

acoasso

Österreichische Gesellschaft für Chirurgische Onkologie
Austrian Society of Surgical Oncology

INTERDISZIPLINÄRE ONKOLOGIE

Offizielles Organ der Österreichischen Gesellschaft für Chirurgische Onkologie

Management des Cholangiokarzinoms

Tamandl D, Grünberger T

in Zusammenarbeit mit Kaczirek K

Kölblinger C, Püspök A

Scheithauer W, Schmid R, Wrba F

Jakesz R

*Journal für Gastroenterologische
und Hepatologische Erkrankungen*

2009; 7 (1), 34-50

Interdisziplinäre Onkologie 2009;

1 (1), 34-50

Homepage:

www.kup.at/acoasso

Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche



Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

Management des Cholangiokarzinoms

D. Tamandl, T. Grünberger

In Zusammenarbeit mit K. Kaczirek, C. Kölblinger, A. Püspök, W. Scheithauer, R. Schmid, F. Wrba, R. Jakesz

■ Einleitung

Das Karzinom der Gallenwege, oder Cholangiokarzinom (CCC), stellt eine in Europa und den USA seltene Entität dar, deren Inzidenz allerdings in den letzten Jahrzehnten zugenommen hat. Der Gesamtanteil an allen gastrointestinalen Karzinomen beträgt etwa 3 %, nach dem hepatozellulären Karzinom (HCC) ist es das zweithäufigste primäre Malignom der Leber. In diese Gruppe werden alle Tumoren gerechnet, die vom Gallengangs- oder Gallenblasenepithel ausgehen – aufgrund der anatomischen Gegebenheiten resultiert daraus eine äußerst heterogene Population mit höchst unterschiedlichen Anforderungen an das multidisziplinäre Management.

Aus chirurgischer Sicht wird eine Einteilung in intra- und extrahepatische CCCs vorgenommen, wobei das Karzinom der Gallenblase eine Sonderstellung sowohl in der Therapie als auch Prognose einnimmt. Die intrahepatalen oder peripheren Cholangiokarzinome (ICC, etwa 10 %), ausgehend von Gallengängen peripher der zweiten Dichotomie, präsentieren sich oft als solitäre oder multiple Lebertumoren, deren Differenzialdiagnose gegenüber Metastasen anderer gastrointestinaler Adenokarzinome sich oft schwierig gestaltet. Die extrahepatalen CCCs werden weiters in perihiläre (phCCC) bzw. Karzinome der Hepaticusgabel (Klatskin-Tumor) und distale CCCs (dCCC), in Höhe des Pankreaskopfs, differenziert (Abb. 1). Leitsymptom dieser Entität ist der schmerzlose Ikterus. Manche Autoren zählen den Klatskin-Tumor allerdings zu den intrahepatalen CCCs, da oft eine Leberresektion erforderlich ist, was auch die Vergleichbarkeit diverser Studien erschwert. Da viele dieser Tumoren bei Diagnosestellung nicht mehr kurativ behandelbar sind, ist eine multidisziplinäre Evaluation zwischen diagnostischen und interventionellen Radiologen, Gastroenterologen, Onkologen, Strahlentherapeuten und Chirurgen unerlässlich. Trotz der Vielfältigkeit dieser Erkrankung gilt für alle Entitäten die Prämisse, dass eine chirurgische R0-Resektion die Therapie der Wahl ist, die allen anderen Verfahren gegenüber die beste Prognose erreicht.

Epidemiologie

Die größte Ansammlung an Evidenz zu diesem Thema stammt rezent aus einer Anzahl von Arbeiten, die anhand einer großen nordamerikanischen nationalen Datenbank (Surveillance, Epidemiology and End Results [SEER]) erstellt wurden. Die Datenbank reicht bis in das Jahr 1973 zurück und umfasst etwa 2700 Patienten, die wegen eines Cholangiokarzinoms in den USA operiert wurden. Nachdem die meisten Arbeiten zu diesem Krankengut maximal 100–200 Patienten umfassen, stellt

diese Analyse sicher den größten, zurzeit verfügbaren Pool an Information hinsichtlich der Demographie und prognostischer Faktoren dar. Die Stratifizierung hinsichtlich prognostischer Faktoren nach Resektion ist in den Tabellen 1 und 2 dargelegt.

Ätiologie

Die definitive Ursache des CCC konnte bisher im Gegensatz zum HCC nicht genau festgestellt werden. Aus epidemiologischen Untersuchungen und der Analyse geographischer Verteilungen, vor allem aus dem asiatischen Raum, konnten folgende „Risikofaktoren“ identifiziert werden: primär sklerosierende Cholangitis (PSC), Hepatolithiasis, Parasitenbefall der Gallenwege (*Opisthorchis* spp. und *Clonorchis* spp.) sowie Malformationen der Gallenwege (Caroli-Syndrom, Choledochuszysten). Patienten mit PSC und Malformationssyndromen haben jeweils ein etwa 10–15%iges Risiko, an einem CCC zu erkranken. Parasitenbefall und damit assoziierte Hepatolithiasis spielen im westlichen Raum eine untergeordnete Rolle in der Ätiogenese dieser Erkrankung, sind allerdings in asiatischen Ländern die Hauptursache für die erhöhte CCC-Inzidenz. Als weniger gesichert gilt der Zusammenhang mit Leberzirrhose, Hepatitis C und der Exposition mit diversen Toxinen wie Dioxin und Thiorast. Eine Häufung bei Patienten mit chronisch inflammatorischen Prozessen im Bereich der Gallenwege (rezidivierende Cholangitiden) wurde beobachtet, konnte letztlich allerdings nicht definitiv als Risikofaktor bestätigt werden.

Die Ätiologie des Gallenblasenkarzinoms (GBC) ist insofern anders, da bei 95 % der GBC-Patienten Gallenblasensteine vorliegen, das relative Risiko von Patienten mit Cholezystolithiasis an einem GBC zu erkranken liegt laut unterschiedlichen Studien beim 8,3-Fachen der Normalbevölkerung (Streubreite 2–34). Weitere Risikofaktoren sind Adipositas und interessanterweise chronische Infektion mit *Salmonella typhi* und

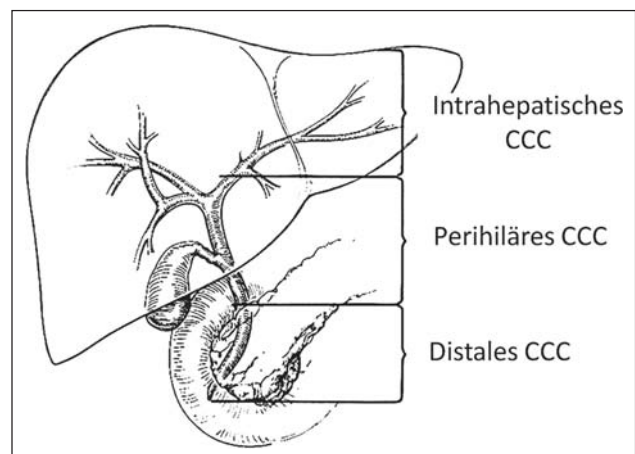


Abbildung 1: Einteilung der intra- und extrahepatalen Cholangiokarzinome. Nachdruck mit Genehmigung aus Nakeeb A, Pitt HA, Sohn TA, Coleman J, Abrams RA, Piantadosi S, Hruban RH, Lillemoe KD, Yeo CJ, Cameron JL. Cholangiocarcinoma. A spectrum of intrahepatic, perihilar, and distal tumors. *Ann Surg* 1996; 224: 463–73.

Aus der Universitätsklinik für Chirurgie, Medizinische Universität Wien

Korrespondenzadresse: Dr. med. Dietmar Tamandl, Universitätsklinik für Chirurgie, Medizinische Universität Wien, A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20; E-Mail: dietmar.tamandl@meduniwien.ac.at

Tabelle 1: Analyse prädiktiver Faktoren beim intrahepatischen Cholangiokarzinom (SEER-Database) [adaptiert aus Nathan H et al.]

Faktor	Univariate Analyse			Multivariate Analyse		
	HR	95%-CI	p	HR	95%-CI	p
Alter	1,80	1,33–2,45	< 0,001	2,19	1,56–3,10	< 0,001
männlich	1,09	0,91–1,31	= 0,354	n. A.	–	–
kaukasisch	1,06	0,82–1,37	= 0,676	n. A.	–	–
verheiratet	0,85	0,70–1,04	= 0,112	n. A.	–	–
Stadium						
lokal begrenzt	1,00	–	–	1,00	–	–
lokal fortgeschritten	1,77	1,42–2,20	< 0,001	1,71	1,36–2,15	< 0,001
metastasiert	3,05	2,40–3,88	< 0,001	2,98	2,31–3,85	< 0,001
Differenzierung						
G1	1,00	–	–	1,00	–	–
G2	1,07	0,80–1,43	= 0,641	1,07	0,79–1,44	= 0,679
G3	1,34	0,97–1,83	= 0,073	1,18	0,86–1,61	= 0,305
undifferenziert	1,58	0,78–3,21	= 0,204	1,61	0,73–3,52	= 0,236
Bestrahlung	1,06	0,86–1,30	= 0,592	n. A.	–	–

Tabelle 2: Analyse prädiktiver Faktoren beim extrahepatischen Cholangiokarzinom (SEER-Database) [adaptiert aus Nathan H et al.]

Faktor	Univariate Analyse			Multivariate Analyse		
	HR	95%-CI	p	HR	95%-CI	p
Alter	1,16	1,12–1,19	< 0,001	1,14	1,10–1,19	< 0,001
männlich	0,88	0,80–0,97	= 0,007	0,98	0,87–1,10	= 0,724
kaukasisch	0,99	0,88–1,12	= 0,884	n. A.	–	–
verheiratet	0,87	0,78–0,96	= 0,005	0,93	0,82–1,05	= 0,257
Stadium						
lokal begrenzt	1,00	–	–	1,00	–	–
lokal fortgeschritten	1,50	1,34–1,68	< 0,001	1,61	1,40–1,84	< 0,001
metastasiert	3,34	2,78–4,00	< 0,001	3,57	2,84–4,49	< 0,001
Differenzierung						
G1	1,00	–	–	1,00	–	–
G2	1,17	1,02–1,34	= 0,024	1,19	1,04–1,38	= 0,015
G3	1,57	1,36–1,82	< 0,001	1,67	1,43–1,95	< 0,001
undifferenziert	1,66	1,11–2,48	= 0,013	1,38	0,91–2,09	= 0,124
Bestrahlung	0,85	0,77–0,95	= 0,003	0,93	0,82–1,05	= 0,258
Diagnose nach 1992	0,82	0,78–0,87	< 0,001	0,77	0,71–0,83	< 0,001

Neben diesen Faktoren wurden außerdem der Lymphknotenstatus (N1), die Größe und Multizentrität des Tumors, das Vorhandensein von Fernmetastasen und nicht zuletzt der chirurgische Resektionsstatus (R0 gegen mikroskopisch, R1 oder makroskopisch vorhandenem Resttumor, R2) als prognostisch bedeutsam beschrieben.

paratyphi, wobei in einer schottischen Studie ein bis zu 150-faches Risiko für GBC beschrieben wurde.

Die Pathogenese des CCC wurde intensiv untersucht und vor allem für intrahepatale CCCs (ICC) ausführlichst publiziert. Eine genaue Darstellung würde den Rahmen dieses Manuskripts sprengen, im Zeitalter der „targeted therapies“ und deren zunehmendem Einsatz im Rahmen von Studien und klinischer Routine soll allerdings ein kurzer Überblick erfolgen. Mutationen bzw. Dysregulation im Bereich des p53-Tumorsuppressorproteins sowie der assoziierten Proteine mdm-2, p21WAF-1/cip1 sowie p16INK4a, DPC/Smad4 und APC wurden in bis zu 75 % der Patienten mit CCC beschrieben. Mediatoren der verschiedenen Proliferations-Pathways umfassen neben klassischen leberspezifischen Markern wie HGF und c-met unter anderem auch Vertreter der EGF-R-Familie wie ErbB-2 (Her2/neu) und k-RAS. Im Zusammenhang mit der verstärkten Assoziation von CCCs mit inflammatorischen Erkrankungen ist besonders die beschriebene Überaktivität des IL-6/IL-6R-Pathways interessant, die über eine Aktivierung verschiedener Tyrosinkinasen (p44, p38 MAP-Kinasen) zu Proliferation und letztlich Onkogenese führen kann. Substanzen zur Blockierung einiger der genannten Mediatoren im Sinne von Tyrosinkinasehemmern (TKI) und Antikörpern sind zurzeit in diversen Phase-I- und -II-Studien in klinischer Er-

probung (siehe palliative Therapie). Es bleibt allerdings anzumerken, dass einige dieser Studien auf Beobachtungen aus dem Erkrankungskreis des Pankreaskarzinoms zurückzuführen sind, obwohl die Molekularbiologie besonders der ICCs beträchtliche Unterschiede aufweist; so ist z. B. lediglich bei maximal 50 % der ICCs im Gegensatz zu > 90 % bei Pankreaskarzinomen eine k-RAS-Mutation beschrieben worden. Dieser Umstand hat erst kürzlich im Bereich des metastasierten kolorektalen Karzinoms zu einem beispielhaften Umdenken geführt; es ist zu erwarten, dass auch hier in den kommenden Jahren eine tumorspezifische Therapie entwickelt werden kann.

Diagnostik – generelle Prinzipien

Die Klinik und daher initiale Diagnostik ist bei den verschiedenen Entitäten des CCCs wie bereits erwähnt unterschiedlich und soll in den Subkapiteln genauer beschrieben werden. Der Einsatz von Sonographie, CT, Magnetresonanztomographie (MRT)/Magnetresonanztomographie-Cholangiopankreatikographie (MRCP), endoskopischem Ultraschall (EUS) mit Feinnadel-punktion sowie der invasiveren Techniken endoskopisch retrograde Cholangiopankreatikographie (ERCP) und perkutane transhepatische Cholangiographie (PTC) muss in Zusammenarbeit mit einem multidisziplinären Team, am besten an einem Krankenhaus der Tertiärversorgung, stattfinden. Nur so kann

eine zufriedenstellende Diagnostik und damit Therapieplanung in diesem komplexen Krankengut gewährleistet werden.

Bedeutung der Tumormarker

Neben den klassischen Screeningparametern wie Bilirubin, Transaminasen und Cholestaseenzymen sind Tumormarker ein wichtiger Bestandteil der Diagnose und der Verlaufskontrolle beim Cholangiokarzinom. CA 19-9 ist der Tumormarker für das CCC, bei dem die höchste Sensitivität und Spezifität beschrieben wurde. Ein Anstieg dieses Markers hat vor allem bei Patienten mit PSC eine hohe diagnostische Genauigkeit (Sensitivität 90 %, Spezifität 98 % bei einem Anstieg > 60 U/l). Die Sensitivität bei Patienten ohne PSC ist deutlich niedriger (53 %), bei einem negativ-prädiktiven Wert (NPV) von bis zu 92 %. Falsch positive Werte kommen vor allem bei Cholangitis und Cholestase vor, bei Patienten mit dem Blutgruppenantigen Lewis^{-x} kann CA 19-9 nicht detektiert werden, was immerhin 10 % der Bevölkerung betrifft. Erwartungsgemäß gibt es Überschneidungen zu anderen gastrointestinalen Karzinomen (z. B. Pankreas, Magen, Kolon), gleichzeitig wurden andere „klassische“ Tumormarker wie CEA, CA-125 usw. für das CCC beschrieben. Rezent wurde in einer japanischen Arbeit der sonst für Ösophaguskarzinome und nicht-kleinzellige Bronchuskarzinome (NSCLC) verwendete Marker CYFRA 21-1 als prädiktiver Faktor mit guter Diskriminationsfähigkeit zwischen ICC und benignen Lebererkrankungen beschrieben. Ob diese Beobachtung auch an einem westlichen Krankengut reproduzierbar ist, bleibt abzuwarten, bis dahin bleibt CA 19-9 der „Standardtumormarker“ in der Diagnose und Nachsorge des CCC.

Im Folgenden soll nun eine Aufarbeitung der unterschiedlichen Krankheitsbilder anhand der anatomischen Klassifikation erfolgen, weil Präsentation, Management und die Möglichkeiten der kurativen Behandlung primär durch diese Faktoren determiniert sind.

■ Das intrahepatale Cholangiokarzinom (ICC)

Staging

Das Staging des ICC wird in der 6. Auflage der International Union Against Cancer- (UICC-)/American Joint Committee on Cancer- (AJCC-) Klassifikation, basierend auf dem TNM-System, festgelegt (Tab. 3). Diese Klassifikation beruht auf den wichtigsten prognostischen Faktoren und ist in der Mehrzahl der Fälle erst pathologisch/anatomisch zu stellen (Abb. 2).

Diagnostik

Intrahepatale CCCs werden oft erst aufgrund der geringen klinischen Symptomatik als Zufallsbefund im Rahmen von Durchuntersuchungen oder aufgrund unspezifischer Oberbauchbeschwerden entdeckt. Ikterus ist ein seltenes Symptom dieser Entität und deutet auf einen bereits fortgeschrittenen, meist unresektablen Tumor hin. Häufig werden die Patienten mit der Diagnose eines metastasierten Adenokarzinoms zugewiesen, wobei in der extensiven Durchuntersuchung kein Primärtumor festgestellt werden konnte. Falls in der Biopsie nicht eindeutig die Diagnose des ICC gestellt werden kann, muss die präoperative Diagnostik jedenfalls eine Gastro- und Kolosko-

Tabelle 3: UICC/AJCC-Einteilung des intrahepatalen Cholangiokarzinoms (6. Auflage). Used with the permission of the American Joint Committee on Cancer (AJCC), Chicago, Illinois. The original source for this material is the AJCC Cancer Staging Manual, Sixth Edition (2002) published by Springer Science and Business Media LLC, www.springerlink.com

Siehe Printversion

pie, eine Bestimmung der Tumormarker sowie eine Computertomographie (CT) des Thorax und Abdomens beinhalten. Die CT dient einerseits dem Ausschluss eines Primärtumors (bei unklarer Histologie) und zweitens der Evaluation extrahepatischer Absiedelungen im Sinne von Peritonealkarzinose oder Lungenmetastasen.

Sonographie

Es gibt in der Sonographie kein eindeutiges Merkmal, um ein ICC von anderen Lebertumoren sicher zu unterscheiden. Obwohl viele Patienten primär mit Sonographie gescreent werden, sollte zur genaueren Darstellung immer ein modernes Schnittbildverfahren angewandt werden.

Computertomographie

Intrahepatale Cholangiokarzinome sind typischerweise inhomogene, unscharf begrenzte, in der arteriellen und portalvenösen Phase hypodense Läsionen mit einer dünnen, ringförmigen Kontrastmittelanfärbung. Eine verspätete Anfärbung kann in einem Großteil der Läsionen in der Äquilibrumsphase nachgewiesen werden, wobei Bilder in dieser CT-Phase nicht rou-

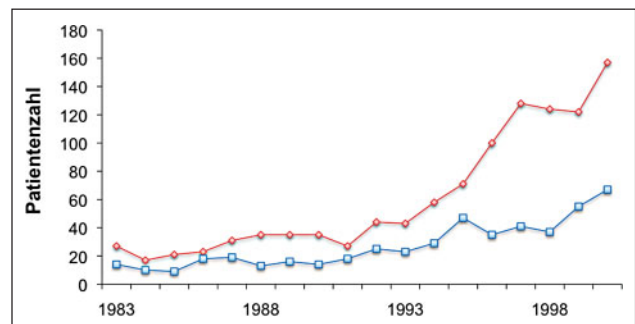


Abbildung 2: Inzidenz (rot) und Mortalität (blau) des intrahepatalen Cholangiokarzinoms in Österreich.

tinemäßig akquiriert werden. Weiters findet man häufig eine Kapselrektion, periphere Cholangiektasien sowie Zeichen der Gefäßinfiltration.

Magnetresonanztomographie

Intrahepatale Cholangiokarzinome stellen sich auf T1-gewichteten Sequenzen hypointens und auf T2-Sequenzen hyperintens dar. Wie in der CT wird eine späte Kontrastmittelaufnahme bei dynamischen Aufnahmen beobachtet. Die Verwendung leberspezifischer Kontrastmittel (z. B. Mangafo-dipir, Gadoxate etc.) erlaubt eine verbesserte Delineation vor allem bei Patienten mit veränderter Parenchymkonsistenz (z. B. im Rahmen einer PSC), sodass auch die Detektion von Satellitenläsionen verbessert werden kann.

Positronenemissionstomographie

Die Verwendung der Positronenemissionstomographie (PET) bzw. PET/CT in der Diagnostik gastrointestinaler Karzinome hat in vielen Zentren einen fixen Stellenwert erreicht. Für ICC eignet sich PET besonders, da diese Tumoren besonders gut 18-Fluoro-Deoxyglukose (18-FDG) aufnehmen (Sensitivität und Spezifität für den Primärtumor 93 % bzw. 80 %) und daher vor allem in der Darstellung eventuell befallener Lymphknoten im ehemaligen N2-Gebiet (86 % vs. 50 % bei CT) und anderen extrahepatalen Manifestationen den herkömmlichen Schnittbildverfahren überlegen ist. So wurden durch eine zusätzliche PET-Untersuchung bei 19 % der Patienten Fernmetastasen entdeckt, in einer anderen Studie wurde bei 30 % der Patienten durch PET das geplante chirurgische Konzept noch präoperativ geändert.

Therapie

Chirurgie

Um eine kurative Situation zu erreichen, ist die R0-Resektion die Therapie der Wahl. Dies kann allerdings nur in etwa 50–66 % der Patienten erreicht werden, die initial resektabel erscheinen.

Anhand des prä- und intraoperativ festgestellten Stadiums sollte eine patientenadaptierte Therapie erfolgen, da zum Beispiel ein 80-jähriger Patient mit Child-B-Zirrhose von einer erweiterten Hemihepatektomie weniger profitieren könnte als durch eine Palliation. Patienten im Stadium IV sollten beim derzeitigen Stand der Therapiemöglichkeiten primär nicht reseziert werden. Die weiteren Kriterien der Irresektabilität werden später im Kapitel „Klatskin-Tumor“ behandelt. Die Resektion eines ICC sollte durch eine parenchymsparende Technik unter Verwendung eines geeigneten Dissektionswerkzeugs, z. B. Ultraschall- oder Wasserstrahldissektor, erfolgen. Viele der chirurgischen Prinzipien zur Behandlung des CCC werden im Kapitel der extrahepatischen CCCs abgehandelt, es sollen im Folgenden einige Konzepte beschrieben werden, die speziell im Falle eines ICC zur Anwendung kommen. Im Gegensatz zu extrahepatalen CCCs muss beim ICC aufgrund des Ausbreitungsmusters immer eine Leberresektion erfolgen, eine Rekonstruktion der Gallenwege im Sinne einer biliodigestiven Anastomose ist hingegen vor allem bei peripher gelegenen Tumoren selten notwendig.

Bedeutung des Resektionsabstandes

In allen vorliegenden Serien wird eine R0-Resektion des Tumors gefordert, weil bei Patienten mit mikroskopisch positivem Schnittrand (R1) eine höhere Rezidivwahrscheinlichkeit und schließlich ein schlechteres Gesamtüberleben beschrieben wurde. Die R1-Resektion ist zwar noch immer allen palliativen Verfahren und R2-Resektionen überlegen, eine 5-Jahres-Überlebensrate von ca. 30 % wie bei kurativ resezierten Patienten kann aber bei Weitem nicht erreicht werden (Abb. 3).

Die Definition des Resektionsabstands bzw. -randes muss vor allem bei ICCs sorgfältig evaluiert werden, da offenbar ein Unterschied zwischen parenchymatöser und biliär-duktalem Absetzungsstelle besteht. Kann bei der Parenchymdissektion ein zusätzlicher Resektionsabstand von einigen Millimetern durch Zuhilfenahme eines vaporisierenden Dissektionsgeräts erreicht werden, so ist das Vorhandensein von malignen Zellen in unmittelbarer Nähe des Gallengangs durch die Resektionstechnik nicht zu beeinflussen. Nach Analyse des eigenen Krankenguts (1994–2007, 74 resezierte Patienten) wurde kein Einfluss des parenchymatösen Resektionsabstands auf die Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs oder auf das Gesamtüberleben festgestellt. Es findet hier möglicherweise kurzzeitig ein Umdenkprozess, ähnlich der Situation bei kolorektalen Lebermetastasen statt, auch dort wurde die lange Zeit dogmatisierte 10-mm-Grenze durch eine Reihe von Arbeiten widerlegt.

Bedeutung der Lymphadenektomie

Eine Standard-Lymphadenektomie im Bereich des Ligamentum hepatoduodenale wird von den meisten Autoren bei der Behandlung des ICC gefordert, jedoch muss kritischerweise angemerkt werden, dass die Evidenz zu diesem Thema spärlich ist. Patienten mit Lymphknotenmetastasen eines ICCs haben ein schlechteres Gesamtüberleben, der N-Status ist daher auch in vielen Arbeiten als unabhängiger Risikofaktor angeführt. Ob allerdings das Überleben durch eine Lymphadenektomie verbessert werden kann, bleibt eine Frage der Diskussion, da die meisten Serien nicht genügend Patienten für einen Vergleich heranziehen können. So wurde von Nakagawa versucht, den Einfluss der Lymphadenektomie auf das Gesamt-

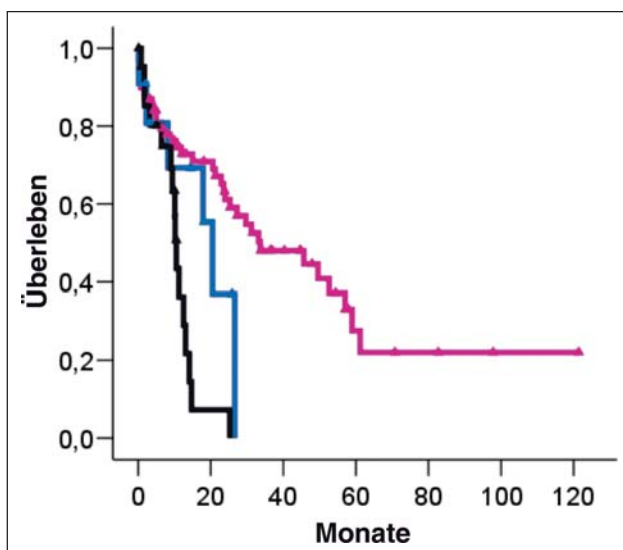


Abbildung 3: Einfluss des Resektionsstatus auf das Gesamtüberleben bei ICC (eigene Daten). Violett: R0-Resektionen; blau: R1-Resektionen; schwarz: R2-Resektionen und Palliativeingriffe.

überleben zu untersuchen, allerdings wurde nur bei 30 Patienten in dieser Serie eine Lymphadenektomie durchgeführt, von denen 3 mit < 3 Metastasen ein Langzeitüberleben > 4 Jahre erreichten. In einer Analyse des eigenen Krankengutes konnte kein Vorteil auf rezidivfreies und Gesamtüberleben durch Durchführung einer Lymphadenektomie erzielt werden. Sicher ist jedenfalls, dass entfernter gelegene Lymphknotenmetastasen, wie im Bereich des Truncus coeliacus oder an der paraaortalen Achse, eigentlich wie Fernmetastasen zu betrachten sind und Patienten keiner kurativen Resektion zugeführt werden können.

Chemotherapie

Da in den meisten onkologischen Studien über Cholangiokarzinome die Entitäten des intra- und extrahepatischen CCC selten getrennt werden, wird die Abhandlung über Chemotherapie im Anschluss an das Kapitel des extrahepatalen CCCs erfolgen.

■ Das extrahepatale Cholangiokarzinom

Staging

Ähnlich dem ICC gibt es eine eigene UICC/AJCC-Klassifikation für hiläre Karzinome, die in weiterer Folge auch für das seltenere isolierte Choledochuskarzinom und für das distale CCC gilt (Tab. 4). Die Mehrzahl der Evidenz und auch der angeführten Überlegungen betrifft jedoch den Klatskin-Tumor, der aufgrund der Anatomie eine höhere Anforderung an diagnostische und therapeutische Maßnahmen setzt, und weil insgesamt 50–60 % aller Cholangiokarzinome in diese Gruppe fallen. Das distale CCC, das erst in Höhe des Pankreaskopfes aufzufinden ist, gleicht in Diagnose und Therapie dem Pankreaskopfkarcinom, wobei die Prognose des letzteren als schlechter einzustufen ist.

Tabelle 4: UICC/AJCC-Einteilung des extrahepatalen Cholangiokarzinoms (6. Auflage). Used with the permission of the American Joint Committee on Cancer (AJCC), Chicago, Illinois. The original source for this material is the AJCC Cancer Staging Manual, Sixth Edition (2002) published by Springer Science and Business Media LLC, www.springerlink.com

Siehe Printversion

Diagnostik

Aufgrund der besonderen Lokalisation der hilären Cholangiokarzinome sind folgende Fragen primär durch die bildgebende Darstellung zu klären:

- Ist es tatsächlich ein Tumor? Differenzialdiagnose: benigne Stenose, Hepatolithiasis, Mirizzi-Syndrom?
- Intraduktale Ausdehnung des Karzinoms (Bismuth-Stadium)?
- Infiltration der Leber?
- Gefäßinfiltration der V. portae bzw. A. hepatica?
- Lymphknotenstatus?
- Resektabilität: Diese kann nur zusammen mit einem Chirurgen mit hepatobiliärem Schwerpunkt erfolgen.

In einem unselektionierten Krankengut ist eine Resektabilitätsrate von ca. 10–30 % zu erwarten, durch metikulöse präoperative Abklärung kann allerdings eine Diskrimination dieser Fälle in einem relativ verlässlichen Maße geschehen (siehe unten).

Sonographie

Vergleichbar zu der Situation beim ICC kann beim Klatskin-Tumor mit der Sonographie keine definitive Aussage über Ausbreitung und Resektabilität getroffen werden. Oft wird z. B. durch einen Kalibersprung ein indirekter Hinweis auf die Lokalisation geliefert, die weiterführende Diagnostik ist aber hier ebenso obligat.

Computertomographie

Bei etwa 70 % der Klatskin-Tumoren liegt eine Leberinvasion im Bereich der Porta hepatis vor. Dies kann in der CT durch eine hypodense Raumforderung mit Kontrastmittelaufnahme in der Spätphase in etwa 74 % detektiert werden. Klassisch ist bei der Beurteilung der Ausdehnung die so genannte Atrophie-Hypertrophie-Sequenz, wo durch einen (chronischen) Verschluss eines Gallengangsystems sowie der begleitenden Gefäße eine Atrophie des ipsilateralen Leberlappens mit kompensatorischer Hypertrophie des kontralateralen Lappens erfolgt. Ein Problem der CT ist die Unterschätzung der intraduktalen Ausbreitung in ca. 50–100 % der Patienten, weswegen sich diese Untersuchung zur Einschätzung des proximalen Resektionsausmaßes nicht gut eignet. Die Beurteilung der vaskulären Infiltration ist verlässlicher (89–94 %), was zu einer korrekten Einschätzung der Resektabilität in 60–75 % der Patienten führt. In etwa 50 % der Patienten mit Lymphknotenmetastasen in der ehemaligen N2-Position (Tr. coeliacus, paraaortal) können diese korrekt präoperativ erkannt werden.

Magnetresonanztomographie/MR-Cholangiographie (MRCP)

Die MRT/MRCP unter Verwendung leberspezifischer Kontrastmittel stellt sicher den Goldstandard in der Diagnostik des extrahepatalen Cholangiokarzinoms dar. Das Signalverhalten ist dabei vergleichbar mit den ICCs, die gleichzeitige Bestimmung eventueller Infiltration des umgebenden Leberparenchyms ist gegenüber der direkten Kontrastmitteldarstellung der Gallenwege (ERCP/PTC) vorteilhaft. Die Genauigkeit der MRCP zur Bestimmung der Höhe und Morphologie einer biliären Stenose ist mittlerweile einer ERCP oder PTC ebenbürtig, die Bismuth-Klassifikation (Abb. 4) kann in etwa 85–93 % der Fälle präoperativ korrekt angegeben werden. Die MRCP ist im Gegensatz zur ERCP untersucherunabhängig.

Eine genaue Darstellung der Gallenwege und der intraduktalen Tumorausbreitung mittels MRCP ist bei dilatierten Gallenwegen wesentlich besser möglich. Daher sollte die MRCP unbedingt vor einer interventionellen Drainageanlage durchgeführt werden.

Bei der Beurteilung vaskulärer Infiltration wird eine Genauigkeit von rund 75 % erreicht, in einer koreanischen Arbeit aus 2003 wurden ähnliche Sensitivitäts- und Accuracy-Werte für MRT im Vergleich zur digitalen Subtraktionsangiographie (DSA) beschrieben, lediglich die Spezifität in Bezug auf arterielle Invasion ist bei der direkten Angiographie höher. Dieses Verfahren ist allerdings weitaus invasiver und wird daher zur Bestimmung der Resektabilität so gut wie nie eingesetzt. Die Resektabilität wird bei etwa 80 % der Patienten präoperativ korrekt eingeschätzt.

Zur Tumordarstellung sollte neben der MRCP auch eine kontrastmittelverstärkte MRT der Leber angefertigt werden. Insbesondere die leberspezifischen Superparamagnetische Iron Oxide- (SPIO-) Kontrastmittel (Resovist™, Endorem™) sind

zur Darstellung der lokalen Tumorausbreitung besonders gut geeignet und sollten daher verwendet werden. Zur besseren Beurteilbarkeit der Gefäßinfiltration mittels MRT ist die zusätzliche Gabe eines Gadolinium-hältigen Kontrastmittels empfehlenswert. Prinzipiell ist jedoch die CT die Methode der Wahl zur Beurteilung des Gefäßstatus.

PET

Im Gegensatz zum ICC wird die Verwendung der PET beim Klatskin-Tumor in einigen Studien kontrovers diskutiert. Offenbar ist durch den oft hohen Anteil an fibrösem Gewebe die FDG-Aufnahme deutlich geringer, was letztlich in manchen Arbeiten zu keiner Verbesserung in der Sensitivität (55 %) und Spezifität (33 %) dieser Untersuchung gegenüber CT und MRT geführt hat.

Invasive diagnostische/therapeutische Verfahren: ERCP und PTC

Die Möglichkeit der interventionellen Diagnostik und Therapie hat einen zentralen Stellenwert im multidisziplinären Management von Patienten mit extrahepatalen Cholangiokarzinomen erreicht, eine Betreuung dieses Patientengutes ohne die Möglichkeit der perkutanen oder endoskopischen Gallengangsdarstellung und Intervention ist undenkbar. Trotzdem gibt es auch auf diesem Gebiet einige Kontroversen, die vor allem auf die optimale Behandlung potenziell kurativ behandelbarer Patienten abzielen. Dies trifft insbesondere auf Überlegungen bei Patienten mit Stauungsikterus und chirurgisch radikal sanierbarer Tumorsituation zu. Die Vor- und Nachteile dieser Behandlung sind in Tabelle 5 aufgeführt.

Bei der ersten internationalen Konsensuskonferenz der European Hepato-Pancreato-Biliary Association (EHPBA) in Brüssel Ende 2007 wurde die Frage gestellt, wann und ob man überhaupt einen Patienten mit Stauungsikterus präoperativ einer Stentimplantation unterziehen sollte. Die Meinungen der Experten waren dazu höchst unterschiedlich, der einzige Konsens, der erreicht werden konnte, war, dass Patienten, bei denen eine erweiterte Resektion (z. B. erweiterte Hemihepatektomie rechts) zusätzlich geplant sei, von einer präoperativen Drainage profitieren würden. Dabei ist es ausreichend, nur die verbleibende Restleber zu drainieren, eine bilaterale Drainage erhöht die Morbidität und kann mit Seeding von Tumorzellen einhergehen.

Im Rahmen einer Cholangiographie kann neben der radiologischen Darstellung auch eine histologische Diagnosesiche-

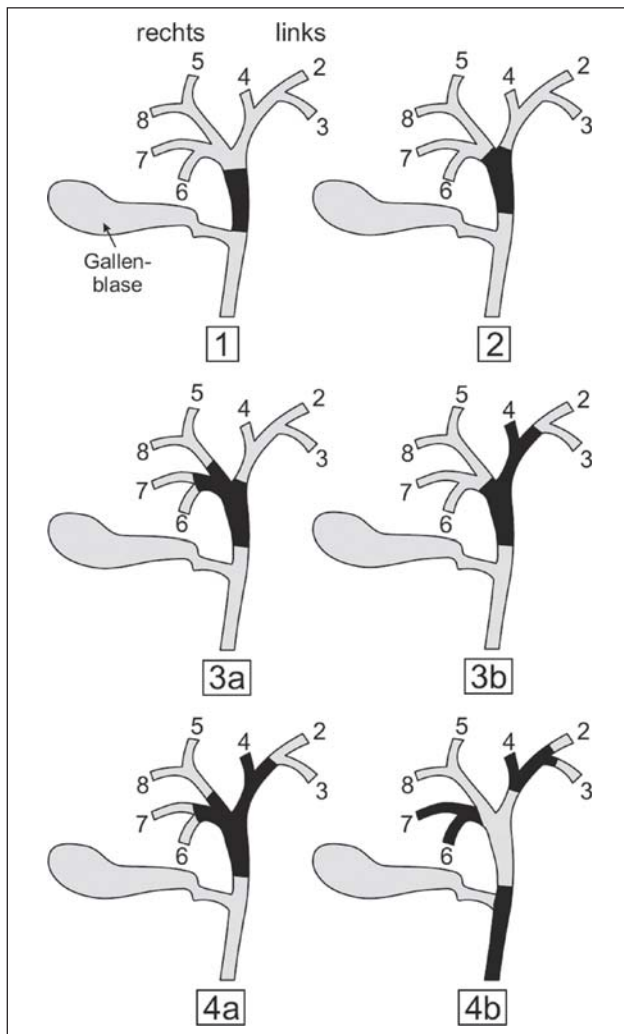


Abbildung 4: Bismuth-Klassifikation der hilären Cholangiokarzinome. **1:** Tumor beschränkt sich auf den Ductus hepaticus communis. **2:** Tumor betrifft auch Hepaticus-Gabel, jedoch nicht die sekundären Aufzweigungen links und rechts. **3a** und **3b:** Einseitiges Heraufreichen bis an die Segmentabgänge (links/rechts). **4a:** Beidseitiges Heraufreichen bis an die Segmentabgänge. **4b:** Multifokaler Tumor der Gallengänge. Aus: Berr F et al. Lokale Tumorablektion beim Cholangiokarzinom: Photodynamische Therapie. J Gastroenterol Hepatol Erkr 2008; 6: 7–10.

Tabelle 5: Vor- und Nachteile der präoperativen Stentimplantation (eigene Aufstellung)

Vorteile	Nachteile
Verbesserung der Leberfunktion durch Beseitigung der Cholestase	Risiko der ascendierenden Cholangitis und damit erhöhten perioperativen Morbidität
Behandlung einer eventuell bestehenden Cholangitis	Identifikation der proximalen Tumorausdehnung intraoperativ erschwert
Neoadjuvante Therapie wird eventuell ermöglicht	Potenzielle schwerwiegende Komplikationen (Perforation etc.)
Minimal invasives Verfahren	Problem mit Metallstents bei Operation

rung durch Bürsten- und Aspirationszytologie sowie direkte Biopsie versucht werden. Obwohl die Spezifität dieser Methode zufriedenstellend (nahezu 100 %) ist, wird die Sensitivität in diversen Studien lediglich zwischen 18 und 60 % angegeben, was wiederum auf die relative Zellarmut dieser Karzinome zurückzuführen ist. Wenn die Bürstenzytologie mit Biopsie des Gallenganges kombiniert wird, kann in 40–70 % ein richtig positives Ergebnis erzielt werden. Durch erweiterte Techniken wie Digital Image Analysis (DIA) und Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) können Chromosomenanomalien und Aneuploidien in den gewonnenen Zellen festgestellt werden – die Sensitivität der Untersuchung konnte damit zwar gesteigert werden, ist in den meisten Serien aber trotzdem im Bereich von 50 %.

Die präoperative Cholangioskopie hat vor allem bei CCCs mit primär intraduktalem Ausbreitungsmuster eine Einsatzberechtigung. Studien aus der Nimura-Gruppe (Japan) belegen den positiven Effekt bei diesen komplexen Patienten, bei denen durch mitunter mehr als 20 „Mappingbiopsien“ das Resektionsausmaß präoperativ festgelegt wird. Diese Methode erfordert jedoch große Erfahrung und wird nicht an allen Institutionen routinemäßig durchgeführt.

An dieser Stelle muss erwähnt werden, dass eine chirurgische Exploration und anschließende Resektion (wenn möglich) im Falle des Malignitätsverdachts (schmerzloser Ikterus, radiologisch suspekter Stenose oder Raumforderung) auch ohne die erfolgreiche Gewinnung einer präoperativen Histologie gerechtfertigt ist. Die diagnostische Sicherheit einer negativen Histologie ist zu niedrig, um einen länger dauernden Beobachtungszeitraum zu riskieren, in dem möglicherweise die Grenze zur Irresektabilität überschritten wird.

Endoskopischer Ultraschall (EUS) und intraduktales Sonographie
Der Einsatz des intraduktalen Ultraschalls (IDUS) zusammen mit den erwähnten Interventionen kann in erfahrenen Händen die Verlässlichkeit der präoperativen Diagnostik auch bei hilären Karzinomen erhöhen. In rezenten Arbeiten konnte durch die Kombination der Techniken eine Sensitivität von 86–89 % erzielt werden, bei 30 % der Patienten wurde ein inoperables Tumorstadium durch diese Methode diagnostiziert und bei 14 % wurde eine benigne Ursache für die Stenose identifiziert. Somit konnte in diesen Fällen der ausgedehnte chirurgische Eingriff erspart bleiben.

Für distale CCCs ist der EUS der Goldstandard zur Beurteilung der Invasion in das Pankreas oder in das Duodenum.

Zur histologischen/zytologischen Gewebegewinnung stellt der EUS in Kombination mit der Feinnadelpunktion (FNA) eine wertvolle Methode in der Abklärung des schmerzlosen Ikterus dar. In mehreren Serien konnte v. a. beim mittleren und distalen CCC eine Sensitivität > 80 % bei einer Spezifität von fast 100 % gezeigt werden. Für hiläre Tumoren ist die Datenlage weniger konsistent, jedoch sollte in jedem Fall nach einer MRCP mit Determination der Verschlusshöhe eine EUS zur feingeweblichen Diagnostik angestrebt werden. Diese sollte tunlichst vor der Einbringung eventueller Stents erfolgen, um dadurch bedingte Artefakte zu vermeiden.

Therapie

Chirurgie

Auch bei dieser Tumorentität bietet die komplette chirurgische Resektion die einzige Therapiemöglichkeit, die ein Langzeitüberleben ermöglicht (Medianes Gesamtüberleben: R0: 23–53 Monate; R2: 5–9 Monate). Kann dies nicht erreicht werden, so ist auf jeden Fall eine zusätzliche Palliation zur Wiederherstellung des Galleabflusses entweder interventionell oder chirurgisch herbeizuführen. Aufgrund des Ausbreitungsmusters stellt der Klatskin-Tumor den Chirurgen vor eine Reihe von Problemen, die das Risiko einer nicht-kurativen Resektion erhöhen:

- Diffuse, periduktales und subepitheliales Ausbreitung in/ neben den Gallengängen
- Nahebeziehung zu Pfortader, Leberarterie, Leber, Duodenum, Pankreas und Magen
- Problem des Schnitttrandes
- Lymphknotenmetastasen
- Perineurales Tumorstadium
- Schnellschnitt wegen Zellarmut und Cholangitis oft nicht ausreichend interpretierbar

Zur Natur der Tumorausbreitung ist zu erwähnen, dass prinzipiell 3 makroskopisch definierbare Arten beschrieben worden sind: (1) sklerosierend, (2) nodulär und (3) papillär – es treten allerdings immer wieder Überschneidungen zwischen den Subtypen auf. Die sklerosierende Variante kann zu einem diffusen Tumorstadium entlang des gesamten Gallenganges führen, sodass die Einschätzung der Resektabilität oft erschwert wird. Hingegen sind papilläre Karzinome (10–23 % aller phCCCs) oft gut abgrenzbar und mit einer signifikant höheren Resektionsrate vergesellschaftet, was sich auch in einer besseren Prognose niederschlägt (Medianes OS: papillär 56 Monate vs. sklerosierend 34 Monate). Die Erkennung des Phänotyps kann also intraoperativ bei der Entscheidungsfindung hilfreich sein. Weiters ist zu beachten, dass häufig eine beträchtliche submuköse Ausbreitung unter einem intakten Epithel zu finden ist – bis zu 2 cm proximal und 1 cm distal des Tumors wurden unter einem „gesunden“ Epithel Tumorzellen identifiziert. Es wird daher ein ausreichender duktales Resektionsabstand unter Einbeziehung der intraoperativen Schnellschnittdiagnostik gefordert. Zur suffizienten Therapie des Klatskin-Tumors hat sich daher ein sehr radikales Behandlungskonzept etabliert, das im Folgenden erörtert werden soll:

- Bismuth I: Lokale Resektion + Lymphadenektomie
- Bismuth II: Lokale Resektion ± Resektion des Lobus caudatus + Lymphadenektomie
- Bismuth IIIa: (erweiterte) Hemihepatektomie rechts + Resektion des Lobus caudatus + Lymphadenektomie
- Bismuth IIIb: (erweiterte) Hemihepatektomie links + Resektion des Lobus caudatus + Lymphadenektomie
- Bismuth IV: keine kurative Resektion möglich, andere Therapiekonzepte, evtl. orthotope Lebertransplantation (oLT)

Beim Klatskin-Tumor fällt das Prinzip der „Spitze des Eisbergs“ ganz besonders auf. Von vielen Gruppen konnte innerhalb der letzten Jahre gezeigt werden, dass die sichtbare und klinisch evidente Tumormasse bei Weitem nicht dem Gesamtausmaß der Ausdehnung entspricht und vor allem das Bismuth-Stadium oft unterdiagnostiziert ist. Es konnte in mehreren Arbeiten demonstriert werden, dass eine simultane Leberresektion das

Tabelle 6: Einfluss der simultanen Leberresektion vs. isolierter Hilusresektion beim Klatskin-Tumor (eigene Übersicht)

Autor (Jahr)	Anzahl kurativer Resektionen	Zusätzliche Leberresektion (%)	R0-Resektionsrate (%)
Cameron (1990)	39	20	15
Tsao (2000)	25	16	28
Hadjis (1990)	27	60	56
Neuhaus (1999)	95	85	61
Jarnagin (2001)	80	78	78
Klempnauer (1997)	147	79	79
Nimura (1990)	55	98	83

Gesamtüberleben und die R0-Resektionsrate deutlich steigern kann (Tab. 6). Durch die kombinierte Leberresektion wurden 10-Jahres-Überlebensraten von bis zu 20 % berichtet, wohingegen Patienten mit lokaler Resektion selten nach 5 Jahren noch am Leben sind.

Zwei Überlegungen zur Ausdehnung der Resektion müssen hier einfließen: Einerseits ist die Drainage des Segments IV oft variabel und erfolgt spät vor der Gallengangs bifurkation, sodass im Falle eines Bismuth-III-Tumors fast immer von einem Befall dieses Segments ausgegangen werden muss. Dies hat dazu geführt, dass manche Autoren, vor allem aus dem asiatischen Raum, hauptsächlich für die Durchführung erweiterter (Rechts-) Resektionen plädieren. Zusätzlich ist die oft hinter dem Gallengang kreuzende A. hepatica dextra in Gefahr, durch den Tumor makroskopisch oder mikroskopisch infiltriert zu sein; es wird daher im Sinne der „no-touch technique“ die rechtsseitige Hepatektomie, falls möglich, favorisiert. Aus ähnlichen Überlegungen praktizieren manche Gruppen (z. B. Neuhaus, Berlin) die Resektion der Pfortaderbifurkation mit anschließender Rekonstruktion des Hauptstamms durch End-End-Anastomose mit dem verbleibenden linksseitigen Pfortadersegment. Dadurch kann eine exzellente R0-Resektionsrate von 87 % erzielt werden. Dabei muss allerdings angemerkt werden, dass diese Radikalität mit einer postoperativen Letalität (90 Tage) von 12 % einhergeht.

Die auffallende, häufig geforderte Resektion des Segments I ergibt sich aus den anatomischen und klinisch-onkologischen Beobachtungen, dass ein Teil des Lobus caudatus direkt über kleine Gänge in den Bifurkationsbereich drainiert, weswegen zur radikalen Sanierung dieser Bereich mitreseziert werden muss.

Die Rekonstruktion eines resezierten Gallengangs erfolgt mittels hochgezogener Jejunum-Schlinge und End-Seit-Anastomose mit monofilem Nahtmaterial (z. B. Polydioxanon, PDS® 5-0), entweder in fortlaufender Nahttechnik oder mit Einzelknopfnähten.

Lymphadenektomie

Die Lymphadenektomie im Bereich des Ligamentum hepato-duodenale wird als logischer Begleiteingriff bei der Präparation und Resektion des Klatskin-Tumors mit durchgeführt. Es existiert allerdings kein internationaler Konsens, ob eine erweiterte Lymphadenektomie im Bereich des Truncus coeliacus und paraaortal durchgeführt werden soll, da die Datenlage zu wenig eindeutig ist. Es wird von einigen Gruppen die radikale Lymphadenektomie dieser Gebiete gefordert, da ein negativer

Lymphknotenstatus der ehemaligen N2-Position einen positiven Effekt auf das 5-Jahres-Überleben hat (31 % vs. 12 %). Trotzdem kann nicht gesagt werden, ob Patienten ohne radikale Lymphadenektomie nicht ein ähnliches Überleben erreichen können, falls die Lymphknoten *a priori* negativ sind. Der Nachweis von Lymphknotenmikrometastasen hatte jedenfalls keinen Einfluss auf das Gesamtüberleben, die Wertigkeit der Lymphadenektomie kann daher nur in einer randomisierten Studie evaluiert werden. Zur prospektiven Abschätzung des Lymphknotenbefalls zur intraoperativen Entscheidungshilfe konnte zwar gezeigt werden, dass Patienten mit palpatorisch auffälligen paraaortalen Metastasen ein deutlich schlechteres Überleben hatten als Patienten mit klinisch unauffälligen N2-Lymphknoten (29 % vs. 0 % 5-Jahres-Überleben), allerdings wurde diese Beobachtung letztlich nur mehr in einer Subgruppe von 7 bzw. 12 Patienten beschrieben.

Sonderfall des isolierten Choledochuskarzinoms

Für den seltenen Fall des isolierten Choledochuskarzinoms, das auch in der intraoperativen Schnellschnittdiagnostik die Hepaticusbifurkation bzw. den Pankreaskopf nicht erreicht, kann ausnahmsweise eine segmentale (völlige) Resektion des Ductus choledochus mit Lymphadenektomie ausreichen. Die Rekonstruktion erfolgt wie beim Klatskin-Tumor mittels Hepaticojejunostomie.

Behandlung des distalen Choledochuskarzinoms

Wie bereits zuvor erwähnt, ist das distale CCC definitionsgemäß in Höhe des Pankreaskopfs lokalisiert, sodass zur radikalen Behandlung nahezu immer eine partielle Duodenopankreatektomie mit Lymphadenektomie erforderlich ist. Es kann sowohl eine pyloruserhaltende Duodenopankreatektomie als auch klassische Whipple-Operation erfolgen, wobei letztere seltener vonnöten ist und durch die pyloruserhaltende partielle Duodenopankreatektomie (PPPD) ein adäquates onkologisches Ergebnis erzielt werden kann. Die Präsentation, Klinik, Diagnostik und Therapie ähnelt insgesamt sehr dem Pankreaskopfkarcinom und wird daher bei dieser Erkrankung abgehandelt.

Überlegungen zur intraoperativen Schnellschnittdiagnostik

Wie bereits erwähnt, ist durch die besonderen Wachstumsformen der extrahepatalen Cholangiokarzinome und die schlechtere Prognose einer R1-Resektion eine intraoperative Schnellschnittdiagnostik unentbehrlich. Bei rund 9 % der intraoperativ negativen Schnitttrandbefunde werden in der definitiven histologischen Auswertung noch invasive Karzinomanteile gefunden. In einer rezenten Serie von 101 Patienten aus New York wurde nachgewiesen, dass trotz intraoperativer Schnellschnittdiagnostik rund ein Viertel zusätzlich einen positiven parenchymatösen Resektionsrand in der endgültigen Histologie aufwies. Das mediane rezidivfreie Überleben war somit 56 Monate bei R0-Resektionen, 38 Monate bei positivem Parenchym- und negativem Gallengangsbefund und 32 Monate bei Patienten, deren Choledochusschnitttrand letztlich positiv war ($p < 0,01$). Insgesamt konnte also nur bei etwa 60 % der Operationen ein völlig korrekter Schnellschnittbefund angegeben werden, was angesichts der drastischen Auswirkungen auf die Prognose auch zu einer kritischen Betrachtungsweise dieser Untersuchung führen sollte.

Kriterien der Irresektabilität

- Stadium Bismuth IV sowie UICC/AJCC IV
- Unilobäre Ausbreitung mit Infiltration der kontralateralen V. portae oder A. hepatica
- Bilaterale Infiltration der Pfortader- oder Leberarterien-segmentäste
- (Infiltration aller drei Lebervenen, selten)
- Erwartetes funktionelles Restlebergewebe < 30 %
- Signifikante Komorbiditäten

Die definitive Feststellung der Irresektabilität kann oft nur nach ausgiebiger Präparation der Leberpforte erfolgen, was vor allem nach stattgehabter endoskopischer Gallengangsintervention ± Cholangitis technisch aufwändig sein kann.

Spezielle perioperative Überlegungen

Cholangitis

Durch das Bestehen des obstruktiven Ikterus oder durch stattgehabte Manipulationen am Gallengangssystem besteht oft das klinische Bild einer akuten oder chronisch rezidivierenden Cholangitis. Bei ca. 30 % der Patienten mit phCCC liegt eine klinisch inapparente bakterielle Besiedelung der Gallenwege vor, die nach Intervention (ERCP > PTC) auf nahezu 100 % ansteigt, mit konsekutiv höherer Rate an relevanten Cholangitiden. Die am häufigsten isolierten Keime sind *E. coli*, *Klebsiella* spp. und *Enterococcus* spp.; die perioperative Antibiotikaprophylaxe oder Therapie sollte daher zumindest mit einem Aminopenicillin mit Sulbactam oder einem Cephalosporin der dritten Generation, eventuell mit Metronidazol kombiniert, erfolgen. Eine weiterführende Therapie sollte dann gezielt anhand des obligat zu gewinnenden Keimspektrums (Gallenabstrich) gesteuert werden. Die Rate an postoperativen infektiösen Komplikationen ist etwa doppelt so hoch, falls eine Keimbeseidlung der Gallenwege nachgewiesen werden konnte.

Funktionelles Restlebergewebe

Aufgrund der bereits beschriebenen Atrophie-Hypertrophie-Sequenz kommt es bei phCCCs häufig langsam (biliäre Obstruktion) oder rapide (Pfortaderastobstruktion) zu einer Atrophie der abhängigen Lebersegmente. Falls konsekutiv eine Hypertrophie der Restleber erfolgt ist, ist das für den Erfolg der Resektion durchaus positiv zu werten, da häufig erweiterte Resektionen erforderlich sein können. In vielen Fällen (20–45 %) erscheint aber das zukünftige Lebertervolumen als zu gering, weswegen Maßnahmen zur Hypertrophie dieser verbleibenden Segmente angewandt werden können. Die wohl am besten etablierte Methode zur Vergrößerung des Restlebergewebes ist die Pfortaderembolisation des zu resezierenden Leberanteils mit konsekutiver Hypertrophie der kontralateralen Leber.

Von der wohl renommiertesten Arbeitsgruppe im Bereich des Cholangiokarzinoms um Nimura aus Nagoya, Japan, wurde 2006 eine große Serie von 240 Patienten mit Cholangiokarzinomen berichtet, die mittels portalvenöser Embolisation (PVE) präoperativ behandelt wurden, davon hatten immerhin 150 Patienten hiläre Cholangiokarzinome, der Rest Gallenblasenkarzinome. Es konnte gezeigt werden, dass bei 88 % der Patienten nach der PVE eine radikale Operation möglich war bei einer akzeptablen postoperativen Mortalität von 4,5 %. Das 5-Jahres-Überleben wurde mit 26,8 % angegeben, was mit den übrigen Patienten dieses Zentrums, die ohne PVE reseziert

werden konnten, vergleichbar war. Es wurde allerdings kritisch bemerkt, dass bei Patienten mit primär eingeschränkter Leberfunktion (Indocyaningrün- [ICG-] Index der Restleber < 5 %) die perioperative Mortalität um den Faktor 4 erhöht war. Dies unterstreicht die Wichtigkeit der routinemäßigen Abschätzung der Leberfunktion mittels ICG-Clearance, was beim HCC längst in die Standarddiagnostik-Algorithmen integriert wurde.

Lebertransplantation

Es existieren zahlreiche Berichte über den Einsatz der Lebertransplantation (oLTX) beim perihilären CCC, wobei das frühe Rezidiv in der transplantierten Leber ein häufiges Problem dieser Serien darstellt. Aufgrund der Organknappheit wird daher die Transplantation für CCCs nicht routinemäßig, sondern nur in Einzelfällen praktiziert. Ein besonderes Protokoll, das an der Mayo Clinic in Rochester, Minnesota, entwickelt wurde, sei hier kurz vorgestellt, da mit Hilfe dieser Methode erstaunlich gute Langzeitüberlebensdaten publiziert wurden.

Neoadjuvante Chemoradiatio und oLTX beim unresektablen phCCC – das Mayo-Protokoll

Dieses mehrfach publizierte Protokoll umfasst eine Vorbehandlung mit neoadjuvanter Chemoradiatio zunächst als Teletherapie und bolusweise 5-Fluorouracil (5-FU) und anschließender Applikation einer endoluminalen Brachytherapie mittels Iridium-192-Sonden (Abb. 5). Nach dieser Behandlung wird bis zur Transplantation Capecitabin im 3-wöchentlichen Schema eingenommen. In einer 2005 erschienenen Arbeit wurde dieses Procedere mit den Ergebnissen der alleinigen Resektion verglichen, wobei in der Resektionsgruppe nur Patienten mit Klatskin-Tumoren im UICC-Stadium I oder II inkludiert wurden. Das 5-Jahres-Überleben in der Gruppe der transplantierten Patienten lag bei 82 %, verglichen mit 21 % in der Resektionsgruppe. Dies ist insofern bemerkenswert, da ausschließlich unresektable Patienten in das Transplantationsprotokoll aufgenommen wurden und die 5-Jahres-Überlebensrate dieser Subgruppe im Normalfall < 5 % liegt. Als kritischer Punkt dieses Konzepts ist die hohe Morbidität und Mortalität (7 %) des neoadjuvanten Protokolls anzuführen. Letztlich konnten 53 % der initial behandelten Patienten transplantiert werden, die anderen wurden aufgrund einer Progression oder Komplikation der Vorbehandlung exkludiert. Die Rate an komplett pathologischen Remissionen von 42 % (16/38) konnte bisher mit keinem Protokoll erreicht werden. Ab-

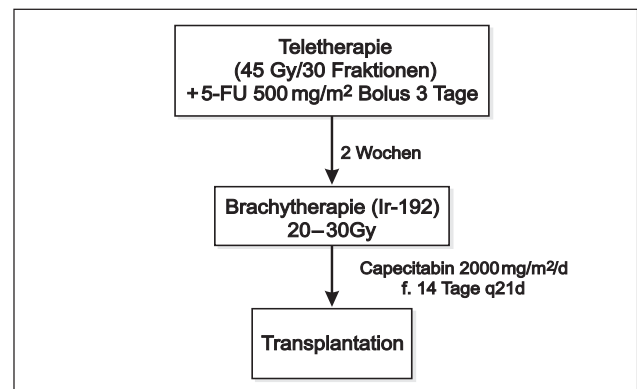


Abbildung 5: „Mayo“-Protokoll zur Lebertransplantation beim unresektablen phCCC (Schema mod. nach Heimbach JK et al).

schließlich sei angemerkt, dass dieses Behandlungskonzept unseres Wissens nach in Österreich nicht angewandt wird.

Palliative Therapie – Stentimplantation

In der Palliativsituation ist die Beseitigung der Cholestase ein wichtiges Ziel, um die Lebensqualität zu verbessern und eventuell lebensverlängernde Maßnahmen durchführen zu können. Falls keine kurative Resektion mehr möglich ist, soll ein Metall-Stent eingebracht werden, weil die Durchgängigkeitsraten deutlich besser als bei Kunststoff-Stents sind und nicht die Notwendigkeit des Wechsels alle 2–3 Monate besteht. Bezüglich der Methode der Stentsetzung muss die Lokalisation der Stenose in Betracht gezogen werden. So wurde in einer randomisierten Studie klar der Vorteil der endoskopischen Stentimplantation gegenüber der perkutanen Technik im Falle eines distalen Karzinoms gezeigt (Erfolgsrate 81 % vs. 61 %). Beim Klatskin-Tumor ist die endoskopische Stentsetzung technisch aufwändiger und durch die verstärkte Manipulation mit einer höheren Rate an Cholangitiden vergesellschaftet. Dieser Effekt wird umso deutlicher, wenn mehr als ein Stent platziert werden muss.

Palliative Therapie – photodynamische Therapie (PDT)

In den letzten Jahren konnte in 2 prospektiv randomisierten Studien eindeutig eine Lebensverlängerung durch den Einsatz der PDT zusätzlich zur rein palliativen Drainage gezeigt werden. In der ersten Studie wurde das mittlere Überleben von 98 auf 493 Tage verlängert, in der zweiten von 7 auf 21 Monate. Die wichtigsten Nebenwirkungen waren neben der geringen Phototoxizität der Haut erhöhte Cholangitisraten. Trotzdem stellt diese Palliation auch für Patienten in schlechtem Allgemeinzustand eine gute Therapiemöglichkeit dar, die in jedem Fall überlegt werden sollte. Die häufiger notwendigen ERCPs stellen sicher eine Einschränkung dar, die jedoch in Anbetracht des Effekts vertretbar erscheinen. In beiden Studien wurden lediglich Plastik-Stents zur Drainage verwendet, jedoch ist diese Therapie auch nach Einbringung von Metall-Stents möglich, sofern diese nicht die Sondierung aller betroffenen Segmente verunmöglichen. Die Einbringung von Metall-Stents sollte daher nach Möglichkeit nach Durchführung der PDT erfolgen bzw. zumindest nach Rücksprache mit dem endoskopierenden Zentrum, das die PDT anbietet.

Chemotherapie

Die Beurteilung der Effizienz der Chemotherapie beim Cholangiokarzinom ist aus mehreren Gründen problematisch: Einerseits gibt es aufgrund der Seltenheit dieser Tumoren nur wenige größere, prospektiv randomisierte Phase-III-Studien. Andererseits wurden bei den meisten Studien alle Entitäten des Cholangiokarzinoms inkludiert, obwohl Unterschiede in der regionalen Chemosensitivität und Prognose bestehen. Schließlich verbieten nicht selten eine nicht vollständig sanierbare Cholestase, ein reduzierter Performance-Status und/oder andere klinisch relevante Komorbiditäten der meist älteren Patienten den Einsatz zytotoxischer Substanzen. Derzeit ist Chemotherapie nur zur palliativen Behandlung des Cholangiokarzinoms sowie zur Behandlung des Rezidivs nach kurativer Resektion indiziert, ein Einsatz im adjuvanten oder neoadjuvanten Setting ist nur in Einzelfällen und im Rahmen von Studien zulässig.

Chemotherapie vs. BSC beim unresektablen CCC

Zu diesem Thema existieren zwei ältere randomisierte Phase-II-Studien, die allerdings beide keinen Einfluss auf das Überleben feststellen konnten. In einer der randomisierten kontrollierten Studien (RCT) wurde 5-FU/LV mit oder ohne Etoposid gegen BSC verglichen, der Überlebensunterschied war zwar messbar, aber nicht signifikant (medianes OS 6,0 vs. 2,5 Monate, $p = 0,1$). Es konnte allerdings eine eindeutige Verbesserung der Lebensqualität um 26 % absolut festgestellt werden. In der zweiten Studie mit 5-FU + Doxorubicin + Mitomycin C konnte ebenso keine Verbesserung des Überlebens gemessen werden, allerdings bei Patienten mit Gallenblasenkarzinom war ein Trend zu verbesserter Prognose feststellbar (medianes OS 5,2 vs. 2,4 Monate, $p = n.s.$). In einer aktuelleren, allerdings retrospektiven Analyse konnte gezeigt werden, dass Patienten mit gutem Performance-Status (Eastern Cooperative Oncology Group [ECOG] 0–1) eine deutlich bessere Prognose hatten, daher wird der Einsatz der Chemotherapie beim unresektablen CCC nur bei Patienten in gutem Allgemeinzustand empfohlen. Bei Patienten, die diese Bedingung nicht erfüllen, oder bei nicht vollständiger sanierbarer Cholestase ist der Einsatz palliativer Begleitmaßnahmen eine äquivalent sinnvolle Alternative zur Chemotherapie.

Studien zur Monotherapie

In den 1990er Jahren wurden einige Studien präsentiert, die 5-FU mit und ohne Leucovorin im Kohortendesign beim fortgeschrittenen Cholangiokarzinom angewandt haben. Dabei konnte keine Verbesserung des Gesamtüberlebens festgestellt werden (medianes OS 7–12 Monate, kein Unterschied zu Best Supportive Care [BSC]), wobei die Ansprechrate in einzelnen Serien bis zu 30 % erreichte. Da dies allerdings retrospektive Analysen waren, ist der Evidenzgrad entsprechend geringer als für die zwei zuvor erwähnten RCTs. Im asiatischen Raum war das ähnliche Produkt Uracil-Tegafur (UFT) zur Behandlung des CCC zugelassen, da in Studien eine sehr schlechte Response-Rate von 0–5 % beobachtet wurde, sollte diese Substanz nicht in der Monotherapie des Cholangiokarzinoms zum Einsatz kommen. Seit 1999 werden die ersten Untersuchungen mit Gemcitabin in der Monotherapie durchgeführt, mit initial vielversprechenden Ergebnissen. So wurde in verschiedenen Phase-II-Studien eine gute Ansprechrate von bis zu 36 % bei einem medianen Überleben von 4,6–14,0 Monaten und akzeptablem Nebenwirkungsprofil demonstriert, was letztlich zur Zulassung von Gemcitabin in der Behandlung des fortgeschrittenen CCC geführt hat. Weiters konnte für S-1, ein orales Fluoropyrimidin-Derivat (Tegafur und Gimeracil), gezeigt werden, dass bei ebenso keinem Einfluss auf das Überleben eine Ansprechrate von 35 % erzielt werden kann. Weitere Studien zur Monotherapie mit Mitomycin C, Cisplatin, Taxanen und Irinotecan zeigten keinen klinisch relevanten Erfolg.

Kombinationschemotherapie

Durch die Kombination der bereits erwähnten Substanzen kann ein gutes Ansprechen mit tendenziell verlängertem Überleben erzielt werden, wobei nun Kombinationen mit Gemcitabin favorisiert werden (Tab. 7).

Die Anzahl der verfügbaren randomisierten Studien beim unresektablen Cholangiokarzinom ist leider ebenso äußerst gering und mit meist kleinen Patientenzahlen durchgeführt. Für

Tabelle 7: Nicht randomisierte Studien zur Kombinationschemotherapie beim unresektablen CCC. [Mod. nach Furuse et al.]

Autor (Jahr)	Therapieschema (Studien)	Patienten (n)	Ansprechen (%)	Medianes Überleben (Monate)
Harvey (1984)	5-FU, Doxorubicin, Mitomycin C	14	29	8,5
Kajanti (1994)	EPI/MTX/5-FU/LV	17	0	9,0
Raderer (1999)	5-FU/LV/MMC	20	25	9,5
Chen (2001)	MMC/5-FU/LV	19	26	6,0
Ellis (1995)	ECF	20	40	11,0
Morizane (2003)	CEF	37	19	5,9
Ducreux (1998)	5-FU/Cisplatin	25	24	10,0
Taieb (2002)	5-FU/Cisplatin/LV	29	34	9,5
Kim (2003)	Capecitabin/Cisplatin	42	21	9,1
Patt (2001)	PIAF	38	21	14,0
Nehls (2002)	FOLFOX	16	19	9,5
Park (2006)	EPI/Cisplatin/Capecitabin	43	40	8,0
Knox, Hsu, Alberts (2004, 2005)	Gemcitabin/5-FU ± LV (3)	27–42	12–33	4,7–9,7
Doval, Thongprasert, Kim, Park (2004, 2005, 2006)	Gemcitabin/Cisplatin (4)	27–40	28–38	4,6–11,0
Andre, Manzione (2004, 2007)	Gemcitabin/Oxaliplatin (2)	33–45	33–41	10,0–15,4
Knox, Cho (2005)	Gemcitabin, Capecitabin (2)	45	31–32	14,0
Nehls (2008)	Capecitabin, Oxaliplatin	47	27	12,8

EPI: Epirubicin; MTX: Methotrexat; LV: Leucovorin; MMC: Mitomycin C; ECF: EPI, Cisplatin, 5-FU; PIAF: Cisplatin, Interferon, Doxorubicin, 5-FU; FOLFOX: 5-FU, LV, Oxaliplatin.

Tabelle 8: Randomisierte kontrollierte Studien zur Kombinationschemotherapie beim unresektablen CCC. [Mod. nach Furuse et al.]

Autor (Jahr)	Therapieschema	Patienten (n)	Ansprechen (%)	Medianes Überleben (Monate)
Takada (1994)	Mod. FAM vs. 5-FU	18 vs. 18	4 vs. 0	6,2 vs. 6,0
Glimelius (1996)	5-FU/LV oder FELV vs. BSC	18 vs. 19	11 vs. n. A.	6,5 vs. 2,5
Takada (1998)	Mod. FAM vs. Palliativeingriff	14 vs. 17	n. A.	5,2 vs. 2,4
Kornek (2004)	MMC + GEM vs. MMC + Cape	25 vs. 26	20 vs. 31	6,7 vs. 9,3
Ducreux (2005)	5-FU vs. 5-FU/LV/Cisplatin	29 vs. 29	n. A.	5,0 vs. 8,0
Rao (2005)	ECF vs. FELV	27 vs. 27	n. A.	9,0 vs. 12,0

FAM: 5-FU, Doxorubicin, MMC; FELV: 5-FU, Etoposid, Leucovorin; BSC: „Best supportive care“; MMC: Mitomycin C; GEM: Gemcitabin; MMC: Mitomycin C; ECF: Epirubicin, Cisplatin, 5-FU.

keine der geprüften Substanzen konnte dabei ein Unterschied im Gesamtüberleben festgestellt werden (Tab. 8).

Zum Thema der adjuvanten Therapie beim Cholangiokarzinom gibt es ebenso wenig positive Evidenz. In einer großen randomisierten Studie an 500 Patienten aus Japan wurde der Einsatz von 5-FU und MMC gegenüber der chirurgischen Therapie alleine verglichen. Nachdem in diese Studie auch Patienten mit Pankreas- und Gallenblasenkarzinomen eingeschlossen wurden, waren die Subgruppen wiederum relativ klein und die Schlussfolgerungen daher mit Einschränkungen zu treffen. Es zeigte sich lediglich in der Gruppe der Gallenblasenkarzinome ein Überlebensvorteil nach 5 Jahren (26,0 % vs. 14,4 %, $p = 0,037$), die anderen Entitäten hatten keinen Benefit von der adjuvanten Chemotherapie. Da in der Zwischenzeit aber ausreichend prospektive Evidenz auf dem Gebiet der adjuvanten Therapie des Pankreaskarzinoms publiziert wurde, bleibt zu hoffen, dass sich dieser initialisierte Trend weiter fortsetzt – zurzeit gibt es keine Empfehlung zur adjuvanten Therapie nach kurativer Resektion beim Cholangiokarzinom.

Strahlentherapie

Extrahepatale Cholangiokarzinome tendieren in erster Linie zu lokoregionären Rezidiven als Erstmanifestation eines Krank-

heitsprogresses. Analog zu anderen Tumorentitäten bietet sich daher zur Elimination von residualem Tumor prinzipiell eine adjuvante Radio-/Radiochemotherapie an. Die Wirksamkeit einer Strahlentherapie im adjuvanten Konzept wurde bisher allerdings nur in Kohortenstudien nachgewiesen.

Die aktuellen National Comprehensive Cancer Network (NCCN-) Guidelines for Hepatobiliary Cancer (V2.08) empfehlen auf Basis einer Kategorie-2A-Empfehlung (einheitlicher Konsens basierend auf niedrigem Evidenzgrad) für das nicht resektable ICC optional eine Bestrahlung ± Chemotherapie. Bei R1/R2-Resektionen kann ebenfalls eine Radiotherapie ± Chemotherapie erwogen werden.

Beim nicht resektablen extrahepatalen CCC besteht die Empfehlung, optional mittels 5-FU-basierter Radiochemotherapie zu behandeln, sowie im Falle einer R1- und R2-Resektion eine Radiochemotherapie in Betracht zu ziehen. Aufgrund fehlender Daten aus randomisierten kontrollierten Studien gibt es aktuell keine allgemeine Empfehlung für eine adjuvante/neoadjuvante Radio-/Radiochemotherapie bei Cholangiokarzinomen.

Eine palliative Radiotherapie (Tele-/Brachytherapie) ist als Alternative, insbesondere bei schmerzhaftem lokalen Tumorprogress, sinnvoll. Ein länger anhaltender palliativer Effekt mittels

strahlentherapeutischer Behandlung ist allerdings bei malignen Gallengangsobstruktionen nur dann zu erwarten, wenn auch begleitende Faktoren, wie eine Gallenwegsobstruktion sowie rezidivierende Cholangitiden erfolgreich angegangen werden.

Zur Erreichung einer besser abgesicherten Definition des Stellenwerts der Radiotherapie bei Cholangiokarzinomen sowohl nach Resektion als auch in der palliativen Therapie sollte die Einbringung in entsprechende prospektive klinische Studien erfolgen.

■ Gallenblasenkarzinom

Aufgrund der hohen Frequenz an routinemäßigen Cholezystektomien auf Basis chronischer Cholezystitiden werden bis zu 24 % der Gallenblasenkarzinome nicht präoperativ erkannt, sondern erst im Rahmen der Laparoskopie oder bei pathologischer Aufarbeitung des Präparats diagnostiziert. Die Vielzahl der Patienten präsentiert sich mit chronischen Oberbauchschmerzen und Gewichtsverlust, meist besteht wie erwähnt eine chronische Cholezystitis auf Basis einer Cholezystolithiasis, bis zu 95 % der Patienten mit Gallenblasenkarzinom haben Gallensteine. Aufgrund der Demographie (Altersgipfel 70–75 Jahre, Frauen:Männer 3:1) sollte daher bei diesen Konstellationen an ein Gallenblasenkarzinom gedacht werden und eventuell die präoperative Diagnostik entsprechend angepasst werden. Ikterus ist ein selteneres Symptom (<40 %) bei meist fortgeschrittenen Tumoren. In einer Serie aus New York konnte in dieser Konstellation lediglich bei 7 % der Patienten eine kurative Resektion durchgeführt werden, das 2-Jahres-Überleben war 0 %. Es muss im Management zwischen der elektiven Diagnose und dem Zufallsbefund nach/bei Cholezystektomie unterschieden werden.

Tabelle 9: UICC/AJCC-Einteilung des Gallenblasenkarzinoms (6. Auflage). Used with the permission of the American Joint Committee on Cancer (AJCC), Chicago, Illinois. The original source for this material is the AJCC Cancer Staging Manual, Sixth Edition (2002) published by Springer Science and Business Media LLC, www.springerlink.com

Siehe Printversion

Staging

Für das Gallenblasenkarzinom wurde eine eigene Klassifikation der UICC/AJCC entwickelt, die in Tabelle 9 dargelegt ist.

Diagnostik

Sonographie

Die Sonographie spielt beim Gallenblasenkarzinom eine wichtigere Rolle, da man die Warnsymptome, die eventuell auf ein Karzinom hindeuten, in der „Screening“-Sonographie, die nahezu bei jedem Patienten mit länger bestehenden Oberbauchbeschwerden in Österreich durchgeführt wird, erkennen sollte. So sollte z. B. eine polypoide Raumforderung > 1 cm oder eine regionale Wandverdickung bei entsprechender Klinik und Konstellation (Alter > 50 Jahre) zur weiteren Abklärung mittels Schnittbildverfahren führen. Beim lokal fortgeschrittenen GBC liegen die Sensitivität des Ultraschalls bei 85 % und die Spezifität bei 80 %.

Computertomographie

Mithilfe der CT kann eine diagnostische Genauigkeit von 87 % erreicht werden. Die Sensitivität und Spezifität sind dabei ebenso in der Höhe von 87 %. Die Resektabilität kann mittels CT in 93 % der Fälle korrekt eingeschätzt werden.

Magnetresonanztomographie

Die Invasion ins angrenzende Lebergewebe kann verlässlich mit MRT eingeschätzt werden (Sensitivität 67–100 %, Spezifität 89 %). Ebenso kann die Ausdehnung in das Gallengangssystem mit hoher Genauigkeit detektiert werden (Sensitivität 62–100 %, Spezifität 89 %), die Detektion von Lymphknotenmetastasen ist ebenso exzellent bei einer Sensitivität von 92 % und einer Spezifität von 89 %.

PET

Die PET kann vor allem zur Diagnostik eines eventuell zurückgebliebenen Residualtumors nach Cholezystektomie (CHE) oder zur Detektion von Fernmetastasen eingesetzt werden. In einer kleinen Serie wurde die Sensitivität zur Detektion von Resttumoren mit 78 % bei einer Spezifität von 80 % angegeben. Die prinzipielle Aussagekraft der PET zur Diagnose eines GBCs ist geringer als bei den konventionellen Schnittbildverfahren mit einer Sensitivität von 80 % und einer Spezifität von 82 %.

Therapie

Chirurgie

Zunächst erfolgt eine Darlegung der nötigen chirurgischen Radikalität anhand des T-Stadiums – diese Kenntnisse sind vor allem für das Management bei zufällig intraoperativ entdecktem GBC wichtig.

T1-Tumoren

Bei R0-resezierten T1a-Tumoren ist eine Heilungsrate von nahezu 100 % beschrieben worden. Es wird daher empfohlen, selbst wenn die Diagnose erst im endgültigen Präparat gestellt wurde, ein konservatives Vorgehen mit regelmäßigen Nachsorgeuntersuchungen anzustreben. Bei T1b-Karzinomen sollte von der Theorie her eine vollständige Resektion onkologisch ausreichend sein, allerdings sind vereinzelt Rezidive beschrieben worden, sodass nach den aktuellen NCCN-Guidelines

eine Nachresektion des Gallenblasenbettes (oder eine Leberresektion) mit Lymphadenektomie $\pm$ Gallengangsresektion, falls intraoperativ erforderlich, durchgeführt werden sollte. Ein negatives Ergebnis (kein Tumornachweis) bei der Nachresektion ist aber keine Seltenheit und sollte in der Indikationsstellung bedacht werden.

T2-Tumoren

In diesem Fall sollte auf jeden Fall eine Nachresektion im Bereich des Gallenblasenbettes durchgeführt werden. So kann die 5-Jahres-Überlebensrate von 20–40 % auf ca. 80 % gesteigert werden. Durch die Verbesserung der perioperativen Ergebnisse und Senkung der postoperativen Mortalität wird von manchen Autoren eine Hemihepatektomie rechts gefordert, viele geben sich aber mit einer atypischen Segmentresektion IVb/V zufrieden. An unserer Institution wird die parenchym-sparende Resektion bevorzugt, aufgrund der Nahebeziehung der Gallenblase zum rechten portalen Pedikel und eventuell bestehender postoperativer Vernarbungen sollte aber eine ausgedehnte Resektion *a priori* in Betracht gezogen werden. Die Resektion des Gallengangs sollte anhand des intraoperativen Schnellschnittbefundes entschieden werden, eine routinemäßige Choledochusresektion ist bei der derzeitigen Datenlage nicht empfohlen. Die Lymphadenektomie muss im Ligamentum hepatoduodenale erfolgen, weil bei der erweiterten Lymphadenektomie kein Benefit für Patienten mit weiter entfernten Lymphknotenmetastasen (z. B. Tr. coeliacus) beobachtet wurde.

T3-Tumoren

Die Therapie des T3-Karzinoms gleicht der der T2-Tumoren, dazu ist eine lokale Resektion des zusätzlich befallenen extrahepatalen Organs indiziert. Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt nach R0-Resektion bei 30–50 %. Die Wahrscheinlichkeit einer ausgedehnten Leber- und Gallenwegsresektion ist jedenfalls höher und sollte in die präoperative Planung einbezogen werden.

T4-Tumoren

In diesem Fall liegt fast immer eine Palliativsituation vor, sodass eine radikale Resektion oft nicht möglich ist. Ein Sonderfall kann der extrahepatale Befall eines einzelnen Organs mit zusätzlich isolierter Pfortaderhauptstammfiltration sein, der in manchen Fällen durch Segmentresektion der Vena portae und Überbrückung des Gefäßdefekts saniert werden kann.

Intraoperative Entscheidungsfindung bei zufällig entdecktem GBC
Falls intraoperativ ein kleines Karzinom (T1) entdeckt wird, so ist die Therapie mit alleiniger Cholezystektomie im Prinzip ausreichend. Bei T1b-Karzinom soll zusätzlich eine Leberbettlektomie (1–2 cm) erfolgen, sodass kein weiterer Folgeeingriff mehr notwendig wird. Sollte ein positiver Schnitttrand im Bereich des Ductus cysticus bestehen, so sollte die Operation nach der Cholezystektomie abgebrochen werden und der Patient in einer zweiten Operation der Nachresektion und gegebenenfalls Choledochusresektion und -rekonstruktion unterzogen werden. Bei größeren Tumoren (T2 und höher) empfiehlt sich in jedem Fall, die ausgedehntere Nachresektion in einem zweiten Eingriff durchzuführen.

Im Zweifelsfall ist es jedenfalls die richtige Entscheidung, falls möglich die Cholezystektomie (ohne Eröffnung des Organs) durchzuführen und dann die entsprechende ausgedehntere

Resektion in einem spezialisierten Zentrum zu planen. Vor Abschluss der Laparoskopie sollte eine gründliche Begutachtung der Bauchhöhle auf eventuelle Karzinoseherde erfolgen. An die obligate Inspektion der Gallenblasenschleimhaut nach Routinecholezystektomie muss an dieser Stelle erinnert werden.

Lymphadenektomie

Zur korrekten Beurteilung des Lymphknotenstatus ist die Gewinnung von zumindest 3 Lymphknoten erforderlich. Die Lymphadenektomie umfasst neben dem Ligamentum hepatoduodenale bei T3-Karzinomen die periduodenale/peripankreatische Region, fakultativ den Truncus coelicus und die Umgebung der Mesenterialwurzel. Der Lymphknotenstatus ist ein entscheidender prädiktiver Faktor, das 5-Jahres-Überleben wurde mit 77 % bei N0-Status, 33 % bei einem positiven Lymphknoten und 0 % bei 2 oder mehr befallenen Lymphknoten angegeben. Lymphknoten in der ehemaligen N2-Position sind als prognostisch mit Fernmetastasen ident zu sehen.

Palliative Maßnahmen

Das mediane Überleben beim Gallenblasenkarzinom liegt bei 2–4 Monaten, daher sollte die Indikation zu chirurgisch-invasiven palliativen Maßnahmen vor allem an den Gallenwegen entsprechend zurückhaltend gestellt werden. Eine Stentimplantation auf interventionellem oder endoskopischem Weg ist zu bevorzugen.

Strahlentherapie

Eine Literaturanalyse zeigte einen leichten Überlebensvorteil zugunsten einer Strahlentherapie sowohl unter adjuvanten als auch palliativen Bedingungen.

Beim resezierten Gallenblasenkarzinom wird in den NCCN Hepatobiliary Cancer Guidelines (V.2.08) empfohlen, eine Chemotherapie $\pm$ Strahlentherapie außer bei T1N0-Tumoren in Betracht zu ziehen. Bei nicht resektablen Tumoren wird optional empfohlen, eine 5-FU-basierte Radiochemotherapie durchzuführen.

Ebenso wie beim Gallengangkarzinom besteht beim Gallenblasenkarzinom aktuell keine allgemeine Empfehlung für eine adjuvante/neoadjuvante Radio-/Radiochemotherapie.

■ Nachsorge: Therapie beim Rezidiv

Für die Nachsorge empfiehlt sich das Schema in Tabelle 10. Generell gelten die sonst üblichen Praktiken für das Follow-up onkologischer Patienten. Im Falle eines Rezidivs kann wie in den entsprechenden Kapiteln erwähnt eine palliative Chemo- und/oder Radiotherapie erfolgen. Eine Re-Resektion ist nur in ausgewählten Fällen empfehlenswert.

Tabelle 10: Nachsorge beim Rezidiv

Monate	3	6	9	12	15	18	21	24	36	48	60
Status	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Tumormarker*	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Computer-tomographie**		X		X		X		X	X	X	X
* CA 19-9, CEA											
** Leber/Thorax/Abdomen											

■ Relevanz für die Praxis

Dieser Übersichtsartikel beschreibt den Diagnose- und Therapiestandard für Patienten mit Gallengangs- und Gallenblasenkarzinomen an der Medizinischen Universität Wien.

Folgende Punkte werden zentral beleuchtet:

- Stellenwert der verfügbaren diagnostischen Maßnahmen und Empfehlungen zum diagnostischen Ablauf.
- Die Therapie mit dem besten Langzeitüberleben ist nach wie vor die chirurgische R0-Resektion. Verfahren zum Erreichen dieses Ziels bzw. alternative palliative Verfahren werden erläutert.
- Besonderes Augenmerk wird auf die Wichtigkeit der interdisziplinären Zusammenarbeit bei diesen Patienten gelegt. Dies wird besonders dann wichtig, wenn invasive Maßnahmen wie z. B. Stentimplantation notwendig werden.

Weiterführende Literatur

Cholangiokarzinom allgemein

- Ahrendt SA, Rashid A, Chow JT, Eisenberger CF, Pitt HA, Sidransky D. p53 overexpression and K-ras gene mutations in primary sclerosing cholangitis-associated biliary tract cancer. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2000; 7: 426–31.
- Bergquist A, Ekblom A, Olsson R, Kornfeldt D, Löf L, Danielsson A, Hultcrantz R, Lindgren S, Prytz H, Sandberg-Gertzén H, Almer S, Granath F, Broomé U. Hepatic and extrahepatic malignancies in primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 2002; 36: 321–7.
- Bettschart V, Clayton RA, Parks RW, Garden OJ, Bellamy CO. Cholangiocarcinoma arising after biliary-enteric drainage procedures for benign disease. *Gut* 2002; 51: 128–9.
- Bismuth H. Surgical anatomy and anatomical surgery of the liver. *World J Surg* 1982; 6: 3–9.
- Boberg KM, Schrupp E, Bergquist A, Broomé U, Pares A, Remotti H, Schjölberg A, Spurkland A, Clausen OP. Cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis: K-ras mutations and TP53 dysfunction are implicated in the neoplastic development. *J Hepatol* 2000; 32: 374–80.
- Burak K, Angulo P, Pasha TM, Egan K, Petz J, Lindor KD. Incidence and risk factors for cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 523–6.
- Chapman RW. Risk factors for biliary tract carcinogenesis. *Ann Oncol* 1999; 10 (Suppl 4): 308–11.
- Chen CY, Shiesh SC, Tsao HC, Lin XZ. The assessment of biliary CA 125, CA 19-9 and CEA in diagnosing cholangiocarcinoma – the influence of sampling time and hepatolithiasis. *Hepatogastroenterology* 2002; 49: 616–20.
- Chiorean MV, Guicciardi ME, Yoon JH, Bronk SF, Kaufmann SH, Gores GJ. Imatinib mesylate induces apoptosis in human cholangiocarcinoma cells. *Liver Int* 2004; 24: 687–95.
- de Groen PC, Gores GJ, LaRusso NF, Gunderson LL, Nagorney DM. Biliary tract cancers. *N Engl J Med* 1999; 341: 1368–78.
- DeOliveira ML, Cunningham SC, Cameron JL, Kamangar F, Winter JM, Lillemoe KD, Choti MA, Yeo CJ, Schulick RD. Cholangiocarcinoma: thirty-one-year experience with 564 patients at a single institution. *Ann Surg* 2007; 245: 755–62.
- Dergham ST, Dugan MC, Kucway R, Du W, Kamarauskiene DS, Vaitkevicius VK, Crissman JD, Sarkar FH. Prevalence and clinical significance of combined K-ras mutation and p53 aberration in pancreatic adenocarcinoma. *Int J Pancreatol* 1997; 21: 127–43.
- Endo K, Yoon BI, Pairajkul C, Demetris AJ, Sirica AE. ERBB-2 overexpression and cyclooxygenase-2 up-regulation in human cholangiocarcinoma and risk conditions. *Hepatology* 2002; 36: 439–50.
- Farley DR, Weaver AL, Nagorney DM. "Natural history" of unresected cholangiocarcinoma: patient outcome after non-curative intervention. *Mayo Clin Proc* 1995; 70: 425–9.
- Foley WD, Quiroz FA. The role of sonography in imaging of the biliary tract. *Ultrasound Q* 2007; 23: 123–35.
- Goydos JS, Brumfield AM, Frezza E, Booth A, Lotze MT, Carty SE. Marked elevation of serum interleukin-6 in patients with cholangiocarcinoma: validation of utility as a clinical marker. *Ann Surg* 1998; 227: 398–404.
- Hahn SA, Bartsch D, Schroers A, Galehdari H, Becker M, Ramaswamy A, Schwarte-Waldhoff I, Maschek H, Schmiegel W. Mutations of the DPC4/Smad4 gene in biliary tract carcinoma. *Cancer Res* 1998; 58: 1124–6.
- Hodge DR, Hurt EM, Farrar WL. The role of IL-6 and STAT3 in inflammation and cancer. *Eur J Cancer* 2005; 41: 2502–12.
- Isomoto H, Kobayashi S, Werneburg NW, Bronk SF, Guicciardi ME, Frank DA, Gores GJ. Interleukin 6 upregulates myeloid cell leukemia-1 expression through a STAT3 pathway in cholangiocarcinoma cells. *Hepatology* 2005; 42: 1329–38.
- Isomoto H, Mott JL, Kobayashi S, Werneburg NW, Bronk SF, Haan S, Gores GJ. Sustained IL-6/STAT-3 signaling in cholangiocarcinoma cells due to SOCS-3 epigenetic silencing. *Gastroenterology* 2007; 132: 384–96.
- Jaiswal M, LaRusso NF, Burgart LJ, Gores GJ. Inflammatory cytokines induce DNA damage and inhibit DNA repair in cholangiocarcinoma cells by a nitric oxide-dependent mechanism. *Cancer Res* 2000; 60: 184–90.
- Jarnagin WR, Shoup M. Surgical management of cholangiocarcinoma. *Semin Liver Dis* 2004; 24: 189–99.
- Kubo S, Kinoshita H, Hirohashi K, Hamba H. Hepatolithiasis associated with cholangiocarcinoma. *World J Surg* 1995; 19: 637–41.
- Kurathong S, Lerduverasirikul P, Wong-paitoon V, Pramoolsinsap C, Kanjanapitak A, Varavithya W, Phuapradit P, Bunyaratvej S, Upatham ES, Brockelman WY. Opisthorchis viverrini infection and cholangiocarcinoma. A prospective, case-controlled study. *Gastroenterology* 1985; 89: 151–6.
- Levi S, Urbano-Ispizua A, Gill R, Thomas DM, Gilbertson J, Foster C, Marshall CJ. Multiple K-ras codon 12 mutations in cholangiocarcinomas demonstrated with a sensitive polymerase chain reaction technique. *Cancer Res* 1991; 51: 3497–502.
- Levy C, Lym J, Angulo P, Gores GJ, Larusso N, Lindor KD. The value of serum CA 19-9 in predicting cholangiocarcinomas in patients with primary sclerosing cholangitis. *Dig Dis Sci* 2005; 50: 1734–40.
- Lim JH, Park CK. Pathology of cholangiocarcinoma. *Abdom Imaging* 2004; 29: 540–7.
- Nakeeb A, Pitt HA, Sohn TA, Coleman J, Abrams RA, Piantadosi S, Hruban RH, Lillemoe KD, Yeo CJ, Cameron JL. Cholangiocarcinoma. A spectrum of intrahepatic, perihilar, and distal tumors. *Ann Surg* 1996; 224: 463–75.
- Narimatsu H, Iwasaki H, Nakayama F, Ikehara Y, Kudo T, Nishihara S, Sugano K, Okura H, Fujita S, Hirohashi S. Lewis and secretor gene dosages affect CA19-9 and DU-PAN-2 serum levels in normal individuals and colorectal cancer patients. *Cancer Res* 1998; 58: 512–8.
- Nathan H, Pawlik TM, Wolfgang CL, Choti MA, Cameron JL, Schulick RD. Trends in survival after surgery for cholangiocarcinoma: a 30-year population-based SEER database analysis. *J Gastrointest Surg* 2007; 11: 1488–97.
- Nehls O, Gregor M, Klump B. Serum and bile markers for cholangiocarcinoma. *Semin Liver Dis* 2004; 24: 139–54.
- Okada K, Shimizu Y, Nambu S, Higuchi K, Watanabe A. Interleukin-6 functions as an autocrine growth factor in a cholangiocarcinoma cell line. *J Gastroenterol Hepatol* 1994; 9: 462–7.
- Okuda K, Nakanuma Y, Miyazaki M. Cholangiocarcinoma: recent progress. Part 2: molecular pathology and treatment. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17: 1056–63.
- Park J, Tadlock L, Gores GJ, Patel T. Inhibition of interleukin 6-mediated mitogen-activated protein kinase activation attenuates growth of a cholangiocarcinoma cell line. *Hepatology* 1999; 30: 1128–33.
- Puhalla H, Kandioler D, Ludwig C, Filipits M, Wrba F, Laengle F, Jakesz R, Gruenberger T. p53 analysis in gallbladder cancer: comparison of gene analysis versus immunohistochemistry. *Anticancer Res* 2004; 24: 1201–6.
- Sell S, Dunsford HA. Evidence for the stem cell origin of hepatocellular carcinoma and cholangiocarcinoma. *Am J Pathol* 1989; 134: 1347–63.
- Shaib Y, El-Serag HB. The epidemiology of cholangiocarcinoma. *Semin Liver Dis* 2004; 24: 115–25.
- Shaib YH, El-Serag HB, Nooka AK, Thomas M, Brown TD, Patt YZ, Hassam MM. Risk factors for intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma: a hospital-based case-control study. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 1016–21.
- Sirica AE, Lai GH, Endo K, Zhang Z, Yoon BI. Cyclooxygenase-2 and ERBB-2 in cholangiocarcinoma: potential therapeutic targets. *Semin Liver Dis* 2002; 22: 303–13.
- Slattery JM, Sahani DV. What is the current state-of-the-art imaging for detection and staging of cholangiocarcinoma? *Oncologist* 2006; 11: 913–22.
- Steinberg W. The clinical utility of the CA 19-9 tumor-associated antigen. *Am J Gastroenterol* 1990; 85: 350–5.
- Su CH, Shyr YM, Lui WY, P'Eng FK. Hepatolithiasis associated with cholangiocarcinoma. *Br J Surg* 1997; 84: 969–73.
- Tadlock L, Patel T. Involvement of p38 mitogen-activated protein kinase signaling in transformed growth of a cholangiocarcinoma cell line. *Hepatology* 2001; 33: 43–51.
- Taniai M, Higuchi H, Burgart LJ, Gores GJ. p16INK4a promoter mutations are frequent in primary sclerosing cholangitis (PSC) and PSC-associated cholangiocarcinoma. *Gastroenterology* 2002; 123: 1090–8.
- Tocchi A, Mazzoni G, Liotta G, Lepre L, Cassini D, Miccini M. Late development of bile duct cancer in patients who had biliary-enteric drainage for benign disease: a follow-up study of more than 1,000 patients. *Ann Surg* 2001; 234: 210–4.
- Vestergaard EM, Hein HO, Meyer H, Grunnet N, Jørgensen J, Wolf H, Orntoft TF. Reference values and biological variation for tumor marker CA 19-9 in serum for different Lewis and secretor genotypes and evaluation of secretor and Lewis genotyping in a Caucasian population. *Clin Chem* 1999; 45: 54–61.
- Walker NJ, Crockett PW, Nyska A, Brix AE, Jokinen MP, Sells DM, Hailey JR, Easterling M, Haseman JK, Yin M, Wyde ME, Bucher JR, Portier CJ. Dose-additive carcinogenicity of a defined mixture of „dioxin-like compounds“. *Environ Health Perspect* 2005; 113: 43–8.
- Watanabe M, Asaka M, Tanaka J, Kurosawa M, Kasai M, Miyazaki T. Point mutation of K-ras gene codon 12 in biliary tract tumors. *Gastroenterology* 1994; 107: 1147–53.
- Watanabe P, Watanabe WB. Liver fluke-associated cholangiocarcinoma. *Br J Surg* 2002; 89: 962–70.
- Wehbe H, Henson R, Meng F, Mize-Berge J, Patel T. Interleukin-6 contributes to growth in cholangiocarcinoma cells by aberrant promoter methylation and gene expression. *Cancer Res* 2006; 66: 10517–24.
- Yokomuro S, Lunz JG 3rd, Sakamoto T, Ezure T, Murase N, Demetris AJ. The effect of interleukin-6 (IL-6)/gp130 signalling on biliary epithelial cell growth, in vitro. *Cytokine* 2000; 12: 727–30.
- Yokomuro S, Tsuji H, Lunz JG 3rd, Sakamoto T, Ezure T, Murase N, Demetris AJ. Growth control of human biliary epithelial cells by interleukin 6, hepatocyte growth factor, transforming growth factor beta1, and activin A: comparison of a cholangiocarcinoma cell line with primary cultures of non-neoplastic biliary epithelial cells. *Hepatology* 2000; 32: 26–35.
- Yoon JH, Higuchi H, Werneburg NW, Kaufmann SH, Gores GJ. Bile acids induce cyclooxygenase-2 expression via the epi-

dermal growth factor receptor in a human cholangiocarcinoma cell line. *Gastroenterology* 2002; 122: 985–93.

Yoon JH, Gwak GY, Lee HS, Bronk SF, Werneburg NW, Gores GJ. Enhanced epidermal growth factor receptor activation in human cholangiocarcinoma cells. *J Hepatol* 2004; 41: 808–14.

Z'graggen K, Rivera JA, Compton CC, Pins M, Werner J, Fernández-del Castillo C, Rattner DW, Lewandrowski KB, Rustgi AK, Warshaw AL. Prevalence of activating K-ras mutations in the evolutionary stages of neoplasia in intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas. *Ann Surg* 1997; 226: 491–500.

Intrahepatisches Cholangiokarzinom

Aishima SI, Taguchi KI, Sugimachi K, Shimada M, Sugimachi K, Tsuneyoshi M. c-erbB-2 and c-Met expression relates to cholangiocarcinogenesis and progression of intrahepatic cholangiocarcinoma. *Histopathology* 2002; 40: 269–78.

Braga HJ, Imam K, Bluemke DA. MR imaging of intrahepatic cholangiocarcinoma: use of ferumoxides for lesion localization and extension. *AJR Am J Roentgenol* 2001; 177: 111–4.

Casavilla FA, Marsh JW, Iwatsuki S, Todo S, Lee RG, Madariaga JR, Pinna A, Dvorchik I, Fung JJ, Starzl TE. Hepatic resection and transplantation for peripheral cholangiocarcinoma. *J Am Coll Surg* 1997; 185: 429–36.

Cherqui D, Tantawi B, Alon R, Piedbois P, Rahmouni A, Dhumeaux D, Julien M, Fagniez PL. Intrahepatic cholangiocarcinoma. Results of aggressive surgical management. *Arch Surg* 1995; 130: 1073–8.

Furubo S, Harada K, Shimonishi T, Katayanagi K, Tsui W, Nakanuma Y. Protein expression and genetic alterations of p53 and ras in intrahepatic cholangiocarcinoma. *Histopathology* 1999; 35: 230–40.

Isa T, Tomita S, Nakachi A, Miyazato H, Shimoji H, Kusano T, Muto Y, Furukawa M. Analysis of microsatellite instability, K-ras gene mutation and p53 protein overexpression in intrahepatic cholangiocarcinoma. *Hepatogastroenterology* 2002; 49: 604–8.

Isaji S, Kawarada Y, Taoka H, Tabata M, Suzuki H, Yokoi H. Clinicopathological features and outcome of hepatic resection for intrahepatic cholangiocarcinoma in Japan. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 1999; 6: 108–16.

Kang YK, Kim WH, Lee HW, Lee HK, Kim YI. Mutation of p53 and K-ras, and loss of heterozygosity of APC in intrahepatic cholangiocarcinoma. *Lab Invest* 1999; 79: 477–83.

Konstadoulakis MM, Roayaie S, Gomatos IP, Labow D, Fiel MI, Miller CM, Schwartz ME. Fifteen-year, single-center experience with the surgical management of intrahepatic cholangiocarcinoma: operative results and long-term outcome. *Surgery* 2008; 143: 366–74.

Lesurtel M, Regimbeau JM, Farges O, Colombat M, Sauvanet A, Belghiti J. Intrahepatic cholangiocarcinoma and hepatolithiasis: an unusual association in Western countries. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002; 14: 1025–7.

Lieser MJ, Barry MK, Rowland C, Ilstrup DM, Nagorney DM. Surgical management of intrahepatic cholangiocarcinoma: a 31-year experience. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 1998; 5: 41–7.

Nomoto K, Tsuneyama K, Cheng C, Takahashi H, Hori R, Murai Y, Takano Y.

Intrahepatic cholangiocarcinoma arising in cirrhotic liver frequently expressed p63-positive basal/stem-cell phenotype. *Pathol Res Pract* 2006; 202: 71–6.

Ohtsuka M, Ito H, Kimura F, Shimizu H, Togawa A, Yoshidome H, Miyazaki M. Results of surgical treatment for intrahepatic cholangiocarcinoma and clinicopathological factors influencing survival. *Br J Surg* 2002; 89: 1525–31.

Pascher A, Jonas S, Neuhaus P. Intrahepatic cholangiocarcinoma: indication for transplantation. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2003; 10: 282–7.

Patel T. Increasing incidence and mortality of primary intrahepatic cholangiocarcinoma in the United States. *Hepatology* 2001; 33: 1353–7.

Puhalla H, Schuell B, Pokorny H, Kornek GV, Scheithauer W, Gruenberger T. Treatment and outcome of intrahepatic cholangiocellular carcinoma. *Am J Surg* 2005; 189: 173–7.

Raman SS, Lu DS, Chen SC, Sayre J, Eilber F, Economou J. Hepatic MR imaging using ferumoxides: prospective evaluation with surgical and intraoperative sonographic confirmation in 25 cases. *AJR Am J Roentgenol* 2001; 177: 807–12.

Shaib YH, Davila JA, McGlynn K, El-Serag HB. Rising incidence of intrahepatic cholangiocarcinoma in the United States: a true increase? *J Hepatol* 2004; 40: 472–7.

Tada M, Omata M, Ohto M. High incidence of ras gene mutation in intrahepatic cholangiocarcinoma. *Cancer* 1992; 69: 1115–8.

Tannapfel A, Benicke M, Katalinic A, Uhlmann D, Köckerling F, Hauss J, Wittekind C. Frequency of p16 (INK4A) alterations and K-ras mutations in intrahepatic cholangiocarcinoma of the liver. *Gut* 2000; 47: 721–7.

Valverde A, Bonhomme N, Farges O, Sauvanet A, Flejou JF, Belghiti J. Resection of intrahepatic cholangiocarcinoma: a Western experience. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 1999; 6: 122–7.

Extrahepatisches Cholangiokarzinom

Abdalla EK, Barnett CC, Doherty D, Curley SA, Vauthey JN. Extended hepatectomy in patients with hepatobiliary malignancies with and without preoperative portal vein embolization. *Arch Surg* 2002; 137: 675–81.

Alberts SR, Al-Khatib H, Mahoney MR, Burgart L, Cera PJ, Flynn PJ, Finch TR, Levitt R, Windschitl HE, Knost JA, Tschetter LK. Gemcitabine, 5-fluorouracil, and leucovorin in advanced biliary tract and gallbladder carcinoma: a North Central Cancer Treatment Group phase II trial. *Cancer* 2005; 103: 111–8.

Andersen JR, Sorensen SM, Kruse A, Rokkjaer M, Matzen P. Randomised trial of endoscopic endoprosthesis versus operative bypass in malignant obstructive jaundice. *Gut* 1989; 30: 1132–5.

André T, Tournigand C, Rosmorduc O, Provent S, Maindault-Goebel F, Avenin D, Selle F, Paye F, Hannoun L, Houry S, Gayet B, Lotz JP, de Gramont A, Louvet C; GERCOR Group. Gemcitabine combined with oxaliplatin (GEMOX) in advanced biliary tract adenocarcinoma: a GERCOR study. *Ann Oncol* 2004; 15: 1339–43.

Baron TH, Harewood GC, Rumalla A, Pochron NL, Stadheim LM, Gores GJ, Therneau TM, De Groen PC, Sebo TJ, Salomao DR, Kipp BR. A prospective comparison of digital image analysis and routine cytology for the identification of malignancy in biliary tract strictures. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2: 214–9.

Berr F, Tannapfel A, Lamesch P, Pahernik S, Wiedmann M, Halm U, Goetz AE, Mössner J, Hauss J. Neoadjuvant photodynamic therapy before curative resection of proximal bile duct carcinoma. *J Hepatol* 2000; 32: 352–7.

Berr F, Wiedmann M, Tannapfel A, Halm U, Kohlhaw KR, Schmidt F, Wittekind C, Hauss J, Mössner J. Photodynamic therapy for advanced bile duct cancer: evidence for improved palliation and extended survival. *Hepatology* 2000; 31: 291–8.

Burke EC, Jarnagin WR, Hochwald SN, Pisters PW, Fong Y, Blumgart LH. Hilar cholangiocarcinoma: patterns of spread, the importance of hepatic resection for curative operation, and a presurgical clinical staging system. *Ann Surg* 1998; 228: 385–94.

Cameron JL, Pitt HA, Zinner MJ, Kaufman SL, Coleman J. Management of proximal cholangiocarcinomas by surgical resection and radiotherapy. *Am J Surg* 1990; 159: 91–8.

Chen JS, Jan YY, Lin YC, Wang HM, Chang WC, Liao CT. Weekly 24 h infusion of high-dose 5-fluorouracil and leucovorin in patients with biliary tract carcinomas. *Anticancer Drugs* 1998; 9: 393–7.

Chen JS, Yang TS, Lin YC, Jan YY. A phase II trial of tegafur-uracil plus leucovorin (LV) in the treatment of advanced biliary tract carcinomas. *Jpn J Clin Oncol* 2003; 33: 353–6.

Cho JY, Paik YH, Chang YS, Lee SJ, Lee DK, Song SY, Chung JB, Park MS, Yu JS, Yoon DS. Capecitabine combined with gemcitabine (CapGem) as first-line treatment in patients with advanced/metastatic biliary tract carcinoma. *Cancer* 2005; 104: 2753–8.

Choi CW, Choi IK, Seo JH, Kim BS, Kim JS, Kim CD, Um SH, Kim JS, Kim YH. Effects of 5-fluorouracil and leucovorin in the treatment of pancreatic-biliary tract adenocarcinomas. *Am J Clin Oncol* 2000; 23: 425–8.

Corvera CU, Blumgart LH, Akhurst T, DeMatteo RP, D'Angelica M, Fong Y, Jarnagin WR. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography influences management decisions in patients with biliary cancer. *J Am Coll Surg* 2008; 206: 57–65.

De Palma GD, Galloro G, Siciliano S, Iovino P, Catanzano C. Unilateral versus bilateral endoscopic hepatic duct drainage in patients with malignant hilar biliary obstruction: results of a prospective, randomized, and controlled study. *Gastrointest Endosc* 2001; 53: 547–53.

De Vreede I, Steers JL, Burch PA, Rosen CB, Gunderson LL, Haddock MG, Burgart L, Gores GJ. Prolonged disease-free survival after orthotopic liver transplantation plus adjuvant chemoradiation for cholangiocarcinoma. *Liver Transpl* 2000; 6: 309–16.

Doval DC, Sekhon JS, Gupta SK, Fuloria J, Shukla VK, Gupta S, Awasthy BS. A phase II study of gemcitabine and cisplatin in chemotherapy-naïve, unresectable gall bladder cancer. *Br J Cancer* 2004; 90: 1516–20.

Ducreux M, Rougier P, Fandi A, Clavero-Fabri MC, Villig AL, Fassone F, Fandi L, Zarba J, Armand JP. Effective treatment of advanced biliary tract carcinoma using 5-fluorouracil continuous infusion with cisplatin. *Ann Oncol* 1998; 9: 653–6.

Ducreux M, Van Cutsem E, Van Laethem JL, Gress TM, Jeziorski K, Rougier P, Wagener T, Anak O, Baron B, Nordlinger B; EORTC Gastro Intestinal Tract Cancer Group. A randomised phase II trial of weekly high-

dose 5-fluorouracil with and without folinic acid and cisplatin in patients with advanced biliary tract carcinoma: results of the A0955 EORTC trial. *Eur J Cancer* 2005; 41: 398–403.

Dumonceau JM, Macias Gomez C, Casco C, Genevay M, Marcolongo M, Bongiovanni M, Morel P, Majno P, Hadengue A. Grasp or brush for biliary sampling at endoscopic retrograde cholangiography? A blinded randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 333–40.

Ebata T, Nagino M, Kamiya J, Uesaka K, Nagasaka T, Nimura Y. Hepatectomy with portal vein resection for hilar cholangiocarcinoma: audit of 52 consecutive cases. *Ann Surg* 2003; 238: 720–7.

Ellis PA, Norman A, Hill A, O'Brien ME, Nicolson M, Hickish T, Cunningham D. Epirubicin, cisplatin and infusional 5-fluorouracil (5-FU) (ECF) in hepatobiliary tumours. *Eur J Cancer* 1995; 31A: 1594–8.

Foo ML, Gunderson LL, Bender CE, Buskirk SJ. External radiation therapy and transcatheter iridium in the treatment of extrahepatic bile duct carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 39: 929–35.

Fritscher-Ravens A, Bohuslavizki KH, Bröring DC, Jenicke L, Schäfer H, Buchert R, Rogiers X, Clausen M. FDG PET in the diagnosis of hilar cholangiocarcinoma. *Nucl Med Commun* 2001; 22: 1277–85.

Furuse J, Okusaka T, Boku N, Ohkawa S, Sawaki A, Masumoto T, Funakoshi A. S-1 monotherapy as first-line treatment in patients with advanced biliary tract cancer: a multicenter phase II study. *Cancer Chemother Pharmacol* 2008; 62: 849–55.

Gleeson FC, Rajan E, Levy MJ, Clain JE, Topazian MD, Harewood GC, Papachristou GI, Takahashi N, Rosen CB, Gores GJ. EUS-guided FNA of regional lymph nodes in patients with unresectable hilar cholangiocarcinoma. *Gastrointest Endosc* 2008; 67: 438–43.

Glimelius B, Hoffman K, Sjöden PO, Jacobsson G, Sellström H, Enander LK, Linné T, Svensson C. Chemotherapy improves survival and quality of life in advanced pancreatic and biliary cancer. *Ann Oncol* 1996; 7: 593–600.

Grove MK, Hermann RE, Vogt DP, Broughan TA. Role of radiation after operative palliation in cancer of the proximal bile ducts. *Am J Surg* 1991; 161: 454–8.

Hadjis NS, Blenkham JI, Alexander N, Benjamin IS, Blumgart LH. Outcome of radical surgery in hilar cholangiocarcinoma. *Surgery* 1990; 107: 597–604.

Halling KC, Kipp BR. Fluorescence in situ hybridization in diagnostic cytology. *Hum Pathol* 2007; 38: 1137–44.

Hann LE, Getrajdman GI, Brown KT, Bach AM, Teichter JB, Fong Y, Blumgart LH. Hepatic lobar atrophy: association with ipsilateral portal vein obstruction. *AJR Am J Roentgenol* 1996; 167: 1017–21.

Harvey JH, Smith FP, Schein PS. 5-Fluorouracil, mitomycin, and doxorubicin (FAM) in carcinoma of the biliary tract. *J Clin Oncol* 1984; 2: 1245–8.

Heimbach JK, Gores GJ, Haddock MG, Alberts SR, Nyberg SL, Ishitani MB, Rosen CB. Liver transplantation for unresectable perihilar cholangiocarcinoma. *Semin Liver Dis* 2004; 24: 201–7.

Heimbach JK, Gores GJ, Haddock MG, Alberts SR, Pedersen R, Kremers W, Nyberg SL, Ishitani MB, Rosen CB. Predictors of disease recurrence following neoadjuvant chemoradiotherapy and liver transplantation for unresectable perihilar cholangiocarcinoma. *Transplantation* 2006; 82: 1703–7.

- Hemming AW, Reed AI, Fujita S, Foley DP, Howard RJ. Surgical management of hilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg* 2005; 241: 693–702.
- Hsu C, Shen YC, Yang CH, Yeh KH, Lu YS, Hsu CH, Liu HT, Li CC, Chen JS, Wu CY, Cheng AL. Weekly gemcitabine plus 24-h infusion of high-dose 5-fluorouracil/leucovorin for locally advanced or metastatic carcinoma of the biliary tract. *Br J Cancer* 2004; 90: 1715–9.
- Iwatsuki S, Todo S, Marsh JW, Madariaga JR, Lee RG, Dvorchik I, Fung JJ, Starzl TE. Treatment of hilar cholangiocarcinoma (Klatskin tumors) with hepatic resection or transplantation. *J Am Coll Surg* 1998; 187: 358–64.
- Jarnagin WR, Fong Y, DeMatteo RP, Gonen M, Burke EC, Bodniewicz BS, J, Youssef BA, Klimstra D, Blumgart LH. Staging, resectability, and outcome in 225 patients with hilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg* 2001; 234: 507–19.
- Kaassis M, Boyer J, Dumas R, Ponchon T, Coumaros D, Delcenserie R, Canard JM, Fritsch J, Rey JF, Burtin P. Plastic or metal stents for malignant stricture of the common bile duct? Results of a randomized prospective study. *Gastrointest Endosc* 2003; 57: 178–82.
- Kajanti M, Pyrhonen S. Epirubicin-sequential methotrexate-5-fluorouracil-leucovorin treatment in advanced cancer of the extrahepatic biliary system. A phase II study. *Am J Clin Oncol* 1994; 17: 223–6.
- Kim ST, Park JO, Lee J, Lee KT, Lee JK, Choi SH, Heo JS, Park YS, Kang WK, Park K. A phase II study of gemcitabine and cisplatin in advanced biliary tract cancer. *Cancer* 2006; 106: 1339–46.
- Kim TW, Chang HM, Kang HJ, Lee JR, Ryu MH, Ahn JH, Kim JH, Lee JS, Kang YK. Phase II study of capecitabine plus cisplatin as first-line chemotherapy in advanced biliary cancer. *Ann Oncol* 2003; 14: 1115–20.
- Kitagawa Y, Nagino M, Kamiya J, Uesaka K, Sano T, Yamamoto H, Hayakawa N, Nimura Y. Lymph node metastasis from hilar cholangiocarcinoma: audit of 110 patients who underwent regional and para-aortic node dissection. *Ann Surg* 2001; 233: 385–92.
- Klempnauer J, Ridder GJ, von Wasielewski R, Werner M, Weimann A, Pichlmayr R. Resectional surgery of hilar cholangiocarcinoma: a multivariate analysis of prognostic factors. *J Clin Oncol* 1997; 15: 947–54.
- Knox JJ, Hedley D, Oza A, Feld R, Siu LL, Chen E, Nematollahi M, Pond GR, Zhang J, Moore MJ. Combining gemcitabine and capecitabine in patients with advanced biliary cancer: a phase II trial. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2332–8.
- Kornek GV, Schuell B, Laengle F, Gruenberger T, Penz M, Karall K, Depisch D, Lang F, Scheithauer W. Mitomycin C in combination with capecitabine or biweekly high-dose gemcitabine in patients with advanced biliary tract cancer: a randomised phase II trial. *Ann Oncol* 2004; 15: 478–83.
- Madariaga JR, Iwatsuki S, Todo S, Lee RG, Irish W, Starzl TE. Liver resection for hilar and peripheral cholangiocarcinomas: a study of 62 cases. *Ann Surg* 1998; 227: 70–9.
- Makuuchi M, Thai BL, Takayasu K, Takayama T, Kosuge T, Gunvén P, Yamazaki S, Hasegawa H, Ozaki H. Preoperative portal embolization to increase safety of major hepatectomy for hilar bile duct carcinoma: a preliminary report. *Surgery* 1990; 107: 521–7.
- Mani S, Sciortino D, Samuels B, Arrietta R, Schilsky RL, Vokes EE, Benner S. Phase II trial of uracil/tegafur (UFT) plus leucovorin in patients with advanced biliary carcinoma. *Invest New Drugs* 1999; 17: 97–101.
- Manzione L, Romano R, Germano D. Chemotherapy with gemcitabine and oxaliplatin in patients with advanced biliary tract cancer: a single-institution experience. *Oncology* 2007; 73: 311–5.
- Meyer CG, Penn I, James L. Liver transplantation for cholangiocarcinoma: results in 207 patients. *Transplantation* 2000; 69: 1633–7.
- Miyazaki M, Ito H, Nakagawa K, Ambiru S, Shimizu H, Shimizu Y, Kato A, Nakamura S, Omoto H, Nakajima N, Kimura F, Suwa T. Aggressive surgical approaches to hilar cholangiocarcinoma: hepatic or local resection? *Surgery* 1998; 123: 131–6.
- Morizane C, Okada S, Okusaka T, Ueno H, Saisho T. Phase II study of cisplatin, epirubicin, and continuous-infusion 5-fluorouracil for advanced biliary tract cancer. *Oncology* 2003; 64: 475–6.
- Nagino M, Kamiya J, Nishio H, Ebata T, Arai T, Nimura Y. Two hundred forty consecutive portal vein embolizations before extended hepatectomy for biliary cancer: surgical outcome and long-term follow-up. *Ann Surg* 2006; 243: 364–72.
- Nagorney DM, Kendrick ML. Hepatic resection in the treatment of hilar cholangiocarcinoma. *Adv Surg* 2006; 40: 159–71.
- Nanashima A, Yamaguchi H, Shibasaki S, Ide N, Sawai T, Tsuji T, Hidaka S, Sumida Y, Nakagoe T, Nagayasu T. Adjuvant photodynamic therapy for bile duct carcinoma after surgery: a preliminary study. *J Gastroenterol* 2004; 39: 1095–101.
- Nehls O, Klump B, Arkenau HT, Hass HG, Greschinski A, Gregor M, Porschen R. Oxaliplatin, fluorouracil and leucovorin for advanced biliary system adenocarcinomas: a prospective phase II trial. *Br J Cancer* 2002; 87: 702–4.
- Nehls O, Oettle H, Hartmann JT, Hofheinz RD, Hass HG, Horgner MS, Koppenhöfer U, Hochhaus A, Stieler J, Trojan J, Gregor M, Klump B. Capecitabine plus oxaliplatin as first-line treatment in patients with advanced biliary system adenocarcinoma: a prospective multicentre phase II trial. *Br J Cancer* 2008; 98: 309–15.
- Neuhaus P, Jonas S, Bechstein WO, Lohmann R, Radke C, Kling N, Wex C, Lobeck H, Hintze R. Extended resections for hilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg* 1999; 230: 808–19.
- Nimura Y, Hayakawa N, Kamiya J, Kondo S, Shionoya S. Hepatic segmentectomy with caudate lobe resection for bile duct carcinoma of the hepatic hilum. *World J Surg* 1990; 14: 535–44.
- Nimura Y, Kamiya J, Kondo S, Nagino M, Uesaka K, Oda K, Sano T, Yamamoto H, Hayakawa N. Aggressive preoperative management and extended surgery for hilar cholangiocarcinoma: Nagoya experience. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2000; 7: 155–62.
- Nishio H, Nagino M, Nimura Y. Surgical management of hilar cholangiocarcinoma: the Nagoya experience. *HPB (Oxford)* 2005; 7: 259–62.
- Okusaka T, Ishii H, Funakoshi A, Yamao K, Okawa S, Saito S, Saito H, Tsuyuguchi T. Phase II study of single-agent gemcitabine in patients with advanced biliary tract cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2006; 57: 647–53.
- Ortner MA, Dorta G. Technology insight: photodynamic therapy for cholangiocarcinoma. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2006; 3: 459–67.
- Ortner ME, Caca K, Berr F, Liebert H, Mansmann U, Huster D, Voderholzer W, Schachschal G, Mössner J, Lochs H. Successful photodynamic therapy for nonresectable cholangiocarcinoma: a randomized prospective study. *Gastroenterology* 2003; 125: 1355–63.
- Park BK, Kim YJ, Park JY, Bang S, Park SW, Chung JB, Kim KS, Choi JS, Lee WJ, Song SY. Phase II study of gemcitabine and cisplatin in advanced biliary tract cancer. *J Gastroenterol Hepatol* 2006; 21: 999–1003.
- Park SH, Park YH, Lee JN, Bang SM, Cho EK, Shin DB, Lee JH. Phase II study of epirubicin, cisplatin, and capecitabine for advanced biliary tract adenocarcinoma. *Cancer* 2006; 106: 361–5.
- Patt YZ, Hassan MM, Lozano RD, Waugh KA, Hoque AM, Frome AI, Lahoti S, Ellis L, Vauthey JN, Curley SA, Schnirer IL, Rajman I. Phase II trial of cisplatin, interferon alpha-2b, doxorubicin, and 5-fluorouracil for biliary tract cancer. *Clin Cancer Res* 2001; 7: 3375–80.
- Penz M, Kornek GV, Raderer M, Ulrich-Pur H, Fiebigler W, Lenauer A, Depisch D, Krauss G, Schneeweiss B, Scheithauer W. Phase II trial of two-weekly gemcitabine in patients with advanced biliary tract cancer. *Ann Oncol* 2001; 12: 183–6.
- Pichlmayr R, Weimann A, Klempnauer J, Oldhafer KJ, Maschek H, Tusch G, Ringe B. Surgical treatment in proximal bile duct cancer. A single-center experience. *Ann Surg* 1996; 224: 628–38.
- Pitt HA, Nakeeb A, Abrams RA, Coleman J, Piantadosi S, Yeo CJ, Lillemore KD, Cameron JL. Perihilar cholangiocarcinoma. Post-operative radiotherapy does not improve survival. *Ann Surg* 1995; 221: 788–98.
- Puhalla H, Gruenberger T, Pokorny H, Soliman T, Wrba F, Sponer U, Winkler T, Ploner M, Raderer M, Steininger R, Mühlbacher F, Laengle F. Resection of hilar cholangiocarcinomas: pivotal prognostic factors and impact of tumor sclerosis. *World J Surg* 2003; 27: 680–4.
- Raderer M, Hejna MH, Valencak JB, Kornek GV, Weinländer GS, Bareck E, Lenauer J, Brodowicz T, Lang F, Scheithauer W. Two consecutive phase II studies of 5-fluorouracil/leucovorin/mitomycin C and of gemcitabine in patients with advanced biliary cancer. *Oncology* 1999; 56: 177–80.
- Rao S, Cunningham D, Hawkins RE, Hill ME, Smith D, Daniel F, Ross PJ, Oates J, Norman AR. Phase III study of 5FU, etoposide and leucovorin (FELV) compared to epirubicin, cisplatin and 5FU (ECF) in previously untreated patients with advanced biliary cancer. *Br J Cancer* 2005; 92: 1650–4.
- Rea DJ, Heimbach JK, Rosen CB, Haddock MG, Alberts SR, Kremers WK, Gores GJ, Nagorney DM. Liver transplantation with neoadjuvant chemoradiation is more effective than resection for hilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg* 2005; 242: 451–61.
- Scheithauer W. Review of gemcitabine in biliary tract carcinoma. *Semin Oncol* 2002; 29: 40–5.
- Schlitt HJ, Weimann A, Klempnauer J, Oldhafer KJ, Nashan B, Raab R, Pichlmayr R. Peripheral hepatojejunostomy as palliative treatment for irresectable malignant tumors of the liver hilum. *Ann Surg* 1999; 229: 181–6.
- Shepherd HA, Royle G, Ross AP, Diba A, Arthur M, Colin-Jones D. Endoscopic biliary endoprosthesis in the palliation of malignant obstruction of the distal common bile duct: a randomized trial. *Br J Surg* 1988; 75: 1166–8.
- Shim CS, Cheon YK, Cha SW, Bhandari S, Moon JH, Cho YD, Kim YS, Lee LS, Lee MS, Kim BS. Prospective study of the effectiveness of percutaneous transhepatic photodynamic therapy for advanced bile duct cancer and the role of intraductal ultrasonography in response assessment. *Endoscopy* 2005; 37: 425–33.
- Smith AC, Dowsett JF, Russell RC, Hatfield AR, Cotton PB. Randomised trial of endoscopic stenting versus surgical bypass in malignant low bile duct obstruction. *Lancet* 1994; 344: 1655–60.
- Sudan D, DeRoover A, Chinnakotla S, Fox I, Shaw B Jr, McCashland T, Sorrell M, Tempero M, Langnas A. Radiochemotherapy and transplantation allow long-term survival for nonresectable hilar cholangiocarcinoma. *Am J Transplant* 2002; 2: 774–9.
- Taieb J, Mitry E, Boige V, Artru P, Ezenfis J, Lecomte T, Clavero-Fabri MC, Vaillant JN, Rougier P, Ducreux M. Optimization of 5-fluorouracil (5-FU)/cisplatin combination chemotherapy with a new schedule of leucovorin, 5-FU and cisplatin (LV5FU2-P regimen) in patients with biliary tract carcinoma. *Ann Oncol* 2002; 13: 1192–6.
- Takada T, Kato H, Matsushiro T, Nimura Y, Nagakawa T, Nakayama T. Comparison of 5-fluorouracil, doxorubicin and mitomycin C with 5-fluorouracil alone in the treatment of pancreatic-biliary carcinomas. *Oncology* 1994; 51: 396–400.
- Takada T, Nimura Y, Katoh H, Nagakawa T, Nakayama T, Matsushiro T, Amano H, Wada K. Prospective randomized trial of 5-fluorouracil, doxorubicin, and mitomycin C for non-resectable pancreatic and biliary carcinoma: multicenter randomized trial. *Hepatogastroenterology* 1998; 45: 2020–6.
- Takada T, Amano H, Yasuda H, Nimura Y, Matsushiro T, Kato H, Nagakawa T, Nakayama T. Study Group of Surgical Adjuvant Therapy for Carcinomas of the Pancreas and Biliary Tract. Is postoperative adjuvant chemotherapy useful for gallbladder carcinoma? A phase III multicenter prospective randomized controlled trial in patients with resected pancreaticobiliary carcinoma. *Cancer* 2002; 95: 1685–95.
- Thongprasert S, Napapan S, Charoentum C, Moonprakan S. Phase II study of gemcitabine and cisplatin as first-line chemotherapy in inoperable biliary tract carcinoma. *Ann Oncol* 2005; 16: 279–81.
- Tojima Y, Nagino M, Ebata T, Uesaka K, Kamiya J, Nimura Y. Immunohistochemically demonstrated lymph node micrometastasis and prognosis in patients with otherwise node-negative hilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg* 2003; 237: 201–7.
- Tsao JI, Nimura Y, Kamiya J, Hayakawa N, Kondo S, Nagino M, Miyachi M, Kanai M, Uesaka K, Oda K, Rossi RL, Braasch JW, Dugan JM. Management of hilar cholangiocarcinoma: comparison of an American and a Japanese experience. *Ann Surg* 2000; 232: 166–74.
- Weimann A, Varnholt H, Schlitt HJ, Lang H, Flemming P, Hustedt C, Tusch G, Raab R. Retrospective analysis of prognostic factors after liver resection and transplantation for cholangiocellular carcinoma. *Br J Surg* 2000; 87: 1182–7.
- Wiedmann M, Caca K, Berr F, Schiefke I, Tannapfel A, Wittekind C, Mössner J, Hauss J, Witzigmann H. Neoadjuvant photodynamic therapy as a new approach to treating hilar cholangiocarcinoma: a phase II pilot study. *Cancer* 2003; 97: 2783–90.
- Witzigmann H, Berr F, Ringel U, Caca K, Uhlmann D, Schoppmeyer K, Tannapfel A,

Wittekind C, Mossner J, Hauss J, Wiedmann M. Surgical and palliative management and outcome in 184 patients with hilar cholangiocarcinoma: palliative photodynamic therapy plus stenting is comparable to r1/r2 resection. *Ann Surg* 2006; 244: 230–9.

Yubin L, Chihua F, Zhixiang J, Jinrui O, Zixian L, Jianghua Z, Ye L, Haosheng J, Chaomin L. Surgical management and prognostic factors of hilar cholangiocarcinoma: experience with 115 cases in China. *Ann Surg Oncol* 2008; 15: 2113–9.

Gallenblasenkarzinom

Filipits M, Puhalla H, Wrba F. Low p27Kip1 expression is an independent prognostic factor in gallbladder carcinoma. *Anticancer Res* 2003; 23: 675–9.

Ishii H, Furuse J, Yonemoto N, Nagase M, Yoshino M, Sato T. Chemotherapy in the treatment of advanced gallbladder cancer. *Oncology* 2004; 66: 138–42.

Petrowsky H, Wildbrett P, Husarik DB, Hany TF, Tam S, Jochum W, Clavien PA. Impact of integrated positron emission tomography and computed tomography on staging and management of gallbladder cancer and cholangiocarcinoma. *J Hepatol* 2006; 45: 43–50.

Puhalla H, Bareck E, Scheithauer W, Ploner M, Stiglbauer W, Depisch D. [Therapy of gallbladder carcinoma. Experience of a central hospital]. *Chirurg* 2002; 73: 50–6.

Puhalla H, Wild T, Bareck E, Pokorny H, Ploner M, Soliman T, Stremitzer S, Depisch D, Laengle F, Gruenberger T. Long-term follow-up of surgically treated gallbladder cancer patients. *Eur J Surg Oncol* 2002; 28: 857–63.

Dr. med. Dietmar Tamandl

Geboren 1976. 1995–2001 Medizinstudium an der Universität Wien. 2000 Famulatur am Queensland Center for Gynaecological Cancer, Brisbane, Australien. 2001 Turnusarzt im Heeresspital, Wien-Stammersdorf. Seit 2002 an der Klinischen Abteilung für Allgemeinchirurgie, Univ.-Klinik für Chirurgie, Medizinische Universität Wien, 2008 Facharzt für Chirurgie.

Schwerpunkte: Multimodale Therapiekonzepte bei Patienten mit kolorektalen Lebermetastasen, intrahepatales Cholangiokarzinom.



Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

☒ [Bilddatenbank](#)

☒ [Artikeldatenbank](#)

☒ [Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ [Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)