

Aus der Klinik und Poliklinik
für Allgemein-, Viszeral-, Transplantations-, Gefäß-, und Kinderchirurgie
der Universität Würzburg

Direktor: Professor Dr. med. C.-T. Germer

**Postoperative Ergebnisse von intrahepatischen Cholangiozellulären
Karzinomen nach operativer Resektion am Universitätsklinikum Würzburg
Eine retrospektive Analyse von 2003 - 2015**

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von
Charlotte Braun
aus Würzburg

Würzburg, Januar 2021

Referent: Prof. Dr. med. Ingo Klein
Koreferent: Prof. Dr. med. Andreas Geier
Dekan: Prof. Dr. med. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 15. 07. 2021

Die Promovendin ist Ärztin

Hiermit versichere ich an Eides statt, dass ich die Dissertation selbstständig angefertigt habe. Übernommene Inhalte wurden von mir eindeutig gekennzeichnet. Die Gelegenheit zum Promotionsverfahren wurde mir nicht kommerziell vermittelt. Insbesondere wurde keine Person oder Organisation eingeschaltet, die gegen Entgelt Betreuer bzw. Betreuerinnen für die Anfertigung von Dissertationen sucht. Ich erkläre weiterhin, dass ich die Regeln der Universität Würzburg über gute wissenschaftliche Praxis eingehalten habe. Meine Dissertation wurde weder vollständig noch teilweise schon einmal einer anderen Fakultät mit dem Ziel, einen akademischen Grad zu erzielen, vorgelegt. Ich habe bis zum heutigen Tag keine akademischen Grade erworben, noch versucht solche zu erwerben.

Würzburg, 20.01.2021

Charlotte Braun

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Epidemiologie von CCC.....	1
1.2	Anatomie der Gallenwege	2
1.3	Einteilung von CCC entsprechend der anatomischen Lokalisation	3
1.4	Einteilung von ICCC anhand der pathologischen Klassifikation	4
1.5	Anatomie der Leber und Ausmaß von Resektionsverfahren	4
1.6	Pathogenese von CCC	6
1.7	Diagnostik von CCC	7
1.7.1	Klinische Manifestation	8
1.7.2	Laborchemische Untersuchung und Tumormarker	8
1.7.3	Bildgebung.....	8
1.7.3.1	Sonographie.....	8
1.7.3.2	Computertomographie (CT)	9
1.7.3.3	Magnetresonanztomographie (MRT)	9
1.7.3.4	Positronen-Emissions-Tomographie (PET).....	9
1.8	Staging von ICCC.....	9
1.9	Therapieoptionen von ICCC	10
1.9.1	Präoperative Therapie	11
1.9.2	Operative Therapie	11
1.9.3	Adjuvante Therapie.....	12
1.9.4	Palliative Therapie	12
1.10	Ziel der Arbeit	13
2	Material und Methoden	14
2.1	Das Patientenkollektiv	14
2.2	Erhobene Patientendaten	17
2.2.1	Demographische Daten	17
2.2.2	Vorerkrankungen	17
2.2.3	Erkrankungen der Leber und der Gallenwege	17
2.2.4	Präoperative Bildgebung.....	18
2.2.5	Diagnose, unklare Raumforderung und präoperative Biopsie	18

2.2.6	Operationsbezogene Faktoren.....	19
2.2.7	Tumorpathologie.....	22
2.2.8	Krankenhausaufenthalt.....	22
2.2.9	Therapie.....	23
2.2.10	Tumorrezidiv.....	23
2.3	Statistische Auswertung.....	24
2.4	Literaturrecherche.....	25
3	Ergebnisse	27
3.1	Deskriptive Statistik des Gesamtkollektives.....	27
3.1.1	Alters- und Geschlechterverteilung.....	27
3.1.2	Verteilung der Fälle zwischen 2003 und 2015.....	28
3.1.3	Vorerkrankungen sowie Erkrankungen der Leber und Gallenwege.....	30
3.1.4	Präoperative Bildgebung.....	32
3.1.5	Unklare Raumforderung und präoperative Biopsie.....	33
3.1.6	Operationsbezogene Faktoren.....	33
3.1.6.1	Operationsdauer.....	36
3.1.6.2	Peri- und postoperativer Transfusionsbedarf.....	37
3.1.6.3	Komplikationen.....	38
3.1.7	Tumorpathologie.....	39
3.1.8	Krankenhausaufenthalt.....	42
3.1.9	Neoadjuvante und adjuvante Therapie.....	43
3.1.10	Tumorrezidiv.....	43
3.2	Überleben.....	45
3.2.1	Einfluss der Geschlechter- und Altersverteilung auf das Überleben.....	46
3.2.2	Einfluss operationsbezogenen Faktoren auf das Überleben.....	47
3.2.3	Einfluss von Tumoreigenschaften auf das Überleben.....	54
3.2.4	Einfluss des Auftretens eines Tumorrezidivs auf das Überleben.....	60
4	Diskussion	67
4.1	Zusammenfassung der Ergebnisse.....	67

4.2	Diskussion der Methoden	68
4.3	Diskussion der Ergebnisse	68
4.3.1	Männer sind häufiger von ICCC betroffen als Frauen	68
4.3.2	Höheres Alter als Risikofaktor für die Entstehung eines ICCC	69
4.3.3	Anzahl der kurativen Leberresektionen zeigt eine Zunahmetendenz	69
4.3.4	Vorerkrankungen als Risikofaktor für die Entstehung eines ICCC	70
4.3.5	Das Alter zum Zeitpunkt der Operation beeinflusst das 3 Jahres und 5 Jahres Überleben	70
4.3.6	Das Ausmaß der Operation hat keinen Einfluss auf das Überleben	71
4.3.7	Postoperative Komplikationen haben einen Einfluss auf die perioperative Mortalität; nicht jedoch auf das langfristige Überleben	74
4.3.8	Die Tumorlokalisation hat einen Einfluss auf das Überleben und die Entstehung eines Rezidivs	76
4.3.9	Weitere Tumoreigenschaften haben keinen Einfluss auf das Überleben	79
4.3.10	Zeitpunkt des Auftretens von Rezidiven beeinflusst Überleben; Rezidive treten vor allem intrahepatisch auf	80
5	Zusammenfassung	83
6	Literaturverzeichnis	84
I	Abkürzungsverzeichnis	
II	Abbildungsverzeichnis	
III	Tabellenverzeichnis	
IV	Danksagung	
V	Lebenslauf	

1 Einleitung

Cholangiozelluläre Karzinome (CCC) sind sehr seltene, vom Gallengangsepithel ausgehende Tumore [2, 3]. CCC werden generell hinsichtlich ihrer Lokalisation in intrahepatisch (ICCC) und extrahepatisch (ECCC) unterteilt [2, 4]. In dieser Arbeit wurden isoliert ICCC betrachtet. Da diese im Gegensatz zu ECCC lange Zeit asymptomatisch verlaufen, werden 80% der Fälle erst spät und dann bereits in einem fortgeschrittenen Tumorstadium diagnostiziert [3, 5]. Eine vollständige chirurgische Tumorresektion als aktuell einziger kurativer Therapieansatz ist in diesem Stadium oft nicht mehr durchführbar [3, 5].

1.1 Epidemiologie von CCC

Bei CCC handelt es sich um eine sehr seltene Tumorentität [2]. Sie stellen mit 2% einen geringen Anteil aller Karzinomarten dar [6] und machen 3% aller gastrointestinalen Karzinome aus [2, 6, 7]. CCC sind allerdings mit 10-20% der zweithäufigste lebereigene maligne Tumor nach den Hepatozellulären Karzinomen (HCC) [7, 8]. Weltweit variiert die Inzidenz von CCC stark; so konnte eine steigende Inzidenz für ICCC beobachtet werden, während die Inzidenz von ECCC gesunken ist [7]. Bedingt durch das gehäufte Auftreten von Risikofaktoren im asiatischen Raum ist dort eine höhere Inzidenz als in westlichen Ländern zu verzeichnen. Die höchste Inzidenz konnte in Südostasien beobachtet werden, während in Australien die wenigsten Fälle von CCC bekannt sind [4, 7].

Insbesondere für ICCC konnte beobachtet werden, dass das Alter der Patienten bei Diagnosestellung steigt: ICCC treten gehäuft ab dem 65. Lebensjahr auf [2]. Weltweit erkranken Männer 1,3-3,3 mal häufiger an ICCC als Frauen. Somit ist die Verteilung weniger stark zum männlichen Geschlecht verzerrt als bei Patienten mit HCC [7].

1.2 Anatomie der Gallenwege

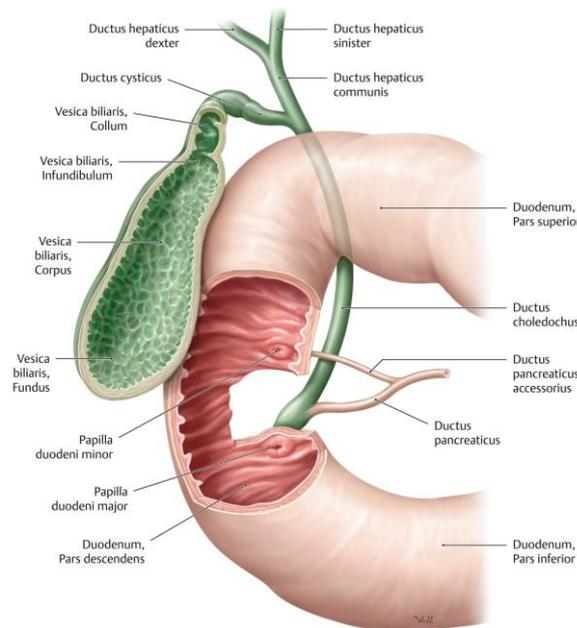


Abb. 1: **Schematische Darstellung der Anatomie der Gallenwege.**
Mit freundlicher Genehmigung von Thieme Copyright Clearance Center aus [1].

Das Gallengangssystem entspringt in der Leber und mündet nach Vereinigung mit dem Ductus pancreaticus über die Papilla Vateri (duodeni major) in das Duodenum. Die Gallenflüssigkeit wird von den Hepatozyten gebildet und fließt entlang immer größer werdender Gänge in den rechten und linken Ductus hepaticus. Die innerhalb der Leber gelegenen Gänge werden als intrahepatisches Gallengangssystem bezeichnet. Die Ductus treten am Leberhilus (der Aus- und Eintrittsstelle von Blutgefäßen und Gallengängen) aus der Leber aus und vereinigen sich zum Ductus hepaticus communis. In diesen mündet der Ductus cysticus, welcher die Gallenblase als Speicherort der Gallenflüssigkeit mit dem Gallengangssystem verbindet. Der folgende Abschnitt wird als Ductus choledochus bezeichnet und verbindet sich vor der Mündung in das Duodenum mit dem Ductus pancreaticus [9] (s. Abb. 1).

1.3 Einteilung von CCC entsprechend der anatomischen Lokalisation

CCC werden klassischerweise nach ihrer anatomischen Lage in ICCC und ECCC gegliedert. Des Weiteren werden die ECCC in distale und perihiläre Karzinome unterteilt. Perihiläre Karzinome werden auch als hiläre Karzinome oder Klatskin-Tumore bezeichnet und entstehen am Leberhilus. Alle weiter Richtung Duodenum liegenden CCC werden als distale CCC bezeichnet [9] (s. Abb. 2).

Perihiläre CCC wurden erstmals 1965 von Gerald Klatskin beschrieben, wodurch sie ihren Namen erhielten. Mit 60-70% der ECCC stellen die Klatskintumore den Großteil der ECCC dar. ICCC sind mit 5-10% die seltensten Gallengangs-karzinome [2, 3].

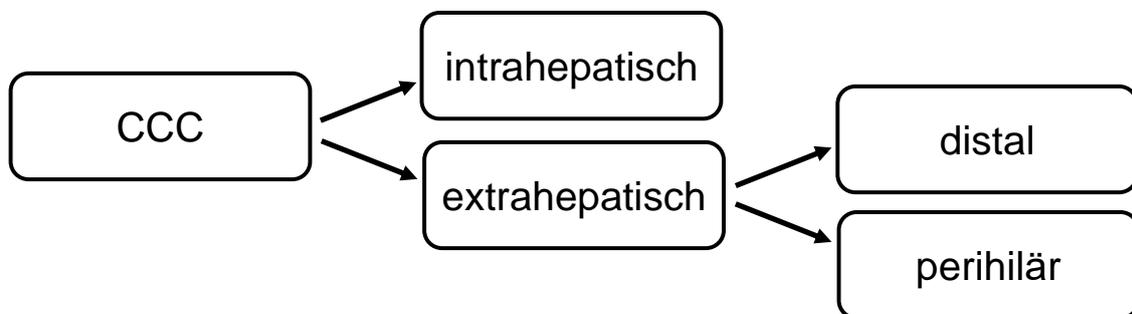


Abb. 2: **Einteilung Cholangiozellulärer Karzinome (CCC) nach ihrer anatomischen Lokalisation.**

CCC werden nach ihrem anatomischen Bezug zur Leber in intra- und extrahepatische CCC gegliedert. Extrahepatische CCC werden wiederum in distale (Richtung Duodenum liegende) und perihiläre (am Leberhilus) Karzinome eingeteilt.

1.4 Einteilung von ICCC anhand der pathologischen Klassifikation

ICCC entstehen in den kleinsten Gallengängen der Leber, dabei werden drei makroskopische Wachstumsmuster unterschieden. Am häufigsten werden knotig im Leberparenchym wachsende Tumore („mass-forming type“) beschrieben. Periduktal infiltrierende Tumore wachsen entlang der Gallenwege und führen häufig zu einer Dilatation der Gallenwege. Intraduktal infiltrierende Formen wachsen in das Lumen der Gallenwege hinein und können somit zu einem Verschluss dieser führen[10]. Diese Wachstumsform wird häufiger bei ECCC beobachtet [11]. In 90% der Tumore handelt es sich um Adenokarzinome [2]. Seltener treten andere histologische Formen wie Siegelringzell-Karzinome, adenosquamöse oder kleinzellige Karzinome auf [12].

1.5 Anatomie der Leber und Ausmaß von Resektionsverfahren

Die Leber ist ein intraperitoneal lokalisiertes Bauchorgan, das entsprechend der Anatomie durch das Ligamentum falciforme in einen rechten und einen linken Leberlappen gegliedert wird [13]. Entscheidender für das operative Vorgehen ist allerdings die funktionelle Gliederung der Leber in 8 Segmente nach Claude Couinaud [14]. Diese Einteilung richtet sich nach den versorgenden Strukturen der Leber: Vena porta, Arteria hepatica propria, Gallengänge sowie Venae hepaticae. Die sagittale Gliederung erfolgt durch die Venae hepaticae, während sich die transversale Einteilung der Segmente nach den Ästen der Vena portae und den sie begleitenden Ästen der Arteria hepatica propria und der Gallengänge richtet [15]. Der linke Leberlappen wird durch das Ligamentum falciforme in einen lateralen und einen medialen Sektor gegliedert. Der laterale Sektor besteht aus den Segmenten II und III, der mediale Sektor aus den Segmenten IVa und IVb. Der rechte Leberlappen besteht ebenfalls aus 2 Sektoren, einem anterioren (Segmente V und VIII) und einem posterioren Sektor (Segmente VI und VII). Der Lobus caudatus (Segment I) ist ein autonomes Lebersegment, der sowohl von den rechtsseitigen als auch von den linksseitigen Strukturen versorgt wird [13].

Die Terminologie der Leberresektion richtet sich nach der funktionellen Segmentgliederung. Mit „Hemihepatektomie rechts“ wird eine Resektion der Segmente V-VIII beschrieben, während bei einer „Hemihepatektomie links“ die Segmente II-IV reseziert werden. Bei „erweiterten Resektionen“ werden zusätzliche Segmente oder Sektoren reseziert; werden dabei drei vollständige Sektoren reseziert, spricht man von einer Trisektorektomie (s. Abb. 3) [13].

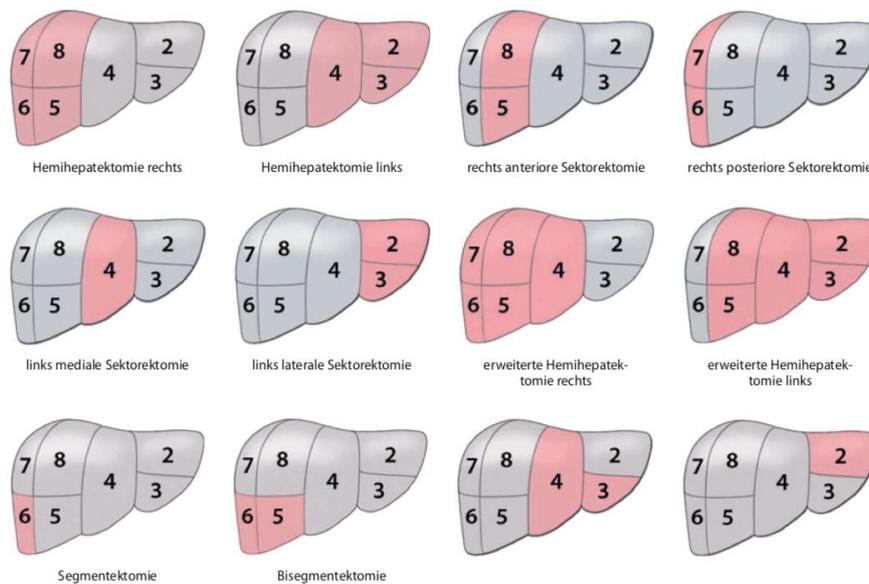


Abb. 3: **Terminologie der Leberresektionsverfahren nach funktioneller Gliederung der Leber.**

Dargestellt ist die funktionelle Gliederung der Leber in 8 Segmente und die daraus resultierenden Resektionsgrenzen der entsprechenden Operationsverfahren. Zu resezierende Segmente sind farblich gekennzeichnet.

Mit freundlicher Genehmigung von Springer Copyright Clearance Center aus [16].

Die Resektionsverfahren können entsprechend ihres Resektionsausmaßes eingeteilt werden. Dabei werden Resektionen von drei oder mehr Lebersegmenten als „Major OP-Verfahren“ bzw. „Major-Resektionen“ und die Resektion von weniger als 3 Segmenten als „Minor OP-Verfahren“ bzw. „Minor-Resektionen“ bezeichnet [17, 18].

1.6 Pathogenese von CCC

Der Entstehungsmechanismus von CCC ist bis heute noch nicht vollständig geklärt. Nur wenige der Patienten weisen die bekannten generellen Risikofaktoren auf (s. Tab. 1) [2]. Zu diesen zählen u.a.: Alter über 65 Jahren, männliches Geschlecht, Rauchen, Übergewicht und Diabetes mellitus [2, 3]. Den Hauptrisikofaktor in westlichen Ländern stellt jedoch die Primär Sklerosierende Cholangitis (PSC) dar. Das Lebenszeitrisiko bei einer bekannten PSC ein CCC zu entwickeln beträgt etwa 7-10%, wobei Patienten mit PSC bereits in jüngerem Alter (5. Lebensdekade) an einem CCC erkranken [2, 11, 19, 20].

Parasitäre Infektionen erhöhen ebenfalls das Risiko für die Entstehung eines CCC. Dies spielt vor allem in Südostasien eine entscheidende Rolle, da dort besonders viele Menschen von Leberparasiten wie *Opisthorchis viverrini* und *Clonorchis sinensis* befallen sind [4]. Des Weiteren stellen angeborene Erkrankungen des Gallengangssystems (z.B. Caroli Syndrom oder Choledochuszysten) und toxische Agenzien wie das inzwischen nicht mehr verwendete radiologische Kontrastmittel Thorotrast oder Dioxine ein erhöhtes Risiko dar. Infektiöse Hepatitiden und eine Leberzirrhose stellen hingegen spezifischere Risikofaktoren dar. Das Risiko für Patienten mit Leberzirrhose, ein CCC zu entwickeln, ist 10-fach höher ist als für die Normalbevölkerung [2].

Tab. 1: Bekannte Risikofaktoren für die Entstehung Cholangiozellulärer Karzinome in Anlehnung an [2, 3, 11, 21]

Generelle Risikofaktoren
Alter über 65 Jahren
Männliches Geschlecht
Rauchen
Adipositas
Diabetes mellitus
Chronisch entzündliche Erkrankungen
Primär Sklerosierende Cholangitis
Hepatitis B
Hepatitis C
Leberzirrhose
Parasitäre Infektionen
Opisthorchis viverrini
Clonorchis sinensis
Kongenitale Erkrankungen
Caroli Syndrom
Choledochuszysten
Chemische Substanzen
Thorotrast
Dioxine

1.7 Diagnostik von CCC

Die Diagnosestellung von CCC setzt sich aus verschiedenen Komponenten zusammen. Hinweisend sind dabei der Zusammenhang aus klinischer Präsentation des Patienten, Laborwerten, radiologischer Bildgebung und pathologischen Befunden. Da Lebermetastasen anderer Tumore die häufigste Karzinomentität der Leber darstellen, sind eine Ösophagogastroduodenoskopie und Koloskopie weitere diagnostische Verfahren, die im Rahmen einer Tumorsuche durchgeführt werden [22].

1.7.1 Klinische Manifestation

Bei ECCC kommt es häufig bereits im frühen Tumorstadium zur Verlegung der Gallenwege und einer daraus resultierenden Cholestase mit Ikterus, dunklem Urin und entfärbtem Stuhlgang [23]. ICCC verlaufen lange Zeit klinisch unauffällig, bis sie in bereits fortgeschrittenen Stadien zu unspezifischen Symptomen wie abdominellem Schmerz, Ikterus, Gewichtsverlust, Fieber und Unwohlsein führen können [22, 24].

1.7.2 Laborchemische Untersuchung und Tumormarker

Bei laborchemischen Untersuchungen fallen häufig erhöhte Leberenzyme wie alkalische Phosphatase (AP) und Gamma-Glutamyltransferase (GGT) auf. Das Serum-Bilirubin ist ebenfalls häufig erhöht. Das Vorliegen erhöhter Laborparameter ist nicht diagnosesichernd, sondern spricht eher für eine Obstruktion oder einen Gewebeschaden. Als bekannte Tumormarker im Blutserum gelten Carbohydrate-Antigen 19-9 (CA 19-9) und das Carcinoembryonale Antigen (CEA). Allerdings ist eine Erhöhung nicht spezifisch für das CCC, eine solche kann auch bei Pankreaskarzinomen, gastrointestinalen Tumoren, Primär Biliärer Zirrhose (PBC) und bei Rauchern auftreten. Ein alleiniger Tumormarkeranstieg ist somit nicht diagnosesichernd [2, 25].

1.7.3 Bildgebung

Bildgebende Verfahren sind essentiell für die Diagnosestellung und Therapieplanung von CCC. Eine präoperative Biopsie ist häufig zusätzlich notwendig, insbesondere dann, wenn in den bildgebenden Verfahren keine eindeutige Aussage über die Tumorentität getroffen werden kann [26].

1.7.3.1 Sonographie

Die Abdomen-Sonographie ist eine einfache Untersuchung zur Beurteilung einer Cholestase sowie des Leberparenchyms und wird in der Regel frühzeitig durchgeführt. Hierbei stellen sich ICCC zumeist als echoarme Region dar [2, 22].

1.7.3.2 Computertomographie (CT)

Typisches computertomographisches Merkmal für CCC ist eine durchgehende Kontrastmittelanreicherung sowohl in der arteriellen als auch in der venösen Phase. Dies unterscheidet sie von HCC, bei denen es zu einer vermehrten Kontrastmittelanreicherung in der arteriellen Phase und einer Kontrastmittelauswaschung in der venösen Phase kommt [26].

1.7.3.3 Magnetresonanztomographie (MRT)

In der T1-Wichtung stellt sich ein ICCC als hypointense Raumforderung dar, wohingegen es sich in der T2-Wichtung hyperintens demarkiert. Die Kombination aus MRT und Cholangiopankreatikographie wird als Magnetresonanztomographie (MRCP) bezeichnet und kann hilfreich zur Darstellung des Gallengangs- und Gefäßsystems sowie zur Einschätzung des Tumorausmaßes sein [22].

1.7.3.4 Positronen-Emissions-Tomographie (PET)

Durch die Verabreichung von radioaktiv markierter Fluordesoxyglukose (FDG) können CCC in einer PET-Untersuchung detektiert werden. Die Sensitivität des PET-Scans für die Detektion eines CCC $\geq 1\text{cm}$ liegt bei 85%, wobei die Sensitivität für bereits infiltrierende CCC bei nur 18% liegt [2].

1.8 Staging von ICCC

Das Tumorstaging dient der Beurteilung der Tumorinvasivität und hilft bei der anschließenden Therapieplanung. Tumore werden entsprechend der TNM-Klassifikation (Tumor, Nodus, Metastase) eingeteilt. Diese Klassifikation berücksichtigt die Tumorausdehnung (T), den Befall von Lymphknoten (N) und die Metastasierung des Tumors (M). Sie wird regelmäßig nach dem neusten Stand der Wissenschaft durch das American Joint Committee on Cancer bzw. International Union Against Cancer (AJCC/ UICCA) aktualisiert. Lange Zeit gab es unter der Kategorie „Primäre Lebertumore“ ein gemeinsames Staging-System für ICCC und HCC. Erst mit der 7. Auflage (2010) des AJCC/UICCA wurde ein eigenes Staging-System für ICCC eingeführt und dieses bereits weiter entwickelt (8. Auflage, 2017) (s. Tab. 2 und Tab. 3) [22, 27].

Tab. 2: TNM-Klassifikation von ICC nach UICC/AJCC 8. Auflage 2017 [28].

TNM	Beschreibung
TX	Tumorgöße nicht sicher beurteilbar
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ
T1a	Solitärer Tumor bis 5 cm ohne Gefäßinfiltration
T1b	Solitärer Tumor größer 5 cm ohne Gefäßinfiltration
T2	Solitärer Tumor mit intrahepatischer Gefäßinfiltration oder multiple Tumore mit oder ohne Gefäßinfiltration
T3	Tumor perforiert das viszerale Peritoneum
T4	Tumor infiltriert lokal extrahepatische Strukturen
NX	Regionale Lymphknotenmetastase nicht beurteilbar
N0	Keine regionale Lymphknotenmetastase
N1	Regionale Lymphknotenmetastase
M0	Keine Fernmetastase
M1	Fernmetastase

Tab. 3: Stadieneinteilung von ICC nach UICC/AJCC 8. Auflage 2017 [28]

Stadium	Tumor	Nodus	Metastase
I	T1	N0	M0
IA	T1a	N0	M0
IB	T1b	N0	M0
II	T2	N0	M0
IIIA	T3	N0	M0
IIIB	T4	N0	M0
	Jedes T	N1	M0
IV	Jedes T	Jedes N	M1

1.9 Therapieoptionen von ICC

Therapiemöglichkeiten bestehen grundsätzlich aus konservativen und operativen Maßnahmen. Da eine vollständige Tumorresektion nach aktuellem Kenntnisstand die einzige kurative Therapieoption darstellt, sollte diese bei ausreichendem residualem Lebergewebe und vertretbarer Parenchymfunktion angestrebt werden.

1.9.1 Präoperative Therapie

Um nach einer Leberresektion ein ausreichendes Leberrestvolumen zu bewahren können verschiedene präoperative Verfahren angewendet werden. Zu diesen Möglichkeiten zählt zum einen die präoperative Pfortaderembolisation. Hierbei wird durch einen Verschluss des Pfortaderastes des zu resezierenden Leberlappens eine kompensatorische Hypertrophieinduktion der Gegenseite (zukünftige Restleber) bewirkt. Dadurch kann eine Vergrößerung des Leberrestvolumens um 12-20% erreicht werden und das Risiko eines postoperativen Leberversagens bei großen Leberresektionen (sog. Major-Resektionen) verringert werden [2]. Weitere Möglichkeiten zur Erhaltung eines ausreichenden Leberrestvolumens bestehen in einer zweizeitigen Leberresektion in Kombination mit oder ohne Durchführung einer systemischen Therapie im Intervall. Alternativ kann zur Ermöglichung einer Leberresektion eine neoadjuvante Therapie durchgeführt werden, die zur Reduktion des Tumolvolumens im Verhältnis zum Lebervolumen führt [2, 29]. Um die Resektabilität des Leberparenchyms zu ermitteln, wird das Verhältnis von Leberrestvolumen zum Körpergewicht des Patienten bestimmt. Dieses sollte $>0,5$ % des Körpergewichtes sein, muss jedoch bei vorerkrankter Leber (z.B. Leberzirrhose bei PSC) deutlich höher angesetzt werden [30].

1.9.2 Operative Therapie

Eine Leberresektion erzielt bei CCC die besten Langzeit-Überlebens-Raten und zeigt ein geringeres Risiko für Tumorrezidive gegenüber lokal ablativen Verfahren (s. 1.9.4). Deshalb sollte eine vollständige Tumorresektion mit histologisch untersuchtem tumorfreiem Resektionsrand (R0) und das Erhalten eines adäquaten Leberrestvolumens angestrebt werden. Allerdings ist eine Leberresektion nur dann in Betracht zu ziehen, wenn der Allgemeinzustand des Patienten eine Operation zulässt, der Tumor noch keine Fernmetastasen gebildet hat und dieser so lokalisiert ist, dass eine Resektion technisch überhaupt möglich ist [2, 3, 31]. Das Resektionsausmaß richtet sich nach der funktionellen Gliederung der Leber in 8 Segmente (s. Abb. 3).

1.9.3 Adjuvante Therapie

Die Rolle adjuvanter Therapieverfahren bei Patienten mit CCC ist noch nicht vollständig geklärt. Untersuchungen hierzu sind schwierig und selten, da aufgrund der geringen Fallzahlen häufig Karzinome des gesamten Gallenwegssystems (inklusive Gallenblasenkarzinomen) untersucht werden [32]. Metaanalysen zeigten den größten Nutzen einer adjuvanten Therapie bei Patienten mit positivem Resektionrand oder Lymphknotenbefall [21]. Neben einer systemischen Chemotherapie als bevorzugte adjuvante Therapie werden auch gezielte Bestrahlungen angewendet; aktuell gibt es kein standardisiertes Therapieprotokoll für die Anwendung adjuvanter Chemotherapie oder gezielter Bestrahlungen bei Patienten mit CCC [3]. In einigen retrospektiven Studien konnte kein Überlebensvorteil von Patienten mit adjuvanter Chemotherapie gegenüber Patienten mit alleiniger Leberresektion beobachtet werden [33, 34], in anderen wiederum schon [32]. Mittlerweile empfiehlt die American Society of Clinical Oncology (ASCO) basierend auf klinischen Studien eine sechsmonatige adjuvante Chemotherapie mittels Capecitabin [35, 36]. Einige weitere randomisierte prospektive Studien zur Untersuchung des Einflusses adjuvanter Chemotherapeutika auf das Überleben laufen zum Zeitpunkt der Niederschrift dieser Arbeit noch [32, 37, 38].

1.9.4 Palliative Therapie

Aufgrund des häufig fortgeschrittenen Stadiums bei Diagnosestellung und den Komorbiditäten der Patienten, die eine Operation nicht ermöglichen, erhält die Hälfte der Patienten mit ICCC eine rein palliative Therapie [2]. Ziel einer solchen Therapie ist die Reduktion von krankheitsbedingten Symptomen und die Verbesserung der Lebensqualität [39]. Bei Patienten mit bereits metastasiertem CCC stellt eine systemische Chemotherapie basierend auf 5-Fluoruracil oder Gemcitabin in Kombination mit einer platinhaltigen Verbindung (Cisplatin oder Oxaliplatin) eine mögliche Option dar [21, 26].

Neben systemischen Chemotherapeutika kommen auch lokal-ablative Verfahren wie die Radiofrequenzablation oder die Mikrowellenablation zum Einsatz, insbesondere bei perkutan gut zugänglichen kleinen Tumoren.

1.10 Ziel der Arbeit

Ziel dieser Arbeit war eine retrospektive Datenanalyse von Patienten mit ICCG, die zwischen 2003 und 2015 am Universitätsklinikum Würzburg in kurativer Absicht leberreseziert wurden. Neben einer Beschreibung der erhobenen Daten sollte der Einfluss der angewandten Operationsverfahren und der daraus resultierende perioperative Verlauf der Patienten untersucht werden. Außerdem sollten mögliche Einflussfaktoren auf das mittel- und langfristige (3 Jahre und 5 Jahre) Überleben der Patienten sowie auf das Auftreten von Tumorrezidiven und deren Lokalisation untersucht werden.

Es existieren aktuell wenige Untersuchungen, inwieweit ausgedehnte Resektionen bei großen Tumoren einen Überlebensvorteil darstellen oder möglicherweise ein höheres Rezidivrisiko nach sich ziehen. Dies soll mit Hilfe dieser Arbeit am eigenen Patientenkollektiv untersucht werden, um Hinweise für ein sinnvolles Nachsorgekonzept zu ermitteln.

2 Material und Methoden

2.1 Das Patientenkollektiv

In das Patientenkollektiv dieser Arbeit wurden alle Patienten eingeschlossen, die im Zeitraum zwischen 2003 und 2015 aufgrund eines intrahepatischen cholangiozellulären Karzinoms am Universitätsklinikum Würzburg in kurativer Absicht operiert wurden.

Nicht in das Patientenkollektiv aufgenommen wurden Patienten, die folgende Ausschlusskriterien aufwiesen:

- Perihiläres Cholangiozelluläres Karzinom,
- Distales Cholangiozelluläres Karzinom,
- Gallenblasenkarzinom,
- Kombination aus Gallenblasen- und Cholangiozellulärem Karzinom,
- Kombination aus Hepatozellulärem und Cholangiozellulärem Karzinom,
- Patienten, die eine explorative Laparotomie ohne anschließende Leberresektion erhalten haben,
- Patienten, die sich in einem fortgeschrittenen Tumorstadium mit Fernmetastasierung befanden.

Mit Hilfe einer Suchanfrage im Softwaresystem SAP konnten alle Patienten ermittelt werden, die nach ICD 10 Kodierung mit der Diagnose „intrahepatisches Gallengangskarzinom“ (C 22.1) am Universitätsklinikum Würzburg zwischen 2003 und 2015 geführt wurden. Nach Berücksichtigung der oben aufgeführten Ein- und Ausschlusskriterien ergab sich ein Kollektiv bestehend aus 42 Patienten. Anschließend wurden die Patientendaten der digitalen Patientenakte entnommen (berücksichtigt wurden unter anderem Anästhesieprotokolle, Operationsberichte, pathologische Befunde, Arztbriefe, Laborbefunde, Tumorboardbeschlüsse und radiologische Befunde). Zur Vervollständigung fehlender Todesdaten wurden Daten des Deutschen Tumorregisters verwendet. Diese Daten konnten der Dokumentationssoftware für Tumore „Onkostar“ entnommen werden. Die vorhandenen Daten wurden anonymisiert.

Die Patienten wurden zur Tumornachsorge an die spezielle Lebersprechstunde des Universitätsklinikums Würzburg angebunden. Der Beobachtungszeitraum für das Gesamtüberleben dieser Patienten erstreckte sich vom Operationsdatum bis zum Todesdatum bzw. bis zum Ende der dokumentierten Nachsorge (Follow up). In Fällen, bei denen das Follow up zum Zeitpunkt des Schreibens dieser Arbeit noch lief, wurde der 15. Januar 2018 als Stichtag gewählt und die Beobachtung für diese Arbeit abgeschlossen. 3 Patienten sind während des Krankenhausaufenthaltes und ein weiterer sechs Wochen nach der Leberresektion verstorben. Diese 4 Patienten wurden als perioperativ verstorben (innerhalb der ersten 90 Tage postoperativ [40]) beschrieben und für die Untersuchung auf Tumorzrezidive im Krankheitsverlauf ausgeschlossen, da sie vermutlich nicht tumorbedingt verstorben sind und sich in der Kürze der postoperativen Zeit vermutlich kein Rezidiv entwickeln konnte. Diese Patienten waren alle in der siebten Lebensdekade, zeigten eine höhergradige ASA-Klassifikation (American Society of Anesthesiologists) (ASA 3) sowie zahlreiche Komorbiditäten und wiesen somit bereits präoperativ ein erhöhtes Risikoprofil auf.

Bei Patienten, deren Operation weniger als 3 Jahre (2 Patienten) bzw. 5 Jahre (4 Patienten) zurück lag konnte kein 3 Jahres bzw. 5 Jahres Follow up erhoben werden (s. Abb. 4).

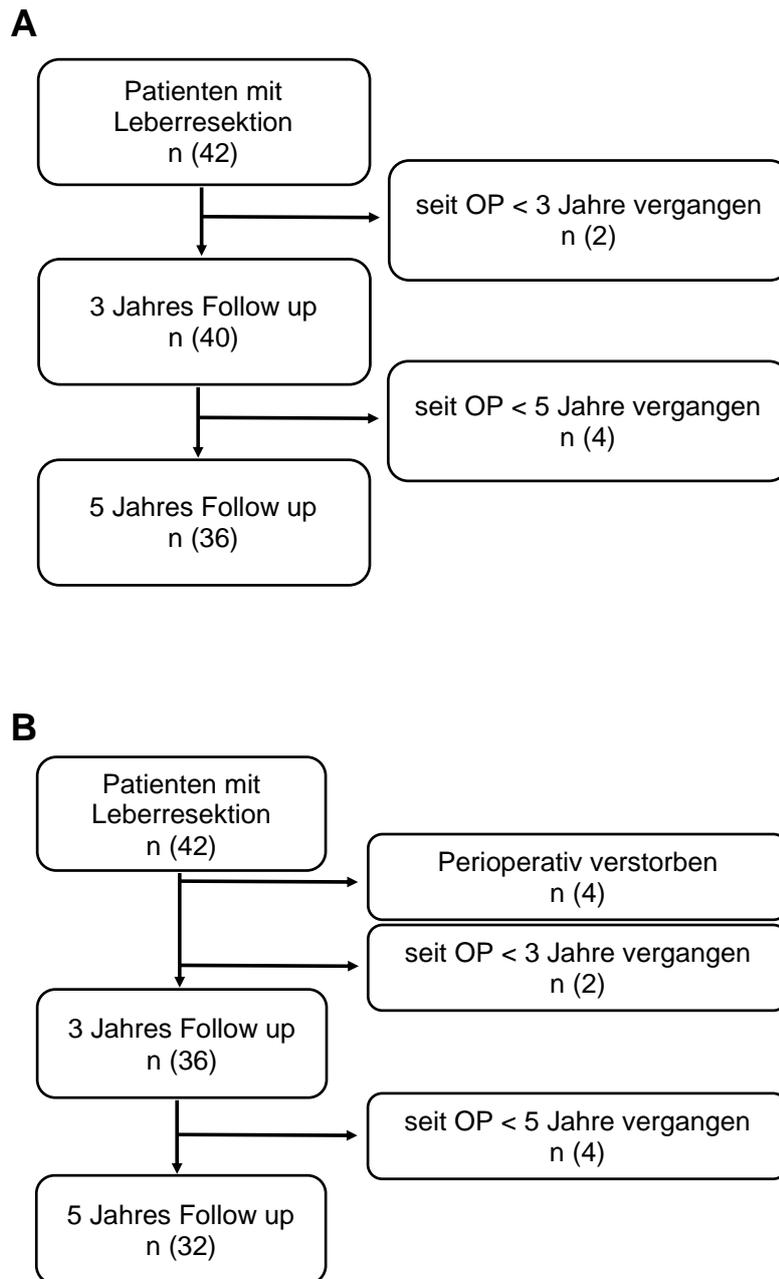


Abb. 4: **Kollektivzusammensetzung von Patienten mit intrahepatischem cholangiozellulärem Karzinom nach operativer Resektion für das 3 Jahres und 5 Jahres Follow up.**

A: Zusammensetzung des gesamten Patientenkollektives. **B:** Zusammensetzung des Patientenkollektives unter Berücksichtigung der Patienten, die perioperativ (innerhalb der ersten 90 Tage postoperativ) verstarben. (n= Anzahl der Fälle).

2.2 Erhobene Patientendaten

2.2.1 Demographische Daten

Die 42 Patienten wurden im Rahmen dieser Arbeit bezüglich demographischer und klinisch-pathologischer Eigenschaften untersucht. Neben Parametern wie Geschlecht und Alter am Operationstag wurden der Body-Mass-Index (BMI, berechnet aus Körpergewicht in kg geteilt durch die quadrierte Körpergröße in m) zur Erhebung der Adipositasrate erfasst.

2.2.2 Vorerkrankungen

Als relevante Vorerkrankung wurden Diabetes mellitus Typ II, arterielle Hypertonie, kardiale Vorerkrankungen wie Zustand nach akutem Koronarsyndrom, pulmonale Vorerkrankungen wie die Chronisch Obstruktive Lungenerkrankung (COPD), Adipositas ($\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$) und andere bereits bekannte Krebserkrankungen in der Vorgeschichte berücksichtigt.

2.2.3 Erkrankungen der Leber und der Gallenwege

Das Vorhandensein von Erkrankungen der Leber und Gallenwege wie eine infektiöse Hepatitis und eine Primär sklerosierende Cholangitis wurden erfasst. Das Vorliegen einer Leberzellverfettung (Steatose) oder einer Leberzirrhose wurde mit Hilfe des pathologischen Berichtes des untersuchten Leberpräparates ermittelt.

2.2.4 Präoperative Bildgebung

Präoperativ haben alle Patienten eine bildgebende diagnostische Untersuchung erhalten um die Tumorausdehnung, das Vorliegen extrahepatischer Metastasen und die Operabilität des Tumors beurteilen zu können. Alle Patienten haben dabei eine Computertomographie (CT) und/oder eine Magnetresonanztomographie (MRT) erhalten. Zusätzlich durchgeführte Untersuchungen werden im Weiteren als „komplettierende Untersuchungen“ bezeichnet. Zu diesen „komplettierenden Untersuchungen“ zählten eine Abdomen-Sonographie, eine Ösophagogastroduodenoskopie, eine Koloskopie, eine Positronen-Emissionstomographie (PET) und eine Endoskopische Retrograde Cholangiopankreatikographie (ERCP). Diese Untersuchungen wurden durchgeführt, um einen extrahepatischen Tumorprimarius auszuschließen. Die Tumorgöße in der präoperativen Bildgebung wurde dem radiologischen Befund entnommen, wobei der größte Tumordurchmesser berücksichtigt wurde.

2.2.5 Diagnose, unklare Raumforderung und präoperative Biopsie

Während der Operation reseziertes Gewebe wurde zur Aufbereitung und histologischen Untersuchung in das Pathologische Institut der Universität Würzburg gesendet. Dort wurde anhand dieses Gewebes die endgültige Diagnose eines intrahepatischen cholangiozellulären Karzinoms gestellt. Als Zeitpunkt für das Vorliegen einer unklaren Leberraumforderung wurde das Datum der Bildgebung verwendet, bei der die Raumforderung erstmals aufgefallen war. Sofern als Zeitpunkt für eine bildgebende Diagnostik lediglich eine Monatsangabe vorlag, wurde der 15. des entsprechenden Monats als Kalkulationsgrundlage für die weiteren Betrachtungen definiert. Fehlten die zeitlichen Angaben bezüglich einer bildgebenden Diagnostik gänzlich, wurde stattdessen das Datum 14 Tage vor der durchgeführten Leberbiopsie verwendet. Wurde eine unklare Leberraumforderung vor der Operation punktiert, pathologisch untersucht und als cholangiozelluläres Karzinom eingestuft, galt die Diagnose als präoperativ gesichert.

2.2.6 Operationsbezogene Faktoren

Präoperativ wurden alle Patienten durch einen Anästhesisten entsprechend der ASA-Klassifikation zur Abschätzung des perioperativen Mortalitätsrisikos eingestuft.

Tab. 4: Gradeinteilung des perioperativen Mortalitätsrisikos nach ASA-Klassifikation [41]

Grad	Definition
ASA I	Gesunder Patient
ASA II	Patient mit leichter Systemerkrankung
ASA III	Patient mit schwerer Systemerkrankung
ASA IV	Patient mit schwerer Systemerkrankung, welche eine ständige Lebensbedrohung darstellt
ASA V	Moribunder Patient, der ohne Operation voraussichtlich nicht überlebt
ASA VI	Hirntoter Patient, dessen Organe zur Organspende entnommen werden

Die angewendeten Operationsverfahren wurden in „Major OP-Verfahren“ und „Minor OP-Verfahren“ eingeteilt. Resektion von drei oder mehr Segmenten wurden als „Major OP-Verfahren“ definiert, wohingegen Resektionen von weniger Segmenten als „Minor OP-Verfahren“ bezeichnet wurden (s. Tab. 5).

Tab. 5: Einteilung der Operationsverfahren in „Major OP-Verfahren“ und „Minor OP-Verfahren“

Major OP-Verfahren	Minor OP-Verfahren
Trisektorektomie	1-Segmentresektion
Erweiterte Hemihepatektomie rechts/links	2-Segmentresektion
Hemihepatektomie rechts/links	Laterale Sektorektomie rechts
Andere Resektionen von ≥ 3 -Segmenten	Lobektomie links

Um Unterschiede in der Gruppe der „Major OP-Verfahren“ herauszuarbeiten, wurde eine weitere Unterteilung in „Major Groß“ und „Major Klein“ vorgenommen (s. Tab. 6).

Tab. 6: Unterteilung der „Major OP-Verfahren“ in „Major Groß“ und „Major Klein“

Major OP-Verfahren	
Major Groß	Major Klein
Trisektorektomie	Hemihepatektomie rechts/links
Erweiterte Hemihepatektomie rechts/links	Andere Resektionen von ≥ 3 -Segmenten

Durchgeführte Operationsverfahren, die nicht zum Routine-Vorgehen bei Leberresektionen zählen, wurden als „zusätzliche OP-Verfahren“ bezeichnet. Hierzu gehörten Gefäßresektionen und -plastiken, biliodigestive Anastomosen, Omentektomien, Zwerchfellresektionen, Zystostomien und Resektionen anderer Organe oder Teile davon (wie Splenektomie oder Nebennierenpolresektionen). Eine Cholezystektomie wurde standardmäßig durchgeführt, sofern dies nicht bereits im Vorfeld geschehen war.

Bei 1 Patienten wurde eine zweizeitige Leberresektion vorgenommen. Die Dauer der beiden Operationen wurde addiert und im Folgenden wie eine Operation gewertet.

Als Operationsdauer wurde die Zeitspanne zwischen Schnitt und Naht definiert. Während des Krankenhausaufenthaltes wurde der Transfusionsbedarf von Erythrozytenkonzentraten (EK) und Fresh Frozen Plasma (FFP) untersucht. Die Transfusion von Blutprodukten während der Operation und innerhalb der ersten 24 Stunden danach, wurden als „perioperative Transfusionen“ definiert. Später verabreichte Blutprodukte wurden als „postoperative Transfusionen“ definiert.

Postoperative Komplikationen wurden mit Hilfe der Klassifikation nach Clavien und Dindo eingeteilt. Bei Vorhandensein mehrerer Komplikationen, wurde die nach Clavien und Dindo höher eingestufte Komplikation gewertet (s. Tab. 7).

Tab. 7: Gradeinteilung postoperativer Komplikationen nach Clavien und Dindo [42]

Grad	Definition
Grad I	Jede Abweichung vom normalen postoperativen Verlauf ohne die Notwendigkeit einer pharmakologischen Therapie oder chirurgischer, endoskopischer oder radiologischer Intervention. Erlaubte Behandlungsmöglichkeiten sind: Medikamente wie Antiemetika, Antipyretika, Analgetika, Diuretika, Elektrolyte und Physiotherapie. Dieser Grad beinhaltet ebenfalls die Eröffnung von Wundinfektionen am Patientenbett.
Grad II	Erforderliche pharmakologische Therapie mit anderen Medikamenten als unter Grad I aufgeführt. Eingeschlossen sind Bluttransfusionen und parenterale Ernährung.
Grad III	Notwendigkeit chirurgischer, endoskopischer oder radiologischer Intervention
Grad III a	Intervention ohne Allgemeinanästhesie
Grad III b	Intervention unter Allgemeinanästhesie
Grad IV	Lebensbedrohliche Komplikation, die eine intensivmedizinische Therapie erfordert
Grad IV a	Versagen eines Organes (inklusive Dialyse)
Grad IV b	Multiorganversagen
Grad V	Tod des Patienten

2.2.7 Tumorpathologie

Die Tumoreigenschaften gemäß der TNM-Klassifikation wurden dem pathologischen Bericht entnommen. Die Einteilung des Tumors nach TNM-Klassifikation richtet sich nach der zur Zeit der Untersuchung aktuellen Auflage der TNM-Klassifikation. Es wurde die Tumorausdehnung (T), der Lymphknotenbefall (N), das Vorliegen von Metastasen (M), der Differenzierungsgrad (G), der Resektionsgrad (R), die Perineuralscheideninfiltration (Pn), die Lymphgefäßinfiltration (L) und die Infiltration des Gefäßsystems (V) berücksichtigt. In den Jahren 2003-2008 wurde die Infiltration von Perineuralscheide, Lymph- und Gefäßsystem nicht standardisiert im pathologischen Bericht beschrieben. Wurden Infiltrationen dieser Strukturen im Fließtext des pathologischen Berichtes beschrieben, so wurden diese entsprechend berücksichtigt und in die Tumoreinteilung nach der TNM-Klassifikation aufgenommen. Genaue Angaben zur Infiltration der Perineuralscheide fehlen bei 14 Patienten, zur Infiltration des Lymphgefäßsystems bei 11 Patienten und zur Infiltration des Gefäßsystems bei 10 Patienten. Des Weiteren wurde die Tumoranzahl untersucht. Fand sich in der pathologischen Untersuchung ein einziger Tumorherd, wurde dessen Tumorage als „unifokal“ beschrieben. Wurden hingegen mindestens zwei Tumorherde identifiziert, wird im Folgenden von einem „multifokal lokalisierten Tumor“ gesprochen. Bei den multifokal lokalisierten Tumoren wurde die Tumoranzahl erfasst. Zur Untersuchung der Tumorgöße wurde der größte Durchmesser des bei der pathologischen Untersuchung im Leberresektat gefundenen Tumors verwendet.

2.2.8 Krankenhausaufenthalt

Der Gesamtkrankenhausaufenthalt wurde definiert als die Zeitspanne zwischen Operationstag und Tag der Krankenhausentlassung. Für den Aufenthalt auf Intensivstation (ITS) und Überwachungsstation (IMC) wurden nur solche Aufenthalte, die mindestens 24 Stunden andauerten, berücksichtigt.

2.2.9 Therapie

Unter neoadjuvanter Therapie wurden Therapieoptionen zusammengefasst, die präoperativ durchgeführt wurden, um ein Downstaging oder die Operabilität des Tumors zu erzielen. Zu den neoadjuvanten Therapien des Patientenkollektives zählten Pfortaderchemoembolisationen (gegebenenfalls mit einer Re-embolisation) und systemische Chemotherapien. Eine adjuvante Therapie wurde nach einer Leberresektion durchgeführt und umfasste eine systemische Chemotherapie und in einem Fall die Kombination aus Chemotherapie und stereotaktischer Bestrahlung.

2.2.10 Tumorrezidiv

Die Patienten wurden nach einer Leberresektion regelmäßig zur Tumornachsorge einbestellt. Es wurde eine klinische Untersuchung, eine radiologische Bildgebung in Form von Sonographie, CT oder MRT und eine Laborkontrolle durchgeführt.

Rezidive wurden mittels bildgebender Verfahren und pathologischer Untersuchung bioptisch gesicherten Materials diagnostiziert. Als Datum für ein Rezidiv wurde das Datum der Biopsie oder das Datum der Bildgebung verwendet, ab der eine therapeutische Maßnahme eingeleitet wurde. Bis auf 4 Patienten wurden alle Patienten mit Rezidiv in einem interdisziplinären Tumorboard vorgestellt und eine individuelle Therapie geplant und empfohlen. Diese 4 Patienten erkrankten zwischen 2003 und 2005 an einem Rezidiv. Zu dieser Zeit war das interdisziplinäre Tumorboard noch nicht etabliert. Rezidive wurden nach ihrer Lokalisation in „rein intrahepatisch“, „intra- und extrahepatisch“ sowie „rein extrahepatisch“ eingeteilt. Rezidive mit intrahepatischer Beteiligung wurden genauer auf ihre Lokalisation in der Leber untersucht. Befand sich das Rezidiv am Resektionsrand wurde es als Lokalrezidiv definiert. Intrahepatische Rezidive, die sich an anderer Stelle als der ursprüngliche Primärtumor befanden wurden nicht als Lokalrezidiv angesehen (s. Abb. 5).

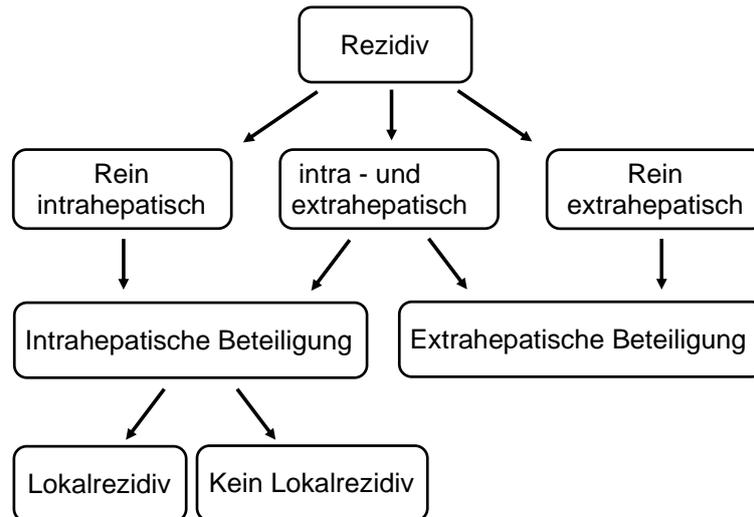


Abb. 5: **Lokalisation von Tumorrezidiven bei Patienten mit intrahepatischem cholangiozellulärem Karzinom nach Leberresektion.**

Dargestellt ist die Lokalisation aufgetretener Rezidive von Patienten mit intrahepatischem cholangiozellulärem Karzinom, die vor Auftreten eines Rezidivs in kurativer Absicht leberreseziert wurden. Die Lokalisation der Rezidive war rein intrahepatisch, rein extrahepatisch oder sowohl intra- als auch extrahepatisch. Daraus ergaben sich die Fälle mit intrahepatischer Beteiligung und extrahepatischer Beteiligung. Unter den Rezidiven mit intrahepatischer Beteiligung wurde die genaue Rezidivlokalisierung in der Leber untersucht. Trat das Rezidiv am Resektionsrand auf, wurde dies als Lokalrezidiv gewertet.

2.3 Statistische Auswertung

Eine statistische Beratung erfolgte durch das Epidemiologische Institut der Universität Würzburg. Die Datenanalyse wurde mittels IBM® SPSS® Statistics Version 24 durchgeführt.

Statistische Tests

Für die Darstellung von Häufigkeiten wurden deskriptive Verfahren angewendet. Um die Lage und Verteilung der Daten anzugeben wurden der Median mit Interquartilsabstand angegeben. Der Median reagiert robuster auf Ausreißer als der Mittelwert, weshalb er für dieses Patientenkollektiv bevorzugt wurde [43].

Aufgrund der kleinen Fallzahl und der dadurch bedingten kleinen Gruppengröße wurden Kreuztabellen angefertigt. Unterschiede wurden durch den Chi²-Test herausgearbeitet. Lag die erwartete Häufigkeit in einer Zelle bei kleiner 5 konnte der Chi²-Test nicht angewendet werden. Die Analyse erfolgte dann durch den Exakten Fisher-Test. Dieser kam ebenfalls zur Anwendung, wenn mehr als 2x2 Variablen verglichen wurden.

Um metrische unabhängige Variablen miteinander zu vergleichen wurden nicht-parametrische Tests zur Auswertung herangezogen. Zum Vergleich zweier Gruppen wurde der Mann-Whitney-U-Test verwendet.

Beim Vergleich metrischer Variablen die eine Verbundenheit aufwiesen, wurde der Wilcoxon-Test angewendet.

Für die Darstellung von Gesamtüberleben, rezidivfreiem Überleben und Rezidivfreiheit wurde die Kaplan-Meier-Methode verwendet. Das Gesamtüberleben wurde aus der Zeit zwischen Operation und Tod bzw. Beendigung des Follow ups; das rezidivfreie Überleben aus der Zeit zwischen Operation und Tod bzw. Beendigung des Follow ups bzw. Diagnose eines Rezidivs; die Rezidivfreiheit aus der Zeit zwischen Operation und Diagnose eines Rezidivs bzw. Beendigung des Follow ups berechnet. Zur Erstellung der Kaplan-Meier-Kurven wurden Ereignisse wie Eintreten des Todes oder Auftreten eines Rezidivs definiert. Als zensierte Fälle wurden solche bezeichnet, bei denen das definierte Ereignis bis zum Zeitpunkt der Zensur nicht eingetreten war, deren individueller Beobachtungszeitraum (Follow up) jedoch endete. Anschließend wurden die Kurven paarweise mittels Log-Rank-Test auf Unterschiede untersucht.

Das Signifikanzniveau dieser Arbeit wurde für einen p-Wert < 0,05 festgelegt. Lag der p-Wert < 0,05 wurde ein statistisch signifikanter Unterschied angenommen und dieser mit einem * markiert oder der p-Wert angegeben.

2.4 Literaturrecherche

Eine strukturierte Literaturrecherche erfolgte mit Hilfe der medizinischen Datenbank Pubmed und den Literaturverzeichnissen der gefundenen Artikel, welche nach Relevanz sortiert wurden.

Die Suchanfrage wurde mit Hilfe der Booleschen Operatoren AND, OR und NOT sowie mit Hilfe der Trunkierungsfunktion * gestaltet [43] (s. Tab. 8).

Tab. 8: Schlüsselwörter der strukturierten Literaturrecherche

Schlüsselwörter

cholangio*

cholangiocellular

carcinoma

intrahepatic

NOT (hilar OR perihilar)

outcome

resection

surgery

survival

3 Ergebnisse

3.1 Deskriptive Statistik des Gesamtkollektives

3.1.1 Alters- und Geschlechterverteilung

Das Gesamtkollektiv aus 42 Patienten bestand aus 18 weiblichen (42,86%) und 24 männlichen (57,14%) Patienten (s. Abb. 6).

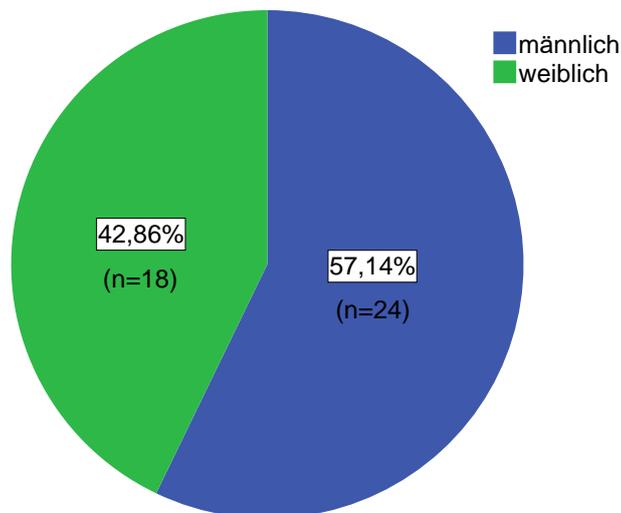


Abb. 6: **Geschlechterverteilung**
Dargestellt ist der prozentuale Anteil männlicher und weiblicher Patienten sowie die Anzahl (n) der Fälle im untersuchten Patientenkollektiv (n=42).

Die Patienten waren zum Zeitpunkt der Operation zwischen 42 und 86 Jahren alt. Der mediane Altersdurchschnitt bei Operation lag bei 66 Jahren. In der Gruppe der männlichen Patienten lag der mediane Altersdurchschnitt mit 68 Jahren etwas höher als in der Gruppe der weiblichen Patienten mit 61 Jahren. Dieser Altersunterschied war jedoch statistisch nicht signifikant (Mann-Whitney-U-Test).

Am Operationstag waren 39 Patienten (92,85%) zwischen 50 und 79 Jahren alt. Nur 1 Patient (2,38%) war jünger und 2 Patienten (4,76%) waren älter als die besagte Altersgruppe (s. Abb. 7).

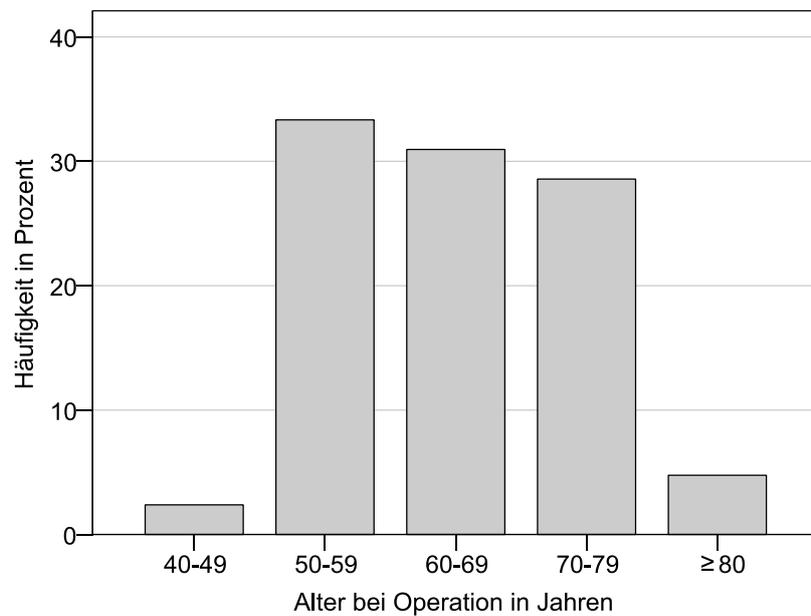


Abb. 7: **Altersverteilung zum Operationszeitpunkt.**
Die 42 untersuchten Fälle wurden entsprechend ihres Alters am Operationstag in fünf Gruppen eingeteilt. Darstellung der prozentualen Verteilung in den einzelnen Altersgruppen bezogen auf das Gesamtkollektiv.

3.1.2 Verteilung der Fälle zwischen 2003 und 2015

Die betrachteten Patienten wurden in den Jahren 2003 bis 2015 operiert. 27 Patienten (64,29%) wurden in den Jahren 2010 bis 2015 operiert. Die anderen 15 Patienten (35,71%) wurden in den Jahren 2003 bis 2009 operiert (s. Abb. 8).

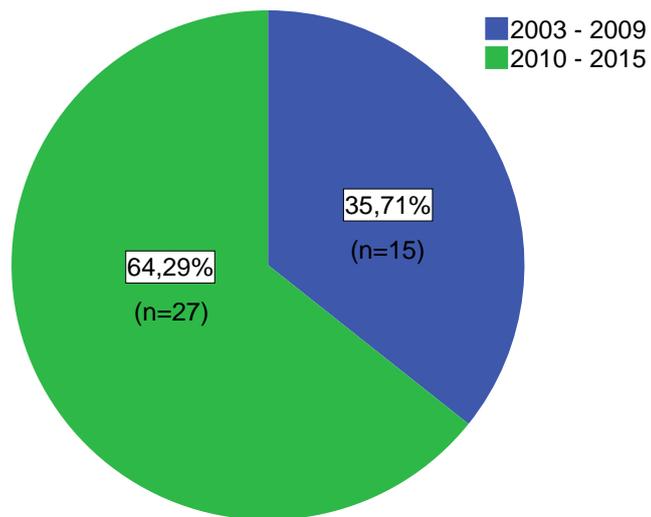


Abb. 8: **Verteilung der Fälle über die Operationsjahre**
Dargestellt ist der prozentuale Anteil sowie die Anzahl (n) der Fälle im untersuchten Patientenkollektiv (n=42), die zwischen 2010 und 2015 operiert wurden.

3.1.3 Vorerkrankungen sowie Erkrankungen der Leber und Gallenwege

Die bekannten Vorerkrankungen der eingeschlossenen Patienten wurden im Rahmen dieser Arbeit ausgewertet. Hierbei zeigte sich, dass bei 11 Patienten (26,20%) keine und bei 31 Patienten (73,80%) mindestens eine Vorerkrankung vorlag. 10 Patienten (32,26%) waren an einem Diabetes Typ II und 27 Patienten (87,10%) an einer arteriellen Hypertonie erkrankt. Unter den 15 Patienten (48,39%) mit kardialer Vorerkrankung waren 8 Patienten (53,33%) an Herzrhythmusstörungen erkrankt, 5 Patienten (33,33%) an einer Koronaren Herzkrankheit, 2 Patienten (13,33%) an einer Herzinsuffizienz und bei 4 Patienten (26,67%) war ein akutes Koronarsyndrom in der Vorgeschichte bekannt. 4 der vorerkrankten Patienten (12,90%) wiesen eine pulmonale Erkrankung auf. Darunter waren 3 Patienten (75%) an einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung und 1 Patient (25%) an Asthma bronchiale erkrankt. 6 Patienten (19,35%) zeigten einen übergewichtigen Habitus mit einem BMI von ≥ 30 kg/m². 9 Patienten (29,03%) waren vor Diagnose des CCC von einer anderen Krebserkrankung betroffen (s. Abb. 9). 1 Patient (11,11%) war an einem Nierenzellkarzinom erkrankt, 1 Patient (11,11%) an einem Harnblasenkarzinom, 1 Patient (11,11%) an einem Prostatakarzinom, 1 Patient (11,11%) an einem Basalzellkarzinom, 2 Patienten (22,22%) an einem Melanom, 2 Patienten (22,22%) an einem Mammakarzinom und 1 Patient (11,11%) an einem B-Zell Non-Hodgkin-Lymphom.

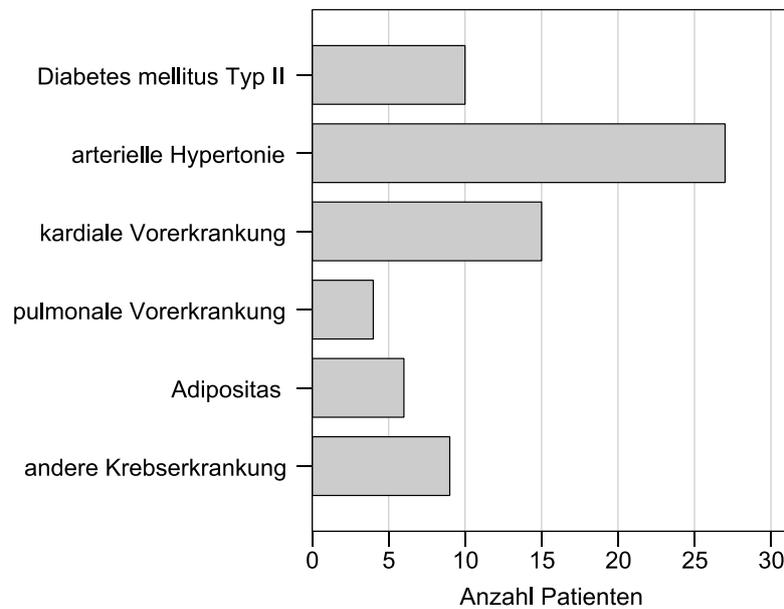


Abb. 9: **Vorerkrankungen im Patientenkollektiv**
Dargestellt ist die Anzahl der Patienten (n=42) gemäß der erhobenen Vorerkrankungen. Hierbei ist es möglich, dass Patienten an mehreren Vorerkrankungen litten (n=Anzahl der Fälle).

Bei der Untersuchung des Patientenkollektives auf Erkrankungen der Leber und Gallenwege zeigte sich, dass 5 Patienten (11,9%) an einer Form der viralen Hepatitis erkrankt waren. Darunter waren 3 Patienten an einer Hepatitis B erkrankt. Je 1 Patient war an der Kombination aus Hepatitis A und E bzw. Hepatitis B und C erkrankt. Obwohl keiner der Patienten dieses Kollektives an einer PSC erkrankt war (PSC gilt als bekannter Risikofaktor für die Entstehung eines CCC, s. 1.6.), wurde sie explizit berücksichtigt (s. Abb. 10). In der pathologischen Untersuchung zeigte sich bei 20 Patienten (47,62%) eine Steatose und bei 8 Patienten (19,05%) eine Leberzirrhose.

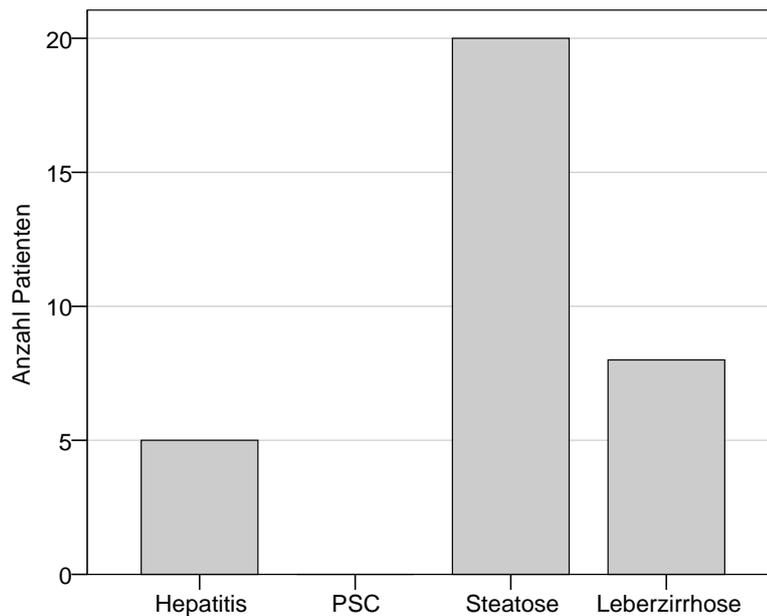


Abb. 10: **Erkrankungen der Leber und der Gallenwege im Patientenkollektiv.**
 Das Gesamtkollektiv (n=42) wurde auf das Vorliegen von Erkrankungen der Leber und Gallenwege untersucht. Hierbei ist es möglich, dass Patienten von mehreren Erkrankungen betroffen waren. (PSC= Primär Sklerosierende Cholangitis, n=Anzahl der Fälle)

3.1.4 Präoperative Bildgebung

In 40 Fällen (95,24%) wurde präoperativ eine CT-Untersuchung durchgeführt. Bei den verbliebenen 2 Patienten (4,76%) wurde stattdessen eine MRT Untersuchung veranlasst. Insgesamt haben 21 Patienten (50,00%) sowohl eine CT- als auch eine MRT-Untersuchung erhalten. Komplettierende Untersuchungen wurden bei 24 Patienten (57,12%) durchgeführt. Von diesen Patienten haben 23 (95,83%) eine präoperative Abdomensonographie, 17 Patienten (70,83%) eine Ösophagogastroduodenoskopie, 16 Patienten (66,67%) eine Koloskopie, 9 Patienten (37,5%) ein PET und 2 Patienten (8,33%) eine ERCP erhalten.

3.1.5 Unklare Raumforderung und präoperative Biopsie

Die mediane Zeit zwischen der initialen Feststellung einer unklaren Leber- raumforderung und Operation lag bei 7 Wochen (4-12 Wochen). Bei Patienten, die präoperativ eine Therapie erhalten haben, lag die mediane Zeit von Fest- stellung der unklaren Raumforderung bis zur Einleitung einer neoadjuvanten Therapie bei 6 Wochen (4-10,5 Wochen). Die mediane Zeit zwischen Fest- stellung einer Raumforderung und Versterben der Patienten lag bei 20,5 Monaten (11,75-48 Monate).

Bei 28 Patienten (66,67%) wurde eine präoperative Sicherung durch eine Probe- entnahme durchgeführt.

3.1.6 Operationsbezogene Faktoren

Bei allen Patienten wurden vor der Operation das perioperative Mortalitätsrisiko anhand der ASA-Klassifikation abgeschätzt (s. 2.2.6). 2 Patienten (4,76%) wurden als ASA I, 24 Patienten (57,14%) als ASA II, 14 Patienten (33,33%) als ASA III und 2 Patienten (4,76%) als ASA IV eingestuft (s. Abb. 11). Für die weitergehende Betrachtung des Einflusses der ASA-Klassifikation wurden die ASA-Gruppen I und II sowie III und IV zusammengefasst und diese beiden Gruppen miteinander verglichen.

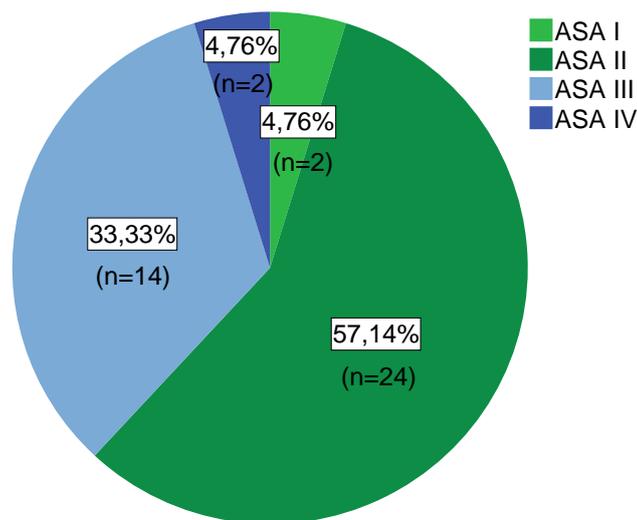


Abb. 11: **ASA-Klassifikation des Patientenkollektives.**
 Bei den Patienten wurde vor der Operation das perioperative Mortalitätsrisiko mittels der ASA-Klassifikation eingeschätzt. Entsprechend wurden die Patienten einer ASA-Gruppe zugeordnet. Die Anzahl der Fälle (n) und der prozentuale Anteil am Gesamtkollektiv in den vorkommenden ASA-Gruppen wurde dargestellt (n=42). (ASA= American Society of Anesthesiologists)

Bei der Betrachtung der angewendeten Operationsverfahren zeigte sich, dass bei 11 Patienten (26,19%) ein „Minor OP-Verfahren“ angewendet wurde. Darunter erhielten 6 Patienten (14,29%) eine 1-Segmentresektion und 5 Patienten (11,90%) eine 2-Segmentresektion. Insgesamt erhielten 31 Patienten (73,81%) ein „Major OP-Verfahren“. Bei 2 Patienten (4,80%) wurden drei oder mehr Segmente reseziert. Bei 10 Patienten (23,81%) wurde eine einfache Hemihepatektomie, bei 13 Patienten (30,95%) eine erweiterte Hemihepatektomie und bei 6 Patienten (14,29%) eine Trisektorektomie durchgeführt (s. Abb. 12). Es folgte eine weitere Unterteilung der „Major OP-Verfahren“ in „Major Klein“ mit 12 Patienten (38,71% der „Major OP-Verfahren“) und „Major Groß“ mit 19 Patienten (61,29% der „Major OP-Verfahren“).

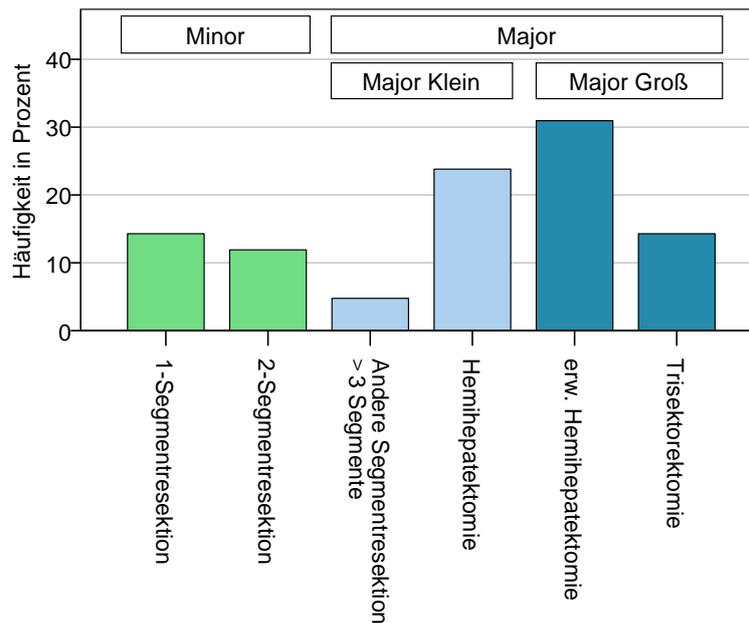


Abb. 12: **Einteilung der Operationsverfahren von Patienten mit intrahepatischem cholangiozellulärem Karzinom.**

Die angewendeten Operationsverfahren wurden mit ihrem prozentualen Anteil am Gesamtkollektiv dargestellt. 1-Segmentresektionen und 2-Segmentresektionen wurden im weiteren Verlauf zu „Minor OP-Verfahren“ zusammengefasst. Die anderen angewendeten Operationsverfahren wurden als „Major OP-Verfahren“ zusammengefasst und zur genaueren Untersuchung nochmals unterteilt in „Major Klein“ und „Major Groß“ (n=42). (erw.= erweiterte)

Bei 5 Patienten (11,9%) wurde intraoperativ ein Pringle-Manöver durchgeführt. Bei 1 Patienten (2,38%) wurde eine zweizeitige Leberresektion zur Hypertrophieinduktion des verbleibenden Leberanteils vorgenommen. Der Abstand zwischen den beiden Operationen betrug 7 Tage.

Bei 15 Patienten (35,71%) wurde ein „zusätzliches OP-Verfahren“ angewendet (s. Tab. 9).

Tab. 9: Auflistung der durchgeführten „zusätzlichen OP-Verfahren“ und deren prozentualer Anteil an allen 15 Patienten bei denen ein „zusätzliches OP-Verfahren“ durchgeführt wurde. Hierbei war es möglich, dass bei einem Patienten mehrere Verfahren angewendet worden sind.

Angewendetes Verfahren	Anzahl (n=15)	Prozent
Gefäßresektion und -plastik	10	66,67
biliodigestive Anastomose	6	40,00
Omentektomie	2	13,33
Zwerchfellresektion	2	13,33
Zystostomie	2	13,33
Resektion anderer Organe oder Anteile (Milz/Nebenniere)	2	13,33

3.1.6.1 Operationsdauer

Die mediane OP-Dauer betrug im gesamten Kollektiv 264 Minuten (208-383 Minuten). Die mediane OP-Dauer für „Major OP-Verfahren“ war mit 305 Minuten (238-451 Minuten) statistisch signifikant (Mann-Whitney-U-Test, $p < 0,05$) länger als für „Minor OP-Verfahren“ mit 197 Minuten (171-237 Minuten, s. Abb. 13 A). In der weiteren Aufteilung der „Major OP-Verfahren“ zeigte sich, dass die Operationen der Gruppe „Major Groß“ mit einer medianen Dauer von 373 Minuten (270-528 Minuten) signifikant länger dauerten als die der Gruppe „Major Klein“ mit 232 Minuten (186-306 Minuten, s. Abb. 13 B).

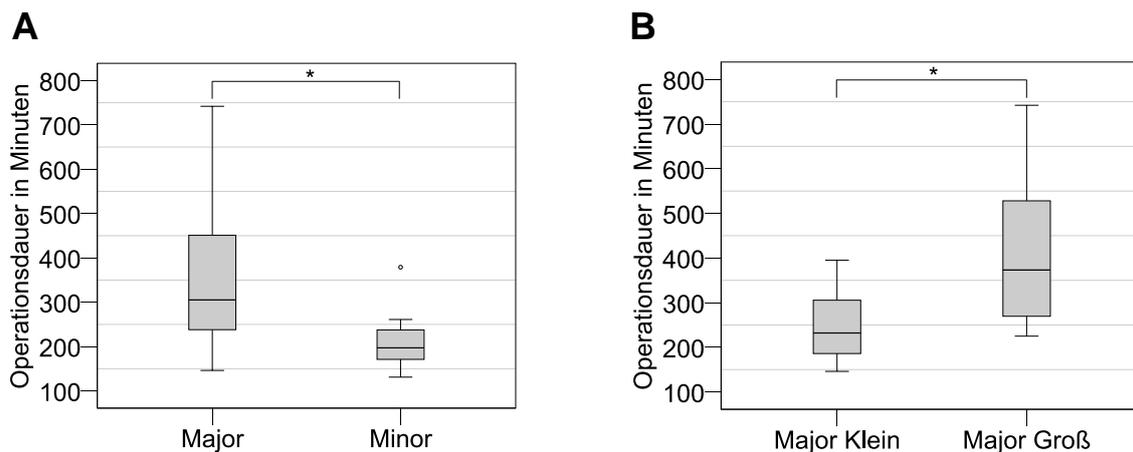


Abb. 13: **Operationsdauer von Patienten mit intrahepatischem cholangiozellulärem Karzinom nach operativer Resektion in Abhängigkeit vom durchgeführten Operationsverfahren.**

A: Dargestellt ist die Operationsdauer in Minuten von Patienten des Gesamtkollektives (n=42) in den beiden Gruppen „Major OP-Verfahren“ und „Minor OP-Verfahren“ als Boxplot. **B:** Dargestellt ist die Operationsdauer in Minuten von Patienten des Gesamtkollektives (n=42) in den beiden Gruppen „Major Klein“ und „Major Groß“ als Boxplot. Hierbei wird durch die Box der Interquartilsabstand (inklusive des Medians), durch die Antennen das Minimum und Maximum der ermittelten Operationszeit und durch ° Ausreißer repräsentiert. Statistische Auswertung mittels Mann-Whitney-U-Test (*p<0,05). (n= Anzahl der Fälle)

3.1.6.2 Peri- und postoperativer Transfusionsbedarf

Perioperativ haben 11 Patienten (26,19%) EKs erhalten, wohingegen 31 Patienten (73,81%) keine EKs transfundiert wurden. Wurden EKs perioperativ verabreicht, lag die mediane Gabe bei 2 Konserven (1-7 Konserven). Bei der Betrachtung der EK-Transfusionen während des gesamten Krankenhausaufenthaltes zeigte sich, dass 13 Patienten (30,95%) mit EKs transfundiert wurden, wohingegen 29 Patienten (69,05%) keine EKs erhalten haben. Die mediane EK-Gabe lag bei 2 Konserven (1-7 Konserven). 7 Patienten (16,67%) wurden perioperativ FFPs transfundiert. Im weiteren Krankenhausaufenthalt wurden bei keinem der Patienten weitere FFPs transfundiert. Die mediane FFP-Gabe lag in den 7 Fällen bei 8 Konserven (4-16 Konserven).

3.1.6.3 Komplikationen

Bei 25 Patienten (59,52%) konnte ein komplikationsloser postoperativer Verlauf beobachtet werden. Bei den restlichen 17 Patienten (40,48%) traten dagegen Komplikationen auf, die nach Clavien und Dindo klassifiziert wurden (s. 2.2.6 Tab. 7), wobei 1 Patient (2,38%) als Grad I, 5 Patienten (11,90%) als Grad II, 2 Patienten (4,76%) als Grad III a und 6 Patienten (14,29%) als Grad III b eingestuft wurden. 3 Patienten (7,14%) sind während des Krankenhausaufenthaltes an ihren postoperativen Komplikationen verstorben und wurden entsprechend als Grad V eingestuft (s. Abb. 14). Mit 94,10% (16 von 17 Fällen) traten signifikant (Exakter Fisher-Test, $p < 0,05$) häufiger Komplikationen nach einem „Major OP-Verfahren“ auf als nach einem „Minor OP-Verfahren“ (5,90%, 1 von 17 Fällen).

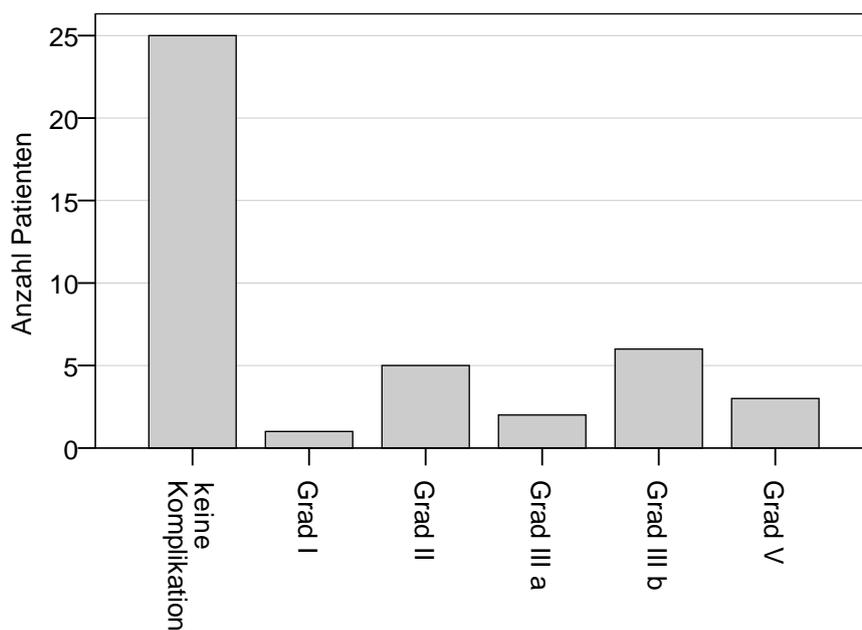


Abb. 14: **Einteilung der postoperativen Komplikationen nach Clavien und Dindo von Patienten mit intrahepatischem cholangiozellulärem Karzinom nach Leberresektion.**

Darstellung der absoluten Patientenzahlen ($n=42$) in den einzelnen Kategorien (keine postoperative Komplikation, Komplikationsgrad I-V). Eine detaillierte Beschreibung der Bedeutung der einzelnen Komplikationsgrade erfolgte in Kapitel 2.2.6., Tab. 7.

Zu den häufigsten Komplikationen zählten Störungen des Gallenwegsabflusses (47,06%), pulmonale Komplikationen (41,18%) sowie Fieber, Wundheilungsstörungen und Narbenhernien (je 23,53%) (s. Tab. 10).

Tab. 10: Auflistung der postoperativ aufgetretenen Komplikationen sowie deren absolute und relative Häufigkeit in Bezug zur Gesamtheit der Patienten mit postoperativen Komplikationen. Hierbei ist es möglich, dass Patienten mehrere Komplikationen entwickelt haben.

Komplikation	Anzahl (n=17)	Prozent
Gallenwegsabflussstörung	8	47,06
Pulmonale Komplikation	7	41,18
Fieber	4	23,53
Wundheilungsstörung	4	23,53
Narbenhernie	4	23,53
Sepsis	3	17,65
Thrombose	3	17,65
Dislozierte Drainage	3	17,65
Psychisch-neurologische Komplikation	3	17,65
Urologische Komplikation	2	11,76
Akutes Nierenversagen	1	5,88
Intraabdomineller Abszess	1	5,88
Kardiale Komplikation	1	5,88
Nachblutung	1	5,88

3.1.7 Tumorpathologie

Bei der Betrachtung der Tumorausdehnung (T) zeigte sich, dass 32 Patienten (76,2%) einen Tumor aufwiesen, der sich auf intrahepatische Strukturen beschränkte (T1 und T2). Bei 10 Patienten (23,8%) war der Tumor bereits auf das viszerale Peritoneum oder extrahepatische Strukturen ausgelehnt (T3) (s. Tab. 11).

In der pathologischen Untersuchung konnte bei 19 Patienten (45,24%) kein Lymphknotenbefall (N0) nachgewiesen werden. Bei ebenso vielen Patienten konnte keine Aussage getroffen werden, ob eine Lymphknoteninfiltration stattgefunden hat oder nicht (NX). Eine Lymphknoteninfiltration konnte dagegen bei 4 Patienten (9,52%) nachgewiesen werden (N1).

Bei keinem der Patienten wurde eine Fernmetastase festgestellt (M0). Dies war allerdings auch Voraussetzung für eine kurative Leberresektion und somit für die Aufnahme in das hier untersuchte Patientenkollektiv.

Bei 11 Patienten (26,19%) wurden keine Angaben zur Lymphgefäßinfiltration gemacht (L k.A.). Die betroffenen Patienten wurden zwischen den Jahren 2003 und 2008 operiert. Zu der damaligen Zeit waren Lymphgefäßinfiltration, Perineuralscheideninfiltration und Gefäßinfiltration noch kein fester Bestandteil der TNM Klassifikation. Bei 23 Patienten (54,76%) hat keine Infiltration in das Lymphgefäßsystem stattgefunden (L0). Bei 8 Patienten (19,05%) konnte allerdings eine Lymphgefäßinfiltration nachgewiesen werden (L1).

Bei der Betrachtung der Perineuralscheideninfiltration fehlten bei 14 Patienten (33,33%) Angaben (Pn k.A.). In 22 Fällen (52,38%) konnte keine Infiltration nachgewiesen werden (Pn0) und in den anderen 6 Fällen (14,29%) hat eine Perineuralscheideninfiltration stattgefunden (Pn1).

Angaben zur Gefäßinfiltration fehlten bei 10 Patienten (23,81% V k.A.). Bei 21 Patienten konnte keine Gefäßinfiltration im untersuchten Präparat nachgewiesen werden (V0). Bei 10 Patienten (23,81%) konnte mikroskopisch (V1) und bei 1 Patienten (2,38%) makroskopisch (V2) Tumorgewebe im Gefäßsystem nachgewiesen werden.

Das Tumorgewebe wurde mit gesundem Gewebe verglichen. Dabei zeigte sich in der Tumorbeschaffenheit bei 24 Fällen (57,14%) eine mäßige Differenzierung (G2) und in den anderen 18 Fällen (42,86%) eine schlechte Differenzierung (G3). Nicht differenziertes (G4) oder gut differenziertes (G1) Tumorgewebe wurde in dem untersuchten Patientenkollektiv nicht beobachtet.

Bei 39 Patienten (92,86%) konnte ein tumorfreier Resektionsrand (R0) erzielt werden. In 2 Fällen (4,76%) konnte mikroskopisch Tumorgewebe am Resektionsrand nachgewiesen werden (R1) und bei 1 Patienten war die Beurteilung des Resektionsrandes nicht möglich (RX).

Tab. 11: Auswertung der absoluten und relativen Häufigkeiten der verschiedenen Klassifikationskriterien. Die Einteilung wurde anhand des pathologischen Berichtes des untersuchten Leberresektates ermittelt. Berücksichtigt wurden dabei Tumorausdehnung (T), Lymphknotenbefall (N), Fernmetastasen (M), Lymphgefäßinfiltration (L), Perineuralscheideninfiltration (Pn), Gefäßinfiltration (V), Differenzierungsgrad (G) und Beurteilung des Resektionsrandes (R).

TNM	Häufigkeit (n=42)	Prozent
T1	16	38,10
T2	16	38,10
T3	10	23,80
N0	19	45,24
N1	4	9,52
NX	19	45,24
M0	42	100,00
L0	23	54,76
L1	8	19,05
L k.A	11	26,19
Pn0	22	52,38
Pn1	6	14,29
Pn k.A	14	33,33
V0	21	50,00
V1	10	23,81
V2	1	2,38
V k.A	10	23,81
G2	24	57,14
G3	18	42,86
R0	39	92,86
R1	2	4,76
RX	1	2,38

Für die Tumorlokalisation wurde zwischen unifokal und multifokal lokalisierten Tumoren unterschieden. In diesem Patientenkollektiv zeigten sich bei 27 Patienten (64,29%) unifokal lokalisierte Tumore während multifokal lokalisierte Tumore bei 15 Patienten (35,71%) beobachtet wurden (s. Abb. 15).

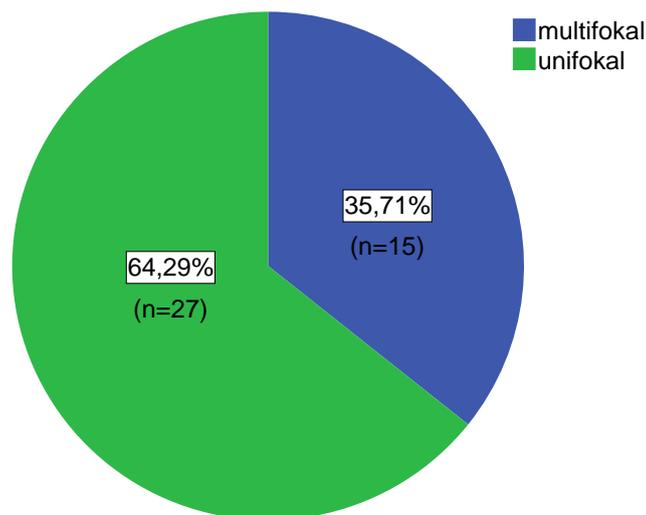


Abb. 15: **Verteilung der Tumorlokalisationen im Gesamtkollektiv.**
Die Tumore waren an einer Stelle (unifokal) oder an mehreren Stellen (multifokal) lokalisiert. Dargestellt ist der prozentuale Anteil sowie die Anzahl (n) der Fälle im untersuchten Patientenkollektiv (n=42).

Für die Bestimmung der Tumorgöße wurde zum einen der Durchmesser des größten Tumors im pathologisch untersuchten Leberresektat berücksichtigt. Hierbei zeigte sich ein medianer Tumordurchmesser von 6,65 cm (4-10 cm). Zum anderen wurde die präoperative Bildgebung (radiologische Befundung) herangezogen. Hierbei lag der mediane Tumordurchmesser bei 5,4 cm (3,7-9,13 cm). Der Unterschied der pathologisch und radiologisch festgestellten Tumorgöße war statistisch signifikant (Wilcoxon-Test, $p < 0,05$).

3.1.8 Krankenhausaufenthalt

Der mediane Krankenhausaufenthalt der Patienten betrug 14 Tage (11-21 Tage). Die Patienten hielten sich median 2 Tage (1-5,25 Tage) auf Intensivstation und 1 Tag (0-2,25 Tage) auf Überwachungsstation auf.

3.1.9 Neoadjuvante und adjuvante Therapie

5 Patienten (11,90%) haben präoperativ eine Therapie erhalten. Bei 4 Patienten wurde eine neoadjuvante Chemotherapie mit Gemcitabin bzw. Gemcitabin und Oxaliplatin durchgeführt. 3 dieser Patienten zeigten eine deutliche Tumorreduktion, wodurch eine kurative Resektion erst möglich wurde. Bei den verbliebenen Patienten wurde zusätzlich eine Pfortaderembolisation durchgeführt. Aufgrund einer unzureichenden Leberhypertrophie wurde in diesem Fall eine Reembolisation angewendet. Insgesamt wurden 2 Patienten mit einer Pfortaderembolisation behandelt.

Bei 2 Patienten wurde im Anschluss an die Leberresektion eine adjuvante Therapie durchgeführt. Einer der beiden Patienten war bereits neoadjuvant mit Gemcitabin vortherapiert worden. Der andere Patient wurde zusätzlich mit einer stereotaktischen Bestrahlung behandelt.

3.1.10 Tumorrezidiv

Die folgende Ausführung zum Auftreten von Tumorrezidiven bezieht sich nur auf 38 der 42 Patienten, da 4 Patienten innerhalb der ersten sechs Wochen postoperativ verstorben sind, 3 dieser Patienten bereits während des Krankenhausaufenthaltes. Es wurde davon ausgegangen, dass diese 4 Patienten operationsassoziiert verstorben sind und sich innerhalb der postoperativen Zeit kein Rezidiv entwickelt haben konnte.

24 Patienten (63,16%) entwickelten im Krankheitsverlauf ein Tumorrezidiv. Die mediane Zeit zwischen Operation und Feststellung des Rezidivs betrug 8,5 Monate (2-72 Monate). Das mediane Alter der Patienten bei Diagnosestellung des Rezidivs lag bei 68,5 Jahren (60,25-74 Jahren). Bei 20 Patienten (83,33%) wurde das Rezidiv allein durch bildgebende Verfahren diagnostiziert. Bei 3 Patienten (12,50%) wurde das Rezidiv durch eine Kombination aus Bildgebung und Biopsie gesichert. Bei 1 Patienten wurde eine Hautbiopsie entnommen, bei der sich herausstellte, dass es sich um eine kutane Metastasierung des CCC handelte.

Unter den beiden Patienten die R1-reseziert wurden, erkrankte ein Patient (50,00%) 4 Monate nach der Operation an einem Rezidiv und verstarb 12 Monate nach Diagnosestellung des Rezidivs, während der andere Patient zum Zeitpunkt des Niederschreibens dieser Arbeit, 58 Monate nach der Operation ein rezidiv-freies Leben führte. Bei einem Patienten konnte der Resektionsrand nicht sicher beurteilt werden und wurde daher mit RX beschrieben. Dieser Patient erkrankte 9 Monate nach der Operation an einem Tumorrezidiv und verstarb 19 Monate nach Feststellung des Rezidivs.

Bei den 24 Patienten, die an einem Tumorrezidiv erkrankten, wurde die Lokalisation des Rezidivs untersucht (s. Abb. 16).

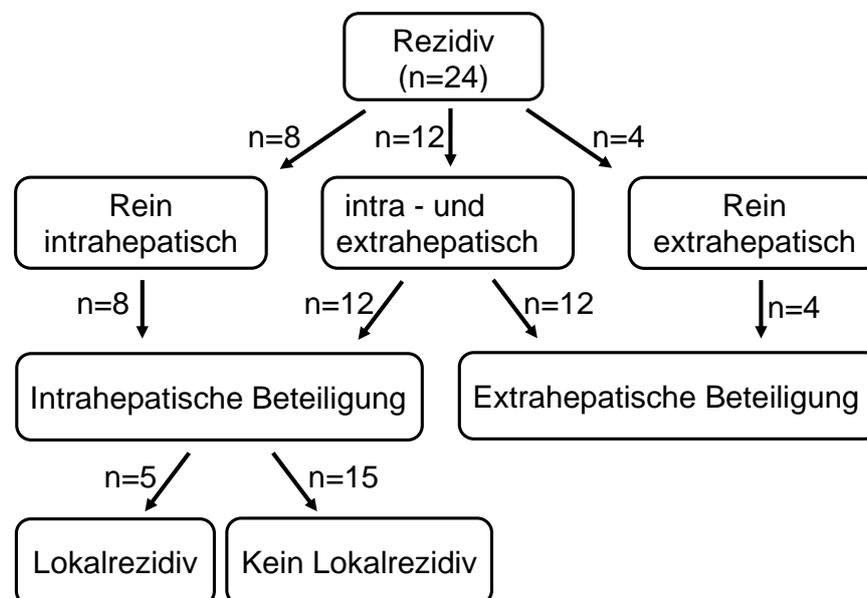


Abb. 16: **Lokalisation der Tumorrezidive von Patienten mit intrahepatischem cholangiozellulärem Karzinom nach Leberresektion.**

Dargestellt sind die 24 Fälle, bei denen sich nach potentiell kurativer Leberresektion ein Tumorrezidiv entwickelte. Die Lokalisation der Rezidive war rein intrahepatisch, rein extrahepatisch oder sowohl intra- als auch extrahepatisch. Daraus ergaben sich die Fälle mit intrahepatischer Beteiligung und extrahepatischer Beteiligung. Unter den 20 Rezidiven mit intrahepatischer Beteiligung wurde die genaue Rezidivlokalisierung in der Leber untersucht. Trat das Rezidiv am Resektionsrand auf, wurde dies als Lokalrezidiv gewertet. (n= Anzahl der Fälle)

8 Patienten (33,33%) wiesen eine rein intrahepatische Lokalisation und 4 Patienten (16,66%) eine rein extrahepatische Lokalisation ihres Tumorrezidivs auf (s. Tab. 12). Bei den anderen 12 Patienten (50,00%) konnten Rezidive mit sowohl intra- als auch extrahepatischer Lokalisation nachgewiesen werden. Bei den 20 Patienten mit intrahepatischer Beteiligung wurde die genaue Lokalisation des Rezidivs in der Leber untersucht. Lokalrezidive am Resektionsrand fanden sich bei 5 Patienten (25,00%), wohingegen bei 15 Patienten zwar intrahepatische Rezidive gefunden wurden, diese aber keine Verbindung zum Resektionsrand hatten (kein Lokalrezidiv).

Tab. 12: Extrahepatische Lokalisation der Rezidive
Die genaue Lokalisation mit Anzahl der Fälle (n) und deren prozentuaalem Anteil an allen Fällen mit extrahepatischer Beteiligung sind hier dargestellt.

Lokalisation	Anzahl (n=16)	Prozent
Lymphknoten	10	62,50
Lunge	4	25,00
Knochen	2	12,50
Haut	1	6,25
Nebenniere	1	6,25
Peritoneum	1	6,25

3.2 Überleben

Der mediane Beobachtungszeitraum nach Operation und somit das mediane Follow up der Patienten betrug 36 Monate (16,25-60,5 Monate). Der längste hierbei beobachtete Zeitraum lag bei 162 Monaten (13,5 Jahren). Das mediane Überleben der Patienten betrug 30 Monate (11-59 Monate); nach 3 Jahren lebten noch 21 Patienten (50,00%), nach 5 Jahren noch 16 Patienten (38,10%) (s. Abb. 17).

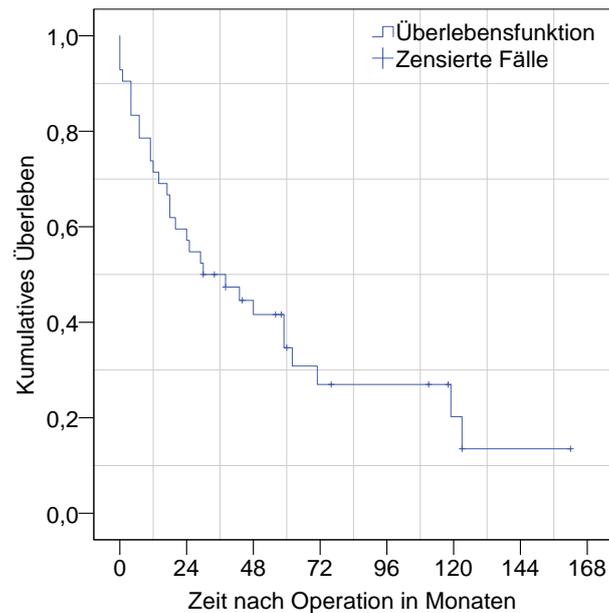


Abb. 17: **Gesamtüberleben (Kaplan-Meier-Kurve) von Patienten mit intrahepatischem cholangiozellulärem Karzinom nach operativer Resektion.**

Dargestellt ist das postoperative kumulative Überleben von Patienten (n=42). Bei zensierten Fällen ist bis zum Zeitpunkt der Zensur das definierte Ereignis (Tod) nicht eingetreten, jedoch endete der patientenindividuelle Beobachtungszeitraum (Follow up). (n= Anzahl der Fälle)

3.2.1 Einfluss der Geschlechter- und Altersverteilung auf das Überleben

Bei der Betrachtung des 3-Jahres und 5-Jahres Überlebens zeigten sich statistisch nicht signifikante Unterschiede (Log-Rank-Test) zwischen den beiden Geschlechtern (Männer: 45,80% und 37,50%; Frauen: 55,60% und 38,90%). Hingegen war das 3-Jahres und 5-Jahres Überleben der Patienten, die zum Zeitpunkt der Operation 60 Jahre und älter waren statistisch signifikant (Log-Rank-Test, $p < 0,05$) reduziert gegenüber den unter 60-Jährigen (33,30% vs. 80,00% bzw. 22,20% vs. 66,70%) (s. Abb. 18).

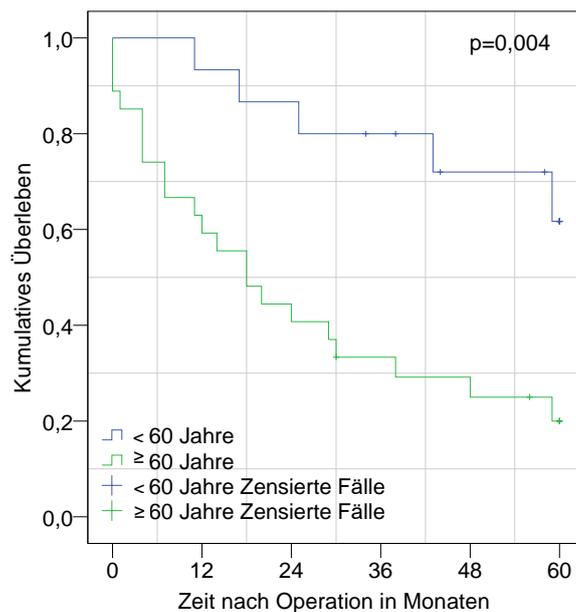


Abb. 18: **Gesamtüberleben (Kaplan-Meier-Kurven) von Patienten mit intrahepatischem cholangiozellulärem Karzinom nach operativer Resektion in Abhängigkeit vom Alter bei der Operation.**

Dargestellt ist das postoperative kumulative Überleben von Patienten (n=42) in Abhängigkeit vom Alter zum Operationszeitpunkt. Bei zensierten Fällen ist bis zum Zeitpunkt der Zensur das definierte Ereignis (Tod) nicht eingetreten, jedoch endete der patientenindividuelle Beobachtungszeitraum (Follow up). Statistische Auswertung mittels Log-Rank-Test. (n= Anzahl der Fälle)

3.2.2 Einfluss operationsbezogenen Faktoren auf das Überleben

Bei der Betrachtung der Abhängigkeit des 3-Jahres Überlebens von der präoperativ erhobenen ASA-Klassifikation zeigte sich, dass Patienten mit einer höheren Einstufung (ASA III und IV) ein signifikant (Log-Rank-Test, $p < 0,05$) reduziertes kumulatives Überleben gegenüber Patienten mit einer niedrigeren Einstufung (ASA I und II) aufwiesen. Hierbei zeigte sich, dass der unterschiedliche Verlauf der Überlebenskurven der beiden untersuchten Gruppen primär aus dem perioperativen Versterben resultierte (s. Abb. 19).

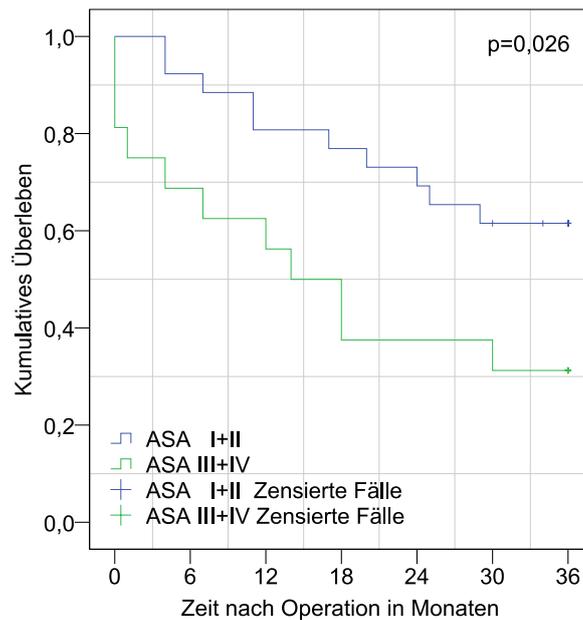


Abb. 19: **Gesamtüberleben (Kaplan-Meier-Kurven) von Patienten mit intrahepatischem cholangiozellulärem Karzinom nach operativer Resektion in Abhängigkeit von der ASA-Klassifikation.**

Dargestellt ist das postoperative kumulative Überleben von Patienten ($n=42$) in Abhängigkeit von der präoperativ erhobenen ASA-Klassifikation. Bei zensierten Fällen ist bis zum Zeitpunkt der Zensur das definierte Ereignis (Tod) nicht eingetreten, jedoch endete der patientenindividuelle Beobachtungszeitraum (Follow up). Statistische Auswertung mittels Log-Rank-Test. (ASA=American Society of Anesthesiologists, n =Anzahl der Fälle)

Wurden die 4 perioperativ verstorbenen Patienten aus dem betrachteten Kollektiv ausgeschlossen, zeigten sich wesentlich geringere Überlebensunterschiede (Log-Rank-Test) zwischen den beiden Gruppen (s. Abb. 20), die zwar deutlich in der Grafik zu sehen aber statistisch nicht signifikant waren.

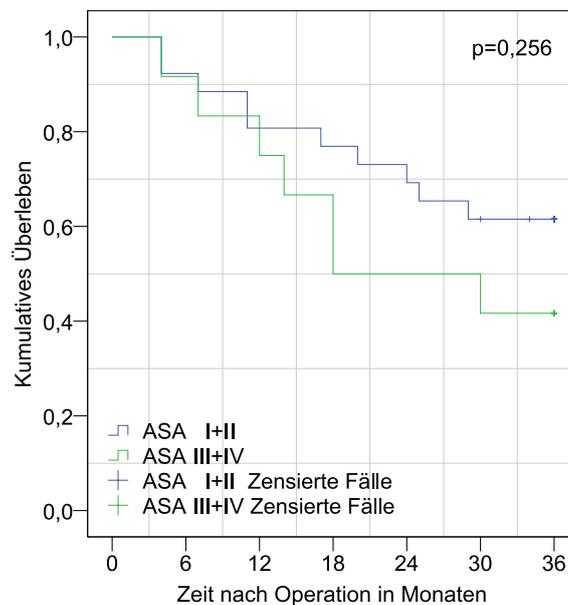


Abb. 20: **Gesamtüberleben (Kaplan-Meier-Kurven) von Patienten mit intrahepatischem cholangiozellulärem Karzinom nach operativer Resektion (Ausschluss perioperativer Todesfälle) in Abhängigkeit von der ASA-Klassifikation.** Dargestellt ist das postoperative kumulative Überleben von nicht bereits perioperativ (innerhalb der ersten 6 Wochen nach Operation) verstorbenen Patienten (n=38) in Abhängigkeit von der präoperativ erhobenen ASA-Klassifikation. Bei zensierten Fällen ist bis zum Zeitpunkt der Zensur das definierte Ereignis (Tod) nicht eingetreten, jedoch endete der patientenindividuelle Beobachtungszeitraum (Follow up). Statistische Auswertung mittels Log-Rank-Test. (ASA=American Society of Anesthesiologists, n= Anzahl der Fälle)

Um diese Unterschiede in den beiden Gruppen der ASA-Klassifikation herauszuarbeiten, wurden die Gruppen weiter untersucht. Hierbei zeigte sich, dass das mediane Alter bei Operation in der Gruppe ASA III+IV mit 69 Jahren (66-76,5 Jahre) signifikant (Mann-Whitney-U-Test, $p < 0,05$) höher war als das mediane Alter der Gruppe ASA I+II mit 58,5 Jahren (54-68 Jahre). Außerdem konnte beobachtet werden, dass in der Gruppe ASA III+IV signifikant (Exakter Fisher-Test, $p < 0,05$) mehr Patienten an Diabetes mellitus Typ II, kardialen Vorerkrankungen und anderen Krebserkrankungen erkrankt waren.

Das 3-Jahres Überleben von Patienten, die einen komplikationslosen postoperativen Verlauf hatten, ist mit 64,00% signifikant (Log-Rank-Test, $p < 0,05$) höher als das der Patienten, die postoperative Komplikationen entwickelten (29,40%). Auch hier zeigt sich, dass der Unterschied der Kurven im 3-Jahres Überleben primär aus den perioperativen Todesfällen resultiert (s. Abb. 21).

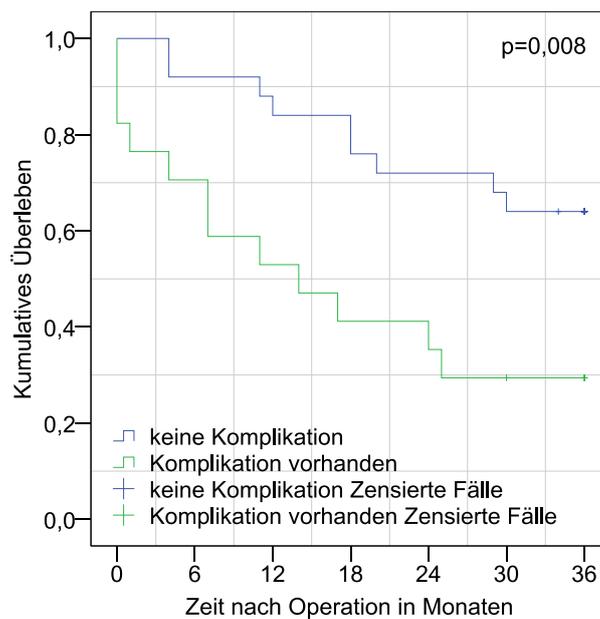


Abb. 21: **Gesamtüberleben (Kaplan-Meier-Kurven) von Patienten mit intrahepatischem cholangiozellulärem Karzinom nach operativer Resektion in Abhängigkeit vom Auftreten postoperativer Komplikationen.**

Dargestellt ist das postoperative kumulative Überleben von Patienten ($n=42$) in Abhängigkeit von postoperativ aufgetretenen Komplikationen. Bei zensierten Fällen ist bis zum Zeitpunkt der Zensur das definierte Ereignis (Tod) nicht eingetreten, jedoch endete der patientenindividuelle Beobachtungszeitraum (Follow up). Statistische Auswertung mittels Log-Rank-Test. (n = Anzahl der Fälle)

Wurden die perioperativ verstorbenen Patienten ausgeschlossen, sind die Unterschiede zwischen den Gruppen statistisch (Log-Rank-Test) nicht mehr signifikant, aber in der Grafik (s. Abb. 22) erkennbar.

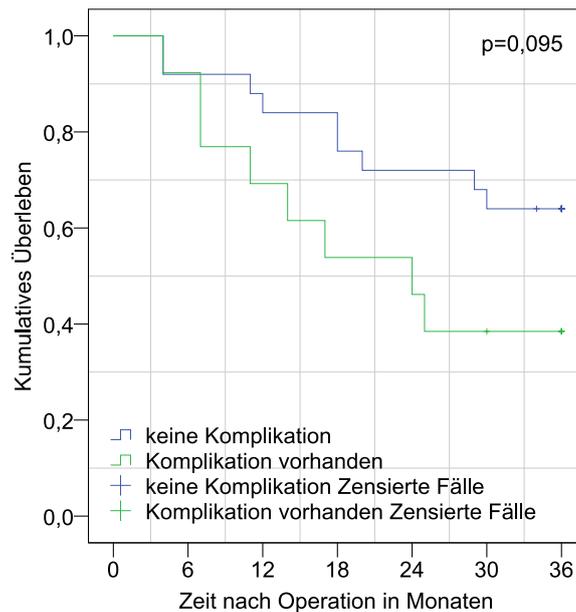


Abb. 22: **Gesamtüberleben (Kaplan-Meier-Kurven) von Patienten mit intrahepatischem cholangiozellulärem Karzinom nach operativer Resektion (Ausschluss perioperativer Todesfälle) in Abhängigkeit vom Auftreten postoperativer Komplikationen.**

Dargestellt ist das postoperative kumulative Überleben von nicht bereits perioperativ (innerhalb der ersten 6 Wochen nach Operation) verstorbenen Patienten (n=38) in Abhängigkeit von postoperativ aufgetretenen Komplikationen. Bei zensierten Fällen ist bis zum Zeitpunkt der Zensur das definierte Ereignis (Tod) nicht eingetreten, jedoch endete der patientenindividuelle Beobachtungszeitraum (Follow up). Statistische Auswertung mittels Log-Rank-Test. (n=Anzahl der Fälle)

Bei der genaueren Betrachtung der Patienten mit bzw. ohne postoperative Komplikationen zeigte sich, dass Patienten mit postoperativen Komplikationen signifikant (Mann-Whitney-U-Test, $p < 0,05$) länger im Krankenhaus verweilen und während des Krankenhausaufenthaltes längere Zeit auf Intensiv- und Überwachungsstation verbrachten als Patienten mit komplikationslosem Verlauf. Der mediane Krankenhausaufenthalt bei kompliziertem Verlauf betrug 23 Tage (14-34 Tage), der mediane Aufenthalt auf Intensivstation betrug 6 Tage (2-8 Tage) und der mediane Aufenthalt auf Überwachungsstation betrug 2 Tage (0-5 Tage). Zum Vergleich verbrachten Patienten ohne Komplikationen mit einem medianen Aufenthalt von 13 Tage (11-14 Tage), 10 Tage weniger im Krankenhaus als Patienten mit Komplikationen. Der mediane Aufenthalt auf Intensivstation betrug 2 Tage (1-3 Tage) und auf Überwachungsstation 0 Tage (0-5 Tage).

Patienten, die ein „Minor OP-Verfahren“ erhielten, hatten in 10 Fällen (90,90%) einen komplikationslosen Verlauf und somit traten signifikant (Exakter Fisher-Test, $p < 0,05$) weniger Komplikationen auf als bei Patienten, bei denen ein „Major OP-Verfahren“ durchgeführt wurde. In dieser Gruppe haben 16 Fälle (51,60%) eine Komplikation entwickelt, während 15 Fälle (48,40%) einen komplikationslosen Verlauf zeigten. Patienten mit einem „Major OP-Verfahren“ zeigten Komplikationen höherer Clavien-Dindo Grade als Patienten mit einem „Minor OP-Verfahren“. In der Unterscheidung der „Major OP-Verfahren“ in „Major Groß“ und „Major Klein“ konnten bezüglich des Auftretens von Komplikationen keine statistisch signifikanten Unterschiede (Exakter Fisher-Test) festgestellt werden. Patienten, bei denen ein „zusätzliches OP-Verfahren“ angewendet wurde, haben in 53,30% Komplikationen und in 46,70% keine Komplikationen entwickelt. Wurde kein „zusätzliches OP-Verfahren“ durchgeführt, entwickelten 33,30% Komplikationen, während 66,70% einen komplikationslosen Verlauf zeigten. Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant (Chi²-Test).

Der mediane Krankenhausaufenthalt der Patienten mit „Major OP-Verfahren“ lag bei 14 Tage (13-25,5 Tage). Die Patienten verbrachten einen medianen Aufenthalt von 3 Tagen (2-6 Tage) auf Intensivstation und von 2 Tagen (0-3 Tage) auf Überwachungsstation. Diese Aufenthalte waren signifikant (Mann-Whitney-U-Test, $p < 0,05$) länger als bei Patienten mit „Minor OP-Verfahren“. Hier betrug der mediane Krankenhausaufenthalt 11 Tage (9,5-14 Tage). Dieses Kollektiv verbrachte einen medianen Aufenthalt von 1 Tag (1-2,5 Tage) auf Intensivstation und keinen Tag auf Überwachungsstation.

Der mediane Tumordurchmesser der „Major OP-Verfahren“ lag mit 8,5 cm (5,65-10,25 cm) signifikant (Mann-Whitney-U-Test, $p < 0,05$) über dem der „Minor OP-Verfahren“ mit 4 cm (3-5,15 cm) (s. Abb. 23).

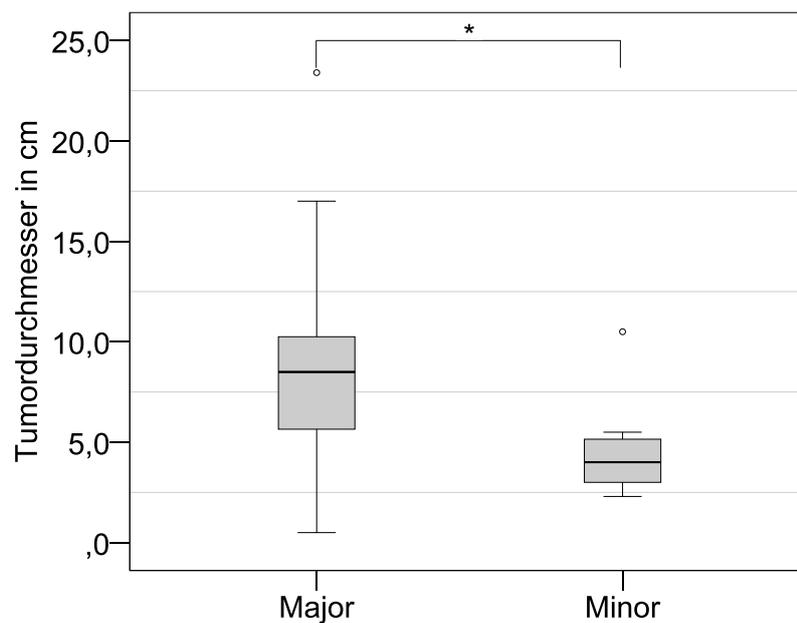


Abb. 23: **Tumorgröße von Patienten mit intrahepatischem cholangiozellulärem Karzinom nach operativer Resektion in Abhängigkeit vom durchgeführten Operationsverfahren.**

Dargestellt ist der größte Tumordurchmesser im pathologisch untersuchten Leberresektat von Patienten des Gesamtkollektives (n=42) in den beiden Gruppen „Major OP-Verfahren“ und „Minor OP-Verfahren“ als Boxplot. Hierbei wird durch die Box der Interquartilsabstand (inkl. des Medians), durch die Antennen das Minimum und Maximum der ermittelten Tumordurchmesser und durch ° Ausreißer repräsentiert. Statistische Auswertung mittels Mann-Whitney-U-Test (*p<0,05). (cm=Zentimeter, n=Anzahl der Fälle)

Im Vergleich der OP-Gruppen „Major Groß“ und „Major Klein“ konnten signifikante Unterschiede (Mann-Whitney-U-Test, p<0,05) in der bereits beschriebenen OP-Dauer und in der Dauer des Intensiv Aufenthaltes festgestellt werden. Patienten bei denen ein „Major Groß“ Verfahren durchgeführt wurde, verbrachten einen medianen Aufenthalt von 4 Tagen (2-7 Tage) auf Intensivstation. Der mediane Aufenthalt von Patienten mit „Major Klein“ Verfahren auf Intensivstation lag bei 2 Tagen (1-3 Tage).

Überlebensunterschiede konnten weder im Vergleich der „Major OP-Verfahren“ und „Minor OP-Verfahren“ (s. Abb. 24) noch im Vergleich zwischen „Major Groß“ und „Major Klein“ festgestellt werden.

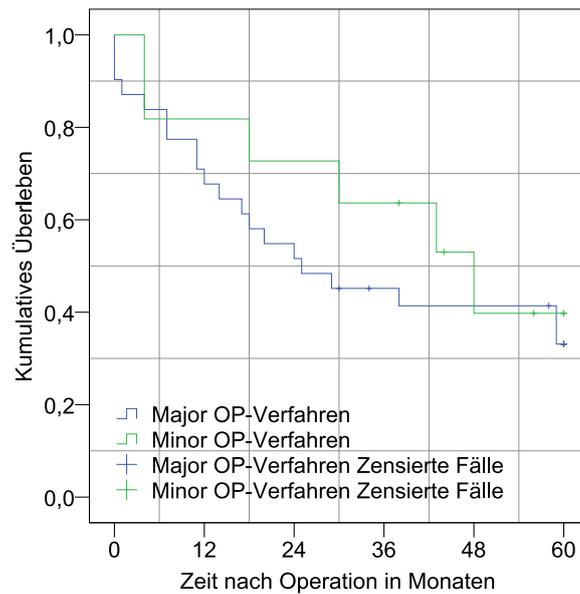


Abb. 24 **Gesamtüberleben (Kaplan-Meier-Kurven) von Patienten mit intrahepatischem cholangiozellulärem Karzinom nach operativer Resektion in Abhängigkeit vom Operationsausmaß.**

Dargestellt ist das postoperative kumulative Überleben von Patienten (n=42) in Abhängigkeit vom Operationsausmaß. Bei zensierten Fällen ist bis zum Zeitpunkt der Zensur das definierte Ereignis (Tod) nicht eingetreten, jedoch endete der patientenindividuelle Beobachtungszeitraum (Follow up). Statistische Auswertung mittels Log-Rank-Test. (n=Anzahl der Fälle)

3.2.3 Einfluss von Tumoreigenschaften auf das Überleben

Im untersuchten Patientenkollektiv konnten bezüglich der untersuchten Kategorien der TNM Klassifikation (s. 3.1.7) keine statistisch signifikanten Unterschiede (Log-Rank-Test) im 3-Jahres und 5-Jahres Überleben festgestellt werden.

Bei der Infiltration des Lymphgefäßsystems zeigte sich in der Gruppe der lymphogen metastasierten Patienten ein besseres Überleben verglichen mit Patienten ohne Befall des Lymphgefäßsystems, sodass sich eine wesentliche Einschränkung der Prognose durch eine lymphogene Metastasierung am untersuchten Patientenkollektiv nicht zeigen ließ.

Ebenso zeigte die Tumorgöße keinen Einfluss auf den langfristigen Verlauf der Erkrankung (s. Abb. 25).

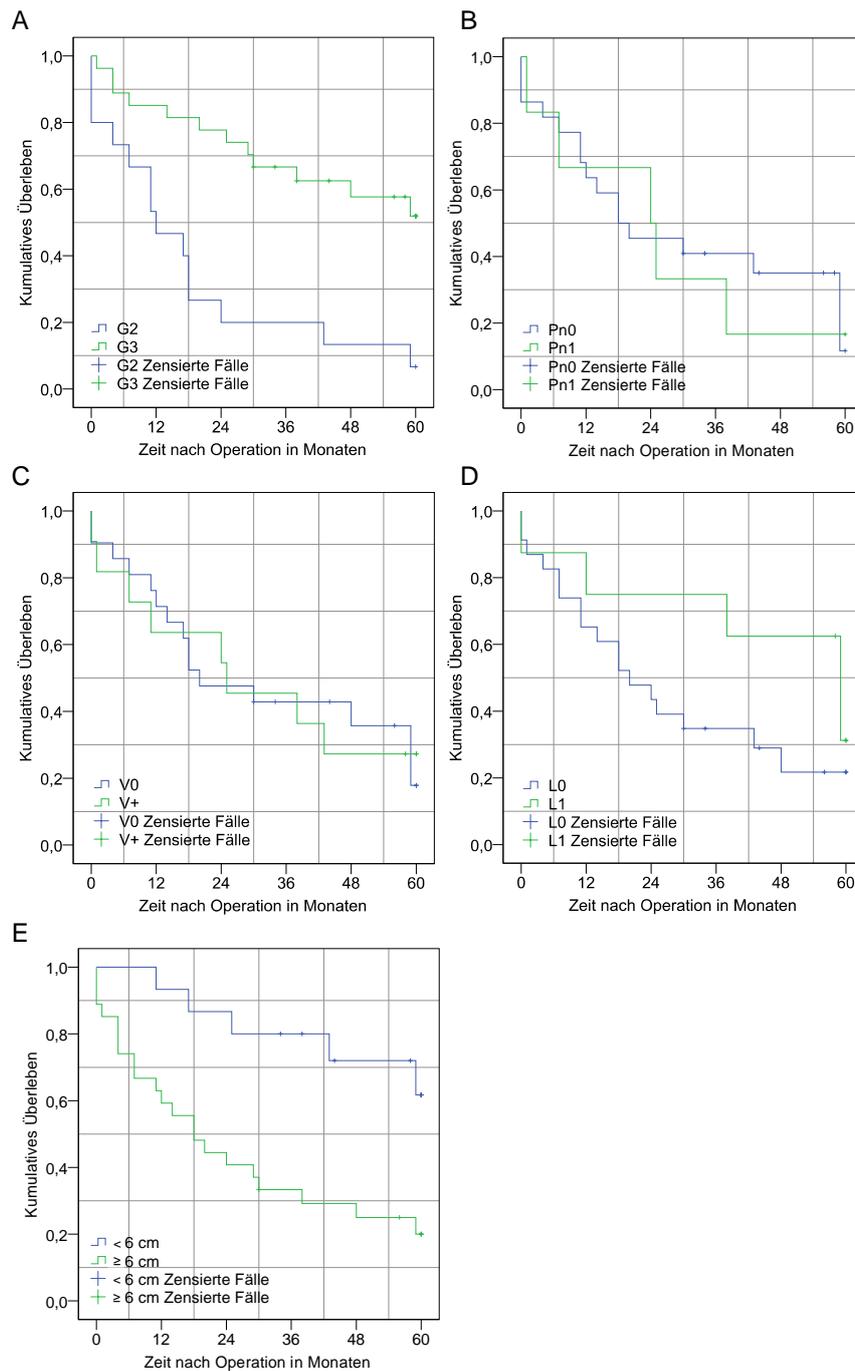


Abb. 25: **Gesamtüberleben (Kaplan-Meier-Kurven) von Patienten mit intrahepatischem cholangiozellulärem Karzinom nach operativer Resektion in Abhängigkeit von Tumoreigenschaften.**

Dargestellt ist das postoperative kumulative Überleben von Patienten (n=42) in Abhängigkeit von der Tumoreigenschaft Grading (A), Perineuralscheideninfiltration (B), venöser Gefäßinfiltration (C), Lymphgefäßinfiltration (D) und Tumorgroße (E). Bei zensierten Fällen ist bis zum Zeitpunkt der Zensur das definierte Ereignis (Tod) nicht eingetreten, jedoch endete der patientenindividuelle Beobachtungszeitraum (Follow up). Statistische Auswertung mittels Log-Rank-Test. (cm= Zentimeter, n=Anzahl der Fälle)

Bei der Betrachtung des Einflusses der Tumorlokalisation auf das mediane Überleben, sowie das 3-Jahres und 5-Jahres Überleben zeigte sich, dass Patienten mit einem multifokalen Tumor ein signifikant (Log-Rank-Test, $p < 0,05$) reduziertes Überleben gegenüber Patienten mit einem unifokalen Tumor aufwiesen (12 Monate vs. 44 Monate; 20,00% vs. 66,67%; 6,67% vs. 55,56%). Auffällig hierbei war der nicht parallele Verlauf der Überlebenskurven, der u.a. aus dem perioperativen Tod einiger Patienten resultierte (s. Abb. 26).

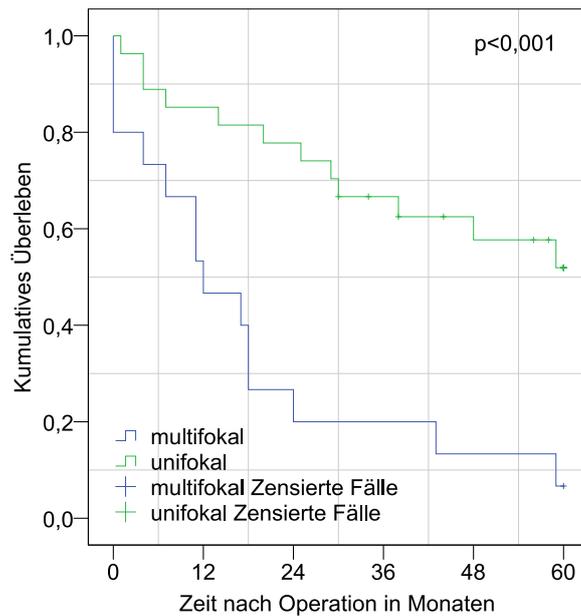


Abb. 26: **Gesamtüberleben (Kaplan-Meier-Kurven) von Patienten mit intrahepatischem cholangiozellulärem Karzinom nach operativer Resektion in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation.**

Dargestellt ist das postoperative kumulative Überleben von Patienten (n=42) in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation (unifokal bzw. multifokal). Bei zensierten Fällen ist bis zum Zeitpunkt der Zensur das definierte Ereignis (Tod) nicht eingetreten, jedoch endete der patientenindividuelle Beobachtungszeitraum (Follow up). Statistische Auswertung mittels Log-Rank-Test. (n=Anzahl der Fälle)

Wurden die 4 perioperativ verstorbenen Patienten ausgeschlossen zeigten sich weiterhin signifikante (Log-Rank-Test, $p < 0,05$) Unterschiede im 3-Jahres und 5-Jahres Überleben (25,00% vs. 69,23% bzw. 8,33% vs. 57,69%) (s. Abb. 27).

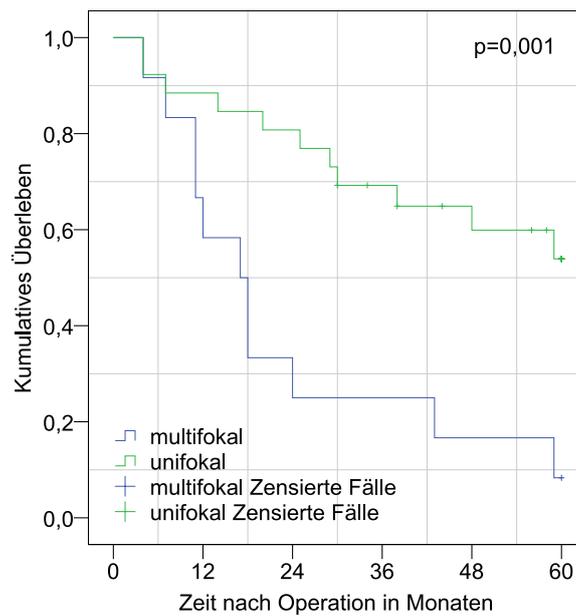


Abb. 27: **Gesamtüberleben (Kaplan-Meier-Kurven) von Patienten mit intrahepatischem cholangiozellulärem Karzinom nach operativer Resektion (Ausschluss perioperativer Todesfälle) in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation.**
 Dargestellt ist das postoperative kumulative Überleben von nicht bereits perioperativ (innerhalb der ersten 6 Wochen nach Operation) verstorbenen Patienten (n=38) in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation (unifokal bzw. multifokal). Bei zensierten Fällen ist bis zum Zeitpunkt der Zensur das definierte Ereignis (Tod) nicht eingetreten, jedoch endete der patientenindividuelle Beobachtungszeitraum (Follow up). Statistische Auswertung mittels Log-Rank-Test. (n=Anzahl der Fälle)

Eine weiterführende Betrachtung der beiden Gruppen zeigte, dass der mediane Tumordurchmesser bei multifokal lokalisierten Tumoren mit 9,2 cm (5,8-13,5 cm) signifikant (Mann-Whitney-U-Test, $p < 0,05$) größer war als der mediane Tumordurchmesser der unifokal lokalisierten Tumore mit 5,5 cm (3,9-9,2 cm) (s. Abb. 28).

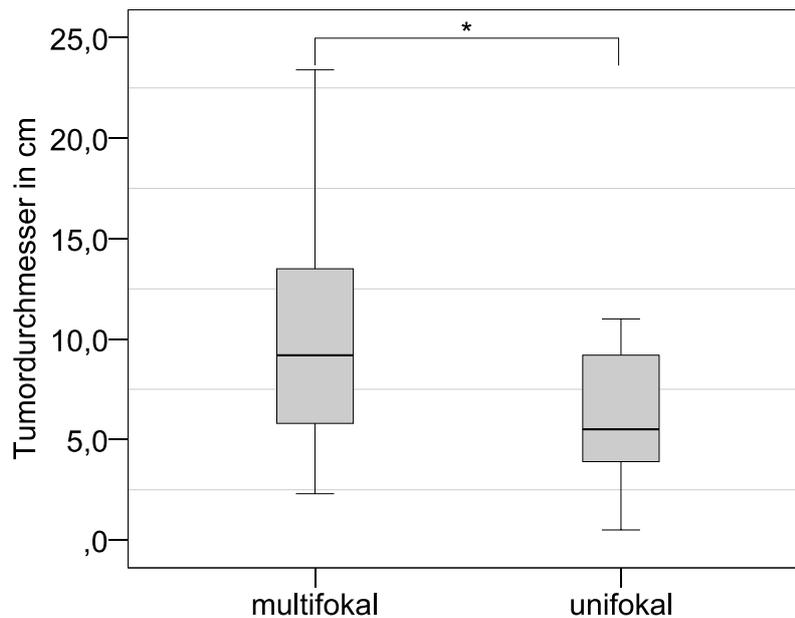


Abb. 28: **Tumorgröße multifokal und unifokal lokalisierter Tumore von Patienten mit intrahepatischem cholangiozellulärem Karzinom nach operativer Resektion.** Dargestellt ist der größte Tumordurchmesser im pathologisch untersuchten Leberresektat von Patienten des Gesamtkollektives (n=42) als Boxplot. Hierbei wird durch die Box der Interquartilsabstand (inkl. des Medians), durch die Antennen das Minimum und Maximum der ermittelten Tumordurchmesser repräsentiert. Statistische Auswertung mittels Mann-Whitney-U-Test (*p<0,05). (cm=Zentimeter, n=Anzahl der Fälle)

Weitere statistisch signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen der Tumorlokalisierung lagen in der OP-Dauer, der Durchführung zusätzlicher OP-Verfahren und der Aufenthaltsdauer auf Intensivstation (s. unten). Die mediane OP-Dauer bei Patienten mit multifokalem Tumor war mit 313 Minuten (285-469 Minuten) signifikant (Mann-Whitney-U-Test, $p < 0,05$) länger als die OP-Dauer bei Patienten mit unifokalem Tumor mit 241 Minuten (196-315 Minuten). Bei 9 (60,00%) von 15 Patienten mit multifokal lokalisiertem Tumor wurde ein zusätzliches OP-Verfahren durchgeführt; bei 6 (22,22%) von 27 Patienten mit unifokalem Tumor wurde ein solches Verfahren angewendet. Patienten mit multifokalem Tumor verbrachten mit 4,5 Tagen (1-13 Tage) einen signifikant (Mann-Whitney-U-Test, $p < 0,05$) längeren medianen Aufenthalt auf Intensivstation als Patienten mit unifokalem Tumor mit 2 Tagen (0-30 Tage).

3.2.4 Einfluss des Auftretens eines Tumorrezidivs auf das Überleben

Für die Untersuchung des Einflusses eines Tumorrezidivs auf das Überleben wurden das Patientenkollektiv bestehend aus 38 Patienten, die nicht perioperativ verstorben sind, berücksichtigt. 4 Patienten, die perioperativ und somit innerhalb der ersten 6 Wochen nach Operation verstorben sind, wurden nicht berücksichtigt, da davon ausgegangen wurde, dass sich in der kurzen postoperativen Zeit dieser Patienten kein Tumorrezidiv entwickelt hat. Patienten, die während ihres Krankheitsverlaufs ein Tumorrezidiv entwickelten, zeigten ein signifikant (Log-Rank-Test, $p < 0,05$) niedrigeres Überleben als Patienten, die nicht an einem Rezidiv erkrankten. Nach 3 Jahren sowie nach 5 Jahren lebten noch 12 (85,71%) der 14 rezidivfreien Patienten während nach 3 Jahren noch 9 (37,50%) und nach 5 Jahren noch 4 (16,67%) der 24 Patienten, die in ihrem Krankheitsverlauf ein Rezidiv entwickelten, lebten (s. Abb. 29).

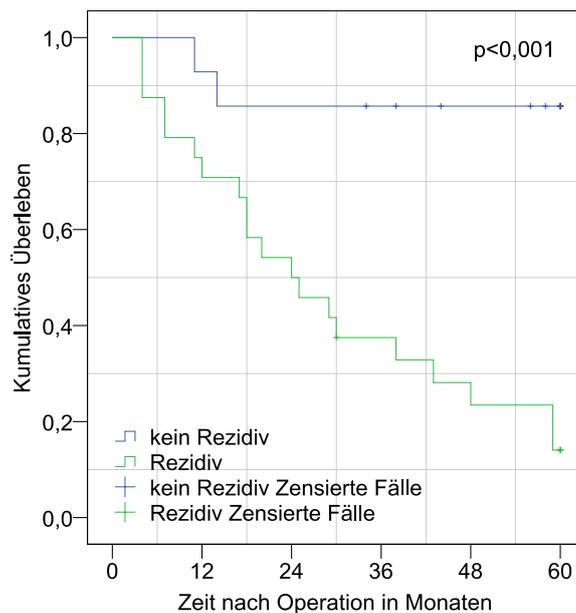


Abb. 29: **Gesamtüberleben (Kaplan-Meier-Kurven) von Patienten mit intrahepatischem cholangiozellulärem Karzinom nach operativer Resektion (Ausschluss perioperativer Todesfälle) in Abhängigkeit vom Auftreten eines Tumorrezidivs.** Dargestellt ist das postoperative kumulative Überleben von nicht bereits perioperativ (innerhalb der ersten 6 Wochen nach Operation) verstorbenen Patienten (n=38) in Abhängigkeit vom Auftreten eines Tumorrezidivs im Krankheitsverlauf. Bei zensierten Fällen ist bis zum Zeitpunkt der Zensur das definierte Ereignis (Tod) nicht eingetreten, jedoch endete der patientenindividuelle Beobachtungszeitraum (Follow up). Statistische Auswertung mittels Log-Rank-Test. (n=Anzahl der Fälle)

Das mediane krankheitsfreie Überleben im Beobachtungszeitraum lag bei 14 Monaten. Nach 3 Jahren lebten noch 15 (39,47%) der 38 Patienten rezidivfrei, wohingegen im weiteren Verlauf zwei Patienten an einem Rezidiv erkrankten und somit nach 5 Jahren nur noch 13 Patienten (34,21%) rezidivfrei lebten. Im Beobachtungszeitraum verstarben 2 Patienten, die in ihrem Krankheitsverlauf nicht an einem Rezidiv erkrankten. Ein Patient verstarb im Alter von 74 Jahren 11 Monate nach der Operation, während der andere Patient mit 87 Jahren 14 Monate nach seiner Leberresektion verstarb (s. Abb. 30).

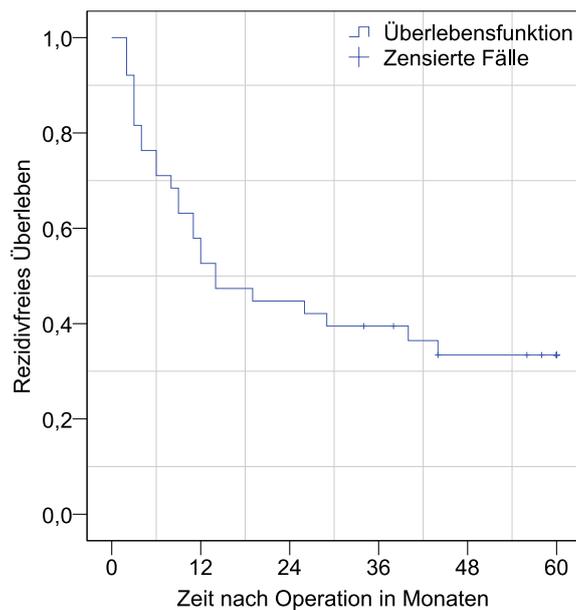


Abb. 30: **Rezidivfreies Überleben (Kaplan-Meier-Kurve) von Patienten mit intrahepatischem cholangiozellulärem Karzinom nach operativer Resektion (Ausschluss perioperativer Todesfälle).**

Dargestellt ist das postoperative rezidivfreie Überleben von nicht bereits perioperativ (innerhalb der ersten 6 Wochen nach Operation) verstorbenen Patienten (n=38). Bei zensierten Fällen ist bis zum Zeitpunkt der Zensur das definierte Ereignis (Tod, Rezidiv) nicht eingetreten, jedoch endete der patientenindividuelle Beobachtungszeitraum (Follow up). (n=Anzahl der Fälle)

Das mediane Überleben nach der Diagnose eines Tumorrezidivs betrug in diesem Kollektiv 11 Monate (4-19 Monate). Am Ende des Beobachtungszeitraumes war noch einer der 24 Patienten, die an einem Rezidiv erkrankten, am Leben. Seine Operation lag 30 Monate zurück und er erkrankte 9 Monate nach der Operation an einem Tumorrezidiv.

Wie bereits beschrieben konnten signifikante Unterschiede im Überleben zwischen den Patienten, die an einem Rezidiv im Krankheitsverlauf erkrankten, und denen, die in ihrem Krankheitsverlauf kein Rezidiv entwickelten, beobachtet werden. Daraufhin wurden diese beiden Patientengruppen genauer untersucht. Hierbei zeigte sich, dass Patienten, die bei Operation 60 Jahre oder älter waren, signifikant (Log-Rank-Test, $p < 0,05$) häufiger an einem Tumorrezidiv erkrankten als Patienten, die bei Operation unter 60 Jahre alt waren (s. Abb. 31).

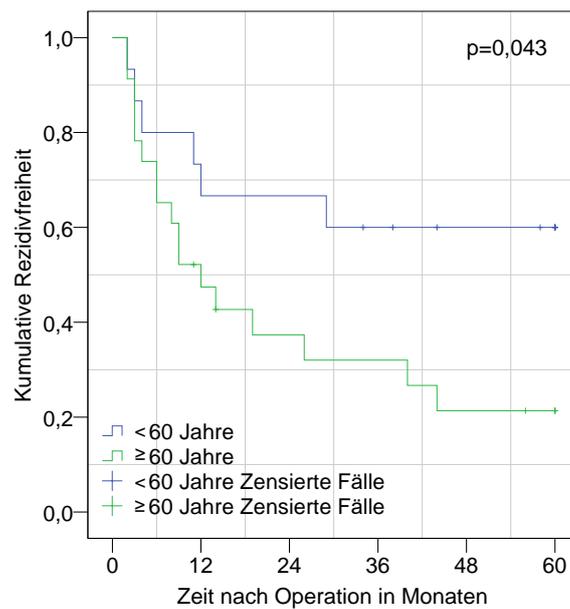


Abb. 31: **Rezipivfreiheit (Kaplan-Meier-Kurven) von Patienten mit intrahepatischem cholangiozellulärem Karzinom nach operativer Resektion (Ausschluss perioperativer Todesfälle) in Abhängigkeit vom Alter bei der Operation.** Dargestellt ist die kumulative rezidivfreie Zeit von nicht bereits perioperativ (innerhalb der ersten 6 Wochen nach Operation) verstorbenen Patienten (n=38). Bei zensierten Fällen ist bis zum Zeitpunkt der Zensur das definierte Ereignis (Rezidiv) nicht eingetreten, jedoch endete der patientenindividuelle Beobachtungszeitraum (Follow up). Statistische Auswertung mittels Log-Rank-Test. (n=Anzahl der Fälle)

Das mediane Alter bei OP in der Patientengruppe, die an einem Rezidiv erkrankte, lag bei 68 Jahren (60-73,5 Jahre). In der Patientengruppe, die nicht an einem Rezidiv erkrankte, war das mediane Alter am Operationstag 57,5 Jahre (52-66 Jahre) (s. Abb. 32).

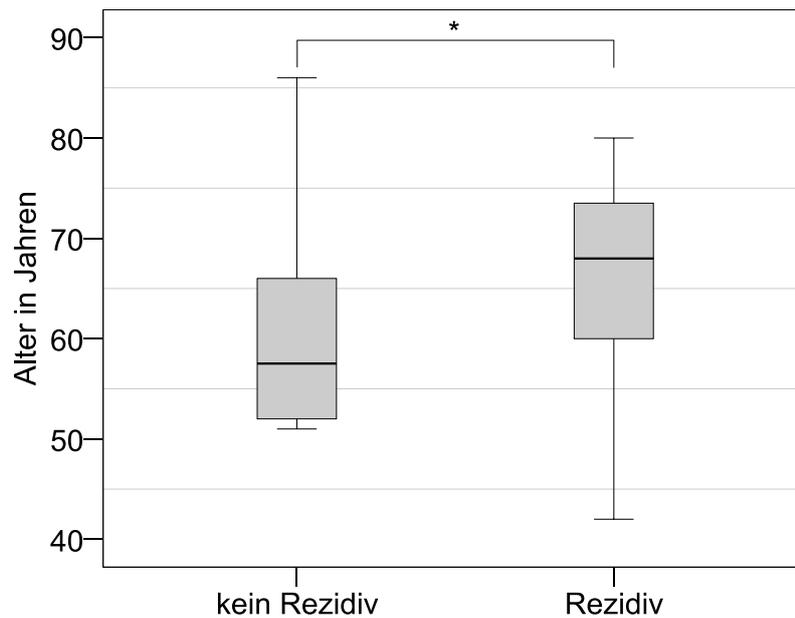


Abb. 32: **Alter bei Operation von Patienten mit intrahepatischem cholangiozellulärem Karzinom (Ausschluss perioperativer Todesfälle) in Abhängigkeit vom Auftreten eines Tumorrezidivs im Krankheitsverlauf.**

Dargestellt ist das Alter von Patienten, die nicht bereits perioperativ (innerhalb der ersten 6 Wochen nach Operation) verstorben sind ($n=38$), in Abhängigkeit von der Entstehung eines Tumorrezidivs im Krankheitsverlauf als Boxplot. Hierbei wird durch die Box der Interquartilsabstand (inkl. des Medians) und durch die Antennen das Minimum und Maximum des ermittelten Alters repräsentiert. Statistische Auswertung mittels Mann-Whitney-U-Test ($*p<0,05$). (n =Anzahl der Fälle)

Ein weiterer Unterschied wurde in der Tumorlokalisation beobachtet. Es zeigte sich, dass Patienten mit einem multifokal lokalisierten Tumor signifikant (Exakter Fisher-Test, $p<0,05$) häufiger ein Rezidiv entwickelten als Patienten mit einem unifokalen Tumor. Von den 12 Patienten mit multifokal lokalisiertem Tumor entwickelten 11 Patienten (91,67%) im Krankheitsverlauf ein Rezidiv, während Patienten mit unifokalem Tumor in 13 (50,00%) von 26 Fällen ein Tumorrezidiv entwickelten. Die Anzahl der multifokalen Tumore hatte dabei in diesem Patientenkollektiv keinen Einfluss auf das Überleben. Ebenso konnten keine Einflüsse von einem Tumorbefall des Resektionsrandes, Differenzierungsgrades, Lymphknotenbefalls und weiteren Kriterien der TNM-Klassifikation beobachtet werden.

Des Weiteren wurde der Einfluss des Auftretens eines Rezidivs nach einer Operation auf das Überleben untersucht. Von den 24 Patienten, die im Verlauf ein Tumorrezidiv entwickelten, trat dieses bei 11 Patienten (45,83%) innerhalb der ersten 6 Monate, bei 13 Patienten (54,17%) nach mehr als 6 Monaten nach der Operation auf. Die mediane Überlebenszeit ab dem Zeitpunkt der Diagnose eines Rezidivs von Patienten, die ein solches innerhalb von 6 Monaten postoperativ entwickelt hatten, betrug 9 Monate. Dies war signifikant (Log-Rank-Test, $p < 0,05$) kürzer als die mediane Überlebenszeit von Patienten, die nach mehr als 6 Monaten ein Rezidiv entwickelten (14,5 Monate). 1 Patient (9,09%) der Patientengruppe, bei der ein Rezidiv innerhalb der ersten 6 Monate festgestellt wurde, lebte nach 3 Jahren noch. Das 5 Jahres Überleben dieser Gruppe betrug 0,00%. Das 3 Jahres Überleben (5 Jahres Überleben) der Patienten mit nach mehr als 6 Monaten postoperativ diagnostiziertem Rezidiv lag bei 61,54% (30,77%) (s. Abb. 33).

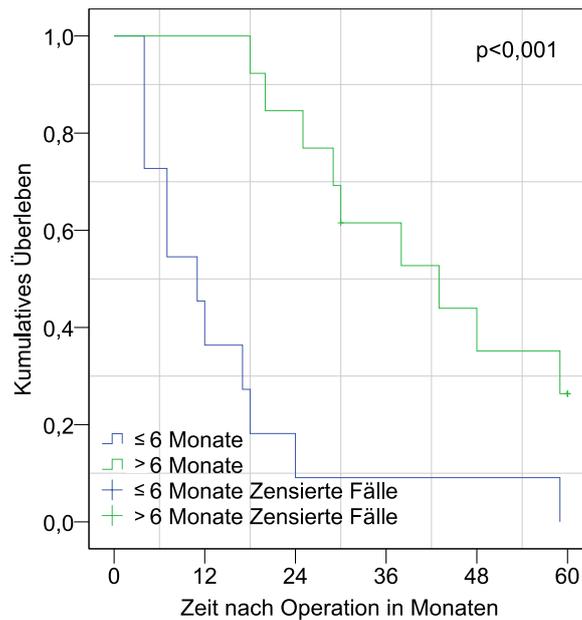


Abb. 33: **Überleben (Kaplan-Meier-Kurven) von Rezidivpatienten nach operativer Resektion eines intrahepatischen cholangiozellulären Karzinoms (Ausschluss perioperativer Todesfälle) in Abhängigkeit vom Zeitpunkt des Auftretens des Tumorrezidivs.**

Dargestellt ist das postoperative kumulative Überleben von nicht bereits perioperativ (innerhalb der ersten 6 Wochen nach Operation) verstorbenen Patienten, die in ihrem Krankheitsverlauf ein Tumorrezidiv entwickelt haben ($n=24$), in Abhängigkeit des zeitlichen Auftretens des Tumorrezidivs. Bei zensierten Fällen ist bis zum Zeitpunkt der Zensur das definierte Ereignis (Tod) nicht eingetreten, jedoch endete der patientenindividuelle Beobachtungszeitraum (Follow up). Statistische Auswertung mittels Log-Rank-Test. (n =Anzahl der Fälle)

4 Diskussion

4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

Im Rahmen dieser retrospektiven Arbeit wurden Einflussfaktoren auf das Überleben und die Entwicklung eines Tumorrezidivs von Patienten untersucht, die aufgrund eines ICCC kurativ leberreseziert wurden. Hierbei wurden 42 Patienten eingeschlossen, die zwischen 2003 und 2015 am Universitätsklinikum Würzburg operiert wurden.

Die Datenauswertung lieferte die Erkenntnis, dass sowohl das Vorhandensein multifokal lokalisierter ICCC als auch ein erhöhtes Lebensalter (60 Jahre und älter) zum Zeitpunkt der Operation mit einem geringeren perioperativen und langfristigen Überleben der Patienten (3 Jahre und 5 Jahre Überleben) assoziiert sind. Außerdem sind diese beiden Faktoren mit der Entstehung eines Tumorrezidivs, was die Überlebenszeit verkürzt, assoziiert.

Hingegen konnte bei Auftreten von postoperativen Komplikationen und dem Vorhandensein einer höhergradigen ASA-Klassifikation (ASA III und ASA IV) eine Assoziation mit einem geringeren perioperativen nicht aber mit einem langfristigen Überleben gezeigt werden.

4.2 Diskussion der Methoden

Als Limitationen dieser Arbeit gelten unter anderem die geringe Fallzahl des Kollektives trotz einer Untersuchungsperiode von 12 Jahren, was in erster Linie durch die niedrige Inzidenz von ICCC bedingt wird. Außerdem liegt aufgrund der retrospektiven Analysen ein Selektionsbias der Patientenfälle und eine partielle Unvollständigkeit der erhobenen Daten vor. Die TNM-Klassifikation wurde regelmäßig überarbeitet, sodass die Zuteilung in die entsprechenden Stadien nicht einheitlich erfolgte. In den Jahren 2003 bis 2008 wurde die Infiltration von Perineuralscheiden, Lymph- und Blutgefäßen noch nicht standardisiert in der TNM-Klassifikation berücksichtigt. Des Weiteren lagen keine genauen Angaben zur Todesursache der Patienten vor, weshalb nicht in jedem Fall von einem tumorbedingtem Versterben ausgegangen werden kann. Das Patientenalter bei Operation lag zwischen 42 und 86 Jahren, somit könnte ein altersbedingtes Versterben in einigen Fällen eingetreten sein.

Für das näherungsweise Diagnosedatum eines Tumorrezidivs wurde das Datum der Bildgebung oder das Datum der Biopsie verwendet, ab dem eine therapeutische Maßnahme eingeleitet wurde. Wann genau sich ein Rezidiv postoperativ entwickelt hat, konnte somit nicht zweifelsfrei beschrieben werden.

4.3 Diskussion der Ergebnisse

4.3.1 Männer sind häufiger von ICCC betroffen als Frauen

Das Patientenkollektiv bestand zu 57% (24 von 42) aus männlichen und zu 43% (18 von 42) aus weiblichen Patienten. Männliche Patienten dieses Kollektives sind demnach 1,3-mal häufiger von ICCC betroffen als weibliche Patienten. Dieses Überwiegen des männlichen Geschlechtes mit relativen Häufigkeiten zwischen 52% und 68% konnte auch in anderen Studien gezeigt werden [5, 33, 44-53].

4.3.2 Höheres Alter als Risikofaktor für die Entstehung eines ICCC

Das mediane Alter zum Zeitpunkt der Operation lag bei 66 Jahren. Weibliche Patienten erkrankten in diesem Kollektiv mit einem medianen Alter von 61 Jahren etwas früher als männliche Patienten (medianes Alter 68 Jahre). 93% (39 von 42) waren zum Zeitpunkt der Operation zwischen 50 und 79 Jahren alt (s. 3.1.1). Wie in der Literatur beschrieben tritt das ICCC bevorzugt ab der 6. Lebensdekade mit einem medianen Alter zwischen 61 und 65 Jahren auf. Ein Alter über 65 Jahren gilt dabei als Risikofaktor für die Entstehung eines ICCC [2, 50, 54-59].

4.3.3 Anzahl der kurativen Leberresektionen zeigt eine Zunahmetendenz

In den Jahren 2003 bis 2010 wurden 36% (15 von 42) der Patienten operiert, während in den Jahren 2010 bis 2015, 64% (27 von 42) operiert wurden. Die zunehmende Zahl der Operation in den vergangenen Jahren könnte zum einen mit der beobachteten steigenden Inzidenz von ICCC zusammenhängen zum anderen könnte die verbesserte Detektion von Raumforderungen durch Weiterentwicklungen im Bereich bildgebender Verfahren bedingt sein [7, 60].

4.3.4 Vorerkrankungen als Risikofaktor für die Entstehung eines ICCC

74% (31 von 42) der Fälle waren an Vorerkrankung erkrankt. Bekannte Risikofaktoren für die Entstehung eines ICCC stellen u.a. eine infektiöse Hepatitis, eine Leberzirrhose sowie eine PSC dar [2, 3]. Im untersuchten Patientenkollektiv waren 12% (5 von 42) von einer infektiösen Hepatitis und 19% (8 von 42) von einer Leberzirrhose betroffen. Keiner der Patienten war an einer PSC erkrankt (s. 3.1.3). In vergleichbaren Studien lag die Rate von Hepatitis-Infektionen bei Patienten mit ICCC überwiegend zwischen 7% und 25% [32, 33, 50, 51, 54, 58]. Jiang et al. beschrieben sogar eine Hepatitis-Infektionsrate von 43%. Allerdings ist zu beachten, dass es sich hierbei um eine asiatische multi-institutionelle Studie handelte [52]. Da die Hepatitis-Infektionsrate im asiatischen Raum allgemein höher als in westlichen Ländern ist, könnte sich hieraus die hohe Infektionsquote der Studie ergeben [61]. Zwischen 4% und 18% der Patienten zeigten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung eine Leberzirrhose [33, 44, 49, 51, 54, 56] und 5% bis 9% eine PSC [32, 50].

4.3.5 Das Alter zum Zeitpunkt der Operation beeinflusst das 3 Jahres und 5 Jahres Überleben

Das mediane Follow up der Patienten lag bei 36 Monaten (16-60 Monate). Das mediane Gesamtüberleben lag bei 30 Monaten (3 Jahres und 5 Jahres Überleben, 50% und 38,1% (s. 3.2)). Bei männlichen Patienten lag das 3 Jahres und 5 Jahres Überleben (45,8% und 37,5%) etwas niedriger als bei den weiblichen Patienten (55,6% und 38,9%) (s. 3.2.1). Da das Alter zum Zeitpunkt der Operation bei männlichen Patienten über dem der weiblichen Patienten lag, könnte der gefundene Überlebensunterschied bereits aus dem Altersunterschied resultieren. In vergleichbaren Studien lag das 3 Jahres Überleben bei ICCC zwischen 25,5% und 59,7% [5, 44, 50, 55, 62-66], das 5 Jahres Überleben mehrheitlich zwischen 14% und 39% [5, 44, 50, 56, 62, 63]; dies stimmt mit den hier gefundenen Überlebensraten überein. In der Arbeit von Chang et al. wurde sogar ein 5 Jahres Überleben von 45,6% beschrieben.

Weiterhin zeigten sich bei der Analyse der Daten altersabhängige Überlebensunterschiede. Patienten, die zum Zeitpunkt der Operation jünger als 60 Jahre alt waren hatten ein deutlich längeres 3 Jahres und 5 Jahres Überleben (80,0% und 66,7%) als Patienten die 60 Jahre und älter waren (33,2% und 22,2%) (s. 3.2.1). Der Einfluss des Alters auf das Überleben der Patienten mit ICCC nach Leberresektion wurde auch in größeren Analysen beschrieben wie bei Meng et al., Mavros et al. und Jonas et al. [33, 56, 67]. Andere Arbeiten von Hyder et al., Ribero et al. und Paik et al. konnten allerdings keinen Einfluss des Alters auf das Gesamtüberleben beobachten [44, 68, 69].

Die als perioperativ verstorbenen beschriebenen Patienten waren alle in der siebten Lebensdekade, zeigten eine höhergradige ASA-Klassifikation (ASA 3) sowie zahlreiche Komorbiditäten und zeigten somit bereits präoperativ ein erhöhtes Risikoprofil.

4.3.6 Das Ausmaß der Operation hat keinen Einfluss auf das Überleben

Zhang et al. untersuchten in ihrer multi-institutionellen Analyse mit 1023 Patienten Unterschiede zwischen „Major- und Minor OP-Verfahren“. In 59,4% der Fälle wurde ein „Major OP-Verfahren“ (Resektion von mindestens 3 Lebersegmenten) durchgeführt. Sie zeigten, dass Patienten, bei denen ein „Major OP-Verfahren“ durchgeführt wurde, signifikant größere, multifokal lokalisierte und schlechter differenzierte Tumore mit höherem Infiltrationsgrad aufwiesen. Außerdem war die Operationsdauer länger, es wurden mehr Blutprodukte transfundiert und es traten häufiger und schwererwiegendere postoperative Komplikationen auf. Um Unterschiede im Überleben zu untersuchen, wurden die Patientendaten entsprechend den Tumoreigenschaften, dem Auftreten höhergradiger postoperativer Komplikationen und der perioperativen Mortalität paarweise zugeordnet. Dabei konnten keine signifikanten Unterschiede im Gesamtüberleben und im rezidivfreien Überleben zwischen Patienten mit „Major OP-Verfahren“ oder „Minor OP-Verfahren“ festgestellt werden.

In der vorliegenden Arbeit wurde ein kleineres Patientenkollektiv untersucht und trotzdem konnten ähnliche Unterschiede festgestellt werden. Hierbei wurde in 74% (31 von 42) ein „Major OP-Verfahren“ durchgeführt. Wie bei Zhang et al. konnte ebenfalls beobachtet werden, dass „Major OP-Verfahren“ länger dauerten und mehr Komplikationen sowie höhergradige Komplikationen auftraten. Auch war die Tumorgöße bei „Major OP-Verfahren“ größer (medianer Tumordurchmesser 8,5 cm bei „Major OP-Verfahren“ vs. 4 cm bei „Minor OP-Verfahren“). Signifikante Unterschiede in der Tumorlokalisation, dem Differenzierungsgrad, dem Transfusionsbedarf und der Tumorinfiltration konnten allerdings nicht beobachtet werden. Es konnte jedoch festgestellt werden, dass Patienten nach „Major OP-Verfahren“ einen signifikant längeren Krankenhausaufenthalt sowie längere Zeit auf Intensiv- und Überwachungsstation verbrachten als Patienten nach „Minor OP-Verfahren“. „Major OP-Verfahren“ wurden zur weiteren Betrachtung in „Major Groß“ und „Major Klein“ unterteilt. „Major Groß-Verfahren“ beinhalteten eine erweiterte Hemihepatektomie oder Trisektorektomie. Diese dauerten länger an und Patienten verbrachten einen längeren Aufenthalt auf Intensivstation. Unterschiede im Auftreten von Komplikationen und dem Grad der postoperativen Komplikation konnten nicht beobachtet werden. Unterschiede im Überleben konnten auch in dieser Arbeit weder zwischen „Major-“ und „Minor OP-Verfahren“ noch zwischen „Major Groß“ und „Major Klein-Verfahren“ beobachtet werden (s. 3.2.2). Zhang et al. untersuchten in ihrer Studie außerdem den Einfluss des Operationsausmaßes auf den Resektionsrand. Hierfür wurden Patienten mit tumorfreiem Resektionsrand (R0) und einer Resektionsrandbreite von mindestens 5 mm untersucht und es wurde kein Unterschied im Gesamtüberleben oder rezidivfreien Überleben zwischen „Major-“ und „Minor OP-Verfahren“ beobachtet. Bei Patienten mit tumorfreiem Resektionsrand (R0) und einer geringen Resektionsrandbreite (1-4 mm) konnte zwar kein Unterschied im Gesamtüberleben beobachtet werden, Patienten mit einem „Major OP-Verfahren“ zeigten allerdings in dieser Gruppe ein längeres rezidivfreies Überleben als Patienten die ein „Minor OP-Verfahren“ erfahren haben. Die Resektionsrandbreite scheint nach Zhang et al. eine wichtigere Rolle zu spielen als das Resektionsausmaß, solange ein tumorfreier Resektionsrand von 5 mm

oder mehr erreicht werden kann. Ist dies nicht der Fall sollte ein größeres Resektionsausmaß angestrebt werden.

In dem hier betrachteten Patientenkollektiv konnte in 93% (39 von 42) der Fälle ein tumorfreier Resektionsrand (R0) erzielt werden. Literaturwerte für die relative Häufigkeit tumorfreier Resektionsränder schwanken zwischen 52% und 89% [50, 53, 55, 56, 58, 62, 64, 65, 70]. In 74% der Fälle (31 von 42) dieser Arbeit wurde ein „Major OP-Verfahren“ angewendet und in 61% (19 von 31) davon ein „Major Groß-Verfahren“ (erweiterte Hemihepatektomie oder Trisektorektomie). Somit könnte der hohe Anteil an R0-Resektionen in diesem Patientenkollektiv aus dem Operationsausmaß resultieren. In einer Analyse von Ribero et al. bestehend aus 434 Patienten wurden in 70% der Fälle ähnlich viele „Major OP-Verfahren“ durchgeführt. Auch hier konnte eine hohe R0-Resektionsrate mit 84% erreicht werden. Ähnliches wurde bei Nuzzo et al., Guglielmi et al., Spolverato et al. und De Jong et al. beobachtet. Lang et al. hingegen führten in 87% der Fälle ein „Major OP-Verfahren“ durch und erzielten nur in 63% der Fälle einen tumorfreien Resektionsrand. Dies mag damit zusammenhängen, dass in 44% multifokal lokalisierte Tumore vorlagen und möglicherweise durch die Verteilung dieser Tumore eine R0-Resektion schwerer erreicht werden konnte als bei unifokal lokalisierten Tumoren.

Ergänzend sollte an dieser Stelle erwähnt werden, dass mittlerweile in randomisiert kontrollierten Phase III Studien ein Vorteil im rezidivfreien Überleben durch eine adjuvante Chemotherapie gezeigt werden konnte. Die American Society of Clinical Oncology (ASCO) empfiehlt daher seit 2018 eine sechsmonatige adjuvante Chemotherapie mittels Capecitabin. Diese Empfehlung wurde jedoch erst nach dem Beobachtungszeitraum dieser Arbeit ausgesprochen und fand somit keine Anwendung in dem hier beschriebenen Patientenkollektiv [35, 36].

4.3.7 Postoperative Komplikationen haben einen Einfluss auf die perioperative Mortalität; nicht jedoch auf das langfristige Überleben

In dieser Arbeit konnte beobachtet werden, dass in 40,48% (17 von 42) der Fälle postoperative Komplikationen auftraten. 94,10% (16 von 17) dieser Komplikationen wurden nach „Major OP-Verfahren“ beobachtet, wohingegen in nur 5,90% der Fälle Komplikationen nach „Minor OP-Verfahren“ auftraten (s. 3.1.6). Das häufigere Auftreten postoperativer Komplikationen nach „Major OP-Verfahren“ wurde ebenfalls in anderen Arbeiten beschrieben [46, 48, 49, 65] (Nuzzo et al., Spolverato et al., Doussot et al., Zhang et al.). Zu den häufigsten Komplikationen zählten Abflussstörungen der Gallenwege (47,06%), pulmonale Komplikationen (41,18%), Fieber (23,53%) und Wundheilungsstörungen (23,53%). Unter Berücksichtigung des Gesamtkollektives zeigte sich, dass Patienten, bei denen postoperativ Komplikationen auftraten, ein signifikant kürzeres 3 Jahres Überleben (29,40%) aufwiesen als Patienten, die einen komplikationslosen postoperativen Verlauf hatten (64,00%). Nach Ausschluss von 4 Patienten, die innerhalb der ersten 6 Wochen nach Operation (perioperativ) verstarben konnte kein statistisch signifikanter Unterschied im Überleben zwischen Patienten mit und ohne post-operativer Komplikation beobachtet werden (s. 3.2.2).

Anders bei Spolverato et al.: Sie beobachteten in ihrer multi-institutionellen Analyse von 583 Patienten in 44,4% der Fälle postoperative Komplikationen. Davon wurden 59,1% dieser Komplikationen in Clavien-Dindo Grad I und II sowie 35,1% dieser Komplikationen in Grad III und IV eingeteilt. Weitere 5,8% verstarben in Folge der postoperativen Komplikationen (Grad V). Nach Ausschluss der Patienten, die innerhalb der ersten 90 Tage postoperativ verstarben, konnte diese Arbeitsgruppe das Auftreten sowie den Schweregrad von postoperativen Komplikationen als unabhängige Prognosefaktoren für das Gesamtüberleben sowie für das rezidivfreie Überleben herausarbeiten. Doussot et al. beschrieben ebenfalls den unabhängigen Einfluss von schweren Komplikationen (Clavien-Dindo Grad III und IV) auf das Gesamtüberleben. Sie konnten im Vergleich zu Spolverato et al. keinen Einfluss der Komplikationen auf das rezidivfreie Überleben feststellen. Allerdings beobachteten sie, dass die mediane Zeit zwischen Operation und Auftreten eines Rezidivs signifikant kürzer war als bei Komplikationen der Grade 0-II.

Neuere Studien wie z.B. Zhang et al. zeigten, dass Komplikationen häufiger und höheren Grades (gemäß Clavien-Dindo Klassifikation) nach „Major OP-Verfahren“ auftraten. Nach Ausschluss der Patienten, die innerhalb der ersten 90 Tage nach Operation verstarben, konnten auch sie keinen Einfluss von postoperativen Komplikationen auf das Gesamtüberleben feststellen.

Neben dem Einfluss von Komplikationen auf das Überleben wurde in dieser Arbeit auch der Einfluss der perioperativen Mortalität untersucht. Es konnte beobachtet werden, dass Patienten deren perioperatives Mortalitätsrisiko präoperativ mit ASA III und IV eingeschätzt wurde eine signifikant geringere Überlebensrate als Patienten mit ASA I und II Klassifikation zeigten. Ähnlich wie bei den postoperativ aufgetretenen Komplikationen konnte nach Ausschluss von 4 Patienten, die perioperativ (innerhalb der ersten 6 Wochen postoperativ) verstarben kein signifikanter Überlebensunterschied mehr festgestellt werden. Die beiden ASA-Gruppen (ASA I+II und ASA III+IV) unterschieden sich im Durchschnittsalter und dem Auftreten von Vorerkrankungen. Somit erscheinen die gefundenen Ergebnisse, dass das Risiko älterer und durch Vorerkrankungen stärker belasteter Patienten perioperativ zu versterben höher als bei jüngeren, gesünderen Patienten ist, nicht überraschend. Ein Einfluss von postoperativen Komplikationen und der ASA-Klassifikation auf das 3 Jahres und 5 Jahres Überleben der hier untersuchten Patienten konnte nicht beobachtet werden (s. 3.1.6 und 3.2.2).

4.3.8 Die Tumorlokalisation hat einen Einfluss auf das Überleben und die Entstehung eines Rezidivs

In vergleichbaren Studien wurde der relative Anteil unifokal lokalisierter Tumore zwischen 63% und 95% beschrieben [5, 32, 46, 47, 49, 51, 54, 55, 58, 71]. 64,29% (27 von 42) des untersuchten Patientenkollektives dieser Arbeit wiesen einen unifokal lokalisierten Tumor auf, wohingegen die Tumore der anderen Patienten zu 35,71% (15 von 42) multifokal lokalisiert waren. Das mediane Überleben von Patienten mit multifokal lokalisiertem Tumor war in dieser Arbeit mit 12 Monaten signifikant kürzer als das von Patienten mit unifokal lokalisiertem Tumor (44 Monate) (s. 3.2.3).

De Jong et al. zeigten in einer Analyse bestehend aus 449 Patienten ebenfalls einen statistisch signifikanten Überlebensunterschied zwischen Patienten mit multifokal und unifokal lokalisierten Tumoren. Das mediane Überleben von Patienten mit unifokalem Tumor lag bei 36 Monaten, während es bei Patienten mit multifokalem Tumor bei 19 Monaten lag. Außerdem zeigte sich, dass das mediane Überleben von Patienten mit Lymphknotenbefall (N1) mit 22,9 Monaten signifikant geringer war, als das mediane Überleben von Patienten ohne Lymphknotenbefall (N0) mit 30,1 Monaten. Bei der genaueren Untersuchung des Einflusses des Lymphknotenbefalls auf das Überleben zeigten De Jong et al., dass multifokal lokalisierte Tumore nur einen Einfluss auf das Überleben von Patienten ohne Lymphknotenbefall hatten. Bei Patienten mit Lymphknotenbefall konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen unifokal und multifokal lokalisierten Tumoren beobachtet werden, sodass der Lymphknotenbefall als wichtiger Prognosefaktor angesehen wird. Ein Lymphknotenbefall als unabhängiger Prognosefaktor für das Gesamtüberleben und das rezidivfreie Überleben wurde bereits in weiteren Studien beschrieben [33, 46, 65, 68]. Chang et al. hingegen beschrieben in ihrer Analyse von 103 Patienten das Auftreten eines multifokal lokalisierten Tumors als einen Prädiktor für das Vorliegen von Lymphknotenmetastasen. In der hier vorliegenden Arbeit waren 10% (4 von 42) der Fälle von einem Lymphknotenbefall betroffen. In 45% (19 von 42) lag kein Lymphknotenbefall vor und in weiteren 45% (19 von 42) konnte keine Aussage über eine Tumordinfiltration der Lymphknoten getroffen werden (NX) (s. 3.1.7). Somit konnte keine Aussage über einen möglichen Zusammenhang einer multifokalen Tumorlokalisation und des Lymphknotenbefalles abgeleitet werden.

Marubashi et al. untersuchten bei 111 Patienten den Einfluss präoperativ erhobener Prognosefaktoren auf das postoperative Gesamtüberleben und die Entwicklung von Tumorrezidiven. Hierbei zeigte sich, dass das Vorhandensein eines multifokal lokalisierten Tumors sowohl präoperativ als auch postoperativ ein unabhängiger Prognosefaktor für das Gesamtüberleben und das Auftreten von Rezidiven war. Das Patientenkollektiv mit multifokalen Tumoren wurde noch weitergehend untersucht und es konnte kein signifikanter Überlebensunterschied zwischen kurativ resezierten Patienten und Patienten, die entweder keine Resektion oder in nicht-kurativer Absicht reseziert wurden, festgestellt werden. Dies führte zur kritischen Bewertung des Nutzens einer operativen Resektion bei Patienten, bei denen präoperativ ein multifokal lokalisierter Tumor diagnostiziert wurde. Auch Mavros et al. beschrieben das Auftreten eines multifokal lokalisierten ICCC als unabhängigen Prognosefaktor für ein reduziertes Gesamtüberleben. Weitere Studien von Doussot et al., Spolverato et al., Yoh et al., Paik et al. und Saiura et al. beschrieben zusätzlich ein kürzeres rezidivfreies Überleben bei Patienten mit multifokal lokalisierten Tumoren. Der Einfluss multifokal lokalisierter Tumore auf das Auftreten von Rezidiven konnte auch in dieser Arbeit beobachtet werden. Patienten mit multifokal lokalisiertem Tumor entwickelten in 91,67% (11 von 12) ein Tumorrezidiv und somit signifikant häufiger als Patienten mit unifokal lokalisiertem Tumor (50%, 13 von 26) (s. 3.2.4). Dies kann möglicherweise darauf zurückgeführt werden, dass Patienten mit multifokal lokalisiertem Tumor verstreute intrahepatische Herde aufwiesen, die nicht alle vollständig intraoperativ erkannt und somit therapiert werden konnten. Somit könnten bereits zum Zeitpunkt der primären Operation unerkannte Tumorherde vorhanden gewesen sein, die im Verlauf größenprogredient waren und letztlich als Rezidiv gewertet wurden.

4.3.9 Weiterer Tumoreigenschaften haben keinen Einfluss auf das Überleben

Die Tumore des untersuchten Patientenkollektives waren überwiegend mäßig (G2: 57%) bis schlecht (G3: 43%) differenziert (s. 3.1.7). Diese Verteilung konnte ebenfalls in anderen retrospektiven Studien beobachtet werden (Saxena et al., Nuzzo et al., Chang et al. und Lang et al., Spolverato et al.). Die Angaben verdeutlichen, dass sich ICCG bei Diagnosestellung meistens in einem fortgeschrittenen Differenzierungsgrad befinden. Auswirkungen des Differenzierungsgrades auf das Gesamtüberleben konnten, ähnlich wie bei Guglielmi et al. in dieser Arbeit nicht beobachtet werden. Als Limitation beider Arbeiten sei an dieser Stelle insbesondere die geringe Fallzahl der Kollektive zu erwähnen. Größere multi-institutionelle Studien wie bei Mavros et al. und Meng et al. beschrieben den Einfluss des Differenzierungsgrades auf das Gesamtüberleben (ebenso: Chang et al., Spolverato et al., Saiura et al., Shirabe et al.). Meng et al. beschrieben in ihrer retrospektiven Studie mit 2679 Patienten in einer multivariaten Analyse den Differenzierungsgrad als unabhängigen Prognosefaktor für das Gesamtüberleben. Es konnten signifikant geringere Überlebensraten bei Patienten mit schlecht differenziertem oder undifferenziertem Tumor beobachtet werden als bei Patienten mit gut oder mäßig differenziertem Tumor. Saiura et al. beschrieben in multivariaten Analysen zusätzlich ein kürzeres rezidivfreies Überleben bei Patienten mit schlecht differenziertem Tumor.

Aufgrund der geringen Fallzahl des Patientenkollektives und der daraus resultierenden geringen Gruppengröße konnten in dieser Arbeit kein Einfluss der untersuchten Kategorien der TNM-Klassifikation (wie Tumordinfiltration, Lymphgefäß- und Lymphknotenbefall, Resektionsrand, Perineuralscheiden- oder Gefäßinfiltration) auf das Gesamt- oder das rezidivfreie Überleben beobachtet werden.

4.3.10 Zeitpunkt des Auftretens von Rezidiven beeinflusst Überleben; Rezidive treten vor allem intrahepatisch auf

63,16% (24 von 38) des untersuchten Patientenkollektives entwickelten im Krankheitsverlauf ein Tumorrezidiv (s. 3.1.10). Das Auftreten eines Tumorrezidivs nach potentiell kurativer Leberresektion bei Patienten mit ICCC ist somit mit anderen Studien vergleichbar (47,5-71,0% [44, 46, 50, 58, 65, 68, 70-72]).

Die Diagnosestellung eines Rezidivs erfolgte nach einer medianen postoperativen Zeit von 8,5 Monaten (s. 3.1.10). Ähnliche Zeitabstände wurden von Park et al. (9 Monate postoperativ) und Doussot et al. (10 Monate postoperativ) beobachtet. Saxena et al. beschrieben hingegen in ihrer Studie bestehend aus 40 Patienten ein medianes postoperatives Auftreten von Tumorrezidiven nach 21 Monaten. Das rezidivfreie 3 Jahres und 5 Jahres Überleben des in dieser Arbeit untersuchten Patientenkollektives lag bei 39,47% und 34,21% (s. 3.2.4) und war somit mit anderen Studien vergleichbar (3 Jahres und 5 Jahres rezidivfreies Überleben: Saiura et al. 47% und 39%; Hyder et al. 39% und 32,1%; Saxena et al. 34% und 14%).

Spolverato et al. beobachteten in einer ihrer multi-institutionellen Studien mit 563 Patienten, dass Patienten mit multifokal lokalisiertem Tumor und Patienten mit großen Tumoren (mindestens 7 cm) signifikant häufiger Rezidive entwickelten. Außerdem konnten sie in multivarianten Analysen zeigen, dass diese Rezidive signifikant häufiger intrahepatisch auftraten, wohingegen Patienten mit Lymphknotenbefall signifikant häufiger extrahepatische Rezidive entwickelten. Einen Unterschied im rezidivfreien Überleben zwischen intra- und extrahepatisch lokalisierten Rezidiven konnten Spolverato et al. nicht feststellen [70]. In der hier vorliegenden Arbeit waren 33,33% (8 von 24) der Rezidive rein intrahepatisch lokalisiert, 50% (12 von 24) sowohl intra- als auch extrahepatisch und 16,67% (4 von 24) zeigten eine rein extrahepatische Lokalisation. Somit war in 83,33% (20 von 24) der Tumorrezidive ein Befall der Leber nachzuweisen (s. 3.1.10). Hyder et al. beschrieben in ihrer multi-institutionellen Analyse bestehend aus 301 Patienten eine Rezidivhäufigkeit von 53,5%. Die Rezidive dieses Kollektives waren in 60,9% rein intrahepatisch, in 18,6% sowohl intra- als auch extrahepatisch und in 21% rein extrahepatisch lokalisiert.

Somit lässt sich ableiten, dass die meisten Rezidive nach Leberresektion eines ICCC innerhalb der Restleber lokalisiert sind (Vergleich: Nuzzo et al., Tabrizian et al., Paik et al.).

In dieser Arbeit wurde der Einfluss des Zeitpunktes des Rezidivauftritts untersucht. Bei 45,83% (11 von 24) der Patienten, die im Krankheitsverlauf ein Tumorrezidiv entwickelten, wurde dieses innerhalb der ersten 6 Monate postoperativ diagnostiziert. Bei den verbleibenden 54,17% der Patienten (13 von 24) wurde das Rezidiv nach mehr als 6 Monaten festgestellt (s. 3.2.4). Das mediane Überleben von Patienten, die innerhalb der ersten 6 Monate postoperativ ein Tumorrezidiv entwickelten, war mit 9 Monaten nach Diagnosestellung des Rezidivs signifikant geringer als bei Patienten, bei denen das Rezidiv später auftrat (14,5 Monate). Ebenso zeigten sich signifikante Unterschiede im 3 Jahres (9,09% vs. 61,54%) und 5 Jahres Überleben (0,00% vs. 30,77%) zwischen den beiden Gruppen (s. 3.2.4). Somit erscheint die Dynamik der Rezidivkrankung bei späten postoperativen Rezidiven gegenüber den frühen postoperativen Rezidiven verlangsamt.

Außerdem zeigte sich, dass Patienten mit höherem Alter signifikant häufiger Tumorrezidive entwickelten als jüngere Patienten. Das mediane Alter der Patienten, die im Krankheitsverlauf ein Rezidiv entwickelten, lag bei 68 Jahren, wohingegen Patienten ohne Rezidiv zum Zeitpunkt der primären Operation ein medianes Alter von 57,5 Jahren aufwiesen (s. 3.1.10 und 3.2.4). Ein solcher Einfluss höheren Alters auf die Auftretenshäufigkeit von Rezidiven wurde soweit bekannt, bisher in der Literatur noch nicht beschrieben. Paik et al. hingegen konnten keinen Zusammenhang zwischen dem Alter der Patienten und der Auftretenshäufigkeit von Rezidiven beobachten.

5 Zusammenfassung

Bei ICCC handelt es sich um eine seltene Erkrankung der Gallenwege. Die Erkrankung schreitet langsam voran und verläuft lange Zeit asymptomatisch oder verursacht nur unspezifische Symptome, sodass sich die meisten Patienten bei Diagnosestellung bereits in einem fortgeschrittenen, nicht-resezierbaren Tumorstadium befinden.

In dieser retrospektiven Analyse wurden 42 Patienten mit ICCC untersucht, die im Zeitraum von 2003 bis 2015 in kurativer Absicht am Universitätsklinikum Würzburg leberreseziert wurden. Das mediane Alter der Patienten lag bei 66 Jahren mit einer Geschlechterverteilung von 57,1% Männern und 42,9% Frauen. In 73,81% der Fälle wurde eine Resektion von mindestens 3 Lebersegmenten durchgeführt und dadurch in 92,86% der Fälle ein tumorfreier Resektionsrand erzielt. In 40,48% traten postoperative Komplikationen auf, wobei diese v.a. nach Resektion von 3 oder mehr Lebersegmenten aufgetreten sind. 4 Patienten sind perioperativ (innerhalb der ersten 6 Wochen nach Operation) verstorben. Das 3 Jahres und 5 Jahres Überleben des Patientenkollektives lag bei 50,0% und 38,1%. 63,16% der Patienten erkrankten nach einer medianen postoperativen Zeit von 8,5 Monaten an einem Tumorrezidiv, wobei sich zu 83,88% eine intrahepatische Beteiligung zeigte. Das mediane Überleben nach Diagnosestellung eines Rezidivs lag bei 11 Monaten. Patienten mit einem Tumorrezidiv hatten eine niedrigere Überlebensrate als Patienten, die kein Tumorrezidiv entwickelten. Trat ein solches Rezidiv innerhalb der ersten 6 Monate postoperativ auf, resultierte hieraus eine reduzierte Überlebensrate im Vergleich zu Patienten, bei denen ein Rezidiv später auftrat. Das Auftreten postoperativer Komplikationen und eine höhergradige ASA-Klassifikation hatten einen Einfluss auf das perioperative Überleben, nicht jedoch auf das 3-Jahres und 5-Jahres Überleben. Multifokal lokalisierte Tumore sowie ein Alter über 60 Jahre zum Zeitpunkt der Leberresektion stellten Prognosefaktoren für das Auftreten von Tumorrezidiven und damit auch für das Gesamtüberleben dar.

Diese Arbeit liefert ergänzende Daten für die Prognoseabschätzung von Patienten mit ICCC, jedoch sind zur Validierung weitere Analysen in größeren Patientenkollektiven erforderlich.

6 Literaturverzeichnis

1. Schünke, M., E. Schulte und U. Schumacher, Prometheus: Innere Organe. 2005, 2009, Stuttgart: Georg Thieme Verlag. ISBN: 978-3-13-139532-0. S. 248
2. Aljiffry, M., et al., *Evidence-based approach to cholangiocarcinoma: a systematic review of the current literature*. J Am Coll Surg, 2009. 208(1): S. 134-147.
3. Skipworth, J. R., M. G. Keane und S. P. Pereira, *Update on the management of cholangiocarcinoma*. Dig Dis, 2014. 32(5): S. 570-578.
4. Khan, S. A. et al., *Cholangiocarcinoma*. Lancet, 2005. 366(9493): S. 1303-1314.
5. Cho, S. Y. et al., *Survival analysis of intrahepatic cholangiocarcinoma after resection*. Ann Surg Oncol, 2010. 17(7): S. 1823-1830.
6. Farhat, M. H. et al., *Prognostic factors in patients with advanced cholangiocarcinoma: role of surgery, chemotherapy and body mass index*. World J Gastroenterol, 2008. 14(20): S. 3224-3230.
7. Shaib, Y. und H. B. El-Serag, *The epidemiology of cholangiocarcinoma*. Semin Liver Dis, 2004. 24(2): S. 115-125.
8. Tabrizian, P. et al., *Outcomes following resection of intrahepatic cholangiocarcinoma*. HPB (Oxford), 2015. 17(4): S. 344-351.
9. American Cancer Society, *Bile Duct Cancer (Cholangiocarcinoma)*. 2014 URL: <http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/003084-pdf> (besucht am 21. September 2016).
10. Yamasaki, S., *Intrahepatic cholangiocarcinoma: macroscopic type and stage classification*. J Hepatobiliary Pancreat Surg, 2003. 10(4): S. 288-291.
11. Ghouri, Y. A., I. Mian und B. Blechacz, *Cancer review: Cholangiocarcinoma*. J Carcinog, 2015. 14.
12. Olnes, M. J. und R. Erlich, *A review and update on cholangiocarcinoma*. Oncology, 2004. 66(3): S. 167-179.
13. Aragon, R. J. und N. L. Solomon, *Techniques of hepatic resection*. J Gastrointest Oncol, 2012. 3(1): S. 28-40.
14. Couinaud, C., *Liver anatomy: portal (and suprahepatic) or biliary segmentation*. Dig Surg, 1999. 16(6): S. 459-467.
15. Drenckhahn, D. und J. Waschke, *Taschenbuch Anatomie*. 2008, München: Elsevier GmbH. ISBN: 978-3-437-41194-6. S. 276-278
16. Birth, M., T. H. Ittel, und P. L. Pereira, *Hepatobiliäre und Pankreastumoren*. 2010, Berlin Heidelberg: Springer: ISBN 978-3-642-04934-7. S.162.
17. Yan, L., *Operative Techniques in Liver Resection*. 2016, Heidelberg, New York, London: Springer Science+Business. ISBN 978-94-017-7409-3. S. 221
18. Blumgart, L. H., *Video Atlas Liver, Biliary & Pancreatic Surgery*. 2010: Elsevier. ISBN: 978-1-4377-0891-2
19. Burak, K. et al., *Incidence and risk factors for cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis*. Am J Gastroenterol, 2004. 99(3): S. 523-526.
20. Chalasani, N. et al., *Cholangiocarcinoma in patients with primary sclerosing cholangitis: a multicenter case-control study*. Hepatology, 2000. 31(1): S. 7-11.

21. Doherty, B., V. E. Nambudiri und W. C. Palmer, *Update on the Diagnosis and Treatment of Cholangiocarcinoma*. Curr Gastroenterol Rep, 2017. 19(1).
22. Bridgewater, J. et al., *Guidelines for the diagnosis and management of intrahepatic cholangiocarcinoma*. J Hepatol, 2014. 60(6): S. 1268-1289.
23. Lazaridis, K. N. und G. J. Gores, *Primary sclerosing cholangitis and cholangiocarcinoma*. Semin Liver Dis, 2006. 26(1): S. 42-51.
24. Li, T. et al., *Staging, prognostic factors and adjuvant therapy of intrahepatic cholangiocarcinoma after curative resection*. Liver Int, 2014. 34(6): S. 953-960.
25. Bonney, G. K. et al., *Circulating markers of biliary malignancy: opportunities in proteomics?* Lancet Oncol, 2008. 9(2): S. 149-158.
26. Razumilava, N. und G. J. Gores, *Cholangiocarcinoma*. Lancet, 2014. 383(9935): S. 2168-2179.
27. Edge, S. B. und C. C. Compton, *The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM*. Ann Surg Oncol, 2010. 17(6): S. 1471-1474.
28. Brierley, J., M. K. Gospodarowicz und C. Wittekind, *TNM Classification of Malignant Tumours Eighth Edition*. 2017, UK, Chichester: Wiley Blackwell. ISBN: 978-1-119-26357-9
29. Lang, S. A., M. Loss und H. J. Schlitt, *In-situ split" (ISS) liver resection: new aspects of technique and indication*. Zentralbl Chir, 2014. 139(2): S. 212-219.
30. Schnitzbauer, A. A. et al., *Right portal vein ligation combined with in situ splitting induces rapid left lateral liver lobe hypertrophy enabling 2-staged extended right hepatic resection in small-for-size settings*. Ann Surg, 2012. 255(3): S. 405-414.
31. Ruzzenente, A. et al., *Role of surgery in the treatment of intrahepatic cholangiocarcinoma*. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2015. 19(15): S. 2892-2900.
32. Schweitzer, N. et al., *The effect of adjuvant chemotherapy in patients with intrahepatic cholangiocarcinoma: a matched pair analysis*. J Cancer Res Clin Oncol, 2017. 143(7): S. 1347-1355.
33. Mavros, M. N. et al., *Treatment and Prognosis for Patients With Intrahepatic Cholangiocarcinoma: Systematic Review and Meta-analysis*. JAMA Surg, 2014. 149(6): S. 565-574.
34. Horgan, A. M. et al., *Adjuvant therapy in the treatment of biliary tract cancer: a systematic review and meta-analysis*. J Clin Oncol, 2012. 30(16): S. 1934-1940.
35. Oneda, E., M. Abu Hilal und A. Zaniboni, *Biliary Tract Cancer: Current Medical Treatment Strategies*. Cancers (Basel), 2020. 12(5).
36. Shroff, R. T. et al., *Adjuvant Therapy for Resected Biliary Tract Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline*. J Clin Oncol, 2019. 37(12): S. 1015-1027.
37. Edeline, J. et al., *Gemox versus surveillance following surgery of localized biliary tract cancer: Results of the PRODIGE 12-ACCORD 18 (UNICANCER GI) phase III trial*. Journal of Clinical Oncology 35, 2017: S. 658-667.

38. Stein, A. et al., *Adjuvant chemotherapy with gemcitabine and cisplatin compared to observation after curative intent resection of cholangiocarcinoma and muscle invasive gallbladder carcinoma (ACTICCA-1 trial) - a randomized, multidisciplinary, multinational phase III trial.* BMC Cancer, 2015. 15(564).
39. Malhi, H. und G. J. Gores, *Review article: the modern diagnosis and therapy of cholangiocarcinoma.* Aliment Pharmacol Ther, 2006. 23(9): S. 1287-1296.
40. Mayo, S. C. et al., *Refining the definition of perioperative mortality following hepatectomy using death within 90 days as the standard criterion.* HPB (Oxford), 2011. 13(7): S. 473-482.
41. American Society of Anesthesiologists. *ASA Physical Status Classification System.* 2014 URL: <https://www.asahq.org/resources/clinical-information/asa-physical-status-classification-system> (besucht am 5. April 2018).
42. Dindo, D., N. Demartines und P. A. Clavien, *Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey.* Ann Surg, 2004. 240(2): S. 205-213.
43. Webinger, J., D. Keller und B. Budrich, *Wie schreibe ich eine Doktorarbeit?: Leitfaden für Mediziner und Zahnmediziner.* 2014, Berlin Heidelberg: Springer Medizin. ISBN: 978-3-642-54078-3
44. Paik, K.Y. et al., *What prognostic factors are important for resected intrahepatic cholangiocarcinoma?* J Gastroenterol Hepatol, 2008. 23(5): S. 766-770.
45. Guglielmi, A. et al., *Intrahepatic cholangiocarcinoma: prognostic factors after surgical resection.* World J Surg, 2009. 33(6): S. 1247-1254.
46. Nuzzo, G. et al., *Intrahepatic cholangiocarcinoma: prognostic factors after liver resection.* Updates Surg, 2010. 62(1): S. 11-19.
47. Chang, M. E. et al., *Evaluation of prognostic factors and implication of lymph node dissection in intrahepatic cholangiocarcinoma: 10-year experience at a tertiary referral center.* J Chin Med Assoc, 2017. 80(3): S. 140-146.
48. Zhang, X. F. et al., *Perioperative and Long-Term Outcome for Intrahepatic Cholangiocarcinoma: Impact of Major Versus Minor Hepatectomy.* J Gastrointest Surg, 2017. 21(11): S. 1841-1850.
49. Spolverato, G. et al., *Impact of complications on long-term survival after resection of intrahepatic cholangiocarcinoma.* Cancer, 2015.
50. Saxena, A. et al., *Clinicopathologic and treatment-related factors influencing recurrence and survival after hepatic resection of intrahepatic cholangiocarcinoma: a 19-year experience from an established Australian hepatobiliary unit.* J Gastrointest Surg, 2010. 14(7): S. 1128-1138.
51. Spolverato, G. et al., *Comparative performances of the 7th and the 8th editions of the American Joint Committee on Cancer staging systems for intrahepatic cholangiocarcinoma.* J Surg Oncol, 2017. 115(6): S. 696-703.
52. Jiang, B. G. et al., *Retrospective analysis of histopathologic prognostic factors after hepatectomy for intrahepatic cholangiocarcinoma.* Cancer J, 2009. 15(3): S. 257-261.

53. Shirabe, K. et al., *Clinicopathological prognostic factors after hepatectomy for patients with mass-forming type intrahepatic cholangiocarcinoma: relevance of the lymphatic invasion index*. *Ann Surg Oncol*, 2010. 17(7): S. 1816-1822.
54. Spolverato, G. et al., *Tumor size predicts vascular invasion and histologic grade among patients undergoing resection of intrahepatic cholangiocarcinoma*. *J Gastrointest Surg*, 2014. 18(7): S. 1284-1291.
55. Ellis, M. C. et al., *Surgical treatment of intrahepatic cholangiocarcinoma: outcomes and predictive factors*. *HPB (Oxford)*, 2011. 13(1): S. 59-63.
56. Jonas, S. et al., *Extended liver resection for intrahepatic cholangiocarcinoma: A comparison of the prognostic accuracy of the fifth and sixth editions of the TNM classification*. *Ann Surg*, 2009. 249(2): S. 303-309.
57. Kim, Y. et al., *Evaluation of the 8th edition American Joint Commission on Cancer (AJCC) staging system for patients with intrahepatic cholangiocarcinoma: A surveillance, epidemiology, and end results (SEER) analysis*. *J Surg Oncol*, 2017. 116(6): S. 643-650.
58. Saiura, A. et al., *Intrahepatic cholangiocarcinoma: analysis of 44 consecutive resected cases including 5 cases with repeat resections*. *Am J Surg*, 2011. 201(2): S. 203-208.
59. Yoo, T. et al., *Postoperative CA19-9 Change Is a Useful Predictor of Intrahepatic Cholangiocarcinoma Survival following Liver Resection*. *Dis Markers*, 2015.
60. Endo, I. et al., *Intrahepatic cholangiocarcinoma: rising frequency, improved survival, and determinants of outcome after resection*. *Ann Surg*, 2008. 248(1): S. 84-96.
61. World Health Organisation. *Hepatitis*. 2018
URL: <http://www.searo.who.int/entity/hepatitis/en/> (besucht am 7. Mai. 2018)
62. Lang, H. et al., *Operations for intrahepatic cholangiocarcinoma: single-institution experience of 158 patients*. *J Am Coll Surg*, 2009. 208(2): S. 218-228.
63. de Jong, M. C. et al., *Intrahepatic cholangiocarcinoma: an international multi-institutional analysis of prognostic factors and lymph node assessment*. *J Clin Oncol*, 2011. 29(23): S. 3140-3145.
64. Marubashi, S. et al., *Prediction of the postoperative prognosis of intrahepatic cholangiocarcinoma (ICC): importance of preoperatively-determined anatomic invasion level and number of tumors*. *Dig Dis Sci*, 2014. 59(1): S. 201-213.
65. Doussot, A. et al., *Multicentre study of the impact of morbidity on long-term survival following hepatectomy for intrahepatic cholangiocarcinoma*. *Br J Surg*, 2016.
66. Yoh, T. et al., *Significant Improvement in Outcomes of Patients with Intrahepatic Cholangiocarcinoma after Surgery*. *World J Surg*, 2016. 40(9): S. 2229-2236.
67. Meng, Z. W. et al., *Macroscopic types of intrahepatic cholangiocarcinoma and the eighth edition of AJCC/UICC TNM staging system*. *Oncotarget*, 2017. 8(60): S. 101165-101174.
68. Hyder, O. et al., *Recurrence after operative management of intrahepatic cholangiocarcinoma*. *Surgery*, 2013. 153(6): S. 811-818.

69. Ribero, D. et al., *Surgical Approach for Long-term Survival of Patients With Intrahepatic Cholangiocarcinoma: A Multi-institutional Analysis of 434 Patients*. Arch Surg, 2012. 147(12): S. 1107-1113.
70. Spolverato, G. et al., *Management and Outcomes of Patients with Recurrent Intrahepatic Cholangiocarcinoma Following Previous Curative-Intent Surgical Resection*. Ann Surg Oncol, 2016. 23(1): S. 235-243.
71. Park, H. M. et al., *Outcomes for Patients with Recurrent Intrahepatic Cholangiocarcinoma After Surgery*. Ann Surg Oncol, 2016. 23(13): S. 4392-4400.
72. Choi, S. B. et al., *The prognosis and survival outcome of intrahepatic cholangiocarcinoma following surgical resection: association of lymph node metastasis and lymph node dissection with survival*. Ann Surg Oncol, 2009. 16(11): S. 3048-3056.

I Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
AJCC	American Joint Committee on Cancer
AP	Alkalische Phosphatase
ASA	American Society of Anesthesiologists
ASCO	American Society of Clinical Oncology
BMI	Body-Mass-Index
bzw.	beziehungsweise
CCC	Cholangiozelluläres Karzinom
CEA	Carcinoembryonales Antigen
cm	Zentimeter
CT	Computertomographie
Dr.	Doktor
ECCC	Extrahepatisches Cholangiozelluläres Karzinom
ERCP	Endoskopisch Retrograde Cholangiopankreatikographie
EK	Erythrozytenkonzentrat
erw.	erweitert
FDG	Fluordesoxyglukose
FFP	Fresh Frozen Plasma
G	Differenzierungsgrad
GGT	Gamma-Glutamyltransferase
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
ICCC	Intrahepatisches Cholangiozelluläres Karzinom
IMC	Intermediate Care/Überwachungsstation
inkl.	inklusive
ITS	Intensivstation
k.A	keine Angabe
kg	Kilogramm
L	Lymphgefäßinfiltration
M	Fernmetastase
m	Meter
med.	medicinae
MRCP	Magnetresonanztomographie-Cholangiopankreatikographie

MRT	Magnetresonanztomographie
N	Lymphknotenbefall
n	Anzahl
OP	Operation
PBC	Primär biliäre Zirrhose
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
Pn	Perineuralscheideninfiltration
Prof.	Professor
PSC	Primär Sklerosierende Cholangitis
R	Resektionsrand
s.	siehe
sog.	sogenannt
T	Tumorausdehnung
Tab.	Tabelle
TNM	Tumor, Nodus, Metastase
u.a.	unter anderem
UICCA	International Union Against Cancer
V	Gefäßinfiltration
v.a.	vor allem
vs.	versus
z.B.	zum Beispiel

II Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Schematische Darstellung der Anatomie der Gallenwege	2
Abb. 2: Einteilung Cholangiozellulärer Karzinome nach ihrer anatomischen Lokalisation	3
Abb. 3: Terminologie der Leberresektionsverfahren.....	5
Abb. 4: Kollektivzusammensetzung.....	16
Abb. 5: Lokalisation von Tumorrezidiven.....	24
Abb. 6: Geschlechterverteilung	27
Abb. 7: Altersverteilung zum Operationszeitpunkt.....	28
Abb. 8: Verteilung der Fälle über die Operationsjahre.....	29
Abb. 9: Vorerkrankungen im Patientenkollektiv	31
Abb. 10: Erkrankungen der Leber und der Gallenwege im Patientenkollektiv ..	32
Abb. 11: ASA-Klassifikation des Patientenkollektives	34
Abb. 12: Einteilung der Operationsverfahren	35
Abb. 13: Operationsdauer in Abhängigkeit vom Operationsverfahren.....	37
Abb. 14: Einteilung der postoperativen Komplikationen	38
Abb. 15: Verteilung der Tumorlokalisationen im Gesamtkollektiv.....	42
Abb. 16: Lokalisation der Tumorrezidive	44
Abb. 17: Gesamtüberleben	46
Abb. 18: Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Alter bei Operation.....	47
Abb. 19: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der ASA-Klassifikation	48
Abb. 20: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der ASA-Klassifikation (Ausschluss perioperativer Todesfälle)	49
Abb. 21: Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Auftreten postoperativer Komplikationen	50
Abb. 22: Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Auftreten postoperativer Komplikationen (Ausschluss perioperativer Todesfälle).....	51
Abb. 23: Tumorgröße in Abhängigkeit vom Operationsverfahren	53
Abb. 24: Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Operationsausmaß.....	54
Abb. 25: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von Tumoreigenschaften.....	55
Abb. 26: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation	57
Abb. 27: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation (Ausschluss perioperativer Todesfälle)	58
Abb. 28: Tumorgröße multifokal und unifokal lokalisierter Tumore.....	59

Abb. 29: Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Auftreten eines Tumorrezidivs
(Ausschluss perioperativer Todesfälle)61

Abb. 30: Rezidivfreies Überleben (Ausschluss perioperativer Todesfälle)62

Abb. 31: Rezidivfreiheit in Abhängigkeit vom Alter bei der Operation (Ausschluss
perioperativer Todesfälle)63

Abb. 32: Alter bei Operation in Abhängigkeit vom Auftreten eines Tumorrezidivs
(Ausschluss perioperativer Todesfälle)64

Abb. 33: Überleben von Rezidivpatienten in Abhängigkeit vom Zeitpunkt des
Auftretens des Tumorrezidivs (Ausschluss perioperativer Todesfälle)66

III Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Risikofaktoren für die Entstehung Cholangiozellulärer Karzinome.....	7
Tab. 2: TNM-Klassifikation von ICCC.....	10
Tab. 3: Stadieneinteilung von ICCC	10
Tab. 4: Einteilung perioperatives Mortalitätsrisikos nach ASA-Klassifikation .	19
Tab. 5: Einteilung der Operationsverfahren	19
Tab. 6: Unterteilung der „Major OP-Verfahren“	20
Tab. 7: Gradeinteilung postoperativer Komplikationen.....	21
Tab. 8: Schlüsselwörter der strukturierten Literaturrecherche.....	26
Tab. 9: Auflistung der durchgeführten „zusätzlichen OP-Verfahren“	36
Tab. 10: Auflistung und Häufigkeiten von postoperativen Komplikationen.....	39
Tab. 11: Häufigkeiten der verschiedenen TNM-Klassifikationskriterien	41
Tab. 12: Extrahepatische Lokalisation der Rezidive.....	45

IV Danksagung

An erster Stelle möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. Ingo Klein, dem Leiter der Transplantations- und hepatobiliären Chirurgie am Universitätsklinikum Würzburg, für die Überlassung des Dissertationsthemas und für die Betreuung als Doktorvater bedanken.

Ich bedanke mich bei Herrn Prof. Dr. med. Andreas Geier, dem Leiter der Hepatologie am Universitätsklinikum Würzburg, für die Zweitbegutachtung meiner Arbeit.

Herrn Dr. med. Alexander Kerscher, dem Leiter des Krebsregisters des Comprehensive Cancer Center Mainfrankens, danke ich für die Zusammenarbeit bei der Vervollständigung der Patientendaten.

Ich danke allen Freunden und Familienmitgliedern, die durch ihr Nachfragen, den Austausch und ihre Unterstützung zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Besonders danke ich meinen Eltern Ariane und Reinhard für ihren Rückhalt, ihre bedingungslose Unterstützung und ihr Vertrauen, welches sie mir immer wieder entgegenbringen. Pakete adressiert an „Frau Dr. med. Charlotte Braun“ haben schmunzelnd die Finalisierung dieser Arbeit vorangebracht.

Vielen Dank auch an meinen Bruder Constantin, der mir als großer Bruder stets den Rücken stärkt und aufbauende Worte findet. Meiner Schwägerin Monica danke ich für ihren Antrieb und die Aufmunterung das Ziel nicht aus den Augen zu verlieren und die Arbeit immer wieder aus der hintersten Schublade hervorzuholen.

Abschließend danke ich meinem Mann Clemens für den Zuspruch und Rückhalt während unseres Studiums und vor allem in der Schlussphase dieser Arbeit. Ohne seine tatkräftige Unterstützung wäre es vermutlich ein noch längerer Weg geworden.