

**Medizinische Fakultät
der
Universität Duisburg-Essen**

Aus der Klinik für Allgemein-,
Viszeral- und Transplantationschirurgie

**Vergleich der 6. und 7. Auflage der UICC-Klassifikation für intrahepatische
Cholangiokarzinome**

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung des Doktorgrades der Medizin

durch die Medizinische Fakultät

der Universität Duisburg-Essen

Vorgelegt von

Lena Orth

aus Essen

2017

Dekan: Herr Univ.-Prof. Dr. med. J. Buer

1. Gutachter: Herr Priv.-Doz. Dr. med. C. Fingas

2. Gutachter: Herr Priv.-Doz. Dr med. A. Dechêne

Tag der mündlichen Prüfung: 27. Juni 2017

Publikationen

1. Juntermanns B, Kaiser GM, Orth L, Reis H, Jaradat D, Sydor S, Büchter M, Kasper S, Mathé Z, Sotiropoulos GC, Baba HA, Canbay A, Paul A, Fingas CD (2016): Comparison of the sixth and the seventh editions of the UICC classification for intrahepatic cholangiocarcinoma
(eingereicht beim European Journal of Medical Research)

Inhaltsverzeichnis

Publikationen	3
1 Einleitung	6
1.1 Das Gallengangskarzinom	6
1.2 Definition	6
1.3 Epidemiologie	7
1.4 Risikofaktoren	9
1.5 Pathogenese.....	10
1.6 Histologie	11
1.7 Klinik.....	12
1.8 Differentialdiagnose	12
1.9 Diagnose	13
1.10 Staging.....	17
1.11 Therapie.....	20
1.12 Ziele dieser Arbeit.....	25
2 Material und Methoden	25
2.1 Patienten und Proben	25
2.2 Histopathologische Aufbereitung.....	26
2.3 Statistische Analyse.....	26
3 Ergebnisse	27
4 Diskussion.....	36
5 Zusammenfassung.....	39

6 Literaturverzeichnis	40
7 Anhang	47
7.1 Abbildungsverzeichnis	47
7.2 Tabellenverzeichnis	48
7.3 Abkürzungsverzeichnis.....	49
8 Danksagung	51
9 Lebenslauf.....	52

1 Einleitung

1.1 Das Gallengangskarzinom

Das Karzinom der Gallenwege (Cholangiokarzinom) stellt in der westlichen Welt eine seltene Tumorentität dar, obwohl eine steigende Inzidenz der intrahepatischen Gallengangskarzinome zu beobachten ist (Zhang, Yang, et al., 2015). Betrachtet man die Gesamtheit aller gastrointestinalen Karzinome, so bildet das Cholangiokarzinom einen Anteil von 3% und ist damit nach dem hepatozellulären Karzinom das zweithäufigste primäre Malignom der Leber (Tamandl, 2009).

Die Inzidenz des intrahepatischen Cholangiokarzinoms liegt in den westlichen Ländern bei 2,1 pro 100.000 Personenjahre (Bridgewater et al., 2014). Der Altersgipfel liegt im 7. Jahrzehnt (Messmann, 2012), dabei sind Männer 1,3-mal häufiger betroffen als Frauen (Siegenthaler et al., 2006).

1.2 Definition

Als Cholangiokarzinome werden alle Tumore bezeichnet, die vom Gallengangs- oder Gallenblasenepithel ausgehen (Blechacz, 2008). Nach den anatomischen Begebenheiten wird diese Gruppe weiter in intrahepatisch (iCCC) und extrahepatisch (eCCC) unterteilt (Bridgewater et al., 2014). Die zuletzt genannten spalten sich weiter zu perihilären (pCCC) und distalen Cholangiokarzinomen (dCCC) auf (Bridgewater et al., 2014). Die distal sowie intrahepatisch gelegenen CCC machen jeweils einen Anteil von 20-25 % aus, während sich 50-60% aller CCC perihilär befinden und auch Klatskin-Tumore genannt werden (Khan et al., 2002). Diese Namensgebung geht auf Gerald Klatskin zurück, der diesen Tumor im Jahre 1965 erstmals beschrieb (Klatskin, 1965). iCCCs entstehen aus den portalen und intralobulären Gallengängen, während dCCCs und pCCCs ihren Ausgang vom Ductus hepaticus dexter, Ductus hepaticus sinister oder vom Ductus choledochus nehmen (Gnant et al., 2009). Die Klatskin-Tumore werden gesondert anhand ihrer Lage in der Gallengangsbifurkation nach der Bismuth-Corlette-Klassifikation von 1975 eingeteilt (Bismuth et al., 1975; Manns et al., 2016). Somit werden die Tumore, die sich unterhalb der Bifurkation des Ductus hepaticus befinden, als Bismuth-Typ I zusammengefasst. Bismuth-Typ II beschreibt Tumore, welche bis an die Bifurkation heranreichen. Als Bismuth-Typ III werden Tumore klassifiziert, die die

Hepaticusgabel einbeziehen und zusätzlich entweder den Ductus hepaticus dexter (= Typ III a) oder den Ductus hepaticus sinister (=Typ III b) umfassen (Manns et al., 2016). Karzinome der Gallenblase sollten auf Grund der unterschiedlichen Epidemiologie, Pathogenese und Klinik als separate Entität bewertet werden (Bridgewater et al., 2014). Durch die unterschiedliche Lage der Tumore entsteht somit eine sehr inhomogene Gruppe (Tamandl, 2009).

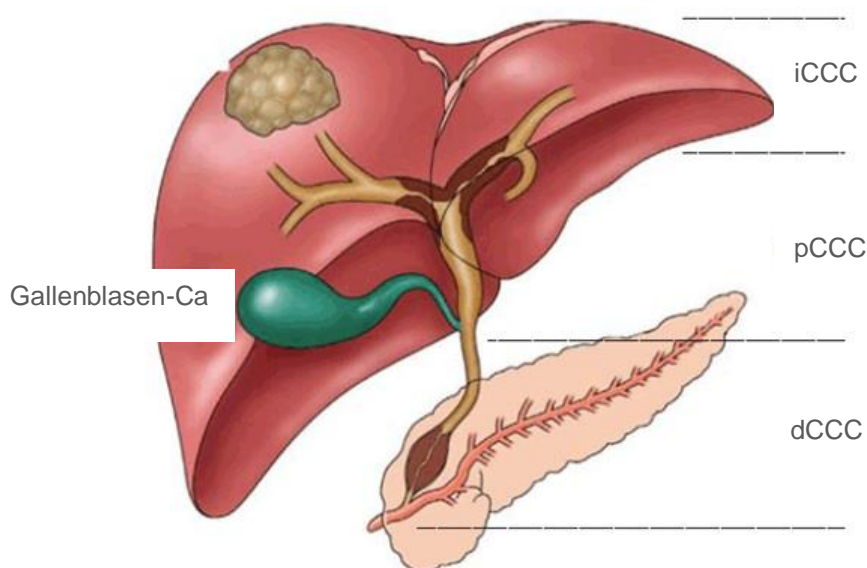


Abbildung 1: Einteilung des Cholangiokarzinoms, iCCC intrahepatisches Cholangiokarzinom, pCCC perihiläres Cholangiokarzinom, dCCC distales Cholangiokarzinom (Vogel et al., 2014)

1.3 Epidemiologie

Die Inzidenz des CCC beträgt weltweit etwa drei Fälle pro 100.000 Einwohner in einem Jahr (Kornek, 2004). Dabei fällt auf, dass Asien eine insgesamt höhere Prävalenz aufweist, wofür die endemische Verbreitung chronischer Parasitenerkrankungen insbesondere der Leber verantwortlich gemacht wird (Khuntikeo et al., 2016). Global betrachtet weisen Thailand, China und weitere Teile Asiens mit 96/100.000 Einwohner/Jahr die höchste Prävalenz auf, während Australien bei einer Rate von 0,1/100.000 Einwohner/Jahr die wenigsten Krankheitsfälle zu verzeichnen hat (Shaib et al., 2004).

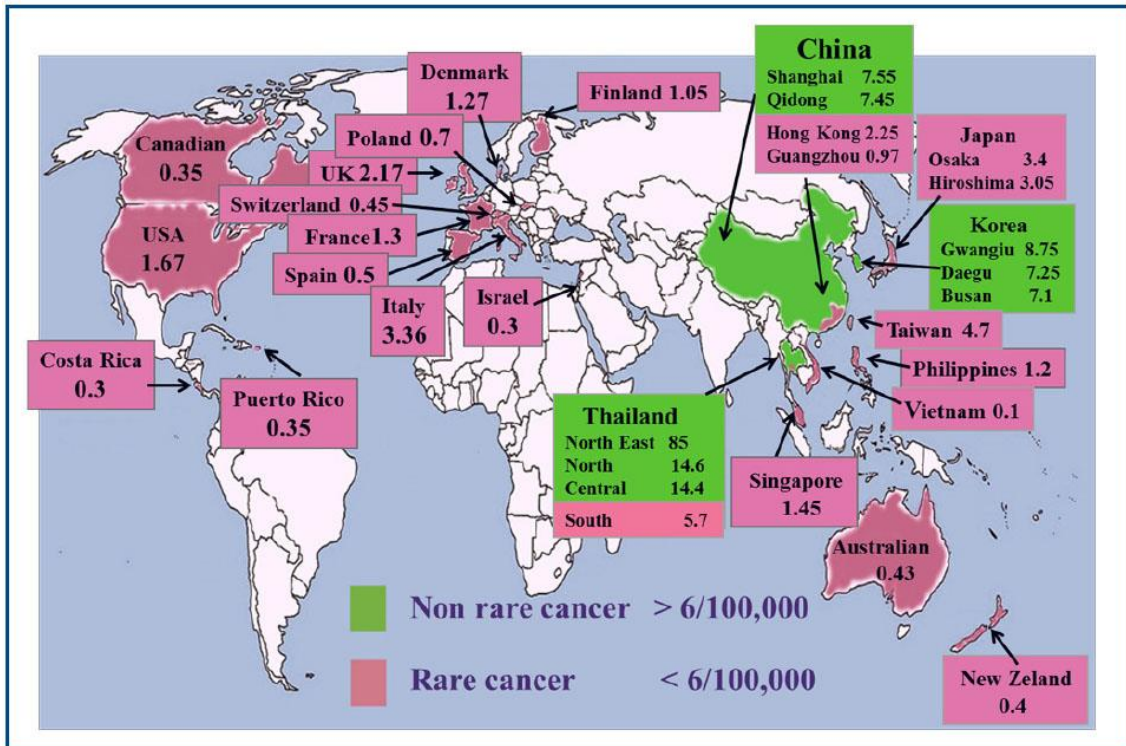


Abbildung 2: Die Verteilung der Inzidenzen (Fälle/100.000) des CCC weltweit (Bragazzi et al., 2011)

In den USA zeigte sich bereits von 1959 bis 1999 ein Anstieg der Inzidenz des iCCC von 165%, während die Häufigkeit des eCCC um 14% sank (Shaib et al., 2004). Die Gründe für diesen Anstieg sind nicht durch die verbesserte Diagnosestellung erklärbar, da es zu keiner Häufung der frühen Stadien der Krankheit gekommen ist (Birth et al., 2011). Bislang scheint diese Entwicklung nicht zu stagnieren (Birth et al., 2011). Während es bislang für den Anstieg der Inzidenzen des iCCC keine fundierte Erklärung gibt, ist man der Meinung, dass der Abfall der Inzidenzen des eCCC vor allem dadurch zustande kommen könnte, dass früher Gallenblasenkarzinome und eCCC bei der ICD-Kodierung gemeinsam betrachtet wurden. Khan et al. analysierten 2002 die WHO-Mortalitätsraten des iCCC in den USA, Japan, Australien und Europa für die Jahre von 1979 bis 1998. Die Anzahl der Todesfälle pro Jahr auf Grund von iCCC stieg in diesen Ländern. Der höchste Anstieg wurde in Australien und in England verzeichnet (Khan et al., 2008).

Altersangepasste Inzidenzrate für iCCCs [Raute] und eCCCs (inklusive hilärer CCCs) [Rechteck] diagnostiziert anhand der SEER-Datenbasis von 1973-2002.

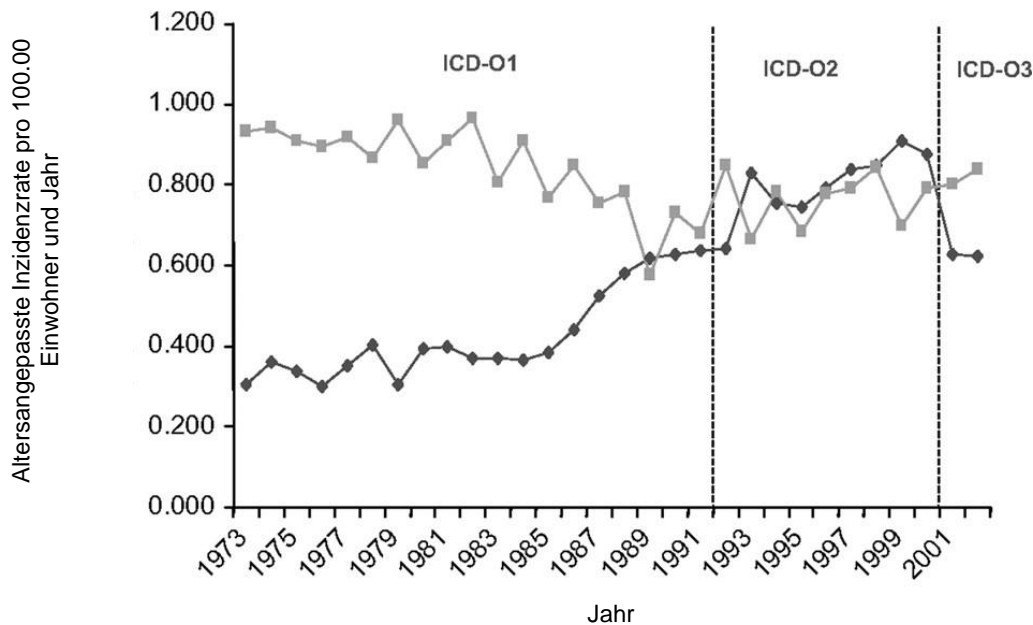


Abbildung 3: Kontinuierliche Zunahme des iCCC bei steter Abnahme des eCCC in der westlichen Welt, untersucht anhand der SEER-Datenbank (Surveillance, Epidemiology, and End Results) (Welzel et al., 2006)

1.4 Risikofaktoren

Da die definitive Pathogenese des CCC bislang noch nicht geklärt werden konnte, kann aktuell nur von Risikofaktoren ausgegangen werden, die das Entstehen eines solchen Tumors begünstigen. Im Besonderen sind hierbei chronische Entzündungsreaktionen der Gallenwege zu nennen, die eine Onkogenese fördern (Siegenthaler et al., 2006).

Die Risikofaktoren für das iCCC sind ähnlich derer für das hepatozelluläre Karzinom (HCC) und bestehen aus: Leberzirrhose, chronischer Hepatitis B und C, HIV-Infektion, Diabetes mellitus Typ II, Adipositas und Alkoholismus (Sia et al., 2013). Im Jahre 2015 konnte ein Zusammenhang zwischen Choledocholithiasis und der Entstehung eines iCCC gezeigt werden (Cai et al., 2015). Cai et al. analysierten hierzu Fall-Kontroll-Studien, die auf PubMed, Embase und Web of Science veröffentlicht wurden. Insgesamt wurden sieben Fall-Kontroll Studien mit einer Teilnehmerzahl von 123.771 analysiert. Hier zeigte sich ein Zusammenhang zwischen Choledocholithiasis und dem Risiko am iCCC zu erkranken. Auch angeborene Malformationen der Gallengänge wie Atresien, Zysten oder das Caroli-Syndrom stellen einen wesentlichen Risikofaktor dar (Jang et al., 2014).

Für das Entstehen eines eCCC werden vor allem die primäre sklerosierende Cholangitis (PSC), Hepatolithiasis, der Parasitenbefall der Gallenwege durch *Opisthorchis viverrini* und *sinensis* sowie die Malformationen der Gallenwege verantwortlich gemacht (Caroli-Syndrom, Choledochuszysten) (Tamandl, 2009). Parasitenbefall sowie Hepatolithiasis spielen in der westlichen Welt eine untergeordnete Rolle, werden aber als Grund für die erhöhte Inzidenz an CCC auf dem asiatischen Kontinent angenommen (Tamandl, 2009). Das gehäufte gemeinsame Auftreten von PSC und CCC wurde bekanntermaßen bereits in einigen Studien beobachtet. Eine dieser Studien aus dem Huddinge University Hospital in Stockholm zeigte eine Prävalenz des Cholangiokarzinoms von 13% bei einer Kohorte von 604 PSC-Patienten (Bergquist et al., 2002).

1.5 Pathogenese

Die Entstehung des CCC resultiert aus einem langjährigen Prozess, bei dem äußere Faktoren und eine genetische Prädisposition zusammenspielen (Khan, 2005).

Mehrere Studien haben bislang die Rolle von Genmutationen in iCCC und deren Nutzen bei Prognose und Therapie evaluiert. Aktivierende Mutationen des G-Proteins KRAS waren häufig (22%, Spannweite 5–57%) und wurden für eine schlechtere Überlebensrate nach Hepatektomie verantwortlich gemacht (Sia et al., 2013). BRAF- und EGFR-Mutationen wurden in 7% (Spannweite 1–22%) und 2% (Spannweite 0–20%) der iCCC gefunden, während NRAS- und Phosphatidylinositol 3-kinase-(PI3K)-Mutationen sehr selten beschrieben wurden (Sia et al., 2013). Mutationen im Bereich des p53 Tumorsuppressorproteins spielen in 21-37% der Fälle von intrahepatischen CCCs eine Rolle (Haga et al., 2015). Juntermanns et al. untersuchten 2015 den Einfluss der Polo-like-Kinasen 1, 2 und 3 auf die Zellen des CCC. Hierbei zeigte sich, dass eine starke Expression der Polo-like-Kinase-3 in Tumorzellen zu einem verlängerten Patientenüberleben führte. Hingegen hatte die vermehrte Expression von Polo-like-Kinasen 1 und 2 eine ungünstigere Überlebensrate zur Folge, welches eine etwaige therapeutische Konsequenz etwaiger selektiver Kinaseinhibitoren mit sich bringen könnte (Juntermanns et al., 2015).

Insgesamt konnten Mutationen bzw. Dysregulationen in Tumorsuppressorproteinen und Onkogenen in Studien bei bis zu 75% der Patienten mit CCC nachgewiesen werden (Tamandl, 2009). Demnach scheint die Schädigung der DNA bei dieser Krebsform eine große Rolle zu spielen.

Die Pathogenese des CCC auf Grundlage von inflammatorischen Erkrankungen, wie zum Beispiel PSC, umfasst die chronische Entzündung der Gallenwege, welche durch eine Überaktivierung des IL-6/IL-6R-Pathways und einer Reihe von verschiedenen Tyrosinkinasen (p44, p38 MAP-Kinasen) zur Proliferation und letztlich zur Onkogenese führt (Tamandl, 2009).

Unter äußeren Faktoren, welche die Entstehung eines CCC fördern, werden auch Chemikalien beschrieben, wie das Mitte der 1950er Jahre verbotene Kontrastmittel Thorotrast (Sahani et al., 2003). Shaib et al. untersuchten 246 Patienten mit iCCC und eCCC und zeigten einen Zusammenhang beider Karzinome mit exzessivem Alkoholabusus (Shaib et al., 2007). Eine Studie des „National Cancer Institute“ in den USA untersuchte 535 iCCC- und 549 eCCC-Patienten. Faktoren, die mit der Entstehung eines iCCC zusammenhingen, waren HCV-Infektion, chronische nicht alkoholische Fettlebererkrankung sowie Adipositas und Nikotinabusus. Ein Zusammenhang zwischen diesen Risikofaktoren und dem eCCC existierte nicht. Da sich diese begünstigenden Faktoren vermehrt in der Wohlstandsgesellschaft zeigen, könnte dies eine Erklärung für den Anstieg der Inzidenz bedeuten (Welzel et al., 2007).

1.6 Histologie

Pathogenetisch entsteht das CCC aus einer malignen Transformation der Cholangiozyten im biliären Epithelzellverband (Blechacz, 2008). Daraus entwickeln sich in über 90% der Fälle Adenokarzinome (Blechacz, 2008). In seltenen Fällen liegen Plattenepithelkarzinome oder kleinzellige Karzinome vor. Mit einer Adenom-Karzinom-Sequenz von circa 15 Jahren gehört das CCC zu einem langsam proliferierenden Tumor (Herold, 2012).

Das histologische Wachstum der iCCCs unterscheidet sich von dem der eCCCs. Das eCCC wird in einen diffus einwachsenden (infiltrierenden) und geschwulstartig in das Gallengangslumen vorwachsenden (polypös, intraluminal) Typ unterteilt (Sanada et al., 2014).

Beim iCCC lassen sich drei Wuchsmuster unterscheiden: knotenartig (mass-forming type), intraduktal (intraductal-growth type) und periduktal infiltrierend (periductal infiltrating type) (Lim, 2003). Das zuletzt genannte periduktale Wuchsmuster breitet sich entlang der intrahepatischen Gallengänge aus, wobei bei dieser Variante eine gut

erkennbare Tumormasse oft fehlt und sich makroskopisch lediglich als verdickte Gallengänge darstellen lässt. Das periduktal infiltrierende Wachstumsmuster wird gemäß der 7. TNM-Klassifikation unabhängig von der Größe als pT4-Tumor eingestuft (Bergmann, 2013).

1.7 Klinik

Die Klinik der iCCCs und eCCCs unterscheidet sich wie bereits oben beschrieben auf Grund der unterschiedlichen anatomischen Verhältnisse voneinander (Blechacz, 2008).

Das eCCC wird klinisch vor allem durch die Verlegung der zentralen Gallenwege (Gallengangsobstruktion) klinisch auffällig (Pakusa, 2009). Dabei kommt es als Leitsymptom zu einem schmerzlosen Ikterus oder zu einer Cholangitis durch Obstruktion der Gallenwege (Pakusa, 2009). Das so genannte Courvoisier-Zeichen kann ebenfalls auf ein dCCC oder auch auf ein Pankreaskopfkarzinom hinweisen. Hierbei handelt es sich um einen schmerzlosen Ikterus bei tastbar vergrößerter Gallenblase (Herold, 2012).

Die klinische Präsentation des iCCC stellt sich sehr unspezifisch dar und ist auf Grund dessen nicht zur Diagnosestellung allein geeignet (Bridgewater et al., 2014). Im Gegensatz zu den eCCCs werden iCCCs daher meist erst durch lokale Symptome wie Oberbauchschmerzen oder durch Metastasierung klinisch auffällig. In den frühen Stadien der Krankheit sind die Patienten meist asymptomatisch (Bridgewater et al., 2014). Ferner kann die B-Symptomatik mit Nachtschweiß, Gewichtsabnahme und allgemeinem Leistungsabfall wegweisend sein (Blechacz, 2011). Im späteren Krankheitsverlauf können Symptome, die durch eine eingeschränkte Leberfunktion verursacht werden (Aszites, Spider naevi, hepatische Enzephalopathie), imponieren (Blechacz, 2011).

1.8 Differentialdiagnose

Bei Verdacht auf ein eCCC sollte differentialdiagnostisch eine bösartige Neubildung im Bereich des Pankreaskopfes und eine Choledocholithiasis in Betracht gezogen werden (Bergmann, 2013). Durch entsprechende Bildgebung sollte darüber hinaus ein Mirizzi-Syndrom ausgeschlossen werden (Tamandl, 2009).

iCCCs müssen von Metastasen, Gallengangsadenomen, Gallengangshamartomen, HCCs sowie von muzinös zystischen Neoplasien der Leber abgegrenzt werden (Tamandl, 2009).

1.9 Diagnose

Die Diagnose des iCCC gestaltet sich auf Grund der fehlenden eindeutigen Klinik oft schwierig (Rizvi et al., 2013). Die interdisziplinäre Zusammenarbeit unter Einbeziehung klinischer, laborchemischer, endoskopischer und radiologischer Diagnostik ist für die Diagnosestellung essenziell (Rizvi et al., 2013).

Die Laborbefunde des CCCs sind unspezifisch. So kann es durch eine Obstruktion der Gallengänge zu einem Anstieg von Bilirubin, Alkalischer Phosphatase, γ -GT, AST und ALT kommen (Ito et al., 2013). Laborchemisch kommt die Bestimmung von Tumormarkern im Serum oder in der Gallenflüssigkeit in Frage (Haga et al., 2015). Eine Bestimmung des Tumormarkers CA 19-9 aus dem Serum kann bei Verdacht hilfreich sein (Juntermanns et al., 2010). Dieser weist bei einem CCC jedoch lediglich eine Sensitivität von 62% und Spezifität von 63% auf und zeigt sich auch bei einer Cholangitis oder Choledocholithiasis erhöht (Rizvi et al., 2013). Weitere potenziell nützliche Biomarker umfassen DU-PAN-2, CA 125, Interleukin-6 sowie CYFRA 21-1 (Haga et al., 2015). Dabei war CYFRA 21-1 in der Detektion eines CCC mit der höchsten Sensitivität im Vergleich zu anderen Markern wie AFP, CEA und CA 19-9 überlegen (Haga et al., 2015).

Im Jahre 2013 zeigte sich, dass mittels *Wisteria floribunda* Agglutinin (WFA) CCC-Zellen von normalem Gallengangsepithel unterschieden werden konnten (Matsuda et al., 2013). Anhand des WFA-positiven Markers L1CAM konnte das CCC im Serum sowie in der Gallenflüssigkeit von Patienten nachgewiesen werden (Matsuda et al., 2013). Außerdem untersuchten Sato et al. einen Anstieg der S100-Proteine in der Gallenflüssigkeit der CCC-Patienten. Dieser zeigte sich gegenüber Choledocholithiasis-Patienten als signifikant erhöht (Sato et al., 2013). 2016 evaluierten Bertram et al. eigens identifizierte Biomarker zur Differenzierung zwischen iCCC und gutartigen Läsionen des Gallengangsepithels. Die Biomarker stress-induced phosphoprotein 1 (STIP1), SerpinH1 und 14-3-3Sigma wurden getestet. Die Expression von SerpinH1 und 14-3-3Sigma in iCCC war höher als in gutartig verändertem Gewebe. Somit zeigten diese Biomarker eine etwaige Differenzierungsmöglichkeit zwischen iCCC und nicht maligne

verändertem Gallengangsepithel (Bertram et al., 2016). Bei bislang unzureichender Studienlage der neuen Biomarker sind jedoch CA 19-9 und CEA nach wie vor die gängigen Tumormarker im klinischen Alltag (Fong et al., 2014).

Andresen et al. untersuchten 2015 verschiedene DNA-Biomarker in Bürstenzytologien des CCC. Der Methylierungsstatus von dreizehn potenziellen DNA-Markern (CDO1, CNRIP1, DCLK1, FBN1, INA, MAL, SEPT9, SFRP1, SNCA, SPG20, TMEFF2, VIM und ZSCAN18) wurde in 93 Gewebeproben mittels einer Polymerase-Kettenreaktionsuntersuchung (PCR) analysiert. Die vier vielversprechendsten Marker (CDO1, CNRIP1, SEPT9 und VIM) zeigten eine Methylierungsrate von 45-77% in der Gallengangszytologie. In der Testreihe wurde mit diesen vier Markern somit eine Sensitivität von 85% und Spezifität von 98% erreicht (Andresen et al., 2015).

Die Untersuchung weiterer potenzieller Biomarker zur früheren Diagnosestellung des CCC ist weiterhin Thema der aktuellen Forschung.

Biomarker des (intrahepatischen) Cholangiokarzinoms	Marker	Material	Methode
	WFA-L1CAM	Serum, Galle	ELISA
	CYFRA21-1	Serum	ECLIA
	KL-6 mucin	Serum	ELISA
	DKK1	Serum	ELISA
	CA 19-9	Serum	ELISA
	S100P	Galle	ELISA

Tabelle 1: Eigene Abbildung in Anlehnung an Haga et al (Haga et al., 2015)

Neben laborchemischer Diagnostik spielt die Bildgebung eine große Rolle, bei der sich das CCC häufig als Zufallsbefund zeigt (Tamandl, 2009). Nach Anamneseerhebung, klinischer Untersuchung und Laborwerterhebung inklusive Tumormarker sollte zunächst eine Sonographie der abdominalen Organe erfolgen (Tamandl, 2009). Da es sich meist nicht um Frühstadien handelt, wird der Tumor oft bereits in der Ultraschall-Untersuchung erkannt (Tamandl, 2009). Unspezifische Befunde wie intrahepatische Gallengangserweiterung mit Kalibersprüngen können Hinweis auf ein eCCC sein (Blechacz, 2008). iCCCs imponieren im Ultraschall als unspezifische Raumforderungen

der Leber (Blechacz, 2008). Insgesamt ist die Sensitivität und Spezifität der Sonographie als gering einzuschätzen, sodass andere bildgebende Möglichkeiten in den Vordergrund rücken (Blechacz, 2008).

Bei Unklarheiten sollen demnach weitere Bildgebungen mittels Computertomographie (CT) oder Magnetresonanztomographie (MRT) und bei spezieller Fragestellung eine Fluordesoxyglukose-Positronen-Emissions-Tomographie (FDG-PET) erfolgen (Tamandl, 2009). Die niedrige Spezifität des MRT und CT können durch Kontrastmittelgabe verbessert werden (Blechacz, 2011). Blechacz et al. beschreiben, dass 81% der iCCC in der arteriellen Phase eine starke Kontrastmittelaufnahme zeigen, die in der venösen Phase persistiert (Blechacz, 2011). Eine Unterscheidung zum HCC, das in der venösen Phase eine Auswaschung des Kontrastmittels aufweist, ist somit in der Regel möglich (Rimola et al., 2009). Das CT kann bei Staging, präoperativer Planung und Evaluation eines Gefäßeinbruchs nützlich sein (Blechacz, 2008). Intraduktales Tumorwachstum, Lymphknotenmetastasen und Peritonealkarzinose können anhand eines CTs nur ungenügend nachgewiesen werden (Blechacz, 2008). Im MRT imponiert das CCC als hypointens in T1 gewichteter Darstellung und hyperintens in T2 gewichteter Bildgebung (Blechacz, 2008). Die bestmöglich diagnostische Bildgebung stellt ein MRT mit Cholangiopankreatikographie (MRCP) dar (Khan et al., 2012). Auf diesem nicht-invasiven Weg werden Informationen über Tumorgröße, biliäre und hepatische Anatomie sowie intrahepatische Metastasierung gewonnen (Blechacz, 2008). Verglichen mit der endoskopisch retrograden Cholangiopankreatikographie (ERCP), einer Methode, mit der die Gallenwege endoskopisch und durch lokale Applikation von Kontrastmittel unter einem Bildwandler dargestellt werden, zeigte sich die MRCP mit einer höheren Sensitivität und Spezifität überlegen (Khan et al., 2012). Der Vorteil der ERCP liegt jedoch darin, dass auch eine Biopsie bzw. eine Zytologie bei Auffälligkeiten entnommen werden kann, und ist daher für die Diagnosestellung häufig unverzichtbar (Khan et al., 2012).

Bei Verdacht auf Lymphknoten-Metastasierung erkennt ein PET diese mit einer höheren Genauigkeit als MRT und CT (Kluge et al., 2001). Die FDG-PET gehört jedoch nach wie vor nicht zu den Routineuntersuchungen bei Verdacht oder auch bei Diagnose eines CCC (Tamandl, 2009). Dabei beträgt die Sensitivität dieses Verfahrens bei Nachweis des Primärtumors 78% (Corvera et al., 2008). Außerdem zeigen Corvera et al. eine Verbesserung des Therapie-Managements mittels PET durch besseres Erfassen der

Patienten im metastasierten Stadium (Corvera et al., 2008). Auch postoperativ konnte die FDG-PET sekundär Tumore nachweisen (Corvera et al., 2008).

Anhand einer Studie an der Universitätsklinik Essen wurde die Sensitivität der Kombination von PET und CT bei der Diagnosestellung des CCC untersucht. Hierzu wurde bei den jeweiligen Patienten präoperativ jeweils ein PET-CT durchgeführt und die Ergebnisse mit den postoperativ gewonnenen Erkenntnissen verglichen. Im Nachweis von Lymphknotenmetastasen und distalen Metastasen zeigte das Verfahren eine hohe Sensitivität bei jedoch unzureichender Einschätzung der operativen Resektabilität (Li et al., 2008). Eine Metaanalyse aus dem Jahre 2015 zeigte ähnliche Ergebnisse (Zhang, Zhu, et al., 2015).

Eine weitere Methode zur Diagnosestellung stellt die Endosonographie (EUS) dar (Khan et al., 2012). Sie erlaubt die Darstellung insbesondere des distalen Gallenwegsystems sowie von Lymphknoten und Gefäßen und kann zusätzlich durch eine Feinnadel-Aspiration eine Diagnosesensitivität des CCC von fast 100% erreichen (Khan et al., 2012). Das potenzielle Risiko, durch die Untersuchung eine Streuung des Tumors zu verursachen, hat dazu geführt, dass viele Zentren mittlerweile Abstand von dieser Methode nehmen (Khan et al., 2012). Eine durch die Untersuchung verursachte Streuung konnte jedoch bislang in Studien nicht nachgewiesen werden, sodass die EUS weiterhin ein wichtiger Bestandteil des Stagings darstellen sollte (El Chafic et al., 2013).

Um zuletzt die Diagnose eines CCC zu bestätigen, sollte eine histologische Analyse anhand einer Biopsie erfolgen (Bridgewater et al., 2014). Besonders wichtig ist dies für Patienten, die einer systemischen Chemo- oder Strahlentherapie zugeführt werden oder sogar an einer klinischen Studie teilnehmen (Bridgewater et al., 2014). Die Gewinnung der Biopsie kann z.B. durch eine ERCP oder eine perkutane transhepatische Cholangiographie (PTC) erfolgen (Khan et al., 2012). Dabei ist die Sensitivität dieses Verfahrens abhängig von der Lokalität und Größe des Tumors und der Erfahrung des Untersuchers (Bridgewater et al., 2014). Die Differenzierung von CCC und reaktiven Atypien durch Inflammation oder sogar Metastasen eines extrahepatischen Adenokarzinoms kann schwierig sein (Bridgewater et al., 2014). Um die Herkunft des Gewebes festzustellen, werden spezifische hepatozelluläre Marker wie Hep-Par-1, GPC3, HSP70, Glutamin-Synthetase, EpCAM und CK19 genutzt (Bridgewater et al., 2014). Neue Studien haben gezeigt, dass eine Differenzierung mittels Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) und Digital Imaging Analysis (DIA) vielversprechend sind (Blechacz, 2008). Beide Techniken weisen eine Aneuploidie nach (Blechacz, 2008). Die

Bürstenzytologie mit ERCP zeigt eine geringe Sensitivität von 30% (Mansfield et al., 1997), während bei DIA eine Sensitivität von 39,3% erreicht wurde (Blechacz, 2008). Moreno et al. untersuchten die Sensitivität des FISH-Verfahrens. Hierbei wurden Fälle untersucht, bei denen die herkömmliche Bürstenzytologie ein falsch negatives Ergebnis lieferte. Bei diesen Fällen zeigte sich eine Sensitivität des FISH-Verfahrens von 35-60% (Moreno Luna et al., 2006). Insgesamt verbessert somit das FISH-Verfahren in Kombination mit DIA die Genauigkeit der Diagnose eines intrahepatischen CCC erheblich (Blechacz, 2008).

1.10 Staging

In der Vergangenheit wurde das Staging des CCC zusammen mit dem HCC unter der Kategorie der primären Lebertumoren geführt (Bridgewater et al., 2014). Da jedoch grundlegende Unterschiede in Bezug auf Epidemiologie, Ätiologie und Biologie zwischen den Tumoren existieren, war es zur adäquaten Vorhersage des Überlebens und Therapieerfolgs essenziell ein Stagingssystem zu entwickeln, das speziell auf das iCCC zugeschnitten ist (Bridgewater et al., 2014).

Dies gelang erstmals mit der 7. UICC-Klassifikation aus dem Jahre 2009 für iCCCs (Wittekind et al., 2013). Die Klassifikation erfolgt demnach nach Größe oder Ausdehnung des Tumors, Lymphknotenmetastasen und Fernmetastasen gemäß des TNM-Systems (engl.: tumor, node, metastasis) (Wittekind et al., 2013). Nach der 7. TNM-Klassifikation werden unter regionären Lymphknoten die periduodenalen, gastrohepatischen und peripankreatischen sowie für die rechte Leberseite und linke Leberseite die hilären Lymphknoten klassifiziert. Eine Metastase in den zöliakalen, paraaortalen und paracavalen Lymphknoten wird für das iCCC als M1 und somit als Fernmetastase gewertet (Wittekind et al., 2013). Die Tumorausdehnung wird dabei wie üblich in T1 bis T4 unterschieden. Dabei werden ein solitärer Tumor ohne Gefäßinvasion als T1 und ein solitärer Tumor mit Gefäßinvasion als T2a sowie multiple Tumoren als T2b klassifiziert. Fortgeschrittene Tumoren, die das viszerale Peritoneum infiltrieren oder extrahepatische Strukturen befallen, gelten als T3. T4 umfassen Tumoren mit periduktalem Wachstumsmuster (Wittekind et al., 2013). Im Vergleich zur 6. TNM-Klassifikation änderte sich die M-Klassifizierung, sodass nur noch zwischen cM0 (klinisch keine Fernmetastasen) und cM1 bzw. pM1 (Fernmetastasen) unterschieden wird. Somit wird das Stadium MX (Fernmetastasen können nicht beurteilt werden) von der Klassifikation

ausgeschlossen (Wittekind et al., 2013). Um ein CCC mit N0 (keine regionären Lymphknotenmetastasen) zu klassifizieren, werden laut 6. und 7. Auflage der UICC-Klassifikation eine regionäre Lymphadenektomie und eine histologische Untersuchung von drei oder mehr Lymphknoten gefordert (Wittekind et al., 2013).

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

Tabelle 2: 7. UICC-Klassifikation für iCCCs (Wittekind et al., 2013)

Die 6. Auflage der UICC-Klassifikation von 2002 fasste HCCs und CCCs zusammen. Als regionäre Lymphknoten wurden die des Leberhilus, die hepatischen entlang der Arteria hepatica propria, die periportalen entlang der Vena portae und diejenigen entlang der Vena cava oberhalb der Venae renales definiert. Periduodenale und peripankreatische Lymphknoten wurden nicht in die Klassifikation eingeschlossen. Die Ausdehnung der Tumormasse wird auch in der 6. Edition in T1 bis T4 unterschieden. T1 stellt einen solitären Tumor ohne Gefäßinvasion dar. Eine Aufspaltung von T2 in T2a und T2b existiert in der 6. Version nicht. Hier umfasst das T2 Stadium einen solitären Tumor mit Gefäßinvasion oder multiple Tumoren mit weniger als 5 cm Durchmesser. Multiple Tumoren, die hingegen mehr als 5 cm messen oder größere Äste der Vena portae oder Venae hepaticae befallen, sind als T3 zu werten. Nach der 6. TNM-Klassifikation wird T4 nicht anhand des Wachstumsmusters beurteilt, sondern anhand der direkten Invasion von Nachbarorganen, ausgenommen der Gallenblase und Invasion des viszeralen Peritoneums (Wittekind et al., 2014).

Stadium I	T1	N0	M0
Stadium II	T2	N0	M0
Stadium IIIA	T3	N0	M0
Stadium IIIB	T4	N0	M0
Stadium IIIC	Jedes T	N1	M0
Stadium IV	Jedes T	Jedes N	M1

Tabelle 3: 6. UICC-Klassifikation für HCCs und CCCs (Wittekind et al., 2014)

Insgesamt erscheint die 7. Auflage der UICC-Klassifikation besser auf die intrahepatischen Gallengangskarzinome abgestimmt zu sein (Farges et al., 2011). Dies beschreibt eine Studie aus dem Jahre 2011, bei der CCC-Fälle anhand der Datenbank SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results Program) retrospektiv analysiert wurden (Farges et al., 2011). Zusammenfassend sind die Unterschiede der 6. und 7. Auflage der UICC-Klassifikation in Tabelle 4 dargestellt.

	6. Edition		7. Edition
T1	Solitärer Tumor ohne Gefäßinvasion	T1	Solitärer Tumor ohne Gefäßinvasion
T2	Solitärer Tumor mit Gefäßinvasion oder multiple Tumoren, keiner mehr als 5 cm in größter Ausdehnung	T2a	Solitärer Tumor mit Gefäßinvasion
		T2b	Multiple Tumoren, mit oder ohne Gefäßinvasion
T3	Multiple Tumoren mehr als 5 cm in größter Ausdehnung oder Tumoren mit Befall eines größeren Astes der V. porta oder der Vv. hepaticae	T3	Tumor(en) mit Perforation des viszeralen Peritoneums oder mit direkter Invasion extrahepatischer Strukturen
T4	Tumor(en) mit direkter Invasion von Nachbarorganen, ausgenommen Gallenblase oder Tumor(en) mit Perforation des viszeralen Peritoneums	T4	Tumor mit periduktaler Invasion (periduktalem Wachstumsmuster)
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen	N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Regionäre Lymphknotenmetastasen	N1	Regionäre Lymphknotenmetastasen
M0	Keine Fernmetastasen	M0	Keine Fernmetastasen
M1	Metastasen	M1	Metastasen

Tabelle 4: 6. und 7. Edition der UICC-TNM-Klassifikation für das iCCC

1.11 Therapie

Die einzig kurative Therapie des iCCC stellt nach wie vor die operative Resektion dar (Grünberger, 2013). Operationstechnisch handelt es sich dabei um die atypische Segmentresektion oder segmentorientierte Resektion bis hin zur Hemihepatektomie mit vollständiger Lymphadenektomie (Vogel et al., 2014). Für das iCCC kann auch ein Verfahren angewandt werden, das sich „associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy“ (ALPPS) nennt. Hierbei handelt es sich um ein zweizeitiges

Verfahren, bei dem die Regenerationskapazität des Lebergewebes ausgenutzt wird. In der ersten Sitzung wird die portale Blutversorgung des tumortragenden Lebergewebes unterbrochen und das Leberparenchym entsprechend einer Hemihepatektomie durchtrennt. Nachfolgend kommt es innerhalb von sieben Tagen zu einer Hypertrophie des gesunden Lebergewebes, sodass dieses die Organfunktion allein übernehmen kann. Im zweiten Schritt wird der tumortragende Anteil reseziert (Alvarez et al., 2013). Der Vorteil dieser Methode liegt darin, dass die Hypertrophie des Lebergewebes nach der ALPPS Methode schneller herbeigeführt wird als durch die herkömmliche Pfortaderembolisation, was somit eine schnellere operative Therapie erlaubt (Zhang et al., 2014).

Neben den vorgestellten Verfahren kann die Leberresektion beim iCCC auch mit einer Bestrahlung oder thermischen Destruktion kleinerer, nicht resektabler Läsionen kombiniert werden (Vogel et al., 2014). Allerdings findet sich bei Diagnosestellung in 75% der Patienten ein lokal fortgeschrittenes oder bereits metastasiertes Karzinom (Grünberger, 2013). Da in diesem Fall keine R0-Resektion mehr möglich ist, wird oft auf eine chirurgische Entfernung verzichtet (Grünberger, 2013). Die 5-Jahres-Überlebensrate nach chirurgisch kurativer Resektion eines iCCC beträgt momentan lediglich 22- 44% (Khan et al., 2012). Das Überleben ist dabei abhängig vom Resektionsstatus, der Gefäßinfiltration und dem Lymphknotenbefall (Khan et al., 2012). Das beste Outcome hatten nach Guglielmi et al. Patienten mit einem CCC des „mass-forming“-Typs ohne Lymphknoten- und Gefäßinfiltration bei einer R0 Resektion (Guglielmi et al., 2009). Eine Kontraindikation für ein chirurgisches Vorgehen ist die Fernmetastasierung und der disseminierte Tumorbefall (Khan et al., 2012). Um eine R0 Situation für den Patienten zu schaffen, ist die extensive Resektion mit Entfernung der extrahepatischen Gallenwege häufig unumgänglich (Bridgewater et al., 2014).

Der Nutzen einer adjuvanten Therapie nach kurativer Resektion konnte bislang nicht nachgewiesen werden (Grünberger, 2013). Glazer et al. untersuchten 157 Patienten mit resektablem Gallenblasenkarzinom und CCC. Patienten mit einem tumorfreien Resektionsrand von 1 cm hatten ein 5-Jahres-Überleben von 52,4% ($p < 0,01$). Adjuvante Therapie führte bei diesen Patienten nicht zu einem signifikanten Überlebensvorteil (Glazer et al., 2012). Eine retrospektive Studie aus dem Jahre 2015 legt jedoch nahe, dass die adjuvante Therapie bei iCCC-Patienten mit Lymphknotenmetastasen oder mit positivem Resektionsrand zu einem signifikant verlängerten Überleben führt (Sur et al., 2015).

Eine Lebertransplantation wird bei Patienten mit CCC kontrovers diskutiert. Auf Grund der schlechten Datenlage stellt das CCC in den meisten Transplantationszentren derzeit eine Kontraindikation zur Lebertransplantation dar (Bridgewater et al., 2014). Weimann et al. untersuchten von 1987 bis 1996 162 Patienten mit CCC, die chirurgisch behandelt wurden. Dabei zeigte sich eine 1-Jahres-Überlebensrate von 64% für Patienten mit reseziertem Tumor, während nur 21% der Patienten mit Lebertransplantation das folgende Jahr überlebten (Weimann et al., 2000). Aktuellere Forschung hinsichtlich Lebertransplantation bei iCCC aus dem Jahre 2014 untersuchte das Überleben nach Lebertransplantationen bei Patienten mit Leberzirrhose und einem iCCC im frühen Stadium mit einem Tumordurchmesser unter 2 cm. Hier zeigte sich ein 5-Jahres-Überleben von 73% (Sapisochin et al., 2014). Die Datenlage demonstriert, dass bestimmte Patientenpopulationen wie z.B. iCCC-Patienten mit kleinen solitären Tumoren von einer Lebertransplantation profitieren können (Hashimoto et al., 2015).

Patienten, die auf Grund fortgeschrittenen Stadiums keiner chirurgischen Therapie mehr zugeführt werden, können einer locoregionalen oder systemischen Therapie unterzogen werden. Möglichkeiten der lokalen Tumorkontrolle umfassen zum Beispiel Bestrahlung, intra-arterielle-Therapie sowie photodynamische Therapie (Bridgewater et al., 2014).

Zur Bestrahlung der Cholangiokarzinome werden vor allem die perkutane Strahlentherapie und die intraluminale Iridium¹⁹²-Brachytherapie verwendet (Blechacz, 2008).

Anhand einer retrospektiven Studie, die 84 Patienten mit iCCC umfasste, wurde der Nutzen einer perkutanen Strahlentherapie bei nicht resezierbaren CCC evaluiert. Hierbei zeigte sich nach perkutaner Strahlentherapie ein teilweises Ansprechen des Primärtumors in 28,5% der Fälle. Patienten, die bereits einen Ikterus zeigten, profitierten in 36,8% der Fälle, sodass hier die Symptomatik rückläufig war. Das 1-Jahres-Überleben betrug 38,5%. Im Gegensatz hierzu zeigten die Patienten der Kontrollgruppe ohne Strahlentherapie nur ein 1-Jahres-Überleben von 16,4%. Dies ließ schlussfolgern, dass die perkutane Strahlentherapie die Prognose verbessern und zur Symptomlinderung führen kann (Chen et al., 2010).

Die Verwendung des Gamma-Strahlers Iridium¹⁹² zur Brachytherapie bei CCC wurde erstmals 1979 beschrieben (Sharma et al., 2012). Um den Nutzen dieser Methode zu evaluieren, wurden 2012 an der Universität von Tokyo Patienten mit nicht resektablem pCCC (Klatskin-Tumor) untersucht. Alle Patienten erhielten eine perkutane Strahlentherapie während nur die Hälfte auch einer Brachytherapie zugeführt wurde.

Strahlentherapie verbesserte die Prognose, jedoch konnte die Brachytherapie keinen zusätzlichen Vorteil bringen (Isayama et al., 2012).

Lokale Tumorkontrolle mittels intra-arterieller-Therapie (IAT) wurde durch Hyder et al. 2013 für eine sichere Methode befunden, die das Überleben der Patienten verlängerte (Hyder et al., 2013). Retrospektiv wurden hierzu die Daten von 198 Patienten mit fortgeschrittenem iCCC analysiert, die von 1992 bis 2012 mit IAT behandelt wurden. IAT umfasste dabei konventionelle transarterielle Chemoembolisation (TACE), Drug Eluting Beads (DEB-TACE), Bland Embolization (TAE) und Yttrium-90-Radioembolisation. Ein Ansprechen des Tumors auf die Therapie zeigte sich bei 25,5 % aller Patienten, dabei gab es keinen Unterschied, welches Verfahren eingesetzt wurde. Insgesamt zeigte sich bei Ansprechen der Therapie ein verbessertes Überleben (Hyder et al., 2013).

Kritisiert wird jedoch, dass es sich bei der Evaluation von TACE um retrospektive Analysen und nach wie vor nicht um ein standardisiertes Verfahren handelt (Razumilava et al., 2014).

Bei der photodynamischen Therapie wird ein Photosensibilisator appliziert und anschließend mit Licht einer bestimmten Wellenlänge bestrahlt. Dabei entstehen im Zuge eines photophysikalischen Prozesses reaktive Sauerstoffspezies, die einen antiproliferativen Effekt haben (Blechacz, 2008). Somit soll vor allem der Abfluss der Galle durch etwaige Tumorkompression im palliativen Setting durch Abnahme der Tumorgroße weiterhin gewährleistet werden (Blechacz, 2008). Im Vergleich zur alleinigen Therapie mit Stents erwies sich die Therapie mit Stents und zusätzlicher photodynamischen Therapie als überlegen (Ortner et al., 2003). Dies äußerte sich in einem verlängerten Überleben, optimiertem Gallenabfluss und verbesserter Lebensqualität der Patienten (Ortner et al., 2003).

Im palliativen Setting sollte das Durchführen einer systemischen Therapie in Form von Chemotherapie in Erwägung gezogen werden (Bridgewater et al., 2014). Die Voraussetzungen hierfür sind ein guter Allgemeinzustand bei suffizientem Gallenabfluss (Bilirubin < 2g/dl) (Grünberger, 2013). Dem heutigen Goldstandard zufolge sollte im Falle der Palliation mit einer systemischen Therapie bei fehlenden Kontraindikationen ab Diagnosestellung begonnen werden (Grünberger, 2013). Die aktuelle Studienlage über verschiedene Chemotherapeutika zur Behandlung von CCC ist für die Ableitung eines allgemein gültigen Therapiestandards momentan nicht ausreichend (Bridgewater et al., 2014). Dies liegt vor allem an der Heterogenität der Studienpopulationen. Hier werden oftmals iCCC, eCCC, Gallenblasenkarzinome, Karzinome der Papilla Vateri und

teilweise Pankreaskarzinome in einer Studiengruppe gemeinsam analysiert (Grünberger, 2013). Die von Valle et al. 2009 vorgestellte „UK ABC-01 Study“ verglich den Nutzen einer Therapie mit Gemcitabin allein und einer Kombination aus Gemcitabin und Cisplatin bei 86 Patienten mit fortgeschrittenem CCC (Valle et al., 2009). Es handelte sich hierbei um eine prospektive, randomisierte Studie. Von Februar 2002 bis Mai 2004 erhielt eine Gruppe Gemcitabin und Cisplatin (Cisplatin 25mg/m², gefolgt von Gemcitabin 1000mg/m² an Tag 1 und Tag 8 eines 21 Tage Zyklus). Währenddessen wurde die Kontrollgruppe ausschließlich mit Gemcitabin therapiert (Gemitabin 1000mg/m² an Tag 1, Tag 8 und Tag 15 eines 28 Tage-Zyklus). Als Endpunkt der Studie wurde ein 6 Monate progressionsfreies Intervall gewählt. Die Studie konnte beobachten, dass beide Therapieregime wirkten. Allerdings zeigten sich bei Patienten, die eine Kombinationstherapie erhalten hatten, ein längeres progressionsfreies Überleben und eine verbesserte Tumorkontrolle. Nach diesen Ergebnissen wurde die Studie zur „UK ABC-02 Study“ erweitert. Weitere 324 Patienten wurden der Studiengruppe zugeordnet. Analysiert wurden das Gesamtüberleben sowie die Lebensqualität der Patienten. Das mittlere Überleben für Patienten mit Kombinationstherapie betrug 11,8 Monate, während Patienten mit alleiniger Gemcitabin-Gabe im Mittel 8,1 Monate überlebten. In dieser Population wurde das Überleben von 80 Patienten mit iCCC separat analysiert. Auch hier zeigte sich ein Vorteil der Kombinationstherapie. Nach diesen Studien wird die Gemcitabin/Cisplatin Therapie derzeit als weltweiter Standard in der Therapie der CCCs angesehen (Bridgewater et al., 2014).

1.12 Ziele dieser Arbeit

Bis zum Jahre 2009 wurden das CCC und das HCC als primäre Lebertumoren anhand eines gemeinsamen Staging-Systems klassifiziert (Bridgewater et al., 2014). Da sich das Verhalten dieser beiden Tumoren jedoch grundlegend unterscheidet, wurde mit der neuen 7. Edition der TNM-Klassifikation eine separate Klassifikation für das CCC entworfen (Bridgewater et al., 2014). Neben allgemeinen Änderungen wie dem Wegfall der M0-Kategorie kam es durch die 7. Version auch zu spezifischen Änderungen bei Klassifizierung des CCC (Wittekind et al., 2014). So unterscheidet die aktuelle Klassifikation zwischen intrahepatischem, perihilärem und distalem CCC (Wittekind et al., 2014). Der Fokus dieser Arbeit liegt dabei auf der neuen Klassifizierung der iCCCs (intrahepatisches CCC). Hier änderten sich unter anderem die Definition regionärer Lymphknoten und die Klassifikation in der T- sowie der M-Kategorie.

Aus diesen Änderungen heraus entstand das Ziel dieser Arbeit, die 6. Edition der TNM/UICC-Klassifikation mit der neuen, 7. Version anhand unseres Patientenkollektivs zu vergleichen.

Es stellte sich zudem die Frage, ob die neue Klassifikation Patienten gleichmäßiger stratifiziert. Die akkuratere Zuweisung von Patienten in Risikogruppen könnte so dazu beitragen, eine optimal auf den Patienten zugeschnittene Therapie zu ermöglichen. Des Weiteren galt es zu evaluieren, ob eine adäquatere Prognoseabschätzung mittels neuer Klassifikation erreicht wird.

2 Material und Methoden

2.1 Patienten und Proben

Hinsichtlich unseres Patientenkollektivs wurden 98 Patienten mit der Diagnose eines iCCC von März 2001 bis Februar 2013 am Universitätsklinikum Essen chirurgisch behandelt. Insgesamt umfasste unsere Kohorte 42 männliche (42,86%) sowie 56 weibliche (57,14%) Patienten mit einem mittleren Lebensalter von 62,9 ($\pm 11,5$) Jahren. Die intraoperativ gewonnenen Proben wurden nach den neuesten Standards histopathologisch ausgewertet und vom Institut für Pathologie und Neuropathologie des Universitätsklinikums Essen als iCCC klassifiziert. Unter diesen fanden sich auch Fälle mit nicht resezierbarem Tumor und positivem sowie negativem Resektionsrand (R0, R1,

und R2), die ebenfalls miteinbezogen wurden. Das Follow-Up unserer Patienten endete im Februar 2014. Diese retrospektive Studie wurde nach den Richtlinien der Helsinki-Deklaration von 1975 durchgeführt und seitens des Ethik-Komitees der Medizinischen Fakultät der Universitätsklinik Essen zugelassen (Lizenz Nummer: 15-6353-BO).

2.2 Histopathologische Aufbereitung

Die chirurgisch gewonnenen Proben wurden vor histopathologischer Aufbereitung für 12 bis 24 Stunden in 4% neutral gepuffertem Formalin gebadet. Anschließend erfolgte die Dehydrierung und Auswaschung (Shandon Pathcentre, Thermo Fisher Scientific Inc., USA) sowie Einbettung in Paraffin (McCormick Scientific, USA). Von jedem Paraffinblock wurden 3–5 µm breite Schnitte abgetragen (Leica SM2000R, Leica Microsystems, Deutschland) und auf Objektträger gezogen. Bei den Schnitten wurde weitergehend eine Hämatoxylin-Eosin-Färbung (H&E; Merck, Deutschland; Chroma/Waldeck, Deutschland) durchgeführt (Shandon Varistain Gemini, Thermo Fisher Scientific Inc., USA).

2.3 Statistische Analyse

Für jeden Patienten stand uns ein ausführlicher histopathologischer Bericht mit mikroskopisch sowie makroskopischer Tumorbeurteilung und der TNM-Klassifikation zur Verfügung. Neben diesen Berichten wurde auch der Operationsbericht eines jeden Patienten prospektiv in einer Datenbank zusammengefasst. Anschließend wurde jeder Fall nach der 6. und 7. Auflage der AJCC/UICC TNM-Klassifikation für das iCCC ausgewertet und nach den entsprechenden TNM-Klassifikationen stratifiziert (Tabelle 4).

In der statistischen Auswertung wurden die Änderungen der TNM-Klassifikationen sowie die UICC-Stadien verglichen und das mittlere Überleben sowie die Überlebensraten für jede Klassifikation unabhängig errechnet. Zusätzlich wurden die 1-, 3- und 5-Jahres Überlebensraten berechnet. Betrachtet wurde dabei der Zeitraum vom Datum der chirurgischen Therapie bis zum iCCC-spezifischen Tod oder bis zur letzten Kontrolluntersuchung bzw. dem Auszug aus dem Einwohnermeldeamt bei nicht erreichbaren Patienten. Mit den gewonnenen Daten wurden Kaplan-Meier-Kurven

generiert und nach Anwenden von Log-Rank-Tests Vergleiche gezogen (Programm Graph Pad Prism v4.00; Graph-Pad Software Inc., La Jolla, CA).

Um die prognostische Sicherheit der TNM-Kategorien und UICC-Stadien in der 6. und 7. Auflage weiter evaluieren zu können, wurden alle Parameter, die zu signifikanten Ergebnissen in der univariaten Kaplan-Meier-Analyse führten, der multivariaten Cox-Regressionsanalyse zugeführt (internetbasiertes Statistikprogramm; <http://statpages.info/>). Als statistisch signifikant galten hierbei Unterschiede von $p < 0,05$.

3 Ergebnisse

Am Universitätsklinikum Essen wurden von März 2001 bis Februar 2013 insgesamt 98 iCCC-Patienten chirurgisch behandelt. Diese retrospektive Studie vergleicht dabei die voraussichtliche Prognose der Patienten nach der 6. und 7. TNM/UICC-Tumor-Klassifikation mit dem tatsächlichen mittleren Überleben. Bei der Auswertung wurden die Unterschiede dieser beiden Klassifikationen verglichen, welche in Tabelle 4 dargestellt sind. Im Einzelnen untersuchten wir das 1-, 3- und 5-Jahres Überleben sowie das mittlere Überleben unserer Patienten bei Anwendung der 6. oder 7. TNM-Klassifikation (Tabelle 5).

UICC	N (%)	Medianes Überleben in Monaten (Spannweite)	Log-Rank-Test (p-Wert)	Cox Regressions-analyse (p-Wert)	1-Jahres-Überleben	3-Jahres-Überleben	5-Jahres-Überleben
6. Edition			0,005	0,053			
I	43 (43,9%)	47,30 (0,30-149,29)			88,4%	46,5%	23,3%
II	8 (8,2%)	18,85 (0,32-97,05)			75,0%	12,5%	12,5%
III	45 (45,9%)	19,90 (0,16-150,11)			64,4%	28,9%	8,9%
IV	2 (2,0%)	15,30 (2,70-27,89)			50,0%	0,0%	0,0%
7. Edition			0,006	0,082			
I	41 (41,8%)	54,90 (0,30-149,29)			87,8%	48,8%	24,4%
II	26 (26,5%)	19,90 (0,23-97,10)			61,5%	19,2%	11,5%
III	3 (3,1%)	17,20 (5,30-43,20)			66,7%	33,3%	0,0%
IV	28 (28,6%)	23,15 (2,70-150,10)			71,4%	28,6%	7,1%

Tabelle 5: Medianes Überleben anhand des UICC-Stadiums (n=98) nach der 6. und 7. Edition der TNM-Klassifikation.

Abhängig vom UICC-Stadium analysierten wir das mittlere Überleben der Patienten. Hinsichtlich des UICC-Stadiums ergaben sich folgende Unterschiede des mittleren Überlebens je nach Anwendung der 6. bzw. 7. UICC/TNM-Auflage. Insgesamt betrug das mittlere Überleben für Patienten, die nach der 6. oder 7. UICC/TNM-Version klassifiziert wurden, wie folgt: UICC I (47,3 bzw. 54,9 Monate), UICC II (18,85 bzw. 19,9 Monate), UICC III (19,9 bzw. 17,2 Monate) und UICC IV (15,3 bzw. 23,15 Monate). Wurde nach der 7. Edition klassifiziert, so zeigte sich ein insgesamt steigendes mittleres Überleben für Patienten mit iCCC in den Stadien UICC I und UICC II. Außerdem änderte sich bei Anwendung der 7. Klassifikation das Stadium der Erkrankung bei 45 von 98 Patienten.

Weitergehend wurde das UICC-Stadium auch in Bezug auf die Überlebenskurven der Patienten untersucht. Anhand der Kaplan-Meier-Analyse konnten wir demonstrieren, dass bei der 7. Version Patienten bezüglich der verschiedenen UICC-Stadien

gleichmäßiger verteilt sind (Abb. 4). Die Cox-Regressionsanalyse ergab keine Signifikanzen.

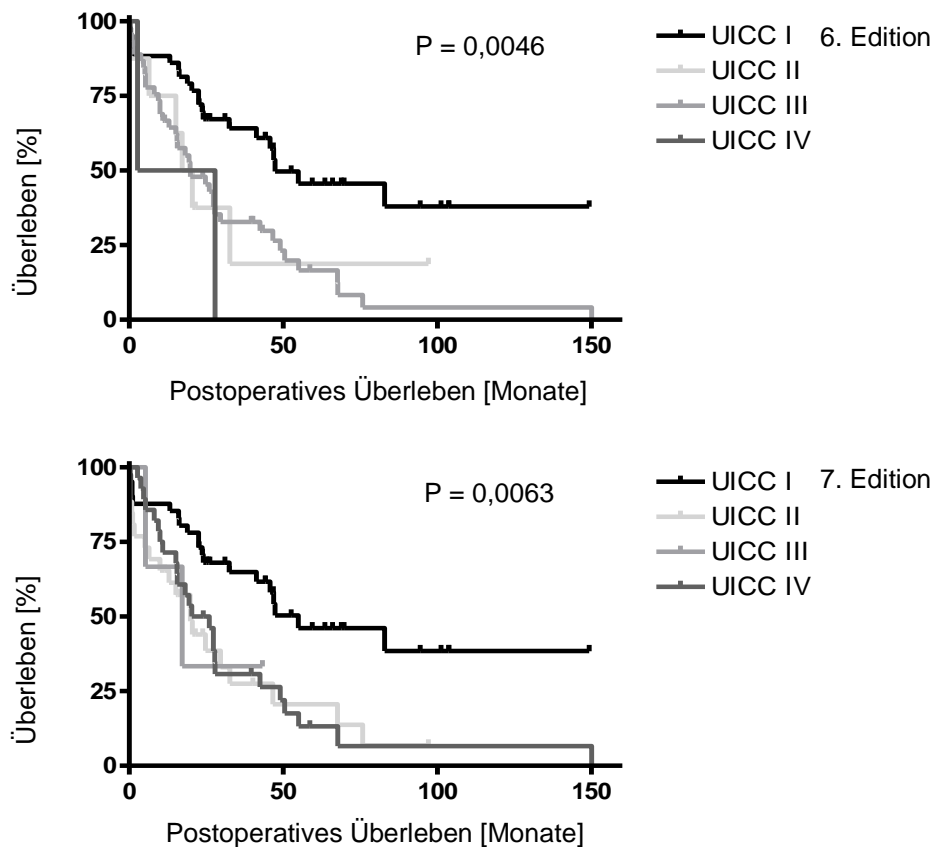


Abbildung 4: Vergleich der Kaplan-Meier-Überlebenskurven (n=98) nach chirurgischer Therapie unter Anwendung der 6. (oben) und 7. (unten) Edition der UICC Tumor-Klassifikation. Die Kaplan-Meier-Analyse basiert auf dem Tumor-Stadium. Signifikante Unterschiede des Überlebens (p-Wert) wurden mittels Log-Rank-Test analysiert.

Eine bessere prognostische Aussagekraft hingegen konnten wir bei der 7. Edition jedoch nicht beobachten, da sich nach dem Log-Rank-Test keine Unterschiede der UICC-Stadien ($p = 0,005$ und $0,006$; Tabelle 5) fanden.

Neben der Analyse der UICC-Stadien untersuchten wir auch im Einzelnen die Auswirkung der Änderung der T-, N- und M-Kategorie in der 7. Edition der TNM/UICC-Klassifikation.

Beginnend mit der T-Kategorie betrachteten wir das Überleben der Patienten in Abhängigkeit der Tumorgöße und Infiltration, was durch diese Kategorie abgebildet wird (Tabelle 6).

UICC	N (%)	Medianes Überleben in Monaten (Spannweite)	Log-Rank-Test (p-Wert)	Cox-Regressionsanalyse (p-Wert)	1-Jahres-Überleben	3-Jahres-Überleben	5-Jahres-Überleben
6. Edition			0,02	0,27			
T1	52 (53,1%)	47,30 (0,30-149,29)			86,5%	44,2%	19,2%
T2	15 (15,3%)	15,60 (0,23-97,05)			60,0%	20,0%	13,3%
T3	25 (25,5%)	24,80 (0,16-150,11)			64,0%	24,0%	12,0%
T4	6 (6,1%)	26,95 (3,84-43,17)			66,7%	33,3%	0,0%
7. Edition			0,004	0,09			
T1	48 (49,0%)	50,40 (0,30-149,29)			85,4%	47,9%	20,8%
T2	38 (38,8%)	19,88 (0,16-150,11)			63,2%	23,7%	13,2%
T3	10 (10,2%)	21,62 (2,69-43,17)			70,0%	20,0%	0,0%
T4	2 (2,0%)	19,86 (19,38-20,34)			100,0%	0,0%	0,0%

Tabelle 6: Medianes Überleben anhand des T-Stadiums (n=98) nach der 6. und 7. Edition der TNM-Klassifikation.

Hier führte die Klassifikation nach der 7. Version zu einem verlängerten Überleben im T1-Stadium (50,4 bzw. 47,3 Monate) sowie im T2-Stadium (19,88 bzw. 15,6 Monate) und zu einer Verringerung des mittleren Überlebens in der T3- (21,62 bzw. 24,8 Monate) und T4-Kategorie (19,86 bzw. 26,95 Monate). Somit erreichte die 7. Version bezüglich der Prognoseabschätzung anhand der T-Kategorie insgesamt eine höhere Aussagekraft als die 6. TNM-Klassifikation. Dies ließ sich ebenfalls im Log-Rank-Test zeigen ($p = 0,004$ vs. $P = 0,02$; Tabelle 6). Durch die Klassifizierung von multiplen Tumoren als T2b anstatt T3 in der alten Version verbesserte sich auch hier die Stratifizierung der Patienten besonders in diesem intermediären Stadium. Die Kaplan-Meier-Analyse bezüglich des T-Stadiums ist in Abbildung 5 wiedergegeben.

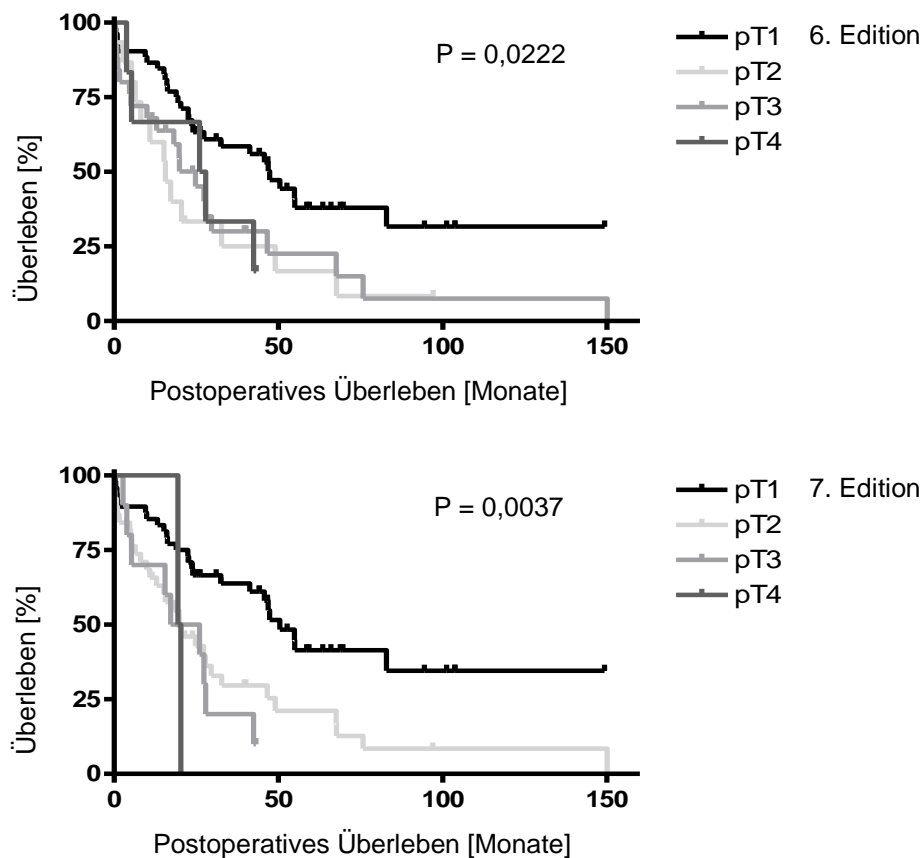


Abbildung 5: Vergleich der Kaplan-Meier-Überlebenskurven (n=98) nach chirurgischer Therapie unter Anwendung der 6. (oben) und 7. (unten) Edition der UICC Tumor-Klassifikation. Die Kaplan-Meier-Analyse basiert auf der T-Kategorie. Signifikante Unterschiede des Überlebens (p-Wert) wurden mittels Log-Rank-Test analysiert.

Auch die N-Kategorie wurde durch die 7. TNM-Klassifikation neu definiert. Tumorpositive Lymphknoten können demnach entweder als regionäre Tumorausbreitung oder als Metastase gewertet werden. In der aktuellen 7. Version führt der Lymphknotenbefall zu einem Wechsel des UICC-Stadiums. Somit wird der Patient bei Befall der regionären Lymphknoten als UICC-Stadium IV klassifiziert. Dies entspräche UICC-Stadium III nach der 6. TNM-Klassifikation.

Außerdem umfasst die 7. UICC-Klassifikation des iCCC auch eine neue Definition der regionären Lymphknoten. Somit mussten fünf Patienten unserer Kohorte aufgrund von nunmehr nicht mehr regionärem Lymphknotenbefall als M1 klassifiziert werden und wechselten somit die UICC-Stadien von IIIc zu IVb (Tabelle 7).

Patienten mit positiven Lymphknoten	Anatomische Lokalisation der Lymphknoteninfiltration	6. TNM-Edition	7. TNM-Edition
weiblich, 68 Jahre	Truncus coeliacus	N1	M1
weiblich, 55 Jahre	portokaval	N1	M1
weiblich, 47 Jahre	Truncus coeliacus	N1	M1
weiblich, 64 Jahre	Truncus coeliacus, portokaval	N1	M1
weiblich, 76 Jahre	kaval	N1	M1

Tabelle 7: Fünf Patienten unserer Kohorte wurden aufgrund von Lymphknotenmetastasen nach der 6. TNM-Klassifikation als N1 klassifiziert. Nach der 7. Version ändert sich das Stadium von N1 zu M1.

Auch die Unterschiede des mittleren Überlebens bei Klassifizierung der N-Kategorie nach 6. und 7. Edition wurden analysiert und in Tabelle 8 dargestellt. Hier änderte sich das gemittelte Überleben weder bei N0-klassifizierten (41,26 Monate) noch bei N1-klassifizierten Patienten (22,7 Monate). Insgesamt zeigten nach dem Log-Rank-Test beide Klassifikationsversionen einen signifikanten ($p = 0,05$) N-Status in Bezug auf das mittlere Überleben (Tab. 8).

UICC	N (%)	Medianes Überleben in Monaten (Spannweite)	Log-Rank-Test (p-Wert)	Cox-Regressionsanalyse (p-Wert)	1-Jahres-Überleben	3-Jahres-Überleben	5-Jahres-Überleben
6. Edition			0,05	0,74			
N0	72 (73,5%)	41,26 (0,16-149,29)			77,8%	36,1%	18,1%
N1	26 (26,5%)	22,70 (2,69-150,11)			69,2%	30,8%	7,7%
7. Edition			0,05	0,74			
N0	72 (73,5%)	41,26 (0,16-149,29)			77,8%	36,1%	18,1%
N1	26 (26,5%)	22,70 (2,69-150,11)			69,2%	30,8%	7,7%

Tabelle 8: Medianes Überleben anhand des N-Stadiums (n=98) nach der 6. und 7. Edition der TNM-Klassifikation.

Die Kaplan-Meier-Analyse bezüglich des N-Stadiums ist in Abbildung 6 wiedergegeben.

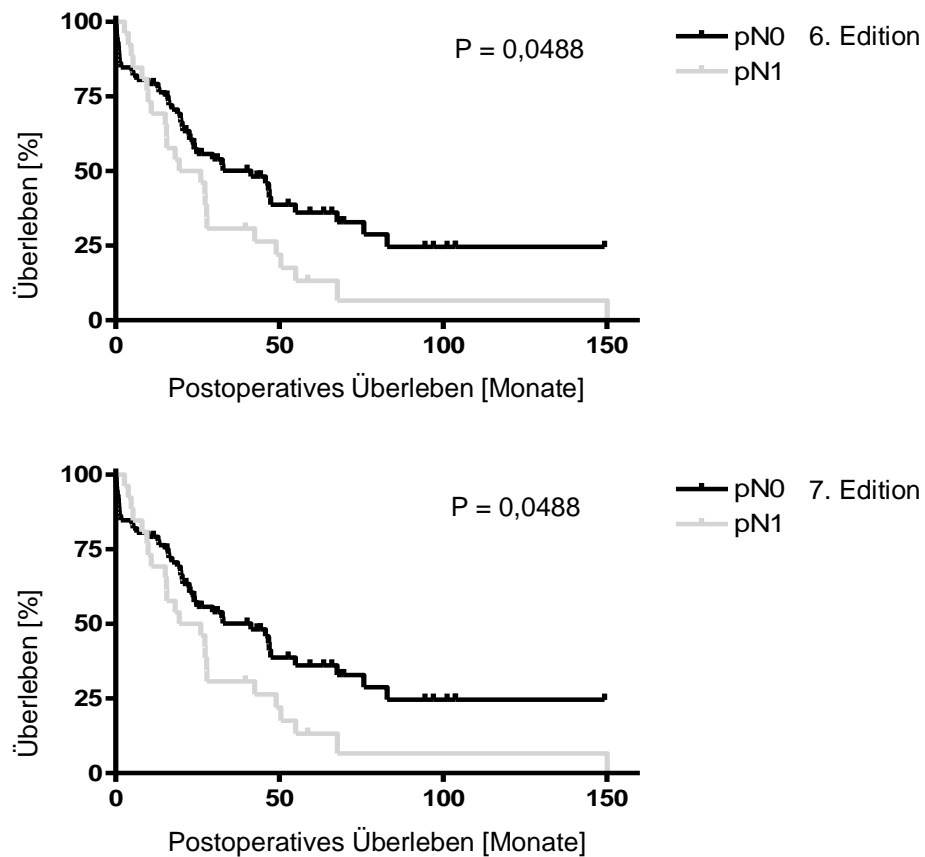


Abbildung 6: Vergleich der Kaplan-Meier-Überlebenskurven (n=98) nach chirurgischer Therapie unter Anwendung der 6. (oben) und 7. (unten) Edition der UICC-Tumor-Klassifikation. Die Kaplan-Meier-Analyse basiert auf der N-Kategorie. Signifikante Unterschiede des Überlebens (p-Wert) wurden mittels Log-Rank-Test analysiert.

In Bezug auf die M-Kategorie konnte ebenfalls keine Veränderung des mittleren Überlebens gezeigt werden, wenn Patienten mit M0 klassifiziert wurden (27,79 Monate) (Tab. 9). Auf Grund der neuen TNM-Klassifikation änderte sich bei fünf Patienten mit distalem Lymphknotenbefall die M-Kategorie von M0 zu M1. Im Vergleich zur 6. UICC-Klassifikation zeigte sich nach der 7. Edition somit ein verlängertes Überleben im M1-Stadium (27,89 bzw. 15,29 Monate, nicht signifikant; Tabelle 7 und 9).

UICC	N (%)	Medianes Überleben in Monaten (Spannweite)	Log-Rank-Test (p-Wert)	Cox-Regressionsanalyse (p-Wert)	1-Jahres-Überleben	3-Jahres-Überleben	5-Jahres-Überleben
6. Edition			0,21	n. a.			
M0	96 (98,0%)	27,79 (0,16-150,11)			76,0%	35,4%	15,6%
M1	2 (2,0%)	15,29 (2,69-27,89)			50,0%	0,0%	0,0%
7. Edition			0,45	n. a.			
M0	91 (92,9%)	27,79 (0,16-150,11)			76,9%	34,1%	16,5%
M1	7 (7,1%)	27,89 (2,69-54,97)			57,1%	42,9%	0,0%

Tabelle 9: Medianes Überleben anhand des M-Stadiums (n=98) nach der 6. und 7. Edition der TNM-Klassifikation.

Zuletzt untersuchten wir die Überlebenskurven der Patienten im Hinblick auf die M-Kategorie. Die Kaplan-Meier-Analyse bezüglich der M-Kategorie ist in Abbildung 7 wiedergegeben.

Insgesamt ergab die Auswertung der TNM-Klassen anhand der Cox-Regressionsanalyse keine Signifikanzen.

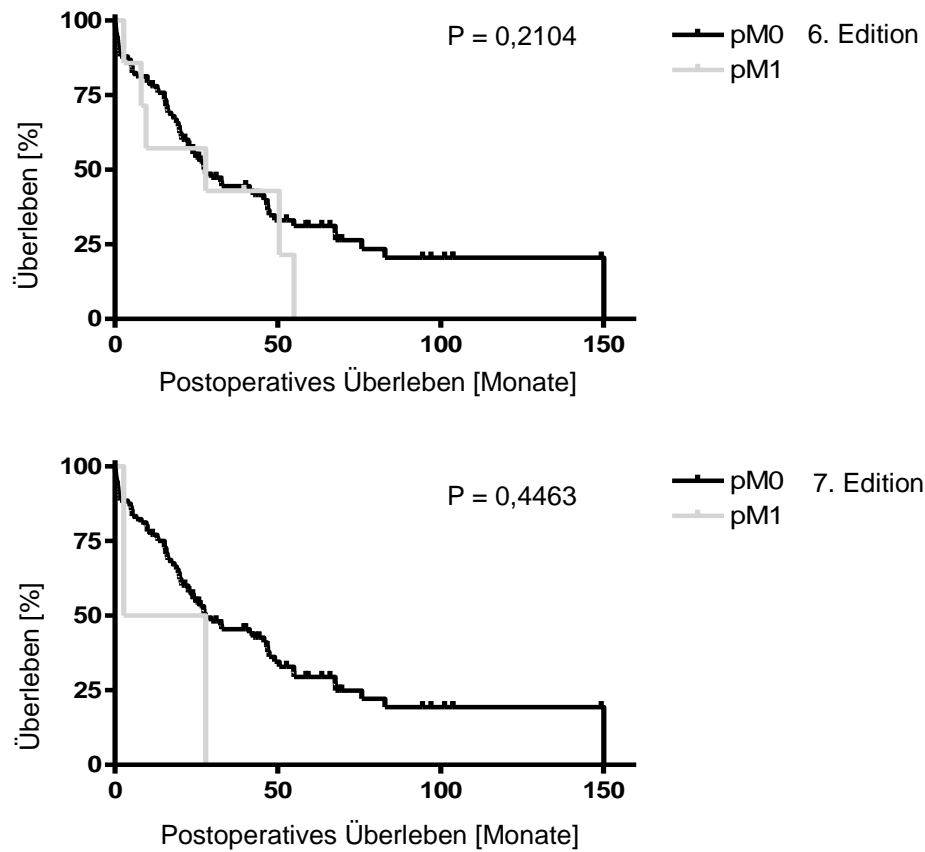


Abbildung 7: Vergleich der Kaplan-Meier-Überlebenskurven (n=98) nach chirurgischer Therapie unter Anwendung der 6. (oben) und 7. (unten) Edition der UICC Tumor-Klassifikation. Die Kaplan-Meier-Analyse basiert auf der M-Kategorie. Signifikante Unterschiede des Überlebens (p-Wert) wurden mittels Log-Rank-Test analysiert.

4 Diskussion

Anhand unserer Studie können wir demonstrieren, dass die 7. Edition der TNM/UICC-Klassifikation iCCC-Patienten insgesamt präziser kategorisiert. Nachdem die 6. Edition das HCC und iCCC zusammenfasste, entstand durch die 7. Version erstmals ein neuartiges, auf das iCCC spezialisiertes Klassifikationssystem, welches prognostische Faktoren wie Tumoranzahl, Gefäßinvasion und Lymphknoteninfiltration berücksichtigt und den Faktor Tumorgröße im Gegensatz zur 6. Version mehr in den Fokus rückt. In unserer Kohorte ermöglichte uns diese neue Klassifikation, Patienten adäquater in das UICC/TNM-System einzuordnen. Die neue Definition regionärer Lymphknoten führte dazu, dass Patienten in ein höheres UICC-Stadium eingeordnet werden mussten, was auch ein verändertes Überleben der Patienten im UICC-Stadium IV zur Folge hatte.

Durch die Klassifizierung nach der 7. UICC/TNM-Version kam es zu einer verbesserten Überlebensrate in den UICC-Stadien I und II. Dem lag die Änderung des TNM-Status bei 45 von 98 Patienten zu Grunde, was einer adäquateren Zuordnung unserer Patienten entspricht. Insgesamt konnten wir bei Anwendung der 7. Version eine vermehrte Zuordnung der Patienten in niedrigere UICC-Stadien beobachten. Somit wurden in unserer Studie 67 Patienten nach 7. Edition in die UICC-Tumorstadien I und II eingeordnet. Hingegen befanden sich nach 6. Version nur 51 unserer Patienten in diesen Tumorstadien. Diese Entwicklung wurde auch durch die multizentrische Studie von Ribero et al. beobachtet (Ribero et al., 2011). Hier wurde die Mehrheit der Patienten mit einem T1- oder T2-Tumor den UICC/TNM-Stadien I oder II zugeordnet.

Unsere Ergebnisse führen uns so zu der Annahme, dass die aktuell 7. Edition eine gleichmäßigere Patientenstratifizierung ermöglicht und somit eine bessere Selektion für etwaige adjuvante Therapien schaffen könnte.

In unserer Studie zeigten sich auch diverse Änderungen des T-Status nach der aktuellen 7. UICC/TNM-Klassifikation. Dies führte zu einer adäquateren Einordnung der Patienten vor allem im Tumorstadium T1 und T2. Im Stadium T2 ist dies durch den Wegfall der Evaluation der Tumorgröße zu erklären, sodass multiple Tumoren nun von T3 zu T2b reklassifiziert wurden. Eine Studie von Nathan et al. zeigte anhand der Überlebensraten von 598 Patienten, bei denen ein iCCC reseziert worden war, dass die Tumorgröße keinen zusätzlichen Nutzen für die Prognoseabschätzung brachte (Nathan et al., 2009). Außerdem sei es nach Nathan et al. mit der 6. AJCC/UICC-Klassifikation nicht möglich,

Patienten mit T2- und T3-Stadien in zwei prognostisch unterschiedliche Gruppen einzuordnen. Unsere Ergebnisse unterstützen diese Beobachtung, da sich durch Änderung der T-Stadien-Klassifizierung nach der 7. im Vergleich zur 6. Edition ein höheres Signifikanzniveau im Log-Rank-Test zeigte ($p = 0,004$ bzw. $p = 0,02$).

Eine weitere Neuerung in der 7. Version findet sich in der T4-Kategorie, die Tumoren mit periduktaler Infiltration umfasst. Auch nach mehrmaliger, äußerst sorgfältiger Evaluation der histologischen Berichte unserer Patienten konnten nur zwei Patienten mit einer solchen Infiltration identifiziert werden. Da diese beiden Patienten auch von einem Befall der Lymphknoten durch Tumorzellen betroffen waren, wurden diese Tumoren ohnehin als IVa nach UICC/TNM klassifiziert. Die prognostische Wertigkeit dieses neuen T4-Stadiums verbleibt jedoch in unserem Kollektiv unklar und sollte in weiteren Studien mit größeren Fallzahlen evaluiert werden.

Neben der Änderung des T-Stadiums erfolgte durch die 7. Auflage der UICC/TNM-Klassifikation auch eine Überarbeitung der N- und M-Kategorie. Durch die Reklassifizierung der regionären Lymphknoten nach der neuen, 7. Version änderte sich das UICC-Stadium der Patienten von UICC III nach 6. Version zum UICC-Stadium IV. Auch die Definition der distalen Lymphknotenmetastasierung wurde durch die aktuelle 7. Version neu kategorisiert. Dies betraf insgesamt fünf Patienten in unserer Kohorte, die nach der 6. Edition noch als UICC-Stadium III eingestuft wurden. Aufgrund von Metastasierung in zöliakale oder mesenteriale Lymphknoten (N1) wurden diese Lymphknotenmetastasen nun als distale Metastasen gewertet (M1, Stadium IV) (Tabelle 7). Ein signifikanter Einfluss auf das Patientenüberleben durch die Klassifizierung von N1 zu M1 nach 7. Edition konnte im Vergleich zur 6. Edition der UICC/TNM-Klassifikation nicht beobachtet werden (Tabelle 6). Dies deckt sich mit den Ergebnissen einer zuvor veröffentlichten Studie des Universitätsklinikums Essen, bei der die 6. und 7. UICC-Klassifikation für pCCCs untersucht wurde (Juntermanns et al., 2013). Interessanterweise führte hingegen die neue M-Klassifizierung zu einem verlängerten Überleben der Patienten mit M1-Tumor. Dies lässt die Frage offen, ob die Klassifizierung von N1 zu M1, wie von der AJCC/UICC vorgesehen, eine tatsächliche Änderung der Prognose darstellt. Nichtsdestotrotz soll die routinemäßige Lymphadenektomie bei der Resektion des iCCC nach Farges et al. zum Behandlungsstandard gehören, was noch einmal die Relevanz der Lymphknotenbeteiligung hervorhebt (Farges et al., 2011).

Zusammenfassend konnte anhand unserer unizentrischen, retrospektiven Studie, die 98 Patienten mit iCCC umfasste, veranschaulicht werden, dass die 7. TNM/UICC-Edition eine adäquatere Stratifizierung von Patienten in die Tumorstadien ermöglicht. Die aktuelle Version betont im Besonderen die Wichtigkeit der Lymphknoteninfiltration sowie der periduktalen Infiltration und löst sich so von der Tumorgröße als Hauptaugenmerk der zuvor gültigen 6. Edition ab. Durch diese Neuerungen konnte eine adäquatere Stratifizierung der Patienten in intermediäre Tumorstadien und eine daraus folgende akkuratere Prognoseabschätzung erreicht werden. Dies sollte eine bessere Stratifizierung von Patienten mit iCCC in verschiedene Risikogruppen ermöglichen und so auch eine besser auf den Patienten zugeschnittene, multimodale, perioperative Therapie erlauben. Unsere Daten zeigen, dass insbesondere anhand der T-Kategorie der 7. UICC/TNM-Edition eine adäquatere Prognoseabschätzung erreicht werden kann. Eine nicht unerhebliche Anzahl an Patienten in unserer Studie wurde bei Anwendung der aktuellen 7. UICC/TNM-Klassifikation in ein anderes UICC/TNM-Stadium eingeordnet. Dies sollte im Vergleich mit anderen Studien, welche Daten von Patienten mit iCCC noch mittels der 6. UICC/TNM-Version untersuchten, berücksichtigt werden. Zudem sollte die T4-Kategorie (periduktale Infiltration) und die Reklassifikation distaler Lymphknoten in zukünftigen Studien mit größeren Patientenkohorten evaluiert werden, da diesen Neuerungen in unserem Kollektiv lediglich eine untergeordnete Bedeutung beigemessen werden konnte. Diese Tatsache ist unter Umständen unserem vergleichsweise kleinen Patientenkollektiv geschuldet.

5 Zusammenfassung

Die vorliegende Studie beschäftigt sich mit der Fragestellung, ob anhand der 7. Edition der TNM/UICC-Klassifikation für intrahepatische Gallengangskarzinome eine akkuratere Stratifizierung von Patienten in Tumorstadien bzw. eine genauere Prognoseabschätzung erreicht wird. Hierzu untersuchten wir im Rahmen dieser retrospektiven Studie 98 Patienten mit intrahepatischem Gallengangskarzinom, die in den Jahren von 2001 bis 2013 am Universitätsklinikum Essen chirurgisch behandelt wurden. Intraoperativ gewonnene Proben wurden histopathologisch ausgewertet und bildeten die Grundlage zur Klassifizierung der Patienten in die Tumorstadien. Jeder Patient wurde nach der 6. und 7. Edition der TNM/UICC-Klassifikation für intrahepatische Gallengangskarzinome klassifiziert. Wir betrachteten die Unterschiede dieser beiden Klassifikationssysteme und ihre Auswirkung auf das Überleben der Patienten. Die statistische Arbeit umfasste das Generieren von Kaplan-Meier-Kurven und das anschließende Vergleichen der Daten anhand von Log-Rank-Tests. Im Hinblick auf die UICC-Stadien zeigte die Kaplan-Meier-Analyse, dass Patienten anhand der 7. Edition gleichmäßiger stratifiziert werden. Neben der Untersuchung der UICC-Stadien wurde die Auswirkung der 7. Edition auf die TNM-Kategorien analysiert. Hier zeigte sich bei der T-Kategorie im Log-Rank-Test eine signifikant besser diskriminierende Prognoseabschätzung. Die Änderungen des N- und M-Status führten zu keiner signifikanten Änderung des mittleren Überlebens der Patienten.

Diese Daten lassen darauf schließen, dass die 7. Edition der UICC/TNM-Klassifikation eine präzisere Einordnung von iCCC-Patienten erreicht. Diese Neuerung gibt Hoffnung auf eine bessere Patientenstratifizierung für etwaige multimodale Therapieansätze. Hinsichtlich der periduktalen Infiltration (T4) und der Lymphknotenklassifikation in N1 und M1 sollte die neue 7. Edition in Studien mit größerem Patientenkollektiv weiter evaluiert werden.

6 Literaturverzeichnis

1. Alvarez, F. A., Ardiles, V., Sanchez Claria, R., Pekolj, J., de Santibanes, E. (2013): Associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy (ALPPS): tips and tricks. *J Gastrointest Surg* 17, 814-821.
2. Andresen, K., Boberg, K. M., Vedeld, H. M., Honne, H., Jebsen, P., Hektoen, M., Wadsworth, C. A., Clausen, O. P., Lundin, K. E., Paulsen, V., Foss, A., Mathisen, O., Aabakken, L., Schrumpf, E., Lothe, R. A., Lind, G. E. (2015): Four DNA methylation biomarkers in biliary brush samples accurately identify the presence of cholangiocarcinoma. *Hepatology* 61, 1651-1659.
3. Bergmann, F: Intrahepatisches Cholangiokarzinom. Online-Publikation; http://eliph.klinikum.uni-heidelberg.de/texte_s/724/intrahepatisches-cholangiokarzinom
4. Bergquist, A., Ekblom, A., Olsson, R., Kornfeldt, D., Loof, L., Danielsson, A., Hultcrantz, R., Lindgren, S., Prytz, H., Sandberg-Gertzen, H., Almer, S., Granath, F., Broome, U. (2002): Hepatic and extrahepatic malignancies in primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 36, 321-327.
5. Bertram, S., Padden, J., Kalsch, J., Ahrens, M., Pott, L., Canbay, A., Weber, F., Fingas, C., Hoffmann, A. C., Vietor, A., Schlaak, J. F., Eisenacher, M., Reis, H., Sitek, B., Baba, H. A. (2016): Novel immunohistochemical markers differentiate intrahepatic cholangiocarcinoma from benign bile duct lesions. *J Clin Pathol*. 2015, 619-26.
6. Birth, M., Ittel, T. H., Pereira, P. L. (2011): Hepatobiliäre und Pankreastumoren: Interdisziplinäres Vorgehen. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag.
7. Bismuth, H., Corlette, M. B. (1975): Intrahepatic cholangioenteric anastomosis in carcinoma of the hilus of the liver. *Surg Gynecol Obstet* 140, 170-178.
8. Blechacz, B., Gores, G. J. (2008): Cholangiocarcinoma. *Clin Liver Dis* 12, 131-150.
9. Blechacz, B., Gores, G. J. (2008): Cholangiocarcinoma: Advances in Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment. *Hepatology* 48, 308-321.
10. Blechacz, B., Komuta, M., Roskams, T., Gores, G. J. (2011): Clinical diagnosis and staging of cholangiocarcinoma. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 8, 512-522.
11. Bragazzi, M. C., Cardinale, V., Carpino, G., Venere, R., Semeraro, R., Gentile, R., Gaudio, E., Alvaro, D. (2011): Cholangiocarcinoma: Epidemiology and risk factors. *Translational Gastrointestinal Cancer* 1, 21-32.

12. Bridgewater, J., Galle, P. R., Khan, S. A., Llovet, J. M., Park, J.-W., Patel, T., Pawlik, T. M., Gores, G. J. (2014): Guidelines for the diagnosis and management of intrahepatic cholangiocarcinoma. *Journal of Hepatology* 60, 1268-1289.
13. Cai, H., Kong, W. T., Chen, C. B., Shi, G. M., Huang, C., Shen, Y. H., Sun, H. C. (2015): Cholelithiasis and the risk of intrahepatic cholangiocarcinoma: a meta-analysis of observational studies. *BMC Cancer* 15, 831.
14. Chen, Y. X., Zeng, Z. C., Tang, Z. Y., Fan, J., Zhou, J., Jiang, W., Zeng, M. S., Tan, Y. S. (2010): Determining the role of external beam radiotherapy in unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma: a retrospective analysis of 84 patients. *BMC Cancer* 10, 492.
15. Corvera, C. U., Blumgart, L. H., Akhurst, T., DeMatteo, R. P., D'Angelica, M., Fong, Y., Jarnagin, W. R. (2008): 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography influences management decisions in patients with biliary cancer. *J Am Coll Surg* 206, 57-65.
16. El Chafic, A. H., Dewitt, J., Leblanc, J. K., El, H., II, Cote, G., House, M. G., Sherman, S., McHenry, L., Pitt, H. A., Johnson, C., Mohamadnejad, M., Al-Haddad, M. (2013): Impact of preoperative endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration on postoperative recurrence and survival in cholangiocarcinoma patients. *Endoscopy* 45, 883-889.
17. Farges, O., Fuks, D., Le Treut, Y. P., Azoulay, D., Laurent, A., Bachellier, P., Nuzzo, G., Belghiti, J., Pruvot, F. R., Regimbeau, J. M. (2011): AJCC 7th edition of TNM staging accurately discriminates outcomes of patients with resectable intrahepatic cholangiocarcinoma: By the AFC-IHCC-2009 study group. *Cancer* 117, 2170-2177.
18. Fong, Y., Fong, Y. E., Dong, J. H. (2014): *Hepatobiliary Cancer*. Shelton: PMPH-USA.
19. Glazer, E. S., Liu, P., Abdalla, E. K., Vauthey, J. N., Curley, S. A. (2012): Neither neoadjuvant nor adjuvant therapy increases survival after biliary tract cancer resection with wide negative margins. *J Gastrointest Surg* 16, 1666-1671.
20. Gnant, M., Schlag, P. M. (2009): *Chirurgische Onkologie: Strategien und Standards für die Praxis*. Wien: Springer Verlag.
21. Grünberger, B. (2013): Medikamentöse und molekulare Therapie des cholangiozellulären Karzinoms. *Journal für Gastroenterologische und Hepatologische Erkrankungen* 11 (1), 22-26.
22. Guglielmi, A., Ruzzenente, A., Campagnaro, T., Pachera, S., Valdegamberi, A., Nicoli, P., Cappellani, A., Malfermoni, G., Iacono, C. (2009): Intrahepatic cholangiocarcinoma: prognostic factors after surgical resection. *World J Surg* 33, 1247-1254.

23. Haga, H., Patel, T. (2015): Molecular diagnosis of intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 22, 114-123.
24. Hashimoto, K., Miller, C. M. (2015): Liver transplantation for intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 22, 138-143.
25. Herold, G. (2012): *Innere Medizin*. Köln: Herold, Gerd.
26. Hyder, O., Marsh, J. W., Salem, R., Petre, E. N., Kalva, S., Liapi, E., Cosgrove, D., Neal, D., Kamel, I., Zhu, A. X., Sofocleous, C. T., Geschwind, J. F., Pawlik, T. M. (2013): Intra-arterial therapy for advanced intrahepatic cholangiocarcinoma: a multi-institutional analysis. *Ann Surg Oncol* 20, 3779-3786.
27. Isayama, H., Tsujino, T., Nakai, Y., Sasaki, T., Nakagawa, K., Yamashita, H., Aoki, T., Koike, K. (2012): Clinical benefit of radiation therapy and metallic stenting for unresectable hilar cholangiocarcinoma. *World J Gastroenterol* 18, 2364-2370.
28. Ito, Y., Kenmochi, T., Egawa, T., Hayashi, S., Nagashima, A., Kitagawa, Y. (2013): Clinicopathological features of early distal cholangiocarcinoma. *Hepatogastroenterology* 60, 673-677.
29. Jang, M. H., Lee, Y. J., Kim, H. (2014): Intrahepatic cholangiocarcinoma arising in Caroli's disease. *Clin Mol Hepatol* 20, 402-405.
30. Juntermanns, B., Radunz, S., Heuer, M., Hertel, S., Reis, H., Neuhaus, J. P., Vernadakis, S., Trarbach, T., Paul, A., Kaiser, G. M. (2010): Tumor markers as a diagnostic key for hilar cholangiocarcinoma. *Eur J Med Res* 15, 357-361.
31. Juntermanns, B., Sotiropoulos, G. C., Radunz, S., Reis, H., Heuer, M., Baba, H. A., Canbay, A., Schuler, M., Gerken, G., Paul, A., Kaiser, G. M. (2013): Comparison of the sixth and the seventh editions of the UICC classification for perihilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg Oncol* 20, 277-284.
32. Juntermanns, B., Sydor, S., Kaiser, G. M., Jaradat, D., Mertens, J. C., Sotiropoulos, G. C., Swoboda, S., Neuhaus, J. P., Meng, W., Mathe, Z., Baba, H. A., Canbay, A., Paul, A., Fingas, C. D. (2015): Polo-like kinase 3 is associated with improved overall survival in cholangiocarcinoma. *Liver Int* 35, 2448-2457.
33. Khan, S., Thomas, H.C. (2005): Cholangiocarcinoma. *The Lancet* 366, 1303-14.
34. Khan, S. A., Davidson, B. R., Goldin, R., Pereira, S. P., Rosenberg, W. M., Taylor-Robinson, S. D., Thillainayagam, A. V., Thomas, H. C., Thursz, M. R., Wasan, H. (2002): Guidelines for the diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma: consensus document. *Gut* 51 Suppl 6, Vi1-9.

35. Khan, S. A., Davidson, B. R., Goldin, R. D., Heaton, N., Karani, J., Pereira, S. P., Rosenberg, W. M., Tait, P., Taylor-Robinson, S. D., Thillainayagam, A. V., Thomas, H. C., Wasan, H. (2012): Guidelines for the diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma: an update. *Gut* 61, 1657-1669.
36. Khan, S. A., Toledano, M. B., Taylor-Robinson, S. D. (2008): Epidemiology, risk factors, and pathogenesis of cholangiocarcinoma. *HPB (Oxford)* 10, 77-82.
37. Khuntikeo, N., Loilome, W., Thinkhamrop, B., Chamadol, N., Yongvanit, P. (2016): A Comprehensive Public Health Conceptual Framework and Strategy to Effectively Combat Cholangiocarcinoma in Thailand. *PLoS Negl Trop Dis* 10.
38. Klatskin, G. (1965): ADENOCARCINOMA OF THE HEPATIC DUCT AT ITS BIFURCATION WITHIN THE PORTA HEPATIS. AN UNUSUAL TUMOR WITH DISTINCTIVE CLINICAL AND PATHOLOGICAL FEATURES. *Am J Med* 38, 241-256.
39. Kluge, R., Schmidt, F., Caca, K., Barthel, H., Hesse, S., Georgi, P., Seese, A., Huster, D., Berr, F. (2001): Positron emission tomography with [(18)F]fluoro-2-deoxy-D-glucose for diagnosis and staging of bile duct cancer. *Hepatology* 33, 1029-1035.
40. Kornek, G. (2004): *Die Onkologie*. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag; s. bes. S. 973-981.
41. Li, J., Kuehl, H., Grabellus, F., Muller, S. P., Radunz, S., Antoch, G., Nadalin, S., Broelsch, C. E., Gerken, G., Paul, A., Kaiser, G. M. (2008): Preoperative assessment of hilar cholangiocarcinoma by dual-modality PET/CT. *J Surg Oncol* 98, 438-443.
42. Lim, J. H. (2003): Cholangiocarcinoma: Morphologic Classification According to Growth Pattern and Imaging Findings. *American Journal of Roentgenology* 181, 819-827.
43. Manns, M. P., Schneidewind, S. (2016): *Praxis der Hepatologie*. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag.
44. Mansfield, J. C., Griffin, S. M., Wadehra, V., Matthewson, K. (1997): A prospective evaluation of cytology from biliary strictures. *Gut* 40, 671-677.
45. Matsuda, A., Kuno, A., Matsuzaki, H., Kawamoto, T., Shikanai, T., Nakanuma, Y., Yamamoto, M., Ohkohchi, N., Ikehara, Y., Shoda, J., Hirabayashi, J., Narimatsu, H. (2013): Glycoproteomics-based cancer marker discovery adopting dual enrichment with *Wisteria floribunda* agglutinin for high specific glyco-diagnosis of cholangiocarcinoma. *J Proteomics* 85, 1-11.
46. Messmann, H. (2012): *Klinische Gastroenterologie*. Stuttgart: Thieme.

47. Moreno Luna, L. E., Kipp, B., Halling, K. C., Sebo, T. J., Kremers, W. K., Roberts, L. R., Barr Fritcher, E. G., Levy, M. J., Gores, G. J. (2006): Advanced cytologic techniques for the detection of malignant pancreaticobiliary strictures. *Gastroenterology* 131, 1064-1072.
48. Nathan, H., Aloia, T. A., Vauthey, J. N., Abdalla, E. K., Zhu, A. X., Schulick, R. D., Choti, M. A., Pawlik, T. M. (2009): A proposed staging system for intrahepatic cholangiocarcinoma. *Ann Surg Oncol* 16, 14-22.
49. Ortner, M. E., Caca, K., Berr, F., Liebetruh, J., Mansmann, U., Huster, D., Voderholzer, W., Schachschal, G., Mossner, J., Lochs, H. (2003): Successful photodynamic therapy for nonresectable cholangiocarcinoma: a randomized prospective study. *Gastroenterology* 125, 1355-1363.
50. Pakusa, D. P. : Gallenwegs- und Gallenblasentumoren, Online-Publikation; https://www.uke.de/kliniken/hepatobiliaere-chirurgie/index_58769.php
51. Razumilava, N., Gores, G. J. (2014): Cholangiocarcinoma. *Lancet* 383, 2168-2179.
52. Ribero, D., Nuzzo, G., Amisano, M., Tomatis, M., Guglielmi, A., Giulini, S. M., Aldrighetti, L., Calise, F., Gerunda, G. E., Pinna, A. D., Capussotti, L. (2011): Comparison of the prognostic accuracy of the sixth and seventh editions of the TNM classification for intrahepatic cholangiocarcinoma. *HPB (Oxford)* 13, 198-205.
53. Rimola, J., Forner, A., Reig, M., Vilana, R., de Lope, C. R., Ayuso, C., Bruix, J. (2009): Cholangiocarcinoma in cirrhosis: absence of contrast washout in delayed phases by magnetic resonance imaging avoids misdiagnosis of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 50, 791-798.
54. Rizvi, S., Gores, G. J. (2013): Pathogenesis, Diagnosis, and Management of Cholangiocarcinoma. *Gastroenterology* 145, 1215-1229.
55. Sahani, D., Prasad, S. R., Tannabe, K. K., Hahn, P. F., Mueller, P. R., Saini, S. (2003): Thorotrast-induced cholangiocarcinoma: case report. *Abdom Imaging* 28, 72-74.
56. Sanada, Y., Kawashita, Y., Okada, S., Azuma, T., Matsuo, S. (2014): Review to better understand the macroscopic subtypes and histogenesis of intrahepatic cholangiocarcinoma. *World J Gastrointest Pathophysiol* 5, 188-199.
57. Sapisochin, G., Rodriguez de Lope, C., Gastaca, M., Ortiz de Urbina, J., Suarez, M. A., Santoyo, J., Castroagudin, J. F., Varo, E., Lopez-Andujar, R., Palacios, F., Sanchez Antolin, G., Perez, B., Guiberteau, A., Blanco, G., Gonzalez-Dieguez, M. L., Rodriguez, M., Varona, M. A., Barrera, M. A., Fundora, Y., Ferron, J. A., Ramos, E., Fabregat, J., Ciria, R., Rufian, S., Otero, A., Vazquez, M. A., Pons, J. A., Parrilla, P., Zozaya, G., Herrero, J. I., Charco, R., Bruix, J. (2014): "Very early" intrahepatic cholangiocarcinoma in cirrhotic patients: should liver transplantation be reconsidered in these patients? *Am J Transplant* 14, 660-667.

58. Sato, Y., Harada, K., Sasaki, M., Nakanuma, Y. (2013): Clinicopathological significance of S100 protein expression in cholangiocarcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 28, 1422-1429.
59. Shaib, Y., El-Serag, H. B. (2004): The epidemiology of cholangiocarcinoma. *Semin Liver Dis* 24, 115-125.
60. Shaib, Y. H., El-Serag, H. B., Nooka, A. K., Thomas, M., Brown, T. D., Patt, Y. Z., Hassan, M. M. (2007): Risk factors for intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma: a hospital-based case-control study. *Am J Gastroenterol* 102, 1016-1021.
61. Sharma, P., Reddy, N. (2012): *Gastrointestinal Cancers: Endoscopic Imaging and Treatment*. New Delhi: Jaypee Brothers, Medical Publishers Pvt. Limited.
62. Sia, D., Tovar, V., Moeini, A., Llovet, J. M. (2013): Intrahepatic cholangiocarcinoma: pathogenesis and rationale for molecular therapies. *Oncogene* 32, 4861-4870.
63. Siegenthaler, W., Amann-Vesti, B. R. (2006): *Klinische Pathophysiologie*. Stuttgart: Thieme.
64. Sur, M. D., In, H., Sharpe, S. M., Baker, M. S., Weichselbaum, R. R., Talamonti, M. S., Posner, M. C. (2015): Defining the Benefit of Adjuvant Therapy Following Resection for Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *Ann Surg Oncol* 22, 2209-2217.
65. Tamandl, D., Grünberger, T. (2009): Management des Cholangiokarzinoms. *Journal für Gastroenterologische und Hepatologische Erkrankungen* 7 (1), 34-50.
66. Valle, J. W., Wasan, H., Johnson, P., Jones, E., Dixon, L., Swindell, R., Baka, S., Maraveyas, A., Corrie, P., Falk, S., Gollins, S., Lofts, F., Evans, L., Meyer, T., Anthoney, A., Iveson, T., Highley, M., Osborne, R., Bridgewater, J. (2009): Gemcitabine alone or in combination with cisplatin in patients with advanced or metastatic cholangiocarcinomas or other biliary tract tumours: a multicentre randomised phase II study – The UK ABC-01 Study. *Br J Cancer* 101, 621-627.
67. Vogel, A., Wege, H., Caca, K., Nashan, B., Neumann, U. (2014): Diagnostik und Therapie von Cholangiokarzinomen. *Dtsch Arztebl International* 111, 748-754.
68. Weimann, A., Varnholt, H., Schlitt, H. J., Lang, H., Flemming, P., Hustedt, C., Tusch, G., Raab, R. (2000): Retrospective analysis of prognostic factors after liver resection and transplantation for cholangiocellular carcinoma. *Br J Surg* 87, 1182-1187.
69. Welzel, T. M., Graubard, B. I., El-Serag, H. B., Shaib, Y. H., Hsing, A. W., Davila, J. A., McGlynn, K. A. (2007): Risk factors for intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma in the United States: a population-based case-control study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 5, 1221-1228.

70. Welzel, T. M., McGlynn, K. A., Hsing, A. W., O'Brien, T. R., Pfeiffer, R. M. (2006): Impact of classification of hilar cholangiocarcinomas (Klatskin tumors) on the incidence of intra- and extrahepatic cholangiocarcinoma in the United States. *J Natl Cancer Inst* 98, 873-875.
71. Wittekind, C., Asamura, H., Sobin, L. H. (2014): *TNM Atlas*. Weinheim: Wiley-VCH.
72. Wittekind, C., Meyer, H. J. (2013): *TNM-Klassifikation maligner Tumoren*. Weinheim: Wiley-VCH.
73. Zhang, G. Q., Zhang, Z. W., Lau, W. Y., Chen, X. P. (2014): Associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy (ALPPS): a new strategy to increase resectability in liver surgery. *Int J Surg* 12, 437-441.
74. Zhang, H., Yang, T., Wu, M., Shen, F. (2015): Intrahepatic cholangiocarcinoma: Epidemiology, risk factors, diagnosis and surgical management. *Cancer Lett* 379, 198-205.
75. Zhang, H., Zhu, J., Ke, F., Weng, M., Wu, X., Li, M., Quan, Z., Liu, Y., Zhang, Y., Gong, W. (2015): Radiological Imaging for Assessing the Respectability of Hilar Cholangiocarcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biomed Res Int* 2015, 497942.

7 Anhang

7.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Einteilung des Cholangiokarzinoms, iCCC intrahepatisches Cholangiokarzinom, pCCC perihiläres Cholangiokarzinom, dCCC distales Cholangiokarzinom (Vogel et al., 2014).....	7
Abbildung 2: Die Verteilung der Inzidenzen (Fälle/100.000) des CCC weltweit (Bragazzi et al., 2011).....	8
Abbildung 3: Kontinuierliche Zunahme des iCCC bei steter Abnahme des eCCC in der westlichen Welt, untersucht anhand der SEER-Datenbank (Surveillance, Epidemiology, and End Results) (Welzel et al., 2006)	9
Abbildung 4: Vergleich der Kaplan-Meier-Überlebenskurven (n=98) nach chirurgischer Therapie unter Anwendung der 6. (oben) und 7. (unten) Edition der UICC Tumor-Klassifikation. Die Kaplan-Meier-Analyse basiert auf dem Tumor-Stadium. Signifikante Unterschiede des Überlebens (p-Wert) wurden mittels Log-Rank-Test analysiert.....	29
Abbildung 5: Vergleich der Kaplan-Meier-Überlebenskurven (n=98) nach chirurgischer Therapie unter Anwendung der 6. (oben) und 7. (unten) Edition der UICC Tumor-Klassifikation. Die Kaplan-Meier-Analyse basiert auf der T-Kategorie. Signifikante Unterschiede des Überlebens (p-Wert) wurden mittels Log-Rank-Test analysiert.....	31
Abbildung 6: Vergleich der Kaplan-Meier-Überlebenskurven (n=98) nach chirurgischer Therapie unter Anwendung der 6. (oben) und 7. (unten) Edition der UICC-Tumor-Klassifikation. Die Kaplan-Meier-Analyse basiert auf der N-Kategorie. Signifikante Unterschiede des Überlebens (p-Wert) wurden mittels Log-Rank-Test analysiert.....	33
Abbildung 7: Vergleich der Kaplan-Meier-Überlebenskurven (n=98) nach chirurgischer Therapie unter Anwendung der 6. (oben) und 7. (unten) Edition der UICC Tumor-Klassifikation. Die Kaplan-Meier-Analyse basiert auf der M-Kategorie. Signifikante Unterschiede des Überlebens (p-Wert) wurden mittels Log-Rank-Test analysiert.....	35

7.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Eigene Abbildung in Anlehnung an Haga et al (Haga et al., 2015).....	14
Tabelle 2: 7. UICC-Klassifikation für iCCCs (Wittekind et al., 2013).....	18
Tabelle 3: 6. UICC-Klassifikation für HCCs und CCCs (Wittekind et al., 2014).....	19
Tabelle 4: 6. und 7. Edition der UICC-TNM-Klassifikation für das iCCC.....	20
Tabelle 5: Medianes Überleben anhand des UICC-Stadiums (n=98) nach der 6. und 7. Edition der TNM-Klassifikation.	28
Tabelle 6: Medianes Überleben anhand des T-Stadiums (n=98) nach der 6. und 7. Edition der TNM-Klassifikation.	30
Tabelle 7: Fünf Patienten unserer Kohorte wurden aufgrund von Lymphknotenmetastasen nach der 6. TNM-Klassifikation als N1 klassifiziert. Nach der 7. Version ändert sich das Stadium von N1 zu M1.....	32
Tabelle 8: Medianes Überleben anhand des N-Stadiums (n=98) nach der 6. und 7. Edition der TNM-Klassifikation.	32
Tabelle 9: Medianes Überleben anhand des M-Stadiums (n=98) nach der 6. und 7. Edition der TNM-Klassifikation.	34

7.3 Abkürzungsverzeichnis

AJCC	American Joint Committee on Cancer
ALPPS	associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy
ALT	Alanin-Aminotransferase
AST	Aspartat-Aminotransferase
CCC	Cholangiokarzinom
CEA	Carcinoembryonales Antigen
CT	Computertomographie
dCCC	distales Cholangiokarzinom
DEB	Drug Eluting Beads
DIA	Digital Imaging Analysis
eCCC	extrahepatisches Cholangiokarzinom
EGFR	epidermal growth factor receptor
ERCP	endoskopisch retrograde Cholangiopankreatikographie
EUS	Endosonographie
FDG-PET	Fluordesoxyglukose-Positronen-Emissions-Tomographie
FISH	Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
IAT	intraarterielle Therapie
iCCC	intrahepatisches Cholangiokarzinom
MRCP	Magnetresonanz-Cholangiopankreatikographie
pCCC	perihiläres Cholangiokarzinom
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PI3K	Phosphatidylinositol 3-kinase
PTC	perkutane transhepatische Cholangiographie
SEER	Surveillance, Epidemiology, and End Results Program

STIP1	stress-induced phosphoprotein 1
TACE	Transarterielle Chemoembolisation
TAE	bland transarterial embolization
TNM	tumor, node, metastasis
UICC	Union internationale contre le cancer
WFA	Wisteria floribunda Agglutinin
γ -GT	γ -Glutamyltransferase

8 Danksagung

Zunächst möchte ich mich herzlich bei meinem Doktorvater, Herrn PD Dr. med. Christian Fingas, für die Überlassung des Themas bedanken. Mein besonderer Dank geht ebenfalls an Herrn Dr. med. Benjamin Juntermanns, der mir das Arbeiten an dieser Dissertation ermöglicht hat. Durch ihn erhielt ich die beste Betreuung, die sich ein Doktorand wünschen kann.

Äußerst dankbar und verbunden bin ich meinem Freund, Julian Eßer, der mich stets unterstützt und mir beim Anfertigen dieser Doktorarbeit eine große Hilfe war.

Zuletzt danke ich meiner Mutter, Irmtraud Orth, die mir meinen bisherigen Lebensweg ermöglichte und der ich diese Arbeit widme.

9 Lebenslauf

Der Lebenslauf ist in der Online-Version aus Gründen des Datenschutzes nicht enthalten.