

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik III
der Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Michael von Bergwelt

**Prognostische Faktoren
bei Patienten mit Gallengangskarzinomen – eine
retrospektive Analyse aus einem universitären Zentrum**

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

vorgelegt von
Anna Preinfalk
aus
Hutthurm
2018

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. med. Stefan Böck
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. Andreas Eigler
Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter:	Dr. med. Benedikt Westphalen
Dekan:	Prof. Dr. med. dent. Reinhard HICKEL
Tag der mündlichen Prüfung:	15.11.2018

Eidesstattliche Versicherung

Preinfalk, Anna

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,

dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

Prognostische Faktoren bei Patienten mit Gallengangskarzinomen - eine retrospektive Analyse aus einem universitären Zentrum

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.

Landshut, 16.11.2018

Ort, Datum

Anna Preinfalk

Unterschrift Doktorandin/Doktorand

1. Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	1
1.1	Das Gallengangskarzinom	1
1.1.1	Ursprung des cholangiozellulären Karzinoms	1
1.1.2	Epidemiologie und Risikofaktoren des cholangiozellulären Karzinoms.....	2
1.1.3	Diagnose des cholangiozellulären Karzinoms	3
1.1.3.1	Klinische Präsentation der Patienten	3
1.1.3.2	Bildgebung.....	4
1.1.3.3	Laborparameter	4
1.1.4	Therapie des cholangiozellulären Karzinoms.....	5
1.1.4.1	Kurative Therapiekonzepte	5
1.1.4.2	Neoadjuvante und adjuvante Therapiekonzepte.....	6
1.1.4.3	Nicht-kurative Therapiekonzepte.....	6
1.1.5	Tumorpathologie des cholangiozellulären Karzinoms	7
1.1.6	Tumorklassifikation	9
1.1.6.1	Staging des cholangiozellulären Karzinoms	9
1.1.6.2	Einteilung der distalen extrahepatischen Cholangiokarzinome.....	11
1.1.6.3	Einteilung der perihilären Cholangiokarzinome.....	13
1.1.6.4	Einteilung nach Bismuth-Corlette	15
1.1.6.5	Einteilung der intrahepatischen Cholangiokarzinome	16
1.2	Perineurale Invasion beim Gallengangskarzinom	18
1.2.1	Molekulare Mechanismen der perineuralen Invasion	19
1.2.2	Neurotrophine.....	20
2	Zielsetzung der Arbeit	22
3	Materialien und Methoden	23
3.1	Patienten	23
3.2	Prätherapeutische Diagnostik.....	26
3.3	Histopathologische Untersuchung	26
3.3.1	Erstellung eines Tissue Micro Array (TMA)	26
3.3.2	Immunhistochemische Färbung der TMAs	26
3.3.3	Auswertung der immunhistochemischen Färbungen	27
3.4	Statistische Auswertung.....	27
3.4.1	Gruppenvergleiche	27
3.4.2	Overall Survival und Progression Free Survival	27
3.4.3	Cox-Regressionsanalyse	28

3.4.4	Laborparameter	28
4	Ergebnisse	29
4.1	Klinische Daten der Patienten	29
4.1.1	Übersicht	29
4.1.2	Body-Mass-Index	31
4.1.3	Vorerkrankungen und Suchtmittelabusus des Kollektivs	32
4.1.4	Tumorstadium nach UICC (7. Auflage)	33
4.1.5	Fernmetastasierung zum Zeitpunkt der Erstdiagnose	34
4.1.6	Laborparameter bei Erstdiagnose	36
4.1.7	Therapie des cholangiozellulären Karzinoms	37
4.1.7.1	Operation in kurativer Intention	37
4.1.7.2	Palliative Erstlinientherapie	40
4.1.7.3	Palliative Zweitlinientherapie	42
4.1.7.4	Palliative Drittlinientherapie	44
4.1.7.5	Palliative Viert- bis Achtlinientherapie	46
4.1.8	Overall Survival	48
4.1.8.1	Overall Survival in Abhängigkeit der Tumorlokalisation	49
4.1.8.2	Overall Survival in Abhängigkeit des UICC-Stadiums	49
4.1.8.3	Overall Survival in Abhängigkeit einer operativen Therapie	51
4.1.8.4	Overall Survival in Abhängigkeit des angewandten palliativen Therapiekonzeptes ...	52
4.1.9	Progression Free Survival	54
4.2	Analyse prognostischer Faktoren zum Zeitpunkt der Erstdiagnose in Bezug auf Overall Survival und Progression Free Survival	55
4.2.1	Univariate Cox-Regressionsanalyse	55
4.2.2	Multivariate Cox-Regressionsanalyse	68
4.2.2.1	Multivariate Cox-Regression in Bezug auf das OS	68
4.2.2.2	Multivariate Cox-Regression in Bezug auf das PFS	70
4.3	Auswertung der immunhistochemischen Färbungen	72
5	Diskussion	73
5.1	Klinische Daten der Patienten	74
5.1.1	Patientencharakteristika	74
5.1.2	Tumorlokalisation	75
5.1.3	Risikofaktoren	76
5.1.4	Lymphknoten- und Fernmetastasierung	77
5.1.5	Laborwerte	78
5.1.6	Therapie	79
5.1.6.1	Kurative Therapie	79

5.1.6.2	Palliative Therapie	81
5.2	Expression von NGF- β und panTrk	84
6	Zusammenfassung.....	86
7	Literaturverzeichnis.....	87
8	Danksagung	96
9	Anhang	97

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: TNM-Klassifikation.....	10
Tabelle 2: T-Stadium des distalen extrahepatischen Cholangiokarzinoms.....	11
Tabelle 3: N-Stadium des distalen extrahepatischen Cholangiokarzinoms.....	11
Tabelle 4: M-Stadium des distalen extrahepatischen Cholangiokarzinoms.....	11
Tabelle 5: UICC-Stadium des distalen extrahepatischen Cholangiokarzinoms.....	12
Tabelle 6: T-Stadium des perihilären Cholangiokarzinoms.....	13
Tabelle 7: N-Stadium des perihilären Cholangiokarzinoms.....	13
Tabelle 8: M-Stadium des perihilären Cholangiokarzinoms.....	13
Tabelle 9: UICC-Stadium des perihilären Cholangiokarzinoms.....	14
Tabelle 10: Einteilung nach Bismuth-Corlette.....	15
Tabelle 11: T-Stadium des intrahepatischen Cholangiokarzinoms.....	16
Tabelle 12: N-Stadium des intrahepatischen Cholangiokarzinoms.....	16
Tabelle 13: M-Stadium des intrahepatischen Cholangiokarzinoms.....	16
Tabelle 14: UICC-Stadium des intrahepatischen Cholangiokarzinoms.....	17
Tabelle 15: Bindungsstellen der Neurotrophine an die spezifischen Trk-Rezeptoren.....	20
Tabelle 16: Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose erhobene Patientencharakteristika.....	24
Tabelle 17: Übersicht über die klinischen Daten des Patientenkollektivs.....	29
Tabelle 18: Adipositas-Klassifikation der Welt-Gesundheits-Organisation (WHO).....	31
Tabelle 19: Verteilung von Vorerkrankungen und Risikofaktoren.....	32
Tabelle 20: Anzahl der Fernmetastasierungen je nach Tumorstadium (TNM) beim iCCA.....	35
Tabelle 21: Anzahl der Fernmetastasierungen je nach Tumorstadium (TNM) beim pCCA.....	35
Tabelle 22: Laborparameter bei Erstdiagnose.....	36
Tabelle 23: Angewandte neoadjuvante Therapiekonzepte.....	38
Tabelle 24: Angewandte adjuvante Therapiekonzepte.....	38
Tabelle 25: Verteilung durchgeführter Therapien vor Eintritt in das palliative Erkrankungsstadium....	40
Tabelle 26: Therapieformen 1. palliative Therapie.....	41
Tabelle 27: Sonstige Erstlinien-Therapieformen.....	41
Tabelle 28: Therapieformen 2. palliative Therapie.....	43
Tabelle 29: Sonstige Zweitlinien-Therapieformen.....	43
Tabelle 30: Therapieformen 3. palliative Therapie.....	44
Tabelle 31: Therapieformen 4. palliative Therapie.....	46
Tabelle 32: Verteilung der 5.-8. Linientherapie.....	47
Tabelle 33: Die vier am häufigsten angewandten Therapiekonzepte bei der Zweitlinientherapie.....	52
Tabelle 34: Univariate Analyse prognostischer Faktoren zum Zeitpunkt der Erstdiagnose in Bezug auf das OS, sortiert nach p-Wert.....	55
Tabelle 35: Univariate Analyse prognostischer Faktoren in Bezug auf das PFS, sortiert nach p-Wert...	57
Tabelle 36: Signifikante Ergebnisse der multivariaten Analyse (Methode „Rückwärts schrittweise“) prognostischer Faktoren zum Zeitpunkt der Erstdiagnose in Bezug auf das OS.....	68
Tabelle 37: Multivariate Analyse prognostischer Faktoren bei Therapiebeginn (Methode „Einschluss“) in Bezug auf das OS mit allen Parametern.....	68
Tabelle 38: Signifikante Ergebnisse der multivariaten Analyse (Methode „Rückwärts schrittweise“) prognostischer Faktoren zum Zeitpunkt der Erstdiagnose in Bezug auf das PFS.....	70
Tabelle 39: Multivariate Analyse prognostischer Faktoren bei Therapiebeginn (Methode „Einschluss“) in Bezug auf das PFS mit allen Parametern.....	70
Tabelle 40: Übersicht über die Gewebeproben des Kollektivs.....	72

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Einteilung des cholangiozellulären Karzinoms nach Lokalisation	1
Abbildung 2: Distribution of the study population in the 5. staging systems is shown	9
Abbildung 3: Einteilung nach Bismuth-Corlette	15
Abbildung 4: Großer peripherer Nerv im Querschnitt. [...] Färbung: van Gieson; Vergr. 15-fach.....	18
Abbildung 5: Selektion der Studienpopulation	23
Abbildung 6: Gewichtsklassifikation und Verteilung nach BMI	31
Abbildung 7: UICC-Stadium des iCCA	33
Abbildung 8: UICC-Stadium des pCCA.....	33
Abbildung 9: UICC-Stadium des dCCA.....	34
Abbildung 10: Lokalisation der Metastasen zum Zeitpunkt des Beginns der 1. palliativen Therapie	34
Abbildung 11: Übersicht über die am Kollektiv angewandten Therapiekonzepte	37
Abbildung 12: Resektionsstatus nach einer Operation in kurativer Absicht	39
Abbildung 13: Übersicht über die bei der 1. palliativen Therapie angewandten Therapiekonzepte	40
Abbildung 14: Übersicht über die bei der 2. palliativen Therapie angewandten Therapiekonzepte	42
Abbildung 15: Übersicht über die bei der 3. palliativen Therapie angewandten Therapiekonzepte	44
Abbildung 16: Kaplan-Meier-Schätzer für das OS des gesamten Kollektivs (in Monaten)	48
Abbildung 17: Kaplan-Meier-Schätzer für das OS (in Monaten) abhängig vom UICC-Stadium für das iCCA (UICC-Stadium I, II, III, IVa vs. UICC-Stadium IVb)	49
Abbildung 18: Kaplan-Meier-Schätzer für das OS (in Monaten) abhängig vom UICC-Stadium für das pCCA (UICC-Stadium 0, I, II, IIIa vs. UICC-Stadium IIIb, IVa, IVb)	50
Abbildung 19: Kaplan-Meier-Schätzer für das OS (in Monaten) abhängig vom UICC-Stadium für das dCCA (UICC-Stadium 0, Ia, Ib vs. UICC-Stadium IIa, IIb, III, IV)	50
Abbildung 20: Kaplan-Meier-Schätzer für das OS (in Monaten) in Bezug auf die Durchführung einer Operation in kurativer Absicht (n = 105; OS: 19 Monate vs. 9 Monate; p = 0,001).....	51
Abbildung 21: Kaplan-Meier-Schätzer für das OS (in Monaten) abhängig von der 1. palliativen Therapie (hier Gemcitabin enthaltende Therapiekonzepte vs. SIRT)	52
Abbildung 22: Kaplan-Meier-Schätzer für das OS (in Monaten) in Bezug auf die 2. palliative Therapie (Gemcitabin vs. Gemcitabin + Platinderivat vs. FOLFIRI vs. SIRT)	53
Abbildung 23: Kaplan-Meier-Schätzer für das PFS in Bezug auf die Lokalisation	54
Abbildung 24: Kaplan-Meier-Schätzer für das OS (in Monaten) in Bezug auf das Tumorstadium zu Beginn der palliativen Therapie (lokal fortgeschritten vs. metastasiert).....	59
Abbildung 25: Kaplan-Meier-Schätzer für das PFS (in Monaten) in Bezug auf das Tumorstadium zu Beginn einer palliativen Therapie (fortgeschritten vs. metastasiert)	59
Abbildung 26: Kaplan-Meier-Schätzer für das OS (in Monaten) in Bezug auf das Tumor-Stadium nach TNM (T1 + T2 vs. T3 + T4)	60
Abbildung 27: Kaplan-Meier-Schätzer für das OS (in Monaten) in Bezug auf das Fernmetastasierungsstadium (keine Fernmetastasierung vs. Fernmetastasierung eingetreten).....	61
Abbildung 28: Kaplan-Meier-Schätzer für das PFS (in Monaten) in Bezug auf das Fernmetastasierungsstadium (keine Fernmetastasierung vs. Fernmetastasierung eingetreten).....	61
Abbildung 29: Kaplan-Meier-Schätzer für das OS (in Monaten) in Bezug auf den CA19-9-Wert (CA19-9 < 1000 U/ml vs. CA19-9 ≥ 1000 U/ml).....	62
Abbildung 30: Kaplan-Meier-Schätzer für das PFS (in Monaten) in Bezug auf den CA19-9-Wert (CA19-9 < 1000 U/ml vs. CA19-9 ≥ 1000 U/ml).....	62
Abbildung 31: Kaplan-Meier-Schätzer für das OS (in Monaten) in Bezug auf den CA19-9-Wert (CA19-9 < 1000 U/ml vs. CA19-9 ≥ 1000 U/ml). Patienten mit einem Bilirubin-Wert ≥ 1,5 mg/dl wurden ausgeschlossen.....	63

Abbildung 32: Kaplan-Meier-Schätzer für das OS (in Monaten) in Bezug auf den CEA-Wert (CEA < 4,5 ng/ml vs. CEA ≥ 4,5 ng/ml).....	64
Abbildung 33: Kaplan-Meier-Schätzer für das PFS (in Monaten) in Bezug auf den CEA-Wert (CEA < 4,5 ng/ml vs. CEA ≥ 4,5 ng/ml).....	64
Abbildung 34: Kaplan-Meier-Schätzer für das OS (in Monaten) in Bezug auf den CEA-Wert (CEA < 4,5 ng/ml vs. CEA ≥ 4,5 ng/ml). Patienten mit einem Bilirubin-Wert ≥ 1,5 g/dl wurden ausgeschlossen.....	65
Abbildung 35: Kaplan-Meier-Schätzer für das OS (in Monaten) in Bezug auf den Hämoglobin-Wert (Hb < 13 g/dl vs. Hb ≥ 13 g/dl).....	66
Abbildung 36: Kaplan-Meier-Schätzer für das OS (in Monaten) in Bezug auf das Alter zum Zeitpunkt der Erstdiagnose (< 66 Jahre vs. ≥ 66 Jahre).....	67
Abbildung 37: Immunhistochemischer Nachweis von NGF-β (Abb. 37 A) und panTrk (Abb. 37 C) sowie Hämatoxylin-Eosin-Färbung (HE, Abb. 37 B) exemplarischer cholangiozellulärer Karzinome (alle Abbildungen in 200-facher Vergrößerung)	72

Abkürzungsverzeichnis

5-FU	5-Fluorouracil
5-JÜR	5-Jahres-Überlebensrate
AJCC	American Joint Committee on Cancer
AKT	Protein Kinase B
BDNF	Brain-derived neurotrophic factor
BMI	Body-Mass-Index
CA 125	Carbohydrates Antigen 125
CA19-9	Carbohydrates Antigen 19-9
CCC	Cholangiozelluläres Karzinom
CEA	Carcinoembryonales Antigen
CED	Chronisch entzündliche Darmerkrankung
COX	Cyclooxygenase
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
CYFRA 21-1	Zytokeratinfragment 21-1
dCCA	Distales cholangiozelluläres Karzinom
EGF	Epidermal Growth Factor
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
ERCP	Endoskopisch retrograde Cholangiopankreatikographie
FOLFIRI	5-Fluorouracil + Folinsäure + Irinotecan
FOLFOX	5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin
Hb	Hämoglobin
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
HE	Hämatoxylin-Eosin
HR	Hazard Ratio
iCCA	Intrahepatisches cholangiozelluläres Karzinom
IL-6	Interleukin 6
KRAS	Kirsten rat sarcoma viral oncogene
LDH	Laktatdehydrogenase
LTX	Lebertransplantation
MAPK	Mitogen activated protein kinase
MET	Tyrosin-Proteinkinase MET
MRCP	Magnetresonanzcholangiopankreatikographie
MRT	Magnetresonanztomographie
NFκB	Nuclear factor 'kappa-light-chain-enhancer' of activated B-cells
NGF	Nerve Growth Factor
NRAS	Neuroblastoma viral oncogene homolog
NTF	Neurotrophin
OS	Overall Survival
p75 ^{NTR}	p75 Neurotrophin-Rezeptor
panTrk	Trk A, B und C
pCCA	Perihiläres cholangiozelluläres Karzinom
PDT	Photodynamische Therapie
PET-CT	Positronenemissionstomographie-Computertomographie
PFS	Progression Free Survival
PI3K	Phosphoinositid-3-Kinase
PKC	Proteinkinase C

PLC	Phospholipase C
PNI	Perineurale Invasion
PSC	Primär sklerosierende Cholangitis
RAS	Rat sarcoma (GTPase)
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
SD	Standardabweichung
SIRT	Selektive interne Radiotherapie
TACE	Transarterielle Chemoembolisation
TGF α	Transforming Growth Factor α
TMA	Tissue Micro Array
TP53	Tumor Protein 53
Trk	Tropomyosin Rezeptorkinase
UICC	Union internationale contre le cancer
WHO	Welt-Gesundheits-Organisation

1 Einleitung

1.1 Das Gallengangskarzinom

1.1.1 Ursprung des cholangiozellulären Karzinoms

Das Gallengangskarzinom oder Cholangiozelluläre Karzinom (CCC) ist nach dem hepatozellulären Karzinom (HCC) der zweithäufigste maligne Tumor der Leber (Gatto et al., 2010) und macht 10-20 % aller bösartigen Raumforderungen der Leber aus (Ghouri et al., 2015). Insgesamt handelt es sich bei den Gallengangstumoren um seltene Krebserkrankungen. Die Inzidenz liegt bei ca. 3/100000/Jahr (Herold, 2012). Ausgehend vom Epithel der ableitenden Gallenwege hat das CCC eine äußerst schlechte Prognose. Die 5-Jahres-Überlebensrate (5-JÜR) beträgt 5-10 %, dies hat sich in den letzten 30 Jahren nicht verbessert (Everhart & Ruhl, 2009; Khan, Thomas, Davidson, et al., 2005). Eingeteilt wird das CCC in Abhängigkeit seiner anatomischen Lokalisation in ein intrahepatisches (iCCA), ein extrahepatisches oder auch distales (dCCA) und ein perihiläres Cholangiokarzinom (pCCA) (DeOliveira et al., 2011; Ghouri et al., 2015; Nakeeb et al., 1996; Razumilava & Gores, 2014) – siehe Abbildung 1. Das perihiläre Cholangiokarzinom, auch Klatskin-Tumor genannt, wird fälschlicherweise oft zu den extrahepatischen CCCs gezählt (Klatskin, 1965). Die intrahepatischen Karzinome, welche in den Gallenkanälchen bzw. Gallenkapillaren entstehen, wurden bis zur Einführung der 7. Auflage der UICC-Klassifikation (Union internationale contre le cancer) wie das hepatozelluläre Karzinom diagnostiziert. Bei den extrahepatischen Gallengangskarzinomen unterscheidet man zwischen den perihilären (CCC der proximalen Gallengänge) und den distalen CCCs. Die distalen Gallengangskarzinome werden im Wesentlichen wie Malignome des Pankreaskopfes behandelt und befinden sich zwischen der Mündung des Ductus cysticus und der Ampulla Vateri (Razumilava & Gores, 2014). Das perihiläre Gallengangskarzinom ist zwischen der Einmündung des Ductus cysticus und der Hepatikusgabel lokalisiert und wird nach Bismuth und Corlette klassifiziert (Becker et al., 2003).

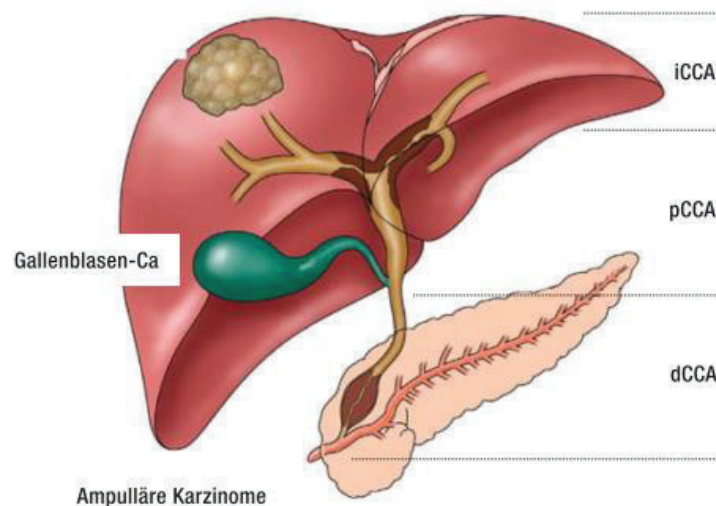


Abbildung 1: Einteilung des cholangiozellulären Karzinoms nach Lokalisation (Vogel et al., 2014)

Diese drei Entitäten unterscheiden sich hinsichtlich ihrer Tumorbiologie, der Therapie und ihrer Klinik, folglich ist eine genaue Differenzierung von großer Bedeutung (Ghouri et al., 2015). Makroskopisch werden die drei Wachstumstypen infiltrativ, nodulär und intraduktal unterschieden (Lim & Park, 2004). Unabhängig von der Lokalisation handelt es sich bei 90 % der Gallengangskarzinome histologisch um Adenokarzinome (Ghouri et al., 2015; Khan, Thomas, Davidson, et al., 2005).

1.1.2 Epidemiologie und Risikofaktoren des cholangiozellulären Karzinoms

50 % der Gallengangstumore sind perihilär, 40 % extrahepatisch und 10 % intrahepatisch lokalisiert (DeOliveira et al., 2007). Meistens treten die Cholangiokarzinome nach dem 50. Lebensjahr auf (Vogel et al., 2014). Männer erkranken 1,5-mal häufiger als Frauen (Altekruse et al., 2015). In den letzten Jahrzehnten ist ein starker Anstieg der Inzidenz der intrahepatischen CCCs in den westlichen Ländern zu beobachten. Im Zeitraum von 1970 bis 1990 stieg die Inzidenz der iCCAs in den USA um 165 % von 0,32/100000 auf 0,85/100000 (Ghoury et al., 2015; Shaib et al., 2004). Im Gegensatz dazu blieb die Inzidenzrate der extrahepatischen Gallengangskarzinome in den letzten Jahrzehnten konstant (Farges et al., 2011) oder zeigte eine leicht rückläufige Tendenz (Patel, 2001). Die Gründe für den Anstieg der Inzidenz bei den intrahepatischen Gallengangskarzinomen sind noch unklar. Verschiedene Erklärungsansätze wie bessere Diagnosemöglichkeiten und wechselnde Klassifikationen ließen sich letztlich nicht halten, da sich der Anstieg der Inzidenzrate nicht in allen ethnischen Gruppen demonstrieren ließ (Patel, 2001; Shaib et al., 2004). Auch eine Zunahme der Inzidenz der primär sklerosierenden Cholangitis (PSC), einer Erkrankung, die mit einem deutlich erhöhten Risiko für die Entwicklung eines Gallengangskarzinoms assoziiert ist, scheint keine Ursache für die ansteigende Inzidenz des iCCAs zu sein (Shaib et al., 2004). Eine steigende Erkrankungshäufigkeit von Hepatitis-C-Infektionen, nicht alkoholischer Leberzirrhosen sowie die deutliche Zunahme von Adipositas und der damit vergesellschafteten Fettleber könnten die Zunahme der Inzidenz des intrahepatischen Gallengangskarzinoms erklären, da die aufgezählten Krankheiten als Risikofaktoren für das iCCA gelten (Endo et al., 2008).

Die hohe Inzidenz in den asiatischen Ländern wird vor allem durch endemische Parasiteninfektionen mit Leberegeln (*Ophiorchis viverrini*, *Clonorchis sinensis*) erklärt (Kaewpitoon et al., 2008; Shin et al., 1996).

Bei nur 40 % der Erkrankungen kann ein Zusammenhang mit den in der westlichen Welt bekannten Risikofaktoren hergestellt werden (Shaib et al., 2005). Meist scheinen diese mit einer chronischen Entzündung des Gallengangepithels in Verbindung zu stehen. So werden proinflammatorische Zytokine wie Interleukin 6 (IL-6) mit der Entstehung des Gallengangskarzinoms assoziiert (Sugawara et al., 1998). Hier ist an erster Stelle die bereits oben erwähnte primär sklerosierende Cholangitis zu nennen, eine seltene chronische Entzündung der Gallenwege, die im weiteren Verlauf zu einer biliären Zirrhose führen kann. Das Lebenszeitrisiko ein CCC zu entwickeln beträgt für die an PSC erkrankten Patienten 10-15 % (Khaderi & Sussman, 2015), wobei fast alle neu aufgetretenen CCCs innerhalb der ersten drei Jahre nach Diagnose der PSC diagnostiziert werden (Claessen et al., 2009). Insgesamt sind weniger als 10 % der Cholangiokarzinome auf eine PSC zurückzuführen (Tyson & El-Serag, 2011). Das mittlere Erkrankungsalter der Patienten, die im Rahmen einer PSC ein CCC entwickeln, bewegt sich im Bereich des 4. Lebensjahrzehntes (Bergquist et al., 2006; Chalasani et al., 2000).

Weitere Erkrankungen, die mit einer Diagnose des CCC in jüngeren Jahren einhergehen, sind angeborene Fehlbildungen der Gallengänge wie beispielsweise Gallengangsysten oder die Caroli-Krankheit (Gatto et al., 2010).

Auch virale Infektionen der Leber begünstigen die Entwicklung eines CCCs. In zwei US-amerikanischen Studien war die Prävalenz von Hepatitis C bei an intrahepatischem Cholangiokarzinom erkrankten Patienten viermal höher als in der Normalbevölkerung. Eine Infektion mit Hepatitis B konnte hier nicht als signifikanter Risikofaktor bestätigt werden (El-Serag et al., 2009; Shaib et al., 2005). Im Gegensatz dazu sahen Lee et al. (Lee et al., 2015) in einer koreanischen Studiengruppe mit an intrahepatischem CCC erkrankten Personen eine deutlich höhere Prävalenz an Hepatitis-B-Infektionen; eine Erkrankung an Hepatitis C zeigte sich hier nicht als Risikofaktor. In einer Metaanalyse konnten Li et al. ebenfalls Hepatitis B als Risikofaktor bestätigen (Li et al., 2012).

Choledocholithiasis, Cholelithiasis (Welzel et al., 2007) und Hepatolithiasis - eine im Westen seltene, eher in Asien vorkommende Erkrankung - gelten aufgrund der chronischen Entzündung und Epithelproliferation als Risikofaktoren (Kubo et al., 1995).

Ein weiterer Risikofaktor für die Entstehung eines CCCs ist das Vorliegen einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung (CED) (Welzel et al., 2007). Da die primär sklerosierende Cholangitis mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen assoziiert ist, stellt sich die Frage, ob die Erkrankung an CEDs als unabhängiger Risikofaktor angesehen werden kann oder ob die PSC den tatsächlichen Risikofaktor darstellt. 3,6 % der Morbus-Crohn-Patienten und 5 % der Colitis-ulcerosa-Patienten entwickeln eine PSC (Huai et al., 2014). In einer Arbeit von Erichsen et al. war bei 50 % der CED-Patienten, die an einem Gallengangskarzinom erkrankt waren, auch eine PSC bekannt (Erichsen et al., 2009). Dies erschwert es, den Zusammenhang von der PSC, den CEDs und dem Gallengangskarzinom zu erkennen. Huai et al. konnten in einer Metaanalyse sowohl das Vorliegen einer Colitis ulcerosa als auch eines Morbus Crohn als Risikofaktor bestätigen. In dieser Arbeit wurde versucht, eben erwähntes Problem zu umgehen, indem Studien ausgeschlossen wurden, die Kollektive von Patienten mit CED und gleichzeitigem Vorliegen einer PSC einschlossen (Huai et al., 2014).

Übergewicht (Oh et al., 2005), Nikotinabusus, Diabetes mellitus (Chaiteerakij et al., 2013) und das metabolische Syndrom gelten als weitere Risikofaktoren (Welzel et al., 2011). Dies ist besonders interessant, da es sich um modifizierbare Risikofaktoren handelt. Verschiedene Studien haben bereits unter anderem für das hepatozelluläre Karzinom gezeigt, dass die Einnahme von Metformin mit einem reduzierten Risiko für eine Tumorentwicklung einhergeht (Donadon et al., 2010; Lee et al., 2011). Ebenfalls konnten Chaiteerakij et al. bei Patienten, die Metformin einnahmen, ein signifikant niedrigeres Risiko erkennen an einem cholangiozellulären Karzinom zu erkranken (Chaiteerakij et al., 2013). Ein Effekt auf das Überleben nach Diagnosestellung zeigte sich nicht (Yang et al., 2015).

1.1.3 Diagnose des cholangiozellulären Karzinoms

1.1.3.1 Klinische Präsentation der Patienten

Die Diagnose des cholangiozellulären Karzinoms wird meist erst spät gestellt, da sich die Erkrankung klinisch oft vergleichsweise unauffällig verhält (Malhi & Gores, 2006; Rizvi & Gores, 2013; Zeng & Tao, 2015). Patienten mit asymptomatischen Erkrankungen fallen gegebenenfalls durch erhöhte Cholestaseparameter auf. Das intrahepatische Gallengangskarzinom präsentiert sich eher mit unspezifischen Allgemeinsymptomen wie abdominellen Schmerzen und Appetitlosigkeit, im späten Krankheitsstadium auch Nachtschweiß und Gewichtsverlust (Ghoury et al., 2015), oder mit Symptomen, die durch vorhandene Fernmetastasen verursacht werden (Vogel et al., 2014). Patienten mit distalem oder perihilärem Cholangiokarzinom stellen sich oft mit persistierendem Ikterus und Cholestase mit Pruritus und dunklem Urin vor (Patel, 2006). Aufgrund der Lokalisation des perihilären und extrahepatischen CCCs treten Cholestasesymptome relativ früh im Krankheitsverlauf auf. Somit werden diese Cholangiokarzinome meist in einem früheren Stadium diagnostiziert als die intrahepatischen CCCs. Die Entwicklung eines Ikterus ist bei Erkrankung an einem intrahepatischen Gallengangskarzinom nicht typisch (Nakeeb et al., 1996).

1.1.3.2 Bildgebung

Auch bei der Auswahl der Bildgebung ist es wichtig, zwischen intra- und extrahepatisch (perihilär und distal) lokalisierten Gallengangskarzinomen zu unterscheiden. Erster Diagnoseschritt, vor allem bei Vorliegen einer Cholestase, ist eine Ultraschalluntersuchung. Allerdings ist deren Aussagekraft begrenzt und hängt sehr von der Erfahrung des Untersuchers ab, sodass andere Bildgebungsmethoden folgen sollten (Ghouri et al., 2015). Sowohl Computertomographie (CT) als auch Magnetresonanztomographie (MRT) sind für die Suche nach dem Primarius und nach Satellitenläsionen sowie bei der Beurteilung der Größe des Tumors geeignet (Rizvi & Gores, 2013). Für das perihiläre cholangiozelluläre Karzinom ist die nicht-invasive Magnetresonanztomographie (MRCP) die Bildgebung der Wahl. Die Genauigkeit der Untersuchung in Bezug auf lokale Ausbreitung und Resektabilität beträgt bis zu 95 % (Blechacz et al., 2011) und ist somit vergleichbar mit der endoskopisch retrograden Cholangiopankreatikographie (ERCP). Der Vorteil der MRCP gegenüber der ERCP ist die Darstellung des proximalen Gallengangs jenseits der Obstruktion (Kim et al., 2000). Des Weiteren handelt es sich bei der MRCP um eine nicht-invasive und damit patientenschonende diagnostische Methode. Vorteil der ERCP ist eine sofortige Interventionsmöglichkeit. So können bei Obstruktion durch ein Gallengangskarzinom Gallengangstents eingelegt werden. Zudem besteht die Möglichkeit eine Bürstenzytologie zu gewinnen, um eine zytologische Abklärung der Raumforderung zu erreichen. Kommt keine chirurgische/kurative Therapie in Frage, sollte bei radiologischem Verdacht auf ein malignes Geschehen in der Leber prinzipiell vor Beginn der palliativen Therapie eine Punktion erfolgen (Tannapfel et al., 2012), um zwischen hepatischer Metastasierung einer anderen Tumorerkrankung und einem primären Malignom der Leber (HCC/CCC) zu unterscheiden. Eine Positronenemissionstomographie-CT (PET-CT) wird bisweilen bei der Suche nach Metastasen angewandt, allerdings sind viele CCCs PET-negativ, sodass PET-CTs eine untergeordnete, nicht etablierte Rolle in der Diagnostik des CCCs spielen (Anderson et al., 2004).

1.1.3.3 Laborparameter

Die Suche nach Biomarkern im Blut oder anderen Körperflüssigkeiten, die ein Screening in der breiten Bevölkerung oder in Hochrisikogruppen ermöglichen, verlief bislang ohne zufriedenstellendes Ergebnis (Zeng & Tao, 2015). Die Verwendung von Serum-Tumormarkern in der Krebsdiagnostik bietet jedoch viele Vorteile. Diese können mit einem geringen Aufwand und unter wenig Belastung für den Patienten gewonnen werden und sind zudem mit vergleichsweise niedrigen Kosten verbunden. Verwendet werden in der Diagnostik des CCCs derzeit vor allem das Carbohydrate Antigen 19-9 (CA19-9), Carcinoembryonales Antigen (CEA) und das Carbohydrate Antigen 125 (CA 125). CA19-9 weist trotz großer Unterschiede in verschiedenen Studien die beste Sensitivität (38 %-89 %) und Spezifität (50 %-98 %) unter den bekannten Tumormarkern auf (Nehls et al., 2004). Allerdings gilt zu beachten, dass CA19-9 sowohl bei benignen (primär sklerosierende Cholangitis, primär biliäre Zirrhose, chronische Hepatitis, Pankreatitis, Choledocholithiasis und Cholangitis) als auch bei malignen (kolorektale, hepatozelluläre und ovarielle Tumoren) Erkrankungen erhöht sein kann (Ince et al., 2014; Marrelli et al., 2009). Daher kann dieser Tumormarker nur in Zusammenschau mit weiteren Befunden (z. B. Bildgebung, Biopsien) zur Diagnosestellung beitragen und dient vor allem zur Verlaufsbeurteilung unter Therapie (Lumachi et al., 2014).

Aufgrund großer Variabilität der Aussagen über Sensitivität und Spezifität von CA19-9 in verschiedenen Studien ist die Suche nach anderen, zuverlässigeren Tumormarkern naheliegend.

Zytokeratine sind Proteine, die an der interzellulären Filamentbildung beteiligt sind. Da die Epithelien eines bestimmten Organs eine spezifische Zusammensetzung an Zytokeratinen aufweisen, hilft eine immunhistochemische Analyse bei der Zuordnung von Tumoren oder von Metastasen zu ihrem Primärtumor (Jain et al., 2010). Zytokeratin 19 wird im Epithel vieler Organe exprimiert, auch in den Gallewegen (Moll et al., 1982).

Zytokeratinfragment 21-1 (CYFRA 21-1) ist ein im Blut löslicher Bestandteil von Zytokeratin 19 (Huang et al., 2014) und kommt selten im Blutkreislauf gesunder Individuen vor (Chapman et al., 2011). Für einige maligne Erkrankungen, beispielsweise für das Pankreaskarzinom, wurde der diagnostische und prognostische Wert von CYFRA 21-1 als Biomarker bereits gezeigt (Boeck et al., 2013). Auch bei der Diagnose des kleinzelligen Bronchialkarzinoms spielt CYFRA 21-1 eine wichtige Rolle (Takada et al., 1995). Für die Diagnostik des Gallengangskarzinoms zeigte sich CYFRA 21-1 als verlässlicher Biomarker. (Lumachi et al., 2014; Uenishi et al., 2008). In Kombination mit erhöhtem CA19-9 wurde eine sehr hohe Spezifität für die Diagnose eines CCCs beobachtet, jedoch eine geringere Sensitivität als für CA19-9 alleine. Zudem gilt CYFRA 21-1 als starker unabhängiger prognostischer Marker (Chapman et al., 2011). Im Gegensatz zum CA19-9-Wert ist mit der Bestimmung von CYFRA 21-1 eine gute Unterscheidung zwischen benignen und malignen Gallenwegserkrankungen möglich (Huang et al., 2014). Trotzdem konnte sich die Bestimmung von CYFRA 21-1 bis jetzt nicht in der klinischen Routine durchsetzen.

1.1.4 Therapie des cholangiozellulären Karzinoms

1.1.4.1 Kurative Therapiekonzepte

Obwohl die chirurgische Resektion die einzige kurative Therapiemöglichkeit beim cholangiozellulären Karzinom darstellt, ist sie nur bei 10-20 % der Patienten möglich (Li et al., 2014), da sich die Erkrankung zum Zeitpunkt der Diagnosestellung überwiegend schon in einem lokal oder systemisch fortgeschrittenen Stadium befindet. Hat der Tumor noch keine Fernmetastasen gebildet, besteht prinzipiell die Möglichkeit der Resektion. Dies ist jedoch abhängig von seiner lokalen Ausbreitung, der Beteiligung großer hepatischer Blutgefäße (beispielsweise der Portalvene) und vom Allgemeinzustand des Patienten. Ein weiteres Ausschlusskriterium ist eine fortgeschrittene Leberzirrhose (Jarnagin & Shoup, 2004). Trotz umfassender präoperativer Diagnostik stellen sich viele Cholangiokarzinome erst im Rahmen der chirurgischen Exploration als nicht resektabel dar. In einer britischen Studie lag bei 45 % der Patienten, deren Erkrankung radiologisch als resektabel eingestuft worden war, intraoperativ eine nicht resektable Situation vor (Barlow et al., 2013).

Das Ziel der Operation sollte eine vollständige Resektion des Tumors mit tumorfreien Absetzungsrändern sein. Dies kann jedoch bei weniger als 30 % der operierten Patienten erreicht werden (Razumilava & Gores, 2014). Die 5-JÜR beträgt nach einer Operation mit kurativem Ansatz 30-40 % für perihiläre, 22-36 % für intrahepatische, und 20-30 % für extrahepatische CCCs (Khan et al., 2002; Patel, 2006). Prognosefaktoren für ein Rezidiv sind vaskuläre Invasion, Lymphknotenmetastasen, Satellitenläsionen und Zirrhose (Rizvi & Gores, 2013). Das mittlere Überleben von Patienten mit nicht resektablem Befund beträgt 6-12 Monate (Kondo et al., 2008).

Die chirurgische Therapie des intrahepatischen Cholangiokarzinoms ist ähnlich der des hepatozellulären Karzinoms und beinhaltet meist eine Lobektomie oder auch Segmentektomie mit gleichzeitiger Resektion des darin liegenden Gallengangs (Lieser et al., 1998). Radikaler ist aufgrund des diffus-infiltrierenden Wachstums die kurative Therapie des perihilären Gallengangskarzinoms. Hier kommt je nach Lokalisation eine erweiterte Hemihepatektomie rechts oder links mit Lymphadenektomie in Frage, oft ist eine Teilresektion der Pfortader oder der Arteria hepatica notwendig (Seehofer et al., 2012).

Die kurative Therapie des extrahepatischen Gallengangskarzinoms erfolgt zumeist im Sinne einer Pankreatikoduodenektomie (Whipple-Operation) mit erweiterter Lymphadenektomie, fakultativ gefolgt von einer adjuvanten Chemotherapie (Yoshida et al., 2002).

In der kurativen Therapie des extrahepatischen und perihilären Gallengangskarzinoms gewinnt die Lebertransplantation zunehmend an Bedeutung. Nach anfänglich enttäuschenden Ergebnissen im Hinblick auf das Eintreten von Rezidiven (51 %) und die 5-JÜR (23 %) (Meyer et al., 2000) konnten in einer amerikanischen Studie bei sorgfältiger Patientenselektion vielversprechende Ergebnisse mit einer rezidivfreien 5-JÜR von 65 % erreicht werden (Darwish Murad et al., 2012).

1.1.4.2 Neoadjuvante und adjuvante Therapiekonzepte

Auch bei der Resektion von *de novo* entstandenen Cholangiokarzinomen ist die Rezidivrate mit bis zu 80 % im 5-Jahres-Follow-Up erheblich (Takada et al., 2002). Die Anwendung von neoadjuvanten und adjuvanten Therapiekonzepten wie Radiotherapie, Chemotherapie oder einer kombinierten Radiochemotherapie basiert derzeit noch auf vergleichsweise niedriger Studienevidenz. In einer japanischen Studie zeigte die Behandlung mit einer adjuvanten Chemotherapie mit 5-Fluorouracil (5-FU) und Mitomycin keinen signifikanten Unterschied im Vergleich zur Kontrollgruppe (Takada et al., 2002). Auch die Durchführung einer adjuvanten Radiotherapie konnte das mittlere Overall Survival (OS) oder die 5-JÜR nicht verbessern (Nakeeb et al., 1996), wohingegen in einer anderen Studie eine Verbesserung des OS nach einer adjuvanten Radiochemotherapie gesehen wurde (Serafini et al., 2001). In einer Metaanalyse über die adjuvante Therapie des CCC mit insgesamt 6712 Patienten konnte ebenfalls keine signifikante Verbesserung des OS gesehen werden. Allerdings profitierten eher Patienten mit lymphogener Metastasierung oder nach R1-Resektion von einer adjuvanten Therapie. In dieser Studie wurde nicht zwischen den verschiedenen therapeutischen Modalitäten (Chemotherapie, Radiochemotherapie und Radiotherapie) unterschieden, sodass der Stellenwert des einzelnen Therapieansatzes hier letztlich unklar bleibt (Horgan et al., 2012; Sur et al., 2014). In einer einarmigen Phase II-Studie (SWOG 0809) konnte durch die Kombinationstherapie mit Gemcitabin/Capecitabin gefolgt von der Behandlung mit Capecitabin und einer zusätzlichen Radiotherapie ein signifikant längeres OS erreicht werden (Ben-Josef et al., 2015). Kürzlich wurden die Ergebnisse der BILCAP-Studie präsentiert. Hier zeigte sich die adjuvante Therapie mit Capecitabin einer alleinigen Beobachtung nach einer kurativ-intendierten Operation überlegen, sodass nun erstmals Evidenz für die Durchführung einer adjuvanten Therapie auf Basis von randomisierten Phase-III-Daten besteht (Primrose et al., 2017).

Auch für die Anwendung einer neoadjuvanten Therapie fehlt bis jetzt die Evidenz durch große Studien. Die Entscheidung für die Durchführung einer neoadjuvanten Therapie fällt zumeist im Rahmen von sogenannten Tumorboards im Sinne eines individualisierten Therapiekonzeptes.

1.1.4.3 Nicht-kurative Therapiekonzepte

Aufgrund der späten Diagnosestellung und den komplexen anatomischen Gegebenheiten besteht für die Großzahl der Patienten mit Gallengangskarzinom kein kurativer Therapieansatz. Somit bleibt für die meisten Patienten nur die Möglichkeit einer palliativen Therapie mit dem vorrangigen Ziel einer Verbesserung der Lebensqualität.

Eine wichtige Komponente in der palliativen Behandlung des CCC ist die systemische Chemotherapie. Wegen der vergleichsweise niedrigen Inzidenz und der daraus resultierenden geringen Fallzahlen stellt sich die Rekrutierung von Studienpatienten zur Etablierung evidenzbasierter Therapiestandards weiterhin schwierig dar. Einige Chemotherapeutika (5-Fluorouracil, Methansulfon, Cisplatin, Rifampicin, Mitomycin, Paclitaxel, Gemcitabin) wurden in Phase-II-Studien getestet. Die Patienten zeigten dabei eine durchschnittliche Überlebenszeit zwischen 2 und 12 Monaten und ein partielles Therapieansprechen von 0-9 % (Gatto et al., 2010). In einer Metaanalyse von 104 Studien mit 2810 Patienten, die an einem Gallengangskarzinom erkrankt waren, brachte eine Kombination aus Gemcitabin und einem Platin-Derivat den größten Überlebensvorteil (Eckel & Schmid, 2007).

Nach der Veröffentlichung der Ergebnisse der UK-ABC-02-Studie gilt die Kombination aus Gemcitabin und Cisplatin als Standard in der Behandlung des Cholangiokarzinoms. Im Rahmen dieser Studie, die 410 Patienten einschloss, wurde die Kombination aus Gemcitabin/Cisplatin mit einer Gemcitabin-Monotherapie verglichen. In der Kombinationsgruppe zeigte sich im Vergleich zu der mit einer Gemcitabin-Monotherapie behandelten Gruppe ein signifikant verbessertes medianes OS (11,7 Monate vs. 8,1 Monate) (Valle et al., 2010).

Im Rahmen der BINGO-Studie wurde die Hinzunahme von Cetuximab zur Kombination aus Gemcitabin/Oxaliplatin getestet. Die Studie ergab keinen Vorteil durch die zusätzliche Gabe von Cetuximab, sodass die Kombination aus Gemcitabin/Platinderivat weiterhin als Standardtherapie gelten muss (Malka et al., 2014).

Aktuell existieren zur Anwendung einer Zweitlinientherapie beim cholangiozellulären Karzinom nur wenige Studien mit geringen Fallzahlen, sodass die Evidenz hinsichtlich dieser Fragestellung sehr gering ist. In einer amerikanischen Studie wurden insgesamt 55 Patienten mit einer Zweitlinientherapie (Gemcitabin/Platinderivat, Gemcitabin/Fluoropyrimidin, verschiedene Fluoropyrimidine in Kombination) behandelt. Unabhängig von der angewendeten Therapie konnte ein Progression Free Survival (PFS) von durchschnittlich 2,7 Monaten beobachtet werden. Positiv scheint sich jedoch ein Wechsel auf eine zuvor nicht verwendete Therapie auszuwirken (Rogers et al., 2014).

Neben der systemischen Chemotherapie gibt es noch einige andere Therapieverfahren, die in der palliativen Therapie des CCC gute Ergebnisse zeigen.

Die endoskopische Dekompression von gestauten Gallenwegen durch das Einbringen von Stents ist eine sehr effektive Methode zur Verbesserung der Lebensqualität der Patienten (Andersen et al., 1989).

In einer koreanischen Studie konnte durch eine Kombination aus einer Photodynamischen Therapie (PDT) und einer gleichzeitigen systemischen Chemotherapie (Gemcitabin oder Gemcitabin + Cisplatin) im Vergleich zur nur mit einer PDT behandelten Patientengruppe ein signifikant längeres Überleben erreicht werden (538 vs. 334 Tage) (Hong et al., 2014). Bei der PDT wird nach Injektion eines Photosensibilisators eine Laserlicht abgebende Sonde per endoskopisch retrograder Cholangiographie implantiert. Der durch das Laserlicht aktivierte Photosensibilisator zerstört nun das umliegende Tumorgewebe (Leggett et al., 2012).

Eine weitere lokal angewandte Therapie ist die transarterielle Chemoembolisation (TACE). Lebertumoren werden fast vollständig aus der Arteria hepatica mit Blut versorgt. Diese eignet sich also hervorragend für die Applikation von Chemotherapeutika wie Mitomycin C. Um eine längere Wirkungszeit am Tumor zu gewährleisten, werden Embolisationsmittel wie Lipiodol® zugegeben. Diese Therapie sollte jedoch nur an einem sorgsam ausgewählten Patientengut durchgeführt werden. Eine chinesische Studie zeigte, dass Patienten, deren Tumor sich im TNM-Stadium II-IV befand, durchaus von der Therapie profitierten, wogegen sie bei Patienten mit TNM-Stadium I zu einer höheren Rezidivrate führte (Li et al., 2014).

In einigen individuellen Fällen wird die selektive interne Radiotherapie (SIRT) angewandt. Hier wird über einen Leistenkatheter Yttrium 90 verabreicht, das sich dann im Tumorgewebe ansammelt und über mehrere Tage (Halbwertszeit: 64 h) β -Strahlung abgibt. Die SIRT erzielt in der palliativen Behandlung gute Ergebnisse mit einem möglicherweise verbessertem OS (medianes OS: 43,7 Monate) (Hoffmann et al., 2012).

1.1.5 Tumorpathologie des cholangiozellulären Karzinoms

Aufgrund der schlechten Prognose von Patienten mit fortgeschrittenen Gallengangskarzinomen, die mit einer palliativen Chemotherapie behandelt werden, ist die Suche nach neuen Therapieansätzen unbedingt notwendig. In der näheren Vergangenheit wurden deshalb mehrere Arbeiten veröffentlicht, die sich mit der molekularen Pathogenese und der Genetik des Cholangiokarzinoms beschäftigen. In mehr als der Hälfte aller Tumorfälle ließen sich genetische Aberrationen feststellen, die mögliche Angriffspunkte für eine zielgerichtete Therapie bieten (Ross et al., 2014). Ebenfalls zeigte sich, wie bereits erwähnt, dass eine chronische Entzündung die Entstehung eines CCCs begünstigen kann. Im entzündeten Gewebe findet ein hoher Umsatz an Zellen statt, zudem ist das Milieu reich an Zytokinen und Wachstumsfaktoren. Dies fördert die zelluläre Proliferation und begünstigt das Auftreten von Mutationen (Zabron et al., 2013).

Bei den Cholangiokarzinomen konnte bereits eine hohe Induktion von Signalwegen, die in der Progression und Proliferation von Tumorzellen eine bedeutende Funktion haben (z.B. EGF – Epidermal Growth Factor, RAS – Rat sarcoma (GTPase), AKT – Proteinkinase B, MET – Tyrosin-Proteinkinase MET) nachgewiesen werden (Sia et al., 2013). Die Überexpression von Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) führt zur Entwicklung von Cholangiokarzinomen und deren Progression. Mutationen von EGFR sind seltene Ereignisse.

Das KRAS-Protein (Kirsten rat sarcoma viral oncogene) ist ein bedeutender Mediator in einer Signalkaskade, die durch EGFR reguliert wird. Gleichzeitig ist es das am häufigsten mutierte Protein (8-54 %) beim intrahepatischen cholangiozellulären Karzinom (Andersen & Thorgeirsson, 2012). Die Gallenflüssigkeit von an PSC erkrankten Patienten wies zu 30 % KRAS-Mutationen auf. Dies führte zu der Vermutung, dass die Erkrankung an einer PSC ein frühzeitiger Risikofaktor für die baldige Entwicklung eines Gallengangskarzinoms sein könnte (Kubicka et al., 2001). Zudem gelten aktivierte KRAS-Mutationen beim Kolonkarzinom als Marker für eine Resistenz gegen eine Therapie mit anti-EGFR Antikörpern wie Cetuximab oder Panitumumab (Stintzing et al., 2009).

Chronische Cholestase, unabhängig von der zugrundeliegenden Erkrankung, begünstigt die Entwicklung eines cholangiozellulären Karzinoms. Gallensäuren haben eine wichtige Funktion in diesem Prozess, da sie den EGF-Rezeptor aktivieren und damit über eine MAPK-Kaskade (Mitogen activated protein kinase) die Expression der Cyclooxygenase-2 (COX-2) erhöhen. Die COX-2 Überexpression wird zusätzlich noch durch Oxisterole und Stickstoffmonoxidsynthasen induziert (Rizvi & Gores, 2013). Die COX-2 inhibiert die Apoptose und fördert das Wachstum der Tumorzellen (Han et al., 2004; Nzeako et al., 2002).

Die Inaktivierung von TP53 (Tumor Protein 53), einem Zellzyklusregulator, ist eine der bekanntesten Störungen in der Karzinogenese. Ein Review über 10 Studien aus Europa, Asien und den USA mit insgesamt 229 Patienten, die an einem CCC erkrankt waren, zeigte eine TP53-Mutation in 21 % der Fälle (Khan, Thomas, Toledano, et al., 2005). Mutationen in anderen Genen, beispielsweise EGFR, neuroblastoma RAS viral oncogen homolog (NRAS) oder Phosphoinositid-3-Kinase (PI3K) wurden seltener beschrieben (Rizvi & Gores, 2013).

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass bei der Cholangiokarzinogenese etliche molekulare Signalwege eine Rolle spielen, deren Signifikanz bis dato nicht vollständig verstanden ist.

1.1.6 Tumorklassifikation

1.1.6.1 Staging des cholangiozellulären Karzinoms

Mehrere Arbeiten zeigen, dass sich durch die Anwendung der verschiedenen Auflagen der AJCC-Klassifikation (American Joint Committee on Cancer - auch bekannt als TNM-System) deutliche Unterschiede in der Einteilung der Tumorstadien bei intrahepatischen Gallengangskarzinomen ergeben (Farges et al., 2011; Okabayashi et al., 2001; Yamasaki, 2003).

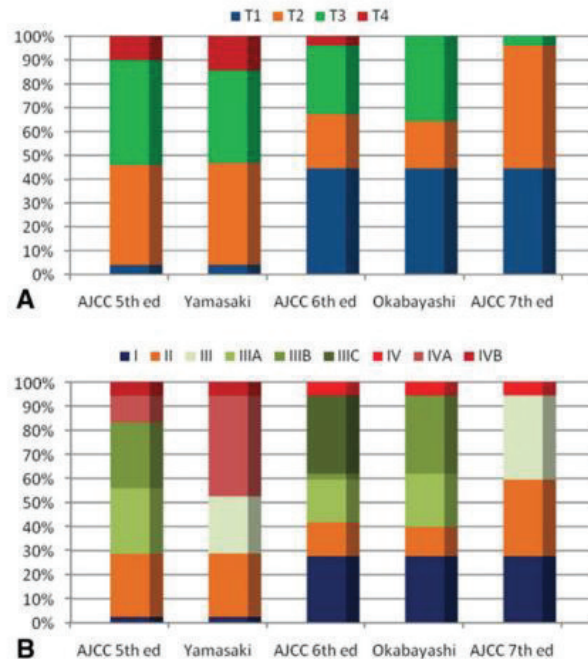


Abbildung 2: Distribution of the study population in the 5. staging systems is shown. (A) T stages of 101 NOMO patients are shown. (B) TNM stages of 163 patients are shown (Farges et al., 2011)

Bis zur 7. Auflage der UICC-Klassifikation wurden die intrahepatischen CCCs wie das hepatozelluläre Karzinom eingeteilt. Diese Methode war für das iCCA nur bedingt geeignet (Aljiffry et al., 2009), da die AJCC-Klassifikation die Tumoren hinsichtlich ihrer Größe einteilte, diese ist aber nicht mit der Prognose assoziiert (Nathan et al., 2009; Okabayashi et al., 2001). Auch im Hinblick auf das extrahepatische CCC gab es bei Einführung der 7. Auflage der UICC-Klassifikation eine deutliche Veränderung. So wurde nun erstmals zwischen perihilären und distalen Gallengangskarzinomen unterschieden.

Für das perihiläre Gallengangskarzinom steht zusätzlich noch das modifizierte System nach Bismuth-Corlette zur Verfügung. Dieses System ist für die Lokalisation des Tumors sehr aussagekräftig, liefert jedoch keine guten Informationen über die Resektabilität, da es weder den Lymphknotenstatus noch eventuell vorhandene Metastasen berücksichtigt (Bismuth et al., 1992). In der vorliegenden Arbeit wurde für die Klassifikation aller Gallengangstumoren die 7. Auflage der UICC-Klassifikation verwendet, die perihilär lokalisierten CCCs wurden zusätzlich nach der Klassifikation von Bismuth-Corlette eingeteilt.

Die TNM-Klassifikation beurteilt folgende Parameter:

Tabelle 1: TNM-Klassifikation

TNM	Beschreibung
T:	Beschreibt die Größe und Ausdehnung des Primärtumors
N:	Beschreibt die Anzahl der befallenen Lymphknoten
M:	Beschreibt das Auftreten und die Lokalisation von Fernmetastasen

1.1.6.2 Einteilung der distalen extrahepatischen Cholangiokarzinome (Koop, 2013)

Tabelle 2: T-Stadium des distalen extrahepatischen Cholangiokarzinoms

T-Stadium	Beschreibung
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in Situ
T1	Tumor ist auf den Gallengang beschränkt
T2a	Tumor durchbricht den Gallengang
T2b	Tumor infiltriert benachbartes Lebergewebe
T3	Tumor infiltriert benachbarte Organe
T4	Tumor infiltriert Truncus coeliacus oder A. mesenterica superior

Tabelle 3: N-Stadium des distalen extrahepatischen Cholangiokarzinoms

N-Stadium	Beschreibung
NX	Regionäre Lymphknoten nicht beurteilbar
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Regionäre Lymphknotenmetastasen vorhanden

Tabelle 4: M-Stadium des distalen extrahepatischen Cholangiokarzinoms

M-Stadium	Beschreibung
MX	Fernmetastasen nicht beurteilbar
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen vorhanden

Stadium nach UICC, 7. Edition (Wittekind & Oberschmid, 2010)

Tabelle 5: UICC-Stadium des distalen extrahepatischen Cholangiokarzinoms

Stadium	Kriterien
Stadium 0	Tis N0 M0
Stadium IA	T1 N0 M0
Stadium IB	T2 N0 M0
Stadium IIA	T3 N0 M0
Stadium IIB	T1-3 N1 M0
Stadium III	T4 jedes N M0
Stadium IV	Jedes T jedes N M1

1.1.6.3 Einteilung der perihilären Cholangiokarzinome (Koop, 2013):

Tabelle 6: T-Stadium des perihilären Cholangiokarzinoms

T-Stadium	Beschreibung
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in Situ
T1	Tumor ist auf den Gallengang beschränkt
T2a	Tumor durchbricht den Gallengang
T2b	Tumor infiltriert benachbartes Lebergewebe
T3	Tumor infiltriert unilaterale Äste der V. portae oder der A. hepatica communis
T4	Tumor infiltriert Hauptstamm der V. portae oder bilaterale Äste, A. hepatica communis, bilaterale Gallengänge 2. Ordnung oder unilaterale Gallengänge 2. Ordnung mit Befall von kontralateralen Ästen der V. portae

Tabelle 7: N-Stadium des perihilären Cholangiokarzinoms

N-Stadium	Beschreibung
NX	Regionäre Lymphknoten nicht beurteilbar
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Regionäre Lymphknotenmetastasen vorhanden

Tabelle 8: M-Stadium des perihilären Cholangiokarzinoms

M-Stadium	Beschreibung
MX	Fernmetastasen nicht beurteilbar
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen vorhanden

Stadium nach UICC, 7. Edition (Wittekind & Oberschmid, 2010)

Tabelle 9: UICC-Stadium des perihilären Cholangiokarzinoms

Stadium	Kriterien
Stadium 0	Tis N0 M0
Stadium I	T1 N0 M0
Stadium II	T2a-b N0 M0
Stadium IIIA	T3 N0 M0
Stadium IIIB	T1-3 N1 M0
Stadium IVA	T4 jedes N M0
Stadium IVB	Jedes T jedes N M1

1.1.6.4 Einteilung nach Bismuth-Corlette

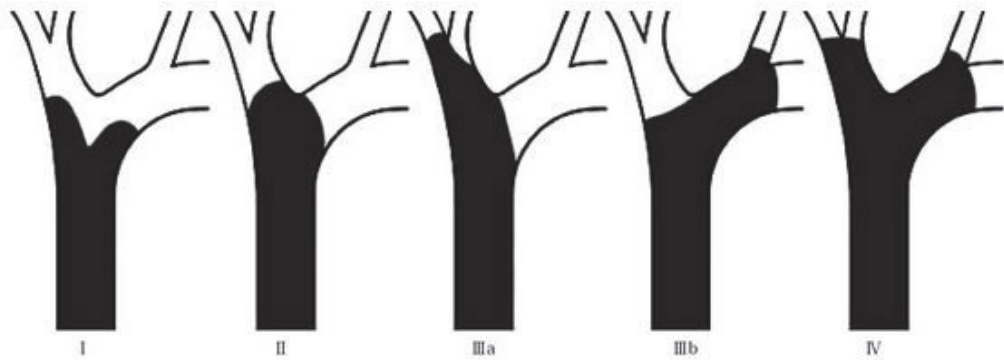


Abbildung 3: Einteilung nach Bismuth-Corlette (Suarez-Munoz et al., 2013)

Tabelle 10: Einteilung nach Bismuth-Corlette

Typ	Beschreibung
I	Ductus hepaticus communis betreffend, Kommunikation zwischen beiden Ductus hepatici vorhanden
II	Wachstum bis in die Hepatikusgabel
IIIA	Infiltrierendes Wachstum in den rechten Hepatikusast
IIIB	Infiltrierendes Wachstum in den linken Hepatikusast
IV	Infiltrierendes Wachstum in beide Ductus hepatici mit Vorwachsen in die Segmentgallengänge

1.1.6.5 Einteilung der intrahepatischen Cholangiokarzinome (Koop, 2013)

Tabelle 11: T-Stadium des intrahepatischen Cholangiokarzinoms

T-Stadium	Beschreibung
T1	Solitärer Tumor ohne Gefäßinvasion
T2a	Solitärer Tumor mit Gefäßinvasion
T2b	Multiple Tumoren
T3	Perforation des viszeralen Peritoneums oder extrahepatischer Nachbarstrukturen
T4	Periduktale Invasion

Tabelle 12: N-Stadium des intrahepatischen Cholangiokarzinoms

N-Stadium	Beschreibung
NX	Regionäre Lymphknoten nicht beurteilbar
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Regionäre Lymphknotenmetastasen vorhanden

Tabelle 13: M-Stadium des intrahepatischen Cholangiokarzinoms

M-Stadium	Beschreibung
MX	Fernmetastasen nicht beurteilbar
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen vorhanden

Stadium nach UICC, 7. Edition (Wittekind & Oberschmid, 2010)

Tabelle 14: UICC-Stadium des intrahepatischen Cholangiokarzinoms

Stadium	Kriterien
Stadium 0	Tis N0 M0
Stadium I	T1 N0 M0
Stadium II	T2 N0 M0
Stadium III	T3 N0 M0
Stadium IVA	T4 N0 M0 Jedes T N1 M0
Stadium IVB	Jedes T jedes N M1

1.2 Perineurale Invasion beim Gallengangskarzinom

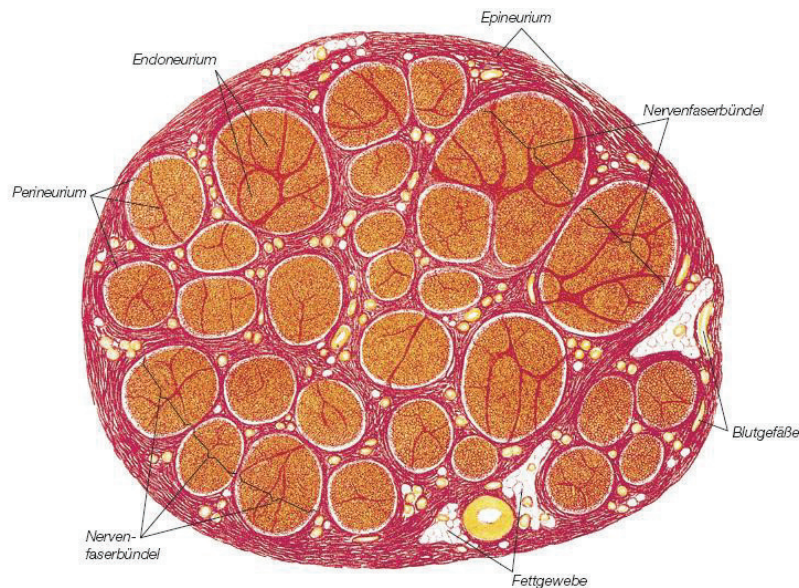


Abbildung 4: Großer peripherer Nerv im Querschnitt. [...] Färbung: van Gieson; Vergr. 15-fach. (Welsch & Deller, 2010)

Eine besondere Eigenschaft von malignen Zellen ist ihre Fähigkeit zu metastasieren, indem sie sich aus ihrem ursprünglichen Zellverband lösen und über Blut- oder Lymphbahnen zu anderen Geweben oder Organen gelangen. Die Metastasierungswege über Blut oder Lymphe sind bereits umfassend untersucht und detailliert beschrieben. Schon seit Langem ist bekannt, dass einige Tumore auch in und entlang von Nervenbahnen wachsen. Dies wurde zuerst für Kopf- und Halstumoren beschrieben (Cruveilhier, 1835; Neumann, 1862). Inzwischen ist bekannt, dass die perineurale Invasion (PNI) bei der Progression vieler Tumoren eine bedeutende Rolle spielt, so beispielsweise bei Karzinomen des Pankreas, des Kolons, des Rektums, der Prostata und des Magens aber auch beim Cholangiokarzinom. Für einige dieser malignen Tumoren gilt die PNI als prognostischer Marker für ein reduziertes Overall Survival (Ayala et al., 2001; Bapat et al., 2011; Poeschl et al., 2010; Shen et al., 2010; Zhou et al., 2015). Bereits 1905 wurde versucht die zugrundeliegenden pathophysiologischen Mechanismen zu erklären (Ernst, 1905), dennoch gelangte dieser Metastasierungsweg erst in den letzten Jahren in den Fokus der aktuellen Forschung.

Ein peripherer Nerv besteht aus drei Schichten: Epineurium, Perineurium und Endoneurium. Als Endoneurium bezeichnet man das lockere Bindegewebe, das die Schwannzellen der einzelnen Nervenfasern umgibt. Das Perineurium fasst mehrere Nervenfasern zu Faszikeln zusammen, diese werden wiederum durch das Epineurium zu einem Nerv gebündelt – siehe Abbildung 4 (Aumüller et al., 2014; Welsch & Deller, 2010).

Bockmann et al. konnten zeigen, dass sich die Invasion von pankreatischen Tumorzellen nicht nur auf das Perineurium beschränkt, sondern dass diese auch in das Endoneurium des Nerven eindringen und dort in engem Kontakt mit den Schwannzellen und dem Axon des Nerven stehen (Bockman et al., 1994). Aktuell spricht man von einer perineuralen Invasion, wenn in einer der drei Bindegewebsschichten, die den Nerv umgeben (Epi-, Peri-, und Endoneurium), Tumorzellen zu finden sind, oder wenn ein maligner Herd einen peripheren Nerv zu mindestens 33 % ummauert (Liebig et al., 2009). Die Inzidenz der PNI beim Pankreaskarzinom liegt bei 80-100 % und ist assoziiert mit therapierefraktären Schmerzen und einer schlechten Prognose (Bapat et al., 2011). Auch beim Gallengangskarzinom zeigte sich eine ähnlich hohe Inzidenz mit 74-84 % (Murakami et al., 2014; Shirai et al., 2008). In einer Studie mit 59 an iCCA erkrankten Patienten zeigte sich bei der Gruppe mit PNI eine 5-JÜR von 17 %, bei Patienten ohne PNI belief sich die 5-JÜR auf 70 % (Shirai et al., 2008). Darüber hinaus ist die PNI beim Cholangiokarzinom mit einer hohen postoperativen Rezidivrate und einer schlechten Prognose assoziiert (Nakagohri et al., 2003). Somit wird deutlich, dass das Verständnis der Pathogenese der perineuralen Invasion ein wichtiger Schritt auf dem Weg zu neuen Staging-Strategien und möglicherweise auch zu neuen Behandlungsmethoden darstellen könnte.

Die hohe Inzidenz der PNI beim Cholangiokarzinom erklärt sich aus den anatomischen Gegebenheiten. Die Leber enthält ein weit verzweigtes Netzwerk von sympathischen und parasympathischen Nervenfasern, die unter anderem auch die Gallengänge innervieren. Am Leberhilus bilden die Fasern des autonomen Nervensystems einen Plexus und verlaufen mit Ästen der Arteria hepatica und den Gallengängen bis zu deren kleinsten Verzweigungen in den Portalfeldern und bilden so einen optimalen Metastasierungsweg (Dancygier, 2003).

1.2.1 Molekulare Mechanismen der perineuralen Invasion

Initial wurde postuliert, dass das Wachstumsverhalten des Tumors entlang von Nerven auf die damit erleichterte Migration zurückzuführen sei. Der Tumor „wähle“ also den „Weg des geringsten Widerstandes“ (Batsakis, 1985; Liebig et al., 2009). Diese Annahme gilt inzwischen als überholt. Bockmann et al. entwickelten die Theorie, dass dem Transforming Growth Factor α (TGF α) eine entscheidende Rolle bei der Invasion der Tumorzellen zukommt. In einer Studie zeigten befallene Nerven eine hohe Immunreaktivität von TGF α , zugleich konnte eine Überexpression des EGF-Rezeptors, dem natürlichen Rezeptor von TGF α , bei den Zellen des Pankreaskarzinoms festgestellt werden (Bockman et al., 1994). Diese Theorie Bockmanns war der entscheidende Hinweis, dass die Tumorzellen nicht nur den Nerv befallen, sondern auch über molekulare Signalwege mit ihm interagieren und ihn aktiv beeinflussen (Liebig et al., 2009). In einem *in vitro* Modell wurden Maus-Spinalganglien mit prostaticen Tumorzellen in einer Matrigel-Matrix ko-kultiviert. Es zeigte sich, dass die Neuriten der Neurone von Maus-Spinalganglien auf die prostaticen Tumorzellen zuwuchsen und diese sich wiederum entlang der Neuriten verbreiteten (Ayala et al., 2001). Auch in einem *in vitro* Modell mit pankreatischen Tumorzellen konnte dieses Wachstumsverhalten beobachtet werden (Dai et al., 2007). Die Ergebnisse dieser Studien deuten auf eine Interaktion von Tumorzellen und Nerven hin, die sowohl zu einer erfolgreichen Progression des Tumors als auch zu einem verstärkten Wachstum der Nerven führt. Die zugrundeliegenden Mechanismen dieser Tumorzell-/Nervenzellinteraktion haben in den letzten Jahren verstärkt wissenschaftliche Aufmerksamkeit auf sich gezogen. So weiß man inzwischen, dass Neurotrophine und ihre Rezeptoren (Zhu et al., 1999), Chemokine (Marchesi et al., 2008), aber auch Zytokine (Bockman et al., 1994) eine wichtige Rolle im molekularen Mechanismus der PNI spielen.

1.2.2 Neurotrophine

Neurotrophine sind Peptide, die das Wachstum, die Differenzierung und das Überleben junger Nervenzellen kontrollieren (Huang & Reichardt, 2001). Sie werden sowohl von Nervenzellen als auch von Tumorzellen ausgeschüttet (Bapat et al., 2011). Am bekanntesten ist die Familie der Nervenwachstumsfaktoren, die aus dem Nerve Growth Factor (NGF), dem Brain-derived neurotrophic factor (BDNF), Neurotrophin 3 (NTF3), Neurotrophin 4 (NTF4) und Neurotrophin 5 (NTF5) besteht (Marchesi et al., 2010). Die Mitglieder der NGF-Familie binden an zwei verschiedene Rezeptoren, wodurch jeweils andere Signalwege aktiviert werden. Jedes Neurotrophin bindet mit hoher Affinität an einen Rezeptor der Familie der Tropomyosin-Rezeptorkinasen (Trk) und mit geringer Affinität an den p75 Neurotrophin-Rezeptor (p75^{NTR}), Mitglied der Tumornekrosefaktor-Superfamilie (Arevalo & Wu, 2006). Die verschiedenen Neurotrophine (NGF, BDNF, NTF3, NTF4) binden jeweils spezifisch an einen bestimmten Trk-Rezeptor:

Tabelle 15: Bindungsstellen der Neurotrophine an die spezifischen Trk-Rezeptoren (Reichardt, 2006)

Neurotrophin	Rezeptor
NGF	TrkA
BDNF/NTF4	TrkB
NTF3	TrkC

Die meisten Studien zum Thema PNI wurden an pankreatischen Zellreihen durchgeführt. NGF und auch seine beiden Rezeptoren (p75^{NTR} und TrkA) werden von den pankreatischen Tumorzellen und auch den lokalen Nerven verstärkt exprimiert (Bapat et al., 2011), NGF mehr von den Tumorzellen, TrkA vermehrt im Perineurium der pankreatischen Nerven (Zhu et al., 1999). Gigliozzi et al. konnten zeigen, dass gesunde Cholangiozyten NGF und TrkA exprimieren. Im Zuge einer Gallengangsstenose werden diese überexprimiert (Gigliozzi et al., 2004). Yang et al. konnten in einer klinischen Studie, die 83 Patienten mit einem intrahepatischen cholangiozellulären Karzinom einschloss, einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Expression von TrkA und NGF und der Differenzierung des Tumors feststellen (Yang et al., 2014).

Auch NTF3/4 und TrkC kommen bei den Cholangiozyten vor (Gigliozzi et al., 2004). Binden Neurotrophine an Trk-Rezeptoren, werden verschiedene Signalwege aktiviert, darunter der RAS/Rap-MAPK-Weg, der PI3K-Akt-, und der PLC γ -PKC-Signalweg (Arevalo & Wu, 2006). Durch die Aktivierung des RAS-MAPK-Signalwegs werden im Inneren der Zelle Vorgänge ausgelöst, die für ihr Überleben und ihre Differenzierung von Bedeutung sind (Arevalo & Wu, 2006). Der Rap-MAPK-Signalweg sorgt für den Einbau der Trk-Rezeptoren in die endosomalen Kompartimente der Zelle (Wu et al., 2001). Bindet BDNF an TrkB, wird der PLC γ -PKC-Signalweg aktiviert, dem eine wichtige Funktion in der synaptischen Plastizität zukommt (Leal et al., 2014).

Die Anwesenheit von p75^{NTR} erhöht die Affinität von NGF und BDNF zu TrkA/B (Arevalo & Wu, 2006; Bapat et al., 2011), wobei sich die Funktionen von p75^{NTR} nicht nur darauf beschränken lassen. Je nachdem, welche Neurotrophine an das p75^{NTR} Protein binden, kann es sowohl proapoptotische Signalwege aktivieren, aber auch solche, die zu einem Überlebensvorteil der Zellen führen. Ein Beispiel für Letzteres ist die Aktivierung des NF κ B-Signalweges (nuclear factor 'kappa-light-chain-enhancer' of activated B-cells) durch die Bindung von NGF, nicht aber BDNF oder NTF3, an p75^{NTR} (Carter et al., 1996). Des Weiteren werden durch das p75^{NTR} Protein Signalwege aktiviert, die eine wichtige Rolle beim axonalen Wachstum, der Zelldifferenzierung und der Zellproliferation spielen (Arevalo & Wu, 2006).

Eine Deaktivierung des Trk-Rezeptors führt zu einem verlängerten neuronalen Überleben, wohingegen gezeigt wurde, dass das Binden von Neurotrophinen alleine an den p75^{NTR}-Rezeptor zu einer erhöhten Apoptose-Rate führen kann (Bapat et al., 2011; DeFreitas et al., 2001). Darüber hinaus kommt es durch die Stimuli cholinergischer Nerven zu einer Induktion von NGF (da Penha Berzaghi et al., 1993; Mahmoud et al., 2015), dieser selbst wiederum stimuliert aktiv das Wachstum von cholinergen Nervenfasern (Hayakawa et al., 2017). In den genannten Arbeiten konnte gezeigt werden, dass es sich um eine aktive Interaktion im Sinne einer „Feedbackschleife“ von Nerv und Tumorzelle handelt, die über eine perineurale Invasion hinausgeht.

2 Zielsetzung der Arbeit

Gallengangskarzinome sind selten und zeigen nach wie vor eine äußerst schlechte Prognose. Eine kurative Therapie ist bei einem Großteil der Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung nicht mehr möglich, da sich das CCC schon in einem zu weit fortgeschrittenen Stadium befindet. Die palliative Therapieplanung gestaltet sich oft komplex, die Datenlage ist aufgrund der geringen Inzidenz der Erkrankung mangelhaft. Ziel dieser Arbeit ist es daher, die Behandlungsrealität an einem universitären Zentrum mit hohem Spezialisierungsgrad darzustellen.

In einem ersten Schritt sollen in der vorliegenden Arbeit diagnostische, epidemiologische und therapeutische Daten der 106 Patienten der Studienpopulation retrospektiv analysiert und bezüglich Einflussfaktoren auf das Überleben oder auf die Zeit bis zur Tumorprogression ausgewertet werden.

In diesem Zusammenhang ergaben sich folgenden Fragestellungen:

1. Welche klinischen Charakteristika zeigten die Patienten?
2. In welchem Tumorstadium wurden die Tumore erstdiagnostiziert? Zeigten sich diesbezüglich Unterschiede im Hinblick auf die Lokalisation?
3. Welche laborchemischen Veränderungen zeigten die Patienten?
4. Welche Therapie wurde bei den Patienten durchgeführt? Zeigten sich hier Unterschiede im Hinblick auf das Überleben?
5. Wie lange waren das OS und das PFS? Können Unterschiede bezüglich klinischer Charakteristika, der Tumorlokalisierung oder verschiedenen Laborparametern festgestellt werden?
6. Welche Faktoren wirken sich signifikant auf das OS und auf das PFS der Patienten aus und könnten somit als Prognosefaktoren dienen?

Aufgrund der schlechten Prognose des cholangiozellulären Karzinoms ist es unbedingt erforderlich Angriffspunkte für eine zielgerichtete Therapie zu finden. Für viele Tumorentitäten ist ein negativer Zusammenhang zwischen der Expression von NGF und TrkA und dem OS bekannt, für das CCC konnte dies bisher nur an einem japanischen Kollektiv mit Erkrankung an einem intrahepatischen CCC gezeigt werden (Yang et al., 2014). So soll in einem zweiten Schritt untersucht werden, ob bei den Tumorproben des Kollektivs eine vermehrte Expression von NGF oder TrkA nachgewiesen werden kann und ob sich eine Korrelation mit dem OS oder mit dem PFS zeigen lässt.

3 Materialien und Methoden

3.1 Patienten

In einem ersten Schritt wurden retrospektiv 166 Patienten identifiziert, die zwischen 2006 und 2012 aufgrund eines Tumors des biliären Trakts im Rahmen der Gastrointestinalen Tumorkonferenz am Klinikum der Universität München – Campus Großhadern vorgestellt wurden. Davon ausgeschlossen wurden 60 Patienten aus verschiedenen Gründen – (siehe Abbildung 5). Somit konnten 106 Patienten in die vorliegende Studie aufgenommen werden, bei denen die Diagnose eines cholangiozellulären Karzinoms mittels einer Biopsie oder eines Operationspräparates und einer histologischen Untersuchung gesichert werden konnte. Zusammenfassend galten folgende Einschlusskriterien:

- Histologisch gesicherte Erstdiagnose eines cholangiozellulären Karzinoms
- Ausreichende Datenlage über den weiteren Krankheitsverlauf
- Ausschluss von Patienten mit Mischtumoren sowie Tumoren anderer Lokalisationen

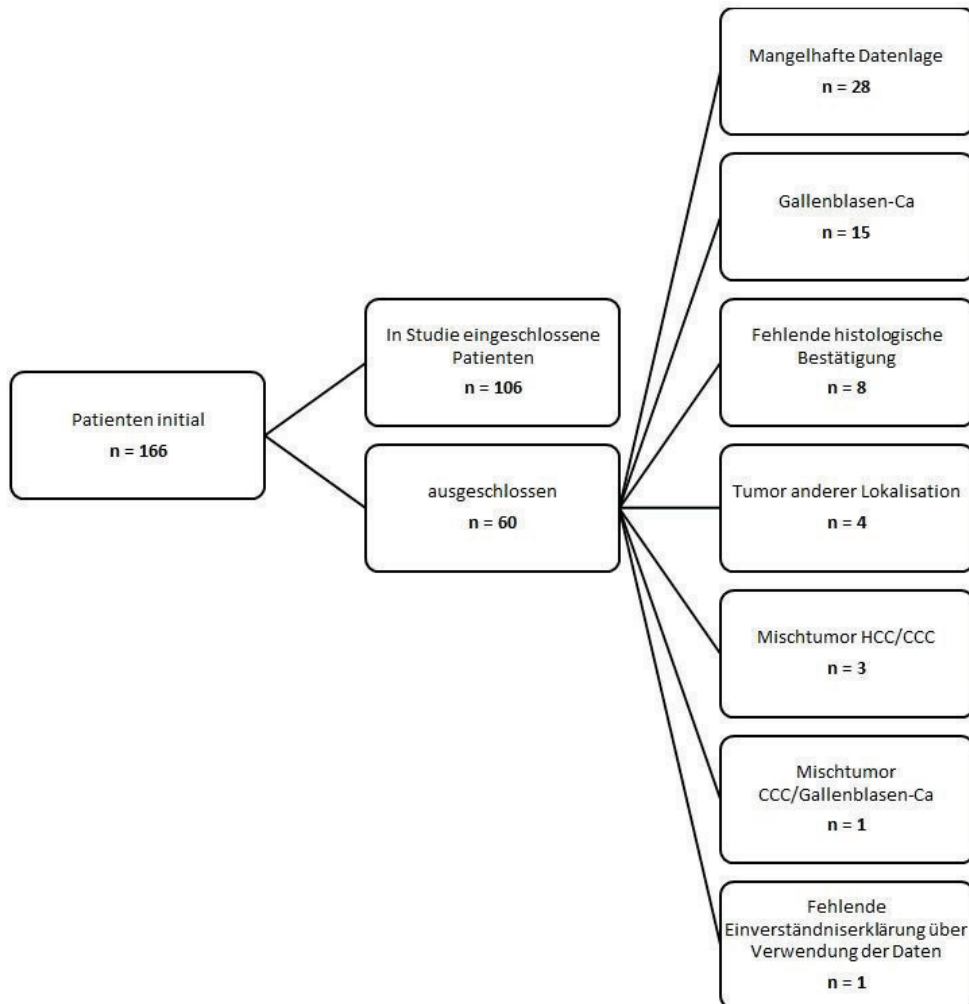


Abbildung 5: Selektion der Studienpopulation

In einem zweiten Schritt wurde der klinische Verlauf anhand von elektronischen Akten der Medizinischen Klinik III am Klinikum Großhadern und Papierakten des Zentralarchivs am Klinikum Großhadern nachvollzogen. Patientenbezogene Daten wurden durch die Vergabe von fortlaufenden Nummern anonymisiert. Ein gültiges Ethikvotum (Ethikkommission der LMU München; Antrag 285-15) für die Verwendung der Daten bereits verstorbener Patienten lag vor. Von den bei Abschluss der Datenerhebung noch lebenden Patienten wurde eine schriftliche Einverständniserklärung eingeholt.

Bei allen Patienten wurden die in Tabelle 16 aufgelisteten Merkmale erfasst. Die Stadieneinteilung der Tumoren erfolgte anhand der TNM-Klassifikation (UICC, 7. Auflage 2010). Die postoperativ histopathologisch gesicherten Tumorstadien wurden den Patientenakten bzw. den Pathologiebefunden entnommen. Da einige Fälle noch nach der 6. Auflage der UICC-Klassifikation befundet worden waren, wurden diese noch einmal neu nach der 7. Auflage klassifiziert, um eine Vergleichbarkeit der Daten zu gewährleisten. Bei den restlichen Patienten erfolgte die Stadieneinteilung klinisch-radiologisch anhand der 7. Auflage der UICC-Klassifikation.

Tabelle 16: Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose erhobene Patientencharakteristika

Eigenschaft	Unterteilung
Geburtsdatum	dd/mm/yyyy
Größe	cm
Gewicht	kg
Zeitpunkt der Erstdiagnose	dd/mm/yyyy
Erkrankungsstadium bei Erstdiagnose	lokal fortgeschritten metastasiert resektabel
Lokalisation des Tumors	intrahepatisch extrahepatisch perihilär
Klassifizierung nach Bismuth-Corlette	siehe 1.1.6.4
Klassifizierung nach TNM/UICC	siehe 1.1.6.2, 1.1.6.3 und 1.1.6.5
Histologie des Tumors	Adenokarzinom Papillär-muzinös
Grading	gut differenziert mäßig differenziert gering differenziert undifferenziert
Erkrankungsstadium bei Start einer palliativen Therapie	lokal fortgeschritten metastasiert
Vorliegen und Lokalisation von Metastasen	Keine Fernmetastasierung Fernmetastasierung eingetreten
Operation in kurativer Absicht	Zeitpunkt, Resektionsgrad, Abbruch der Operation
Dauer, Art, Zyklen einer systemischen Therapie	adjuvant/neoadjuvant/palliativ
Dauer einer etwaigen Bestrahlung	in Monaten

bei Eintritt eines Rezidivs	Zeitpunkt des Auftretens, Lokalisation, Therapie des Rezidivs
bei Auftreten eines Krankheitsprogresses	Zeitpunkt des Auftretens
Enddatum der Analyse	Zeitpunkt des Todes/letzte Vorstellung in Großhadern/bei noch lebenden Patienten: 15.03.2016
Labordaten (Erfassung zum Zeitpunkt der Erstdiagnose)	CA19-9, CEA, Bilirubin, C-reaktives Protein (CRP), Laktatdehydrogenase (LDH), Hämoglobin (Hb), Leukozyten, Thrombozyten, Differentialblutbild (soweit untersucht)
Vorerkrankungen	Primär sklerosierende Cholangitis, Hepatitis A-D, chronisch entzündliche Darmerkrankungen, Diabetes mellitus Typ I + II, Leberzirrhose, Choledocholithiasis, Z.n. maligner Tumorerkrankung
Suchtmittelabusus	Nikotinabusus, Alkoholabusus

3.2 Prätherapeutische Diagnostik

Zum Zwecke des prätherapeutischen Stagings wurden bei den Patienten des Studienkollektivs eine Sonographie, eine CT- oder MRT-Untersuchung, eine Endosonographie und meist eine ERCP oder eine MRCP durchgeführt, um die lokale und disseminierte Ausbreitung des Primärtumors zu beurteilen. War bei den Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose schon ein Ikterus aufgetreten, erfolgte die endoskopische Dekompression der gestauten Gallenwege durch das Einbringen von Stents um Schäden an der Leber durch die Cholestase zu verringern. Bei Patienten, bei denen eine kurative Therapie im Rahmen einer Operation geplant war, wurde in manchen Fällen eine Portalvenenembolisation durchgeführt, um das postoperative Lebertumorenvolumen zu erhöhen.

3.3 Histopathologische Untersuchung

Anhand der pathologischen Befundberichte wurden die Eingangsnummern von repräsentativen histologischen Schnittpräparaten und korrespondierenden tumortragenden Paraffinblöcken der cholangiozellulären Karzinome identifiziert. War die Gewebeentnahme am Klinikum der Universität München erfolgt, wurden diese aus dem Archiv des Pathologischen Instituts der Universität München akquiriert. Bei auswärtig erfolgter histologischer Erstdiagnose wurden die Gewebeblöcke aus den betreffenden Kliniken bzw. Pathologien angefordert. Die Schnittpräparate wurden durch einen Pathologen (Dr. med. S. Ormanns, Pathologisches Institut der Universität München) nachbefundet. Im selben Schritt wurden auch geeignete Tumorareale auf dem Objektträger markiert.

3.3.1 Erstellung eines Tissue Micro Array (TMA)

Mittels der angezeichneten Objektträger wurden auf den zugehörigen Paraffinblöcken geeignete Areale mit Tumorgewebe identifiziert. Aus diesen markierten Arealen wurden mithilfe eines halbautomatischen Tissue Arrayers (Beecher Instruments, Sun Prairie, WI, USA) drei Gewebezylinder von 1 mm Durchmesser an verschiedenen Lokalisationen ausgestanzt. Anschließend wurden die Gewebezylinder in einen leeren Paraffinblock (Empfängerblock) übertragen und durch Erwärmung fixiert. Die in Paraffin eingebetteten TMAs wurden dann in üblicher Weise in 4 µm dicke Gewebeschnitte geschnitten (Microtom) und auf Objektträgern fixiert. Ein Schnittpräparat jedes TMA wurde zur Beurteilung der Qualität und des Tumorgehalts jeder Stanze im Routinediagnostiklabor des Pathologischen Instituts der Universität München Hämatoxylin-Eosin (HE) gefärbt und mittels eines Lichtmikroskops (Zeiss Axioskop, Zeiss, Wetzlar, Deutschland) begutachtet.

3.3.2 Immunhistochemische Färbung der TMAs

Mittels immunhistochemischer Färbungen wurde untersucht, ob die Antigene NGF-β und TrkA, B und C im Tumorgewebe oder peritumoralen Gewebe der untersuchten Gewebeproben des Patientenkollektivs exprimiert werden.

Um eine Expression von NGF-β nachzuweisen, erfolgte in einem ersten Schritt die Demaskierung der Antigene durch die Behandlung mit Target Unmasking Fluid (Fa. PanPath, Budel, Niederlande). Danach wurden die Schnitte bei Raumtemperatur 60 Minuten mit einem polyklonalen Kaninchen-Antikörper (Acris Antibodies, Herford, Germany) in der Verdünnung 1:400 inkubiert.

Die Detektion der Expression von TrkA, B und C (panTrk) erfolgte in ähnlicher Weise. Die Demaskierung der Antigene erfolgte hier durch die Hitzevorbehandlung mit Epitope Retrieval Solution pH8 (Fa. Novocastra, Newcastle upon Tyne, UK). Die Inkubation der Schnitte erfolgte dann für 60 Minuten bei Raumtemperatur mit einem monoklonalen Anti-panTrk-Antikörper (clone: EPR17341, Abcam, Cambridge, UK) in einer Verdünnung von 1:100.

Der Nachweis der Primärantikörper erfolgte unter Anwendung von ImmPress Reagent Kit Anti-Rabbit IgG (Fa. Vector laboratories, Burlingame, CA, USA). Um sie sichtbar zu machen, wurden die Schnitte drei Minuten mit Diaminobenzidin (DAB+, Dako, Glostrup, Dänemark) behandelt. Die Gegenfärbung wurde mit Hämatoxylin Gill's Formula (Fa. Vector laboratories, Burlingame, CA, USA) durchgeführt.

In die Färbungen wurden passende Positiv-Kontrollen eingeschlossen (gesunde pankreatische Inselzellen für NGF- β und normales Nebennierengewebe für panTrk).

3.3.3 Auswertung der immunhistochemischen Färbungen

Jede Tumorstanze der TMAs wurde einzeln im Lichtmikroskop betrachtet und hinsichtlich ihrer Färbung ausgewertet. Die fotografische Dokumentation der immunhistochemischen Färbungen erfolgte mit einem Leica DMD108 Fotomikroskop (Leica Mikrosysteme, Wetzlar, Deutschland).

3.4 Statistische Auswertung

Die Auswertung der deskriptiven Statistiken und der Überlebenszeitanalysen sowie die Erstellung der Diagramme erfolgte mit dem Statistik Programm SPSS, Version 20.0 bzw. Microsoft Excel, Version 2016. P-Werte $< 0,05$ wurden als statistisch signifikant betrachtet.

3.4.1 Gruppenvergleiche

Mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test wurde auf Normalverteilung geprüft. Lag hier das Signifikanzniveau über 5 % wurde keine Normalverteilung angenommen und der Mann-Whitney-U-Test angewendet. Lag eine Normalverteilung vor, wurde der T-Test für unabhängige Stichproben benutzt.

3.4.2 Overall Survival und Progression Free Survival

Das OS wurde definiert als zeitliches Intervall zwischen dem Datum der Erstdiagnose und entweder dem Ableben der Patienten, dem Enddatum der Datenerhebung bei noch lebenden Patienten (als Stichtag wurde der 15.03.2016 festgesetzt) oder dem letzten Termin in der elektronischen Akte der Medizinischen Klinik III am Klinikum Großhadern. Letzteres wurde bei Patienten benutzt, bei denen auch durch telefonische Anfrage bei den betreuenden Hausärzten keine weiteren Informationen über den Krankheitsverlauf gewonnen werden konnten.

Das PFS gilt als Parameter für das Ansprechen einer Therapie. Für die Berechnung der Zeit bis zur Tumorprogression musste mittels bildgebender Verfahren ein Progress des Tumors nach den RECIST-Kriterien (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) - siehe Anhang - erfasst worden sein (Eisenhauer et al., 2009).

Die Analyse von Überlebenszeitdaten erfolgte mit Hilfe des Kaplan-Meier-Schätzers (Ziegler et al., 2007). Um die Überlebenszeiten von zwei oder mehr Gruppen zu vergleichen, wurde der Log-rank-Test angewandt. Als Signifikanzniveau wurde auch hier ein p-Wert $< 0,05$ festgelegt.

3.4.3 Cox-Regressionsanalyse

Die Cox-Regression, auch als proportionales Hazard-Modell bezeichnet, ist ein semi-parametrischer Ansatz zur Analyse von Überlebenszeiten (in der vorliegenden Arbeit OS und PFS). Dabei wird die Hazardrate als Produkt des nicht-parametrischen Baseline-Hazards und einer/mehreren unabhängigen Variablen (parametrisch) definiert. Somit bewirkt der Effekt der unabhängigen Variable/n eine proportionale Änderung der Hazardrate. Dabei wird bei der Anwendung der Cox-Regression die Annahme getroffen, dass die Hazard Ratio (HR = vereinfacht das Ereignisrisiko zwischen einer Risikogruppe und einer Referenzgruppe) über die Zeit konstant ist (Zwiener et al., 2011).

In der vorliegenden Arbeit wurden mehrere potentielle Einflussfaktoren, die entweder in binärer Ausprägung vorlagen oder in zwei Kategorien eingeteilt wurden, mittels der univariaten Cox-Regression evaluiert. Als Referenzgruppe wurde in der Arbeit jeweils die zweitgenannte verwendet. Eine $HR > 1$ bedeutet eine Erhöhung des Risikos gegenüber der Referenzgruppe. Wäre beispielsweise die HR 1,5 würde das bedeuten, dass das Risiko eines Ereigniseintritts (in der vorliegenden Arbeit entweder Progress oder Tod) für eine Patientengruppe im Vergleich zur Referenzgruppe um 50 % erhöht ist (Zwiener et al., 2011). Folgende Variablen wurden in der univariaten Cox-Regressionsanalyse betrachtet: Geschlecht, Alter bei Erstdiagnose (bis 66 Jahre vs. älter), Body-Mass-Index (BMI) (bis 30 kg/m² vs. höher), Tumorstadium (lokal fortgeschritten vs. metastasiert), T-Stadium nach TNM (T1 + T2 vs. T3 + T4), Lymphknotenbefall, Fernmetastasierung, Grading (G1 + G2 vs. G3 + G4), CA19-9, CEA, Bilirubin, CRP, LDH, Hb, Leukozyten, Thrombozyten. Von allen Laborparametern wurde zudem noch der natürliche Logarithmus gebildet. Auch hier beschreibt die HR eine Risikozunahme gegenüber einem um eine logarithmische Einheit darunterliegenden Wert.

In das multivariate Cox-Modell mit dem Endpunkt OS wurden alle oben genannten Variablen aufgenommen. Dann wurden mit der Methode „Rückwärts schrittweise (Likelihood-Quotient)“ schrittweise alle Variablen entfernt, die ein Signifikanzniveau $\geq 0,10$ aufwiesen (Bühl, 2014). Im Folgenden wurden die verbliebenen signifikanten Variablen (Grading, Alter, T-Stadium, Hämoglobin-Wert, Leukozytenanzahl, log [CA19-9]) in ein multivariates Cox-Regressionsmodell mit dem Endpunkt OS eingeschlossen und alle oben genannten Variablen in diesem Modell einzeln mit der Methode „Einschluss“ nacheinander auf Signifikanz getestet. Selbiges Verfahren wurde an einem multivariaten Cox-Regressionsmodell mit dem Endpunkt PFS angewendet. Eingeschlossen wurden auch hier die signifikanten Ergebnisse der multivariaten Analyse (Methode „Rückwärts schrittweise“): Fernmetastasierung, Bilirubin-Wert, CRP-Wert und log [CRP]. Alle Variablen aus Tabelle 35 wurden an diesem Modell nacheinander auf Signifikanz getestet. Durch die simultane Schätzung der Regressionskoeffizienten der unabhängigen Variablen sind die Ereignisrisiken jeweils wechselseitig adjustiert.

Ebenfalls angegeben wurde das 95 %-Konfidenzintervall. Dieses gibt den Bereich an, in dem der wahre Wert der HR mit einer Wahrscheinlichkeit von 95 % liegt.

3.4.4 Laborparameter

Da aus der Literatur hervorgeht, dass das Vorliegen einer Cholestase eine Erhöhung der Tumormarker CA19-9 und CEA verursachen kann, wurden Patienten mit einem Bilirubinwert $> 1,5$ mg/dl (1,5-mal Referenzwert) in einem zweiten Berechnungsdurchgang ausgeschlossen, um eine eventuelle Beeinflussung der Ergebnisse aufzuzeigen (Schlieman et al., 2003). Wurde dieses Verfahren in der Arbeit angewendet, wird explizit darauf hingewiesen.

4 Ergebnisse

4.1 Klinische Daten der Patienten

4.1.1 Übersicht

Table 17: Übersicht über die klinischen Daten des Patientenkollektivs

Variable	Anzahl (n)	Prozent
Geschlecht		
weiblich	45	42,5 %
männlich	61	57,4 %
insgesamt	106	
Alter (in Jahren)		
Range	29-87	
Median	63	
Erkrankungsstadium bei Therapiebeginn		
lokal fortgeschritten	26	24,5 %
metastasiert	35	33 %
resektabel	45	42,5 %
Lokalisation des Primärtumors		
intrahepatisch	60	56,6 %
perihilär	35	33 %
extrahepatisch (distal)	11	10,4 %
Erkrankungsstadium bei Therapiebeginn in Abhängigkeit von der Tumorlokalisierung		
intrahepatisch		
lokal fortgeschritten	14	23,3 %
metastasiert	24	40 %
resektabel	22	36,7 %
perihilär		
lokal fortgeschritten	10	28,6 %
metastasiert	11	31,4 %
resektabel	14	40 %
extrahepatisch		
lokal fortgeschritten	2	18,2 %
resektabel	9	81,8 %

Perihiläres CCC – Klatskin-Klassifikation		
Bismuth I	6	17,1 %
Bismuth II	2	5,7 %
Bismuth IIIa	3	8,6 %
Bismuth IIIb	1	2,9 %
Bismuth IV	20	57,1 %
fehlend	3	8,6 %
Histologischer Tumortyp		
Adenokarzinom	105	99,1 %
Papillär-muzinös	1	0,9 %
Grading in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation		
intrahepatisch		
G1	5	8,3 %
G2	20	33,3 %
G3	31	51,7 %
Angabe fehlt	4	
extrahepatisch (pCCA + dCCA)		
G1	1	2,2 %
G2	17	36,9 %
G3	22	47,8 %
G4	2	4,4 %
Angabe fehlt	4	
Tumorstadium		
T1 + T2	73	68,8 %
T3 + T4	33	31,1 %
Status der Patienten am Stichtag (15.03.2016)		
verstorben	81	76,4 %
lebend	5	4,7 %
nicht zu erheben	20	18,9 %

Wie bereits weiter oben beschrieben konnten nach Berücksichtigung der Ein- und Ausschlusskriterien 106 Patienten in die retrospektive Datenanalyse einbezogen werden.

57,4 % der Patienten waren männlichen Geschlechts, das mediane Alter bei Erstdiagnose betrug 63 Jahre. Bei 42,5 % der Patienten zeigte sich zum Zeitpunkt der Erstdiagnose noch ein kurativ therapierbares Stadium, bei 33 % der Patienten lagen bei Erstdiagnose bereits Fernmetastasen vor – siehe Abbildung 10.

Bei ca. 40 % der Patienten hatte der Tumor bei Erstdiagnose bereits die Organgrenzen überschritten. Mehr als die Hälfte der Patienten war an einem intrahepatischen cholangiozellulären Karzinom erkrankt, bei ungefähr einem Drittel der Patienten lokalisierte sich der Tumor perihilär. Klassifizierte man die perihilären Gallengangskarzinome nach Bismuth-Corlette zeigte sich, dass bei über der Hälfte die Tumorausdehnung bereits die Segmentgallengänge beider Leberlappen (Bismuth VI) erreichte.

Die histologische Untersuchung der Tumorproben ergab bei einem von 106 Fällen ein papillär-muzinöses Karzinom, bei den restlichen Fällen zeigte sich ein Adenokarzinom.

Bei Abschluss der Datenerhebung waren bereits 76,4 % der Patienten verstorben.

4.1.2 Body-Mass-Index

Der Body-Mass-Index dient der Bewertung des Körpergewichts in Relation zur Körpergröße und wird gemäß folgender Formel berechnet:

$$\text{BMI} = \text{Körpergewicht (kg)} / \text{Körpergröße}^2 (\text{m}^2)$$

Tabelle 18: Adipositas-Klassifikation der Welt-Gesundheits-Organisation (WHO)

BMI (kg/m ²)	Klassifikation
18,5 - < 25	Normalgewicht
25 - < 30	Präadipositas
30 - < 35	Adipositas Grad 1
35 - < 40	Adipositas Grad 2
> 40	Adipositas Grad 3

Wie nachfolgendem Diagramm zu entnehmen präsentierte sich ein Großteil der Studiengruppe mit Normalgewicht oder lediglich leichtem Übergewicht:

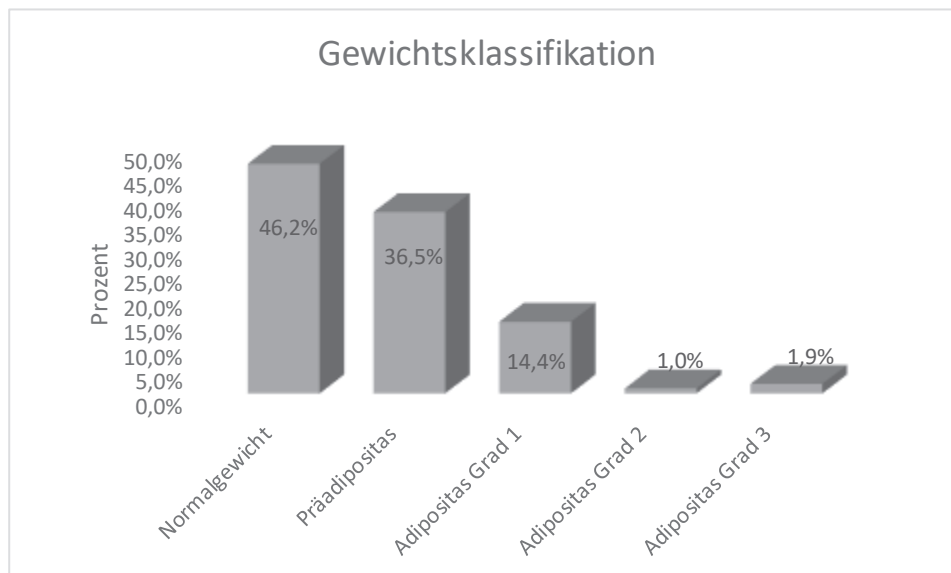


Abbildung 6: Gewichtsklassifikation und Verteilung nach BMI

4.1.3 Vorerkrankungen und Suchtmittelabusus des Kollektivs

Bei 91,5 % der Patienten waren zum Zeitpunkt der Erstdiagnose Vorerkrankungen bekannt. Am häufigsten konnte die Erkrankung an Diabetes mellitus (17,0 %) erhoben werden. 5,7 % der Patienten waren an einer möglicherweise mit dem cholangiozellulären Karzinom assoziierten Autoimmunerkrankung (CED, PSC) erkrankt. Chronische Prozesse in der Leber konnten bei 4,7 % der Patienten festgestellt werden. Bei 7,6 % war die Diagnose des CCC bereits ein Zweit- oder auch Drittmalignom.

Bei 9,4 % der Patienten konnte anhand der Aktenrecherche eine Choledocholithiasis erhoben werden. 50 % davon erhielten eine Cholezystektomie. Insgesamt erhielten 39,6 % der Patienten eine Cholezystektomie, oft im Rahmen der Tumoroperation.

Tabelle 19: Verteilung von Vorerkrankungen und Risikofaktoren

Variable	Anzahl (n)	Prozent
Diabetes mellitus		
Typ I	1	0,9 %
Typ II	17	16 %
Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen		
Morbus Crohn	1	0,9 %
Colitis ulcerosa	3	2,8 %
Primär sklerosierende Cholangitis		
	3	2,8 %
Chronische Lebererkrankungen		
Hepatitis B	2	1,9 %
Hepatitis C	1	0,9 %
Leberzirrhose	2	1,9 %
Z. n. maligner Tumorerkrankung		
	8	7,5 %
Alkoholabusus		
	4	3,8 %
Nikotinabusus		
	3	2,8 %

4.1.4 Tumorstadium nach UICC (7. Auflage)

Insgesamt konnte das Tumorstadium bei 104 der 106 Patienten bestimmt werden. Wie schon unter 3.1 beschrieben erfolgte die Stadieneinteilung bei 55 Patienten (51,9 %) anhand der postoperativ erstellten pathologischen Befunde aus den Patientenakten, bei 51 Patienten (48,1 %) wurde die Einteilung anhand klinisch-radiologischer Befunde durchgeführt.

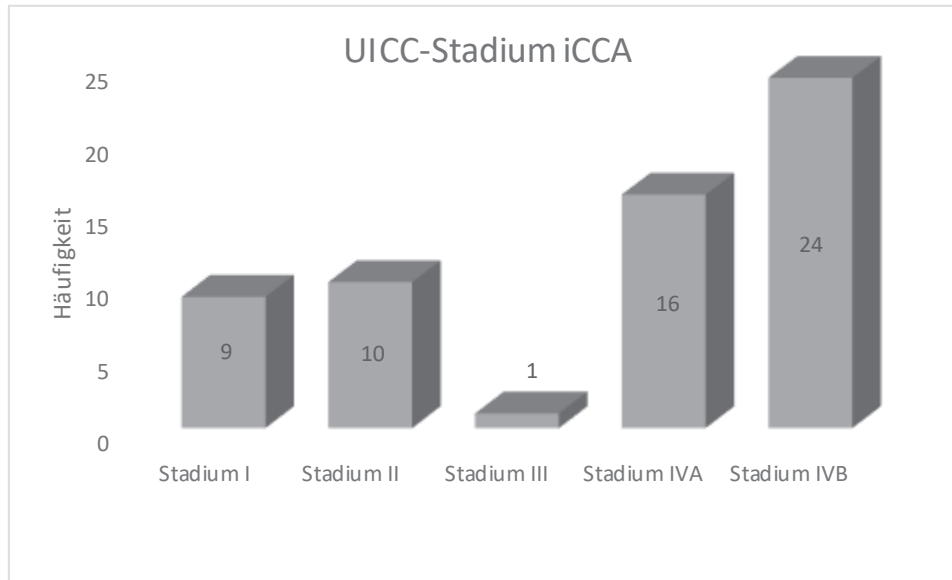


Abbildung 7: UICC-Stadium des iCCA

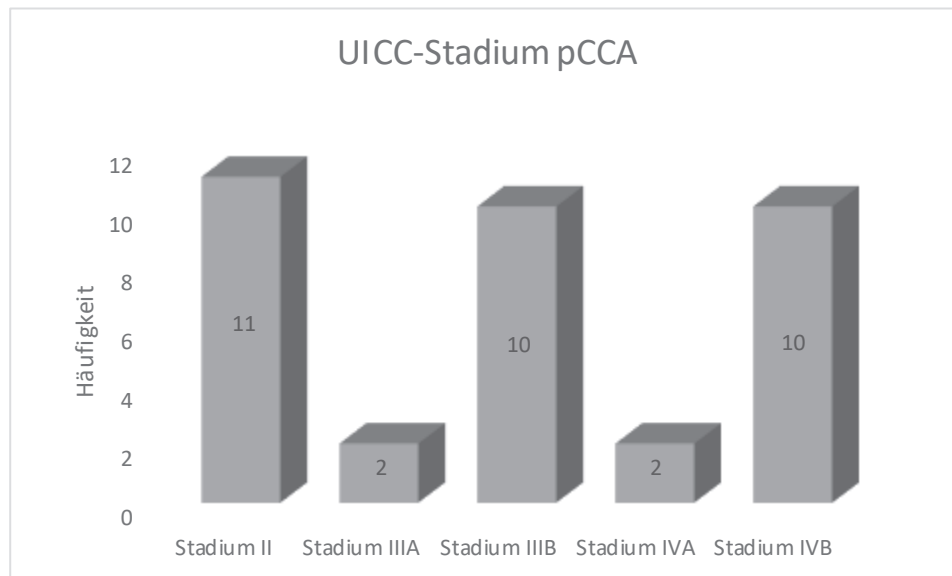


Abbildung 8: UICC-Stadium des pCCA

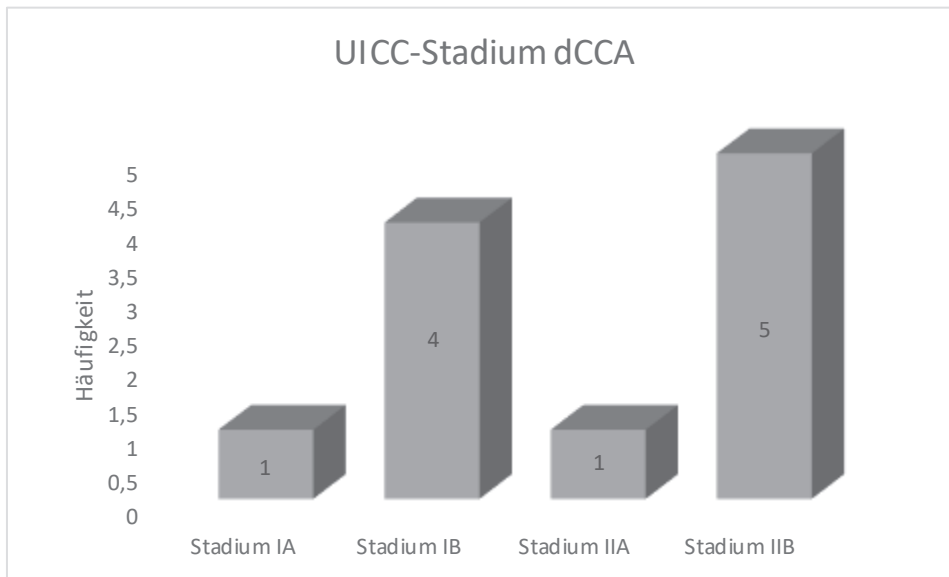


Abbildung 9: UICC-Stadium des dCCA

Bei 66 % der 60 Patienten mit einem intrahepatischen cholangiozellulären Karzinom wurde die Erstdiagnose im Stadium IV nach UICC diagnostiziert. Bei den 35 Patienten mit einem perihilären CCC befanden sich 31,4 % der Patienten bei Erstdiagnose im Stadium II, 34,3 % im Stadium III und weitere 34,3 % der Patienten im Stadium IV. Die Erstdiagnose bei den 11 Patienten mit einem extrahepatischen CCC erfolgte bei 45,4 % der Patienten im Stadium I, bei 54,5 % im Stadium II.

4.1.5 Fernmetastasierung zum Zeitpunkt der Erstdiagnose

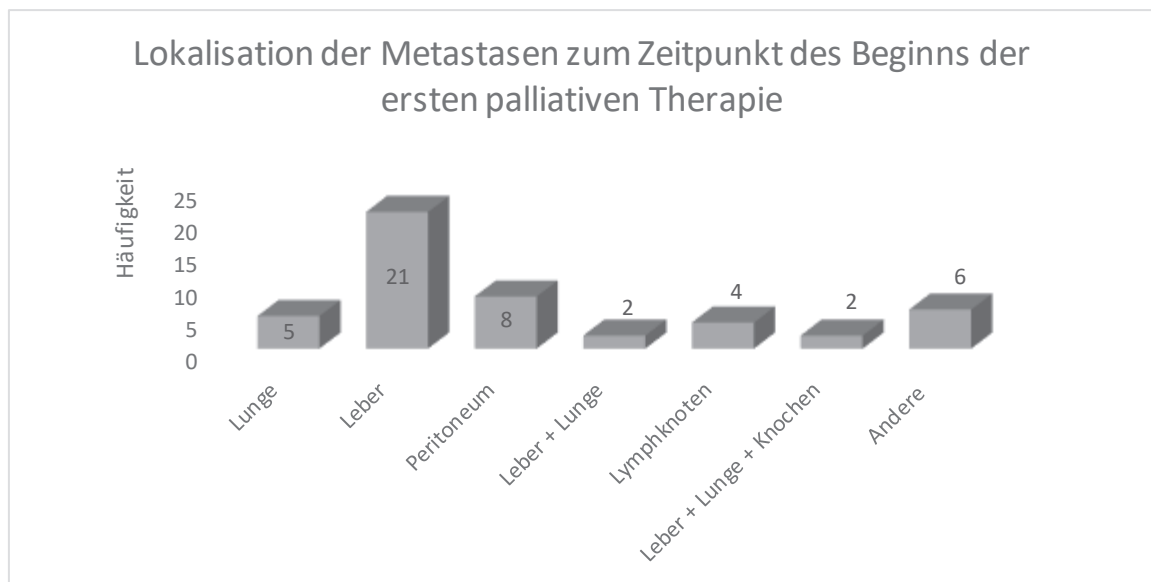


Abbildung 10: Lokalisation der Metastasen zum Zeitpunkt des Beginns der 1. palliativen Therapie

Bei 33 % der Patienten waren zu Beginn der palliativen Chemotherapie bereits Fernmetastasen festgestellt worden. Bei 22,9 % der Patienten mit Fernmetastasierung waren bereits zwei oder mehr Organe betroffen. Am häufigsten traten Lebermetastasen auf (60 % der Metastasierungen), gefolgt von Tumorabsiedlungen in das Peritoneum (22,9 %) oder in die Lunge (14,3 %).

Untersucht wurde auch, ob beim vorliegenden Kollektiv Tumore in einem niedrigeren T-Stadium seltener Fernmetastasen entwickelten als Tumore in einem höheren T-Stadium. Die folgenden Tabellen zeigen in Abhängigkeit des T-Stadiums die Anzahl der Patienten, bei denen bereits eine Fernmetastasierung eingetreten war. Eine Fernmetastasierung trat durchweg bei allen T-Stadien auf (siehe Tabelle 20 und Tabelle 21).

Tabelle 20: Anzahl der Fernmetastasierungen je nach Tumorstadium (TNM) beim iCCA

Tumorstadium	n
T1	2
T2a	5
T2b	7
T3	4
T4	5

Tabelle 21: Anzahl der Fernmetastasierungen je nach Tumorstadium (TNM) beim pCCA

Tumorstadium	n
T1	4
T2b	1
T3	3
T4	4

4.1.6 Laborparameter bei Erstdiagnose

Bei 99,1 % der Patienten waren die Laborparameter zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bekannt. Bei einem Patienten konnte zum Zeitpunkt der Erstdiagnose kein Blutbild erhoben werden, da die Diagnose ein Jahr vor der Erstvorstellung am Klinikum Großhadern erfolgte. Zudem wurden bei Erstdiagnose nicht bei allen Patienten einheitlich dieselben Laborparameter erhoben, sodass es teilweise zu Abweichungen von der Gesamtzahl kommt.

Tabelle 22: Laborparameter bei Erstdiagnose

Bei der Bewertung der Tumormarkern CA19-9 und CEA wurden in einem ersten Schritt alle Patienten berücksichtigt. In einem zweiten Schritt wurden diejenigen ausgeschlossen, deren Bilirubin > 1,5-mal Referenzwert betrug.

Laborparameter	Normwert	Pathologische Werte	Median	Verteilung
CA19-9 ohne Ausschluss	≤ 37 U/ml	77/98 (78,6 %)	147,5	2,5-349000
CA19-9	≤ 37 U/ml	49/66 (74,2 %)	124	5,6-349000
CEA ohne Ausschluss	≤ 4,7 ng/ml	25/93 (26,9 %)	2,5	0,2-467
CEA	≤ 4,7 ng/ml	16/63 (25,4 %)	2,2	0,2-467
Bilirubin	≤ 1 mg/dl	50/105 (47,6 %)	1	3-36,9
CRP	≤ 0,5 mg/dl	81/105 (77,1 %)	1,4	0,1-59
LDH	≤ 250 U/l	38/104 (36,5 %)	221	2,5-628
Hb				
♀	11,5-17,5 g/dl	12/44 (27,3 %)	12,65	9-15,8
♂	13,5-15,4 g/dl	30/61 (49,2 %)	16,2	6,8-16,2

Von den 98 Patienten mit pathologisch erhöhten CA19-9-Werten zeigten 32 zugleich einen per definitionem (1,5-mal Referenzwert) erhöhten Bilirubin-Wert und wurden somit in einem zweiten Schritt aus der Analyse ausgeschlossen. Aus demselben Grund wurden 30 Patienten mit pathologisch erhöhten CEA-Werten nicht berücksichtigt.

4.1.7 Therapie des cholangiozellulären Karzinoms

4.1.7.1 Operation in kurativer Intention

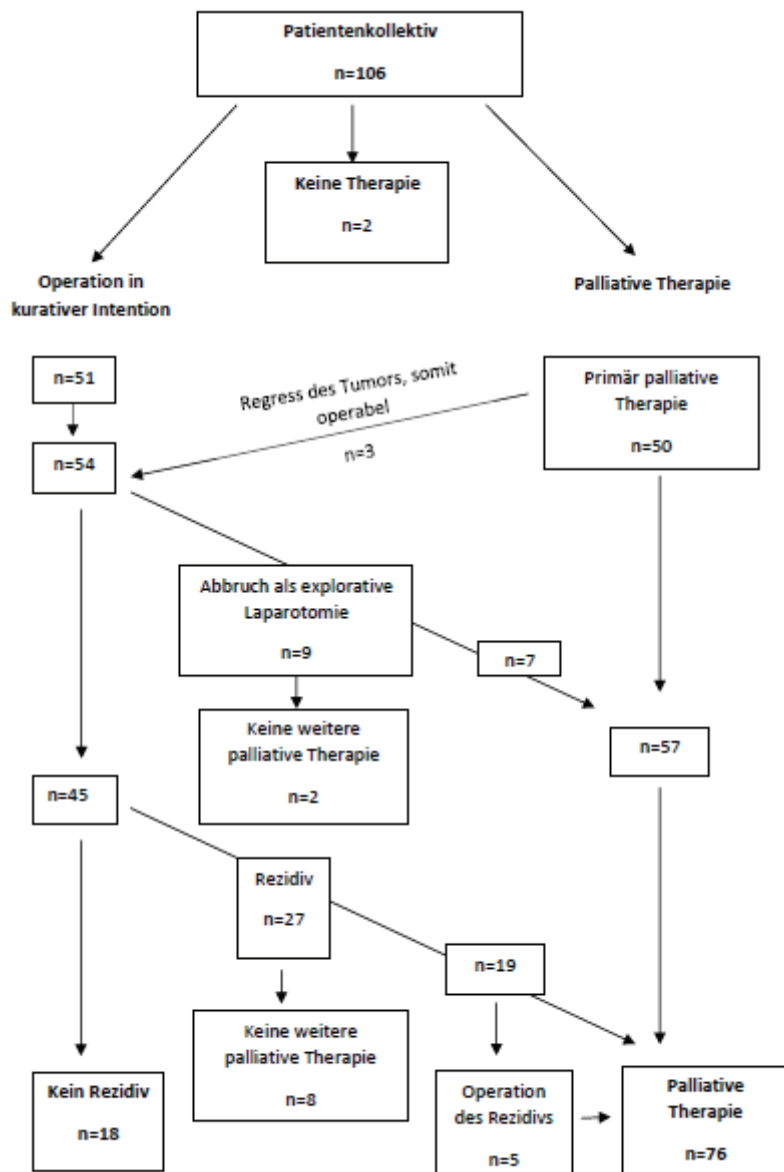


Abbildung 11: Übersicht über die am Kollektiv angewandten Therapiekonzepte

Obwohl in einem ersten Schritt bei 42,5 % aller Patienten des Kollektivs das Tumorstadium als resektabel eingestuft wurde, wurden insgesamt 50,9 % der Patienten in kurativer Intention operiert. Darunter befanden sich drei Patienten, bei denen es nach einer palliativen Therapie mit Gemcitabin und Cisplatin (Kombinationstherapie), Phototherapie oder Chemoembolisation zu einem Regress des Tumors kam, sodass dieser anschließend operativ versorgt werden konnte. Bei 16,6 % der 54 Patienten wurde die Operation jedoch als explorative Laparotomie abgebrochen, da sich intraoperativ ein nicht resektables Tumorstadium zeigte. Somit wurde eine Operation in kurativer Absicht bei 83,3 % Patienten (45/54) der primär operierten Patienten vollendet.

7 der 54 primär operierten Patienten (13,0 %) erhielten eine neoadjuvante Chemotherapie. Es wurden unterschiedliche Therapieschemata angewandt – siehe Tabelle 23. Bei einem Patienten wurden 12 Zyklen Chemotherapie mit verschiedenen Medikamenten durchgeführt (Capecitabin, 5-Fluorouracil, Oxaliplatin, Gemcitabin und Cetuximab). Da es sich um einen Patienten aus dem Ausland handelte, waren uns die Gründe für den häufigen Wechsel unbekannt. Wir werteten die angewandten Therapien dennoch als neoadjuvant, da bei dem Patienten dann bei uns eine Operation in kurativer Intention durchgeführt wurde.

Tabelle 23: Angewandte neoadjuvante Therapiekonzepte

Therapieschema	Anzahl (n)
Capecitabin, 5-Fluorouracil, Oxaliplatin, Gemcitabin und Cetuximab	1
Gemcitabin	1
5-Fluorouracil + Bestrahlung	2
Chemoembolisation	1
Phototherapie	1
Gemcitabin + Oxaliplatin	1

Von den tatsächlich kurativ operierten 45 Patienten erhielten 24 % eine adjuvante Chemotherapie. Auch hier ließ sich kein einheitliches Therapieschema erkennen, folgende Therapieansätze wurden angewendet - siehe Tabelle 24:

Tabelle 24: Angewandte adjuvante Therapiekonzepte

Therapieschema	Anzahl (n)
Gemcitabin	4
Capecitabin (Xeloda)	2
5-Fluorouracil + Bestrahlung	3
5-Fluorouracil + Bestrahlung + Gemcitabin	2

Bei 66,7 % der kurativ operierten Patienten konnte der Tumor im gesunden Gewebe entfernt werden (R0). Bei 31,3 % konnte lediglich eine R1-Resektion durchgeführt werden. Bei einem Patienten (2,2 %) konnten im Rahmen der Aktenrecherche keine Angaben zum Resektionsstatus gefunden werden.

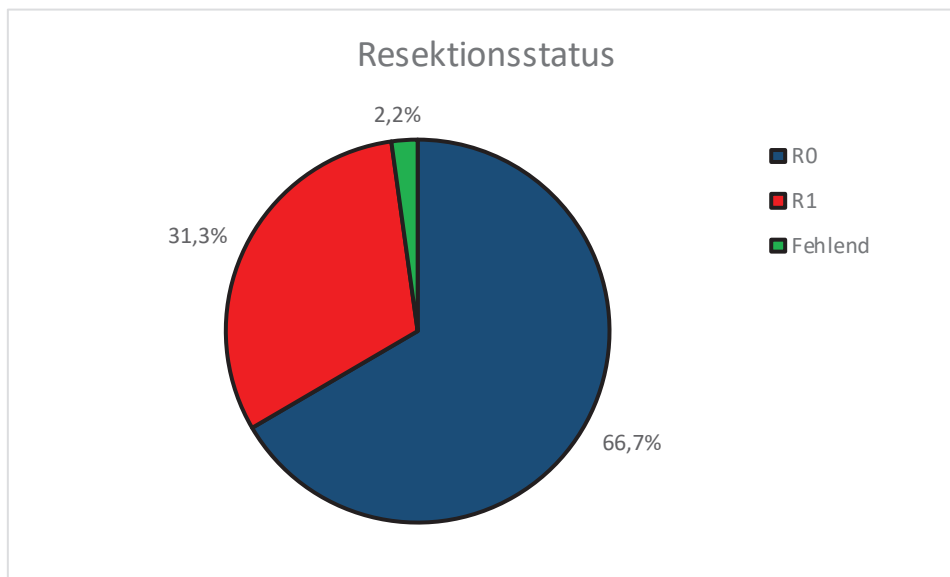


Abbildung 12: Resektionsstatus nach einer Operation in kurativer Absicht

62,2 % der operierten Patienten entwickelten ein Rezidiv, entweder in Form eines Lokalrezidivs (35,7 %), einer Fernmetastasierung (35,7 %) oder der Kombination aus lokalem Rezidiv und Fernmetastasen (25 %). Dies betraf 71,4 % der Patienten, bei denen eine R0-Resektion, und 25 % der Patienten, bei denen eine R1-Resektion erreicht wurde. Bei einem Patienten war der postoperative Resektionsstatus nicht bekannt.

17,9 % der 28 Patienten, die ein Rezidiv entwickelt hatten, wurden operiert. Das mediane Überleben nach der kurativen Operation des Rezidivs betrug 7 Monate (Mittelwert 7,6 Monate, Minimum 3 Wochen, Maximum 15 Monate). Nach der Rezidiv-Operation entwickelten 2 Patienten ein zweites Rezidiv. Es fand keine weitere Therapie mehr statt.

Das mediane krankheitsfreie Intervall nach einer R0-Resektion betrug 7 Monate (Mittelwert: 14,05 Monate, Standardabweichung (SD): 15,8 Monate), nach einer R1-Resektion 20 Monate (Mittelwert: 20,8 Monate, SD: 13,8 Monate). 10 % der 30 Patienten, bei denen eine R0-Resektion erreicht werden konnte, erhielten eine adjuvante Therapie, wohingegen bei der Gruppe mit R1-Resektion bei 50 % der Patienten eine adjuvante Therapie durchgeführt wurde.

4.1.7.2 Palliative Erstlinientherapie

Tabelle 25: Verteilung durchgeführter Therapien vor Eintritt in das palliative Erkrankungsstadium

Therapieform	Anteil
Neoadjuvante Therapie	3/76 (3,9 %)
Adjuvante Therapie	6/76 (7,8 %)
Operation in kurativer Absicht	27/76 (35,5 %)
Operation in kurativer Absicht als explorative Laparoskopie abgebrochen	7/76 (9,2 %)
Rezidiv nach Operation	20/76 (26,3 %)

71,7 % der insgesamt 106 Patienten erhielten im Krankheitsverlauf eine palliative Therapie. Wie aus Abbildung 11 ersichtlich, war die palliative Therapie nur bei 64,4 % der sich im palliativen Krankheitsstadium befindlichen Patienten die primäre Therapie, 35,5 % dieser Patientengruppe hatten sich bereits einer operativen Therapie mit eventuell begleitender adjuvanter und/oder neoadjuvanter Therapie unterzogen.

76 der 106 Patienten erhielten eine palliative Erstlinientherapie, wobei diese bei mehr als der Hälfte der Patienten (51,3 %) Gemcitabin beinhaltete, sowohl als Mono- als auch als Kombinationstherapie. Als Kombinationspartner von Gemcitabin wurden Oxaliplatin und Cisplatin verwendet. 18,4 % erhielten eine Phototherapie, 14,5 % wurden mit einer SIRT behandelt.

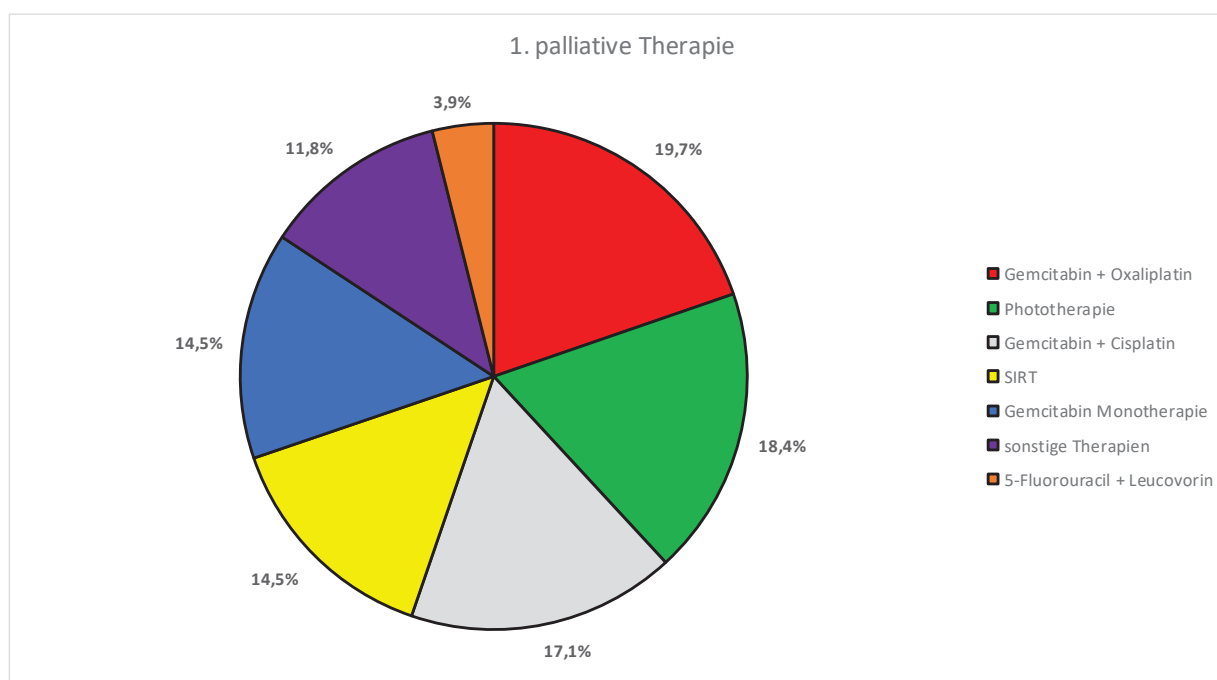


Abbildung 13: Übersicht über die bei der 1. palliativen Therapie angewandten Therapiekonzepte

Tabelle 26: Therapieformen 1. palliative Therapie

Therapieform	Anzahl (n)	Zyklen (Median)
Gemcitabin	n = 11	3
Gemcitabin + Cisplatin	n = 13	4
Gemcitabin + Oxaliplatin	n = 15	3
5-Fluorouracil + Leucovorin	n = 3	8
Phototherapie	n = 14	
SIRT	n = 11	

Unter dem Kreissegment „sonstige Therapien“ wurden diejenigen Therapien zusammengefasst, die jeweils nur an einem oder zwei Patienten durchgeführt wurden - siehe Tabelle 27.

Tabelle 27: Sonstige Erstlinien-Therapieformen

Therapieform	Anzahl (n)	Zyklen (Median)
Cyberknifetherapie	n = 1	
Chemoembolisation	n = 2	
Radiatio	n = 1	
5-Fluorouracil + Radiatio	n = 1	unbekannt
FOLFOX: Leucovorin, 5-Fluorouracil, Oxaliplatin	n = 2	2
Gemcitabin + Capecitabin	n = 1	2
Epirubicin + Oxaliplatin	n = 1	6

4.1.7.3 Palliative Zweitlinientherapie

57,9 % der sich im palliativen Krankheitsstadium befindlichen 76 Patienten erhielten eine palliative Zweitlinientherapie. Bei zwei Patienten wurde das Therapieschema der 1. palliativen Therapie wiederholt. Aus folgenden Gründen wurde bei diesen Patienten dasselbe Therapieschema als 2. palliative Therapie gewertet:

Fall 8: Bei diesem Patienten kam es durch die Therapie mit Gemcitabin und Cisplatin zu einem Regress des Tumors, sodass dieser sekundär resektabel wurde. Nach der Operation kam es jedoch zu einem Rezidiv, worauf der Patient wieder eine palliative Chemotherapie mit Gemcitabin und Cisplatin erhielt. Diese wurde als zweite palliative Therapie gewertet.

Fall 18: Zwischen erster und zweiter phototherapeutischer Behandlung verging ein Zeitraum von 1,75 Jahren, allerdings war zwischenzeitlich kein Progress erfassbar.

Ein Patient erhielt eine unbekannte palliative Zweitlinientherapie und wurde bei der Analyse der Therapieschemata nicht beachtet.

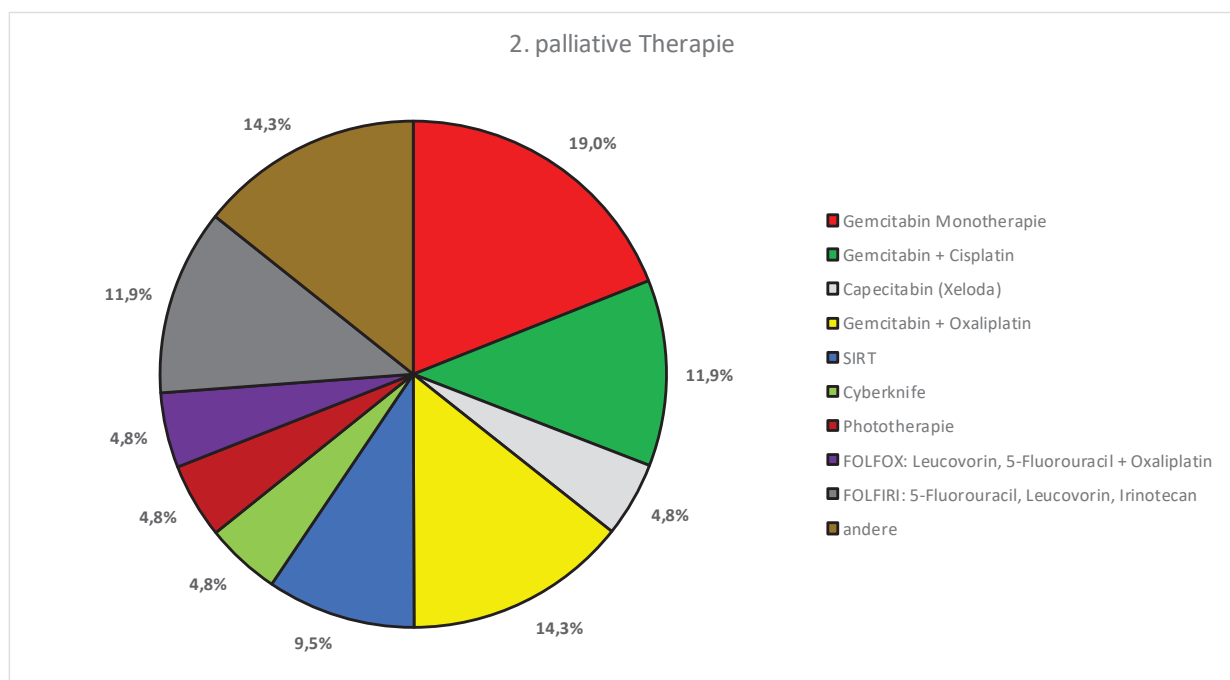


Abbildung 14: Übersicht über die bei der 2. palliativen Therapie angewandten Therapiekonzepte

Wie schon bei der 1. palliativen Therapie basierte ein Großteil der Therapieschemata auf Gemcitabin, sowohl als Mono- als auch als Kombinationstherapie (45,2 %). Es wurden wiederum Cisplatin und Oxaliplatin als Kombinationspartner verwendet. Weitere angewandte Therapien: siehe Tabelle 28.

Tabelle 28: Therapieformen 2. palliative Therapie

Therapieform	Anzahl (n)	Zyklen (Median)
Gemcitabin	n = 8	7
Gemcitabin + Oxaliplatin	n = 6	1
Gemcitabin + Cisplatin	n = 5	1
FOLFIRI (5-FU, Folinsäure, Irinotecan)	n = 5	4
SIRT	n = 4	

Im Folgenden sind die Therapien aufgezählt, die an 1-2 Patienten angewandt wurden – siehe Tabelle 29. Wiederum wurden unter dem Kreissegment „sonstige Therapien“ diejenigen zusammengefasst, die nur bei einem Patienten angewandt wurden.

Tabelle 29: Sonstige Zweitlinien-Therapieformen

Therapie	Anzahl (n)	Zyklen (Median)
Capecitabin	n = 2	Unbekannt
Cyberknife	n = 2	
Phototherapie	n = 2	
Cisplatin + Doxorubicin	n = 1	4
5-Fluorouracil + Bevacizumab	n = 1	5
5-Fluorouracil + Bestrahlung	n = 1	2
FOLFOX (5-Fluorouracil, Leucovorin, Oxaliplatin)	n = 2	1
5-Fluorouracil	n = 1	27
Gemcitabin + Carboplatin	n = 1	3
Bevacizumab + FOLFIRI	n = 1	11

4.1.7.4 Palliative Drittlinientherapie

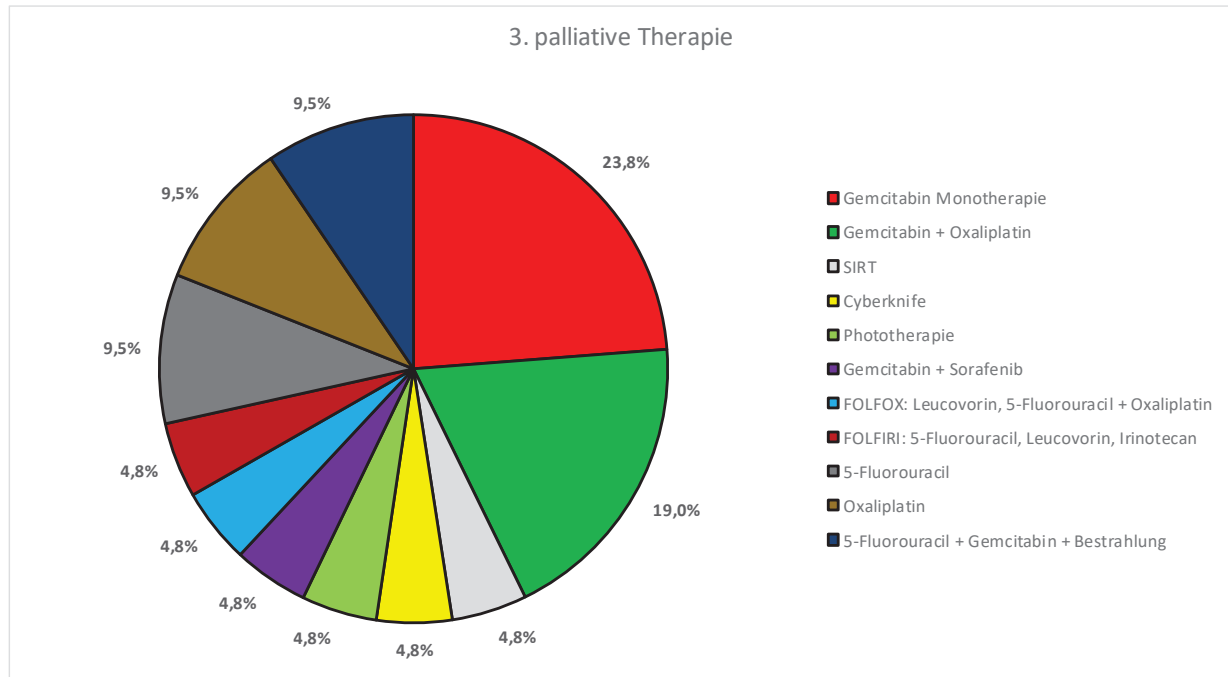


Abbildung 15: Übersicht über die bei der 3. palliativen Therapie angewandten Therapiekonzepte

27,6 % der sich im palliativen Krankheitsstadium befindlichen Patienten erhielten eine palliative Drittlinientherapie. Ein Großteil der Patienten (42,9 %) wurde wieder mit einer auf Gemcitabin basierenden Therapie behandelt, sowohl als Monotherapie (23,8 %) als auch in Kombination mit Oxaliplatin (19,1 %) oder Sorafenib (4,8 %). Jeweils zwei Patienten (9,5 %) erhielten eine Therapie mit Oxaliplatin, 5-Fluorouracil oder die Kombination aus 5-Fluorouracil, Gemcitabin und Bestrahlung. SIRT, Phototherapie, Cyberknife und die Therapie nach dem FOLFOX- oder FOLFIRI-Schema wurden jeweils an nur einem Patienten angewandt – siehe Tabelle 30.

Tabelle 30: Therapieformen 3. palliative Therapie

Therapieform	Anzahl (n)	Zyklen (Median)
Gemcitabin	n = 5	1,5
Gemcitabin + Oxaliplatin	n = 4	12,5
Gemcitabin + Sorafenib	n = 1	unbekannt
Oxaliplatin	n = 2	2,5
5-Fluorouracil	n = 2	2,5
5-FU + Gemcitabin + Bestrahlung	n = 2	unbekannt

SIRT	n = 1	
Phototherapie	n = 1	
Cyberknife	n = 1	
FOLFOX (5-Fluorouracil, Leucovorin, Oxaliplatin)	n = 1	7
FOLFIRI (5-Fluorouracil, Leucovorin, Irinotecan)	n = 1	unbekannt

4.1.7.5 Palliative Viert- bis Achtlinientherapie

18,4 % der Patienten, die in ein palliatives Erkrankungsstadium eintraten, erhielten eine palliative Viertlinientherapie. Davon erhielten drei Patienten (21,4 %) jeweils einen Zyklus einer Therapie mit Gemcitabin. Weitere drei Patienten erhielten Xeloda (Capecitabin). Jeweils zwei Patienten (14,3 %) unterzogen sich einer Therapie mit Gemcitabin und Oxaliplatin (mediane Zyklusanzahl: 5; Minimum: 3; Maximum: 7) oder einer Therapie mit dem FOLFOX-Schema (mediane Zyklusanzahl 1,5; Minimum: 1; Maximum: 2). Weitere jeweils nur bei einem Patienten (7,1 %) angewandte Therapiekonzepte waren die Kombination Gemcitabin + Cisplatin oder Irinotecan + Cetuximab, eine SIRT oder eine Behandlung mit dem FOLFIRI-Schema – siehe Tabelle 31.

Tabelle 31: Therapieformen 4. palliative Therapie

Therapieform	Anzahl (n)	Zyklen (Median)
Gemcitabin	n = 3	1
Capecitabin (Xeloda)	n = 3	3
Gemcitabin + Oxaliplatin	n = 2	5
FOLFOX	n = 2	1,5
Gemcitabin + Cisplatin	n = 1	2
SIRT	n = 1	
Irinotecan + Cetuximab	n = 1	Unbekannt
FOLFIRI	n = 1	1

Sechs (7,9 %) Patienten erhielten eine Fünftlinientherapie, vier (5,3 %) eine Sechstlinientherapie, zwei (2,6 %) eine Siebtlinientherapie und ein Patient schließlich eine Achtlinientherapie (1,3 %).

Der Übersicht halber wurden die für die 5.-8. palliative Therapie angewandten Therapieregime in einer Tabelle dargestellt – siehe Tabelle 32.

Tabelle 32: Verteilung der 5.-8. Linientherapie

Therapie	Anzahl	Zyklen (Median)
5. palliative Therapie	n = 6	
Gemcitabin + Cetuximab	n = 1	6
Radiochemotherapie mit Gemcitabin + Cisplatin	n = 1	unbekannt
Capecitabin	n = 1	unbekannt
5-Fluorouracil	n = 1	12
Cetuximab	n = 1	Unbekannt
Cyberknife	n = 1	
6.palliative Therapie	n = 3	
Gemcitabin + Cisplatin	n = 1	4
Gemcitabin + Bevacizumab	n = 1	3
Phototherapie	n = 1	
7. palliative Therapie	n = 2	
Gemcitabin	n = 1	4
Bevacizumab	n = 1	1
8.palliative Therapie	n = 1	
FOLFIRI + Cetuximab	n = 1	4

4.1.8 Overall Survival

Bis zum Abschluss der Datenerhebung (15.03.2016) waren 76,4 % der 106 Patienten verstorben, bei 18,9 % der Patienten war der Krankheitsverlauf nicht abschließend nachvollziehbar, 4,7 % der Patienten waren noch am Leben.

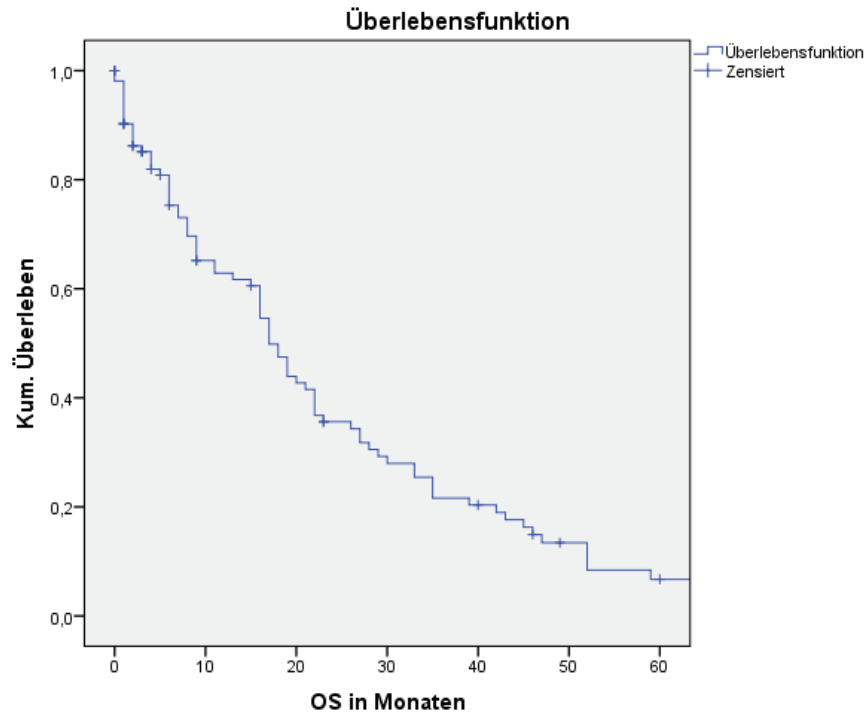


Abbildung 16: Kaplan-Meier-Schätzer für das OS des gesamten Kollektivs (in Monaten)

Bei einem Patienten konnte das Datum der Erstdiagnose nicht geklärt werden, womit auch die Ermittlung der Dauer des Beobachtungszeitraums nicht möglich war. Das mediane Overall Survival der restlichen 105 Patienten ab dem Zeitpunkt der Erstdiagnose betrug 15 Monate.

4.1.8.1 Overall Survival in Abhängigkeit der Tumorlokalisation

Das mediane Overall Survival betrug bei Patienten, die an einem intrahepatischen CCC erkrankt waren, 15 Monate, bei den an einem pCCA erkrankten Patienten, 9 Monate, und bei den Patienten, bei denen ein dCCA diagnostiziert worden war, 17 Monate. Dieser Unterschied zeigte sich jedoch statistisch nicht signifikant ($p = 0,321$).

4.1.8.2 Overall Survival in Abhängigkeit des UICC-Stadiums

Untersucht wurde auch, ob sich je nach UICC-Stadium des Tumors Unterschiede im OS zeigen. Aufgrund der geringen Patientenzahlen wurden jeweils zwei vergleichbar große Gruppen gebildet. Im Hinblick auf das intrahepatische Gallengangskarzinom zeigte sich ein signifikant kürzeres medianes OS, wenn der Tumor bereits das Stadium IVb nach UICC erreicht hatte (6 Monate vs. 21 Monate; $p = 0,004$) – siehe Abbildung 17. Betrachtete man die beiden anderen Lokalisationen (extrahepatisch oder perihilär), war der Unterschied nicht signifikant – siehe Abbildung 18 und Abbildung 19.

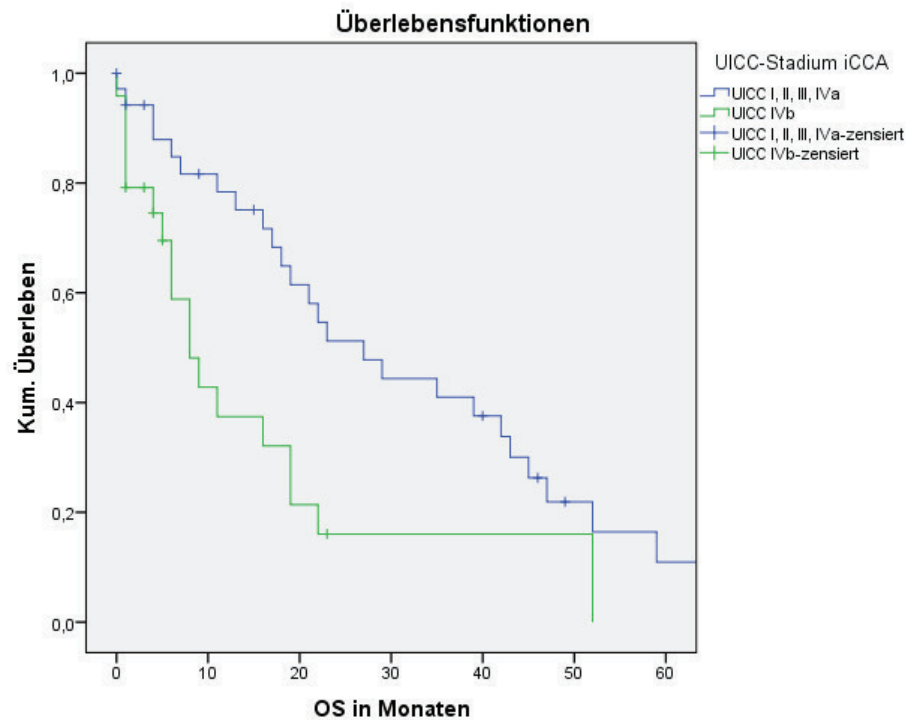


Abbildung 17: Kaplan-Meier-Schätzer für das OS (in Monaten) abhängig vom UICC-Stadium für das iCCA (UICC-Stadium I, II, III, IVa vs. UICC-Stadium IVb)

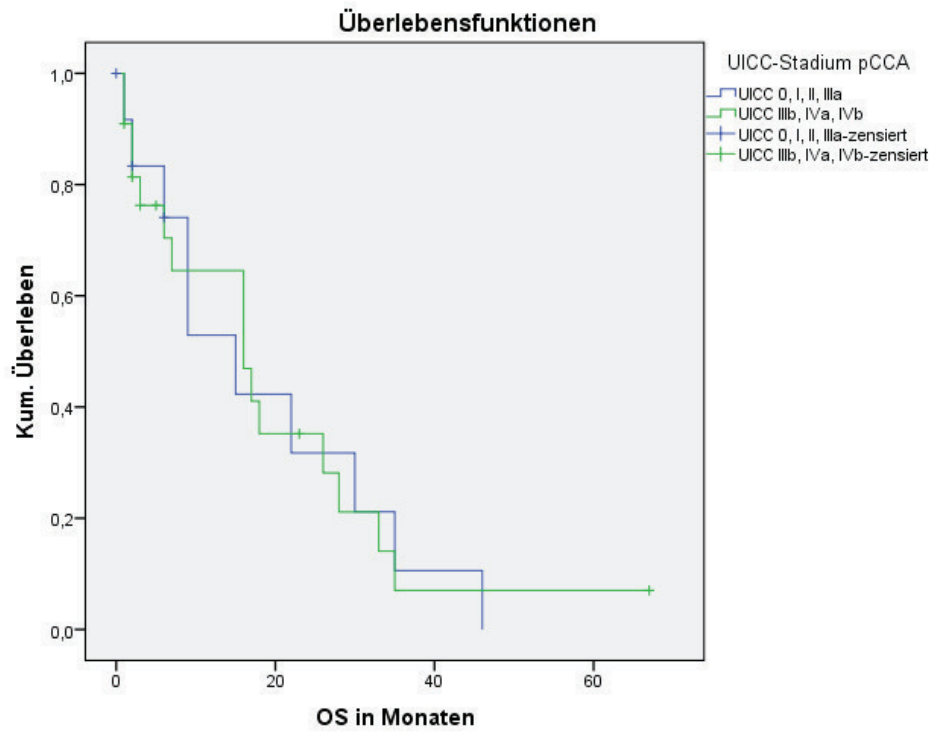


Abbildung 18: Kaplan-Meier-Schätzer für das OS (in Monaten) abhängig vom UICC-Stadium für das pCCA (UICC-Stadium 0, I, II, IIIa vs. UICC-Stadium IIIb, IVa, IVb)

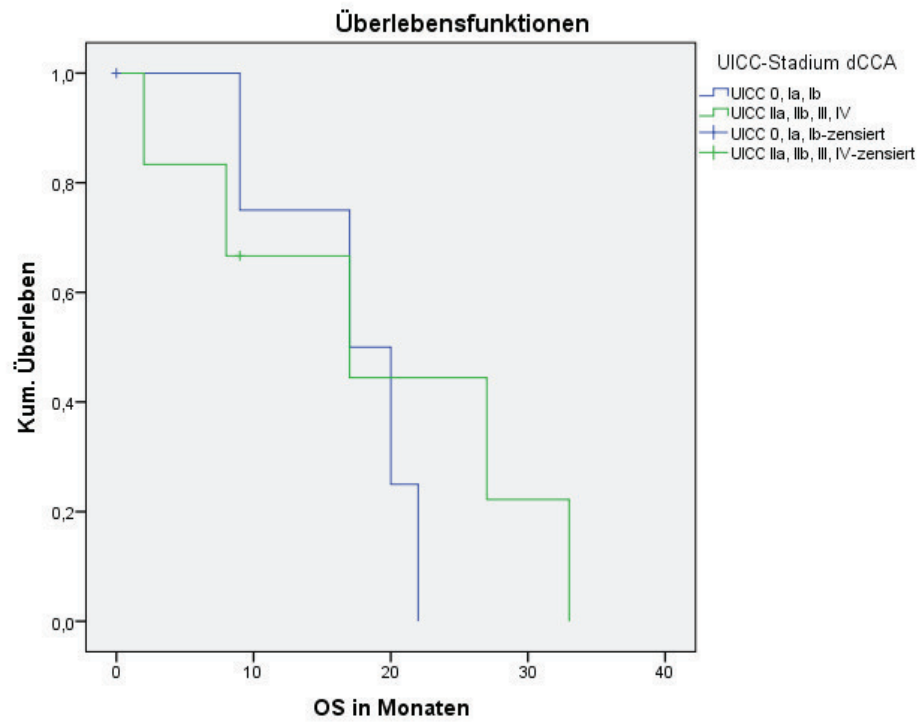


Abbildung 19: Kaplan-Meier-Schätzer für das OS (in Monaten) abhängig vom UICC-Stadium für das dCCA (UICC-Stadium 0, Ia, Ib vs. UICC-Stadium IIa, IIb, III, IV)

4.1.8.3 Overall Survival in Abhängigkeit einer operativen Therapie

Wurde bei den Patienten eine Operation in kurativer Absicht durchgeführt ($n = 45$) zeigte sich ein signifikant längeres medianes Overall Survival ($p = 0,001$) von 19 Monaten im Vergleich zu der Subgruppe, die keine Operation in kurativer Absicht erhalten hatte ($n = 60$; medianes OS: 9 Monate). Bei einem Patienten konnte das OS nicht berechnet werden, da der Zeitpunkt der Erstdiagnose unbekannt war. Nach Auftreten eines Rezidivs lebten die Patienten im Median noch 7 Monate. Patienten, die eine neoadjuvante Therapie oder adjuvante Therapie erhalten hatten, zeigten kein signifikant längeres Overall Survival als die Patienten, die nur eine kurative Operation erhalten hatten (medianes OS: 23 Monate bei neoadjuvanter Therapie, 25 Monate bei adjuvanter Therapie, 16 Monate bei Patienten, die weder eine adjuvante noch eine neoadjuvante Therapie erhalten hatten).

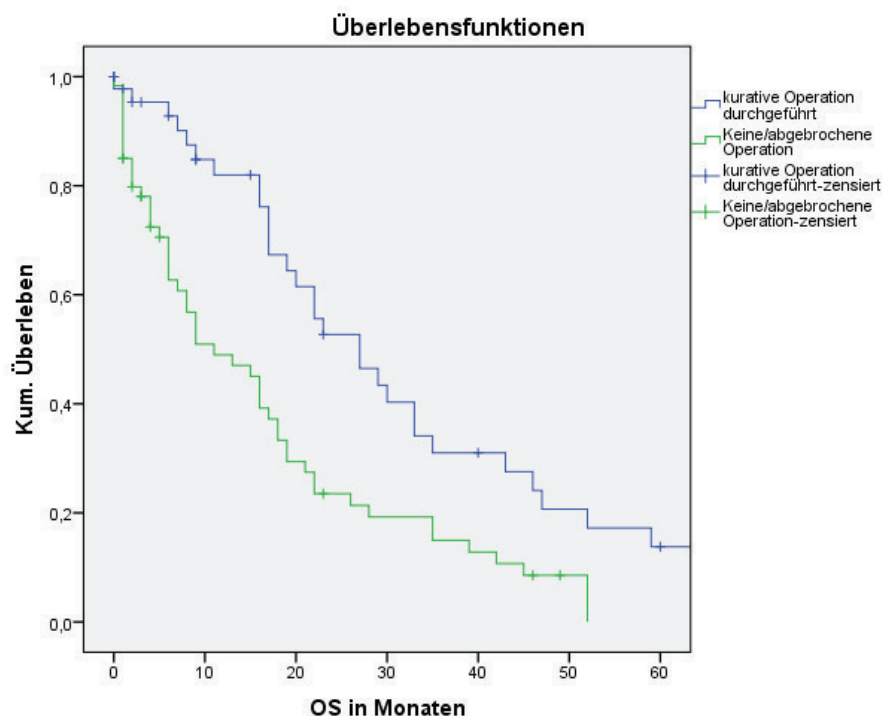


Abbildung 20: Kaplan-Meier-Schätzer für das OS (in Monaten) in Bezug auf die Durchführung einer Operation in kurativer Absicht ($n = 105$; OS: 19 Monate vs. 9 Monate; $p = 0,001$)

An dieser Stelle wurde der Einfluss einer neoadjuvanten oder adjuvanten Therapie untersucht. Patienten, die eine neoadjuvante Therapie erhalten hatten ($n = 7$), zeigten ein längeres medianes Overall Survival im Vergleich mit Operierten ohne neoadjuvante Therapie ($n = 38$) (30 Monate vs. 18 Monate). Diese Tendenz zeigte sich statistisch nicht signifikant ($p = 0,269$).

Auch die Behandlung mit einer adjuvanten Therapie nach einer Operation in kurativer Absicht ($n = 11$) schien sich positiv auf das mediane OS auszuwirken, allerdings zeigte sich auch hier der Unterschied im Hinblick auf die Vergleichsgruppe ($n = 34$) nicht signifikant (27 Monate vs. 16,5 Monate; $p = 0,33$).

4.1.8.4 Overall Survival in Abhängigkeit des angewandten palliativen Therapiekonzeptes

Bei 75 der 76 Patienten, die sich im Krankheitsverlauf einer palliativen Behandlung unterzogen hatten, war das 1. palliative Therapier regime bekannt. 11 Patienten wurden mit Gemcitabin, 27 mit Gemcitabin in Kombination mit einem Platinderivat behandelt. Zwischen diesen beiden Gruppen zeigte sich ein Unterschied im Schätzer des medianen OS, dieser war allerdings statistisch nicht signifikant (Gemitabin: 17 Monate vs. Gemcitabin + Platinderivat: 8 Monate; $p = 0,419$). In einem nächsten Schritt wurden alle Patienten, die mit einer Therapie behandelt wurden die Gemcitabin enthielt, in einer Gruppe zusammengefasst ($n = 38$) und mit den Patienten verglichen, deren 1. palliative Therapie eine SIRT war ($n = 11$). Das Ergebnis ergab ein signifikant längeres Overall Survival bei der Patientengruppe, die eine SIRT erhalten hatte (29 vs. 11 Monate; $p = 0,018$).

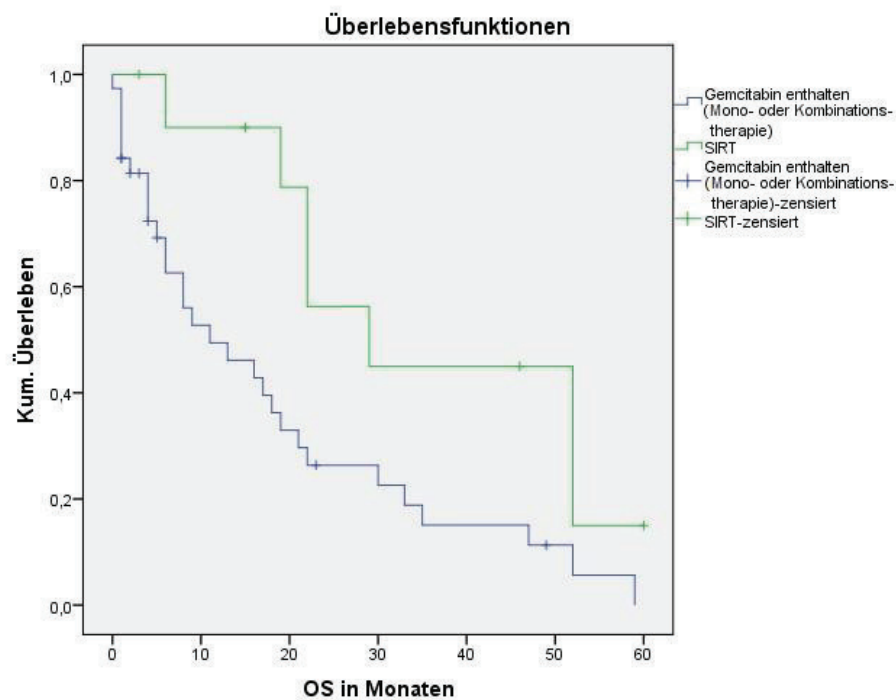


Abbildung 21: Kaplan-Meier-Schätzer für das OS (in Monaten) abhängig von der 1. palliativen Therapie (hier Gemcitabin enthaltende Therapiekonzepte vs. SIRT)

44 der 76 sich im palliativen Erkrankungsstadium befindlichen Patienten erhielten eine Zweitlinientherapie. Aufgrund der Anwendung von 15 verschiedenen Therapieschemata wurden nur diejenigen beachtet, die am häufigsten angewandt wurden – siehe Tabelle 33.

Tabelle 33: Die vier am häufigsten angewandten Therapiekonzepte bei der Zweitlinientherapie

Therapie	Anzahl (n)	Medianes OS (in Monaten)
Gemitabin	n = 8 (18,2 %)	40,5
Gemitabin + Cisplatin/Oxaliplatin	n = 11 (25 %)	28
SIRT	n = 2 (4,8 %)	39
FOLFIRI	n = 5 (11,4 %)	8

In der Kaplan-Meier-Analyse zeigte sich nur zwischen der Patientengruppe, die mit der Kombination Gemcitabin + Platinderivat und jener, die mit dem FOLFIRI-Schema behandelt worden war, ein signifikanter Unterschied im OS ($p = 0,004$). Beim Vergleich der anderen Behandlungsgruppen ergab sich kein signifikanter Unterschied im medianen OS (Gemcitabin + Platinderivat vs. SIRT; Gemcitabin vs. FOLFIRI; SIRT vs. FOLFIRI) – siehe Abbildung 22.

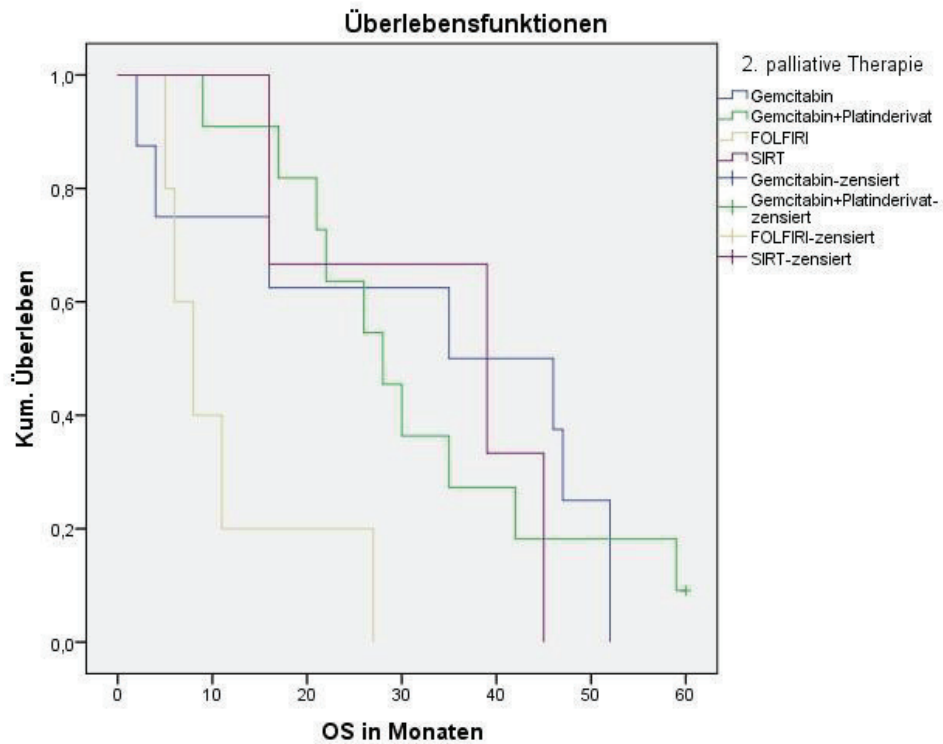


Abbildung 22: Kaplan-Meier-Schätzer für das OS (in Monaten) in Bezug auf die 2. palliative Therapie (Gemcitabin vs. Gemcitabin + Platinderivat vs. FOLFIRI vs. SIRT)

4.1.9 Progression Free Survival

Bei 46,2 % der Patienten des Kollektivs konnte ein Progress gemäß den RECIST-Kriterien (siehe Anhang) festgestellt werden (Eisenhauer et al., 2009). Bei 95,9 % der Patienten mit einem Progress war auch der Zeitpunkt bekannt. Es ergab sich ein medianes PFS von 7 Monaten (Minimum: 0 Monate; Maximum: 48 Monate). In Bezug auf das PFS konnte ein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Lokalisationen festgestellt werden ($p = 0,004$). Das mediane PFS konnte mit 8 Monaten für das iCCA, mit 3,5 Monaten für das pCCA und mit 12,5 Monaten für das dCCA berechnet werden.

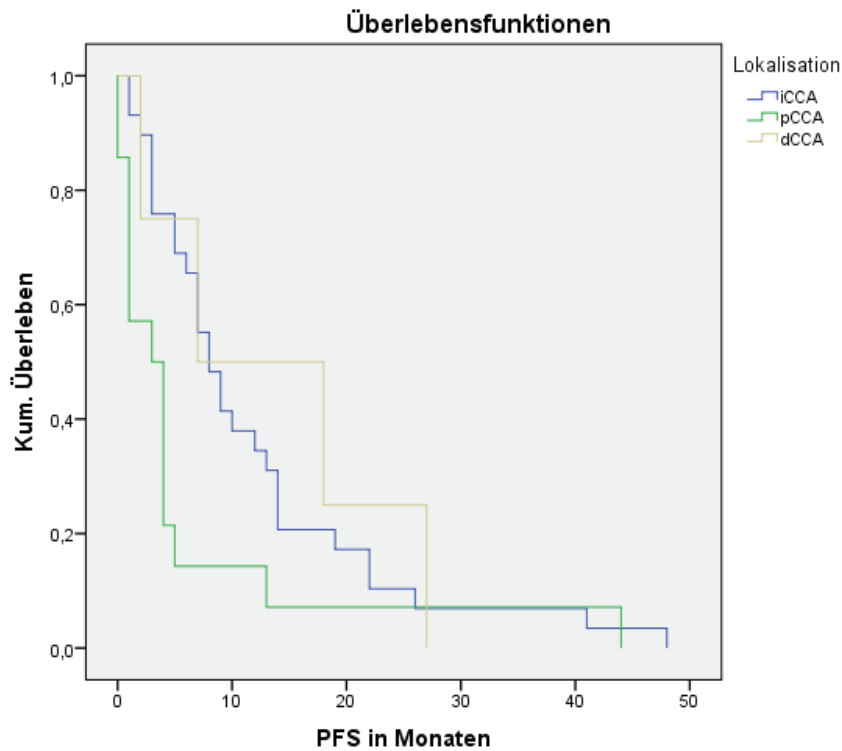


Abbildung 23: Kaplan-Meier-Schätzer für das PFS in Bezug auf die Lokalisation

4.2 Analyse prognostischer Faktoren zum Zeitpunkt der Erstdiagnose in Bezug auf Overall Survival und Progression Free Survival

4.2.1 Univariate Cox-Regressionsanalyse

Tabelle 34: Univariate Analyse prognostischer Faktoren zum Zeitpunkt der Erstdiagnose in Bezug auf das OS, sortiert nach p-Wert

Variable	n	OS (Median), Monate	p	Hazard ratio
Tumorstadium				
lokal fortgeschritten	47	21	0,001	0,449 (0,278 – 0,723)
metastasiert	49	7		
CEA				
< 4,5 ng/ml	67	18	0,001	0,458 (0,286 – 0,734)
≥ 4,5 ng/ml	38	6		
log [CEA]	105		< 0,001	1,475 (1,226 – 1,775)
CEA (Patienten mit einem Bilirubin-Wert von > 1,5 mg/dl ausgeschlossen)				
< 4,5 ng/ml	46	18	< 0,001	0,312 (0,162 – 0,601)
≥ 4,5 ng/ml	22	5,5		
CA19-9				
< 1000 U/ml	83	17	0,001	0,384 (0,222 – 0,664)
≥ 1000 U/ml	22	5,5		
log [CA19-9]	105		< 0,001	1,252 (1,118 – 1,401)
CA19-9 (Patienten mit einem Bilirubin-Wert von > 1,5 mg/dl ausgeschlossen)				
< 1000 U/ml	51	16	0,003	0,351 (0,176 – 0,699)
≥ 1000 U/ml	13	5		
Fernmetastasierung				
keine Fernmetastasierung	70	17	0,004	0,5 (0,311 – 0,805)
Fernmetastasierung	35	5		
Hb				
< 13 g/dl	51	8	0,004	1,963 (1,243 – 3,098)
≥ 13 g/dl	54	19,5		
log [Hb]	105		0,004	0,099 (0,021 – 0,476)
T-Stadium nach TNM				
T1 + T2	73	16,5	0,023	0,575 (0,357 – 0,927)
T3 + T4	33	9		
CRP				
< 1 mg/dl	45	17	0,059	0,649 (0,414 – 1,017)
≥ 1 mg/dl	60	9		
log [CRP]	105		0,351	1,071 (0,927 – 1,237)

Alter				
< 66	54	15,5		0,653 (0,419 – 1,018)
≥ 66	51	11	0,06	1
Grading				
G1 + G2	43	16		0,703 (0,44 – 1,125)
G3 + G4	55	8	0,142	1
Leukozyten				
< 11 G/l	81	16		0,845
≥ 11 G/l	24	12	0,509	1
log [Leukozyten]	105		0,371	1,198 (0,806 – 1,780)
Thrombozyten				
< 253 G/l	52	11		1,192
≥ 253 G/l	53	16	0,433	1
log [Thrombozyten]	105		0,682	0,903 (0,554 – 1,472)
Lymphknotenbefall				
Kein Lymphknotenbefall	48	14		0,842 (0,535 – 1,325)
Lymphknotenbefall	50	16	0,457	1
Geschlecht				
männlich	60	10		1,172 (0,747 – 1,839)
weiblich	45	15	0,490	1
LDH				
< 250 U/l	65	9		0,921 (0,591 – 1,437)
≥ 250 U/l	40	16,5	0,718	1
log [LDH]	105		0,493	1,130 (0,796 – 1,606)
Bilirubin				
< 1 mg/dl	54	12		0,923 (0,594 – 1,435)
≥ 1 mg/dl	51	16	0,723	1
log [Bilirubin]	105		0,627	1,046 (0,873 – 1,252)
BMI				
BMI < 30 kg/m ²	86	12		1,025 (0,564 – 1,864)
BMI ≥ 30 kg/m ²	18	18	0,935	1

Tabelle 35: Univariate Analyse prognostischer Faktoren in Bezug auf das PFS, sortiert nach p-Wert

Variable	n	PFS (Median), Monate	P	Hazard ratio
CA19-9				
< 1000 U/ml	83	9	0,001	0,315 (0,161 – 0,617)
≥ 1000 U/ml	22	4		1
log [CA19-9]	105		0,005	1,221 (1,064 – 1,402)
Fernmetastasierung				
keine Fernmetastasierung	70	9,5	< 0,001	0,257 (0,137 – 0,482)
Fernmetastasierung	35	3		1
CEA				
< 4,5 ng/ml	67	4	0,023	0,493 (0,268 – 0,909)
≥ 4,5 ng/ml	38	4		1
log [CEA]	105		0,167	1,181 (0,933 – 1,494)
Tumorstadium				
lokal fortgeschritten	47	9	0,029	0,518 (0,287 – 0,935)
metastasiert	49	4		1
LDH				
< 250 U/l	65	4,5	0,486	0,816 (0,461 – 1,445)
≥ 250 U/l	40	7		1
log [LDH]	105		0,080	1,752 (0,936 – 3,279)
CEA (Patienten mit einem Bilirubin-Wert > 1,5 mg/dl ausgeschlossen)				
< 4,5 ng/ml	46	9,5	0,114	0,513 (0,224 – 1,174)
≥ 4,5 ng/ml	22	3		1
CA19-9 (Patienten mit einem Bilirubin-Wert von > 1,5 mg/dl ausgeschlossen)				
< 1000 U/ml	53	8	0,086	0,464 (0,193 – 1,115)
≥ 1000 U/ml	15	4		1
Thrombozyten				
< 253 G/l	52	7	0,883	1,044 (0,591 – 1,844)
≥ 253 G/l	53	7		1
log [Thrombozyten]	105		0,213	0,696 (0,393 – 1,232)
CRP				
< 1 mg/dl	45	9	0,279	0,729 (0,411 – 1,292)
≥ 1 mg/dl	60	4,5		1
log [CRP]	105		0,977	1,003 (0,833 – 1,207)

Hb				
< 13 g/dl	51	7	0,339	1,322 (0,746 – 2,341)
≥ 13 g/dl	54	9		1
log [Hb]	105		0,644	0,612 (0,076 – 4,910)
Bilirubin				
< 1 mg/dl	54	7	0,416	0,790 (0,448 – 1,394)
≥ 1 mg/dl	51	7		1
log [Bilirubin]	105		0,550	1,070 (0,857 – 1,336)
Leukozyten				
< 11 G/l	81	7	0,435	1,336 (0,646 – 2,764)
≥ 11 G/l	24	7		1
log [Leukozyten]	105		0,679	0,881 (0,482 – 1,609)
Grading				
G1 + G2	43	8	0,456	0,790 (0,425 – 1,468)
G3 + G4	55	6		1
Geschlecht				
männlich	60	7	0,641	0,873 (0,492 – 1,548)
weiblich	45	7		1
Alter				
< 66	54	7	0,755	1,097 (0,614 – 1,959)
≥ 66	51	7		1
T – Stadium nach TNM				
T1 + T2	72	6	0,8	0,924 (0,499 – 1,710)
T3 + T4	33	7		1
BMI				
BMI < 30 kg/m²	86	7	0,892	1,054 (0,490 – 2,270)
BMI ≥ 30 kg/m²	18	7		1
Lymphknotenbefall				
Kein Lymphknotenbefall	48	8	0,90	0,593 (0,324 – 1,084)
Lymphknotenbefall	50	7		1

Jeweils 17 verschiedene Merkmale wurden hinsichtlich ihrer potentiellen Tauglichkeit als Prognosefaktoren in Bezug auf das Overall Survival (siehe Tabelle 34) und die Zeit bis zur Tumorprogression (siehe Tabelle 35) untersucht. Als statistisch signifikant erwiesen sich in der univariaten Cox-Regression in Bezug auf das OS die beiden Tumormarker CEA und CA19-9 sowie deren natürlicher Logarithmus log [CEA] und log [CA19-9], das Tumorstadium (lokal fortgeschritten vs. metastasiert), das Tumorstadium nach der TNM-Klassifikation, eine eingetretene Fernmetastasierung und der Hämoglobin-Wert sowie dessen natürlicher Logarithmus log [Hb]. In der univariaten Cox-Regression mit dem Endpunkt PFS zeigten sich das Tumorstadium (lokal fortgeschritten vs. metastasiert), die beiden Tumormarker CEA und CA19-9 sowie der natürliche Logarithmus log [CA19-9] und eine eingetretene Fernmetastasierung signifikant.

Das Tumorstadium zu Beginn der palliativen Therapie (lokal fortgeschritten vs. metastasiert) zeigte sich als signifikanter Prognosemarker sowohl in Bezug auf das Overall Survival (21 vs. 7 Monate; HR 0,449; $p = 0,001$) – siehe Abbildung 24 – als auch in Bezug auf das PFS (9 vs. 4 Monate; HR 0,518; $p = 0,029$) – siehe Abbildung 25.

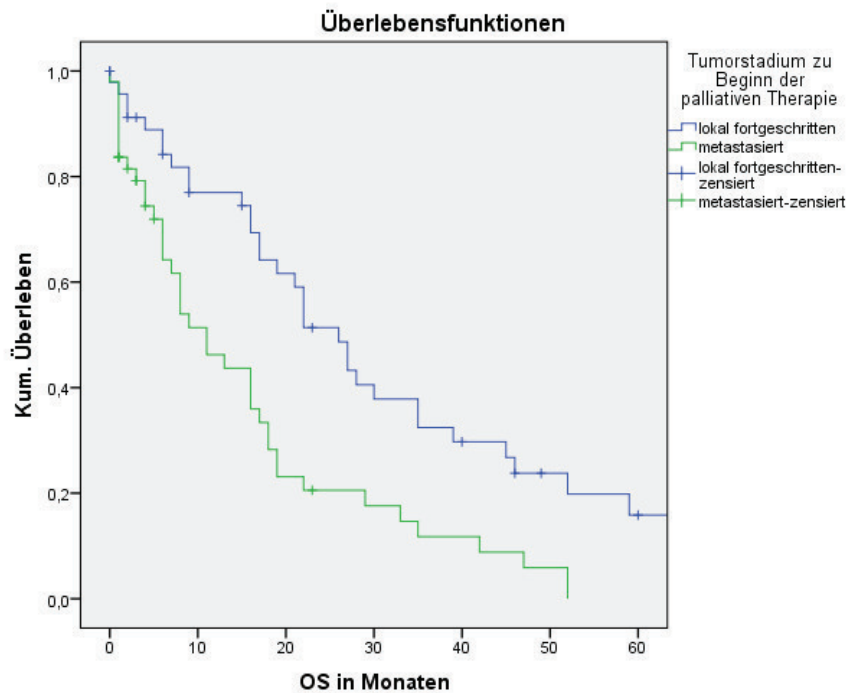


Abbildung 24: Kaplan-Meier-Schätzer für das OS (in Monaten) in Bezug auf das Tumorstadium zu Beginn der palliativen Therapie (lokal fortgeschritten vs. metastasiert)

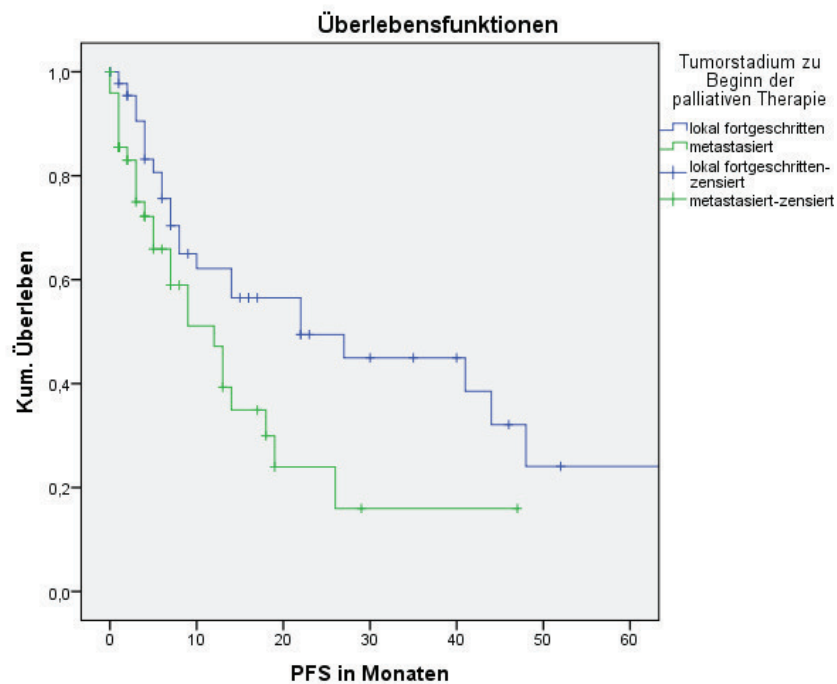


Abbildung 25: Kaplan-Meier-Schätzer für das PFS (in Monaten) in Bezug auf das Tumorstadium zu Beginn einer palliativen Therapie (fortgeschritten vs. metastasiert)

Befand sich der Tumor bei Erstdiagnose im Stadium T1 oder T2 (TNM-Klassifikation) konnte im Vergleich zu den Patienten, bei denen sich der Tumor bereits im Stadium T3 oder T4 befand, ein signifikant längeres Overall Survival festgestellt werden (16,5 vs. 9 Monate; HR 0,575; $p = 0,023$) – siehe Abbildung 26.

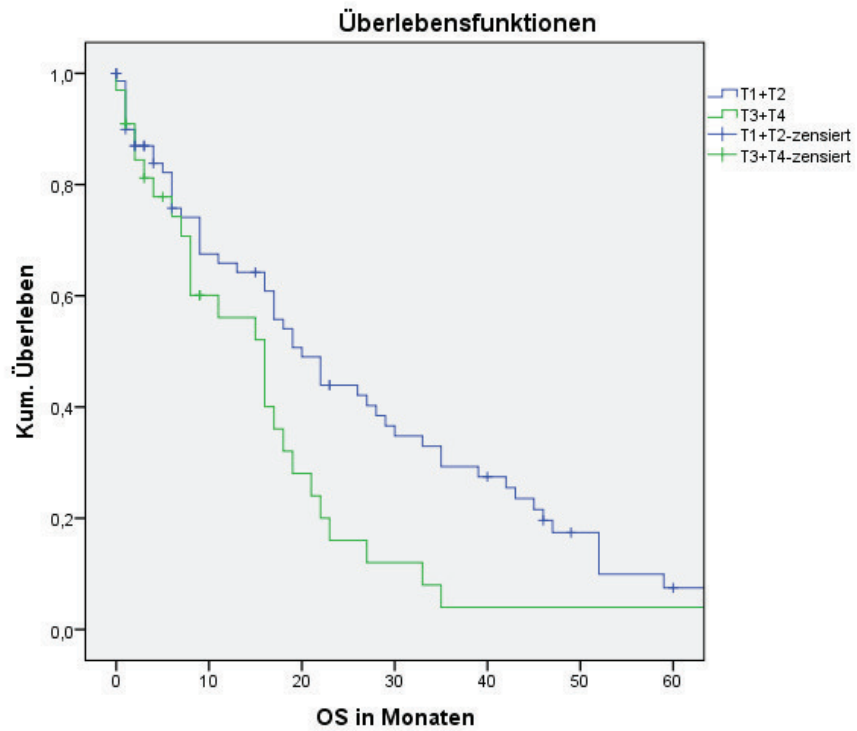


Abbildung 26: Kaplan-Meier-Schätzer für das OS (in Monaten) in Bezug auf das Tumor-Stadium nach TNM (T1 + T2 vs. T3 + T4)

Bestand bei Erstdiagnose noch keine Fernmetastasierung, konnte ein signifikant längeres OS (17 vs. 5 Monate; HR 0,5; $p = 0,004$) – siehe Abbildung 27, als auch eine signifikant längeres PFS festgestellt werden (9,5 vs. 3 Monate; HR 0,257; $p < 0,001$) - siehe Abbildung 28.

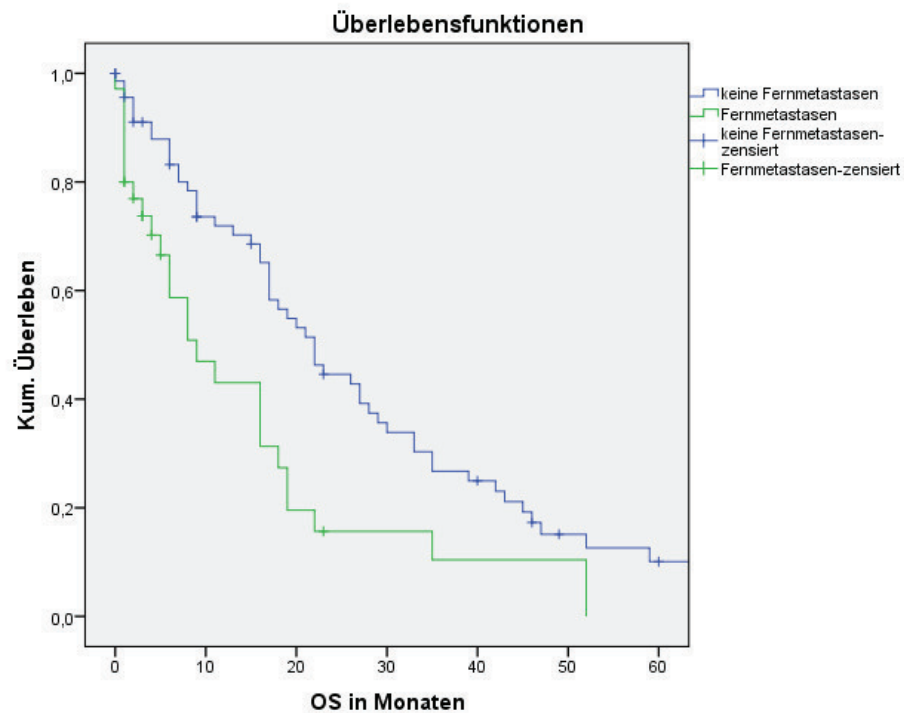


Abbildung 27: Kaplan-Meier-Schätzer für das OS (in Monaten) in Bezug auf das Fernmetastasierungsstadium (keine Fernmetastasierung vs. Fernmetastasierung eingetreten)

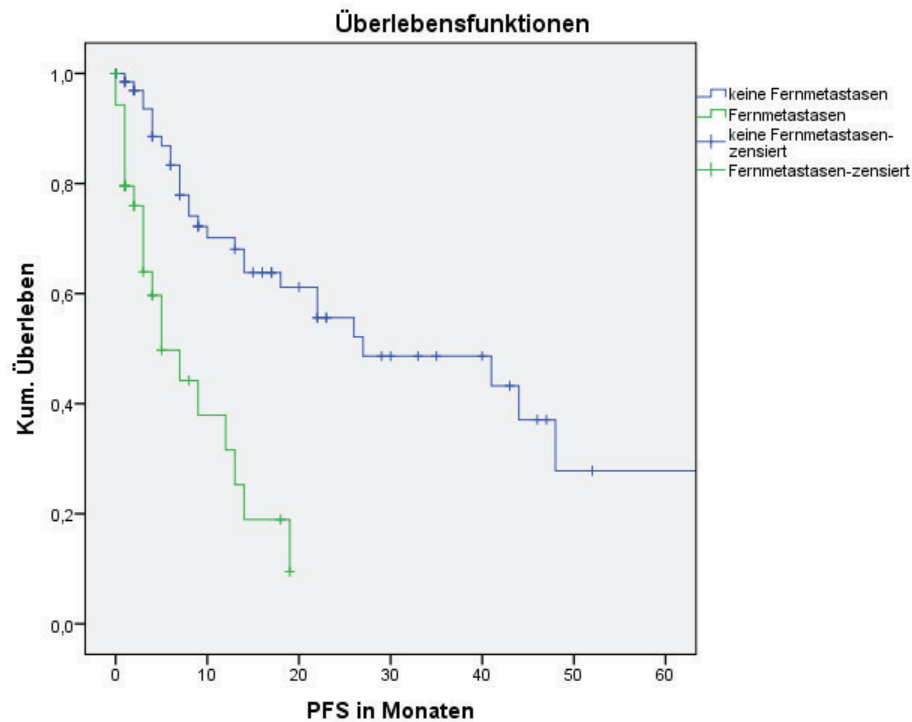


Abbildung 28: Kaplan-Meier-Schätzer für das PFS (in Monaten) in Bezug auf das Fernmetastasierungsstadium (keine Fernmetastasierung vs. Fernmetastasierung eingetreten)

Ein CA19-9-Wert im Bereich < 1000 U/l erwies sich als positiver Prognosefaktor für das OS (17 vs. 5,5 Monate; HR 0,384; $p = 0,001$) - siehe Abbildung 29 - als auch für das PFS (9 vs. 4 Monate; HR 0,315; $p = 0,001$) - siehe Abbildung 30. Unter Verwendung des natürlichen Logarithmus ($\log[\text{CA19-9}]$) wurde CA19-9 als stetige Variable in die Regressionsanalyse nach Cox einbezogen. Auch hier ergaben sich sowohl für das OS (HR 1,252; $p < 0,001$) als auch für das PFS (HR 1,221; $p = 0,005$) signifikante Werte.

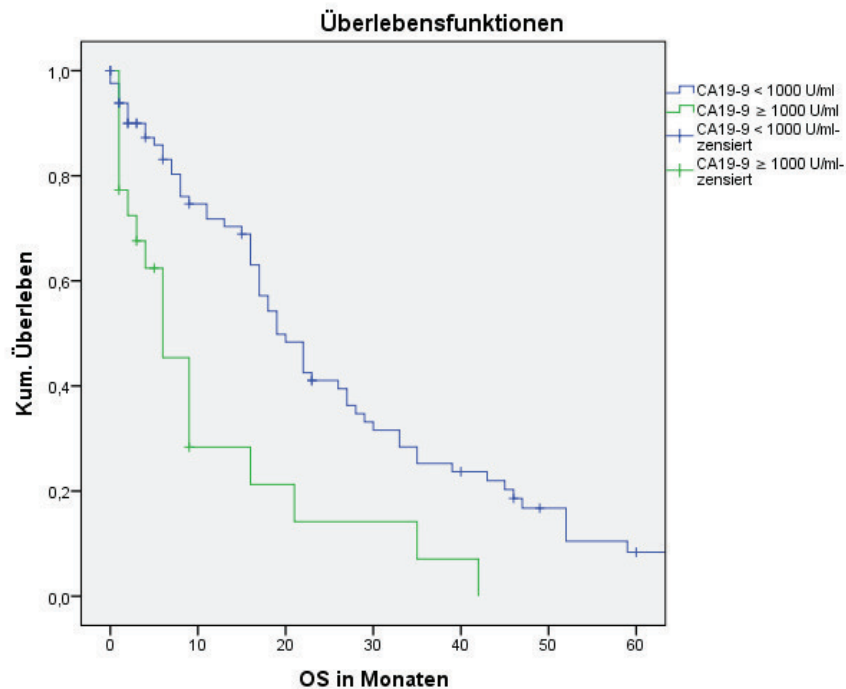


Abbildung 29: Kaplan-Meier-Schätzer für das OS (in Monaten) in Bezug auf den CA19-9-Wert (CA19-9 < 1000 U/ml vs. CA19-9 \geq 1000 U/ml)

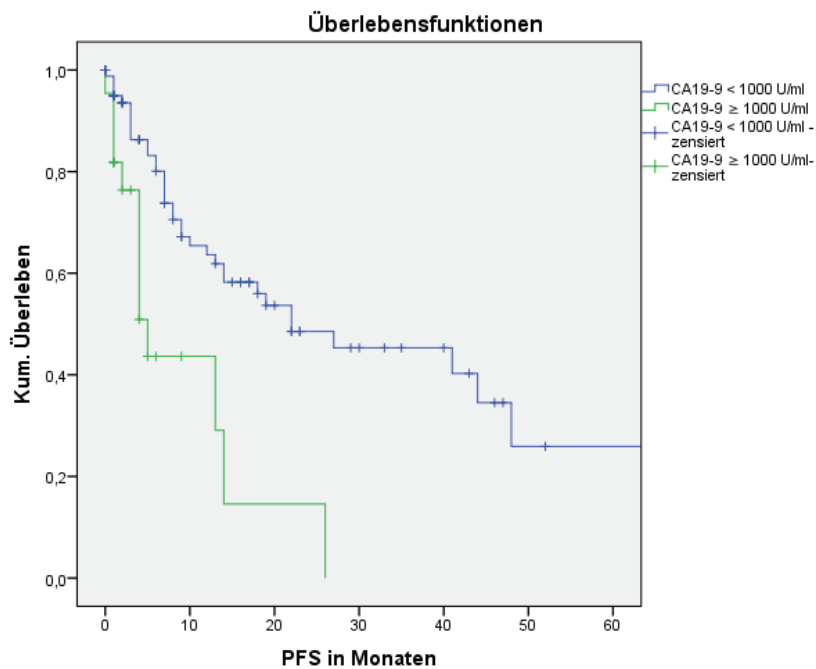


Abbildung 30: Kaplan-Meier-Schätzer für das PFS (in Monaten) in Bezug auf den CA19-9-Wert (CA19-9 < 1000 U/ml vs. CA19-9 \geq 1000 U/ml)

In einem zweiten Berechnungsschritt wurden nur Patienten eingeschlossen, deren Bilirubin-Wert bei $< 1,5$ mg/dl lag (siehe 3.4.4). Wie in Abbildung 31 dargestellt, zeigte sich ein signifikant längeres OS für die Patientengruppe, deren CA19-9-Wert bei Erstdiagnose < 1000 U/ml betrug (16 vs. 5 Monate; HR 0,275; $p = 0,003$). Hinsichtlich des PFS konnte nun kein signifikanter Unterschied festgestellt werden.

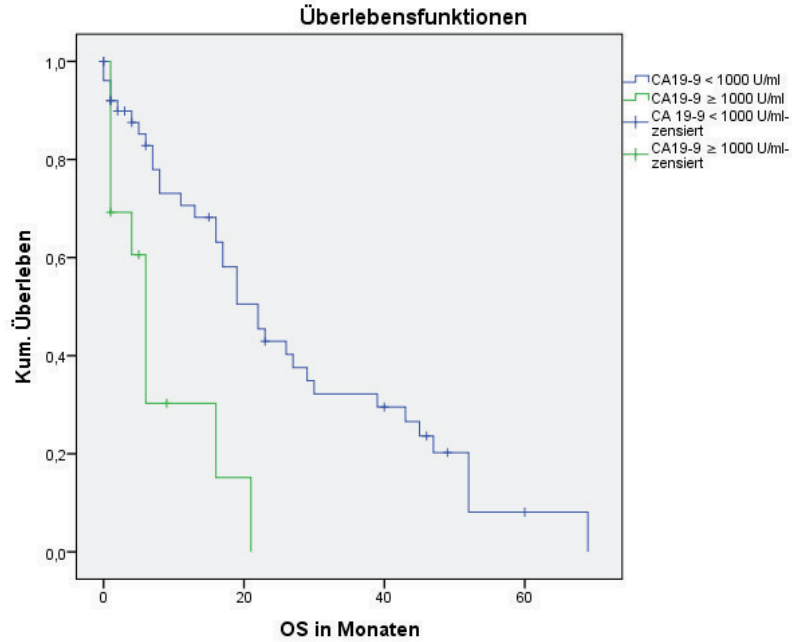


Abbildung 31: Kaplan-Meier-Schätzer für das OS (in Monaten) in Bezug auf den CA19-9-Wert (CA19-9 < 1000 U/ml vs. CA19-9 ≥ 1000 U/ml). Patienten mit einem Bilirubin-Wert $\geq 1,5$ mg/dl wurden ausgeschlossen.

Der bei Erstdiagnose gemessene CEA-Wert erwies sich als signifikanter Prognosefaktor in Bezug auf das OS (18 vs. 6 Monate; HR 0,458; $p = 0,001$) – siehe Abbildung 32, aber auch im Hinblick auf das PFS (4 Monate, Median für beide Gruppen gleich; HR 0,493; $p = 0,023$) – siehe Abbildung 33. Anhand des Labor-Referenzwertes 4,5 ng/ml wurde das Kollektiv in zwei Gruppen eingeteilt. Unter Betrachtung von CEA als kontinuierliche Variable (log [CEA]) zeigte sich im Hinblick auf das OS ein signifikantes Ergebnis (HR 1,475; $p < 0,001$).

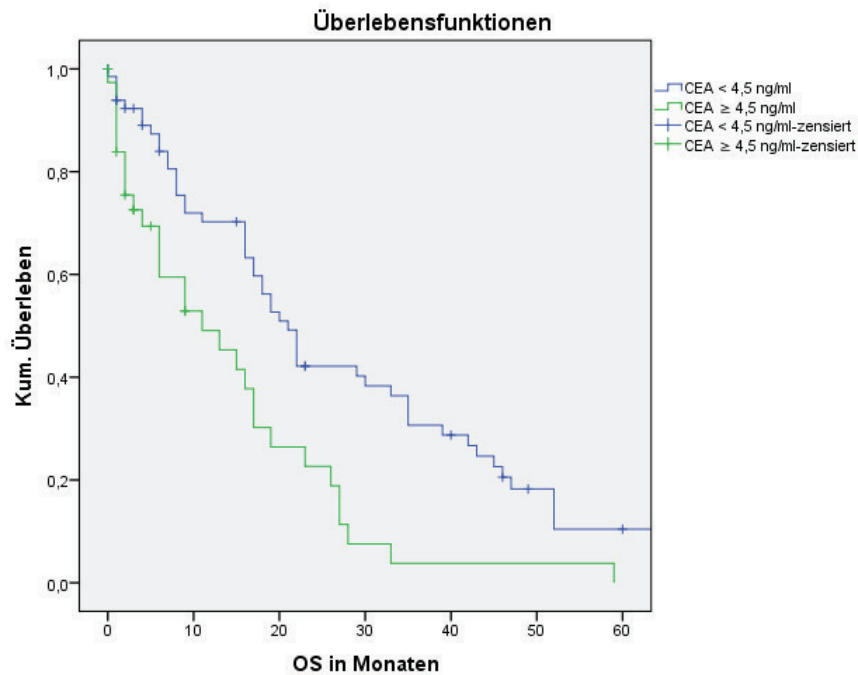


Abbildung 32: Kaplan-Meier-Schätzer für das OS (in Monaten) in Bezug auf den CEA-Wert (CEA < 4,5 ng/ml vs. CEA ≥ 4,5 ng/ml)

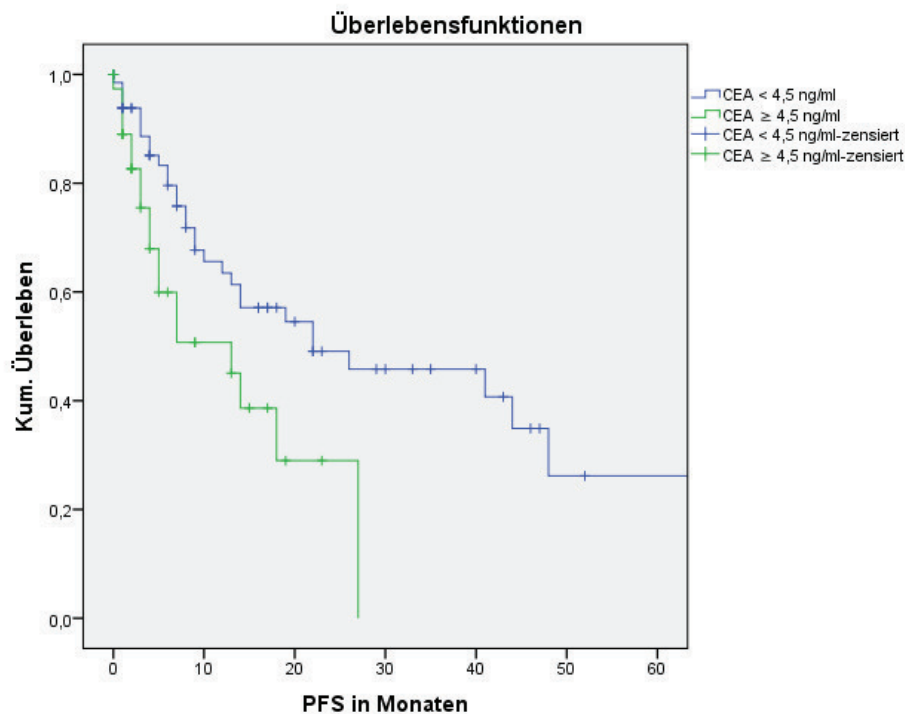


Abbildung 33: Kaplan-Meier-Schätzer für das PFS (in Monaten) in Bezug auf den CEA-Wert (CEA < 4,5 ng/ml vs. CEA ≥ 4,5 ng/ml)

Auch hier wurden in einem zweiten Berechnungsschritt alle Patienten ausgeschlossen, deren Bilirubinwert $\geq 1,5$ mg/dl betrug. Der Unterschied im Overall Survival (18 vs. 5,5 Monate) zeigte sich signifikant – siehe Abbildung 34, hinsichtlich des PFS konnte keine Signifikanz festgestellt werden.

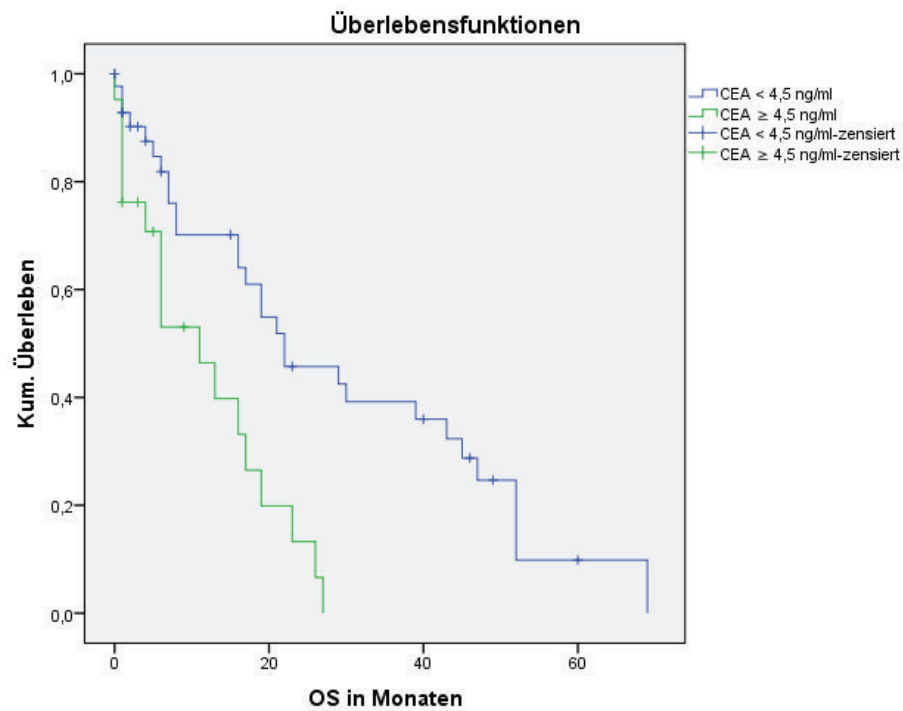


Abbildung 34: Kaplan-Meier-Schätzer für das OS (in Monaten) in Bezug auf den CEA-Wert (CEA < 4,5 ng/ml vs. CEA \geq 4,5 ng/ml). Patienten mit einem Bilirubin-Wert $\geq 1,5$ g/dl wurden ausgeschlossen.

Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose wurde auch der Hämoglobin-Wert bestimmt. Anhand des Medians von 13 g/dl konnte eine sinnvolle Unterteilung in zwei Patientengruppen erfolgen. Ein Hämoglobin-Wert < 13 g/dl zeigte sich in der univariaten Regressionsanalyse als statistisch signifikanter negativer Prognosefaktor in Bezug auf das Overall Survival (8 vs. 19,5 Monate; HR 1,963; $p = 0,004$) –siehe Abbildung 35. Jedoch zeigte sich hier im Hinblick auf das PFS keine Signifikanz. Unter Verwendung des natürlichen Logarithmus wurde auch der Hämoglobinwert ($\log[\text{Hb}]$) in die univariate Cox'sche Regressionsanalyse miteinbezogen und zeigte in Bezug auf das OS ein signifikantes Ergebnis (HR 0,099; $p = 0,004$).

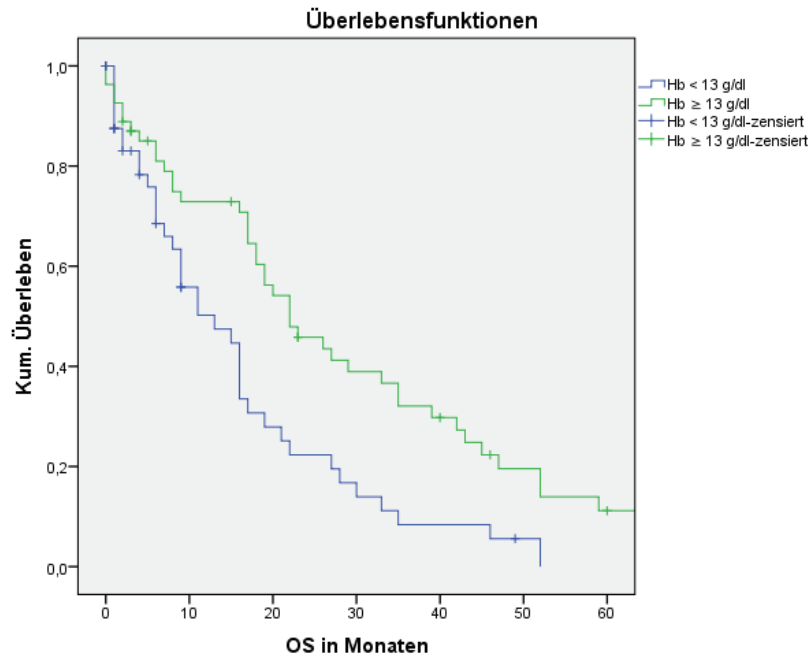


Abbildung 35: Kaplan-Meier-Schätzer für das OS (in Monaten) in Bezug auf den Hämoglobin-Wert ($\text{Hb} < 13$ g/dl vs. $\text{Hb} \geq 13$ g/dl)

Anhand des Medians von 66 Jahren wurde das Kollektiv in zwei sinnvolle Prognosegruppen bezüglich des OS eingeteilt. Patienten, die bei Erstdiagnose jünger als 66 Jahre waren, zeigten eine Tendenz zu einem längeren OS im Vergleich zur älteren Patientengruppe (15,5 vs. 11 Monate; HR 1,531; $p = 0,06$) – siehe Abbildung 36. Dieser Trend war in der univariaten Regressionsanalyse nach Cox nicht signifikant ($p = 0,052$).

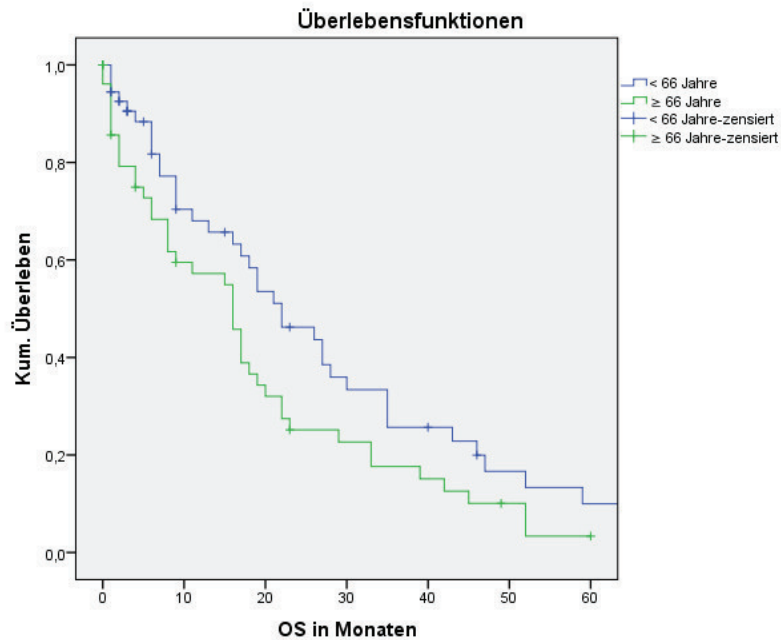


Abbildung 36: Kaplan-Meier-Schätzer für das OS (in Monaten) in Bezug auf das Alter zum Zeitpunkt der Erstdiagnose (< 66 Jahre vs. ≥ 66 Jahre)

Bei Betrachtung des CRP-Wertes als Prognosefaktor zeigte sich keine Signifikanz in Bezug auf das OS (17 vs. 9 Monate; HR 0,649; $p = 0,059$). Als cut-off wurde der Labor-Referenzwert verwendet. Auch die Anwendung des Medians von 1,4 mg/dl als Trennlinie ergab keine wesentliche Veränderung der Ergebnisse. In einigen Arbeiten wurde eine Trennlinie von 5 mg/dl angewendet (Tanaka et al., 2008; Ueno et al., 2000). Am vorliegenden Kollektiv ergaben sich unter der Anwendung einer Trennlinie von 5 mg/dl oder 10 mg/dl keine signifikanten Unterschiede bezüglich des OS. Auch bezüglich des PFS konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen festgestellt werden.

4.2.2 Multivariate Cox-Regressionsanalyse

4.2.2.1 Multivariate Cox-Regression in Bezug auf das OS

Tabelle 36: Signifikante Ergebnisse der multivariaten Analyse (Methode „Rückwärts schrittweise“) prognostischer Faktoren zum Zeitpunkt der Erstdiagnose in Bezug auf das OS

Variable	HR (95 % CI)	p
Grading (G1 + G2 vs. G3 + G4)	0,429 (0,216 – 0,853)	0,016
Alter (bis 66 Jahre vs. älter)	0,506 (0,284 – 0,900)	0,020
T-Stadium (T1 + T2 vs. T3 + T4)	0,516 (0,277 – 0,960)	0,037
Hämoglobin (< 13 g/dl vs. ≥ 13 g/dl)	1,870 (1,010 – 3,462)	0,046
Leukozyten (< 11 G/l vs. ≥11G/l)	0,529 (0,257 – 1,087)	0,083
log [CA19-9]	1,390 (1,166 – 1,658)	< 0,001

In einem ersten Schritt wurden die in der univariaten Cox-Regressionsanalyse betrachteten prognostischen Faktoren (siehe Tabelle 34) in ein multivariates Modell mit dem Endpunkt OS einbezogen. Die mit der Methode „Rückwärts schrittweise (Likelihood Quotient)“ gewonnenen signifikanten Ergebnisse ($p < 0,1$) in Bezug auf das OS zeigt Tabelle 36. Als signifikant erwiesen sich unter Annahme eines Signifikanzniveaus von 10 % Grading, Alter, Tumorstadium nach TNM, Hämoglobin-Wert, Leukozyten-Anzahl und log [CA19-9].

In einem zweiten Schritt wurden diese Variablen in ein multivariates Cox-Modell miteinbezogen, an dem nun an jeweils getrennten Modellen jede Variable aus Tabelle 34 hinsichtlich ihres prognostischen Stellenwertes auf Signifikanz getestet wurde (Annahme eines Signifikanzniveaus von 5 %; Methode „Einschluss“) – siehe Tabelle 37.

Tabelle 37: Multivariate Analyse prognostischer Faktoren bei Therapiebeginn (Methode „Einschluss“) in Bezug auf das OS mit allen Parametern

Variable	HR (95 % CI)	p
log [CA19-9]	1,390 (1,166-1,658)	< 0,001
Grading (G1 + G2 vs. G3 + G4)	0,429 (0,216-0,853)	0,016
Alter (bis 66 Jahre vs. älter)	0,506 (0,284-0,900)	0,020
log [Hb]	0,51 (0,003-0,796)	0,034
T-Stadium (T1 + T2 vs. T3 + T4)	0,516 (0,277-0,960)	0,037
Fernmetastasierung (eingetreten vs. nicht eingetreten)	0,564 (0,321-0,979)	0,042

Tumorstadium (lokal fortgeschritten vs. metastasiert)	0,547 (0,306-0,980)	0,042
Hämoglobin (< 13 g/dl vs. ≥ 13 g/dl)	1,870 (1,010-3,462)	0,046
Leukozyten (< 11 G/l vs. ≥11G/l)	0,529 (0,257-1,087)	0,083
log [LDH]	0,777 (0,541-1,117)	0,173
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	1,417 (0,826-2,429)	0,205
CEA (< 4,5 ng/ml vs. ≥ 4,5 ng/ml)	0,674 (0,356-1,275)	0,225
log [CEA]	1,138 (0,889-1,457)	0,305
Bilirubin (< 1 mg/dl vs. ≥ 1 mg/dl)	0,785 (0,468-1,319)	0,361
log [Bilirubin]	1,088 (0,880-1,344)	0,437
log [Leukozyten]	0,868 (0,532-1,416)	0,571
BMI (< 30 kg/ m² vs. ≥ 30 kg/ m²)	1,173 (0,609-2,259)	0,633
log [Thrombozyten]	0,887 (0,506-1,556)	0,676
LDH (< 250 U/l vs. ≥ 250 U/l)	1,114 (0,655-1,895)	0,690
log [CRP]	0,963 (0,788-1,177)	0,710
CA19-9 (< 1000 U/ml vs. ≥ 1000 U/ml)	0,871 (0,340-2,229)	0,773
Lymphknotenbefall (eingetreten vs. nicht eingetreten)	0,936 (0,514-1,703)	0,828
Thrombozyten (< 253 G/l vs. ≥ 253 G/l)	0,974 (0,594-1,596)	0,915
CRP (< 1 mg/dl vs. ≥ 1 mg/dl)	0,986 (0,558-1,742)	0,960

Einen Überblick über die Ergebnisse der multivariaten Analyse mit dem Endpunkt OS liefert Tabelle 37. Ein niedrigeres Alter zum Zeitpunkt der Erstdiagnose zeigte sich als unabhängiger positiver Prognosefaktor in Bezug auf das OS (HR 0,506; $p = 0,020$). Ebenso erwiesen sich ein histologisch gut bis mäßig differenzierter Tumor (HR 0,429; $p = 0,016$), ein noch lokal begrenzter Tumor (HR 0,547; $p = 0,042$), keine Fernmetastasierung bei Erstdiagnose (HR 0,564; $p = 0,042$) und ein Tumorstadium T1 oder T2 nach der TNM-Klassifikation als unabhängige positive Prognosefaktoren im Hinblick auf das OS. Ein Hämoglobin-Wert < 13 g/dl zeigte sich als negativer Faktor zur Risikostratifizierung (HR 1,8; $p = 0,046$). Auch der natürliche Logarithmus log [Hb] (HR 0,51; $p = 0,034$) sowie log [CA19-9] (HR 1,39; $p < 0,001$) zeigten sich als unabhängige signifikante Prognosefaktoren.

Weitere Faktoren, die in die multivariate Cox-Regression miteingeschlossen wurden, waren die zum Zeitpunkt der Erstdiagnose erhobenen Laborparameter (Leukozyten, log [Leukozyten], CEA, log [CEA], CA19-9, CRP, log [CRP], LDH, log [LDH], Thrombozyten, log [Thrombozyten]), der BMI, das Geschlecht sowie der Lymphknotenbefall. Diese Parameter zeigten sich in der multivariaten Cox-Regressionsanalyse nicht signifikant.

4.2.2.2 Multivariate Cox-Regression in Bezug auf das PFS

Das unter 4.2.2.1 beschriebene Verfahren wurde auch in Bezug auf das PFS angewandt. Die mit der Methode „Rückwärts schrittweise (Likelihood Quotient)“ gewonnenen signifikanten Ergebnisse in Bezug auf das PFS zeigt Tabelle 38. Unter Annahme eines Signifikanzniveaus von 10 % erwiesen sich die Variablen Fernmetastasierung (eingetreten vs. nicht eingetreten), der Bilirubin-Wert, der CRP-Wert und der natürliche Logarithmus des CRP-Wertes (log [CRP]) als signifikant.

Diese signifikanten Prognosefaktoren wurden in ein multivariates Cox-Modell mit dem Endpunkt PFS einbezogen. An jeweils getrennten Modellen wurde nun jede Variable aus Tabelle 35 hinsichtlich ihres prognostischen Stellenwertes auf Signifikanz getestet (Annahme eines Signifikanzniveaus von 5 %).

Tabelle 38: Signifikante Ergebnisse der multivariaten Analyse (Methode „Rückwärts schrittweise“) prognostischer Faktoren zum Zeitpunkt der Erstdiagnose in Bezug auf das PFS

Variable	HR (95 % CI)	p
Fernmetastasierung (eingetreten vs. nicht eingetreten)	0,097 (0,039 – 0,242)	< 0,001
Bilirubin (< 1 mg/dl vs. ≥ 1 mg/dl)	0,369 (0,172 – 0,793)	0,011
log [CRP]	0,599 (0,374 – 0,958)	0,032
CRP (< 1 mg/dl vs. ≥ 1 mg/dl)	0,296 (0,095 – 0,925)	0,036

Tabelle 39: Multivariate Analyse prognostischer Faktoren bei Therapiebeginn (Methode „Einschluss“) in Bezug auf das PFS mit allen Parametern

Variable	HR (95 % CI)	p
Fernmetastasierung (eingetreten vs. nicht eingetreten)	0,097 (0,039-0,242)	< 0,001
Bilirubin (< 1 mg/dl vs. ≥ 1 mg/dl)	0,369 (0,172-0,793)	0,011
CA19-9 (< 1000 U/ml vs. ≥ 1000 U/ml)	0,369 (0,168-0,809)	0,013
log [CA19-9]	1,202 (1,018-1,419)	0,030
log [CRP]	0,599 (0,374-0,958)	0,032
CRP (< 1 mg/dl vs. ≥ 1 mg/dl)	0,296 (0,095-0,925)	0,036
log [LDH]	1,642 (0,834-3,231)	0,151
Lymphknotenbefall (eingetreten vs. nicht eingetreten)	0,683 (0,361-1,292)	0,241
CEA (< 4,5 ng/ml vs. ≥ 4,5 ng/ml)	0,666 (0,338-1,315)	0,242

Leukozyten (< 11 G/l vs. ≥11 G/l)	1,486 (0,682-3,236)	0,319
log [Leukozyten]	0,770 (0,443-1,339)	0,354
Grading (G1 + G2 vs. G3 + G4)	0,743 (0,391-1,412)	0,365
LDH (< 250 U/l vs. ≥ 250 U/l)	0,767 (0,420-1,400)	0,388
Geschlecht	0,784 (0,427-1,438)	0,432
T-Stadium (T1 + T2 vs. T3 + T4)	1,265 (0,664-2,409)	0,475
Hämoglobin (< 13 g/dl vs. ≥ 13 g/dl)	1,252 (0,640-2,450)	0,512
BMI (< 30 kg/ m ² vs. ≥ 30 kg/ m ²)	1,291 (0,584-2,858)	0,528
Alter (bis 66 Jahre vs. älter)	1,213 (0,665-2,211)	0,529
Thrombozyten (< 253 G/l vs. ≥ 253 G/l)	0,831 (0,462-1,494)	0,536
log [Thrombozyten]	0,871 (0,498-1,522)	0,627
Tumorstadium (lokal fortgeschritten vs. metastasiert)	1,272 (0,472-3,426)	0,634
log [CEA]	1,069 (0,803-1,423)	0,647
log [Bilirubin]	1,027 (0,715-1,476)	0,885
log [Hb]	0,985 (0,090-10,841)	0,990

Einen Überblick der Ergebnisse der multivariaten Analyse mit dem Endpunkt PFS liefert Tabelle 39. Eine noch nicht eingetretene Fernmetastasierung zeigte sich als unabhängiger positiver Prognosefaktor in Bezug auf das PFS (HR 0,097; $p < 0,001$). Ein Bilirubin < 1 mg/dl hatte in der multivariaten Cox-Regressionsanalyse einen positiven Einfluss auf das PFS (HR 0,369; $p = 0,011$). Die Laborparameter CRP (HR 0,296; $p = 0,036$) und CA19-9 (HR 0,369; $p = 0,013$) sowie deren natürlicher Logarithmus log [CRP] (HR 0,599; $p = 0,032$) und log [CA19-9] (HR 1,202; $p = 0,303$) erwiesen sich ebenso als geeignete unabhängige Prognosefaktoren.

Weitere Faktoren, die in die multivariate Cox-Regression miteingeschlossen wurden, waren die zum Zeitpunkt der Erstdiagnose erhobenen Laborparameter (Hämoglobin, log [Hb], Leukozyten, log [Leukozyten], CEA, log [CEA], LDH, log [LDH], Thrombozyten, log [Thrombozyten], log [Bilirubin]), der BMI, das Geschlecht, das Alter zum Zeitpunkt der Erstdiagnose, das Tumorstadium (lokal fortgeschritten vs. metastasiert), das T-Stadium nach der TNM-Klassifikation, das histologische Grading des Tumors sowie der Lymphknotenbefall. Diese Parameter zeigten sich in der multivariaten Cox-Regressionsanalyse in Hinblick auf das PFS nicht signifikant.

4.3 Auswertung der immunhistochemischen Färbungen

Insgesamt war bei 90,6 % der Patienten (96/106) des Kollektivs eine Gewebeprobe vorhanden. Bei 50 % (53/106) der Patienten des Kollektivs war das Tumorgewebe zur Herstellung eines TMA geeignet. Somit konnte bei diesen Patienten untersucht werden, ob durch den Tumor vermehrt NGF- β oder TrkA, B oder C exprimiert wurde. 52,8 % der Patienten waren an einem intrahepatischen (28/53), 28,3 % an einem perihilären (15/53) und 18,9 % an einem distalen (10/53) Gallengangskarzinom erkrankt. Ein signifikanter Unterschied im Overall Survival ließ sich in Bezug auf die Lokalisation des Tumors nicht feststellen.

Tabelle 40: Übersicht über die Gewebeproben des Kollektivs

Material	Anzahl	panTrk	NGF- β
TMA	n = 53 (53/106; 50 %)		
intrahepatisch	n = 28 (28/53; 52,8 %)		
perihilär	n = 15 (15/53; 28,3 %)	negativ	negativ
distal	n = 10 (10/53; 18,9 %)		
Biopsie	n = 44 (44/106; 40,5 %)		
intrahepatisch	n = 26 (26/44; 59,1 %)		
perihilär	n = 17 (17/44; 38,6 %)	Nicht untersucht	Nicht untersucht
distal	n = 1 (1/44; 2,3 %)		

An keiner der 53 im TMA erfassten Tumorproben konnte eine Expression von NGF- β oder panTrk nachgewiesen werden. Diese Marker waren in dieser Gruppe somit zu 100 % negativ.

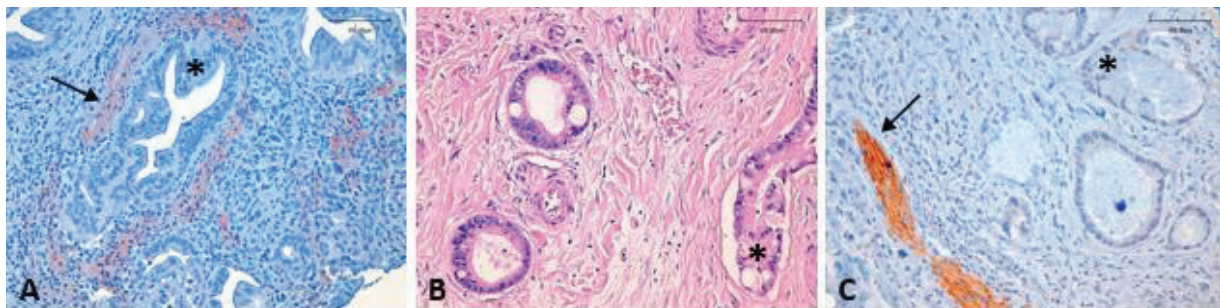


Abbildung 37: Immunhistochemischer Nachweis von NGF- β (Abb. 37 A) und panTrk (Abb. 37 C) sowie Hämatoxylin-Eosin-Färbung (HE, Abb. 37 B) exemplarischer cholangiozellulärer Karzinome (alle Abbildungen in 200-facher Vergrößerung)

Die cholangiozellulären Karzinome unseres Kollektivs weisen keine Expression der neuronalen Marker NGF- β und panTrk auf. Eine NGF- β -Expression zeigte sich lediglich als netzartige Expression im peritumoralen Stroma einzelner Tumoren (\rightarrow , Abb. 37 A), während in der epithelialen Komponente der Tumoren keine Expression nachweisbar war (*, Abb. 37 A). Eine kräftige panTrk-Expression war in gelegentlich miterfassten Nervenfasern nachweisbar (\rightarrow , Abb. 37 C) und diente als interne Positivkontrolle. Ebenso bestand keine panTrk Expression in der epithelialen Komponente der Tumoren (*; Abb. 37 C). Exemplarische Darstellung eines mäßiggradig differenzierten cholangiozellulären Karzinoms (*, Abb. 37 B).

5 Diskussion

Das Gallengangskarzinom zählt mit einer Inzidenz von 3/100000/Jahr zu den sogenannten seltenen Krebserkrankungen (Herold, 2012), dementsprechend existieren bis jetzt nur wenige aussagekräftige Studien. Aufgrund der schlechten Prognose des Gallengangskarzinoms ist es notwendig, gezieltere und effektivere Therapieansätze zu entwickeln. Die Behandlung des cholangiozellulären Karzinoms ist bis dato sehr uneinheitlich. Seit Veröffentlichung der Ergebnisse der UK-ABC-02-Studie gilt die Kombination von Gemcitabin und Cisplatin als Therapiestandard bei der Anwendung einer 1. palliativen Therapie (Valle et al., 2010). Muss diese Therapie jedoch abgebrochen werden, gibt es für das weitere Vorgehen keine klaren Richtlinien. Ziel dieser Arbeit war es, die Behandlungsrealität an einem großen Zentrum abzubilden, um neue, zielgerichtete Therapiekonzepte zu definieren.

Aufgrund der schlechten Prognose des Gallengangskarzinoms ist die Etablierung prätherapeutischer Faktoren zur Risikostratifizierung hilfreich bei der Einschätzung der individuellen Prognose der Erkrankung. In einer retrospektiven Analyse mit 127 an einem Gallengangskarzinom erkrankten Patienten, die sich alle einer kurativen Operation unterzogen, zeigten sich das Tumorstadium nach der UICC-Klassifikation, die Anwendung einer adjuvanten Chemotherapie, der Lymphknotenstatus und eine R0-Resektion als signifikante Prognosefaktoren im Hinblick auf das OS (Murakami et al., 2011). Einer weiteren retrospektiven Studie zufolge, die 564 an einem Gallengangskarzinom erkrankte Patienten einschloss, waren auch hier tumorfreie Resektionsränder und der Lymphknotenstatus signifikante Prognosefaktoren (DeOliveira et al., 2007). Für das Pankreaskarzinom konnte die Bedeutung von prognostischen Faktoren schon gezeigt werden. In einem Studienkollektiv von 607 Patienten mit einem metastasierten Pankreaskarzinom zeigte sich in einer Phase-III-Studie zur Erstlinientherapie mit Gemcitabin, Erlotinib und Bevacizumab vs. Gemcitabin und Erlotinib nur für eine nach Prognosefaktoren stratifizierten Subgruppenanalyse ein signifikant längeres OS für die zusätzliche Behandlung mit Bevacizumab (Van Cutsem et al., 2009). Folglich könnte die Stratifizierung nach Prognosefaktoren für das cholangiozelluläre Karzinom eventuell den Ausgangspunkt für eine gezieltere Therapie darstellen. Unseres Wissens nach existieren nur wenige Arbeiten zur Detektion von Prognosefaktoren für das CCC (Bridgewater et al., 2016; Peixoto et al., 2014). Der Großteil der Studien beschäftigt sich mit der postoperativen Prognose nach kurativer Therapie beim iCCA (Jiang et al., 2011; Ribero et al., 2012; Y. Wang et al., 2013). Ziel dieser Arbeit war es, Faktoren zur Risikostratifizierung zu finden, die sich, unabhängig von der Tumorlokalisation und des Behandlungsregimes des Karzinoms, als geeignet erweisen.

Weiterhin ist für eine individuellere, zielgerichtete Therapie ein Verständnis des Gallengangskarzinoms auf molekularer Ebene nötig. Bis jetzt konzentrierte sich die Betrachtung der proliferativen Wirkung von NGF und seinem Rezeptor TrkA vor allem auf das Neuroblastom (Zhu et al., 2013), Zusammenhänge sind aber auch für das Pankreas-, Kolon-, und Mamma-Karzinom beschrieben (Bapat et al., 2011; Liebl et al., 2013; Noh et al., 2013). Bei einem kleinen chinesischen Studienkollektiv (28 Patienten) mit der Diagnose eines perihilären Gallengangskarzinoms konnte in 57,1 % der Fälle eine Überexpression von NGF- β nachgewiesen werden, zudem zeigte sich eine Korrelation mit dem Auftreten einer perineuralen Invasion und dem Auftreten von Lymphknotenmetastasen (Xu et al., 2010). Auch beim iCCA zeigte sich in einer Studie mit 83 Fällen eine Überexpression von NGF in 27,7 % und von TrkA in 20,5 % der Fälle. Eine gleichzeitige Überexpression von NGF und TrkA korrelierte mit einer schlechten Prognose und zeigte sich als unabhängiger Prognosefaktor ($p = 0,003$) (Yang et al., 2014). Ziel des zweiten Teils der Arbeit war, die Expression von TrkA, B, C und die Expression von NGF- β an den Tumorproben des vorliegenden Kollektivs zu untersuchen.

5.1 Klinische Daten der Patienten

5.1.1 Patientencharakteristika

Männer (61/106; 57,4 %) erkrankten beim vorliegenden Kollektiv 1,4-mal häufiger als Frauen (45/106; 42,5 %). Bridgewater et al. sahen in ihrem Kollektiv einen Überlebensvorteil für Frauen ($p = 0,037$), für das progressionsfreie Überleben konnte das Geschlecht nicht als Prognosefaktor etabliert werden (Bridgewater et al., 2016). In dieser Arbeit konnte in Bezug auf das Geschlecht weder hinsichtlich des OS noch des PFS ein signifikanter Unterschied festgestellt werden.

Das mediane Erkrankungsalter bei Erstdiagnose lag bei 63 Jahren. Somit unterschied sich das Kollektiv nicht von den Angaben in der Literatur (Mathema & Na-Bangchang, 2015; Razumilava & Gores, 2014; Vogel et al., 2014). Der Einfluss des Alters zum Zeitpunkt der Erstdiagnose auf das OS und das PFS wurde von verschiedenen Autoren untersucht, es konnte aber kein signifikanter Unterschied festgestellt werden (Bridgewater et al., 2016; Peixoto et al., 2014). An unserem Kollektiv konnten wir in der multivariaten Cox-Regressionsanalyse einen Überlebensvorteil bei der jüngeren Patientengruppe (< 66 Jahre) sehen (medianes OS: 15,4 vs. 11 Monate; HR 0,506; $p = 0,020$), somit konnte das Alter als unabhängiger Prognosefaktor etabliert werden. Dies lässt sich am ehesten dadurch erklären, dass die jüngere Patientengruppe wahrscheinlich weniger Komorbiditäten aufweist und intensivere Therapieansätze möglich sind als bei älteren Patienten. Im Hinblick auf das PFS zeigte sich keine Signifikanz.

In 99,1 % der Fälle unseres Kollektivs wurde ein Adenokarzinom diagnostiziert, ein Fall zeigte ein papillär-muzinöses Cholangiokarzinom, was mit den Ergebnissen anderer Studien übereinstimmt (Lim & Park, 2004; Murakami et al., 2011).

Im Hinblick auf das Grading der Gallengangskarzinome ist eine Unterscheidung in intrahepatische und extrahepatische (pCCA und dCCA) CCCs notwendig. Gemäß der WHO werden die intrahepatischen Cholangiokarzinome in pathologisch gut, mäßig und gering differenziert eingeteilt, die extrahepatischen CCCs zusätzlich in undifferenziert. Unter den intrahepatischen zeigen sich am häufigsten die gut differenzierten, unter den extrahepatischen die gut bis mäßig differenzierten Cholangiokarzinome (Jütte & Tannapfel, 2016). Dies konnte am vorliegenden Kollektiv nicht bestätigt werden. Es wurden hauptsächlich mäßig bis schlecht differenzierte intrahepatische CCCs diagnostiziert (85 %), nur fünf der Fälle waren gut differenziert (8,3 %). Unter den extrahepatischen Gallengangskarzinomen waren mehr als die Hälfte gering bis undifferenziert (52,2 %), während nur 39,1 % einen guten oder mäßigen Differenzierungsgrad zeigten. Bei Patienten, deren Tumore histologisch als G1 oder G2 eingeteilt wurden, konnte ein doppelt so hohes medianes Overall Survival (16 vs. 8 Monate) nachgewiesen werden als bei Patienten mit G3- und G4-Tumoren. Dieser Zusammenhang zeigte sich in der univariaten Cox-Regressionsanalyse nicht signifikant (HR: 0,703; $p = 0,142$). In der multivariaten Analyse konnte das Grading in Bezug auf das OS als unabhängiger Faktor zur Risikostratifizierung etabliert werden (HR 0,429; $p = 0,016$). Für das progressionsfreie Überleben konnte kein Einfluss des Gradings festgestellt werden.

5.1.2 Tumorlokalisation

Bei 56,6 % der Patienten des vorliegenden Kollektivs wurde ein intrahepatisches, bei 33 % ein perihiläres und schließlich bei den restlichen 10,4 % ein distales Gallengangskarzinom diagnostiziert. Bis vor einigen Jahren hatte ein Großteil der CCCs seinen Ursprung perihilär (50-70 %), gefolgt von intrahepatischen (ca. 20 %) und distalen (ca. 20 %) Karzinomen (Khan et al., 2012; Mihalache et al., 2010). Allerdings ist bekannt, dass die Inzidenz des intrahepatischen Gallengangskarzinoms in den westlichen Ländern ansteigt und zugleich die Inzidenz des extrahepatischen abfällt (Aljiffry et al., 2009; Patel, 2001). 2009 veröffentlichten Park et al. eine Arbeit, bei der 39,9 % der Studienpatienten (85/213) an einem iCCA erkrankt waren, 18,3 % (39/213) an einem extrahepatischen CCC. In diese Studie wurden auch Patienten mit einem Gallenblasenkarzinom (72/213; 33,8 %) oder einem Karzinom der Vaterschen Ampulle (17/213; 8 %) eingeschlossen. Zu berücksichtigen ist, dass in der Studie noch nach der 6. Auflage der UICC-Klassifikation eingeteilt wurde, somit wurden distale und perihiläre CCCs unter der Gruppe „extrahepatische Gallengangskarzinome“ zusammengefasst (Park et al., 2009). Zwei Autoren beschäftigten sich bisher mit dem Einfluss der Tumorlokalisation auf das OS und das PFS. Bridgewater et al. konnten die Tumorlokalisation nicht als Faktor zur Risikostratifizierung im Hinblick auf OS und PFS etablieren (Bridgewater et al., 2016). Peixoto et al. stellten in der univariaten Analyse einen Einfluss der Tumorlokalisation (dCCA: 5,3 Monate vs. iCCA: 10,2 Monate; $p = 0,036$) auf das OS fest. In der multivariaten Cox-Regression zeigte sich der Unterschied nicht mehr signifikant (Peixoto et al., 2014). Im vorliegenden Kollektiv zeigten sich sowohl für das OS als auch für das PFS keine signifikanten Unterschiede im Hinblick auf die Lokalisation.

Bei Betrachtung des Tumorstadiums bei Erstdiagnose differierten die Ergebnisse abhängig von der Lokalisation des Primärtumors. So befanden sich 38,3 % der intrahepatisch lokalisierten CCCs bei Erstdiagnose bereits in einem metastasierten Stadium, bei den Klatskin-Tumoren waren es 34,3 %. Keines der distal lokalisierten Gallengangskarzinome zeigte bei Erstdiagnose Metastasen, zu diesem Zeitpunkt befanden sich zwei Fälle in einem lokalisierten (18,2 %) und neun weitere Fälle (81,8 %) in einem resektablen Stadium. Somit lässt sich festhalten, dass die perihilären und distalen CCCs oft in einem früheren Stadium diagnostiziert werden, als die intrahepatisch lokalisierten Cholangiokarzinome. Cholestasesymptome treten aufgrund der Lokalisation bei extrahepatischen und distalen CCCs in einem relativ frühen Krankheitsverlauf auf, für das iCCA ist die Entwicklung eines Ikterus dagegen nicht typisch. Die Tumore dieser Lokalisation bleiben oft sehr lange Zeit klinisch stumm (Nakeeb et al., 1996). Bei der isolierten Betrachtung der perihilären Gallengangskarzinome beim vorliegenden Kollektiv fällt auf, dass sich über die Hälfte der Patienten (57,1 %) zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bereits im Stadium IV nach Bismuth-Corlette befand, somit in einem lokal sehr weit fortgeschrittenen Stadium. Eventuell lässt sich diese Abweichung von der Literatur im Sinne eines Zentrumsbias erklären, da man davon ausgehen kann, dass an einem überregionalen universitären Krebszentrum der Anteil an komplizierteren und weiter fortgeschrittenen Fällen höher ist.

Einige Autoren etablierten das Erkrankungsstadium bei Erstdiagnose als geeigneten Faktor zur Risikostratifizierung (Bridgewater et al., 2016; Peixoto et al., 2014). Bridgewater et al. unterteilten ihr Kollektiv in zwei Gruppen. Die Patienten der einen Gruppe befanden sich in einem lokal fortgeschrittenen Tumorstadium, bei den anderen Patienten hatte der Tumor bereits Metastasen ausgebildet. Das metastasierte Stadium zeigte sich sowohl für das OS, als auch für das PFS als negativer Prognosefaktor in der multivariaten Cox-Regression (Bridgewater et al., 2016). In der vorliegenden Arbeit wurde dieselbe Unterteilung angewandt. In der univariaten Cox-Regression konnten sowohl bezüglich des OS als auch des PFS Nachteile bei metastasierter Erkrankung festgestellt werden (OS: HR 0,449; $p = 0,001$; PFS: HR 0,518; $p = 0,029$). In der multivariaten Analyse konnte im Hinblick auf das OS das Tumorstadium als unabhängiger Prognosefaktor etabliert werden (HR 0,547; $p = 0,042$).

Die Tumordinfiltrationstiefe (T-Stadium nach TNM-Klassifikation) wurde von zwei Autoren als prognostisch relevant berichtet (Murakami et al., 2011; Saxena et al., 2010). In der univariaten Cox-Regression mit dem OS als Endpunkt zeigte sich in der vorliegenden Arbeit die Tumordinfiltrationstiefe (HR 0,575; $p = 0,023$) als signifikanter Prognoseparameter. Im multivariaten Modell konnte ebenfalls ein Überlebensvorteil gesehen werden (HR 0,516; $p = 0,037$; T1 + T2 vs. T3 + T4). Für das progressionsfreie Überleben zeigte sich keine Signifikanz.

5.1.3 Risikofaktoren

Einige Studien konnten bereits zeigen, dass Übergewicht mit einem erhöhten Risiko einhergeht an einem Gallengangskarzinom zu erkranken (Oh et al., 2005; Welzel et al., 2007). Ein BMI ≥ 30 kg/m² war in einer Untersuchung von Grainage et al. mit einem 1,5-fachen Risiko für die Entwicklung eines CCCs assoziiert, verglichen mit den Patienten, deren BMI unter 25 kg/m² lag (Grainge et al., 2009). Betrachtet man das vorliegende Kollektiv, so hatten 17 % der Patienten einen BMI über 30 kg/m². Nach Angaben des Robert Koch Instituts sind in Deutschland derzeit 25 % der Erwachsenen übergewichtig. Somit sind im vorliegenden Kollektiv sogar weniger Patienten adipös als durchschnittlich in der Gesamtbevölkerung. Dies lässt sich allerdings möglicherweise durch eine eventuell auftretende Tumorkachexie und eine damit einhergehende Verfälschung der Ergebnisse erklären. Die Theorie eines erhöhten Risikos bei Adipositas ließ sich in der vorliegenden Arbeit nicht bestätigen.

Die Erkrankung an Diabetes mellitus gilt als weiterer Risikofaktor für das CCC (Welzel et al., 2007). Dem Gesundheitsbericht aus dem Jahr 2016 der Deutschen Diabetes Gesellschaft zufolge sind in Deutschland 7 - 8 % der erwachsenen Bevölkerung an Typ-II-Diabetes erkrankt (Danne & Ziegler, 2016). In unserer Studiengruppe war bei 16 % der Patienten die Diagnose eines Diabetes mellitus Typ II bekannt. Im Vergleich zur Normalbevölkerung zeigt sich somit eine Verdopplung der Prävalenz in der Studienkohorte. Die Erkrankung an Typ-II-Diabetes kann somit als möglicher Risikofaktor angesehen werden. In einer Studie mit 6093 Patienten war die Erkrankung an Typ-II-Diabetes nur für weibliche Studienteilnehmer mit einem erhöhten Risiko für die Erkrankung an einem Gallengangskarzinom assoziiert, für Männer konnte dieser Zusammenhang nicht gezeigt werden (Huang et al., 2016). Dagegen waren in der vorliegenden Arbeit 23 % der Männer an einem Typ-II-Diabetes erkrankt, bei den Frauen zeigte sich mit 6,7 % eine Prävalenz wie in der Gesamtbevölkerung.

Welzel et al. konnten in ihrem Kollektiv von 1084 Patienten mit einer Erkrankung an einem Gallengangskarzinom eine erhöhte Prävalenz für sowohl M. Crohn als auch Colitis ulcerosa feststellen (Welzel et al., 2007). In einer Metaanalyse wurde in der Normalbevölkerung für den M. Crohn von einer Prävalenz von 0,32 % (322/100000) berichtet, für die Colitis ulcerosa belief sie sich auf 0,5 % (505/100000) (Molodecky et al., 2012). Verglichen mit diesen Ergebnissen lässt sich in der vorliegenden Arbeit eine erhöhte Erkrankungshäufigkeit an CEDs feststellen. Bei der Interpretation dieser Ergebnisse sei aber auf die geringen Fallzahlen hingewiesen.

Eine Infektion an einer chronischen Hepatitis B- oder Hepatitis C-Infektion erhöht ebenfalls das Risiko, an einem Gallengangskarzinom zu erkranken. Für das extrahepatische CCC konnte bislang keine Assoziation mit einer Erkrankung an Hepatitis B oder Hepatitis C festgestellt werden (El-Serag et al., 2009; Lee et al., 2015; Shaib et al., 2005). Es zeigt sich allerdings in der Literatur ein deutlicher Unterschied zwischen asiatischen und westlichen Studien. So war bei asiatischen CCC-Kollektiven eine deutlich erhöhte Prävalenz an Hepatitis B-Infektionen festzustellen (Lee et al., 2015; Li et al., 2012), wohingegen in zwei amerikanischen Studien eine erhöhte Häufigkeit an Hepatitis C-Infektionen auftrat (El-Serag et al., 2009; Shaib et al., 2005). Dieser Unterschied zwischen amerikanischen und asiatischen Studien kann eventuell mit der erhöhten Inzidenz an Hepatitis B, beeinflusst von Umweltfaktoren und Lebensweise in den asiatischen Ländern erklärt werden. In den westlichen Ländern tritt eine Infektion mit Hepatitis C häufiger auf als eine Erkrankung an Hepatitis B (Li et al., 2012). Somit ist hier eventuell eine Unterscheidung zwischen asiatischen und westlichen Ländern notwendig. In der vorliegenden Arbeit war bei 1,9 % der Patienten des Kollektivs eine Hepatitis B bekannt, ein Patient (0,9 %) war an einer Hepatitis C erkrankt. In der „Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland“ weisen 0,3 % der Bevölkerung Marker für eine abgelaufene Hepatitis C-Virus-Infektion auf, 5,1 % hatten eine Infektion mit dem Hepatitis B-Virus durchlaufen (Poethko-Müller et al., 2013). Vergleicht man diese Zahlen mit den Daten der vorliegenden Arbeit, so stellt man fest, dass die Erkrankungshäufigkeiten noch unter der Durchschnittsbevölkerung liegen. In der vorliegenden Arbeit konnte somit kein Zusammenhang zwischen der Erkrankung an einer Virushepatitis und der Erkrankung an einem cholangiozellulären Karzinom festgestellt werden.

Auch der Genuss von Nikotin und Alkohol begünstigt die Entstehung eines Cholangiokarzinoms (Grainge et al., 2009; Wu et al., 2009). Die Zahlen zum Nikotin- und auch Alkoholabusus beim vorliegenden Kollektiv lassen eine Verzerrung vermuten. Bei drei der Patienten (2,83 %) bestand ein bekannter Nikotinabusus. Nach Aussage des Drogen und Suchtberichts der Bundesregierung liegt der Anteil der Raucher in der Bevölkerung bei ca. 30 % (Bundesregierung, 2013). Chronischer Alkoholabusus war bei vier Patienten bekannt (3,77 %). Gemäß der DEGA-Studie des Robert-Koch-Instituts liegt durchschnittlich bei 27 % der Bevölkerung ein Risikokonsum vor (Lange & Robert-Koch-Institut, 2011). Die starke Abweichung der Daten des Kollektivs kann man womöglich im Rahmen eines Social-Bias erklären.

5.1.4 Lymphknoten- und Fernmetastasierung

Aufgrund der unauffälligen Klinik wird das Gallengangskarzinom oft erst in einem fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert, meist hat der Tumor zum Zeitpunkt der Erstdiagnose schon Lymphknoten- und/oder Fernmetastasen ausgebildet. In der vorliegenden Arbeit zeigten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose 47,2 % der Patienten Lymphknotenmetastasen und 33 % der Patienten Fernmetastasen, bei 17,9 % der Patienten hatte der Tumor sowohl Lymphknoten- als auch Fernmetastasen ausgebildet. Bei allen Patienten, die an einem dCCA erkrankt waren, war noch keine Fernmetastasierung eingetreten. Das Gallengangskarzinom metastasiert früh lymphogen, bei Erstvorstellung zeigen ungefähr die Hälfte aller Patienten Lymphknotenmetastasen (Khan et al., 2012; Murakami et al., 2011). Eine Fernmetastasierung des CCCs ist nicht die Regel und tritt meist in fortgeschrittenen Erkrankungsstadien auf. Am häufigsten kommen Metastasen in der Leber vor, gefolgt von Peritoneal-, Lungen- und Knochen-Metastasen (Eckmann et al., 2011; Okusaka et al., 2006). Im vorliegenden Kollektiv zeigte sich eine ähnliche Verteilung der Lokalisation der Metastasen (Leber: 21/35; Peritoneum: 8/35; Lunge: 5/35). Untersucht wurde auch, ob Tumore in einem niedrigeren T-Stadium seltener Fernmetastasen entwickelten als Tumore in einem höheren T-Stadium. Dies ließ sich an unserem Kollektiv nicht bestätigen (siehe Tabelle 20 und Tabelle 21).

In einem kanadischen Kollektiv mit 106 Patienten war bereits der Metastasierungsstatus als negativer Prognosefaktor bezüglich des Overall Survivals beschrieben worden (Peixoto et al., 2014). In der vorliegenden Arbeit konnte eine Metastasierung (M-Stadium, siehe TNM-Klassifikation) in der univariaten Cox-Regression mit einem negativen Einfluss auf das Overall Survival ($p = 0,004$; HR 0,5) und auf das progressionsfreie Überleben (HR 0,257; $p < 0,001$) in Zusammenhang gebracht werden. Auch in der multivariaten Analyse zeigte sich der Unterschied in Bezug auf das OS (HR 0,564; $p = 0,042$) und auf das PFS (HR 0,097; $p < 0,001$) signifikant.

5.1.5 Laborwerte

Die Laborwerte wurden zum Zeitpunkt der Erstdiagnose erhoben. Bei der Erhebung des CA19-9 und des CEA-Wertes wurden in einem zweiten Berechnungsschritt die Patienten ausgeschlossen, deren Bilirubin mehr als das 1,5-fache des Referenzwertes betrug, da es dann zu einer Verfälschung dieser Tumormarker kommen kann (Schlieman et al., 2003). Ohne den Ausschluss von 28 Patienten aufgrund des Bilirubin-Wertes zeigten fast 80 % der Patienten des Kollektivs einen erhöhten CA19-9-Wert. Wurden diese Patienten nicht berücksichtigt war der CA19-9-Wert noch bei ca. 75 % über der Norm. Das Auftreten von CA19-9 ist abhängig von der Trägerschaft des Lewis-Antigens. Es ist zu beachten, dass 7 % der Bevölkerung das Lewis-Antigen nicht tragen und CA19-9 somit nicht gemessen werden kann (Nehls et al., 2004). Bei 8 der 106 Patienten (7,6 %) des Kollektivs war kein CA19-9-Wert bekannt, eventuell handelt es sich bei diesen Patienten um Lewis-Antigen negative Patienten. Betrachtet man den CEA-Wert, so zeigt sich eine Erhöhung bei beiden Gruppen (mit und ohne Ausschluss bei erhöhtem Bilirubin) bei einem Viertel der Patienten. Dies deckt sich in etwa mit den Angaben in der Literatur (Chung et al., 2011; Saxena et al., 2010). Eine Korrelation zwischen der Erhöhung des CEA- und des CA19-9-Wertes ließ sich beim vorliegenden Kollektiv nicht feststellen. In einer Studie mit 192 Patienten wurde gezeigt, dass eine Erhöhung beider Werte (Normwerte: CA19-9 ≤ 37 U/l; CEA $\leq 4,6$ ng/ml) mit einem vermehrten Auftreten von Lebermetastasen einhergeht (Nehls et al., 2004). Im vorliegenden Kollektiv zeigte sich bei fast der Hälfte der Patienten, bei denen beide Marker über die Norm erhöht waren (47,1 %) eine Metastasierung in die Leber. Dagegen kam es bei den Patienten, deren Tumormarker unterhalb der Grenzwerte lagen nur bei 22,2 % zu einer Lebermetastasierung. In einem Kollektiv mit 101 Patienten kam es bei denen, deren präoperativer CA19-9-Wert über die Norm erhöht war, vermehrt zu Rezidiven (Chung et al., 2009). Dies ließ sich in der vorliegenden Arbeit nicht bestätigen. Bei 6 von 21 Patienten (28,6 %) mit einem CA19-9-Wert ≤ 37 U/l und bei 22 von 85 Patienten (25,9 %) mit einem über die Norm erhöhten CA19-9 kam es zu einem Rezidiv. Bereits in mehreren Studien wurden CA19-9 und CEA als adäquate Prognosefaktoren im kurativen Ansatz beschrieben (Jiang et al., 2011; Ribero et al., 2012; T. T. Wang et al., 2013). In unserem Kollektiv lag CA19-9 nur bei 21,4 % der Patienten bei Werten ≤ 37 U/l, sodass eine Unterteilung in Gruppen anhand dieses Grenzwertes nicht als sinnvoll erachtet wurde. Ein CA19-9 cut-off von 1000 U/l zeigte sich bereits für das Pankreaskarzinom als geeignet zur perioperativen Risikoeinschätzung (Ferrone et al., 2006) und erwies sich auch für das Gallengangskarzinom als idealer Trennwert. In der univariaten Analyse konnten signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen im Hinblick auf OS und PFS erzielt werden ($p = 0,001$ in beiden Fällen). Wurden jedoch die Patienten ausgeschlossen, deren Bilirubin $> 1,5$ -mal Referenzwert war, ergab sich nur noch für das OS ein signifikanter Unterschied ($p = 0,001$) (siehe Tabelle 34 und Tabelle 35). In der multivariaten Analyse konnte nur im Hinblick auf das PFS ein signifikanter Unterschied gesehen werden (HR 0,369; $p = 0,013$). Somit könnte ein CA19-9-Wert mit einem cut-off von 1000 U/l als geeigneter Faktor zur Risikostratifizierung dienen.

Um einen Informationsverlust durch die Einteilung einer kontinuierlichen Variable in Gruppen zu vermeiden, wurden alle kontinuierlichen Variablen (Laborparameter) nach der Transformation in den natürlichen Logarithmus erneut in das Cox-Regressionsmodell eingefügt.

Für den \log [CA19-9] ergaben sich in der univariaten Analyse sowohl in Bezug auf das OS (HR 1,252; $p < 0,001$) als auch in Bezug auf das PFS (HR 1,221; $p = 0,005$) signifikante Ergebnisse. In einem multivariaten Cox-Modell mit dem Endpunkt OS zeigte sich \log [CA19-9] als signifikanter Prognosefaktor (HR 1,390; $p < 0,001$), in Bezug auf das PFS waren sowohl CA19-9 (HR 0,369; $p = 0,013$) als auch der \log [CA19-9] (HR 1,202; $p = 0,030$) statistisch signifikant.

Ähnliche Ergebnisse ergab auch die Betrachtung des Tumormarkers CEA. In der univariaten Analyse zeigten sich signifikante Unterschiede sowohl für das OS (HR 0,458; $p = 0,001$) als auch für das PFS (HR 0,493; $p = 0,001$). Auch hier wurden in einem zweiten Schritt alle Patienten ausgeschlossen, deren Bilirubin-Wert größer als 1,5-mal Referenzwert war. Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied im Overall Survival (18 vs. 5,5 Monate; $p < 0,001$), nicht aber für das PFS (9,5 vs. 3 Monate; $p = 0,114$). In der multivariaten Cox-Regressionsanalyse erwies sich der Tumormarker CEA nicht als signifikanter Faktor zur Risikostratifizierung.

In einer japanischen Studie konnte ein CRP $\leq 0,5$ mg/dl als positiver Prognosefaktor etabliert werden (Yoh et al., 2017). In der vorliegenden Arbeit wurden ein cut-off von 1 mg/dl verwendet (Laborreferenzwert). In der univariaten Analyse zeigten sich weder im Hinblick auf das OS noch auf das PFS signifikante Unterschiede. Im multivariaten Modell stellte sich CRP < 1 mg/dl als unabhängiger positiver Prognosefaktor in Hinblick auf das PFS heraus (HR 0,296; $p = 0,036$). Einige Autoren empfahlen die Anwendung eines cut-offs von 5 mg/dl (Tanaka et al., 2008; Ueno et al., 2000). Mit dieser Methode ließ sich an unserem Kollektiv keine Signifikanz in der univariaten Regressionsanalyse weder in Bezug auf das OS noch auf das PFS erreichen. Der log [CRP] erwies sich in der multivariaten Analyse in Bezug auf das PFS als geeigneter Faktor zur Risikostratifizierung (HR 0,599; $p = 0,032$), nicht jedoch im Hinblick auf das OS.

Eine Anämie tritt häufig bei allen Arten von Tumorerkrankungen auf, so konnte auch beim vorliegenden Kollektiv bei fast der Hälfte der Patienten eine Hb-Konzentration < 13 g/dl gemessen werden. In einer großen britischen Studie hatte das Vorliegen einer Anämie zum Zeitpunkt der Erstdiagnose einen negativen Einfluss auf das OS und das PFS (Bridgewater et al., 2016). Dies konnte von Peixoto et al. nicht bestätigt werden (Peixoto et al., 2014). Im vorliegenden Kollektiv konnte ein Hämoglobin < 13 g/dl sowohl in der uni- als auch in der multivariaten Analyse als negativer Prognosefaktor für das Overall Survival bestätigt werden (univariat: 8 vs. 19 Monate; HR 1,963; $p = 0,004$; multivariat: HR 1,87; $p = 0,046$), nicht aber für das progressionsfreie Überleben (HR 1,322; $p = 0,339$). Auch der log [Hb] zeigte sich im Hinblick auf das OS als unabhängiger Faktor zur Risikostratifizierung (HR 0,034; $p = 0,034$).

Sowohl eine Erhöhung des Bilirubin-Wertes als auch eine Erhöhung der Leukozyten zeigte sich in der Studie von Bridgewater et al. als adäquater Faktor zur Risikostratifizierung ($p = 0,08$). In dieser Arbeit wurde allerdings ein Signifikanzniveau von $p < 0,1$ verwendet (Bridgewater et al., 2016). Unter der Annahme dieses Signifikanzniveaus konnte in der vorliegenden Arbeit eine Leukozytenanzahl < 11 G/l in der multivariaten Analyse in Bezug auf das OS als positiver Prognosefaktor etabliert werden (HR 0,529; $p = 0,08$). Ein Bilirubin-Wert < 1 mg/dl zeigte sich in der multivariaten Analyse im Hinblick auf die PFS als positiver Prognosefaktor (HR 0,369; $p = 0,011$).

5.1.6 Therapie

5.1.6.1 Kurative Therapie

Voraussetzung für eine kurative Therapie ist die lokale Begrenzung des Tumors, es sollte also in der Regel keine Metastasierung vorliegen. Da die Diagnose der Erkrankung häufig erst in einem fortgeschrittenen Stadium festgestellt wird (Rizvi & Gores, 2013), ist dementsprechend die Anzahl der Patienten, die sich einer kurativen Operation unterziehen können, begrenzt. Wie bereits erwähnt werden weiter distal gelegene Gallengangskarzinome meist in früheren Stadien diagnostiziert, somit ist auch die Resektionsrate abhängig von der Lokalisation des Primärtumors. In einem großen amerikanischen Kollektiv mit 294 Patienten ergab sich für die intrahepatisch lokalisierten CCCs eine Resektionsrate von 50 %, für die perihilären CCCs lag diese bei 56 % und für die extrahepatisch lokalisierten lag sie schließlich sogar bei 91 % (Nakeeb et al., 1996). Am vorliegenden Kollektiv konnte eine Operation in kurativer Absicht bei 45 Patienten (42,5 %) durchgeführt werden. Die Resektionsraten lagen sowohl für das iCCA als auch für das pCCA bei 37 %, für das dCCA bei 90 %, und weichen somit etwas von den Angaben in der Literatur ab. Weber et al. postulierten den Nutzen einer Staging-Laparoskopie beim Gallengangskarzinom. In ihrer Studie waren die perihilären Gallengangskarzinome von 56 Patienten durch bildgebende Verfahren als resektabel eingestuft worden. Intraoperativ zeigte sich jedoch bei 14 (25 %) Patienten eine zu fortgeschrittene Erkrankung. Eine präoperative Laparoskopie könnte bei 1/3 der Patienten eine Laparotomie verhindern (Weber et al., 2002). Auch am vorliegenden Patientengut wurde primär bei 54 Patienten die Durchführung einer kurativen Operation geplant. Diese musste allerdings bei 16,6 % der Patienten intraoperativ als explorative Laparotomie bei zu weit fortgeschrittener Erkrankung abgebrochen werden. In der Kaplan-Meier-Analyse zeigte sich innerhalb der Patientengruppe, die kurativ therapiert wurde, erwartungsgemäß ein signifikant längeres Overall Survival von 19 Monaten ($p = 0,001$).

In der vorliegenden retrospektiven Analyse konnten insgesamt 66,7 % der Patienten R0 reseziert werden. Diese Ergebnisse sind vergleichbar mit den Angaben anderer Studien, bei denen eine R0-Resektion in rund 75 % der Fälle möglich war (Guglielmi et al., 2009; Li et al., 2014; Murakami et al., 2011). Betrachtete man die einzelnen Lokalisationen isoliert, so fiel auf, dass im vorliegenden Kollektiv nur 46 % der Patienten, deren CCC perihilär lokalisiert war, R0-reseziert werden konnte. Murakami et al. konnten bei den pCCAs bei deutlich größeren Fallzahlen (n = 50) in 74 % der Fälle negative Resektionsränder erreichen (Murakami et al., 2011). Auch bei einem großen Teil der Patienten mit einem intrahepatisch oder extrahepatisch lokalisierten Gallengangskarzinom konnte eine R0-Resektion erreicht werden (iCCA: 62 %; dCCA: 80 %) (Murakami et al., 2011). Gelingt eine Entfernung des Gallengangskarzinoms im gesunden Gewebe, hatte dies eine signifikante Auswirkung auf das Überleben (Luo et al., 2014; Murakami et al., 2011). In der vorliegenden Arbeit konnte in der Kaplan-Meier-Analyse kein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Überlebens festgestellt werden (mediane Überlebenszeiten: R0 = 19,5 Monate; R1 = 17 Monate; p = 0,85).

62,2 % der kurativ therapierten Patienten des vorliegenden Kollektivs erlitten ein Rezidiv. Dies betraf 71 % der Patienten, bei denen eine R0-Resektion des Tumors möglich war, dagegen aber nur 50 % der R1-resezierten Patienten. Zudem betrug das mediane krankheitsfreie Intervall nach R0-Resektion 7 Monate, nach R1-Resektion dagegen 20 Monate. Bei fünf der Patienten (17,9 %) wurde das Rezidiv durch eine erneute Operation therapiert, zwei davon entwickelten ein zweites Rezidiv. 20 Patienten erhielten nach dem Auftreten eines Rezidivs eine palliative Chemotherapie. In einem ähnlich großen Kollektiv (n = 40) konnte bei 70 % der Patienten eine R0-Resektion erreicht werden, im Gegensatz zu unserer Arbeit zeigte sich in der univariaten Cox-Regression ein signifikant längeres medianes OS bei diesen Patienten (31 vs. 10 Monate; p < 0,001). In der multivariaten Analyse erwies sich dieser Unterschied als nicht signifikant. Bei 68 % (26/38) des eben erwähnten Kollektivs trat nach einem medianen krankheitsfreien Intervall von 21 Monaten ein Rezidiv auf, das in zwei Fällen erneut operativ therapiert wurde (Saxena et al., 2010).

Diese Ergebnisse, die den Erwartungen eher nicht entsprechen, könnten sich beispielsweise durch die Tatsache erklären lassen, dass bei dem vorliegenden Kollektiv nur 10 % der R0-resezierten Patienten eine adjuvante Therapie erhielten, dagegen aber 50 % der R1-resezierten. Vor dem Hintergrund der bis dato unzureichenden Evidenz für die Effektivität einer adjuvanten Therapie lässt sich diese Hypothese allerdings schwerlich durch historische Vergleiche stützen. Unseres Wissens nach belegen bis dato nur die Daten der BILCAP-Studie den Effekt einer adjuvanten Chemotherapie bei Patienten mit einem CCC (Primrose et al., 2017). Die These, dass im vorliegenden Kollektiv eher jüngere Patienten R1-reseziert worden waren und sich so das bessere Outcome bei dieser Patientengruppe erklären lässt, konnte nicht gehalten werden. Das Alter der R1-resezierten Patienten betrug im vorliegenden Kollektiv im Median 65 Jahre, bei den R0-resezierten Patienten betrug der Median 64,5 Jahre. Es zeigte sich also kein deutlicher Unterschied. Betrachtete man das T-Stadium so fiel auf, dass sich bei den R0-resezierten Patienten 76,7% in einem niedrigeren T-Stadium (T1 oder T2) befanden, bei den R1-resezierten waren es nur 64,3%. Auch hier würde man ein besseres Outcome für die Patienten erwarten, deren Tumor sich in einem niedrigeren T-Stadium befindet, was sich anhand unserer Daten jedoch nicht bestätigen ließ.

Trotz der hohen postoperativen Rezidiv-Raten sollte, wenn möglich, eine Resektion des Tumors angestrebt werden, da diese die einzige Möglichkeit der kurativen Therapie darstellt. Im vorliegenden Kollektiv wiesen die operierten Patienten (n = 45) trotz des häufigen und frühen Auftretens von Rezidiven ein signifikant längeres Overall Survival auf als die Gruppe (n = 60), bei der nur noch eine palliative Therapie möglich war (19 vs. 8 Monate; p = 0,001). Ähnliche Angaben finden sich auch in der Literatur. Konnte eine kurative Therapie des Tumors durchgeführt werden, so lagen die medianen Überlebenszeiten zwischen 20-40 Monaten (Guglielmi et al., 2009; Murakami et al., 2011; Saxena et al., 2010). Befand sich das Gallengangskarzinom bereits in einem zu fortgeschrittenen Stadium für eine kurative Operation, so betrug die Lebenserwartung der Patienten meist weniger als ein Jahr (Eckmann et al., 2011; Huggett et al., 2014; Saxena et al., 2010).

5.1.6.2 Palliative Therapie

Bei einem Großteil der an einem CCC erkrankten Patienten erfolgt die Erstdiagnose in einem für eine kurative Operation zu fortgeschrittenen Stadium, sodass nur noch eine Therapie mit einem palliativen Ansatz sinnvoll ist. In der vorliegenden Arbeit befanden sich 47,2 % der Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose in einem palliativen Erkrankungsstadium. Bei drei Patienten kam es durch die palliative Chemotherapie zu einem Regress, sodass sie sich dann einer kurativen Operation unterziehen konnten. Aus dieser Gruppe wurde ein Patient mit der Kombination Gemcitabin und Cisplatin, einer mit einer Phototherapie und einer durch eine Chemoembolisation behandelt. Bei sieben Patienten, die sich unter kurativem Ansatz einer Operation unterzogen, musste diese bei zu fortgeschrittener Erkrankung als explorative Laparotomie abgebrochen werden. Zudem trat bei 62,2 % der kurativ therapierten Patienten ein Rezidiv auf, von denen dann 19 nur noch in palliativer Absicht therapiert werden konnten. Insgesamt erhielten also 76 Patienten des Kollektivs eine 1. palliative Therapie, wobei bei einem das Therapieschema nicht eruiert werden konnte.

Über lange Zeit galt die Monotherapie mit Gemcitabin in der Therapie des fortgeschrittenen Gallengangskarzinoms als Standard, ohne dass die Wirksamkeit in einer Phase-III-Studie nachgewiesen worden wäre. In einer 2006 veröffentlichten Phase-II-Studie, in deren Zuge 40 Patienten mit Gemcitabin therapiert worden waren, betrug das mediane Overall Survival 7,6 Monate (Okusaka et al., 2006). Seit Veröffentlichung der UK-ABC-02-Studie gilt die Kombination von Gemcitabin und Cisplatin als Standardtherapie. In dieser Studie wurden 410 Patienten eingeschlossen, die randomisiert entweder mit Gemcitabin oder mit Gemcitabin in Kombination mit Cisplatin behandelt wurden. Für die Patientengruppe, die mit der Kombinationstherapie behandelt wurde, ergab sich sowohl ein signifikant längeres OS (11,7 Monate vs. 8,1 Monate; $p < 0,001$), als auch ein signifikant längeres PFS (8 Monate vs. 5 Monate) im Vergleich zu der Gruppe, die Gemcitabin als Monotherapie erhielt. Die Toxizität der beiden Therapieregime war vergleichbar, mit Ausnahme einer erhöhten Neigung zur Neutropenie bei den mit der Kombinationstherapie behandelten Patienten. Die Anzahl der mit der Neutropenie assoziierten Infektionen war aber gleichverteilt über die beiden Gruppen (Valle et al., 2010). Obwohl nun die Kombinationstherapie mit Gemcitabin und Cisplatin als Standardtherapie des fortgeschrittenen Cholangiokarzinoms gilt, zeigen sich bei der Anwendung einer Kombination aus Gemcitabin und Oxaliplatin ähnliche Ergebnisse im OS bei deutlich geringerer Toxizität (Fiteni et al., 2014). In einer Metaanalyse wurden insgesamt 1470 Patienten mit einem fortgeschrittenen CCC eingeschlossen, die entweder mit der Kombination Gemcitabin/Cisplatin oder Gemcitabin/Oxaliplatin behandelt worden waren. Es ergab sich ein längeres OS für die mit Gemcitabin/Cisplatin behandelte Patientengruppe (11,7 Monate vs. 9,5 Monate), allerdings bei erhöhter Hepato- und Hämatoxizität (Fiteni et al., 2014). Im Rahmen der BINGO-Studie wurden 150 Patienten mit der Diagnose eines fortgeschrittenen Gallengangskarzinoms an 18 verschiedenen Kliniken in Frankreich und Deutschland rekrutiert. 74 Patienten wurden mit der Kombination aus Gemcitabin und Oxaliplatin therapiert, 76 Patienten erhielten zusätzlich Cetuximab. Enthielt die Therapie zusätzlich den Antikörper Cetuximab ergab sich gegenüber der Kontrollgruppe zwar ein längeres PFS (6,1 Monate vs. 5,5 Monate), das mediane OS zeigte sich allerdings verkürzt (11 Monate vs. 12,4 Monate). Dementsprechend sollte die Kombination aus Gemcitabin und einem Platinderivat nach derzeitigem Kenntnisstand die Standardtherapie bleiben (Malka et al., 2014).

In der vorliegenden Arbeit erhielten 14,5 % der Patienten eine alleinige Erstlinientherapie mit Gemcitabin, 35,5 % erhielten eine Kombinationstherapie mit einem Platinderivat (Cisplatin oder Oxaliplatin). Die Überlebensunterschiede zeigten sich in der Kaplan-Meier-Analyse nicht signifikant (Gemcitabin mono: 9 Monate vs. Gemcitabin + Platinderivat: 6 Monate; $p = 0,419$) und konnten somit die Angaben in der Literatur nicht bestätigen. Auch bei dem Vergleich der Gruppen Gemcitabin + Cisplatin (12/76; 15,8 %) vs. Gemcitabin + Oxaliplatin (15/76; 19,7 %) ergaben sich zwar Unterschiede im OS, diese waren aber nicht signifikant (13,5 Monate vs. 6 Monate). Ein weiteres palliatives Therapiekonzept, das bei einer relativ großen Patientengruppe (8/76; 10,5 %) angewandt wurde, war die selektive interne Radiotherapie. Unter dieser Therapie ergab sich bei den Patienten des Kollektivs ein medianes OS von 22 Monaten. Wurde dagegen eine ausschließlich Photodynamische Therapie angewandt, betrug das mediane Overall Survival nur 9 Monate. Dieser Unterschied zeigte sich in der Kaplan-Meier-Analyse signifikant ($p = 0,005$). Mehrere Autoren postulierten eine Verlängerung des OS durch die Anwendung einer PDT (Leggett et al., 2012; Ortner et al., 1998). Diese These konnte an unserem Kollektiv nicht bekräftigt werden. Auch im Vergleich mit einer Gemcitabin enthaltenden Chemotherapie (Gemcitabin mono \pm Cisplatin/Oxaliplatin) erbrachte die Therapie mit einer SIRT einen signifikanten Überlebensvorteil (22 Monate vs. 7 Monate; $p = 0,018$). Wurde in dem Modell statt der SIRT der Einfluss einer photodynamischen Therapie auf das OS überprüft, ergab sich kein signifikanter Unterschied. In einer Arbeit von Huggett et al. schien eine 5-FU-basierte Therapie eine ähnliche Effektivität aufzuweisen wie ein Gemcitabin-basiertes Therapieschema (Huggett et al., 2014). In unserer Arbeit wurden nur drei Patienten mit einer 5-FU-enthaltenden Therapie behandelt, insofern lässt sich bezüglich dieser Fragestellung keine Aussage treffen.

Bei 57,9 % der Patienten wurde aufgrund eines fehlenden Ansprechens auf die Erstlinientherapie und/oder aufgrund der Nebenwirkungen eine Zweitlinientherapie durchgeführt. Gilt nach der UK-ABC-02-Studie die Kombination von Gemcitabin und Cisplatin als Therapie-Standard für die Erstlinientherapie, gibt es keinen Standard-Therapieansatz für die Zweitlinientherapie. Dies zeigt sich auch an den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit. Es wurden insgesamt 15 verschiedene Therapieansätze angewendet (siehe 4.1.7.3). Aufgrund der daraus resultierenden geringen Aussagekraft wurden nur das OS der vier am häufigsten angewandten Therapien berechnet. Diese waren eine Behandlung mit entweder Gemcitabin als Monotherapie (18,2 %) oder in der Kombination mit einem Platinderivat (Cisplatin oder Oxaliplatin; 25 %), die Anwendung einer SIRT (9 %) oder die Behandlung mit dem FOLFIRI-Schema (5-FU + Folinsäure + Irinotecan; 11,4 %). Das mediane OS betrug 40,5, 28, 39 und 8 Monate. In der Kaplan-Meier-Analyse zeigte sich nur zwischen der Patientengruppe, bei der die Kombination Gemcitabin + Platinderivat angewandt worden war, und jener, die mit dem FOLFIRI-Schema behandelt worden war, ein signifikanter Unterschied ($p = 0,004$). Bei der Interpretation der Ergebnisse sei allerdings darauf hingewiesen, dass es sich um sehr kleine Fallzahlen handelt und sich somit nur bedingt eine Aussage über die Effektivität der Therapiekonzepte treffen lässt. In einer französischen Multicenter-Studie, die 603 mit der Kombination Gemcitabin + Platinderivat behandelte Patienten einschloss, erhielten 32,5 % der Patienten eine second-line-Therapie. Ungefähr 1/3 der Patienten erhielt die Kombination von 5-FU, Folinsäure und Irinotecan, jeweils ca. 20 % wurden mit 5-FU in Kombination mit entweder Cisplatin oder Capecitabin behandelt, der Rest erhielt eine Kombination aus 5-FU und Oxaliplatin (ca. 10 %), Sunitinib (5 %) oder anderen Therapien (11,7 %). Nach einem medianen Follow-up von 26,4 Monaten betrug das mediane OS 6,7 Monate, das PFS 3,2 Monate. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied in OS und PFS im Hinblick auf die Anwendung von 5-FU alleine oder in einer Kombinationstherapie (Brieau et al., 2015). In einem kleinen amerikanischen Kollektiv von 56 Patienten, die zum Großteil an einem intrahepatischen Gallengangskarzinom erkrankt waren, erhielten die meisten Patienten folgende Chemotherapeutika als Zweitlinientherapie: Gemcitabin in Kombination mit einem Platinderivat (20 %), Gemcitabin in Kombination mit 5-FU (28,6 %) oder eine Fluoropyrimidin-Kombination (37,5 %). Es ergab sich ein medianes OS von 13,8 Monaten und ein medianes PFS von 2,7 Monaten. Auch hier zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Therapieansätzen (Rogers et al., 2014). Fornaro et al. konnten dies bestätigen, es zeigte sich hier unter Anwendung einer Kombinationsbehandlung eine allerdings nicht signifikante Tendenz zu einem besseren Outcome im Hinblick auf die Krankheitskontrolle und das PFS. Unter Behandlung mit einer Kombinationstherapie ergab sich ein längeres Overall Survival (7,1 vs. 5 Monate; $p = 0,006$). Dieses Ergebnis zeigte sich statistisch signifikant (Fornaro et al., 2015). Im vorliegenden Kollektiv ergab sich unter Zweitlinientherapie ein medianes Overall Survival von 21 Monaten und ein PFS von 8 Monaten, somit weitaus länger als in den o.g. Studien. Die Ursachen hierfür bleiben zu diskutieren. Bei unserem Kollektiv wurden zum Teil weitaus weniger aggressive Therapien wie die alleinige Behandlung mit Gemcitabin oder einer SIRT durchgeführt. Die Anwendung einer Therapie, die 5-Fluorouracil beinhaltet, und in der Literatur

fast als Standard bei Durchführung einer Zweitlinientherapie gilt, erfolgte bei unserem Kollektiv nur bei 11,4 % der Patienten. Wurden in der vorliegenden Arbeit nur das OS und die PFS der Patienten betrachtet, die mit 5-FU (allein oder als Teil einer Kombinationstherapie) behandelt wurden, ergab sich ein medianes Overall Survival von 15 Monaten und ein medianes progressionsfreies von 4 Monaten, somit schon deutlich kürzer. Die Ursache für dieses Ergebnis bleibt zu diskutieren. Eine Verfälschung dieser retrospektiven Daten durch einen Selection-Bias ist nicht auszuschließen.

Bei 27,6 % der Patienten des vorliegenden Kollektivs, die sich im palliativen Krankheitsstadium befanden, wurde eine Drittlinientherapie durchgeführt. Das mediane OS betrug 26 Monate, das PFS 9 Monate, sodass sich hier kein Unterschied im Vergleich zur Prognose bei Zweitlinientherapie feststellen lässt. Unseren Recherchen zufolge gibt es für die Drittlinientherapie weder aussagekräftige Studien noch Empfehlungen. In einem italienischen Kollektiv mit 174 Patienten, die bereits eine Zweitlinientherapie erhalten hatten, wurde bei 42,5 % der Patienten (74/174) eine Drittlinientherapie durchgeführt. Die meisten von ihnen (14 %) erhielten ein Platinderivat in Kombination mit Gemcitabin oder 5-FU. 10 % erhielten Irinotecan in Kombination mit entweder 5-FU oder Capecitabin, 6 % wurden mit 5-FU oder Capecitabin behandelt. Es konnte im Vergleich zur Erstlinientherapie kein bedeutender Unterschied im Hinblick auf das Overall Survival und die Ansprechrate festgestellt werden (Fornaro et al., 2015). In der vorliegenden Arbeit wurde im Rahmen der Drittlinientherapie bei 23,8 % der Patienten eine Therapie mit Gemcitabin durchgeführt. 19 % der Patienten erhielten die Kombination Gemcitabin + Oxaliplatin. Jeweils 9,5 % der Patienten wurden mit Oxaliplatin, 5-FU oder 5-FU in Kombination mit Gemcitabin und Bestrahlung behandelt. Die restlichen Therapieschemata wurden jeweils nur bei einem Patienten durchgeführt, sodass sie hier aufgrund der geringen Fallzahl keine weitere Erwähnung finden. Auch eine Untersuchung der Überlebenszeiten erschien aufgrund des kleinen Kollektivs nicht sinnvoll.

18,4 % der Patienten des Kollektivs erhielten eine Viertlinientherapie, 7,9 % eine Fünftlinientherapie, 3,9 % eine Sechstlinientherapie, 2,6 % eine Siebtlinientherapie und schließlich ein Patient eine Achtlinientherapie. Da meist verschiedene Therapieschemata angewendet worden waren, wurde auf die Auswertung der Überlebenszeiten verzichtet.

Insgesamt zeigt sich aber, dass nach einem Versagen der Therapie mit Gemcitabin in Kombination mit einem Platinderivat bis jetzt kein einheitliches, effektives Therapieschema bekannt ist. Dringend sind hier weitere Studien bezüglich der palliativen Therapie des Gallengangskarzinoms erforderlich.

Des Weiteren lässt sich aus unseren Daten folgern, dass, trotz teils fehlender Phase-III-Evidenz, die Behandlung an einem hochspezialisierten Zentrum individualisierter und multimodaler (SIRT, PDT) zu erfolgen scheint, als dies innerhalb anderer Versorgungsstrukturen möglich ist.

5.2 Expression von NGF- β und panTrk

Da die palliative Therapie des Gallengangskarzinoms mit einer schlechten Prognose einhergeht, ist die Untersuchung des Tumors auf molekularbiologischer Ebene unbedingt erforderlich, um neue, zielgerichtete Therapiemöglichkeiten zu etablieren. Erst in den letzten Jahren gelangte die perineurale Invasion beim Gallengangskarzinom in den Fokus der aktuellen Forschung (siehe hierzu 1.2). Seit Veröffentlichung der Ergebnisse von Boeckmann et al. gilt die Theorie überholt, dass die Tumorzellen im Rahmen der PNI den Weg des kleinsten Widerstandes wählen. In dieser Studie konnte dem TGF α eine entscheidende Rolle bei der Invasion der Tumorzellen zugeschrieben werden (Bockman et al., 1994). Diese Studie lieferte den entscheidenden Hinweis, dass es sich bei der PNI um eine aktive Interaktion zwischen Nerv und Tumorzelle handelt. Weitere Studien folgten, in denen eine verstärkte Expression von NGF und seinem Rezeptor TrkA an pankreatischen Tumorzellen als auch an Cholangiozyten nachgewiesen werden konnte (Bapat et al., 2011; Gigliozzi et al., 2004). Durch die Stimuli cholinergischer Nerven kommt es zu einer Induktion von NGF (da Penha Berzaghi et al., 1993), dieser wiederum induziert aktiv das Wachstum von cholinergen Nervenfasern (Hayakawa et al., 2017). Es handelt sich also nicht um einen Weg des geringsten Widerstandes, sondern vielmehr um einen aktiven Crosstalk zwischen Nerven und Tumorzellen.

So war eine weitere Fragestellung dieser Arbeit, ob an dem Kollektiv eine vermehrte Expression von NGF- β und seinen Rezeptoren TrkA, B oder C nachgewiesen werden konnte. Im vorliegenden Kollektiv konnten von 50 % der 106 Patienten Tissue Micro Arrays angefertigt werden und somit auf die Expression von NGF- β und panTrk untersucht werden. 52,8 % der Tumorproben hatten ihren Ursprung intrahepatisch, 28,3 % perihilär und 18,7 % distal. An unserem Kollektiv konnte keine Expression von NGF- β oder panTrk nachgewiesen werden. Diese Ergebnisse unterscheiden sich hiermit signifikant von den bisherigen Angaben in der Literatur zu diesem Thema. In einem chinesischen Kollektiv mit 83 an intrahepatischem CCC erkrankten Patienten konnte bei 27,7 % der Tumorproben (23/83) eine Überexpression von NGF- β , bei 20,5 % (17/83) eine Überexpression von TrkA festgestellt werden. Bei 15,6 % (13/83) waren beide Marker überexprimiert. Bei den gut differenzierten Gallengangskarzinomen fand sich eine signifikant höhere Anzahl an Überexpression von NGF- β ($p = 0,024$). Die Fälle, bei denen postoperativ eine perineurale Invasion des Tumors festgestellt werden konnte, zeigten in einer signifikant erhöhten Anzahl eine Überexpression von TrkA ($p = 0,003$). Allerdings hatte die Überexpression von NGF- β oder TrkA alleine wider Erwarten keinen signifikanten Einfluss auf das Overall Survival der Patienten. Waren jedoch beide Marker überexprimiert, konnte ein signifikanter Einfluss auf das OS festgestellt werden (Yang et al., 2014). In einer anderen Arbeit wurde die Expression von NGF- β an einem sehr kleinen Kollektiv von 28 Patienten mit einem perihilär lokalisierten Cholangiokarzinom untersucht. Bei über der Hälfte der Patienten (16/28; 57,1 %) zeigte sich bei den immunhistochemischen Färbungen eine Überexpression von NGF- β . Diese Überexpression war signifikant höher in der Patientengruppe, bei der auch Lymphknotenmetastasen nachgewiesen werden konnten. Eine Überexpression zeigte sich auch vermehrt bei den Tumorproben, bei denen postoperativ eine perineurale Invasion nachgewiesen werden konnte (88,9 % vs. 42,1 %) (Xu et al., 2010). In einer japanischen Studie mit 112 an distalem Gallengangskarzinom erkrankten Patienten konnte bei 55 % der Patienten (62/112) eine hohe Expression von NGF- β nachgewiesen werden, bei den restlichen 45 % (50/112) zumindest eine geringe. Hier zeigte sich allerdings kein signifikanter Zusammenhang zwischen der NGF- β -Expression und einer perineuralen Invasion oder dem Lymphknotenstatus. Auch ein Zusammenhang mit Alter, Geschlecht, Tumorkalisation, Differenzierung oder dem Tumorstadium nach UICC konnte nicht nachgewiesen werden (Urabe et al., 2016).

Es bleibt zu diskutieren, aus welchem Grund sich unser Kollektiv in diesem Falle so deutlich von den Ergebnissen der Literatur unterscheidet. Ein methodisches Problem ist bei Färbungen von Positiv-Kontrollen (gesunde pankreatische Inselzellen für NGF- β und normales Nebennierengewebe für panTrk) auszuschließen. Unseres Wissens nach wurde diese Fragestellung bis jetzt nur an asiatischen Kollektiven untersucht. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit lassen einen bedeutenden Unterschied in der Tumorbilogie der Gallengangskarzinome von Kaukasiern und Asiaten vermuten. Weitere Studien - v.a. im europäischen Raum - sind folglich unbedingt notwendig, um eine gezieltere Therapie zu ermöglichen. Dies ist besonders vor dem Hintergrund, dass Trk-Inhibitoren bereits im Rahmen von klinischen Studien für die Behandlung von soliden Tumoren zum Einsatz kommen von großer klinischer Relevanz, da bei fehlender Überexpression des pharmakologischen Targets durchaus auch ein Verlust der Wirksamkeit der zielgerichteten Therapie möglich scheint.

6 Zusammenfassung

Insgesamt wurden 106 Patienten in diese retrospektive Studie eingeschlossen, die sich zwischen 2006 und 2012 wegen eines Tumors des biliären Trakts am Klinikum der Universität München Campus Großhadern vorstellten. Bei allen Patienten lag ein histopathologisch gesichertes Cholangiokarzinom vor. Dieses lokalisierte sich bei 56,6 % der Fälle intrahepatisch, bei 33 % perihilär und bei 10,4 % der Fälle distal. 42,5 % der Gallengangskarzinome befanden sich in einem resektablen Stadium, 24,5 % waren lokal fortgeschritten und 33 % bereits metastasiert. Zum Zeitpunkt des Endes der Datenerhebung (15.03.2016) waren bereits 76,4 % der Patienten verstorben, 4,7 % waren noch am Leben, bei den restlichen konnte keine weitere Information über den Krankheitsverlauf erhoben werden. Das mediane OS betrug 15 Monate, das mediane PFS 7 Monate.

In einem ersten Schritt wurden verschiedene klinische Parameter des Kollektivs epidemiologisch ausgewertet. Dies waren u.a. Alter, Geschlecht, Tumorstadium bei Erstdiagnose, Grading, verschiedene etwaige Risikofaktoren (Diabetes mellitus Typ I + II, CEDs, Hepatitiden, Alkohol- und Nikotinabusus) und verschiedene Laborparameter zum Zeitpunkt der Erstdiagnose.

Bei 42,5 % der Patienten konnte primär eine kurative Therapie im Rahmen einer Operation durchgeführt werden, insgesamt erhielten 72,7 % des Kollektivs eine palliative Therapie, wobei dies nur bei 64,4 % der Patienten die primär angewandte Therapie war. Die palliative Erstlinientherapie enthielt bei der Hälfte der Fälle (51,3 %) Gemcitabin, sowohl als Mono- als auch als Kombinationstherapie mit Cisplatin oder Oxaliplatin. 57,9 % der Patienten, die sich im palliativen Erkrankungsstadium befanden, erhielten eine Zweitlinientherapie, auch hier basierte die Therapie bei einem Großteil (45,2 %) auf Gemcitabin. Insgesamt wurden bei einigen Patienten des Kollektivs bis zu sieben palliative Therapieansätze angewandt, ein Patient erhielt eine Achtlinientherapie. Wurde bei den Patienten eine Operation in kurativer Absicht durchgeführt, zeigte sich ein statistisch signifikant längeres Overall Survival von 19 Monaten im Vergleich zur Patientengruppe, die nicht kurativ therapiert werden konnte (OS: 9 Monate).

Eine zentrale Aufgabe dieser Arbeit war die Etablierung statistisch signifikanter Faktoren zur Risikostratifizierung. In der univariaten Analyse ergaben sich im Hinblick auf das OS signifikante Ergebnisse für CA19-9, CEA, Hämoglobin, die Tumorgröße (T-Stadium nach TNM) und das Tumorstadium (lokal fortgeschritten vs. metastasiert). In der multivariaten Cox-Regressionsanalyse erwiesen sich ein jüngeres Alter (< 66 Jahre), ein gut oder mäßig differenziertes Karzinom (G1 + G2), ein niedrigeres T-Stadium (T1 + T2), eine Leukozytenzahl < 11 G/l, ein lokal fortgeschrittenes Tumorstadium (lokal fortgeschritten vs. metastasiert) und der log [Hb] als unabhängige, positive Prognosefaktoren im Hinblick auf das OS. Negative Prognosefaktoren waren ein niedriger Hämoglobin-Wert (< 13 g/dl) und der log [CA19-9]. In der univariaten Cox-Regressionsanalyse mit dem Endpunkt PFS ergaben sich für das Tumorstadium, eine etwaige Metastasierung, CA19-9 und CEA signifikante Ergebnisse. Nach Durchführung der multivariaten Analyse konnten eine nicht eingetretene Fernmetastasierung, Bilirubin < 1 mg/dl, CRP < 1 g/dl, log [CRP], CA19-9 < 1000 U/ml als positive Prognoseparameter festgelegt werden. Log [CA19-9] konnte als negativer Faktor zur Risikostratifizierung in Hinblick auf das PFS festgelegt werden.

Da das cholangiozelluläre Karzinom eine sehr schlechte Prognose aufweist, ist das Verständnis des Tumors auf molekularbiologischer Ebene nötig, um neue, zielgerichtete Therapien etablieren zu können. Somit war es Ziel dieser Arbeit, eine eventuelle vermehrte Expression von NGF und panTrk nachzuweisen und einen Zusammenhang mit dem OS oder dem PFS zu untersuchen. Im vorliegenden Kollektiv konnten von 50 % der Tumorproben Tissue Micro Arrays angefertigt und somit auf eine Expression von panTrk und NGF untersucht werden. An unserem Kollektiv konnte im Gegensatz zur Literatur (Urabe et al., 2016; Xu et al., 2010; Yang et al., 2014) keine Expression von panTrk und NGF nachgewiesen werden. Zu beachten ist, dass es sich bei erwähnten Studien ausschließlich um asiatische Kollektive handelt. Es lässt sich also die Vermutung anstellen, dass sich das asiatische und das westeuropäische/amerikanische Gallengangskarzinom hinsichtlich der Tumorbiologie deutlich unterscheiden, sodass hier weitere Untersuchungen notwendig sind, um die zugrundeliegenden Mechanismen dieser Unterschiede zu definieren und etwaige therapeutische Konsequenzen zu ziehen.

7 Literaturverzeichnis

- Aljiffry, M., Walsh, M. J., et al. (2009). Advances in diagnosis, treatment and palliation of cholangiocarcinoma: 1990-2009. *World J Gastroenterol*, *15*(34), 4240-4262.
- Altekruse, S. F., Petrick, J. L., et al. (2015). Geographic variation of intrahepatic cholangiocarcinoma, extrahepatic cholangiocarcinoma, and hepatocellular carcinoma in the United States. *PLoS One*, *10*(3), e0120574. doi:10.1371/journal.pone.0120574
- Andersen, J. B., & Thorgeirsson, S. S. (2012). Genetic profiling of intrahepatic cholangiocarcinoma. *Curr Opin Gastroenterol*, *28*(3), 266-272. doi:10.1097/MOG.0b013e3283523c7e
- Andersen, J. R., Sorensen, S. M., et al. (1989). Randomised trial of endoscopic endoprosthesis versus operative bypass in malignant obstructive jaundice. *Gut*, *30*(8), 1132-1135.
- Anderson, C. D., Rice, M. H., et al. (2004). Fluorodeoxyglucose PET imaging in the evaluation of gallbladder carcinoma and cholangiocarcinoma. *J Gastrointest Surg*, *8*(1), 90-97.
- Arevalo, J. C., & Wu, S. H. (2006). Neurotrophin signaling: many exciting surprises! *Cell Mol Life Sci*, *63*(13), 1523-1537. doi:10.1007/s00018-006-6010-1
- Aumüller, G., Aust, G., et al. (2014). *Duale Reihe Anatomie*: Georg Thieme Verlag.
- Ayala, G. E., Wheeler, T. M., et al. (2001). In vitro dorsal root ganglia and human prostate cell line interaction: redefining perineural invasion in prostate cancer. *Prostate*, *49*(3), 213-223.
- Bapat, A. A., Hostetter, G., et al. (2011). Perineural invasion and associated pain in pancreatic cancer. *Nat Rev Cancer*, *11*(10), 695-707. doi:10.1038/nrc3131
- Barlow, A. D., Garcea, G., et al. (2013). Staging laparoscopy for hilar cholangiocarcinoma in 100 patients. *Langenbecks Arch Surg*, *398*(7), 983-988. doi:10.1007/s00423-013-1104-3
- Batsakis, J. G. (1985). Nerves and neurotropic carcinomas. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, *94*(4 Pt 1), 426-427.
- Becker, T., Lehner, F., et al. (2003). Surgical treatment for hilar cholangiocarcinoma (Klatskin's tumor). *Zentralbl Chir*, *128*(11), 928-935. doi:10.1055/s-2003-44800
- Ben-Josef, E., Guthrie, K. A., et al. (2015). SWOG S0809: A Phase II Intergroup Trial of Adjuvant Capecitabine and Gemcitabine Followed by Radiotherapy and Concurrent Capecitabine in Extrahepatic Cholangiocarcinoma and Gallbladder Carcinoma. *J Clin Oncol*, *33*(24), 2617-2622. doi:10.1200/jco.2014.60.2219
- Bergquist, A., Glaumann, H., et al. (2006). Primary sclerosing cholangitis can present with acute liver failure: Report of two cases. *J Hepatol*, *44*(5), 1005-1008. doi:10.1016/j.jhep.2006.01.033
- Bismuth, H., Nakache, R., et al. (1992). Management strategies in resection for hilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg*, *215*(1), 31-38.
- Blechacz, B., Komuta, M., et al. (2011). Clinical diagnosis and staging of cholangiocarcinoma. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, *8*(9), 512-522. doi:10.1038/nrgastro.2011.131
- Bockman, D. E., Buchler, M., et al. (1994). Interaction of pancreatic ductal carcinoma with nerves leads to nerve damage. *Gastroenterology*, *107*(1), 219-230.
- Boeck, S., Wittwer, C., et al. (2013). Cytokeratin 19-fragments (CYFRA 21-1) as a novel serum biomarker for response and survival in patients with advanced pancreatic cancer. *Br J Cancer*, *108*(8), 1684-1694. doi:10.1038/bjc.2013.158
- Bridgewater, J., Lopes, A., et al. (2016). Prognostic factors for progression-free and overall survival in advanced biliary tract cancer. *Ann Oncol*, *27*(1), 134-140. doi:10.1093/annonc/mdv483
- Brieau, B., Dahan, L., et al. (2015). Second-line chemotherapy for advanced biliary tract cancer after failure of the gemcitabine-platinum combination: A large multicenter study by the Association des Gastro-Enterologues Oncologues. *Cancer*, *121*(18), 3290-3297. doi:10.1002/cncr.29471
- Bühl, A. (2014). SPSS 22: Einführung in die moderne Datenanalyse, 14. Auflage, München.
- Bundesregierung. (2013). Drogen- und Suchtbericht. Stand: Mai 2013. Retrieved from http://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/5_Publikationen/Drogen_und_Sucht/Broschueren/BMG_Drogen-_und_Suchtbericht_2013_WEB_Gesamt.pdf

- Carter, B. D., Kaltschmidt, C., et al. (1996). Selective activation of NF-kappa B by nerve growth factor through the neurotrophin receptor p75. *Science*, 272(5261), 542-545.
- Chaiteerakij, R., Yang, J. D., et al. (2013). Risk factors for intrahepatic cholangiocarcinoma: association between metformin use and reduced cancer risk. *Hepatology*, 57(2), 648-655. doi:10.1002/hep.26092
- Chalasan, N., Baluyut, A., et al. (2000). Cholangiocarcinoma in patients with primary sclerosing cholangitis: a multicenter case-control study. *Hepatology*, 31(1), 7-11. doi:10.1002/hep.510310103
- Chapman, M. H., Sandanayake, N. S., et al. (2011). Circulating CYFRA 21-1 is a Specific Diagnostic and Prognostic Biomarker in Biliary Tract Cancer. *J Clin Exp Hepatol*, 1(1), 6-12. doi:10.1016/s0973-6883(11)60110-2
- Chung, J. Y., Hong, S. M., et al. (2009). The expression of phospho-AKT, phospho-mTOR, and PTEN in extrahepatic cholangiocarcinoma. *Clin Cancer Res*, 15(2), 660-667. doi:10.1158/1078-0432.ccr-08-1084
- Chung, M. J., Lee, K. J., et al. (2011). Preoperative Serum CA 19-9 Level as a Predictive Factor for Recurrence after Curative Resection in Biliary Tract Cancer. *Annals of Surgical Oncology*, 18(6), 1651-1656. doi:10.1245/s10434-010-1529-7
- Claessen, M. M., Vleggaar, F. P., et al. (2009). High lifetime risk of cancer in primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol*, 50(1), 158-164. doi:10.1016/j.jhep.2008.08.013
- Cruveilhier, J. (1835). *Maladies des nerfs. Anatomie Pathologique du Corp Humain, 2nd edn. J Bailliere, Paris, Part, 2*, 3-21.
- da Penha Berzaghi, M., Cooper, J., et al. (1993). Cholinergic regulation of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and nerve growth factor (NGF) but not neurotrophin-3 (NT-3) mRNA levels in the developing rat hippocampus. *Journal of Neuroscience*, 13(9), 3818-3826.
- Dai, H., Li, R., et al. (2007). Enhanced survival in perineural invasion of pancreatic cancer: an in vitro approach. *Hum Pathol*, 38(2), 299-307. doi:10.1016/j.humpath.2006.08.002
- Dancygier, H. (2003). *Klinische Hepatologie: Grundlagen, Diagnostik und Therapie hepatobiliärer Erkrankungen; mit 257 Tabellen*: Springer-Verlag.
- Danne, T., & Ziegler, R. (2016). Diabetes bei Kindern und Jugendlichen. *Deutscher Gesundheitsbericht*, 96.
- Darwish Murad, S., Kim, W. R., et al. (2012). Efficacy of neoadjuvant chemoradiation, followed by liver transplantation, for perihilar cholangiocarcinoma at 12 US centers. *Gastroenterology*, 143(1), 88-98 e83; quiz e14. doi:10.1053/j.gastro.2012.04.008
- DeFreitas, M. F., McQuillen, P. S., et al. (2001). A novel p75NTR signaling pathway promotes survival, not death, of immunopurified neocortical subplate neurons. *J Neurosci*, 21(14), 5121-5129.
- DeOliveira, M. L., Cunningham, S. C., et al. (2007). Cholangiocarcinoma: thirty-one-year experience with 564 patients at a single institution. *Ann Surg*, 245(5), 755-762. doi:10.1097/01.sla.0000251366.62632.d3
- DeOliveira, M. L., Schulick, R. D., et al. (2011). New staging system and a registry for perihilar cholangiocarcinoma. *Hepatology*, 53(4), 1363-1371. doi:10.1002/hep.24227
- Donadon, V., Balbi, M., et al. (2010). Metformin and reduced risk of hepatocellular carcinoma in diabetic patients with chronic liver disease. *Liver Int*, 30(5), 750-758. doi:10.1111/j.1478-3231.2010.02223.x
- Eckel, F., & Schmid, R. M. (2007). Chemotherapy in advanced biliary tract carcinoma: a pooled analysis of clinical trials. *Br J Cancer*, 96(6), 896-902. doi:10.1038/sj.bjc.6603648
- Eckmann, K. R., Patel, D. K., et al. (2011). Chemotherapy outcomes for the treatment of unresectable intrahepatic and hilar cholangiocarcinoma: a retrospective analysis. *Gastrointest Cancer Res*, 4(5-6), 155-160.
- Eisenhauer, E. A., Therasse, P., et al. (2009). New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*, 45(2), 228-247. doi:10.1016/j.ejca.2008.10.026
- El-Serag, H. B., Engels, E. A., et al. (2009). Risk of hepatobiliary and pancreatic cancers after hepatitis C virus infection: A population-based study of U.S. veterans. *Hepatology*, 49(1), 116-123. doi:10.1002/hep.22606

- Endo, I., Gonen, M., et al. (2008). Intrahepatic cholangiocarcinoma: rising frequency, improved survival, and determinants of outcome after resection. *Ann Surg*, 248(1), 84-96. doi:10.1097/SLA.0b013e318176c4d3
- Erichsen, R., Jepsen, P., et al. (2009). Incidence and prognosis of cholangiocarcinoma in Danish patients with and without inflammatory bowel disease: a national cohort study, 1978-2003. *Eur J Epidemiol*, 24(9), 513-520. doi:10.1007/s10654-009-9365-4
- Ernst, P. (1905). Über das Wachstum und die Verbreitung bösartiger Geschwulste insbesondere des Krebses in den Lymphbahnen der Nerven. *Beitr Pathol Anat.*
- Everhart, J. E., & Ruhl, C. E. (2009). Burden of digestive diseases in the United States Part III: Liver, biliary tract, and pancreas. *Gastroenterology*, 136(4), 1134-1144. doi:10.1053/j.gastro.2009.02.038
- Farges, O., Fuks, D., et al. (2011). AJCC 7th edition of TNM staging accurately discriminates outcomes of patients with resectable intrahepatic cholangiocarcinoma. *Cancer*, 117(10), 2170-2177. doi:10.1002/cncr.25712
- Ferrone, C. R., Finkelstein, D. M., et al. (2006). Perioperative CA19-9 levels can predict stage and survival in patients with resectable pancreatic adenocarcinoma. *J Clin Oncol*, 24(18), 2897-2902. doi:10.1200/jco.2005.05.3934
- Fiteni, F., Nguyen, T., et al. (2014). Cisplatin/gemcitabine or oxaliplatin/gemcitabine in the treatment of advanced biliary tract cancer: a systematic review. *Cancer Med*, 3(6), 1502-1511. doi:10.1002/cam4.299
- Fornaro, L., Vivaldi, C., et al. (2015). Second-line chemotherapy in advanced biliary cancer progressed to first-line platinum-gemcitabine combination: a multicenter survey and pooled analysis with published data. *J Exp Clin Cancer Res*, 34, 156. doi:10.1186/s13046-015-0267-x
- Gatto, M., Bragazzi, M. C., et al. (2010). Cholangiocarcinoma: update and future perspectives. *Dig Liver Dis*, 42(4), 253-260. doi:10.1016/j.dld.2009.12.008
- Ghouri, Y. A., Mian, I., et al. (2015). Cancer review: Cholangiocarcinoma. *J Carcinog*, 14, 1. doi:10.4103/1477-3163.151940
- Gigliozzi, A., Alpini, G., et al. (2004). Nerve growth factor modulates the proliferative capacity of the intrahepatic biliary epithelium in experimental cholestasis. *Gastroenterology*, 127(4), 1198-1209.
- Grainge, M. J., West, J., et al. (2009). The antecedents of biliary cancer: a primary care case-control study in the United Kingdom. *Br J Cancer*, 100(1), 178-180. doi:10.1038/sj.bjc.6604765
- Guglielmi, A., Ruzzenente, A., et al. (2009). Intrahepatic cholangiocarcinoma: prognostic factors after surgical resection. *World J Surg*, 33(6), 1247-1254. doi:10.1007/s00268-009-9970-0
- Han, C., Leng, J., et al. (2004). Cyclooxygenase-2 promotes human cholangiocarcinoma growth: evidence for cyclooxygenase-2-independent mechanism in celecoxib-mediated induction of p21waf1/cip1 and p27kip1 and cell cycle arrest. *Cancer Res*, 64(4), 1369-1376.
- Hayakawa, Y., Sakitani, K., et al. (2017). Nerve Growth Factor Promotes Gastric Tumorigenesis through Aberrant Cholinergic Signaling. *Cancer Cell*, 31(1), 21-34. doi:10.1016/j.ccell.2016.11.005
- Herold, G. (2012). *Innere Medizin: eine vorlesungsorientierte Darstellung; unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die ärztliche Prüfung; mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis*: Eigenverl.
- Hoffmann, R. T., Paprottka, P. M., et al. (2012). Transarterial hepatic yttrium-90 radioembolization in patients with unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma: factors associated with prolonged survival. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 35(1), 105-116. doi:10.1007/s00270-011-0142-x
- Hong, M. J., Cheon, Y. K., et al. (2014). Long-term outcome of photodynamic therapy with systemic chemotherapy compared to photodynamic therapy alone in patients with advanced hilar cholangiocarcinoma. *Gut Liver*, 8(3), 318-323. doi:10.5009/gnl.2014.8.3.318
- Horgan, A. M., Amir, E., et al. (2012). Adjuvant therapy in the treatment of biliary tract cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol*, 30(16), 1934-1940. doi:10.1200/jco.2011.40.5381

- Huai, J. P., Ding, J., et al. (2014). Inflammatory bowel disease and risk of cholangiocarcinoma: evidence from a meta-analysis of population-based studies. *Asian Pac J Cancer Prev*, *15*(8), 3477-3482.
- Huang, E. J., & Reichardt, L. F. (2001). Neurotrophins: roles in neuronal development and function. *Annu Rev Neurosci*, *24*, 677-736. doi:10.1146/annurev.neuro.24.1.677
- Huang, L., Chen, W., et al. (2014). Serum CYFRA 21-1 in Biliary Tract Cancers: A Reliable Biomarker for Gallbladder Carcinoma and Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *Dig Dis Sci*. doi:10.1007/s10620-014-3472-0
- Huang, Y. J., Th Wu, A., et al. (2016). Interactive role of diabetes mellitus and female sex in the risk of cholangiocarcinoma: A population-based nested case-control study. *Oncotarget*. doi:10.18632/oncotarget.14254
- Huggett, M. T., Passant, H., et al. (2014). Outcome and patterns of care in advanced biliary tract carcinoma (ABC): experience from two tertiary institutions in the United Kingdom. *Tumori*, *100*(2), 219-224. doi:10.1700/1491.16421
- Ince, A. T., Yildiz, K., et al. (2014). Roles of serum and biliary CEA, CA19-9, VEGFR3, and TAC in differentiating between malignant and benign biliary obstructions. *Turk J Gastroenterol*, *25*(2), 162-169. doi:10.5152/tjg.2014.6056
- Jain, R., Fischer, S., et al. (2010). The use of Cytokeratin 19 (CK19) immunohistochemistry in lesions of the pancreas, gastrointestinal tract, and liver. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*, *18*(1), 9-15. doi:10.1097/PAI.0b013e3181ad36ea
- Jarnagin, W. R., & Shoup, M. (2004). Surgical management of cholangiocarcinoma. *Semin Liver Dis*, *24*(2), 189-199. doi:10.1055/s-2004-828895
- Jiang, W., Zeng, Z. C., et al. (2011). A prognostic scoring system based on clinical features of intrahepatic cholangiocarcinoma: the Fudan score. *Ann Oncol*, *22*(7), 1644-1652. doi:10.1093/annonc/mdq650
- Jütte, H., & Tannapfel, A. (2016). Tumor grading of the hepatobiliary system. *Der Pathologe*, *37*(4), 299-303. doi:10.1007/s00292-016-0176-6
- Kaewpitoon, N., Kaewpitoon, S. J., et al. (2008). Opisthorchis viverrini: the carcinogenic human liver fluke. *World J Gastroenterol*, *14*(5), 666-674.
- Khaderi, S. A., & Sussman, N. L. (2015). Screening for malignancy in primary sclerosing cholangitis (PSC). *Curr Gastroenterol Rep*, *17*(4), 17. doi:10.1007/s11894-015-0438-0
- Khan, S. A., Davidson, B. R., et al. (2002). Guidelines for the diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma: consensus document. *Gut*, *51* Suppl 6, VII-9.
- Khan, S. A., Davidson, B. R., et al. (2012). Guidelines for the diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma: an update. *Gut*, *61*(12), 1657-1669. doi:10.1136/gutjnl-2011-301748
- Khan, S. A., Thomas, H. C., et al. (2005). Cholangiocarcinoma. *Lancet*, *366*(9493), 1303-1314. doi:10.1016/s0140-6736(05)67530-7
- Khan, S. A., Thomas, H. C., et al. (2005). p53 Mutations in human cholangiocarcinoma: a review. *Liver Int*, *25*(4), 704-716. doi:10.1111/j.1478-3231.2005.01106.x
- Kim, M. J., Mitchell, D. G., et al. (2000). Biliary dilatation: differentiation of benign from malignant causes--value of adding conventional MR imaging to MR cholangiopancreatography. *Radiology*, *214*(1), 173-181. doi:10.1148/radiology.214.1.r00ja35173
- Klatskin, G. (1965). Adenocarcinoma of the hepatic duct at its bifurcation within the porta hepatis. An unusual tumor with distinctive clinical and pathological features. *Am J Med*, *38*, 241-256.
- Kondo, S., Takada, T., et al. (2008). Guidelines for the management of biliary tract and ampullary carcinomas: surgical treatment. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*, *15*(1), 41-54. doi:10.1007/s00534-007-1279-5
- Koop, I. (2013). *Gastroenterologie compact : alles für Klinik und Praxis*: Thieme.
- Kubicka, S., Kuhnel, F., et al. (2001). K-ras mutations in the bile of patients with primary sclerosing cholangitis. *Gut*, *48*(3), 403-408.
- Kubo, S., Kinoshita, H., et al. (1995). Hepatolithiasis associated with cholangiocarcinoma. *World J Surg*, *19*(4), 637-641.
- Lange, C., & Robert-Koch-Institut. (2011). *Daten und Fakten: Ergebnisse der Studie "Gesundheit in Deutschland aktuell 2009"*: Robert-Koch-Inst.

- Leal, G., Comprido, D., et al. (2014). BDNF-induced local protein synthesis and synaptic plasticity. *Neuropharmacology*, 76 Pt C, 639-656. doi:10.1016/j.neuropharm.2013.04.005
- Lee, B. S., Park, E. C., et al. (2015). Hepatitis B virus infection, diabetes mellitus, and their synergism for cholangiocarcinoma development: a case-control study in Korea. *World J Gastroenterol*, 21(2), 502-510. doi:10.3748/wjg.v21.i2.502
- Lee, M. S., Hsu, C. C., et al. (2011). Type 2 diabetes increases and metformin reduces total, colorectal, liver and pancreatic cancer incidences in Taiwanese: a representative population prospective cohort study of 800,000 individuals. *BMC Cancer*, 11, 20. doi:10.1186/1471-2407-11-20
- Leggett, C. L., Gorospe, E. C., et al. (2012). Photodynamic therapy for unresectable cholangiocarcinoma: a comparative effectiveness systematic review and meta-analyses. *Photodiagnosis Photodyn Ther*, 9(3), 189-195. doi:10.1016/j.pdpdt.2012.03.002
- Li, M., Li, J., et al. (2012). Hepatitis B virus infection increases the risk of cholangiocarcinoma: a meta-analysis and systematic review. *J Gastroenterol Hepatol*, 27(10), 1561-1568. doi:10.1111/j.1440-1746.2012.07207.x
- Li, T., Qin, L. X., et al. (2014). Staging, prognostic factors and adjuvant therapy of intrahepatic cholangiocarcinoma after curative resection. *Liver Int*, 34(6), 953-960. doi:10.1111/liv.12364
- Liebig, C., Ayala, G., et al. (2009). Perineural invasion in cancer: a review of the literature. *Cancer*, 115(15), 3379-3391. doi:10.1002/cncr.24396
- Liebl, F., Demir, I. E., et al. (2013). The severity of neural invasion is associated with shortened survival in colon cancer. *Clin Cancer Res*, 19(1), 50-61. doi:10.1158/1078-0432.ccr-12-2392
- Lieser, M. J., Barry, M. K., et al. (1998). Surgical management of intrahepatic cholangiocarcinoma: a 31-year experience. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*, 5(1), 41-47.
- Lim, J. H., & Park, C. K. (2004). Pathology of cholangiocarcinoma. *Abdom Imaging*, 29(5), 540-547. doi:10.1007/s00261-004-0187-2
- Lumachi, F., Lo Re, G., et al. (2014). Measurement of serum carcinoembryonic antigen, carbohydrate antigen 19-9, cytokeratin-19 fragment and matrix metalloproteinase-7 for detecting cholangiocarcinoma: a preliminary case-control study. *Anticancer Res*, 34(11), 6663-6667.
- Luo, X., Yuan, L., et al. (2014). Survival outcomes and prognostic factors of surgical therapy for all potentially resectable intrahepatic cholangiocarcinoma: a large single-center cohort study. *J Gastrointest Surg*, 18(3), 562-572. doi:10.1007/s11605-013-2447-3
- Mahmoud, A. I., O'Meara, C. C., et al. (2015). Nerves regulate cardiomyocyte proliferation and heart regeneration. *Developmental cell*, 34(4), 387-399.
- Malhi, H., & Gores, G. J. (2006). Review article: the modern diagnosis and therapy of cholangiocarcinoma. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 23(9), 1287-1296. doi:10.1111/j.1365-2036.2006.02900.x
- Malka, D., Cervera, P., et al. (2014). Gemcitabine and oxaliplatin with or without cetuximab in advanced biliary-tract cancer (BINGO): a randomised, open-label, non-comparative phase 2 trial. *Lancet Oncol*, 15(8), 819-828. doi:10.1016/s1470-2045(14)70212-8
- Marchesi, F., Piemonti, L., et al. (2008). The chemokine receptor CX3CR1 is involved in the neural tropism and malignant behavior of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Cancer Res*, 68(21), 9060-9069. doi:10.1158/0008-5472.can-08-1810
- Marchesi, F., Piemonti, L., et al. (2010). Molecular mechanisms of perineural invasion, a forgotten pathway of dissemination and metastasis. *Cytokine Growth Factor Rev*, 21(1), 77-82. doi:10.1016/j.cytogfr.2009.11.001
- Marrelli, D., Caruso, S., et al. (2009). CA19-9 serum levels in obstructive jaundice: clinical value in benign and malignant conditions. *The American Journal of Surgery*, 198(3), 333-339. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.amjsurg.2008.12.031>
- Mathema, V. B., & Na-Bangchang, K. (2015). Current insights on cholangiocarcinoma research: a brief review. *Asian Pac J Cancer Prev*, 16(4), 1307-1313.
- Meyer, C. G., Penn, I., et al. (2000). Liver transplantation for cholangiocarcinoma: results in 207 patients. *Transplantation*, 69(8), 1633-1637.
- Mihalache, F., Tantau, M., et al. (2010). Survival and quality of life of cholangiocarcinoma patients: a prospective study over a 4 year period. *J Gastrointest Liver Dis*, 19(3), 285-290.

- Moll, R., Franke, W. W., et al. (1982). The catalog of human cytokeratins: patterns of expression in normal epithelia, tumors and cultured cells. *Cell*, 31(1), 11-24.
- Molodecky, N. A., Soon, I. S., et al. (2012). Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology*, 142(1), 46-54.e42; quiz e30. doi:10.1053/j.gastro.2011.10.001
- Murakami, S., Ajiki, T., et al. (2014). Factors affecting survival after resection of intrahepatic cholangiocarcinoma. *Surg Today*, 44(10), 1847-1854. doi:10.1007/s00595-013-0825-9
- Murakami, Y., Uemura, K., et al. (2011). Prognostic factors after surgical resection for intrahepatic, hilar, and distal cholangiocarcinoma. *Ann Surg Oncol*, 18(3), 651-658. doi:10.1245/s10434-010-1325-4
- Nakagohri, T., Asano, T., et al. (2003). Aggressive surgical resection for hilar-invasive and peripheral intrahepatic cholangiocarcinoma. *World J Surg*, 27(3), 289-293. doi:10.1007/s00268-002-6696-7
- Nakeeb, A., Pitt, H. A., et al. (1996). Cholangiocarcinoma. A spectrum of intrahepatic, perihilar, and distal tumors. *Ann Surg*, 224(4), 463-473; discussion 473-465.
- Nathan, H., Aloia, T. A., et al. (2009). A proposed staging system for intrahepatic cholangiocarcinoma. *Ann Surg Oncol*, 16(1), 14-22. doi:10.1245/s10434-008-0180-z
- Nehls, O., Gregor, M., et al. (2004). Serum and bile markers for cholangiocarcinoma. *Semin Liver Dis*, 24(2), 139-154. doi:10.1055/s-2004-828891
- Neumann, E. (1862). Secundäre Cancroidinfiltration des Nervus mentalis bei einem Fall von Lippencarcinoid. *Archiv für pathologische Anatomie und Physiologie und für klinische Medicin*, 24(1-2), 201-202.
- Noh, S. J., Bae, J. S., et al. (2013). Expression of nerve growth factor and heme oxygenase-1 predict poor survival of breast carcinoma patients. *BMC Cancer*, 13, 516. doi:10.1186/1471-2407-13-516
- Nzeako, U. C., Guicciardi, M. E., et al. (2002). COX-2 inhibits Fas-mediated apoptosis in cholangiocarcinoma cells. *Hepatology*, 35(3), 552-559. doi:10.1053/jhep.2002.31774
- Oh, S. W., Yoon, Y. S., et al. (2005). Effects of excess weight on cancer incidences depending on cancer sites and histologic findings among men: Korea National Health Insurance Corporation Study. *J Clin Oncol*, 23(21), 4742-4754. doi:10.1200/jco.2005.11.726
- Okabayashi, T., Yamamoto, J., et al. (2001). A new staging system for mass-forming intrahepatic cholangiocarcinoma: analysis of preoperative and postoperative variables. *Cancer*, 92(9), 2374-2383.
- Okusaka, T., Ishii, H., et al. (2006). Phase II study of single-agent gemcitabine in patients with advanced biliary tract cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*, 57(5), 647-653. doi:10.1007/s00280-005-0095-3
- Ortner, M. A., Liebetruh, J., et al. (1998). Photodynamic therapy of nonresectable cholangiocarcinoma. *Gastroenterology*, 114(3), 536-542.
- Park, I., Lee, J. L., et al. (2009). Prognostic factors and predictive model in patients with advanced biliary tract adenocarcinoma receiving first-line palliative chemotherapy. *Cancer*, 115(18), 4148-4155. doi:10.1002/cncr.24472
- Patel, T. (2001). Increasing incidence and mortality of primary intrahepatic cholangiocarcinoma in the United States. *Hepatology*, 33(6), 1353-1357. doi:10.1053/jhep.2001.25087
- Patel, T. (2006). Cholangiocarcinoma. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*, 3(1), 33-42. doi:10.1038/ncpgasthep0389
- Peixoto, R. D., Renouf, D., et al. (2014). A population based analysis of prognostic factors in advanced biliary tract cancer. *J Gastrointest Oncol*, 5(6), 428-432. doi:10.3978/j.issn.2078-6891.2014.081
- Poeschl, E. M., Pollheimer, M. J., et al. (2010). Perineural invasion: correlation with aggressive phenotype and independent prognostic variable in both colon and rectum cancer. *J Clin Oncol*, 28(21), e358-360; author reply e361-352. doi:10.1200/jco.2009.27.3581
- Poethko-Muller, C., Zimmermann, R., et al. (2013). Epidemiology of hepatitis A, B, and C among adults in Germany: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults

- (DEGS1). *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*, 56(5-6), 707-715. doi:10.1007/s00103-013-1673-x
- Primrose, J. N., Fox, R., et al. (2017). Adjuvant capecitabine for biliary tract cancer: The BILCAP randomized study. *Journal of Clinical Oncology*, 35(15_suppl), 4006-4006. doi:10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.4006
- Razumilava, N., & Gores, G. J. (2014). Cholangiocarcinoma. *Lancet*, 383(9935), 2168-2179. doi:10.1016/s0140-6736(13)61903-0
- Reichardt, L. F. (2006). Neurotrophin-regulated signalling pathways. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 361(1473), 1545-1564. doi:10.1098/rstb.2006.1894
- Ribero, D., Pinna, A. D., et al. (2012). Surgical Approach for Long-term Survival of Patients With Intrahepatic Cholangiocarcinoma: A Multi-institutional Analysis of 434 Patients. *Arch Surg*, 147(12), 1107-1113. doi:10.1001/archsurg.2012.1962
- Rizvi, S., & Gores, G. J. (2013). Pathogenesis, diagnosis, and management of cholangiocarcinoma. *Gastroenterology*, 145(6), 1215-1229. doi:10.1053/j.gastro.2013.10.013
- Rogers, J. E., Law, L., et al. (2014). Second-line systemic treatment for advanced cholangiocarcinoma. *J Gastrointest Oncol*, 5(6), 408-413. doi:10.3978/j.issn.2078-6891.2014.072
- Ross, J. S., Wang, K., et al. (2014). New routes to targeted therapy of intrahepatic cholangiocarcinomas revealed by next-generation sequencing. *Oncologist*, 19(3), 235-242. doi:10.1634/theoncologist.2013-0352
- Saxena, A., Chua, T. C., et al. (2010). Clinicopathologic and treatment-related factors influencing recurrence and survival after hepatic resection of intrahepatic cholangiocarcinoma: a 19-year experience from an established Australian hepatobiliary unit. *J Gastrointest Surg*, 14(7), 1128-1138. doi:10.1007/s11605-010-1203-1
- Schlieman, M. G., Ho, H. S., et al. (2003). Utility of tumor markers in determining resectability of pancreatic cancer. *Arch Surg*, 138(9), 951-955; discussion 955-956. doi:10.1001/archsurg.138.9.951
- Seehofer, D., Kamphues, C., et al. (2012). Resection of Klatskin tumors. *Chirurg*, 83(3), 221-228. doi:10.1007/s00104-011-2177-6
- Serafini, F. M., Sachs, D., et al. (2001). Location, not staging, of cholangiocarcinoma determines the role for adjuvant chemoradiation therapy. *Am Surg*, 67(9), 839-843; discussion 843-834.
- Shaib, Y. H., Davila, J. A., et al. (2004). Rising incidence of intrahepatic cholangiocarcinoma in the United States: a true increase? *J Hepatol*, 40(3), 472-477. doi:10.1016/j.jhep.2003.11.030
- Shaib, Y. H., El-Serag, H. B., et al. (2005). Risk factors of intrahepatic cholangiocarcinoma in the United States: a case-control study. *Gastroenterology*, 128(3), 620-626.
- Shen, F. Z., Zhang, B. Y., et al. (2010). Current research in perineural invasion of cholangiocarcinoma. *J Exp Clin Cancer Res*, 29, 24. doi:10.1186/1756-9966-29-24
- Shin, H. R., Lee, C. U., et al. (1996). Hepatitis B and C virus, *Clonorchis sinensis* for the risk of liver cancer: a case-control study in Pusan, Korea. *Int J Epidemiol*, 25(5), 933-940.
- Shirai, K., Ebata, T., et al. (2008). Perineural invasion is a prognostic factor in intrahepatic cholangiocarcinoma. *World J Surg*, 32(11), 2395-2402. doi:10.1007/s00268-008-9726-2
- Sia, D., Hoshida, Y., et al. (2013). Integrative molecular analysis of intrahepatic cholangiocarcinoma reveals 2 classes that have different outcomes. *Gastroenterology*, 144(4), 829-840. doi:10.1053/j.gastro.2013.01.001
- Stintzing, S., Heinemann, V., et al. (2009). The treatment of colorectal carcinoma with monoclonal antibodies: the importance of KRAS mutation analysis and EGFR status. *Dtsch Arztebl Int*, 106(12), 202-206. doi:10.3238/arztebl.2009.0202
- Suarez-Munoz, M. A., Fernandez-Aguilar, J. L., et al. (2013). Risk factors and classifications of hilar cholangiocarcinoma. *World J Gastrointest Oncol*, 5(7), 132-138. doi:10.4251/wjgo.v5.i7.132
- Sugawara, H., Yasoshima, M., et al. (1998). Relationship between interleukin-6 and proliferation and differentiation in cholangiocarcinoma. *Histopathology*, 33(2), 145-153.
- Sur, M. D., In, H., et al. (2014). Defining the Benefit of Adjuvant Therapy Following Resection for Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *Ann Surg Oncol*. doi:10.1245/s10434-014-4275-4

- Takada, M., Masuda, N., et al. (1995). Measurement of cytokeratin 19 fragments as a marker of lung cancer by CYFRA 21-1 enzyme immunoassay. *Br J Cancer*, *71*(1), 160-165.
- Takada, T., Amano, H., et al. (2002). Is postoperative adjuvant chemotherapy useful for gallbladder carcinoma? A phase III multicenter prospective randomized controlled trial in patients with resected pancreaticobiliary carcinoma. *Cancer*, *95*(8), 1685-1695. doi:10.1002/cncr.10831
- Tanaka, T., Ikeda, M., et al. (2008). Prognostic factors in Japanese patients with advanced pancreatic cancer treated with single-agent gemcitabine as first-line therapy. *Jpn J Clin Oncol*, *38*(11), 755-761. doi:10.1093/jjco/hyn098
- Tannapfel, A., Dienes, H.-P., et al. (2012). Indikationen zur Leberbiopsie. *Dtsch Arztebl Int*, *109*, 477 - 483. doi:10.3238/arztebl.2012.0477
- Tyson, G. L., & El-Serag, H. B. (2011). Risk factors for cholangiocarcinoma. *Hepatology*, *54*(1), 173-184. doi:10.1002/hep.24351
- Uenishi, T., Yamazaki, O., et al. (2008). Serum cytokeratin 19 fragment (CYFRA21-1) as a prognostic factor in intrahepatic cholangiocarcinoma. *Ann Surg Oncol*, *15*(2), 583-589. doi:10.1245/s10434-007-9650-y
- Ueno, H., Okada, S., et al. (2000). Prognostic factors in patients with metastatic pancreatic adenocarcinoma receiving systemic chemotherapy. *Oncology*, *59*(4), 296-301. doi:12186
- Urabe, K., Murakami, Y., et al. (2016). Nerve Growth Factor Expression Is Not Associated with Perineural Invasion in Extrahepatic Cholangiocarcinoma. *Dig Dis Sci*, *61*(3), 774-784. doi:10.1007/s10620-015-3953-9
- Valle, J., Wasan, H., et al. (2010). Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. *N Engl J Med*, *362*(14), 1273-1281. doi:10.1056/NEJMoa0908721
- Van Cutsem, E., Vervenne, W. L., et al. (2009). Phase III trial of bevacizumab in combination with gemcitabine and erlotinib in patients with metastatic pancreatic cancer. *J Clin Oncol*, *27*(13), 2231-2237. doi:10.1200/jco.2008.20.0238
- Vogel, A., Wege, H., et al. (2014). The diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma. *Dtsch Arztebl Int*, *111*(44), 748-754. doi:10.3238/arztebl.2014.0748
- Wang, T. T., Cao, Q. H., et al. (2013). Beclin 1 deficiency correlated with lymph node metastasis, predicts a distinct outcome in intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma. *PLoS One*, *8*(11), e80317. doi:10.1371/journal.pone.0080317
- Wang, Y., Li, J., et al. (2013). Prognostic nomogram for intrahepatic cholangiocarcinoma after partial hepatectomy. *J Clin Oncol*, *31*(9), 1188-1195. doi:10.1200/jco.2012.41.5984
- Weber, S. M., DeMatteo, R. P., et al. (2002). Staging laparoscopy in patients with extrahepatic biliary carcinoma. Analysis of 100 patients. *Ann Surg*, *235*(3), 392-399.
- Welsch, U., & Deller, T. (2010). *Lehrbuch Histologie*: Elsevier, Urban&FischerVerlag.
- Welzel, T. M., Graubard, B. I., et al. (2007). Risk factors for intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma in the United States: a population-based case-control study. *Clin Gastroenterol Hepatol*, *5*(10), 1221-1228. doi:10.1016/j.cgh.2007.05.020
- Welzel, T. M., Graubard, B. I., et al. (2011). Metabolic syndrome increases the risk of primary liver cancer in the United States: a study in the SEER-Medicare database. *Hepatology*, *54*(2), 463-471. doi:10.1002/hep.24397
- Wittekind, C., & Oberschmid, B. (2010). TNM-Klassifikation maligner Tumoren 2010. *Der Pathologe*, *31*(5), 333-338.
- Wu, C., Lai, C. F., et al. (2001). Nerve growth factor activates persistent Rap1 signaling in endosomes. *J Neurosci*, *21*(15), 5406-5416.
- Wu, T. T., Levy, M., et al. (2009). Biliary intraepithelial neoplasia in patients without chronic biliary disease: analysis of liver explants with alcoholic cirrhosis, hepatitis C infection, and noncirrhotic liver diseases. *Cancer*, *115*(19), 4564-4575. doi:10.1002/cncr.24471
- Xu, L. B., Liu, C., et al. (2010). Nerve growth factor-beta expression is associated with lymph node metastasis and nerve infiltration in human hilar cholangiocarcinoma. *World J Surg*, *34*(5), 1039-1045. doi:10.1007/s00268-010-0417-4
- Yamasaki, S. (2003). Intrahepatic cholangiocarcinoma: macroscopic type and stage classification. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*, *10*(4), 288-291. doi:10.1007/s00534-002-0732-8

- Yang, X. Q., Xu, Y. F., et al. (2014). Clinical significance of nerve growth factor and tropomyosin-receptor-kinase signaling pathway in intrahepatic cholangiocarcinoma. *World J Gastroenterol*, 20(14), 4076-4084. doi:10.3748/wjg.v20.i14.4076
- Yang, Z., Zhang, X., et al. (2015). Metformin does not improve survival of cholangiocarcinoma patients with diabetes. *Hepatology*. doi:10.1002/hep.27821
- Yoh, T., Seo, S., et al. (2017). A Novel Biomarker-Based Preoperative Prognostic Grading System for Predicting Survival After Surgery for Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *Ann Surg Oncol*. doi:10.1245/s10434-016-5708-z
- Yoshida, T., Matsumoto, T., et al. (2002). Prognostic factors after pancreatoduodenectomy with extended lymphadenectomy for distal bile duct cancer. *Arch Surg*, 137(1), 69-73.
- Zabron, A., Edwards, R. J., et al. (2013). The challenge of cholangiocarcinoma: dissecting the molecular mechanisms of an insidious cancer. *Dis Model Mech*, 6(2), 281-292. doi:10.1242/dmm.010561
- Zeng, X., & Tao, H. (2015). Diagnostic and prognostic serum marker of cholangiocarcinoma (Review). *Oncol Lett*, 9(1), 3-8. doi:10.3892/ol.2014.2696
- Zhou, Z. H., Zhang, J. D., et al. (2015). Diameter of involved nerves is a valuable prognostic factor for gastric cancer. *Histol Histopathol*, 11609. doi:10.14670/hh-11-609
- Zhu, Y., Li, Y., et al. (2013). Dependence receptor UNC5D mediates nerve growth factor depletion-induced neuroblastoma regression. *J Clin Invest*, 123(7), 2935-2947. doi:10.1172/jci65988
- Zhu, Z., Friess, H., et al. (1999). Nerve growth factor expression correlates with perineural invasion and pain in human pancreatic cancer. *J Clin Oncol*, 17(8), 2419-2428.
- Ziegler, A., Lange, S., et al. (2007). Überlebenszeitanalyse: Eigenschaften und Kaplan-Meier Methode. *DMW-Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 132(S 01), e36-e38.
- Zwiener, I., Blettner, M., et al. (2011). Teil 15 der Serie zur Bewertung wissenschaftlicher Publikationen. *Dtsch Ärztebl*, 108, 163-169.

8 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinem Betreuer Herrn Dr. med. Benedikt Westphalen (Medizinische Klinik III, Klinikum der Universität München – Großhadern) für seine äußerst engagierte, ausdauernde und kompetente Beratung. Über die gesamte Dauer der Arbeit war er erster Ansprechpartner für Probleme und Fragen jeder Art und unterstützte mich mit seiner Fachkenntnis stets unverzüglich. Sein hervorragender Einsatz war für das Gelingen dieser Arbeit von großer Bedeutung.

Meinen Dank möchte ich auch Herrn Professor Dr. med. Stefan Böck (Oberarzt Medizinische Klinik III, Klinikum der Universität München – Großhadern) für die Bereitstellung des Themas und seine freundliche und kompetente Unterstützung aussprechen. Auch er war bei aufkommenden Fragen/Problemen immer erreichbar und stets überaus hilfsbereit.

Vielen herzlichen Dank auch an Dr. med. Steffen Ormanns (Pathologisches Institut der Universität München) für die Bereitstellung der Gewebeproben des Kollektivs, die histopathologischen Untersuchungen, seine Unterstützung bei der Anforderung externer Tumorproben und v.a. für seine Geduld bei der Beantwortung meiner zahlreichen Fragen.

Besonderen Dank möchte ich auch Frau Margarethe Woeckel (MsC) für ihre überaus kompetente Unterstützung in allen statistischen Fragestellungen aussprechen. Ihr Einsatz und ihre Beratung waren für das Gelingen dieser Arbeit unverzichtbar.

Mein Dank gilt auch Herrn Dr. med. Sebastian Winkler für seine geduldige und kompetente Unterstützung bei der Formatierung der Arbeit.

9 Anhang

<http://www.onkologische-bildgebung.drg.de/media/document/5580/kitteltaschenkarte-recist.pdf>