapieform	1-Jahres-Überlebensrate	2-Jahres-Überlebensrate
R0- Zusatztherapie	65%	46%
R0+ Zusatztherapie	80%	80%
R1- Zusatztherapie	71%	29%
R1+ Zusatztherapie	63%	25%

Tabelle 24: Jahresüberlebensraten von R0 bzw. R1 mit bzw. ohne Zusatztherapie

iv. *Chemotherapie-Vergleich mit/ohne Platin*

Von den 16 mit nur Radio/Chemotherapie empfingen 12 eine reine Chemotherapie, 3 eine kombinierte Radiochemotherapie und nur einer lediglich Bestrahlung. Die Radio/Chemopatienten teilen sich wie folgt auf: 2 Patienten mit 5-FU + Gemcitabin, 1 Person mit 5-FU + Folinsäure, 5 Patienten mit Gemcitabin Monotherapie, 4 Teilnehmer mit Gemcitabin + Oxaliplatin, 1 Person Carboplatin + Taxol, 1 Patient mit unklarer Art der Chemotherapie und 1 Proband mit mehreren Chemotherapeutika. In diesem Fall wurde ein Vergleich von der Gruppe Gemcitabin Monotherapie zu Gemcitabin in Kombination mit Oxaliplatin gemacht. Die anderen Gruppen waren zu klein, um Aussagen treffen zu können. Der p-Wert von 0,91 spricht gegen eine Relevanz (vgl. Abbildung 23). Jedoch sind das mediane Überleben und die 1- bzw. 2-Jahresüberlebensraten interessant und sprechen doch für einen Unterschied (s. Tabelle 25, Tabelle 26): Median 7 Monate bei Gemcitabin-Monotherapie und 3 Monate bei Kombinationstherapie aus Gemcitabin und Oxaliplatin, 1-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit 25% bei Gemcitabin/Oxaliplatin vs. 0% bei Gemcitabin-Monotherapie.

Therapieform	1-Jahres-Überlebensrate	2-Jahres-Überlebensrate
Gemcitabin Monotherapie	0%	0%
Gemcitabin/Oxaliplatin	25%	25%

Tabelle 25: Jahres-Überlebensraten Gemcitabin Mono im Vergleich zu Gemcitabin/ Oxaliplatin

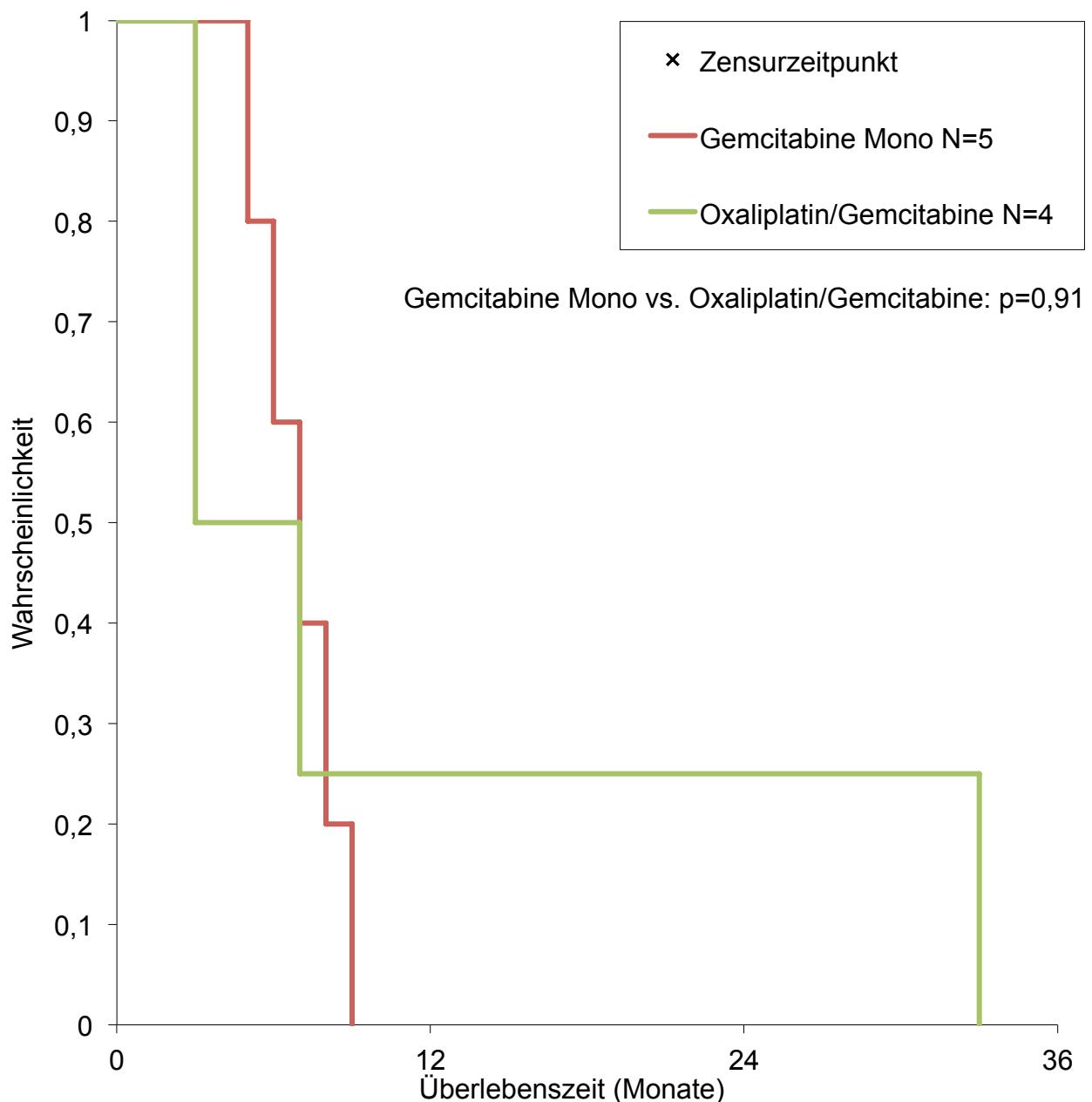


Abbildung 23: Überlebenszeitkurven Gemcitabin Mono vs. Gemcitabin/Oxaliplatin

	Gemcitabin Mono	Gemcitabin/Oxaliplatin
Median (Monaten)	7	3
Quartile (25%/75%)	8/6	7/3
Mittelwert (Monaten)	7	11,5

Tabelle 26: Median und Mittelwert von Gemcitabin Mono bzw. Gemcitabin/Oxaliplatin

c) Überleben: Einfluss von Krankheitsstadium und Komorbidität

i. *Bismuth Stadien*

Abbildung 24 und Abbildung 25 zeigen die Überlebenswahrscheinlichkeiten abhängig von den Bismuth-Corlette-Stadien (vgl. auch Abbildung 3). Es fällt auf, dass insgesamt nicht 132 Patienten, sondern 127 aufgeführt sind, da von nicht allen Patienten ein Bismuth-Stadium retrospektiv zu erfassen war. Wenn man die Kurven betrachtet, fällt auf, dass Bismuth I Patienten tendentiell ein besseres Überleben zu haben scheinen als Bismuth II, III und IV, deren Überlebensgraphen annähernd gleich verlaufen. Hinzu kommt, dass der p-Wert, der Bismuth I mit II-IV vergleicht, mit 8% eine Tendenz eines Überlebensvorteils für Bismuth I zeigt. Ein Unterschied zwischen Bismuth I und II ist vorhanden ($p=0,04$). Wahrscheinlich ist eine Differenz bei I vs. III ($p=0,15$), I vs. IV ($p=0,12$) und II vs. IV ($p=0,20$). Die Verteilung der Überlebensdaten bei dem Gegenüberstellung von Bismuth II und III bzw. III und IV könnte zu 49% bzw. 90% auf Zufällen beruhen. Das mediane Überleben beträgt 18 Monate für Bismuth I, 9 Monate für Bismuth II, 12 Monate für Bismuth III, 17 Monate für Bismuth IV (vgl. Tabelle 27). Die 1-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit zeigt deutliche Unterschiede (s. Tabelle 28): 85% für Bismuth I, 38% für Bismuth II, 52% für Bismuth III und 61% für Bismuth IV. Nach 2 Jahren sind dann die Unterschiede bereits geringer: 42% für Bismuth I, 25% für Bismuth II, 28% für Bismuth III und 32% für Bismuth IV.

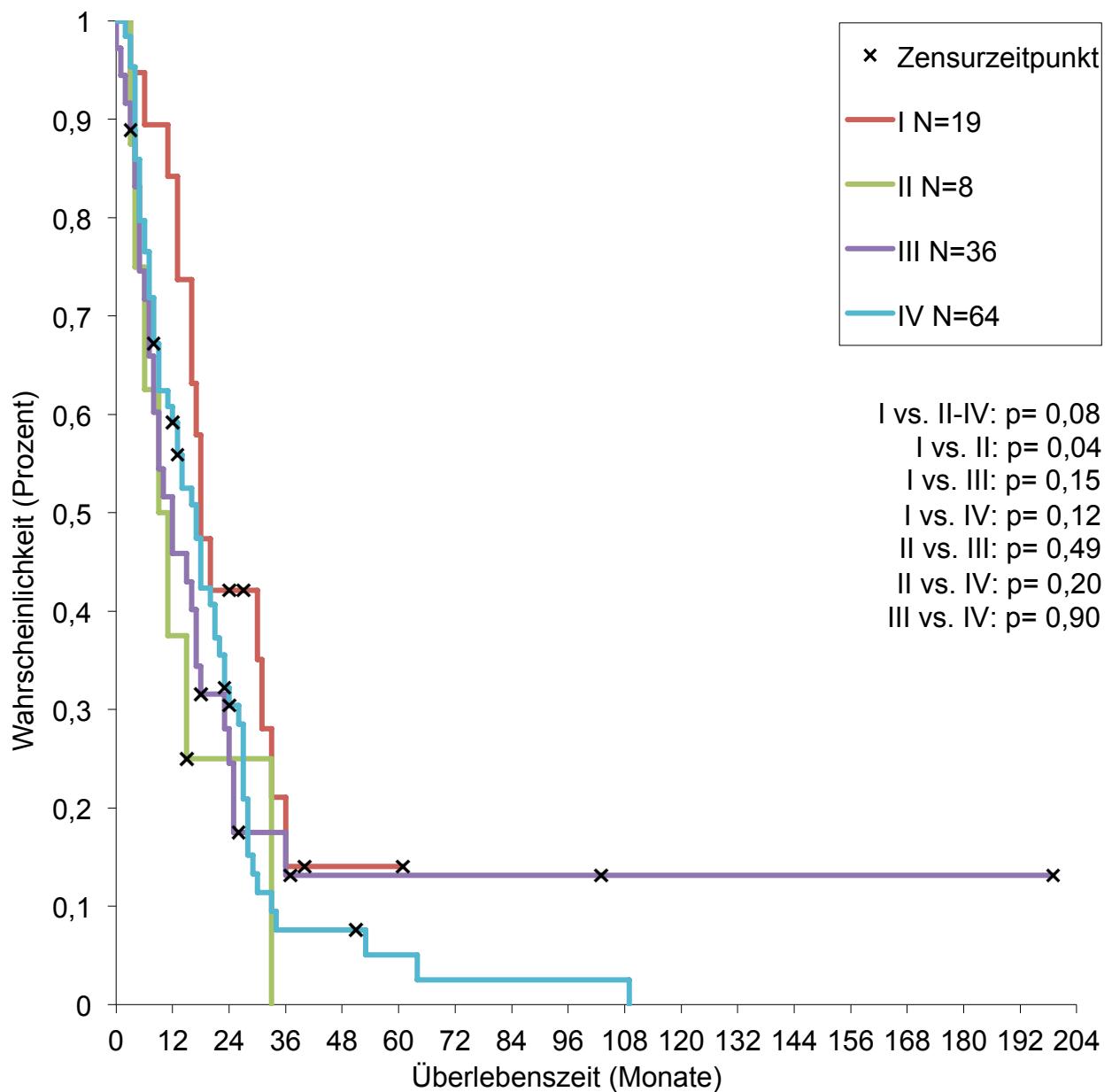


Abbildung 24: Überlebenskurven aufgetrennt nach Bismuth-Stadien (1)

	Bismuth I	Bismuth II	Bismuth III	Bismuth IV
Median (Monaten)	18	9	12	17
Quartile (25%/75%)	33/13	15/4	24/5	27/7
Mittelwert (Monaten)	25,6	14,3	36,9	20,1

Tabelle 27: Median und Mittelwert Bismuth-Stadien

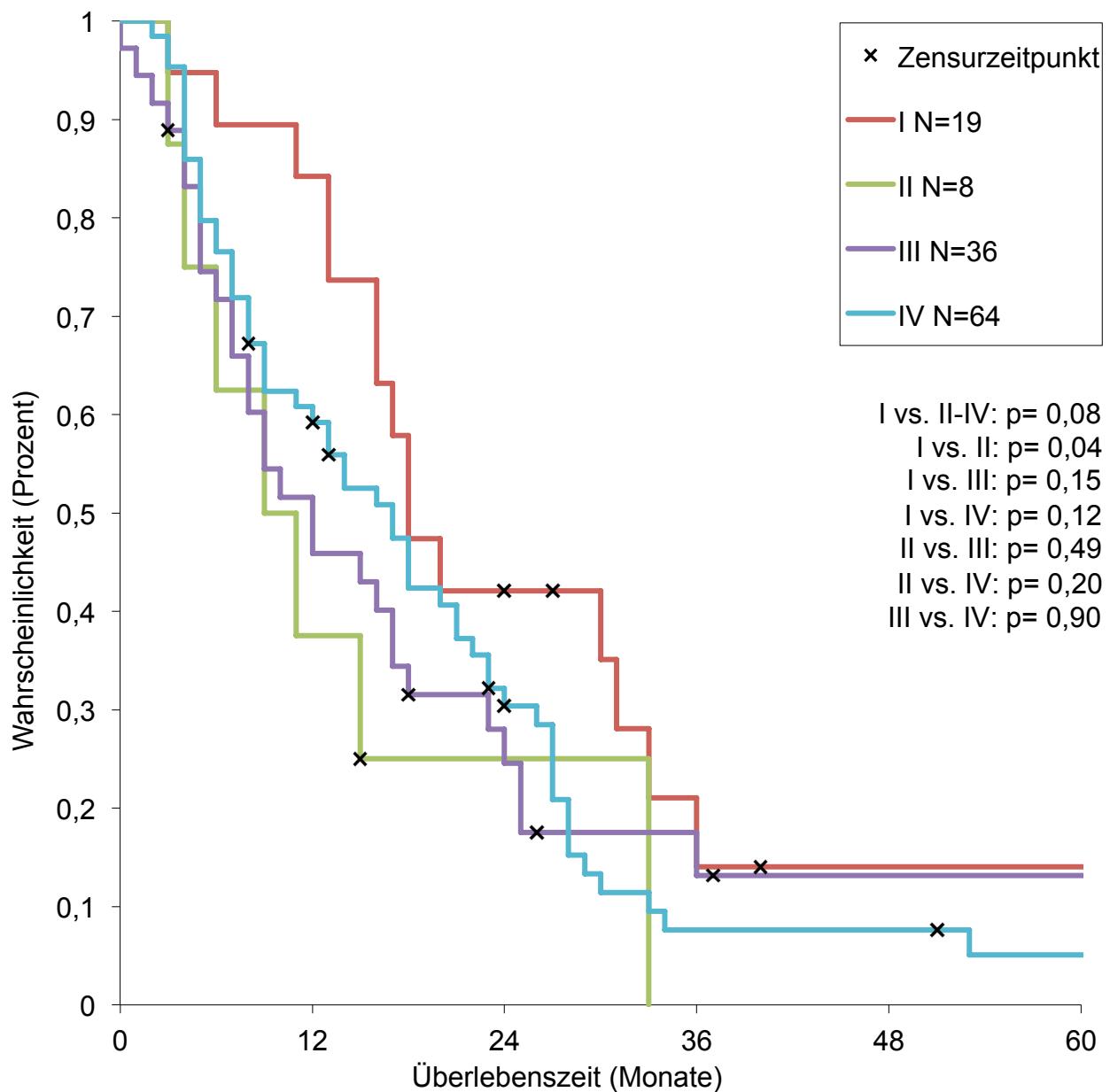


Abbildung 25: Überlebenskurven aufgetrennt nach Bismuth-Stadien (2)

Stadien	1-Jahres-Überlebensrate	2-Jahres-Überlebensrate
Bismuth I	85%	42%
Bismuth II	38%	25%
Bismuth III	52%	28%
Bismuth IV	61%	32%

Tabelle 28: Jahresüberlebensraten von den Bismuth-Stadien

ii. Metastasen bei Erstdiagnose

Neben der von der lokalen Tumorausbreitung abhängigen Überlebenszeit (Bismuth-Stadien) wurde die Überlebensrate abhängig von den Metastasen bei Erstdiagnose betrachtet. Wie in Abbildung **26** und Abbildung **27** ersichtlich, wurde unterschieden in: keine Metastasen, nur Lymphknotenaussaat (=NII), Lebermetastasen (=Hep), Leber- und Lymphknotenabsiedlungen (=NII & Hep) und bereits Fernmetastasen bei Erstdiagnose. Der Vergleich von keinen Metastasen mit sämtlichen vorhandenen Metastasen ergibt immer einen p-Wert von <0,01, welcher den Vorteil der nicht-metastasierten Erkrankung zeigt. Interessanterweise scheinen die kombinierten Lymphknoten- und Leberaussaaten eine leicht schlechtere Prognose zu haben: Fern vs. NII&Hep p=0,21 und NII vs. NII&Hep p=0,18. Das mediane Überleben betrachtet (s. Tabelle **30**), leben die Patienten ohne Metastasen am längsten (24 Monate), danach die mit Lymphknotenmetastasen (11 Monate), folgend von denen mit Leberfiliae (9 Monate), dann die mit Fernmetastasen (8 Monate) und die schlechteste Prognose haben die Patienten, die bereits Leber- und Lymphknotenaussaat haben (3 Monate). Auch bei der 1- und 2-Jahresüberlebensrate haben die Patienten ohne Metastasen einen klaren Überlebensvorteil (s. Tabelle **29**): 75% ohne Metastasen leben nach 1 Jahr noch im Vergleich zu 38-48% mit Metastasen, 51% sind es noch nach 2 Jahren vs. 0-15%.

Metastasen bei Erstdiagnose	1-Jahres-Überlebensrate	2-Jahres-Überlebensrate
Fern-	38%	15%
Leber-	38%	15%
Leber- & Lymphknoten-	38%	0%
Lymphknoten-	48%	14%
Keine	75%	51%

Tabelle 29: Jahresüberlebensraten in Abhängigkeit der Metastasen bei Erstdiagnose

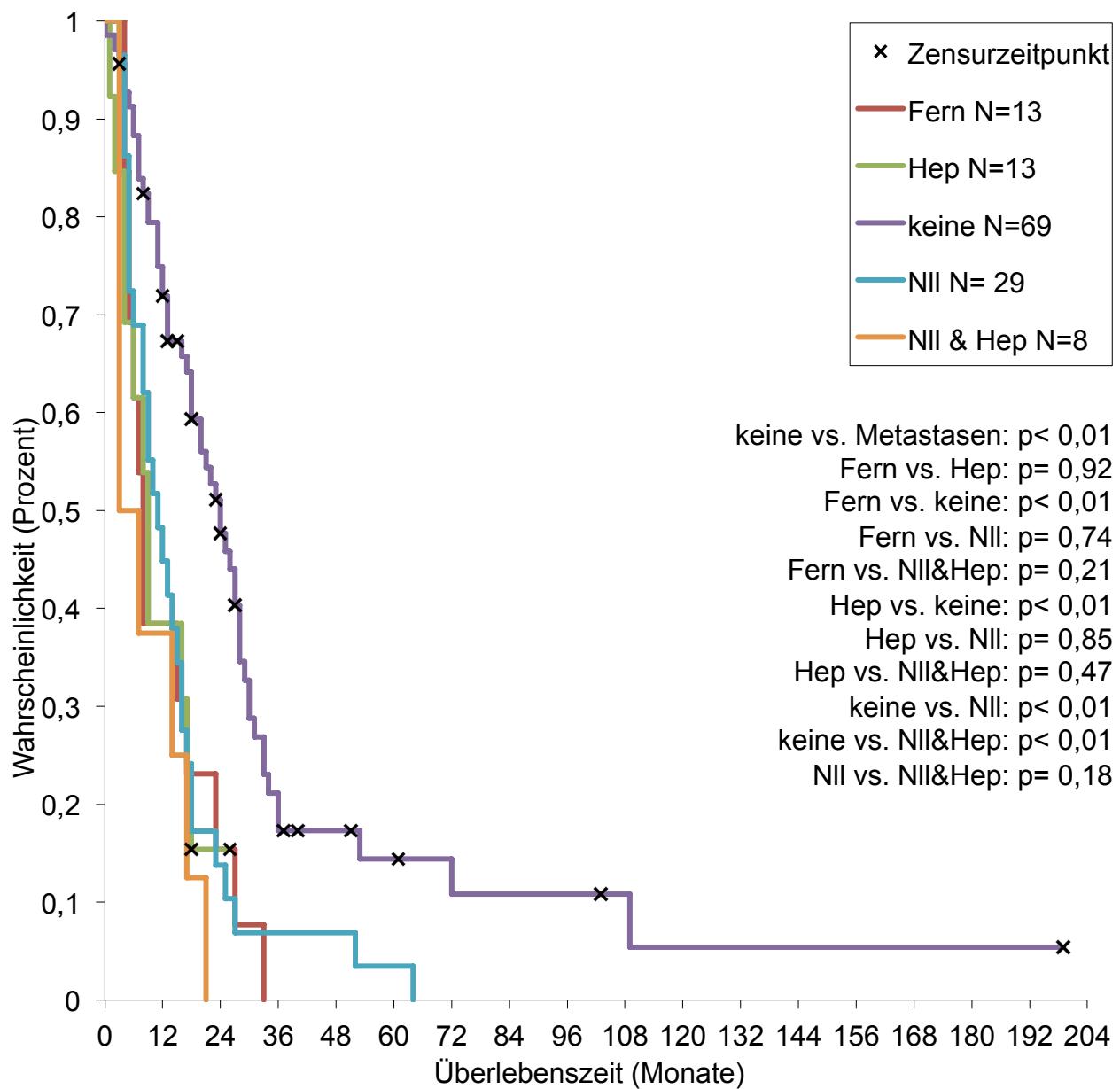


Abbildung 26: Kaplan Meier Kurven: Metastasen bei ED (1)

	Fern-	Hepatisch	Keine	NII.	Hep. & NII.
Median (Monaten)	8	9	24	11	3
Quartile (25%/75%)	17/5	17/4	33/11	17/5	14/3
Mittelwert (Monaten)	12,5	11,2	36,5	14,7	8,9

Tabelle 30: Median und Mittelwert von Metastasen bei ED

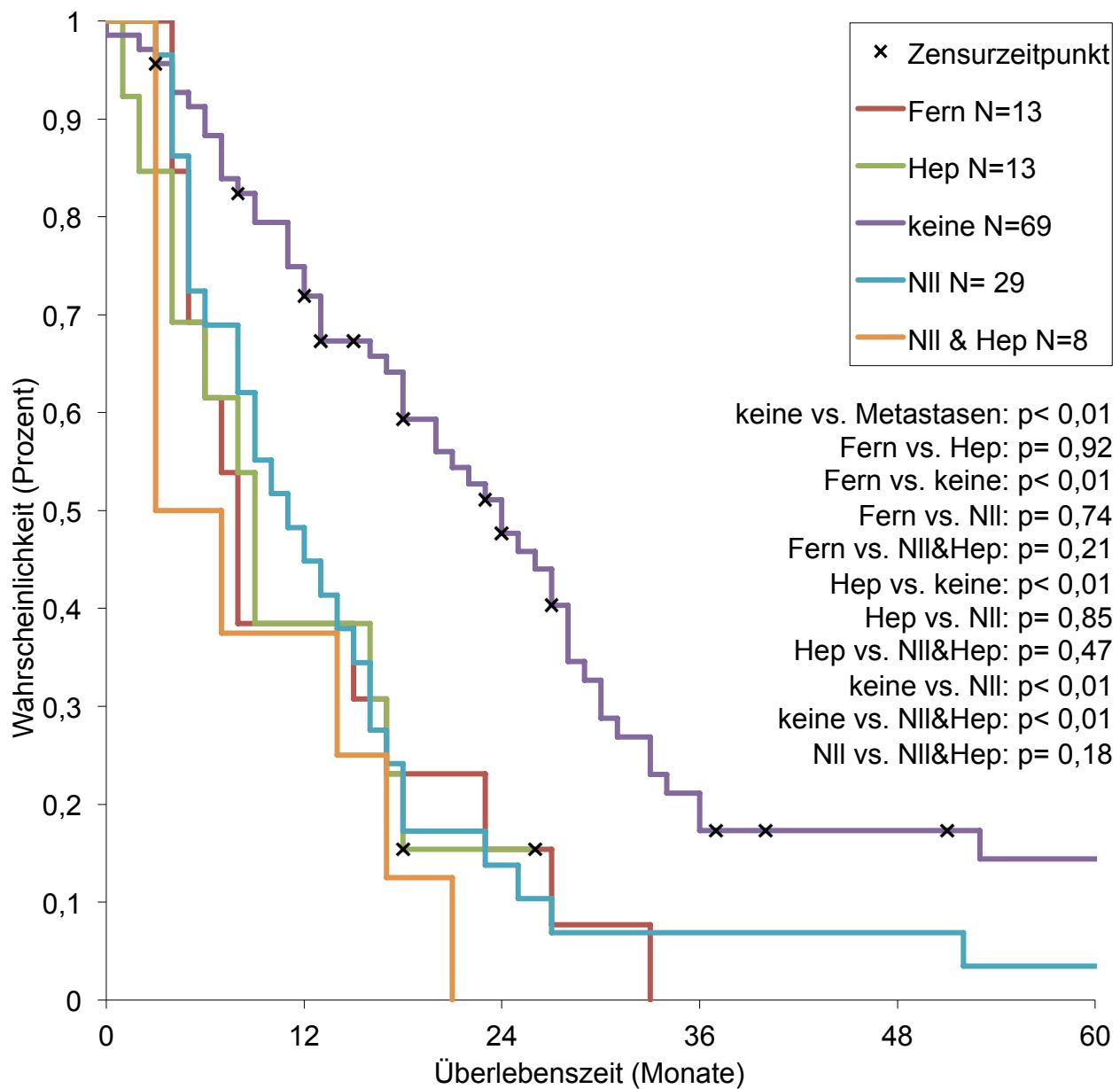


Abbildung 27: Kaplan Meier Kurven: Metastasen bei ED (2)

iii. Grading

Eine histologische Sicherung gelang in etwa 70% der Fälle. Es gab auch Pathologiebefunde, die von histologisch gesichert sprachen, ohne weiter auf das Grading einzugehen. Deshalb ergibt auch hier die Summe der Einzelgruppen nicht die Gesamtanzahl von 132. Aufgrund der niedrigen Fallzahl in den Gruppen Dysplasie, G1 und G9 können zu ebendiesen keine Aussagen getroffen werden (s. Abbildung 28 und Abbildung 29). Der p-Wert im Vergleich von G2 und G3 liegt bei 0,99. Der Median der G2-Klassifizierten liegt bei 15, der der G3-Patienten bei 11 Monaten.

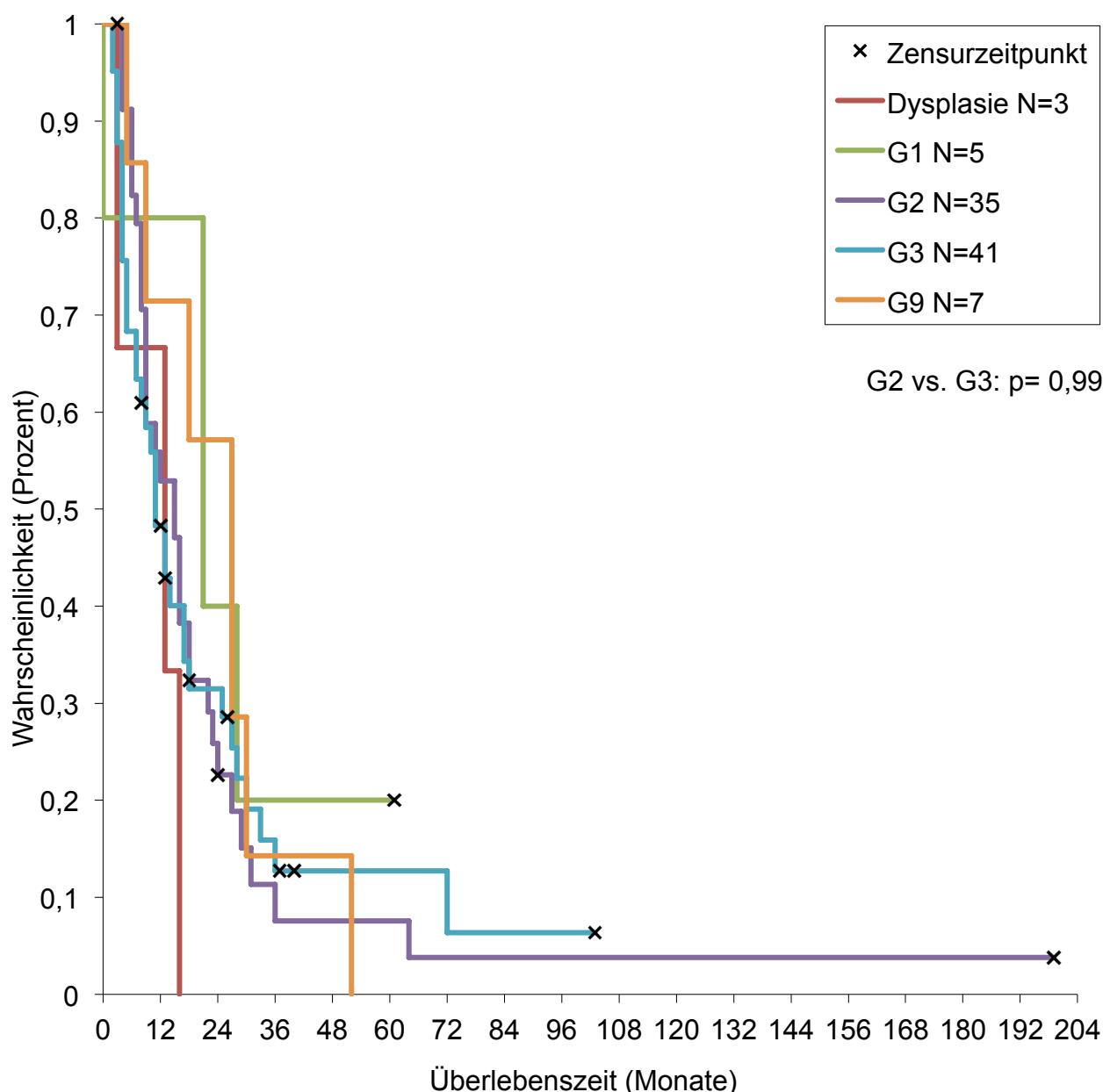


Abbildung 28: Kaplan Meier Kurven abhängig vom Grading (1)

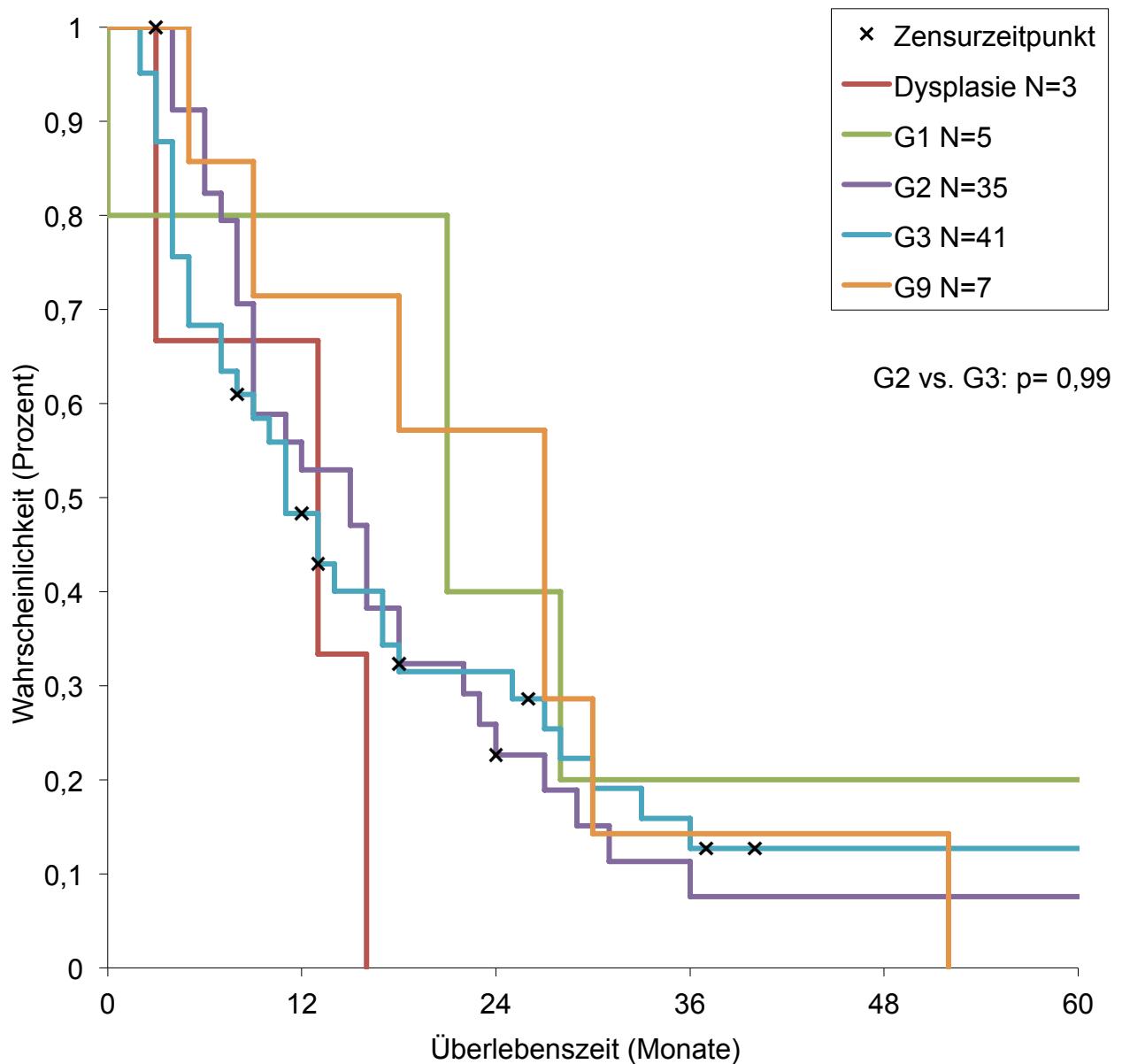


Abbildung 29: Kaplan Meier Kurven abhängig vom Grading (2)

	Dysplasie	G1	G2	G3	G9
Median (Monaten)	13	21	15	11	27
Quartile (25%/75%)	16/3	28/0	24/8	28/5	30/9
Mittelwert (Monaten)	10,7	26,2	23,7	22,3	24,0

Tabelle 31: Median und Mittelwert Grading

iv. *Diabetes Mellitus*

Ein Vergleich von Diabetikern und Nicht-Diabetikern ergab folgende Kaplan Meier Kurven: Abbildung **30** und Abbildung **31**. Beide Graphen liegen eng beieinander und verlaufen nahezu parallel. Die Kurve der Patienten, die keinen Diabetes Mellitus haben, scheint meist etwas über der Kurve der Diabetiker zu liegen. Der p-Wert mit 0,40 besagt allerdings, dass es keinen statistischen Unterschied gibt. Das mediane Überleben von Diabetes Mellitus-Patienten liegt bei 13 Monaten, das der Personen ohne Diabetes Mellitus bei 16 Monaten (vgl. Tabelle **32**). Auch die 1- und 2-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeiten unterscheiden sich kaum 61% bzw. 59% für 1 Jahr und 35% bzw. 31% für 2 Jahre (s. Tabelle **33**).

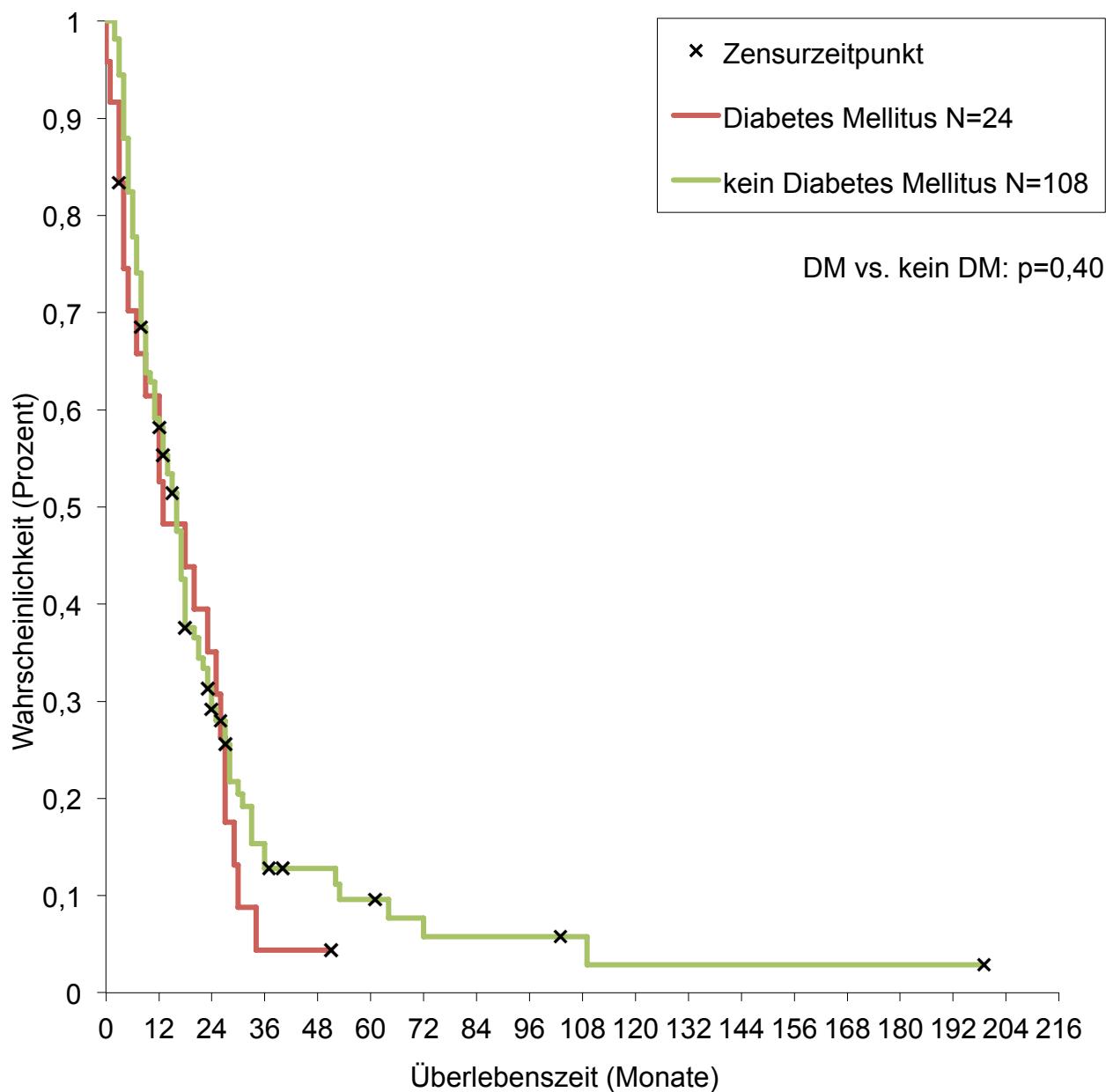


Abbildung 30: Überlebenskurven Diabetes Mellitus vs. kein Diabetes Mellitus (1)

	Diabetes Mellitus	Kein Diabetes Mellitus
Median (Monaten)	13	16
Quartile (25%/75%)	27/4	28/7
Mittelwert (Monaten)	16,8	26,0

Tabelle 32: Median und Mittelwert Diabetes Mellitus vs. kein Diabetes Mellitus

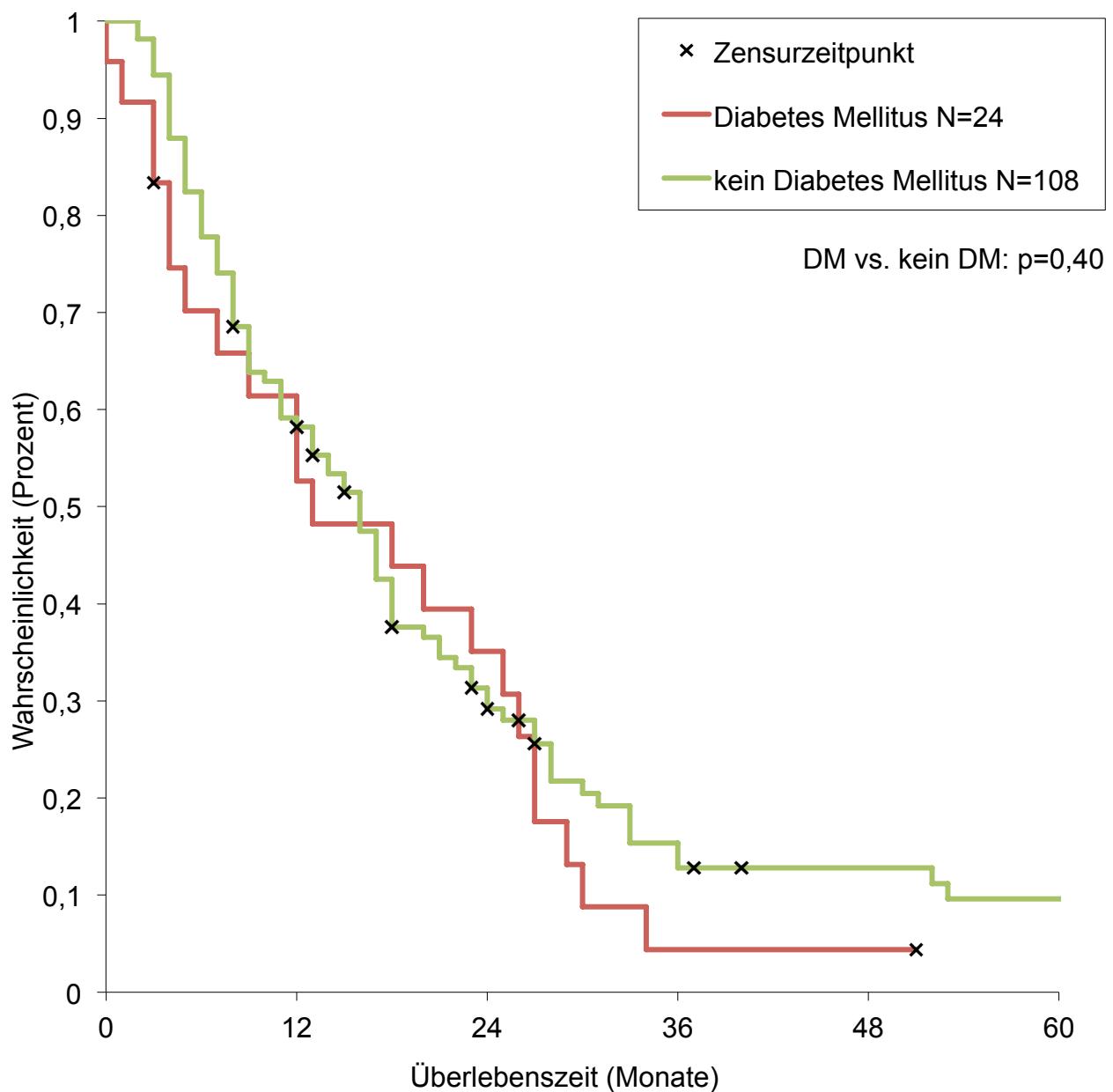


Abbildung 31: Überlebenskurven Diabetes Mellitus vs. kein Diabetes Mellitus (2)

Begleiterkrankung	1-Jahres-Überlebensrate	2-Jahres-Überlebensrate
Diabetes Mellitus	61%	35%
Kein Diabetes Mellitus	59%	31%

Tabelle 33: Überlebensraten Diabetes Mellitus vorhanden bzw. nicht vorhanden

V. Diskussion

1. Ergebnisse

a) Lokalisation des Cholangiocellulären Karzinoms

Die vorliegende Arbeit untersucht retrospektiv und single-zentrisch das Überleben von Patienten mit Klatskintumoren in Abhängigkeit von Therapie, Tumorstadium und Komorbidität im Zeitraum von 2001 bis 2012. Bei 234 Patienten ging das cholangiocelluläre Karzinom in 56,41% von der Gallengangsgabel, in 35,04% von den intrahepatischen Gallengängen und in 8,55% von der Papilla Vateri aus. Dies stimmt in etwa mit der Literatur überein, die eine Wahrscheinlichkeit von 60-70% für hilusnahe CCC beschreibt.⁵ Bei 132 Patienten lag ein Karzinom der Hepatikusgabel, ein Klatskintumor, vor.

b) Patienten und Therapieform

Von 132 Studienteilnehmern erhielten 58 eine PDT, 37 unterzogen sich einer Operation, 16 bekamen eine alleinige Radio/Chemotherapie und 21 hatten neben Stentwechsel und bedarfsweise Antibiotika keine weitere spezifische Therapie (best supportive care, BSC). Alle nicht-operablen Patienten waren mit Stents drainiert, die regelmäßig gewechselt wurden. Die PDT-Gruppenanzahl ist vergleichbar mit der prospektiven Studie von Witzigmann et al., in der 68 Personen mit PDT behandelt wurden, 60 Patienten operiert wurden und 56 Erkrankte alleinige Stentwechsel erhielten.³¹ Die Therapieaufteilung ist nicht gleichmäßig verteilt. Die Gruppengröße kommt zustande, indem im Rahmen einer Doktorarbeit in der Medizinischen Klinik II Zugriff nur auf Patientendaten möglich ist, die zumindest einmal in ihrem Krankheitsverlauf in der Medizinischen Klinik II vorstellig wurden. Dies dürfte zwar auf die meisten Patienten mit Klatskintumoren zutreffen, da diese Patienten der endoskopischen Drainage bedürfen. Allerdings wurden Patienten, die nie in der Medizinischen Klinik II behandelt wurden, systematisch nicht erfasst. Erfreulicherweise wurden uns die Daten der in dem Untersuchungszeitraum in der Klinik für Chirurgie operierten Patienten anonymisiert zur Verfügung gestellt, sodass wir die operierten Patienten in unsere Analyse einschließen konnten. Obwohl Patienten und Hausärzte hinsichtlich der erfolgten Therapien, insbesondere außerhalb des Klinikums Großhadern, kontaktiert wurden, konnten teilweise keine sicheren Angaben zu Häufigkeit der Stentwechsel, Radio/Chemotherapiezyklen und Art des Chemotherapeutikums gemacht werden.

c) Epidemiologie und Risikoerkrankung

Es handelt sich um 132 Studienteilnehmer, deren Mann zu Frau Verhältnis 2:1 ist (88 Männer und 44 Frauen). Auch die Daten vom Robert Koch Institut (RKI) beschreiben eine erhöhte Erkrankungswahrscheinlichkeit auf Seiten der Männer.⁹ Das mittlere Erkrankungsalter beträgt 66,43 Jahren mit einer Standardabweichung von 12,25 Jahren. Daten des RKI beschreiben ein mittleres Erkrankungsalter im Jahre 2008 von 72 (männlich) bzw. 76 (weiblich) Jahren.⁹ Es ist denkbar, dass verbesserte Schnittbild-gebende Verfahren wie CT und MRT zu einer früheren Diagnose beitragen. Bei dem Erkrankungsalter fällt auf, dass bis auf die best supportive care Gruppe, die im Schnitt 10-14 Jahre älter sind, die Patienten relativ gleich alt sind, was dadurch zu erklären ist, dass gerade bei jüngeren Patienten die Therapieoptionen eher ausgeschöpft werden und außerdem Ältere aufgrund von Multimorbidität nicht für körperlich beanspruchende Therapien wie z.B. Operationen in Frage kommen. Der BMI beträgt 25,85 kg/m² mit einer Standardabweichung von 4,36, was mit dem durchschnittlichen BMI von 25,7 kg/m² aus dem Mikrozensus 2009 übereinstimmt.⁵⁹ Folgende Begleiterkrankungen und potentielle Risikoerkrankungen wurden im Rahmen dieser Studie festgestellt: primär sklerosierende Cholangitis (PSC) mit 3,03%, Diabetes Mellitus mit 17,42% und chronisch entzündliche Darmerkrankungen (CED) mit 6,06%. In der Normalbevölkerung liegt die Prävalenz der PSC bei geschätzten 0,01%, die des Diabetes Mellitus im Jahre 2007 in Deutschland 8,9% (neuere Zahlen sprechen von 12%) und die der CED bei 0,3-0,5%.⁶⁰⁻⁶³ Die Prävalenz dieser Erkrankungen in unserem Kollektiv von Patienten mit Klatskintumor liegt somit deutlich höher als in der Allgemeinbevölkerung. Bei den Risikofaktoren fällt folgendes auf: Alle 4 PSC Patienten wurden operiert, was zum einen daran liegen könnte, dass PSC Patienten in der Regel jünger sind und deswegen noch nicht so viele Kontraindikationen für eine OP haben und zum anderen durch regelmäßige Kontrollen die Tumoren eher in noch operablen früheren Stadien erkannt werden können. Auch in der Studie von Witzigmann et al. wurden der überwiegende Anteil des PSC-Patienten operiert (3 Personen gegenüber 1 PSC-Patient, der eine PDT erhielt und 1 PSC-Patient mit alleinigen Stentwechseln).³¹ Personen mit CED und Diabetes Mellitus dagegen finden sich in allen Therapiegruppen, vermehrt jedoch bei der PDT.

Betrachtet wurde außerdem die Häufigkeit von Cholangitisepisoden. Im Durchschnitt aller Patienten gab es 4,18 Cholangitis-Episoden, die sich wie folgt auf die Einzelgruppen aufteilten: best supportive care mit 4,10, nur PDT 5,0, PDT+ 4,63, nur OP 2,12, OP+ 4,43 und nur

Radio/Chemotherapie 3,86. Eine eindeutige Tendenz war nicht ersichtlich, insbesondere traten bei Patienten, die eine Chemotherapie erhielten, Cholangitiden nicht häufiger auf, wie man es vielleicht erwartet hätte. Es fällt jedoch auf, dass Patienten, die nur operiert wurden, weniger Cholangitiden zeigten. Diese Ergebnisse sollten jedoch mit Vorsicht betrachtet werden, da zum einen nicht jeder Patient mit einer Cholangitisepisode in das Klinikum Großhadern gekommen ist, sondern vielleicht eher mit seinen Beschwerden wohnortnah vorstellig wurde, und es zum anderen retrospektiv keine klaren Ein- und Ausschlusskriterien für eine Cholangitisepisode gibt.

Eine histologische Sicherung konnte in 71,21% erfolgen, was laut Literatur in nur 40-70% gelingt.^{29,30} Nur in einer Studie wurde eine 90%ige histologische oder zytologische Diagnose angegeben.³⁴ Eine histologische Sicherung gelang in allen chirurgischen Fällen, in 65,52% der PDT, in gut der Hälfte (56,25%) der Radio/Chemotherapie und in weniger als 50% (47,62%) der best supportive care Patienten. Aufgrund der bekannten Problematik der zytologischen/histologischen Sicherung wurde in der vorliegenden Arbeit zusätzlich der Nachweis von Metastasen bei ED oder im Verlauf als bildmorphologisch sicheres Kriterium für die Malignität der Raumforderung heran gezogen: so gab es zwar bei 11/21 BSC-Patienten keine Histologie, aber 7 von diesen hatten oder entwickelten Metastasen, die eine maligne Erkrankung nahe legen. Unter den mit Radio/Chemotherapie Behandelten gab es bei 8/16 keine Histologie, 5 dieser 8 Patienten hatten Metastasen. Bei den PDT-Patienten fehlte bei 20/58 Patienten eine histologische Sicherung, 9 dieser 20 Patienten waren bildmorphologisch metastasiert. Somit betrug die Rate der Patienten, bei denen die Diagnose histologisch gesichert war oder Metastasen vorlagen, in der BSC-Gruppe 81%, in der PDT-Gruppe 81% und bei den mit Radio/Chemotherapie behandelten Patienten 88%. Neben dem höheren Alter und der Komorbidität mag auch der niedrigere Anteil der anhand von Histologie und Metastasen sicheren Diagnosen in der BSC-Gruppe dazu geführt haben, nicht mit Chemotherapie zu behandeln. Insgesamt hatten 82% (78/95) aller inoperablen Patienten mit der klinischen Diagnose Klatskintumor entweder eine positive Histologie oder Metastasen. Bei 18% dieser Patienten wurde die Diagnose anhand zwar typischer, aber nicht beweisender bildmorphologischer Kriterien (z.B. fortgeschrittener Hilustumor oder Hepatikusgabelstenose) gestellt. Es ist wahrscheinlich, dass sich darunter auch Patienten befinden, die eine benigne Erkrankung, z.B. fibrotische Stenosen nach Ischämie oder Cholangiolithiasis, aber keine maligne Erkrankung hatten. Ob dies so war, lässt sich allerdings in einem retrospektiven

Design nicht mehr feststellen. Jedenfalls schränkt diese Unsicherheit die Validität der Analyse des Überlebens in Abhängigkeit von der Therapie ein. Der Aspekt wird in der späteren Diskussion erneut aufgegriffen.

Viele Patienten befinden sich bereits in Spätstadien bei Diagnosestellung, was die Bismuth-Stadien unterstreichen: Bismuth I 14,96%, Bismuth II 6,30%, Bismuth III 28,35% und Bismuth IV 50,39%. Dies beeinflusst auch die Therapieoptionen, da bei der Hälfte aller CCC Patienten (die mit Bismuth IV) ein kurativer Ansatz nicht mehr möglich ist. Dies unterstreicht auch die Verteilung in die Therapiegruppen abhängig von den Bismuth-Stadien: nur 10,93% der Bismuth-IV-Patienten erhielten eine OP, im Gegensatz dazu erfolgte eine PDT bei 53,13% der als Bismuth-IV diagnostizierten Patienten. 37,50% der R0-Resektionen wiesen einen Bismuth-I-Tumor auf, vergleichend dazu waren es bei den R1/2-Resektionen nur 18,75% und am wenigsten bei PDT mit nur 8,62%. Bei keinem der operierten Patienten gab es zum Zeitpunkt der OP Anhalt für Metastasen im Gegensatz zu den palliativ behandelten Patienten, bei denen in 57% (BSC), 69% (Radio/Chemotherapie) und 40% (PDT) Metastasen vorlagen. Patienten in den verschiedenen Therapiegruppen hatten also bei Therapiebeginn unterschiedlich fortgeschrittene Krankheitsstadien. Auch dies schränkt die Validität der Analyse des Überlebens in Abhängigkeit von der Therapieform in einem retrospektiven Studiendesign ein.

Zu der Annahme, dass CCCs oft erst im Spätstadien erfasst werden, passen neben den Bismuth-Stadien auch die Metastasen bei Erstdiagnose: fast die Hälfte (47,73%) haben Metastasen, davon die meisten Lymphknotenmetastasen (21,97%), gefolgt von Lebermetastasen (15,91%) und Fernmetastasen (9,85%), was in etwa auch den Werten der Literatur entspricht.^{5,13,32} Wie erwartet, wird Patienten ohne Metastasen bei ED eine Operation und denen mit Metastasen eine systemische Radio/Chemotherapie nahegelegt: Von den R0-Resezierten haben die wenigstens Metastasen bei Erstdiagnose (nur 29,41%), danach kommen die PDT-Patienten mit 39,66%. Den Gegensatz dazu bildet die Radio/Chemotherapie-Gruppe: in dieser hatten 68,75% Metastasen bei ED.

Da das Patientenkollektiv nur drei Lebertransplantationen umfasste, lassen sich dazu keine Überlebenswahrscheinlichkeiten oder ähnliche Aussagen treffen. Allerdings ist zu erwähnen, dass beide Lebertransplantationen, die vorher das Standard Radiochemotherapie-Programm erhielten, relativ lange mit 25 bzw. 32 Monaten nach Lebertransplantation überlebten.

d) Überlebenswahrscheinlichkeit: Kaplan Meier Überlebenskurven

Nur 18 von 132 Patienten wurden censiert, sodass von der überwiegenden Anzahl von Patienten das Todesdatum in Erfahrung gebracht werden konnte. Die Gesamtheit der Patienten hat einen Mittelwert von 24 Monaten und einem Median von 16 Monaten Überlebenszeit. Langfristige Überlebenschancen sind schlecht, was folgende Daten belegen: die 1-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit beträgt 57%, die 2-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit 30% und die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit liegt bei unter 10% (8%). Im Vergleich dazu beschreibt Matull et al. ein medianes Überleben von 9 Monaten und 1-, 2- und 5-Jahres-Überlebensraten von 40%, 23% und 6%, vergleichbar den Patienten, die im Klinikum Großhadern behandelt wurden.³⁴ Bei Witzigmann et al. liegen die 1- und 5-Jahres-Überlebensraten bei 69% bzw. 22%, wobei in die Studie auch mehr operierte Patienten eingingen.³¹

Im Vergleich zu der Überlebenswahrscheinlichkeit des gesamten Patientenkollektives erkennt man bei den Therapiegruppen folgendes: Hinsichtlich der Mittelwerte hätten die R1- und R0- Resezierten mit je 30 Monaten das längste Überleben, gefolgt von den PDT-Patienten mit 26 Monaten und das Schlusslicht bildet die best supportive care- und die Radio/Chemotherapie-Gruppe mit je 13 Monaten. Das mediane Überleben sieht wie folgt aus: 30 Monate bei R0, 17 Monate bei PDT, 14 Monate bei R1, 13 Monate bei best supportive care und 8 Monate bei Radio/Chemotherapie. Da bei dem mittleren Überleben Ausreißer den Zeitraum stark verändern, ist das mediane Überleben die bessere Vergleichsmethode. Die best supportive care-Gruppe ist mit einem Median von 13 Monaten gegenüber 3-6,4 Monaten aus der Literatur erstaunlich gut.^{3,26,31,34,41} Auch die PDT Patienten haben verglichen mit anderen Studienergebnissen eine etwas bessere mediane Überlebenszeit: 17 Monate gegenüber 12 bzw. 14 Monaten.^{31,34,47} Das Überleben der R0-Resezierten ist hingegen vergleichbar zu in der Literatur berichteten Ergebnissen: 30 Monate medianes Überleben versus 19-33 Monate.^{15,30,31,34-38} Witzigmann et al. berichtete nur über ein medianes Überleben von 12,2 Monaten sowohl bei R0 und R1.³¹ Ein medianes Überleben von 8 Monaten bei Radio/Chemotherapie entspricht dem Überleben in der Studie von Matull et al.³⁴ Diese Ergebnisse unterstützen folglich die Theorie der bisher veröffentlichten Studien, dass einerseits die R0-Resektion mit der höchsten Überlebensrate einhergeht, andererseits die PDT bei nicht-operablen Patienten eine Verbesserung der Überlebenswahrscheinlichkeit verglichen mit Radio/Chemotherapie und Stentwechsel alleine mit sich bringt.

Interessant sind außerdem die 1-, 2- und 5-Jahres-Überlebensraten: Nach einem Jahr überleben R0-, R1- und PDT-Patienten mit ähnlicher Wahrscheinlichkeit: 74%, 67% und 62%. Danach kommt die best supportive care-Gruppe mit 52%, gefolgt von den Radio/Chemo-Therapierten mit 25%. Eine Studie berichtet 1-Jahres-Überlebensraten von 69%, 51%, 37% und 20% bezogen auf OP, PDT, Radio/Chemotherapie und nur Stents, sodass in der aktuellen Studie alle Patienten bis auf die Operierten eine etwas bessere Prognose als in der Literatur haben.³⁴ Nach 2 Jahren wird der Überlebensvorteil der R0-Resezierten deutlich: Eine Überlebenswahrscheinlichkeit von 52% liegt deutlich über den fast gleichgestellten PDT- und R1-Patienten mit 31% bzw. 27%. Das Schlusslicht bildet wieder die Radio/Chemo- und die best supportive care-Gruppe mit 25% und 21%. Die 5-Jahres-Überlebensrate stellt die R0- und die R1-Resezierten fast gleich: 19% zu 18%. Die PDT-Patienten überleben immerhin noch zu 9%, verglichen mit keinem einzigen Überlebenden sowohl bei den Radio/Chemo- als auch bei den best supportive care-Therapierten. Aus der Literatur sind 5-Jahres-Überlebensraten von 20-40% für R0-Resezierte und ein Vorteil von R0 gegenüber R1 beschrieben, was in der vorliegenden Studie nicht belegt werden konnte. Zudem ist in der Studie von Witzigmann et al. nur ein 5-Jahres-Überleben in der Gruppe der R0-Resektionen vorgekommen.^{15,30,31,35-38} Hierzu muss man allerdings erwähnen, dass zum Zeitpunkt 5 Jahre nach Erstdiagnose insgesamt nur noch 6 Patienten in der Studie sind und somit eine Aussage über die Überlebenswahrscheinlichkeit aufgrund der sehr geringen Patientenzahl nicht möglich ist. Deshalb sollte auf die 1- und 2-Jahresüberlebensraten fokussiert werden. Insbesondere die 2-Jahres-Werte beschreiben einen klaren Überlebensvorteil für die R0-Patienten und stellen PDT und R1 annähernd gleich.

Eine Tendenz der besten Therapie ist anhand der Kaplan Meier Kurven zu sehen: R0-Resektion gefolgt von R1-Resektion oder PDT gefolgt von Radio/Chemotherapie oder best supportive care. Diese Unterschiede sind auch in der retrospektiven Studie teilweise signifikant: so gibt es einen signifikanten Unterschied ($p \leq 0,05$) zwischen PDT und best supportive care ($p=0,04$), R0 und best supportive care ($p < 0,01$), und sowohl R0 ($p=0,01$) als auch R1-Resektion ($p=0,05$) verglichen mit der Radio/Chemotherapie. Ein Trend ($p \leq 0,20$) besteht zwischen PDT und R0 ($p=0,12$), PDT und Radio/Chemotherapie ($p=0,15$), best supportive care und R1 ($p=0,15$). Die Überlebenszeiten zwischen best supportive care und Radio/Chemotherapie unterscheiden sich hingegen nicht ($p=0,42$). Ebenso wenig besteht ein Unterschied im Überleben nach PDT oder R1-Resektion ($p=0,92$). Auch die Studie von Matull

et al. kam zu dem Ergebnis, dass es keinen Unterschied zwischen PDT-Therapie und Operation mit R1-Resektion hinsichtlich des Überlebens gibt.³⁴ Unter Berücksichtigung der Chi Quadrat Werte fanden sich signifikante Unterschiede in folgenden Gruppen: R0 vs. best supportive care (Chi Quadrat 7,71), R0 vs. Radio/Chemo (Chi Quadrat 6,28), und best supportive care vs. PDT (Chi Quadrat 4,14). Ein Chi Quadrat Ergebnis von 3,81 bei R1 vs. Radio/Chemo liegt an der Grenze zur Signifikanz. Wenn man nun die Ergebnisse von p-Werten und Chi Quadrat Tests zusammenbringt, kristallisiert sich ein Unterschied im Überleben zwischen PDT und best supportive care, R0 und best supportive care und R0 und Radio/Chemotherapie heraus. Sehr wahrscheinlich ist auch ein Unterschied zwischen R1 und Radio/Chemotherapie. Der Vergleich der anderen Therapiegruppen kann nur eine nicht signifikante Tendenz zeigen.

Wie beschrieben ist das recht lange Überleben der mit best supportive care behandelten Patienten (Median 13 Monate) auffällig. Denkbar wäre, dass sich in dieser Gruppe vorzugsweise Patienten befinden, die keinen malignen Klatskintumor, sondern eine benigne Hepatikusgabelstenose hatten. Wie erwähnt, war die Diagnose in dieser Gruppe nur bei 47% der Patienten histologisch gesichert, und auch bei den mit PDT und Radio/Chemotherapie behandelten Patienten lag der Anteil der histologischen Sicherung nur bei 66% bzw. 56%. In einer Subanalyse schränkten wir die Berechnung der Überlebensraten deshalb auf die Patienten ein, bei denen die maligne Erkrankung objektivierbar entweder durch Histologie oder durch entweder bereits bei Erstdiagnose manifesten oder im Verlauf auftretenden Metastasen (Fernmetastasen, LK-Metastasen) oder Organinfiltration als gesichert angesehen werden kann. Wie oben erwähnt war dies bei BSC-, PDT-, Radio/Chemotherapie- und operierten Patienten in 81%, 81%, 88% bzw. 100% der Fall. Wie in Tabelle **34** dargestellt, bleiben die medianen Überlebenszeiten nahezu identisch mit Ausnahme der mit BSC behandelten Patienten. Schließt man in dieser Gruppe diejenigen aus, die auch im Verlauf keine Metastasen entwickelten, so liegt das mediane Überleben in dieser Gruppe bei 5 Monaten und somit absolut im Bereich bekannter historischer Daten. Von den vier ausgeschlossenen Patienten starben übrigens alle im Beobachtungszeitraum 7, 13, 17 bzw. 18 Monate nach Diagnosestellung: drei mit Bismuth IV, einer mit Bismuth IIIb. Alle waren entweder wegen Alter, Komorbidität oder Tumorausdehnung inoperabel. Es ist insofern nicht a priori gerechtfertigt zu unterstellen, dass Patienten mit Nachweis einer Raumforderung im Hilus, aber ohne histologische Sicherung und ohne Metastasen, keinen Klatskintumor haben. Insofern stellt dies

lediglich eine Subanalyse dar, die zeigt, dass selbst nach Eliminierung möglicher falsch positiver Diagnosen sich die Überlebensraten der übrigen Gruppen nicht ändern. Grundsätzlich wurde die Analyse deshalb nicht auf die positive Histologie oder den Nachweis von Metastasen eingeschränkt.

	OP		inoperabel		
	R0	R1	PDT	Radio/Chemotherapie	BSC
alle Patienten (klinische Diagnose)					
N	17	16	58	16	21
Median (95% CI)	30 (19;41)	14 (10;19)	17 (14;20)	8 (6;10)	13 (0,02;26)
gesichert durch Histologie und/oder Metastasen					
N	17	16	47	15	17
Median (95% CI)	30 (19;41)	14 (10;19)	16 (12;20)	8 (6;10)	5 (3;14)

Tabelle 34: Überleben in Abhängigkeit von objektivierbar gesicherter Diagnose

Der für die PDT verwendete Photosensitizer von Foscan® oder Photofrin® hatte keinen Einfluss auf das Überleben nach PDT ($p=0,99$). Zu beachten ist allerdings die verschiedene Fallanzahl in den Gruppen (13 Foscan® vs. 45 Photofrin® Patienten). Des Weiteren ist es nicht ausgeschlossen, dass die Foscan® Therapie langfristig (ab ca. 2 Jahren) der Photofrin® Behandlung überlegen sein kann, wenn man die 2-Jahres-Überlebensrate von 37% zu 31% betrachtet. Jedoch liegen zum einen noch keine längeren follow-up Daten vor, da die PDT mit Foscan® noch nicht so lange im Klinikum Großhadern angewendet wird und zum anderen wurden 4 der 13 Foscan® Behandelten zensiert, da sie zu Studienende noch lebten und somit die Überlebenszeit der Foscan®-Gruppe unterschätzt werden könnte.

Die Chemotherapie mit Gemcitabin und Cisplatin ist seit der Studie von Valle et al., zu einem Standard in der Behandlung des CCC geworden. Diese Studie, die 410 Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierten Cholangiokarzinom, Gallenblasenkarzinom oder Papillenkarzinom prospektiv untersuchte, zeigte einen Überlebensvorteil der Gemcitabin/Cisplatin Kombinationstherapie von 3,6 Monaten verglichen mit einer Gemcitabin

Monotherapie (11,7 vs. 8,1 Monate, Hazard Ratio 0,64 (0,52-0,80)).⁴² Allerdings ergab eine Subanalyse dieser Studie, dass die Subgruppe der 57 Patienten mit Klatskintumor nicht signifikant von der zusätzlichen Behandlung mit Cisplatin profitierten (Hazard Ratio 0,59 (0,32-1,09)). Das mediane Überleben der mit Chemotherapie behandelten Patienten in der vorliegenden Studie (8 Monate) ist vergleichbar mit dem medianen Überleben der mit Gemcitabin behandelten Patienten in der Studie von Valle et al. Allerdings machten Valle et al. keine Angaben zum Überleben speziell der Klatskin-Patienten, die auch nur etwa 20% der untersuchten Population ausmachten. Verglichen mit den anderen Therapiemodalitäten hatten in unserer Studie mit alleiniger Chemotherapie behandelte Patienten jedoch die geringste Überlebensrate, nicht signifikant verschieden von den mit best supportive care behandelten Patienten. Nun hat speziell die Platin-basierte Chemotherapie vor allem mit der Studie von Valle et al. und somit erst nach 2010 Einzug gehalten in die bis dahin wenig erfolgreiche Chemotherapie des Cholangiokarzinoms. Unsere Studie umfasste alle Klatskin-Patienten von 2001 bis 2012, somit wurden viele der mit Chemotherapie behandelten Patienten nicht mit Cisplatin oder Oxaliplatin behandelt. Wir verglichen das Überleben unter Gemcitabin-Monotherapie (n=5) mit dem unter Gemcitabin/Oxaliplatin (n=4). Der p-Wert von 0,91 spricht zwar gegen einen relevanten Unterschied. Jedoch sind die 1- bzw. 2-Jahresüberlebensraten interessant und sprechen doch für einen Unterschied: 1-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit 25% bei Gemcitabin/Oxaliplatin vs. 0% bei Gemcitabin-Monotherapie.

Im Gegensatz zur Chemotherapie bringt die alleinige PDT einen signifikanten Überlebensvorteil. Von besonderem Interesse ist deshalb die Kombination von mit PDT und Chemotherapie behandelten Patienten, zumal es hinsichtlich einer derartigen multimodalen Therapie bislang keine Daten gibt. Insofern untersuchten wir unser Kollektiv gezielt nach Effekten einer Kombination von PDT und Chemotherapie, und bei letzterer vor allem der Platin-basierten Chemotherapie. Der Vergleich von PDT und PDT+Chemo ergab keinen signifikanten Unterschied (p=0,62). Jedoch ist ein Trend zu erkennen: Der Median liegt bei 15 Monate für nur PDT vs. 18 Monate für PDT+Chemotherapie, die 1-Jahres-Überlebensrate bei 63% für nur PDT im Vergleich zu 75% für PDT mit Chemotherapie und die 2-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit bei 28% vs. 33% (PDT ohne vs. mit Chemotherapie). Vergleicht man nun die Subgruppe derer, die zusätzlich zur PDT eine Platin-basierte Chemotherapie erhielten, mit der, die zusätzlich zur PDT eine Chemotherapie ohne Platin (v.a. Gemci-

tabin) erhielten, so zeigt sich ein signifikant längeres Überleben derer, die mit PDT und Platin-basierter Chemotherapie behandelt worden waren ($p=0,03$). Das mediane Überleben zeigt einen enormen Unterschied von 16 Monate (PDT ohne Platin) versus 26 Monate (PDT mit Platin). Ebenso zeigen die kalkulierten Überlebenswahrscheinlichkeiten große Unterschiede: 1-Jahres-ÜR bei PDT in Verbindung mit Chemotherapie ohne Platin 64% vs. 86% bei PDT+Chemotherapie inklusive Platin, 2-Jahres-ÜR 9% im Vergleich zu 57%. Eine zusätzlich zur PDT erfolgte Platin-basierte Chemotherapie erbrachte bei dieser retrospektiven Analyse also einen erheblichen und signifikanten Überlebensvorteil für die Patienten. Untersucht man umgekehrt, ob eine PDT zusätzlich zu einer Platin-basierten Chemotherapie einen Überlebensvorteil bringt, so war zwar der direkte Vergleich nicht signifikant ($p=0,43$). Jedoch zeigt sich bei der Betrachtung der Kaplan Meier Kurven von PDT inklusive Platin-Chemotherapie und Platin-Chemotherapie alleine, dass der Graph der Platin-mit-PDT-Patienten konstant rechts der Platin-ohne-PDT-Personen verläuft. Der Median und die Überlebenswahrscheinlichkeiten sprechen für einen erheblichen Überlebensvorteil der PDT mit Platintherapie im Vergleich zu Platintherapie ohne PDT: das mediane Überleben liegt bei 26 Monaten für Platintherapie und PDT und bei nur 3 Monaten für Platintherapie alleine, die 1-Jahres-Überlebensrate (2-Jahres-ÜR) ist 86% (57%) für die PDT-Patienten mit Platin vs. 25% (25%) für die Platintherapierten ohne PDT. Die fehlende Signifikanz liegt hier sicher an der geringen Fallzahl vor allem der mit Platin-basierter Chemotherapie allein behandelten Patienten. Diese retrospektiven Daten sprechen aber eindeutig für eine längere Überlebenswahrscheinlichkeit, wenn man die PDT mit einer Platin-basierten Chemotherapie kombiniert. Die alleinige Chemotherapie - ob mit oder ohne Platin - hatte hingegen den schlechtesten Outcome. Dies sollte in künftigen prospektiven Studien gezielt untersucht werden.

Zur Frage, ob eine im Verlauf wiederholte PDT günstig ist für das Überleben, zeigte sich ein Trend: Es gab 49 Patienten, die nur eine PDT bekamen und 9, die eine zweimalige PDT erhielten. Der Vergleich der Überlebenszeitkurven dieser Gruppen ergibt einen p -Wert von 0,10, was einen Unterschied vermuten lässt. Auch der Median von 28 zu 16 Monaten, die 1-Jahres-ÜR von 89% zu 63% und die 2-Jahres-ÜR von 78% zu 23% unterstützt die Hypothese. Jedoch haben die Patienten nicht einheitlich nach einem bestimmten Zeitraum die zweite PDT bekommen, sodass eine Aussage, auch hinsichtlich der geringen Anzahl, nur schwer möglich ist.

Klinisch bedeutsam ist weiterhin die Frage nach einer adjuvanten Therapie operierter Patienten. In der vorliegenden retrospektiven Analyse hatte eine adjuvante Therapie (Chemotherapie oder Radiochemotherapy) keinerlei Effekt auf das Überleben der operierten Patienten: $p=0,99$ für R0 vs. R0+adjuvante Therapie, $p=0,95$ für R1 vs. R1+adjuvante Therapie. Sicher ist dieses Ergebnis eingeschränkt durch geringe Fallzahlen und die schlecht definierte heterogene adjuvante Therapie. Andererseits ergab sich nicht einmal ein Trend zu einem Nutzen einer adjuvanten Therapie, so dass unabhängig von Studien diese durchaus nebenwirkungsreichen Therapien bei operierten Patienten mit großer Zurückhaltung eingesetzt werden sollten.

Unabhängig von therapeutischen Modalitäten untersuchten wir die Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit von der Lokalisation (Bismuth-Stadium) des Tumors und seiner organüberschreitenden Ausbreitung (Fernmetastasierung): Die Überlebenswahrscheinlichkeiten abhängig von den Bismuth-Corlette-Stadien zeigen, dass Patienten mit Bismuth I ein besseres Überleben haben als Bismuth II, III und IV, deren Überlebensgraphen annähernd gleich verlaufen. Dies unterstützt der p -Wert von 0,08, der Bismuth I mit Bismuth II-IV vergleicht. Ein Unterschied zwischen Bismuth I und II ist vorhanden ($p=0,04$). Wahrscheinlich ist eine Differenz bei I vs. III ($p=0,15$), I vs. IV ($p=0,12$) und II vs. IV ($p=0,20$). Die Verteilung der Überlebensdaten bei einem Vergleich von Bismuth II und III bzw. III und IV beruht zu 49% bzw. 90% auf Zufällen. Die 1-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit zeigt deutliche Unterschiede: 85% für Bismuth I, 38% für Bismuth II, 52% für Bismuth III und 61% für Bismuth IV. Nach 2 Jahren sind die Unterschiede bereits geringer: 42% für Bismuth I, 25% für Bismuth II, 28% für Bismuth III und 32% für Bismuth IV. Abschließend lässt sich also sagen, dass die Beschränkung des Tumors auf den Ductus choledochus ohne Einbeziehung der Hepatikusgabel hinsichtlich des Überleben günstiger ist. Dehnt sich der Tumor jedoch auf die Hepatikusgabel aus, so ist es hinsichtlich des Überleben zumindest bei inoperablen Patienten unerheblich, ob er auf die Gabel beschränkt ist oder sich auf die Segmente der rechten und/oder linken Leber ausdehnt. Da die lokale Tumorausbreitung jedoch ein entscheidendes Kriterium für die Operabilität ist, die R0-Resektion wiederum die einzige kurative Therapie darstellt, ist zu erwarten, dass das Bismuth-Stadium bei operablen Patienten sehr wohl ein prognostisch wichtiges Kriterium sein sollte. Diese Frage kann die vorliegende Studie jedoch nicht beantworten.

Neben der Bismuth-spezifischen Überlebenszeit wurde auch noch die Überlebensrate abhängig von Metastasen bei Erstdiagnose betrachtet. Es wurde unterschieden in: keine Metastasen, nur Lymphknotenaussaat, Lebermetastasen, Leber- und Lymphknotenabsiedlungen und bereits Fernmetastasen bei Erstdiagnose. Das Überleben ohne Metastasen war signifikant besser als mit Metastasen ($p<0,01$). Interessanterweise scheinen die kombinierten Lymphknoten- und Leberaussaaten eine leicht schlechtere Prognose zu haben: Fern vs. NII&Hep $p=0,21$ und NII vs. NII&Hep $p=0,18$. Aufgrund der kleinen Gruppengröße von $N=8$ ist dieses Ergebnis jedoch kritisch zu hinterfragen. Patienten ohne Metastasen überlebten im Median am längsten mit 24 Monaten, danach die mit Lymphknotenmetastasen mit 11 Monaten, gefolgt von Patienten mit Leberfiliae mit 9 Monaten, dann Patienten mit Fernmetastasen (8 Monate) und das Schlusslicht bilden die Patienten, die bereits Leber- und Lymphknotenaussaat haben (3 Monate). Auch hinsichtlich der 1- und 2-Jahresüberlebensraten haben Patienten ohne Metastasen einen klaren Überlebensvorteil: 75% ohne Metastasen leben nach 1 Jahr im Vergleich zu 38-48% mit Metastasen, 51% sind es noch nach 2 Jahren vs. 0-15% mit Metastasen. Abschließend lässt sich sagen, dass Metastasenfreiheit bei Erstdiagnose einen klaren Überlebensvorteil bringt. Wenn Absiedlungen bereits vorhanden sind, spielen die Lymphknoten- und Metastasenstadien eine eher geringe Rolle im Bezug auf das Überleben.

Die meisten Patienten (86%) hatten Karzinome mit Grading G2 oder G3. Das histologische Grading hatte keinen Einfluss auf das Überleben der Patienten.

17,4% aller Patienten mit Klatskintumoren hatten einen Diabetes Mellitus, und unter den Patienten mit best supportive care, die mit einem Durchschnittsalter von 76 Jahren auch die älteste Gruppe waren, hatten 43% einen Diabetes Mellitus. Der Diabetes Mellitus ist für verschiedene Karzinome ein Risikofaktor. Anhand vorliegender Daten lässt sich natürlich keine Aussage treffen, ob die Prävalenz eines Klatskintumor bei Diabetikern höher ist als bei Nicht-Diabetikern. Wie eingangs festgestellt, lag die Prävalenz des Diabetes Mellitus in unserem Kollektiv jedenfalls höher als in der Allgemeinbevölkerung. Aber wir untersuchten, ob Diabetes Mellitus als Begleiterkrankung einen Einfluss auf das Überleben hatte. Das media-ne Überleben von Diabetes-Mellitus-Patienten liegt bei 13 Monaten und das der Personen ohne Diabetes Mellitus bei 16 Monaten, wobei der Unterschied nicht signifikant war ($p=0,40$). Auch die 1- und 2-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeiten (61% bzw. 59% für 1 Jahr und 35% bzw. 31% für 2 Jahre) sprechen gegen einen großen Unterschied.

Die wichtigsten Ergebnisse zum Überleben bei Klatskintumor lassen sich wie folgt zusammenfassen: R0-Patienten haben die beste Überlebenswahrscheinlichkeit, gefolgt von R1-operierten Patienten und inoperablen Patienten, die eine PDT erhielten. Die schlechteste Überlebensrate haben Patienten, die einer alleinigen Radio/Chemotherapie unterzogen oder mit best supportive care behandelt wurden. PDT-Patienten scheinen von einer zusätzlichen Platin-basierten Chemotherapie zu profitieren. Einen klaren Überlebensvorteil bietet das Bismuth I-Stadium und Metastasenfreiheit bei Erstdiagnose.

2. Schwächen dieser Arbeit

Da dies eine retrospektive Analyse von Patientendaten ist, ist die Gruppenzuordnung nicht immer eindeutig und nicht verblindet. Auch eine lückenlose Beobachtung ist oft schwierig gewesen. Auch wenn vorliegender Untersuchung eine der weltweit größten Kollektive zu grunde liegt, bleibt das Problem, dass es insgesamt wenig Studienteilnehmer sind mit einer heterogenen Verteilung der Therapien, sodass Vergleiche insbesondere von einer Gruppe mit vielen und einer mit wenigen Personen kritisch betrachtet werden müssen. Somit kann diese Studie zum einen dazu dienen, retrospektive Daten von Großhadern mit denen anderer großer Zentren zu vergleichen, zum anderen, eine Grundlage für prospektive therapeutische Studien zu bilden.

3. Zukunftsperspektiven

Die vorliegende Arbeit zeigt eindeutig, dass die therapeutischen Modalitäten beim nicht-resektablen Klatskintumor sehr heterogen und nicht standardisiert sind. Vorliegende Daten sprechen gegen die Relevanz einer alleinigen Chemotherapie, hingegen aber für die Kombination von PDT mit Chemotherapie. Die Empfehlung für die Zukunft wäre eine prospektive und randomisierte Langzeitstudie. Bei dieser sollte vor allem auf Gruppengleichheit hinsichtlich Gruppengröße, Alter, Bismuth-Stadien und Metastasierung bei Erstdiagnose geachtet werden, um die verschiedenen Therapieoptionen besser untereinander vergleichen und dann auch Therapieempfehlungen aussprechen zu können. Vorteile einer prospektiven Studie sind außerdem besseres follow-up durch Wiedereinbestellung der Patienten mit Erfassung von Nebenwirkungsraten und von Lebensqualität.

Des Weiteren sollte ein Augenmerk auf die prätherapeutische Diagnostik geworfen werden. Es wäre insbesondere wichtig einschätzen zu können, ob eine Operation mit R0 oder R1 durchgeführt werden kann. Bei Patienten, bei denen vor der Operation klar ist, dass ein R0-Stadium nicht erreicht werden kann, sollte man unter Berücksichtigung der postoperativen Morbidität über eine PDT anstelle der OP nachdenken, da diese eben keine Operationsrisiken mit sich bringt und in dieser Arbeit wie auch in Studien zuvor kein Unterschied hinsichtlich der Überlebensdauer erkennbar ist.

VI. Zusammenfassung

Diese retrospektive Arbeit untersucht den Effekt verschiedener therapeutischer Interventionen bei Patienten mit Klatskintumoren auf die Überlebenswahrscheinlichkeit. Klatskinkarzinome sind Cholangiokarzinome, die die Gallengangsgabel einbeziehen und insofern immer eine Cholestase verursachen. Diese Neoplasien gehören zu den seltenen gastrointestinalen Tumoren: sie sind lange symptomfrei, bildgebend oft schlecht darstellbar und die histologische Sicherung ist oft schwierig. Dies führt dazu, dass die Diagnose oft erst in einem fortgeschrittenem Stadium gestellt werden kann. Auch Metastasen bei Erstdiagnose sind nicht selten. Die Prognose ist infaust: Ohne Therapie oder Stentwechsel beträgt das mediane Überleben nur etwa 3 Monate. Aufgrund der niedrigen Fallzahlen gibt es nur sehr wenige, meist retrospektive Studien zum Outcome einer Therapie und entsprechend bisher keine standardisierte Therapieempfehlung. Prinzipiell gibt es folgende Behandlungsoptionen: Drainage (Stentwechsel), Chemotherapie, Bestrahlung, Photodynamische Therapie (PDT) oder Operation. Die operative Resektion ist bisher die einzige kurative Therapie. Ziel dieser Studie in einem tertiären Zentrum ist ein Vergleich dieser therapeutischen Modalitäten hinsichtlich Überleben, um auf dieser Basis Strategien für prospektiv zu evaluierende Therapien zu entwickeln und den Patienten eine optimale Therapie bezogen auf die Überlebenswahrscheinlichkeit und das Krankheitsstadium anbieten zu können.

Untersucht wurden alle Patienten, die seit 2001 in der Medizinischen Klinik II mit der Diagnose einer malignen Gallenwegserkrankung codiert oder in der Chirurgie wegen Klatskintumor operiert wurden. Diese Suche ergab 329 Patienten. Aus diesem Kollektiv gingen 132 Probanden mit einem Klatskintumor in diese Studie ein. Der Endpunkt des Beobachtungszeitraumes war Dezember 2012. Zur Diagnosesicherung wurde in dieser Studie Wert darauf gelegt, dass mindestens zwei der folgenden Untersuchungen positiv hinsichtlich eines malignen Karzinoms waren: ERCP/MRCP, MRT/CT und Histologie. Von 132 Studienteilnehmern erhielten 58 eine PDT, 37 unterzogen sich einer Operation, 16 bekamen eine Radio/Chemotherapie und 21 hatten neben Stentwechsel keine weitere Therapie (best supportive care).

Von den 132 Studienteilnehmern konnte eine Histologie in 71,2% gesichert werden, vergleichbar zu anderen Studien.^{29,30} Bei Diagnosestellung befand sich die Hälfte der Patienten bereits im Bismuth IV-Stadium. Vergleichbar mit der Literatur hatte die Hälfte (47,7%) Meta-

stasen bei Erstdiagnose, davon die meisten Lymphknotenmetastasen (22%), gefolgt von Lebermetastasen (15,9%) und Fernmetastasen (9,9%).^{5,13,31,32} Die Prävalenz von Patienten mit primär sklerosierender Cholangitis (3,03%) , chronisch entzündlicher Darmkrankheit (6,1%) und Diabetes Mellitus (17,4%) war höher als in der Allgemeinbevölkerung. Die Überlebenswahrscheinlichkeit aller Patienten betrug im Median 16 Monate. Dies liegt deutlich über internationalen Referenzdaten (9 Monate bei Matull et al.).³⁴ Das mediane Überleben in der best supportive care-Gruppe war mit 13 Monaten wesentlich länger als vergleichbare Daten der Literatur (3 bzw. 6 Monate).^{3,26,34,41} Auch die mit PDT therapierten Patienten hatten verglichen mit anderen Studienergebnissen ein etwas besseres medianes Überleben: 17 Monate versus 12 bzw. 14 Monaten.^{34,47} Die Ergebnisse der R0-Resektionen sind mit publizierten Ergebnissen vergleichbar: 30 Monate medianes Überleben versus 19-33 Monate.^{15,30,31,34-38} Das schlechteste mediane Überleben zeigten die mit Radio/Chemotherapie behandelten Patienten, wobei die hier gemessenen 8 Monate gut übereinstimmen sowohl mit retrospektiven als auch mit prospektiven Studien zum Effekt der Chemotherapie.³⁴

Die 1-Jahres-Überlebensrate ist für R0, R1 und PDT ähnlich: 74%, 67% bzw. 62%, gefolgt von der best supportive care-Gruppe mit 52% und der Gruppe der Radio/Chemotherapie Patienten mit 25%. Dies ist vergleichbar mit publizierten Daten: 69%, 51%, 37% und 20% für OP, PDT, Radio/Chemo und nur Stents.³⁴ Insbesondere die 2-Jahres-Werte beschreiben einen klaren Überlebensvorteil für die R0-Patienten bei einem ähnlichen Effekt von PDT und R1: R0 52%, PDT 31%, R1 27%, Radio/Chemotherapie 25%, best supportive care 21%. Auch frühere retrospektive Studien kamen zu dem Ergebnis, dass es hinsichtlich des Überlebens keinen Unterschied zwischen PDT-Therapie und Operation mit R1-Resektion gibt.³⁴ Es gibt einen signifikanten Unterschied ($p<0,05$) zwischen PDT und best supportive care, R0 und best supportive care sowie Radio/Chemotherapie vs. R0 und vs. R1. Eine Tendenz ($p\leq0,20$) lässt sich vermuten bei dem Vergleich von PDT und R0-Resektion, PDT vs. Radio/Chemotherapie und best supportive care vs. R1. R0-Patienten haben also die beste Überlebenswahrscheinlichkeit, gefolgt von R1-Resektion und PDT, und die schlechteste Überlebensrate haben Radio/Chemotherapie- und best supportive care-Patienten. Ein Nutzen einer zusätzlichen Chemotherapie nach PDT ist nach vorliegenden Daten wahrscheinlich. PDT-Patienten mit einer Chemotherapie profitierten eindeutig ($p<0,05$) von einer zusätzlichen Platintherapie. Das Bismuth I-Stadium und keine Metastasen bei Erstdiagnose sind erwartungsgemäß mit einem Überlebensvorteil assoziiert.

Diese retrospektive Studie zeigt, dass das therapeutische Regime bei Patienten mit nicht-resektablem Klatskintumor sehr heterogen gehandhabt wird. Wegen der zu geringen Patientenzahl in den Subgruppen kann keine definitive Therapieempfehlung ausgesprochen werden. Die alleinige Chemotherapie war der PDT deutlich unterlegen. Die Daten weisen aber darauf hin, dass Patienten mit einem nicht-resektablen Klatskinkarzinom von einer Kombination von PDT und Platin-basierter Chemotherapie profitieren. Um dies zu erhärten wäre eine prospektive verblindete Multicenter-Studie sinnvoll.

VII. Literaturverzeichnis

1. Arastéh K, Baenkler H-W, Bieber C. Innere Medizin. 2. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2009:639–642.
2. Vauthey JN, Blumgart LH. Recent advances in the management of cholangiocarcinomas. *Semin. Liver Dis.* 1994;14:109–14.
3. Tomizawa Y, Tian J. Photodynamic therapy for unresectable cholangiocarcinoma. *Dig. Dis. Sci.* 2011;57:274–83.
4. Patel T. Cholangiocarcinoma. *Nat. Clin. Pract. Gastroenterol. Hepatol.* 2006;3:33–42.
5. Aljiffry M. Advances in diagnosis, treatment and palliation of cholangiocarcinoma: 1990-2009. *World J. Gastroenterol.* 2009;15:4240.
6. West J, Wood H, Logan RF a, et al. Trends in the incidence of primary liver and biliary tract cancers in England and Wales 1971-2001. *Br. J. Cancer* 2006;94:1751–8.
7. Patel T. Increasing incidence and mortality of primary intrahepatic cholangiocarcinoma in the United States. *Hepatology* 2001;33:1353–7.
8. Patel T. Worldwide trends in mortality from biliary tract malignancies. *BMC Cancer* 2002;2:10.
9. Robert-Koch-Institut. Krebs in Deutschland 2007/2008. Berlin; 2012:44–47.
10. Bismuth H, Nakache R, Diamond T. Management strategies in resection for hilar cholangiocarcinoma. *Ann. Surg.* 1992;215:31–8.
11. Bismuth H, Corlette MB. Intrahepatic cholangioenteric anastomosis in carcinoma of the hilus of the liver. *Surg. Gynecol. Obstet.* 1975;140:170–8.
12. Edge, S., Byrd, D.R., Compton, C.C., Fritz, A.G., Greene, F.L., Trott A. AJCC Cancer Staging Manual. 7th editio. New York: Springer; 2010:219–225.
13. Abou-Rebyeh H. Endoskopische Diagnostik und Therapie bei perihilären Cholangiokarzinomen (Klatskintumore). Berlin; 2005.
14. Böcker W, Denk H, Heitz PU, et al. Pathologie. 4th ed. Urban & Fischer Verlag / Elsevier Verlag; 2008:203–204, 212, 826–827, 1019–1035.
15. Henson DE, Albores-Saavedra J, Corle D. Carcinoma of the extrahepatic bile ducts. Histologic types, stage of disease, grade, and survival rates. *Cancer* 1992;70:1498–501.

16. Aca KC. INACTIVATION OF THE INK4A / ARF LOCUS AND P53 IN SPORADIC EXTRAHEPATIC BILE DUCT CANCERS AND BILE TRACT CANCER CELL LINES. 2002;488:481–488.
17. Chapman RW. Risk factors for biliary tract carcinogenesis. *Ann. Oncol.* 1999;10 Suppl 4:308–11.
18. Kubo S, Kinoshita H, Hirohashi K, et al. Hepatolithiasis associated with cholangiocarcinoma. *World J. Surg.* 19:637–41.
19. Watanapa P. Cholangiocarcinoma in patients with opisthorchiasis. *Br. J. Surg.* 1996;83:1062–64.
20. Bergquist A, Ekbom A, Olsson R, et al. Hepatic and extrahepatic malignancies in primary sclerosing cholangitis. *J. Hepatol.* 2002;36:321–7.
21. Lowenfels AB, Norman J. Isoniazid and bile duct cancer. *JAMA* 1978;240:434–5.
22. Szendrői M, Németh L, Vajta G. Asbestos bodies in a bile duct cancer after occupational exposure. *Environ. Res.* 1983;30:270–80.
23. Yen S, Hsieh CC, MacMahon B. Extrahepatic bile duct cancer and smoking, beverage consumption, past medical history, and oral-contraceptive use. *Cancer* 1987;59:2112–6.
24. Sahani D, Prasad SR, Tannabe KK, et al. Thorotrast-induced cholangiocarcinoma: case report. *Abdom. Imaging* 2003;28:72–4.
25. Berr F, Wiedmann M, Tannapfel A, et al. Photodynamic therapy for advanced bile duct cancer: evidence for improved palliation and extended survival. *Hepatology* 2000;31:291–8.
26. Ortner MEJ, Caca K, Berr F, et al. Successful photodynamic therapy for nonresectable cholangiocarcinoma: a randomized prospective study. *Gastroenterology* 2003;125:1355–63.
27. Meining A, Chen YK, Pleskow D, et al. Direct visualization of indeterminate pancreaticobiliary strictures with probe-based confocal laser endomicroscopy: a multicenter experience. *Gastrointest. Endosc.* 2011;74:961–8.
28. Kluge R, Schmidt F, Caca K, et al. Positron emission tomography with [(18)F]fluoro-2-deoxy-D-glucose for diagnosis and staging of bile duct cancer. *Hepatology* 2001;33:1029–35.
29. Kolligs FT, Zech CJ, Schönberg SO, et al. [Interdisciplinary diagnosis of and therapy for cholangiocarcinoma]. *Z. Gastroenterol.* 2008;46:58–68.
30. Witzigmann H, Wiedmann M, Wittekind C, et al. Therapeutical concepts and results for Klatskin tumors. *Dtsch. Arztebl. Int.* 2008;105:156–61.

31. Witzigmann H, Berr F, Ringel U, et al. Surgical and palliative management and outcome in 184 patients with hilar cholangiocarcinoma: palliative photodynamic therapy plus stenting is comparable to r1/r2 resection. *Ann. Surg.* 2006;244:230–9.
32. Jarnagin WR, Fong Y, DeMatteo RP, et al. Staging, resectability, and outcome in 225 patients with hilar cholangiocarcinoma. *Ann. Surg.* 2001;234:507–17; discussion 517–9.
33. Harder J, Blum HE. [Cholangiocarcinoma]. *Praxis (Bern. 1994)*. 2002;91:1352–6.
34. Matull W-R, Dhar DK, Ayaru L, et al. R0 but not R1/R2 resection is associated with better survival than palliative photodynamic therapy in biliary tract cancer. *Liver Int.* 2011;31:99–107. Available at: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2997861&tool=pmcentrez&rendertype=abstract> [Accessed December 20, 2013].
35. Groen PC de, Gores GJ, LaRusso NF, et al. Biliary tract cancers. *N. Engl. J. Med.* 1999;341:1368–78.
36. Seyama Y, Kubota K, Sano K, et al. Long-term outcome of extended hemihepatectomy for hilar bile duct cancer with no mortality and high survival rate. *Ann. Surg.* 2003;238:73–83.
37. Kawasaki S, Imamura H, Kobayashi A, et al. Results of surgical resection for patients with hilar bile duct cancer: application of extended hepatectomy after biliary drainage and hemihepatic portal vein embolization. *Ann. Surg.* 2003;238:84–92.
38. Launois B, Terblanche J, Lakehal M, et al. Proximal bile duct cancer: high resectability rate and 5-year survival. *Ann. Surg.* 1999;230:266–75.
39. Rea DJ, Heimbach JK, Rosen CB, et al. Liver Transplantation with Neoadjuvant Chemoradiation is More Effective than Resection for Hilar Cholangiocarcinoma. *Trans. ... Meet. Am. Surg. Assoc.* 2005;123:146–156.
40. Robles R, Figueras J, Turrión VS, et al. Spanish experience in liver transplantation for hilar and peripheral cholangiocarcinoma. *Ann. Surg.* 2004;239:265–71.
41. Chang WH, Kortan P, Haber GB. Outcome in patients with bifurcation tumors who undergo unilateral versus bilateral hepatic duct drainage. *Gastrointest. Endosc.* 1998;47:354–62.
42. Valle J, Wasan H, Palmer DH, et al. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. *N. Engl. J. Med.* 2010;362:1273–81.

43. Furuse J, Okusaka T, Bridgewater J, et al. Lessons from the comparison of two randomized clinical trials using gemcitabine and cisplatin for advanced biliary tract cancer. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2011;80:31–9.
44. Okusaka T, Nakachi K, Fukutomi A, et al. Gemcitabine alone or in combination with cisplatin in patients with biliary tract cancer: a comparative multicentre study in Japan. *Br. J. Cancer* 2010;103:469–74.
45. Fukutomi A, Furuse J, Okusaka T, et al. Effect of biliary drainage on chemotherapy in patients with biliary tract cancer: an exploratory analysis of the BT22 study. *HPB (Oxford)*. 2012;14:221–7.
46. Laurent A, Tayar C, Cherqui D. Cholangiocarcinoma: preoperative biliary drainage (Con). *HPB* 2008;10:126–129.
47. Berr F. Photodynamic therapy for cholangiocarcinoma. *Semin. Liver Dis.* 2004;24:177–87.
48. Wiedmann M, Berr F, Schiefke I, et al. Photodynamic therapy in patients with non-resectable hilar cholangiocarcinoma: 5-year follow-up of a prospective phase II study. *Gastrointest. Endosc.* 2004;60:68–75.
49. Zoepf T, Jakobs R, Arnold JC, et al. Palliation of nonresectable bile duct cancer: improved survival after photodynamic therapy. *Am. J. Gastroenterol.* 2005;100:2426–30.
50. Cheon YK, Lee TY, Lee SM, et al. Longterm outcome of photodynamic therapy compared with biliary stenting alone in patients with advanced hilar cholangiocarcinoma. *HPB (Oxford)*. 2012;14:185–93.
51. Knüppel M, Kubicka S, Vogel A, et al. Combination of conservative and interventional therapy strategies for intra- and extrahepatic cholangiocellular carcinoma: a retrospective survival analysis. *Gastroenterol. Res. Pract.* 2012;2012:190708.
52. Ortner M-A. Photodynamic therapy for cholangiocarcinoma: overview and new developments. *Curr. Opin. Gastroenterol.* 2009;25:472–6.
53. Agostinis P, Berg K, Cengel KA, et al. Photodynamic therapy of cancer: an update. *CA. Cancer J. Clin.* 61:250–81.
54. Huang Z, Xu H, Meyers AD. Photodynamic therapy for treatment of solid tumors – potential and technical challenges. *Technol Cancer Res Treat* 2008;7:309–320.
55. Cheon YK, Cho YD, Moon JH, et al. Diagnostic utility of interleukin-6 (IL-6) for primary bile duct cancer and changes in serum IL-6 levels following photodynamic therapy. *Am. J. Gastroenterol.* 2007;102:2164–70.

56. Ortner MA, Liebetruth J, Schreiber S, et al. Photodynamic therapy of nonresectable cholangiocarcinoma. *Gastroenterology* 1998;114:536–42.
57. Wiedmann M, Caca K, Berr F, et al. Neoadjuvant photodynamic therapy as a new approach to treating hilar cholangiocarcinoma: a phase II pilot study. *Cancer* 2003;97:2783–90.
58. Kriebühler G, Pongratz T, Betz CS, et al. Photodynamic therapy for cholangiocarcinoma using low dose mTHPC (Foscan®). *Photodiagnosis Photodyn. Ther.* 2013;10:220–8. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23993847> [Accessed January 25, 2015].
59. statistisches Bundesamt. Mikrozensus 2009- Fragen zur Gesundheit. 2011:1–15.
60. DiabetesDE. Diabetes 2012. 2012.
61. Lehnert H, Werdan K. Innere Medizin-essentials. 4. Auflage. Stuttgart: Thieme Verlag; 2006:193.
62. Schulze MB, Rathmann W, Giani G, et al. Diabetesprävalenz: Verlässliche Schätzungen stehen noch aus. *Dtsch. Arztebl. Int.* 36:1694–1696.
63. Gerok W, Huber C, Meinertz T, et al. Die Innere Medizin: Referenzwerk für den Facharzt. 11. Auflag. Stuttgart: Schattauer Verkag; 2007:641–643.

VIII. Abkürzungsverzeichnis

5-FU	5-Fluoruracil
Abb.	Abbildung
BMI	Body-Mass-Index
bzgl.	bezüglich
bzw.	beziehungsweise
Ca	Karzinom
ca.	circa
CA 19-9	Carbohydrate-Antigen 19-9
CCC	cholangiocelluläres Karzinom
CEA	carcinoembryonales Antigen
CED	chronisch entzündliche Darmerkrankungen
CI	Konfidenzintervall
CT	Computertomographie
DM	Diabetes Mellitus
ED	Erstdiagnose
ERCP	endoskopisch retrograde Cholangiopankreatikographie
et al.	und weitere
EU	europäische Union
hep	hepatisch
ICD	Internationale Klassifikation der Krankheiten
KVF	kumulative Verteilungsfunktion
ggf.	gegebenenfalls
m	männlich
MRCP	Magnetresonanz-Cholangiopankreatikographie
MRT	Magnetresonanztherapie
N	Anzahl
NII	Lymphknoten
p	p-Wert
pCLE	probe-based confocale laser endomicroscopy
PDT	Photodynamische Therapie

PET-CT	Positronen-Emissions-Tomographie
PSC	primär sklerosierende Cholangitis
RKI	Robert Koch Institut
Q	Quartile (25%/75%)
s.	siehe
SD	Standardabweichung
ÜR	Überlebensrate
v.a.	vor allem
vgl.	vergleiche
vs.	versus
w	weiblich
WDF	Wahrscheinlichkeitsdichtefunktion

IX. Danksagung

Zunächst möchte ich mich bei meiner Familie, insbesondere meinen Eltern, bedanken, ohne die ein so sorgenfreies Medizinstudium nicht möglich gewesen wäre. Meine Familie ist mir eine große Stütze, auf die ich mich verlassen kann.

Die Unterstützung von Dr. Yüce zu Beginn der Dissertation war hilfreich. Ein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Prof. Dr. Schirra. Nachdem mein zugewiesener Betreuer noch in der Phase der Datenauswertung nicht mehr zur Verfügung stand, hat er sich, trotz zahlreicher klinischen Aufgaben, die Zeit genommen, um mit mir das weitere Procedere und meine Ergebnisse durchzusprechen, wofür ich ihm sehr verbunden bin. Ohne sein Engagement wäre die Fertigstellung der Dissertation nicht voran geschritten. Für die Möglichkeit, die chirurgischen Fälle mit in diese Arbeit einzubauen zu können, danke ich Prof. Dr. Thasler recht herzlich.

Zuletzt möchte ich meinem Ehemann für seine Unterstützung danken. Er war mir während der gesamten Zeit eine sehr große Hilfe. Insbesondere hat er mich immer wieder ermutigt weiter zu arbeiten, wenn es zwischenzeitlich etwas mühsam war.