

Universitätsklinikum des Saarlandes

Klinik für Allgemeine Chirurgie, Viszeral-, Gefäß- und Kinderchirurgie

Direktor: Prof. Dr. med. Matthias Glanemann

Ergebnisse der chirurgischen Behandlung von Patienten mit zentralem Gallengangskarzinom (Klatskin-Tumor) im Zeitraum von 2002-2019 in der Klinik für Allgemeine Chirurgie, Viszeral-, Gefäß- und Kinderchirurgie am Universitätsklinikum des Saarlandes

Dissertation

zur Erlangung eines Doktors der Medizin an der Medizinischen Fakultät der Universität des Saarlandes

Vorgelegt von:

Cesar Augusto Castro Flores

Geb. 24.02.1988

„Ein Gewinner ist ein Träumer, der niemals aufgibt.“

-Nelson Mandela-

Inhaltsverzeichnis

| | |
|---|-----------|
| 1. Zusammenfassung | 1 |
| 2. Einleitung | 3 |
| 2.1. Definition zentrales Gallengangskarzinom (Klatskin-Tumor)..... | 3 |
| 2.2. Nomenklatur und Klassifikation | 5 |
| 2.2.1. Bismuth-Corlette-Klassifikation | 5 |
| 2.2.2. TNM -Stadium..... | 5 |
| 2.3. Epidemiologie | 7 |
| 2.4. Risikofaktoren | 8 |
| 2.5. Klinik und Diagnostik..... | 9 |
| 2.6. Therapie..... | 10 |
| 2.6.1. Chirurgische Therapie..... | 11 |
| 2.6.2. Adjuvante Therapie..... | 16 |
| 2.6.3. Palliative Therapie | 16 |
| 3. Fragestellung | 18 |
| 4. Patienten und Methodik | 19 |
| 4.1. Datensammlung und Erhebung | 19 |
| 4.2. Patientenverlauf (Follow up)..... | 19 |
| 4.3. Morbidität und Mortalität..... | 20 |
| 5. Statistische Analyse | 21 |
| 6. Ergebnisse | 22 |
| 6.1. Präoperative Variablen..... | 22 |
| 6.2. Intraoperative Variablen..... | 27 |
| 6.3. Histopathologische Variablen..... | 30 |
| 6.4. Postoperative Variablen..... | 32 |
| 6.5. Patientenüberleben | 38 |
| 6.5.1. Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier | 38 |
| 6.5.2. Multivariate Analyse..... | 44 |
| 7. Diskussion | 45 |
| 8. Literaturverzeichnis | 56 |
| 9. Tabellenverzeichnis | 67 |
| 10. Abbildungsverzeichnis | 68 |
| 11. Abkürzungen | 69 |

| | |
|-----------------------------|-----------|
| 12. Anhang | 72 |
| <i>12.1 Annex 1</i> | <i>72</i> |
| <i>12.2 Annex 2</i> | <i>77</i> |
| 13. Danksagung | 79 |
| 14. Lebenslauf | 80 |

1. Zusammenfassung

Titel: Ergebnisse der chirurgischen Behandlung von Patienten mit zentralem Gallengangskarzinom (Klatskin-Tumor) im Zeitraum von 2002-2019 in der Klinik für Allgemeine Chirurgie, Viszeral-, Gefäß- und Kinderchirurgie am Universitätsklinikum des Saarlandes

Hintergrund: Obwohl die vollständige Resektion des perihilären Cholangiokarzinoms (PCC) die einzige kurative Behandlung ist, variiert die Prognose in den verschiedenen Studien erheblich, und die Identifizierung von klinisch-pathologischen Faktoren, die das Überleben beeinflussen, wird durch die Rarität der Erkrankung erschwert. Ziel dieser Studie war es, klinisch-pathologische Faktoren zu identifizieren, die das Gesamtüberleben der Patienten sowie das Auftreten von Komplikationen beeinflussen können, da die chirurgische Resektion des PCC mit zahlreichen postoperativen Komplikationen verbunden ist.

Patienten und Methodik: Zwischen 2002 und 2019 wurden insgesamt 69 Patienten mit pCC, die sich einer chirurgischen Resektion mit kurativer Intention am Universitätsklinikum des Saarlandes unterzogen, retrospektiv untersucht. Das Gesamtüberleben und die postoperativen Komplikationen sowie der Einfluss von klinisch-pathologischen Variablen wurden mit der Kaplan-Meier-Methode und einem Cox-Proportional-Hazard-Modell analysiert.

Ergebnisse: Postoperative Komplikationen wurden bei 71,01 % der Patienten beobachtet, von denen 44,61 % schwere Komplikationen waren (Clavien-Dindo-Klassifikation, Grad > 2). Die 90-Tage-Mortalität betrug 23,18 % (n=16). Die Gesamtüberlebensrate (OS) 1, 3 und 5 Jahre nach der Operation betrug 62,4 %, 32,9 % und 14,6 %. Die multivariate Analyse zeigte, dass der R1-Status (p=0,015), regionale lymphknotenpositive Tumore (p=0,001), die Art des chirurgischen Eingriffs (p=0,003) und ein längerer Aufenthalt auf der Intensivstation (p=≤0,001) statistisch signifikant mit dem Überleben der Patienten assoziiert waren.

Fazit: Die kurative Operation von pCC ist mit hohen Risiken verbunden. Komplikationen sollten jedoch eine kurative Operation nicht ausschließen, auch wenn das langfristige Überleben möglicherweise begrenzt ist.

Summary

Titel: Outcomes of surgical treatment of patients with perihilar cholangiocarcinoma (Klatskin tumor) in the period 2002-2019 at the Department of General Surgery, Visceral, Vascular and Pediatric Surgery at Saarland University Hospital.

Background: Although complete resection of perihilar cholangiocarcinoma (PCC) is the only curative treatment, the prognosis varies widely across studies and identification of clinicopathologic factors influencing survival is hampered by the rarity of the disease. The aim of this study was to identify clinicopathological factors that may influence overall patient survival (OS) as well as the occurrence of complications, given the fact that surgical resection of pCC is associated with many postoperative adverse effects.

Patients and methods: Between 2002 and 2019 a total of 69 patients with pCC who underwent surgical resection with curative intent at Saarland University Hospital were retrospectively reviewed. Overall survival and postoperative complications as well as the impact of clinicopathologic variables was analyzed using the Kaplan-Meier method and a Cox proportional hazards model.

Results: Postoperative complications were observed in 71,01% patients of which 44,61% were severe complications (Clavien Dindo Classification, grade > 2). 90-day mortality was 23.18% (n=16). Overall survival (OS) rates at 1, 3 and 5 years after surgery were 62,4 %, 32,9 % und 14,6%. Multivariate analysis demonstrated that R1 status (p=0,015), regional lymph node positive tumors (p=0,001), the type of surgical procedure (p=0,003) and prolonged stay in the intensive care unit (p=≤0.001) were statistically significantly associated with patient survival.

Conclusions: Curative surgery for pCC carries high risks. However, complications should not preclude curative surgery even though long-term survival may be limited.

2. Einleitung

2.1. Definition zentrales Gallengangskarzinom (Klatskin-Tumor)

In der Leber können grundsätzlich zwei Arten von primären Leberkarzinomen entstehen, zum einen das von entarteten Hepatozyten ausgehende Leberzellkarzinom sowie andererseits das von entarteten Gallengangszellen ausgehende Gallengangskarzinom. Ersteres wird als hepatozelluläres Karzinom (hepatocellular carcinoma, HCC) bezeichnet, während letzteres auch als cholangiozelluläres Karzinom (cholangiocellular carcinoma, CC) oder Cholangiokarzinom (CC) bezeichnet wird.

Das Cholangiokarzinom (CC) wurde erstmals von Durand-Fabel beschrieben [1]. Es ist ein bösartiger Tumor, der auf gesamter Strecke des Gallengangssystems, sprich von vom Hering-Kanal bis zum Ductus choledochus, entstehen kann [2]. Je nach Lage des betroffenen Gallengangsbereichs werden die CC in intra-(iCC) und extrahepatisches (eCC) Cholangiokarzinom eingeteilt, wobei das eCC noch weiter in perihiläres (pCC) und distales (dCC) unterteilt wird [3] (Abbildung 1).

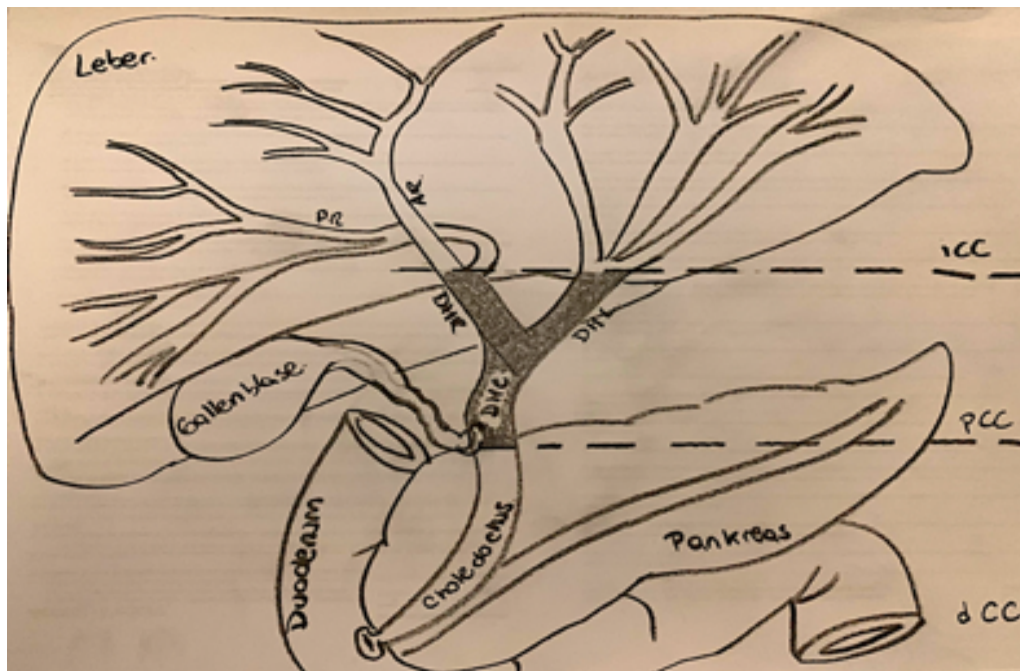


Abbildung 1: Manifestation des CC. DHC: Ductus hepaticus communis, DHR: Ductus hepaticus dexter, DHL: Ductus hepaticus sinister, AR: rechts-anteriorer Gang PR: rechts-posteriorer Gang

Das pCC ist lokalisiert im Bereich der zentralen Gallengangsgabel, sprich dem Zusammenlauf von Ductus hepaticus dextra et sinistra. Dabei ist die Ausdehnung definitionsgemäß nach distal und proximal begrenzt, nämlich der Einmündung des Ductus cysticus in den Ductus choledochus und den Gallengängen zweiter Ordnung (Abbildung 2). Das iCC befindet sich proximal der Gallengänge zweiter Ordnung und damit innerhalb des Leberparenchyms. Von einem dCC wird gesprochen, wenn der Tumor sich unterhalb der Einmündung des Ductus cysticus in den Ductus choledochus befindet [4].

Altemeier et al. hatten das pCC, sprich das Karzinom im Bereich der zentralen Gallengangsbifurkation erstmalig beschrieben [5]. Eingang in die Literatur hat es jedoch nach ihrer systematischen Beschreibung von Dr. G. Klatskin im Jahr 1965 als sogenannter Klatskin-Tumor gefunden [6]. Heutzutage werden beide Begriffe, pCC und Klatskin-Tumor, nahezu synonym für das CC im Bereich der zentralen Gallengangsgabel benutzt.

Eine exakte Zuordnung zu den genannten Lokalisationen gelingt in der klinischen Praxis jedoch nicht immer, da der Tumor aufgrund seiner Größe zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bereits überlappende Bereiche eingenommen haben kann. Eine häufige Konstellation ist in diesem Zusammenhang ein iCC, welches bereits die zentrale Gallengangsgabel erreicht hat und als pCC imponiert, oder auch umgekehrt. In diesen Fällen wird häufig der Begriff klatskinoid benutzt.

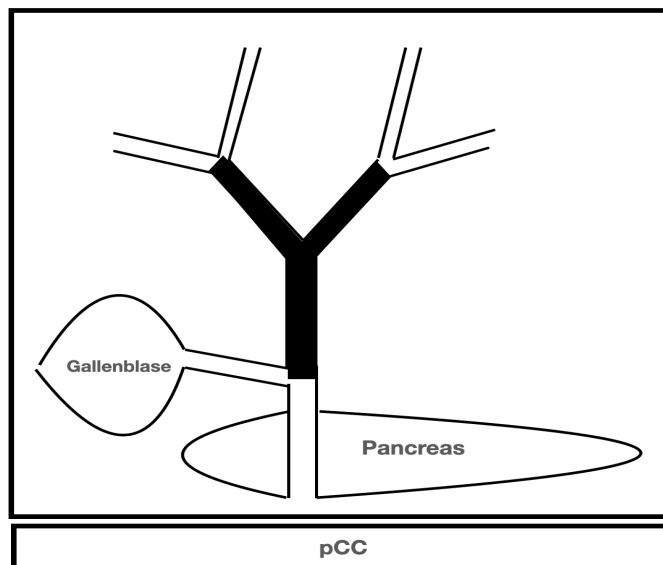


Abbildung 2: Anatomische Lokalisation des pCC

2.2. Nomenklatur und Klassifikation

2.2.1. Bismuth-Corlette-Klassifikation

Die Bismuth-Corlette-Klassifikation beschreibt die Ausdehnung des Tumors innerhalb des Gallengangs bzw. der Gallengangsgabel, die sehr variabel ausgeprägt sein kann [7, 8]. Sie wurde quasi als Leitfaden für therapeutische Aspekte des pCC entwickelt (Abbildung 3). Da diese Klassifikation jedoch nicht die Resektabilität des Tumors, den Lymphknotenbefall oder die Existenz von Metastasen berücksichtigt, hat sie keinen prognostischen Wert. Auch beschreibt sie nicht die Ausdehnung des Tumors per continuitatem in umliegendes Gewebe bzw. Organstrukturen.

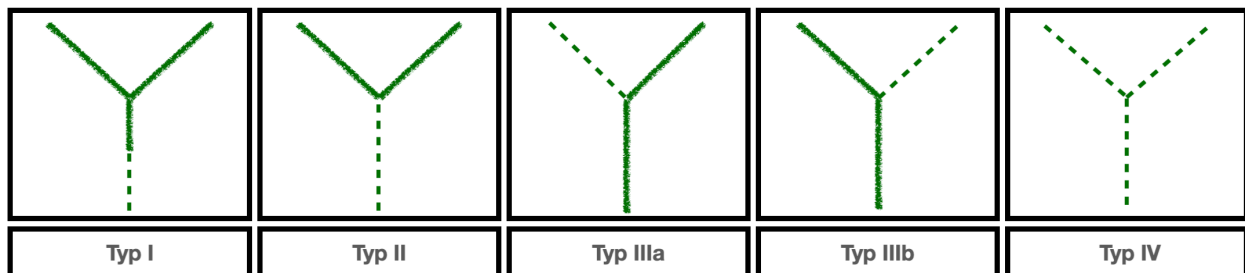


Abbildung 3: Modifizierte Bismuth-Corlette Klassifikation

2.2.2. TNM -Stadium

Das American Joint Committee on Cancer (AJCC) / Union for International Cancer Control (UICC) kann mit Hilfe der TNM-Klassifikation die Prognose des pCC abschätzen. Sie geht sehr ausführlich auf die Tumorausdehnung sowohl lokal als auch in umliegendes Gewebe bzw. Organstrukturen ein.

Im Gegensatz zur sechsten Edition [9], in der pCC und dCC als eine Entität gruppiert waren, wurden in der siebten Auflage [10] pCC und dCC separiert dargestellt. In der achten Auflage wurde sie erneut umstrukturiert, wobei die Anzahl der betroffenen regionalen Knoten im Leberhilus und die Kategorie T4 nicht mehr die Bismuth-Corlette Typ IV umfassen [11]. Die Zusammenfassung der sechsten, siebten und achten Edition der TNM-Klassifikation wird in den Tabellen 1 und 2 präsentiert.

| TNM-Klassifikation | | | |
|--------------------|--|--|---|
| | 6th Edition | 7th Edition | 8th Edition |
| T0 | Kein Nachweis eines Primärtumors | | |
| Tis | Carcinoma in situ | | |
| T1 | Tumor, der auf den Gallengang begrenzt ist | | |
| T2 | Der Tumor dringt über die Wand des Gallengangs hinaus | | |
| T2a | | Der Tumor dringt über die Wand des Gallengangs hinaus in das umgebende Fettgewebe ein | |
| T2b | | Tumor dringt in angrenzendes Leberparenchym ein | |
| T3 | Der Tumor befällt die Leber, die Gallenblase, die Bauchspeicheldrüse und/oder einseitige Äste der Pfortader oder der Leberarterie | Tumor dringt in einseitige Äste der Pfortader oder Leberarterie ein | |
| T4 | Der Tumor dringt in eine der folgenden Strukturen ein: Hauptpfortader oder ihre Äste auf beiden Seiten, gemeinsame Leberarterie oder andere angrenzende Strukturen, z. B. Dickdarm, Magen, Zwölffingerdarm und Bauchwand | Der Tumor befällt beidseitig die Hauptpfortader oder ihre Äste oder die gemeinsame Leberarterie oder beidseitig die Gallengänge zweiter Ordnung oder einseitig die Gallengänge zweiter Ordnung mit kontralateralem Pfortader- oder Leberarterienbefall | Der Tumor befällt die Hauptpfortader oder ihre Äste auf beiden Seiten oder die gemeinsame Leberarterie oder einseitige biliäre Radikale zweiter Ordnung mit kontralateraler Beteiligung der Pfortader oder der Leberarterie |
| NX | Regionale Lymphknoten können nicht beurteilt werden | | |
| N0 | Keine regionalen Lymphknotenmetastasen | | |
| N1 | Regionale Lymphknotenmetastasen von: | | |
| | Ductus cysticus, der pericholedochale, der hiläre, der peripankreatische (nur Kopf), der periduodenale, der periportale, der zöliakale und der obere Mesenterialknoten | Ductus cysticus, des Ductus hepaticus communis, der Arteria hepatici und der Pfortader | Metastasen 1-3 oder mehr regionale Lk von hilär, Ductus cysticus, Ductus hepaticus communis, Arteria hepatici, posterior pancreatoduodenal und Pfortader |
| N2 | | Nodi lymphatici periaortal, pericaval, A. Mesenterica superior, oder coeliaci | Metastasen ≥4 regionalen Lk |
| MX | Fernmetastasen können nicht beurteilt werden | | |
| M0 | Keine Fernmetastasen | | |

| | |
|----|--------------------|
| M1 | Fernmetastasierung |
|----|--------------------|

Tabelle 1: TNM-Klassifikationen der American Joint Committee on Cancer (AJCC) der sechsten, siebten und achten Edition

| Stadieneinteilung der sechsten, siebten und achten Edition von "American Joint Committee on Cancer (AJCC)" | | | |
|--|---------------|-------------|----------|
| | 6 th | 7 th | 8 th |
| Stage0 | Tis - N0 - M0 | | |
| Stage IA | T1-N0-M0 | T1-N0-M0 | |
| Stage IB | T2-N0-M0 | | |
| Stage IIA | T3-N0-M0 | T2a,b-N0-M0 | |
| Stage IIB | T1/3-N1-M0 | | |
| Stage IIIA | T4-N*-M0 | T3-N0-M0 | |
| Stage IIIB | | T1/3-N1-M0 | T4-N0-M0 |
| Stage IIIC | | | T*-N1-M0 |
| Stage IVA | T*-N*-M1 | T4-N*-M0 | T*-N2-M0 |
| Stage IVB | | T*-N*-M1 | |

Tabelle 2: Stadieneinteilung der sechsten, siebten und achten Edition von "American Joint Committee on Cancer (AJCC)" T*= Alle T-Stadien N*= Alle N-Stadien

2.3. Epidemiologie

CC repräsentieren weniger als 2 % aller gastrointestinalen Tumoren und sind mit 10-15 % die zweithäufigste primäre Neoplasie der Leber [12]. Hauptsächlich werden die CC im siebten Lebensjahrzehnt diagnostiziert, wobei Männer leicht überwiegen (Verhältnis Männer: Frauen von 1,2-1,5:1,0) [13], im Gegensatz zum Gallenblasenkarzinom, bei dem Frauen häufiger betroffen sind [14].

Unter der Prämisse, dass die verschiedenen Arten von CC durch unterschiedliche Risikofaktoren und folglich unterschiedliche Prävalenzen beeinflusst werden, kann ein altersstandardisierter Anstieg der Inzidenz von iCC und ein Rückgang der Inzidenz von eCC beobachtet werden, ohne dabei zwischen pCC und dCC zu diskriminieren [15]. Die pCC sind seltene Tumore mit einer jährlichen Inzidenz von 1-2 pro 100.000 [16, 17], andererseits beträgt die Inzidenz in Gebieten wie Nordthailand, wo *Opisthorchis viverrini* endemisch ist, bis zu 113 pro 100.000 [18]. In einer Studie in den USA wurde herausgefunden, dass iCC mit Infiltration der Hepatikusgabel bei Hispanics häufiger vorkommen als

bei Afroamerikanern und Asiaten [12]. In Deutschland erkranken jährlich ca. 5.000 Menschen an einem CC, was etwa 3 % aller Krebstodesfälle entspricht [18].

In die Leber infiltrierende pCC werden häufig irrtümlicherweise als iCC verschlüsselt, was dazu beiträgt, dass die Inzidenz von eCC unterschätzt wird [19–22]. In einer 2018 veröffentlichten Studie wird das oben beschriebene Problem in Deutschland beschrieben [23]. Die Inzidenz von iCC nimmt in Deutschland zu, während sie für eCC stabil ist. Die Fehleinordnung von pCC als iCC ist vorhanden, aber deutlich im Sinken begriffen. Während des beobachteten Zeitraums sank der Anteil der pCC, die fälschlich als iCC klassifiziert wurden, von 35 % (2003-2005) auf 12 % (2012-2014). Dabei sank der Anteil der als pCC kodierten iCC von 12 % (2003-2005) auf 3 % (2012-2014). Nach der Re-Klassifizierung und ohne überlappende und nicht spezifizierte CC beliefen sich echte pCC auf 13 % aller CC (iCC: 46 %, dCC: 41 %).

2.4. Risikofaktoren

Die Majorität der CC (70 %) entsteht sporadisch und ohne erkennbare Ursache. Es wurden jedoch mehrere Risikofaktoren identifiziert, die nicht zuletzt von der geografischen Region abhängen und die bei verschiedenen Formen des CC unterschiedlich sind, wie z.B. der Parasitenbefall mit *Opisthorchis viverrini* und *Clonorchis sinensis* durch den Konsum von rohem Fisch als wesentlichster Risikofaktor für die Entstehung eines CC in Asien [24].

Bei 30-50 % der Patienten mit primär sklerosierender Cholangitis wird ein CC im ersten Jahr nach der Diagnose detektiert. In 80 % der Fälle befindet es sich im Leberhilus im Sinne eines pCC [25]. Die jährliche Inzidenz eines CC bei Patienten mit PSC beträgt 0,5-1,5 %, wobei die höchste Inzidenz im ersten Jahr nach der Diagnose auftritt [26].

Gallengangszysten stellen einen weiteren etablierten Risikofaktor für ein CC dar, mit einer Inzidenz im Lebensverlauf zwischen 6 % und 30 % bei diesen Patienten [27]. Das metabolische Syndrom [28], HIV-Infektion [29], HCV-Infektion und Hepatolithiasis [30] sind weitere Risikofaktoren für die Entstehung eines CC, insbesondere eines iCC.

Pathologisch wird postuliert, dass eine Dysplasie-Karzinom-Sequenz des Gallengangsepithels der Ausgangspunkt für die Entstehung eines CC ist. Chronische Entzündungen mit Epithelschäden und Zellproliferation können zu einer malignen Umwandlung der Gallengangszellen führen. Ein

eindeutiger Zusammenhang für einen einzelnen Faktor ist jedoch noch nicht so weit nachgewiesen, dass therapeutische Konsequenzen oder gar Vorsorgemaßnahmen in Deutschland geregelt sind [31].

2.5. Klinik und Diagnostik

Die klinische Ausprägung des pCC ist unspezifisch und steht in der Regel in direktem Zusammenhang mit dem mechanischen Abflusshindernis im Gallengangssystem. Die klinischen und laborchemischen Befunde im Rahmen einer Cholestase und die Gallengangstrikturen sind nicht spezifisch für die Unterscheidung zwischen gut- und bösartiger Ursache [32, 33]. Ein schmerzloser Ikterus manifestiert sich in 90% der Fälle [32]. Als Begleitsymptome des Ikterus werden Gewichtsverlust, Anorexie, Nausea, Erbrechen, Pruritus, Acholie oder dunkel gefärbter Urin sowie Schmerzen im rechten oberen Quadranten beschrieben [33, 34]. Bei 10 % der Patienten manifestiert sich ein pCC als bakterielle Cholangitis [35]. In einem Fallbericht wurde ein pCC im Rahmen eines paraneoplastischen Syndroms isoliert als Erythema gyratum repens dargestellt [36].

Bei dieser Tumorentität fungieren Tumormarker nicht als diagnostische, sondern als Verlaufsparemeter. CA 19-9 ist vor allem bei indeterminierten Gallengangläsionen mit PSC nützlich. Es kann bei Vorliegen einer Cholangitis oder bei Cholestase bzw. bei Patienten, bei denen zuvor ein Gallengangs-Stent eingesetzt wurde, erhöht sein [32]. Es wird postuliert, dass ein CA 19-9-Wert von > 100 U/mL eine Sensitivität von 75 % und eine Spezifität von 80 % für die Diagnose eines CC bei Patienten mit PSC aufweist [18]. Eine gleichzeitige CEA-Erhöhung unterstützt die Diagnose des CC [37]. CA 19-9 und CEA haben keine diagnostische Bedeutung, können aber mit dem Tumorstadium und der Resektabilität assoziiert sein [38]. Das AFP kann nützlich sein bei der Unterscheidung von iCC und HCC.

Die Abklärung eines Ikterus beginnt mit einer abdominalen Sonographie, mit der die Höhe der Obstruktion festgestellt werden kann, die aber bei der Diagnose eines pCC nicht präzise genug ist. Nachfolgende MRT- und CT-Untersuchungen werden als gleichwertig angesehen, was die Präzision der Diagnose und der Stadieneinteilung betrifft [39]. Deshalb wird in vielen Fällen eine kombinierte CT-Untersuchung von Abdomen und Thorax durchgeführt, um einerseits ein CC zu detektieren und zugleich ein Tumor-Staging einzuleiten.

Eine Meta-Analyse ergab zeigte, dass die CT-Untersuchung eine Sensitivität von 84 % und eine Spezifität von 93 % für eine Leberarterieninvasion sowie eine Sensitivität von 89 % und eine Spezifität von 92 % für eine Pfortaderinvasion nachweist, darüber hinaus hat die CT-Untersuchung

eine Sensitivität von etwa 60 % und Spezifität von etwa 90% beim Nachweis von metastasierten Lymphknoten und Fernmetastasen [40]. Eine Schwäche dieser Untersuchung ist die Schwierigkeit, die Ausdehnung des Tumors innerhalb des Gallengangssystems zu definieren [41, 42].

Die MRCP hat eine 76-prozentige Präzision und eine 92-prozentige Sensibilität bei der Detektion des Ausmaßes der tumorösen Veränderung innerhalb des Gallengangs beim pCC, Hiermit kann jedoch nicht die Resektabilität beurteilt werden [43]. Die Positronen-Emissions-Tomographie (PET-Scan) hat eine geringe Sensibilität für den Nachweis des Primärtumors [44, 45]. Die PET-Scan kann aber zur Identifizierung von nodulären Metastasen, distalen Metastasen und unklaren Läsionen verwendet werden [46–48].

Die ERCP ermöglicht nicht nur die Diagnose eines pCC, sondern auch eine Therapie der Cholestase im Sinne einer Entlastung des Gallengangssystems durch Einlage eines Stents. Auch wenn eine Biopsie oder Zytologie einen Tumor nachweisen kann, so schließt ein negatives Ergebnis das Vorhandensein eines Malignoms nicht aus [49], und es ist oftmals notwendig, diese Untersuchung zu wiederholen [50]. Dies liegt daran, dass sowohl die Bürstenzytologie als auch die Biopsie mittels EUS-FNA eine Sensitivität von lediglich 40 % bzw. 83 % aufweisen [51–53].

2.6. Therapie

Die Chirurgie ist gegenwärtig die Hauptsäule in der Behandlung des pCC, da vergleichbare Überlebensraten mit Chemotherapie und/oder Radiochemotherapie nicht erzielt werden. Das pCC ist eine aggressive Tumorerkrankung und nur weniger als 30 % der Patienten können nach Diagnosestellung tatsächlich einer kurativen Resektion zugeführt werden [54, 55]. Dabei sinkt der Prozentsatz der Patienten für eine kurative Resektion mit der Zunahme der Diagnoseverfahren [56]. Darüber hinaus zeigten etwa 15 % der Patienten, die sich einer onkologischen Resektion bei Verdacht auf pCC unterzogen, in der endgültigen Pathologie eine benigne Erkrankung. Dies untermauert die Schwierigkeit der Diagnostik hinsichtlich einer exakten Vorhersage von Gut- bzw. Bösartigkeit [57, 58].

Es wird diskutiert, ob der Gallengang präoperativ drainiert werden sollte, um die Regenerationskapazität der Leber nach stattgehabter Operation zu verbessern. Viele Zentren empfehlen zum Zeitpunkt der Operation einen Serumbilirubinspiegel von weniger als 2-3 mg/d [56, 59]. Eine präoperative Drainage, wenn das verbleibende postoperative Restvolumen der Leber (FLR)

$\geq 30\%$ ist, hat keinen Vorteil, wohl aber wenn der FLR $< 30\%$ ist oder eine Cholangitis vorliegt [60, 61].

Leberresektionen mit einem FLR $< 40\%$ sind bei pCC häufiger als bei anderen Leberläsionen [62]. Im Falle einer erweiterten rechten Hemihepatektomie liegt die FLR nicht über 40% , sodass dynamische Leberfunktionstechniken wie LiMAX-, ICG-Clearance oder ^{99m}Tc -Mebrofenin verwendet werden sollten [63]. Bei Patienten mit pCC sollte der FLR bei gesunder Leber über $25\text{--}30\%$ liegen. Bei Patienten mit bestehender Leberschädigung wie Zirrhose oder Postcholestase wird ein FLR von über 40% angestrebt [64]. Eine unvollständige Drainage vor der Hemihepatektomie erhöht bei einem FLR von weniger als 50% die Mortalität und die Morbidität [65]. Eine adäquate FLR kann durch Pfortaderligatur oder Pfortaderembolisation [62, 66, 67] oder „Associating Liver Partition with Portal vein ligation for Staged hepatectomy (ALLPS)“ erreicht werden, wobei letztere mit einer Mortalitätsrate von $20\text{--}48\%$ einhergeht [68, 69]. Die Evaluation des FLR kann präoperativ durch Volumetrie mittels CT oder MRT erfolgen. Das FLR-Volumen gibt keinen Aufschluss über die regenerative Kapazität der Leber, so dass die "kinetische Wachstumsrate (KGR)“, definiert als das Wachstum des FLR geteilt durch die Wochen seit der PVE, oft in $\%/Woche$ angegeben wird. Ist die KGR größer als $2,66\%/Woche$, so ist die Operation mit einem postoperativen Leberversagen und einer Mortalität in 0% der Fälle assoziiert [70, 71].

2.6.1. Chirurgische Therapie

Die chirurgische Therapie des pCC erfolgt unter onkologischen Gesichtspunkten und beinhaltet eine vollständige Tumorentfernung im Sinne einer R-0 Resektion inklusive einer lokalen Lymphadenektomie. Aufgrund der vorliegenden Tumorlokalisation sind hierzu verschiedene Operationsverfahren möglich, die jedoch auch unterschiedlich risikobehaftet für die Patienten sind. Daher muss neben der grundsätzlichen Resektabilität des Tumorbefundes auch immer die onkologische Sinnhaftigkeit und das operative Risiko für Morbidität und Mortalität berücksichtigt werden.

Jarnagin et al. vom Memorial Sloan-Kettering bewertet die Möglichkeit der operativ-technischen Resektabilität unter Berücksichtigung der Tumorausdehnung innerhalb des Gallengangs, der Gefäßbeteiligung und der lobären Atrophie, verliert dabei aber an prognostischem Wert, da ein möglicher Lymphknoten- und Metastasenbefall nicht miterfasst werden [72–74]. Die „International Cholangiocarcinoma Group for the Staging of PHC“ [75] legte 2011 einen chirurgischen Leitfaden

vor, der die Größe des Tumors, die Gallenwege, die Venen, die Arterien, die Lymphknoten und den möglichen Metastasenbefall berücksichtigt, mit der Einschränkung, dass er die Patienten nicht nach diesen Variablen in Stadien einteilt und daher keinen prognostischen Wert hat.

Zahlreiche Studien haben gezeigt, wie wichtig der Lymphknotenstatus ist und wie er das Überleben beeinflusst [76–81]. Die Inzidenz von Lymphknotenmetastasen liegt bei über 30 % der Patienten [82–84], die wegen pCC in kurativer Intention operiert wurden [85]. Nach den Leitlinien des National Comprehensive Cancer Network (NCCN) [86] stellen Lymphknoten jenseits der Porta hepatis (Lymphknoten am Hilus, am Ductus cysticus, am Ductus hepaticus communis), an der Arteria hepatica communis, hinter dem Pankreaskopf und an der Pfortader eine Kontraindikation für eine radikale Resektion dar. Andererseits orientiert sich die 2016 veröffentlichte ESMO-Leitlinie [87] für Gallengangstumoren an der 7. Auflage des TNM, um regionale Knoten zu definieren. Schließlich empfiehlt „The Japan Society of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery (JSHBPS)“ die Mitentfernung von Lk der Gruppen 8 (Nodi Lymphatici Arteria hepatica communis), 12 (Nodi Lymphatici Ligamentum hepatoduodenale) und 13a (Nodi Lymphatici Cranialer hinterer Seite des Pankreaskopfes, aber cranial der Duodenalpapille) [88], was von den beiden vorherigen Leitfäden wesentlich abweicht.

Mit einem aggressiveren chirurgischen Konzept ist die Zahl der ursprünglich als inoperabel angesehenen Tumore, die nunmehr reseziert werden konnten, deutlich gestiegen [89]. Die Kriterien für die Resektion sind nicht überall gleich, z. B. stellen in westlichen Zentren pCC im Stadium Bismuth-Corlette IV zumeist keine Indikation für eine Operation mit kurativer Absicht dar, während in asiatischen Ländern Patienten mit pCC im Stadium Bismuth-Corlette IV mit kurativer Absicht operiert werden. Der folgende Algorithmus zeigt gängige Kriterien für eine Resektion bei pCC [16] (Abbildung 4).

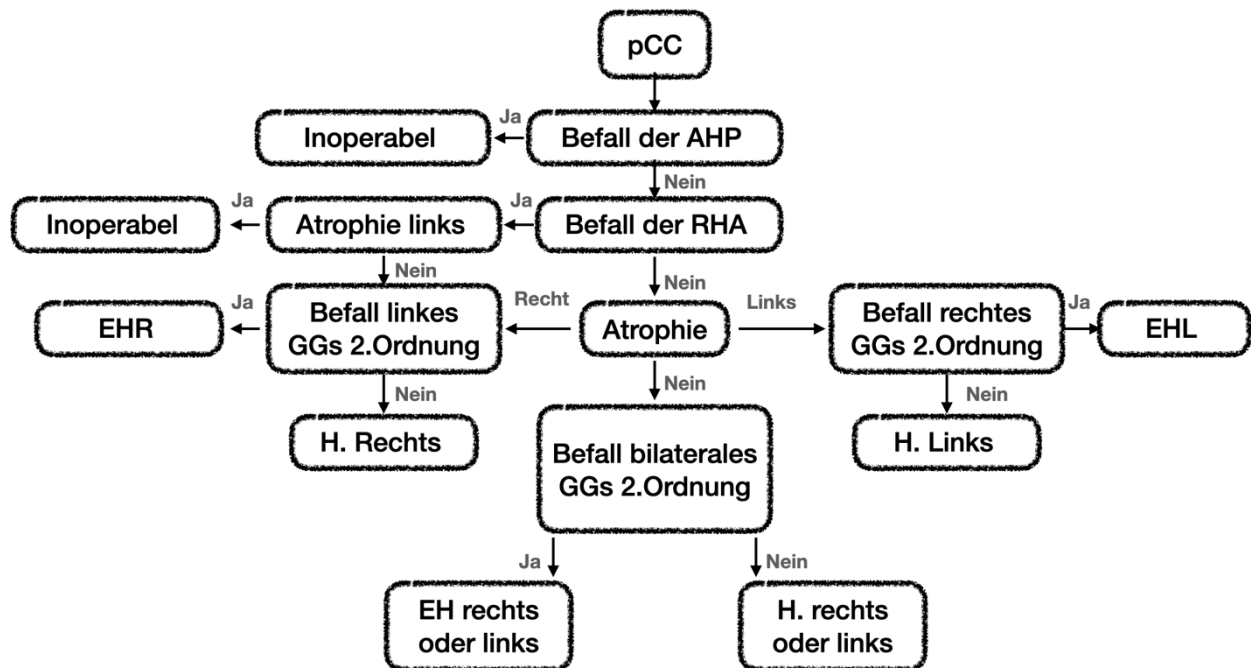


Abbildung 4: Resekabilitätsalgorithmus. AHP: Arteria hepatica propria; RHA: Arteria hepatica dextra; GG: Gallengang; H.: Anatomische Hemihepatektomie; EHR: Erweitere Hemihepatektomie rechts; EHL: Erweitere Hemihepatektomie links (adaptiert).

Studien wiesen nach, dass eine Pfortaderinfiltration in 21 % bis ca. 90 % histologisch bestätigt wurde [90]. Im Laufe der Jahre sind die chirurgischen Eingriffe aggressiver geworden, und die Resektion der zentralen Pfortader sowie der Leberarterie sind keine Kontraindikationen mehr für eine Operation in kurativer Intention [91–102]. Wenn die Bildgebung die Resektabilität nicht abklären kann, kann eine explorative Laparoskopie durchgeführt werden, um eine unnötige Laparotomie zu vermeiden [103, 104], insbesondere im Stadium T2 und T3 des pCC [105]. Letztlich kann die Resektabilität nur intraoperativ festgelegt werden.

Die chirurgische Therapie von pCC, die als Bismuth-Corlette I und II klassifiziert werden, ist kontrovers, da das Operationsverfahren bei dieser Art sehr heterogen sein kann. Es kann sich dabei zum Beispiel um eine isolierte extrahepatische Gallengangsresektion oder eine Duodenopankreatektomie handeln. Die isolierte extrahepatische Gallengangsresektion als onkologisches Verfahren ist jedoch umstritten, da eine diagnostische Unsicherheit besteht und oftmals Bismuth-Corlette I/II letztlich Bismuth-Corlette III/IV waren und somit einer ungenügenden onkologischen Resektion zugeführt wurden [106, 107]. Um eine R0-Situation zu erzielen, ist bei dieser Art zumeist auch eine gleichzeitige Leberresektion erforderlich, wobei die anatomische Hemihepatektomie rechts bzw. links oftmals zum Einsatz kommt [108].

Eine Beteiligung des Segments I im Sinne einer Tumordinfiltration des Lobus caudatus (Segment I der Leber nach Couinaud) wurde bei 32,4 % histologisch festgestellt, außer Nimura et al. mit 98% [108]. In zahlreichen Studien wurden Patienten mit und ohne Mitresektion des Lobes caudatus verglichen. Es zeigte sich ein signifikanter positiver Einfluss der Resektion des Lobus caudatus auf den R0-Status (91,4 - 71,2 % vs. 84,2-35 %), die Rezidivhäufigkeit (51,3- 37,1% versus 67,1- 42,1%) und die mediane Überlebenszeit (64-30 Monate versus 34,6-17 Monate) verglichen [109].

Mit der Einführung der Leberresektion in die chirurgische Behandlung von pCC stiegen die 5-Jahres-Überlebensraten auf ca. 20-40 %, was wesentlich höher ist als bei der Resektion der extrahepatischen Gallengänge, die keine signifikante Langzeitüberlebensrate erbrachte[110]. Die mediane Gesamtüberlebenszeit von Patienten, die sich einer Operation unterziehen, beträgt 35 bis 42 Monate bei R0-Resektionen und 21 Monate bei R1-Resektionen [111, 112]. Neuhaus et al. führten die „Non-Touch-Technik“ ein, die eine rechts erweiterte Hemihepatektomie (EHR) mit zentraler Pfortaderresektion, Resektion der rechten Leberarterie und Lymphadenektomie umfasst (Abbildung 5). Es wurde gezeigt, dass diese Technik von großem Nutzen ist [113–115] und dass die Überlebensrate bei Patienten, die in kurativer Intention operiert wurden, um 15 % anstieg [116]. Daraus ergibt sich eine 5-Jahres-Überlebensrate von 58 % in der Gruppe der " Non-Touch-Technik" im Vergleich zu einer 5-Jahres-Überlebensrate von 29 % nach konventioneller Hemihepatektomie. Ein Kritikpunkt an der Studie von Neuhaus et al. war, dass die Überlebensrate unter Ausschluss der im Krankenhaus verstorbenen Patienten und des R1/R2-Status berechnet wurde [117].

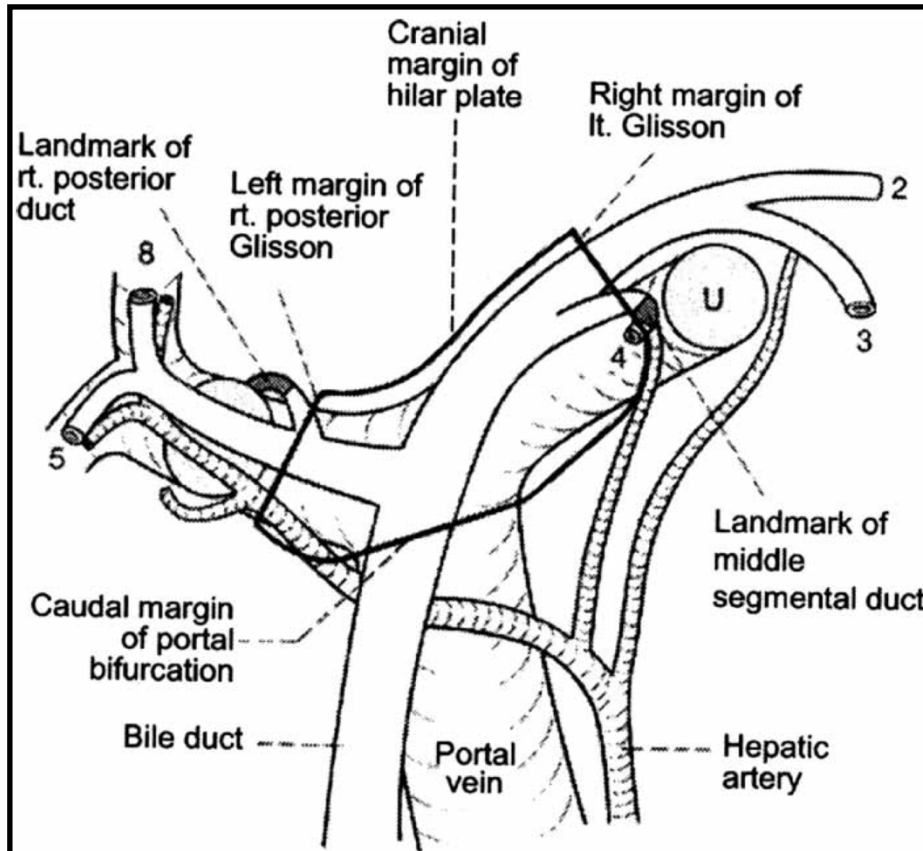


Abbildung 5: Anatomie des Gallenganges und der benachbarten Strukturen [114].

Bei Anwendung der Technik nach Neuhaus gibt es jedoch viele Patienten, bei denen der verbleibende Leberanteil nicht ausreicht und die somit keiner EHR zugeführt werden können. Aus diesem Grund hat eine deutsche Gruppe 2018 eine Modifikation der Neuhaus-Technik veröffentlicht, bei der ein großer Teil des Lebersegments 4 erhalten bleibt. Hier sind jedoch noch weitere Studien erforderlich, um die Wertigkeit dieser Technik beurteilen zu können [110].

Die Chirurgie bei Bismuth-Corlette-III/IV ist deutlich komplexer. Zum einen zieht die Arteria hepatica dextra in aller Regel unter dem Gallengang in das Leberparenchym, so dass bereits sehr früh eine Infiltration seitens des Tumors besteht. Die Arteria hepatica sinistra hingegen verläuft eher distant vom Hauptgallengang und kann in vielen Situationen gut vom Tumorgeschehen separiert werden. Auch verzweigen sich die rechtsseitigen Gallengänge zweiter Ordnung bereits viel früher als linksseitig, so dass eine Tumordinfiltration wesentlich früher bestehen kann. Diese Aspekte lassen eine R0-Resektion unwahrscheinlicher werden, so dass grundsätzlich eher eine Leberrechtsresektion anzustreben wäre. In diesem Zusammenhang berichteten verschiedene Studien, dass in mehr als 60 % eine R0-Resektion erzielt werden kann, wobei die EHRs (v.a. bei Bismuth-Corlette IV) effektiver

waren [118, 119]. Es ist jedoch erwähnenswert, dass bei EHL der verbleibende Leberanteil größer ist und eine geringere Morbidität aufweist als bei EHR [120]. In seltenen Fällen, in denen aus operativ-technischen Gründen ein nicht resezierbares pCC vorliegt, kann eine Lebertransplantation in Betracht gezogen werden. Hierbei sind jedoch strenge Auswahlkriterien zu beachten [121].

In einer Metaanalyse von Franken et al. wird die Inzidenz schwerer Morbidität, bezeichnet als Clavien-Dindo-Grad 3, mit etwa 40 % und einer 90-Tage-Mortalität von 9-12 % angegeben [122]. Das Konzept der "Textbook outcomes (TO)" in der pCC-Chirurgie, definiert durch 4 Faktoren, 90-Tage-Sterblichkeit, Clavien-Dindo > Grad II, keine Wiederaufnahme innerhalb von 90 Tagen nach der Entlassung und kein verlängerter Krankenhausaufenthalt, war nur in 24 % der Fälle gegeben [123].

2.6.2. Adjuvante Therapie

Eine der Hauptgründe für die Einleitung einer adjuvanten Therapie ist die hohe Rezidivrate von ca. 75 % nach stattgehabter Operation [124]. Die NCCN- [86], ESMO- [87], deutschen Leitlinien [121] und ASCO-Leitlinie [118] stimmen darin überein, dass eine Capecitabin-Therapie nach einer kurativen Operation eingeleitet werden kann, aber es gibt auch Uneinigkeiten. Die NCCN-Leitlinien schlägt auch eine alleinige Nachsorge von Patienten mit R0-Status und ohne Lymphknotenbefall vor, und Patienten mit R1 oder Lymphknotenbefall können mit Therapien wie einer Fluoropyrimidin- oder Gemcitabin-basierten Chemotherapie, einer Fluoropyrimidin-basierten CRT oder einem kombinierten Ansatz begonnen werden. Die ESMO-Leitlinie schlägt z. B. eine Therapie nach einer Tumorkonferenz vor, die variiert werden kann und von der zu diesem Zeitpunkt verfügbaren Evidenz abhängt. Bei Patienten mit lokal fortgeschrittener und inoperabler Tumorerkrankung ohne Fernmetastasen sollte die Überweisung an ein Transplantationsprogramm in Betracht gezogen werden. Hier soll die Kombination von Gemcitabin und Cisplatin in der Erstlinie als systemische Therapie angeboten werden, sowie bei Patienten mit Fernmetastasen. Eine Neoadjuvante Chemotherapie sollte außerhalb klinischer Studien bei primär resektablen Tumoren oder bei lokal fortgeschrittener und inoperabler Tumorerkrankung nicht durchgeführt werden.

2.6.3. Palliative Therapie

In einer palliativen Situation beträgt die Überlebenszeit beim pCC nicht mehr als 12 Monate [91]. Patienten beklagen oftmals Juckreiz, Appetitlosigkeit und allgemeine Schwäche, die durch den

Ikterus verursacht sind, sowie eine schlechte Lebensqualität [125]. Bei der palliativen Therapie wird eine Drainage der Gallenwege durch das perkutane oder endoskopische Einsetzen von Metall- oder Kunststoffstents in das Gallengangssystem angestrebt, um den Folgen des Ikterus entgegenzuwirken [126].

Es gibt ergänzende Therapien wie z. B. photodynamische Therapie [127], Radiofrequenzablation [128] und intraluminale Brachytherapie [129], die als Bestandteil der Palliativtherapie eingesetzt werden können. Patienten mit fortgeschrittenem CC umfassen jedoch eine heterogene Gruppe, die sowohl lokal fortgeschrittene als auch in andere Organe metastasierte Tumorstadien beinhalten kann. Die Überlebensrate in der Palliativsituation ist bei Patienten mit Chemotherapie höher als ohne, insbesondere wenn die Chemotherapie auf einem Gemcitabin-basierten Regime basiert [130–132].

3. Fragestellung

Die verfügbaren Studien zur chirurgischen Therapie des pCC und dem Überleben von operierten Patienten zeigen sehr unterschiedliche Ergebnisse. Die zugrundeliegende Arbeit zielt darauf ab, die Ergebnisse der Behandlung von Patienten mit pCC zwischen 2002 und 2019 in der Klinik für Allgemeine Chirurgie, Viszeral-, Gefäß- und Kinderchirurgie des Universitätsklinikums des Saarlandes darzulegen. Ferner sollen Risikofaktoren in diesem Patientenkollektiv identifiziert werden, die den Behandlungserfolg beeinflussen können.

Es ergaben sich folgende zentrale Fragen:

Wie erfolgreich war die chirurgische Therapie des pCC gemessen am Überleben der Patienten?

Gibt es Faktoren, die einen positiven oder negativen Einfluss auf den Behandlungserfolg (Patientenüberleben) hatten?

4. Patienten und Methodik

Es erfolgte eine retrospektive, monozentrische Analyse der klinischen Behandlungsverläufe von Patienten mit einem histologisch gesicherten pCC, die im Zeitraum von 2002-2019 in der Klinik für Allgemeine Chirurgie, Viszeral-, Gefäß- und Kinderchirurgie am Universitätsklinikum des Saarlandes in kurativer Intention operiert wurden. Die Datenerhebung erfolgte nach vorheriger Einholung eines positiven Votums seitens der Ethikkommission der Ärztekammer des Saarlandes (No. 260/21).

4.1. Datensammlung und Erhebung

Die Patientenidentifikation und Datenerhebung erfolgte über das SAP-System der Klinik, wobei nach den unmittelbar aufgeführten ICD-10-GM-Codes und Unter-codes im Patientenkollektiv der Klinik gesucht wurde:

C22: Bösartige Neubildung der Leber und der intrahepatischen Gallengänge

C24: Bösartige Neubildung sonstiger und nicht näher bezeichneter Teile der Gallenwege

Nach Überprüfung o.g. Kriterien durch Einsichtnahme in die digitalisierte Patientenakte konnten insgesamt 69 Patienten mit einem pCC identifiziert werden. Um die klinischen Daten dieser Patienten systematisch zu erfassen, wurde vorab ein Datenerfassungsbogen (Anex 1) für die zu untersuchenden Parameter erstellt. Dabei wurden die Variablen in präoperative, intraoperative, histopathologische und postoperative Bereiche eingeordnet. Es wurden sämtliche Patientenspezifische Befunde wie Arztbriefe, Tumorkonferenzprotokolle, Befunde apparativer Diagnostik, OP-Berichte und pathologische Befunde im klinikinternen Dokumentationssystem SAP eingesehen, um einen möglichst vollständigen Datensatz zum jeweiligen Patienten zu erhalten.

4.2 Patientenverlauf (Follow up)

Zur Vervollständigung der Patientendaten wurde ein Anschreiben mit einem Fragebogen (Anex 2) an die betreffenden Hausärzte oder die weiterbehandelnden Kliniken gesendet. Der Fragebogen enthielt Fragen zum aktuellen Krankheitsverlauf, Auftreten eines Rezidivs oder Metastasen und der Durchführung einer onkologischen Therapie. Außerdem konnte eine Epikrise verfasst werden. Darüber hinaus wurden Informationen zu den Patienten über das saarländische Tumorzentrum

eingeholt. Patienten selbst, Familienmitglieder oder Angehörige der Patienten wurden nicht befragt, damit die Privatsphäre der Betroffenen geschützt wurde. Von insgesamt 22 angeschriebenen niedergelassenen Ärzten hatten 11 (50%) die schriftliche Anfrage beantwortet.

4.3. Morbidität und Mortalität

Postoperative Komplikationen wurden gemäß der Clavien-Dindo-Klassifikation erhoben [133] (Tabelle 3). Dabei waren Mehrfachnennungen pro Patientenfall möglich.

| Klassifikation nach Clavien-Dindo | |
|-----------------------------------|---|
| I | Jede Abweichung vom normalen postoperativen Verlauf ohne Notwendigkeit einer pharmakologischen, operativen, endoskopischen oder radiologischen Intervention. Erlaubtes therapeutisches Regime: Medikamente wie Antiemetika, Antipyretika, Diuretika, Elektrolyte und Physiotherapie |
| II | Bedarf an medikamentöser Behandlung mit nicht unter Grad I angeführten Medikamenten inkl. parenterale Ernährung und Bluttransfusion |
| III | Komplikationen mit chirurgischem, endoskopischem oder radiologischem Interventionsbedarf |
| IIIa | Ohne Vollnarkose |
| IIIb | Mit Vollnarkose |
| IV | Lebensbedrohliche Komplikationen (einschließlich ZNS-Komplikationen wie Hirnblutung, ischämischer Insult, Subarachnoidalblutung jedoch exklusive TIA), die eine intensivmedizinische Behandlung verlangen |
| IVa | Dysfunktion eines Organs (inkl. Dialyse) |
| IVb | Dysfunktion mehrerer Organe |
| V | Tod des Patienten |

Tabelle 3: Klassifikation nach Clavien-Dindo

5. Statistische Analyse

Die Datenauswertung erfolgte mit der Software IBM SPSS (v28.0.1.0; IBM Corporation, New York, N.Y., USA). Die Hypothesen wurden mittels entsprechender statistischer Tests überprüft. Kategorische Variablen wurden mittels absoluter und relativer Häufigkeit dargestellt. Der Chi-Quadrat-Test wurde für den Vergleich qualitativer Variablen verwendet, wobei der exakte Test von Fischer von großer Relevanz war. Die Darstellung der erhobenen metrischen Parameter erfolgte als Mittelwert \pm Standardabweichung oder als Median plus Minimum und Maximum. Unter Anwendung eines t-Testes und einfaktorieller Anova-Varianzanalyse bei mehreren Gruppen für verbundene Stichproben wurden die normalverteilte Variablen verglichen. Für Gruppenvergleiche mit abhängigen Stichproben wurde der Mann-Whitney-U-Test und Kruskal-Wallis-Test und mehreren Gruppen verwendet. Die Korrelationen werden mit Hilfe des Spearman-Tests festgelegt.

Zur Identifizierung potenzieller Prognosefaktoren wurde die Überlebenszeit mit der Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier mit 95%-Konfidenzintervall im Rahmen der univariaten Analyse dargestellt, wobei die Prüfung auf statistische Signifikanz mittels Log-Rank-Test berechnet und ein p-Wert kleiner als 0,05 als signifikant angenommen wurde. Variablen mit einem p-Wert kleiner als 0,05 in der multivariaten Analyse wurden anschließend mittels Cox-Regression untersucht. Aufgrund der zensierten Daten wurde die mittlere Überlebenszeit in dieser Studie nicht dargestellt.

Die nachfolgenden Variablen definierten die Parameter für die Überlebensanalyse:

- Eintritt in die Studie: es ist der Zeitpunkt, an dem der Patient operiert wurde
- Datum letzter Beobachtung: es ist der letzte Zeitpunkt, an dem der Zustand des Patienten bzw. der Patientin (lebend oder verstorben) ermittelt werden konnte
- Überlebenszeit: in dieser Studie wird das Gesamtüberleben untersucht, bei dem die Zeit nach einer Operation in kurativer Intention bis zum Tod oder der letzten Untersuchung beim behandelnden Arzt betrachtet wird. Die zensierten Daten wurden in dieser Studie auch eingeschlossen.

Die statistische Auswertung und Interpretation der Ergebnisse wurden mit Hilfe von Kollegen des Instituts für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Medizinische Informatik des Universitätsklinikums des Saarlandes durchgeführt.

6. Ergebnisse

Es wurden insgesamt 69 Patienten mit einem pCC identifiziert, die zwischen 2002-2019 in der Klinik für Allgemeine Chirurgie, Viszeral-, Gefäß- und Kinderchirurgie am Universitätsklinikum des Saarlandes eine Operation in kurativer Intention erhalten hatten.

6.1. Präoperative Variablen

Die folgenden Parameter wurden für den präoperativen Bereich ausgewertet: Alters- und Geschlechtsverteilung, ASA-Klassifikation, BMI, Vor-/Begleiterkrankungen, Voroperationen, präoperative Cholangitis, präoperative Drainage des Gallengangs, präoperativer Leberstatus (Hypertrophie-Induktion) sowie Tumormarker wie CEA, CA 19-9 und AFP (Tabelle 4).

| Parameter präoperativ | |
|---|-----------------------|
| Alter (in Jahren \pm SD) | 66,67 \pm 9,05 |
| m / w (n=; ratio) | 45 / 24 (1,8:1) |
| ASA – Klassifikation (n=, %) | |
| I | 1/ 69 (1,4) |
| II | 42/ 69 (61) |
| III | 25/ 69 (36,2) |
| IV | 1/ 69 (1,4) |
| V | 0 |
| VI | 0 |
| BMI (in kg/m ²) | 26,61 \pm 4,62 |
| Vor-/Begleiterkrankung (n=, %) | 54 / 69 (78,3) |
| Vor-Operation (n=, %) | 35 / 69 (50,7) |
| Cholangitis präoperativ ja (n=, %) | 16 / 69 (23,2) |
| Gallengangsentlastung präoperativ (n=, %) | 50 / 69 (72,5) |
| Hypertrophie-Induktion (n=, %) | 8 / 69 (11,6) |
| Tumormarker | |
| CEA (in ug/L) | 4,54 \pm 14,67 |
| CA 19-9 (in U/mL) | 3301,10 \pm 9816,64 |
| AFP (in ng/ml) | 3,4 \pm 1,93 |

Tabelle 4: Präoperative Parameter im Patientenkollektiv

Die Altersangaben beziehen sich auf den Zeitpunkt des Operationstages. Am Operationstag lag das Durchschnittsalter bei 66,67 \pm 9,05 Jahren. In der Gruppe der männlichen Patienten lag das durchschnittliche Alter mit 67,71 \pm 8,53 Jahren zum Zeitpunkt der Operation höher als bei den Frauen, deren Alter im Mittel 64,71 \pm 9,83 Jahre betrug (t-Test, p = 0,191). Die Verteilung nach Geschlecht betrug 65,2 % (45/69) Männer und 34,8 % (24/69) Frauen, das Geschlechterverhältnis

war 1,8 zu 1 (männlich zu weiblich). Bei beiden Geschlechtern bestand ein Gipfel des Auftretens der Erkrankung im sechsten Dezennium (Tabelle 5).

| Lebensdekade | Geschlecht | | | |
|--------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| | Männer | | Frauen | |
| | Anzahl (n=) | Prozent (%) | Anzahl (n=) | Prozent (%) |
| 30-39 | 0 | 0 | 1 | 4,17 |
| 40-49 | 2 | 4,44 | 0 | 0 |
| 50-59 | 4 | 8,89 | 6 | 25 |
| 60-69 | 19 | 42,22 | 9 | 37,5 |
| 70-79 | 17 | 37,78 | 8 | 33,33 |
| 80-89 | 3 | 6,67 | 0 | 0 |
| Gesamt | 45 | 100 | 24 | 100 |

Tabelle 5: Häufigkeitsverteilung in den Lebensdekaden bei Männern und Frauen

Insgesamt 61 % (42/69) der Patienten wurden der ASA-Klasse II zugeordnet, gefolgt von 36,2 % (25/69) in Klasse III, 1,4 % (1/69) in Klasse I, und 1,4 % (1/69) in Klasse IV. Kein Patient wurde als ASA V oder VI eingestuft. Der Mittelwert des BMI aller Patienten betrug $26,61 \pm 4,62 \text{ kg/m}^2$. Ein prädominanter Anteil 40,6 % (n=28/69) zeigten einen übergewichtigen Habitus ($>25 \text{ kg/m}^2$).

Zum Zeitpunkt der Operation lagen bei 78,3 % (n=54/69) der Patienten eine oder mehrere Begleit-/Vorerkrankungen vor, wohingegen lediglich bei 21,7 % (n=15/69) der Patienten keine Begleit-/Vorerkrankung bekannt war. Am häufigsten wurden kardiale Erkrankungen angegeben, gefolgt von endokrinologischen und gastrointestinalen bzw. hepatologischen Erkrankungen (Abbildung 6). Hinsichtlich kardiovaskulärer Begleit-/Vorerkrankungen wurden arterielle Hypertonie, Herzinsuffizienz, Kardiomyopathie, Koronare Herzkrankheit und Myokardinfarkt zusammengefasst. Diabetes mellitus, Hypo- bzw. Hyperthyreose wurden unter endokrinologischen Begleit-/Vorerkrankungen geführt, neuropsychiatrische umfassten Epilepsie, Schlaganfall und neuropsychiatrische Erkrankungen. TVT und LAE wurden als thromboembolischer Ereignisse erfasst. Die akute und chronische Niereninsuffizienz wurden von urologischen Erkrankungen wie Prostatakarzinom oder benigne Prostatahyperplasie getrennt. Pulmonale Begleit-/Vorerkrankungen beinhalteten COPD und Asthma bronchiale, als rheumatologische fanden sich Arthritis oder Arteriitis.

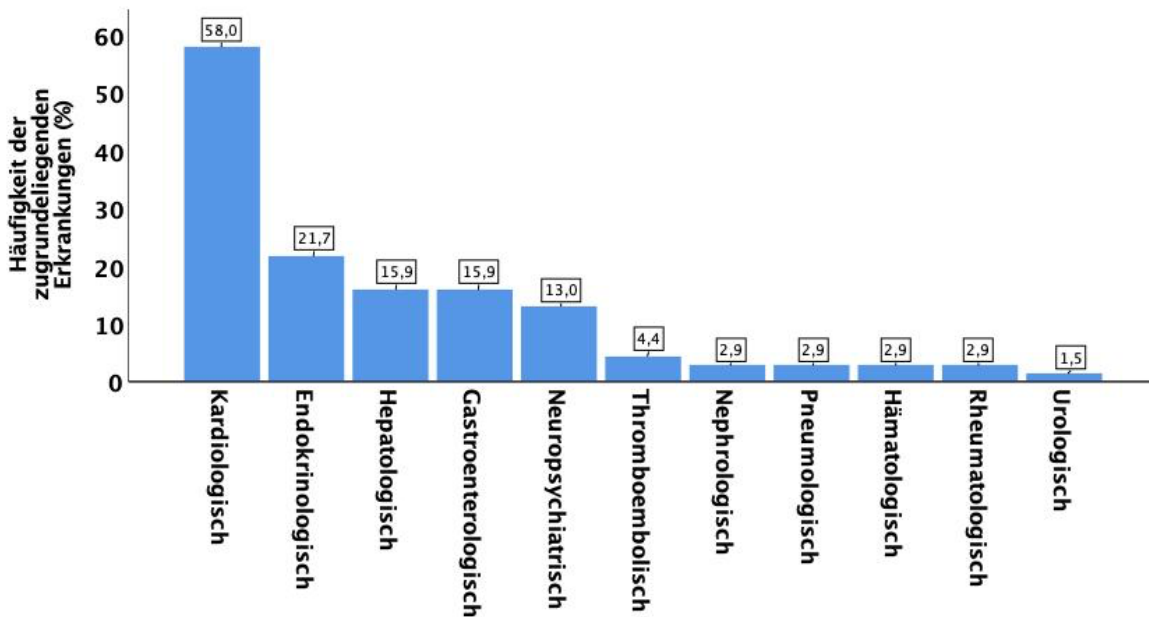


Abbildung 6: Häufigkeit von Begleit-/Vorerkrankungen im Gesamtkollektiv

Die mediane Überlebenszeit von 34,5 Monaten ist etwas mehr als doppelt so hoch wie die mediane Überlebenszeit von 16 Monaten bei Patienten, die mindestens eine Vorerkrankung hatten. Dies war jedoch beim Log-Rank-Test nicht signifikant unterschiedlich ($p=0,827$). Die Einteilung der Patienten in Gruppen entsprechend der Anzahl der Begleit-/Vorerkrankungen ergab folgende Verteilung: Patienten ohne Begleiterkrankungen ($n=15/69$), Patienten mit 1 Begleiterkrankung ($n=20/69$), Patienten mit 2 Begleiterkrankungen ($n=23/69$), Patienten mit 3 Begleiterkrankungen ($n=7/69$) und Patienten mit 4 Begleiterkrankungen ($n=4/69$), ergab sich eine nicht signifikant schwache negative Korrelation zwischen der Anzahl von Begleiterkrankungen und des Gesamtüberleben (Spearman-Test, $p=0,620$; $r=-0,061$).

Etwa die Hälfte aller Patienten ($n=35/69$, 50,7%) hatte vor der pCC-Operation bereits aus einem anderen Grund eine Operation erhalten. Diese erfolgte in der Mehrzahl wegen einer Cholezystitis bzw. Cholezystolithiasis oder Appendizitis (Tabelle 6).

| Organ | Anzahl (n=) | Prozent (%) |
|-----------------|-------------|-------------|
| Gallenblase | 15 | 42,86 |
| Appendix | 11 | 31,43 |
| Uterus / Adnexe | 3 | 8,57 |
| Bauchwand | 3 | 8,57 |
| Darm | 1 | 2,86 |
| Niere | 1 | 2,86 |
| Prostata | 1 | 2,86 |
| Gesamt | 35 | 100 |

Tabelle 6: Häufigkeitsverteilung von Voroperationen im Patientenkollektiv

Eine präoperative Cholangitis bestand bei 23,2 % (n=16/69) der Patienten. Hierzu gehörten auch vier Patienten, die eine iatrogene Gallengangsperforation während der ERCP erlitten hatten (n=3/69). Um dem Galleabfluss zur präoperativen Gallengangsdekompression zu gewährleisten, hatten 67,2 % (n=48/69) der Patienten eine Stentimplantation und 1,8 % (n=2/69) eine PTCD erhalten, wohingegen bei 27,5 % (n=19/69) keine präoperative Sicherung des Gallenabflusses erfolgt war.

Da in der präoperativen Planung ein zu kleiner FLR bestand, erhielten insgesamt 11,6 % der Patienten (n=8/69) präoperativ eine Hypertrophie-Induktion des potenziell verbleibenden linken Leberlappens radiologisch-interventionell mittels Pfortaderembolisation (n=5/69; 7,25 %) oder chirurgisch mittels Pfortaderligatur (n=2/69; 2,9 %) bzw. In Situ Splitting (n=1/69; 1,4 %).

Die Tabelle 7 zeigt die Verteilung der Tumormarker im Patientenkollektiv. Da präoperativ keine routinemäßige Erhebung dieser Werte erfolgte, ist die Anzahl von fehlenden Werten mitunter sehr hoch, so dass die Beurteilung dieser Variablen kritisch zu sehen ist. Fehlende Werte bestanden bei 40,58 % (n=28/69), 27,54 % (n=19/69) und 82,61 % (n=57/69) für CEA, CA 19-9 bzw. AFP.

| Tumormarker | CEA (ug/L) | CA 19-9 (U/mL) | AFP (ng/ml) |
|------------------|--------------|--------------------|----------------|
| Anzahl (n=) | 41 | 50 | 12 |
| Mittelwert ± SD | 4,54 ± 14,67 | 3301,10 ± 9816,64 | 3,4 ± 1,93 |
| Median (Min;Max) | 3,4 (1;11) | 165,30 (8,7;29352) | 3,15 (1,4;7,6) |

Tabelle 7: Verteilung der Tumormarker im Patientenkollektiv

einer großen Anzahl fehlender Werte korrelierten das CA 19-9 ($p=0,045$, $r=-0,285$) und das CEA ($p=0,033$; $r=-0,333$) signifikant negativ mit dem Überleben der Patienten im Spearman-Test (Abbildung 7 und 8). Diese Analyse wurde aus o.g. Gründen nicht für AFP durchgeführt.

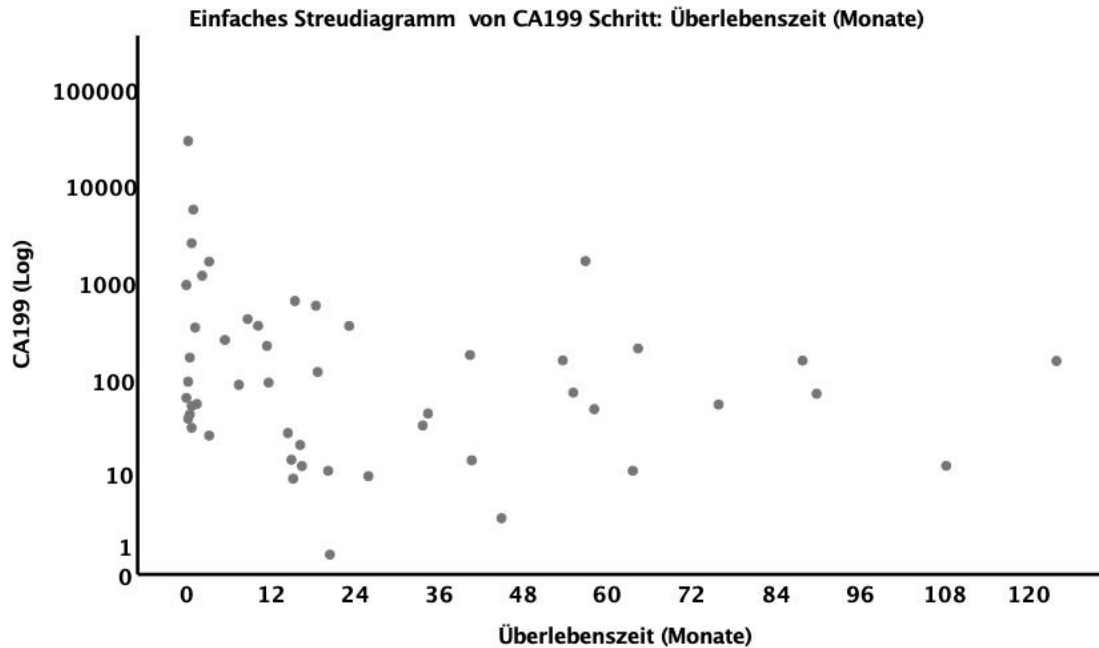


Abbildung 7: Korrelation von CA19-9 in Funktion der Überlebenszeit

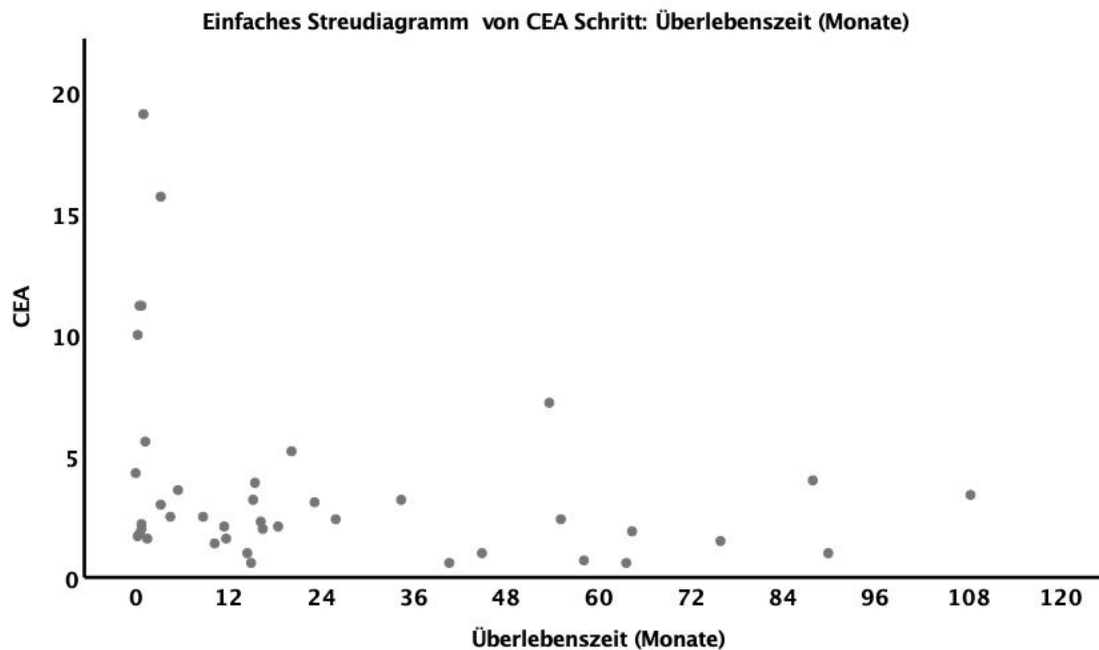


Abbildung 8: Korrelation von CEA in Funktion der Überlebenszeit

6.2. Intraoperative Variablen

Die folgenden Parameter wurden in diesem Abschnitt ermittelt: Operationsart, OP-Dauer, intraoperativer Blutverlust, Transfusionshäufigkeit (EK), Resektion der Pfortader, Mitentfernung des Lobus caudatus (Tabelle 8).

| Parameter intraoperativ | |
|---|-------------------|
| Operationsart (n=, %) | |
| -Resektion extrahepatisches Gallengangssystem | 6 / 69 (8,7) |
| -Anatomische Hemihepatektomie rechts | 12 / 69 (17,4) |
| -Erweiterte Hemihepatektomie rechts | 25 / 69 (36,2) |
| -Anatomische Hemihepatektomie links | 14 / 69 (20,2) |
| -Erweiterte Hemihepatektomie links | 6 / 69 (8,7) |
| -Duodenopankreatektomie (DP) | 6 / 69 (8,7) |
| OP-Dauer (in min) | 261,78 ± 59 |
| Blutverlust intraoperativ (in ml) | 831,74 ± 1004,832 |
| Transfusionshäufigkeit (n=, %) | |
| -intraoperativ | 3 / 69 (4,34) |
| -innerhalb der ersten 24 h | 7 / 69 (10,14) |
| -gesamt | 10 / 69 (14,48) |
| Resektion Vena portae (n=, %) | 10 / 69 (14,5) |
| Resektion Lobus caudatus (n=, %) | |
| -gesamt | 46 / 69 (66,7) |
| -im Rahmen von Leberresektionen | 46 / 57 (80,7) |

Tabelle 8: Intraoperative Parameter im Patientenkollektiv

Die Operationszeit betrug im Durchschnitt $261,78 \pm 59$ min. Da mehrere verschiedene Operationstechniken in kurativer Intention erfolgt waren, wurde diese Variable in Bezug auf das Ausmaß der erfolgten Operation weiter untersucht. Dabei wurde angenommen, dass erweiterte Hemihepatektomien umfangreicher und zeitaufwändiger sind als anatomische Resektionen, egal ob rechts- oder linksseitig. Auch wurde ein zeitlicher Unterschied zwischen Duodenopankreatektomie und onkologischer extrahepatischer Gallengangsresektion postuliert. Bei näherer Betrachtung ergab sich die längste OP-Dauer bei erweiterten Hemihepatektomien ($275,77 \pm 61$ min), die kürzeste bei anatomischen Hemihepatektomien ($244,15 \pm 54$ min), während die OP-Dauer bei onkologischer extrahepatischer Gallengangsresektion und Duodenopankreatektomie nahezu identisch war ($264,5 \pm 77$ versus $263,17 \pm 41$ min). Diese Beobachtung bestand auch bei Betrachtung der Median-Werte (Tabelle 9). Ein statistisch signifikanter Unterschied bestand nicht (Einfaktorielle Anova-Varianzanalyse, $p=0,262$).

| Operationsart | | | | |
|----------------------|--------------------------------|---------------------------------|---------------------------|---------------|
| OP-Dauer (in min) | Erweiterte Hemihepatektomie | Anatomische Hemihepatektomie | Resektion extrahep. GG | DP |
| Mittelwert ± SD | 275,77 ± 61 | 244,15 ± 54 | 264,5 ± 77 | 263,17 ± 41 |
| Median | 281 (167,427) | 234 (161,361) | 259,5 (151,377) | 263 (218,329) |
| Gesamt | 31 | 26 | 6 | 6 |

Tabelle 9: OP-Dauer in Abhängigkeit des OP-Verfahrens

Der intraoperative Blutverlust wurde ebenfalls in Bezug auf Art der Operation ausgewertet (Tabelle 10). Da sich die Daten nicht normalverteilt zeigten, wurden die Werte mittels Kruskal-Wallis-Test verglichen, der einen statistischen signifikanten Unterschied ($p=0,027$) zwischen erweiterter Hemihepatektomie und extrahepatischer Gallengangsresektion ($p=0,012$), nicht jedoch im Vergleich zwischen den anderen Gruppen zeigte.

| Operationsart | | | | |
|------------------------------------|--------------------------------|---------------------------------|---------------------------|-----------|
| Intraop. Blutverlust (in ml) | Erweiterte Hemihepatektomie | Anatomische Hemihepatektomie | Resektion extrahep. GG | DP |
| Mittelwert ± SD | 1127 ± 1353 | 696 ± 537 | 341 ± 146 | 475 ± 323 |
| Median | 800 | 450 | 325 | 325 |
| Maximum | 7500 | 1800 | 500 | 1000 |
| Minimum | 150 | 100 | 150 | 200 |
| Gesamt | 31 | 26 | 6 | 6 |

Tabelle 10: Intraoperativer Blutverlust in Abhängigkeit des OP-Verfahrens

Eine präoperative Transfusion, 72 Stunden vor der Operation, erfolgte bei keinem Patienten. Intraoperativ wurden EK in drei von 69 Fällen (4,34 %) transfundiert. Postoperativ, hier als Zeitraum innerhalb den ersten 24 Stunden definiert, wurden EK in sieben Fällen transfundiert ($n=7/69$; 10,14 %), so dass insgesamt 10 von 69 (14,48 %) Patienten intra- bzw. innerhalb der ersten 24 Stunden postoperativ eine Transfusion mittels EK erhalten hatten.

In 10 von 69 Fällen (14,5 %) war intraoperativ eine Resektion mit Rekonstruktion der Vena portae erfolgt. Die Resektion des Lobus caudatus wurde bei insgesamt 46 von 69 (66,67 %) der Patienten durchgeführt und erfolgte ausschließlich im Rahmen von Leberresektionen ($n=46/57$, 80,7 %). Hierbei erfolgte dies bei erweiterter Hemihepatektomie doppelt so häufig verglichen mit anatomischer Hemihepatektomie ($n=31/46$, 67,4 % versus $n=15/46$, 32,6%).

Eine der aufgestellten Hypothesen ist, ob es einen Zusammenhang zwischen der Entfernung des Lobes caudatus und dem R0-Status gibt. Einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen simultaner Resektion des Lobus caudatus und R0-Status ergab der Chi-Quadrat Test mit einem p-Wert von $p=0,352$ nicht.

6.3. Histopathologische Variablen

In diesem Abschnitt wurden folgende Parameter zusammengestellt und analysiert: Bismuth-Corlette-Klassifikation, Tumor- und Lymphknotenstatus gemäß der TNM-Klassifikation, Differenzierungsgrad des Tumors (Grading) und der R-Status im Operationspräparat (Tabelle 11).

| Parameter histopathologisch | |
|-----------------------------|----------------|
| Bismuth-Corlette (n=, %) | |
| Typ I | 0 |
| Typ II | 12 / 69 (17,4) |
| Typ IIIa | 17 / 69 (24,6) |
| Typ IIIb | 19 / 69 (27,5) |
| Typ IV | 10 / 69 (14,5) |
| unklar | 5 / 69 (7,2) |
| T-Stadium (n=, %) | |
| pT1 | 9 / 69 (13) |
| pT2 | 38 / 69 (55,1) |
| pT3 | 20 / 69 (29) |
| pT4 | 2 / 69 (2,9) |
| N- Stadium (n=, %) | |
| N1 | 26 / 69 (37,7) |
| N2 | 3 / 69 (3) |
| N+ | 29 / 69 (42) |
| Grading (n=, %) | |
| G1 | 1 / 69 (1,4) |
| G2 | 50 / 69 (72,5) |
| G3 | 18 / 69 (26,1) |
| R-Status (n=, %) | |
| R 0 | 34 / 69 (49,3) |
| R 1 | 29 / 69 (42) |
| R x | 6 / 69 (8,7) |

Tabelle 11: Histopathologische Parameter im Patientenkollektiv

Die Mehrzahl der Patienten (n=36 / 69, 52,2 %) mit einem pCC hatte zum Zeitpunkt der Operation einen Klatskintumor Bismuth-Corlette Typ III, von denen 17 Patienten eine Tumorausweitung nach rechts (Bismuth-Corlette Typ IIIa) und 19 Patienten nach links (Bismuth-Corlette Typ IIIb) aufwiesen. Deutlich seltener bestand ein Typ II (17,4 %) oder Typ IV (14,5 %). Ein Typ I nach Bismuth-Corlette wurde nicht ermittelt.

Die Mehrzahl der Patienten hatte ein Stadium pT2, gefolgt von pT3 und pT1. Wie wichtig das T-Stadium für die Prognose ist, zeigten die nachfolgenden Ergebnisse. Im Stadium pT1 ergab sich die höchste mediane Überlebenszeit in dem vorliegenden Patientenkollektiv mit 33,75 Monaten. Bereits

im Stadium pT2 halbierte sich die mediane Überlebenszeit auf 17,75 Monate, und nochmals um 50% auf 8,75 Monate im Stadium pT3 (Tabelle 12).

| T-Stadium | Anzahl (n=) | Prozent (%) | Mediane Überlebenszeit (in Monaten) | Mediane Überlebenszeit (in Monaten) für Low-(pT<3) und High-Risk (pT>2) |
|-----------|-------------|-------------|-------------------------------------|---|
| T1 | 9 | 13,0 | 33,75 (15,33 - 52,18) | 20,25 |
| T2 | T2 | 12 | 17,4 | |
| | T2a | 13 | 18,8 | |
| | T2b | 13 | 18,8 | |
| T3 | 20 | 29 | 8,75 (0 - 17,52) | 11,5 |
| T4 | 2 | 2,9 | 16 (-) | |
| Gesamt | 69 | 100 | - | |

Tabelle 12: Häufigkeitsverteilung der T-Stadien und der medianen Überlebenszeit

Auch wenn ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen T-Stadium und der Anzahl von betroffenen Lymphknoten mittels Spearman-Test nicht gefunden werden konnte ($p=0,063$, $r=0,225$), so zeigte sich, dass mit zunehmendem T-Status der Anteil tumorpositiver Lymphknoten anstieg (Tabelle 13).

| T-Stadium | Anzahl von Patienten mit positiven Lymphknoten (n=; %) |
|-----------|--|
| 1 | 1 / 9 (11,11) |
| 2 | 16 / 38 (42,10) |
| 3 | 11 / 20 (55) |
| 4 | 1 / 2 (50) |

Tabelle 13: Häufigkeit eines positiven LK-Stadiums in Abhängigkeit vom T-Stadium

Histopathologisch ergab sich bei insgesamt 40 der 69 (58 %) der Patienten ein N0-Status. Ein N1-Stadium lag bei 37,7% ($n=26/69$) dieser Patienten, ein N2-Stadium bei 4,3% ($n=3/69$) vor. Ein positives Lymphknotenstadium, N1 oder N2, hatten somit insgesamt 29 der 69 Patienten (42%).

Bei der Mehrzahl der Patienten ($n=50/69$, 72,5%) wurde ein mittlerer Differenzierungsgrad (G2) bestimmt, wohingegen 18 Patienten (26,1%) ein Karzinom mit einem schlechten Differenzierungsgrad (G3) aufwiesen. Ein guter Differenzierungsgrad (G1) ergab sich lediglich bei

einem Patienten (1,4 %). Bei 35 Patienten (50,7 %) wurde keine Lymphgefäßinvasion nachgewiesen (L0), während dies bei 25 Patienten (36,2 %) der Fall war. In 9 Fällen konnte (13%) dies nicht eruiert werden.

Bei insgesamt 34 der 69 Patienten (49,3%) erfolgte eine R0-Resektion, bei der die Resektionsränder am Präparat sowohl mikroskopisch als auch makroskopisch tumorfrei waren. In 29 Fällen (42 %) wurde eine R1-Resektion und in weiteren 6 Fällen (8,7 %) eine RX-Resektion histopathologisch beschrieben. Dabei war es im Rahmen der Leberresektion in Bezug auf den in Tabelle 14 dargestellten R-Status unerheblich, ob eine anatomische oder erweiterte Resektion durchgeführt worden war (Chi2-Test, p= 0,977).

| R-Status | | | |
|------------------------------|----|----|--------|
| | R0 | R1 | Gesamt |
| Anatomische Hemihepatektomie | 15 | 11 | 26 |
| Erweiterte Hemihepatektomie | 18 | 13 | 31 |
| Gesamt | 33 | 24 | 57 |

Tabelle 14: R-Status in Abhängigkeit des Ausmass der Hemihepatektomie

6.4. Postoperative Variablen

In diesem Abschnitt wurden die Dauer des stationären bzw. Intensivaufenthaltes nach erfolgter Operation zusammengestellt. Auch erfolgte die Erhebung von postoperativen Komplikationen während der gesamten Dauer des stationären Aufenthaltes bis zur Entlassung, sowie die Erfassung der Mortalität (Tabelle 15).

| Parameter postoperativ | |
|--|-----------------|
| Stationärer Aufenthalt (in Tagen) | 25 ± 15 |
| Intensivaufenthalt (in Tagen) | 7,58 ± 9 |
| Wiederaufnahme auf Intensivstation (n=, %) | 17 / 69 (24,6) |
| Inzidenz von Komplikationen (n=, %) | 49 / 69 (71,01) |
| Mortalität während Primärhospitalisation (n=, %) | 16 / 69 (23,2) |

Tabelle 15: Postoperative Parameter im Patientenkollektiv

Der gesamte stationäre Aufenthalt im Patientenkollektiv betrug im Mittel 25 ± 15 Tage. Davon verbrachten die Patienten $7,58 \pm 9$ Tage postoperativ auf der Intensivstation. Es erfolgte die routinemäßige postoperative Betreuung auf der Intensivstation nach der Operation in allen Fällen. Von den 69 Patienten wurden 52 (75,4 %) einmal auf der Intensivstation aufgenommen, weitere 12 von 69 Patienten (17,4 %) wurden zweimal auf der Intensivstation behandelt, wobei 5 von 69 Patienten (7,2 %) dreimal auf der Intensivstation betreut wurden. Eine Wiederaufnahme auf der Intensivstation erfolgte damit bei insgesamt 17 der 69 Patienten (24,6 %). Von den insgesamt 69 Patienten befanden sich 35 Patienten (50,7 %) zwischen einem und drei Tagen auf der Intensivstation, 24 Patienten (34,8 %) wurden länger als sieben Tage intensivmedizinisch behandelt, während 10 Patienten (14,5 %) zwischen vier und sieben Tage auf der Intensivstation behandelt wurden. Die durchschnittliche Verweildauer auf der Intensivstation war bei Patienten, die im Krankenhaus verstarben, mit $17,94 \pm 12$ Tagen statistisch signifikant länger als bei denen, die im weiteren Verlauf nach Hause entlassen werden konnten, $4,45 \pm 5$ Tage (Mann-Whitney-Test, $p < 0,001$).

Insgesamt konnten 12 der 69 Patienten (17,4 %) bereits innerhalb der ersten zwei Wochen postoperativ entlassen werden. Bei weiteren 18 (26 %) Patienten erfolgte die Entlassung innerhalb der folgenden zwei Wochen, sprich Woche 3 und 4 nach der Operation. Länger als 4 Wochen nach der Operation mussten 16 Patienten (23,2 %) im Krankenhaus verbringen.

Insgesamt wurden 195 Komplikationen registriert. Die Majorität der Patienten hatte mindestens eine postoperative Komplikation 71,01% ($n=49/69$), wobei Minor-Komplikationen (Grad I-II nach Clavien-Dindo-Klassifikation) mit 55,39% am häufigsten und Major-Komplikationen (Grad IIIa-V nach Clavien-Dindo-Klassifikation) am wenigsten häufig waren (44,61%, $n=22$). Nach der Clavien-Dindo-Klassifikation traten Komplikationen des Grades II bei 48,72% ($n=95/195$), des Grades IVa/b bei 17,43% ($n=34/195$), des Grades IIIb bei 14,36% ($n=28/195$), des Grades IIIa bei 12,82% ($n=25/195$), des Grades V bei 8,21% ($n=16/195$) und des Grades I bei 6,67 % ($n=13/195$).

Die Inzidenz von Komplikationen wurde kalkuliert als die Anzahl der Patienten, bei denen mindestens eine Komplikation auftrat, dividiert durch die gesamte Anzahl der Teilnehmer in der Gruppe. So lag die Inzidenz von Komplikationen nach erweiterter Hemihepatektomie bei 77,41% ($n=24/31$), gefolgt mit 73,03% ($n=19/26$) nach anatomischer Hemihepatektomie und mit 50 % nach Tumorresektion mit alleiniger biliodigestiver Anastomosenanlage ($n=3/6$) bzw. nach PD ($n=3/6$).

Infektionen, wie Pneumonie und Cholangitis, waren die häufigste Ursache für Komplikationen des Grades II, die mit Antibiotika behandelt werden mussten. Hier ist es zu erwähnen, dass ein Anteil von Pneumonien postoperativ ohne intensivmedizinische Therapie detektiert und antibiotisch behandelt werden konnte, aber 2 von 7 Patienten auf die Intensivstation verlegt werden mussten. Bei den postoperativen Komplikationen des Grades II wurden auch Elektrolytstörungen und Katecholamintherapie festgestellt, die in der unmittelbaren postoperativen Phase abgesetzt werden konnten. Schließlich gab es eine große Anzahl von Fällen mit Atelektasenbildung, die mit physikalischer Therapie behandelt wurden. Bei 11 Patienten wurde während der Narkose eine Katecholamintherapie begonnen, die nach Ausleitung der Narkose im Aufwachraum reduziert und anschließend abgesetzt werden konnte.

Insgesamt 25 Patienten hatten eine Clavien-Dindo Grad IIIa Komplikation. Acht hiervon entwickelten Pleuraergüsse, die mittels Pleurakatheter entlastet werden mussten. Siebzehn Patienten wiesen einen intraabdominellen Verhalt auf, der mit einer perkutanen CT-gesteuerten Drainage behandelt werden musste.

Operative Revisionen in Vollnarkose (Grad IIIb) wurden meist zur Behandlung von Anastomoseninsuffizienzen bzw. Galleleckagen (n=8), Korrektur eines Platzbauchs bzw. Fasziendehiszenzen (n=6) oder zur Wundrevision notwendig (n=5). Es ist erwähnenswert, dass eine Komplikation, die bei 6 Patienten auftrat, eine Nekrose des Colon transversum war.

Komplikationen des Typs IVa, die zu einer Verlegung auf die Intensivstation führten, waren postoperatives Leberversagen aufgrund der Resektion per se und Pfortaderthrombose, gefolgt von respiratorischer Insuffizienz aufgrund von Pneumonie und Lungenarterienembolie. Die häufigsten Fälle von Grad IVb waren Sepsis und hepatorenales Syndrom.

Die Todesursachen entsprechend Clavien-Dindo-Klassifikation V waren hepatorenales Syndrom, Multiorganversagen, septischer Schock und postoperative Leberinsuffizienz. Die Tabellen 16 und 17 geben eine Zusammenfassung der erwähnten Komplikationen.

| Kriterium | BDA | Anatomische Hemihepatektomie | Erweiterte Hemihepatektomie | PD |
|---------------------------------------|-----|---------------------------------|--------------------------------|----|
| Grad I | | | | |
| Postop. Wundheilungsstörung | - | 2 | 1 | - |
| Verlängerte Drainagenliegezeit | - | 3 | 7 | - |
| Grad II | | | | |
| Elektrolytstörung | - | 5 | 8 | 1 |
| Kreislaufinsuffizienz postoperativ | - | 2 | 7 | 2 |
| Kardiale Dekompensation | 1 | 3 | - | 2 |
| Hyperglykämie | - | - | 1 | - |
| Hypertensive | - | 2 | 7 | 2 |
| Entgleisung | - | 6 | 6 | 1 |
| Atelektase | - | 2 | 5 | - |
| Pneumonie | - | 4 | - | - |
| Cholangitis | - | 1 | - | - |
| Erysipel | - | 2 | 1 | 1 |
| Harnwegsinfekt | - | 1 | - | - |
| Wundinfekt | 1 | 2 | - | 1 |
| Paralytischer Ileus | - | - | 2 | - |
| Intraabd. Verhalt | - | - | 1 | - |
| Pankreasfistel | - | - | 3 | - |
| Tiefe Venenthrombose | - | - | 1 | - |
| Akutes Nierenversagen | - | 4 | 6 | - |
| HIT | | | | |
| Transfusion | | | | |

Tabelle 16: Postoperative Ereignisse - Minor-Komplikationen

| Kriterium | BDA | Anatomische Hemihepatektomie | Erweiterte Hemihepatektomie | PD |
|---------------------------------|-----|---------------------------------|--------------------------------|----|
| Grad IIIa | | | | |
| Pleueraerguss | - | 6 | 11 | 1 |
| Intraabd. Verhalt | 1 | 7 | 8 | 1 |
| Grad IIIb | | | | |
| Kolonnekrose | - | 2 | 4 | - |
| Postoperative Blutung | - | - | 2 | - |
| Gallenleckage | - | 3 | 5 | - |
| Fasziendehiszenz | - | 2 | 4 | - |
| Wundheilungsstörung | - | 2 | 3 | - |
| Kompartement Syndrom | - | - | 1 | - |
| Grad IVa/b | | | | |
| Herzinfarkt | - | - | 1 | - |
| Tachyarrhythmie | - | 1 | - | - |
| GI-Blutung | - | 1 | - | - |
| Pfortaderthrombose | - | 2 | 3 | - |
| Postop. | - | 2 | 6 | - |
| Leberinsuffizienz | 1 | - | 2 | - |
| Insuff GG-Anastomose | - | - | 1 | - |
| Niereninsuffizienz | | | | |
| Respiratorische Insuffizienz | - | 1 | 6 | - |
| Lungenarterienembolie | - | 1 | 1 | - |
| Akutes Delir | - | 1 | 3 | - |
| Sepsis | - | 2 | - | - |
| Hepatorenales Syndrom | - | - | 2 | - |
| Grad V | | | | |
| Hepatorenales Syndrom | - | 3 | 4 | - |
| Multiorganversagen | - | 1 | 3 | - |
| Sepsis | - | 2 | 1 | - |
| Postop. Leberinsuffizienz | - | - | 2 | - |

Tabelle 17: Postoperative Ereignisse - Major-Komplikationen

Insgesamt verstarben 16 der 69 Patienten (23,19%) im weiteren postoperativen Verlauf. Die Anzahl von Grad V-Komplikationen war höher in der Gruppe Erweiterte Hemihepatektomie (14,5 vs. 8,7%). Die 30-Tage Mortalität betrug 21,73 % (n=15/69), die 90-Tage Mortalität betrug 23,19 % (n=16/69) (Tabelle 18).

| | Operationsart | | | |
|--|--|---|------------------------------------|-------------|
| | Erweiterte Hemihepatektomie (n=31) | Anatomische Hemihepatektomie (n=26) | Resektion extrahep. GG (n=6) | DP (n=6) |
| OP-Dauer (min) | 276±61 | 244±55 | 264±77 | 263±41 |
| Blutverlust (mL) | 1127±1353 | 696±537 | 341±146 | 475±323 |
| Dauer ICU (in Tagen) | 9,1±11 | 7,7±7 | 5,3±6 | 1,3±0,8 |
| Stat. Aufenthalt (in Tagen) | 26,8±13 | 23,9±18 | 23,1±8 | 16,3±4 |
| Inzidenz von Komplikationen (in %) | | | | |
| Clavien-Dindo 1 | 6,2 | 8,77 | 0 | 0 |
| Clavien-Dindo 2 | 37,21 | 61,4 | 50 | 83,33 |
| Clavien-Dindo 3 | 29,46 | 19,30 | 25 | 16,67 |
| Clavien-Dindo 4 | 19,38 | 10,53 | 25 | 0 |
| Clavien-Dindo 5 | 7,75 | 10,52 | 0 | 0 |
| Transfusionshäufigkeit- gesamt (n=) | | | | |
| EK | 6 | 4 | 0 | 0 |
| TK | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Plasma | 4 | 3 | 0 | 0 |
| Patienten-Überleben (in %) | | | | |
| 1-Jahr | 61 | 59,5 | 50 | 100 |
| 3- Jahre | 43 | 16,8 | 50 | 80 |
| 5-Jahre | 23,5 | 5,6 | 0 | 20 |

Tabelle 18: Überblick über die relevanten Variablen in Kapitel 5

6.5. Patientenüberleben

6.5.1 Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier

Das Gesamtüberleben im Patientenkollektiv betrug ein Jahr nach der Operation 62,4 %, nach drei Jahren 32,9 % und 14,6% nach 5 Jahren (Abbildung 9). Die mediane Überlebenszeit belief sich auf 16 Monate (95%-KI:12,51-19,49). Das mediane Follow-up betrug 15,5 Monate (min 6 Tage, max 10,3 Jahre).

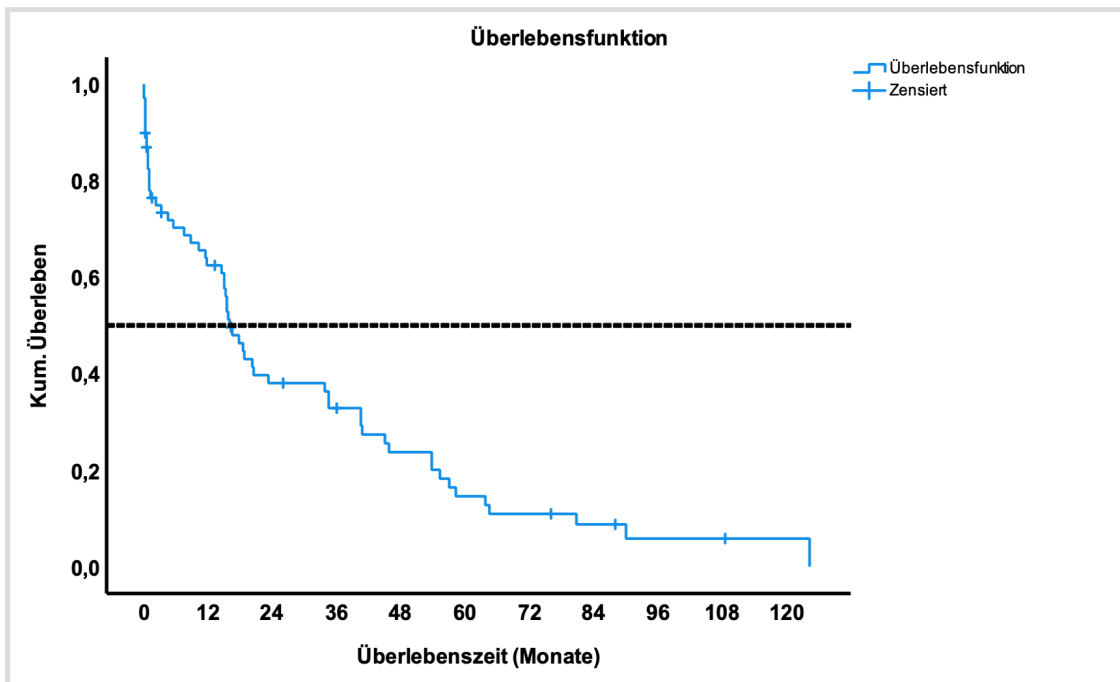


Abbildung 9: Patientenüberleben im Gesamtkollektiv

Wie bereits erwähnt verstarben postoperativ 16 der 69 (23,19 %) Patienten an verschiedenen Komplikationen. Um die onkologische Wertigkeit der chirurgischen Behandlung unabhängig des prozeduralen Risikos (gemessen an der postoperativen Mortalität) beurteilen zu können, wurde das Patientenüberleben der verbleibenden 53 Patienten errechnet. Hierbei ergab sich ein 1-Jahres-Überleben von 81,7%, ein 3-Jahresüberleben von 43 % und ein 5-Jahresüberleben von 19,1% (Abbildung 10). Das mediane Überleben betrug 23,25 Monate (95%-KI; 6,36-40,14).

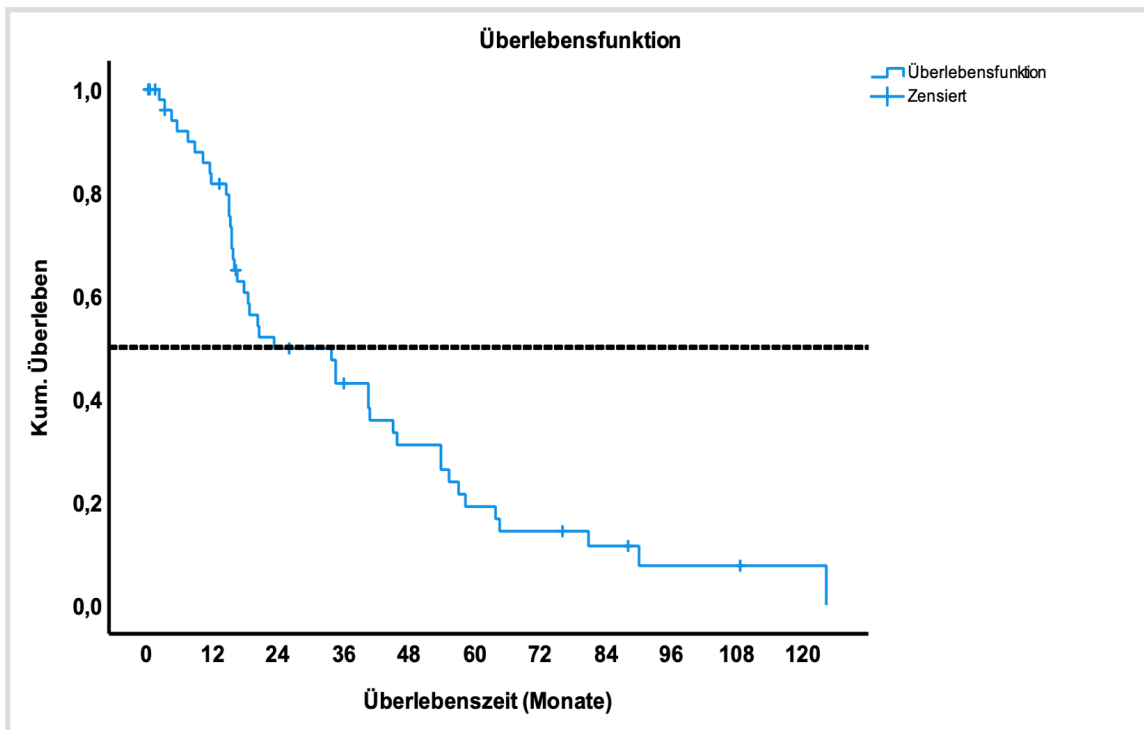


Abbildung 10: Patientenüberleben nach Ausschluss perioperativer Todesfälle

Hinsichtlich der Überlebensanalyse im gesamten Patientenkollektiv erfolgte zunächst eine univariate Analyse der einzelnen oben aufgeführten Parameter nach der Kaplan-Meier-Methode (Abbildungen 11-26). Zusätzlich wurden die mediane Überlebenszeit sowie die Anzahl der fehlenden Daten für jeden Parameter angegeben (Tabelle 18). Dabei ergab sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Patientenüberleben und verschiedenen präoperativen (Vorhandensein Cholangitis, $p=0,029$), intraoperativen (Operationsverfahren, $p=0,046$), histopathologischen (R-Status, $p<0,001$; N-Stadium, $p<0,001$) und postoperativen (Tage auf Intensivstation, $p=<0,001$) Variablen.

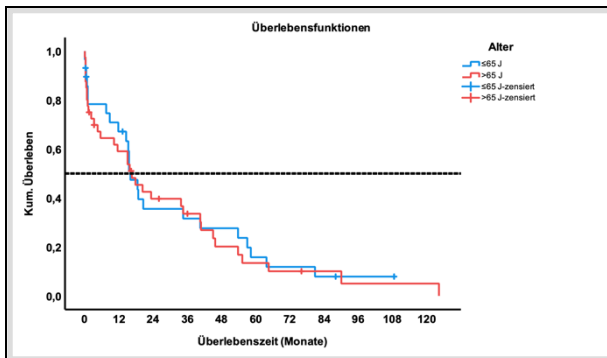


Abbildung 11: Gesamtüberleben in Bezug auf das Patientenalter

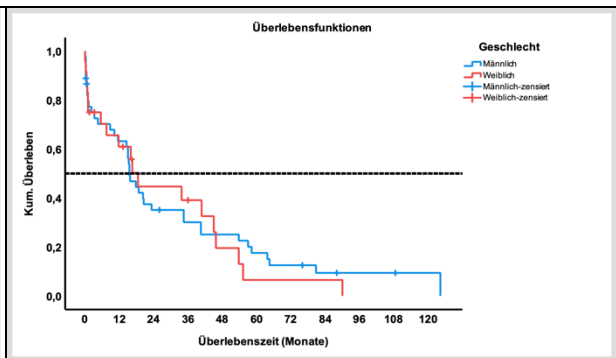


Abbildung 12: Gesamtüberleben in Bezug auf das Patientengeschlecht

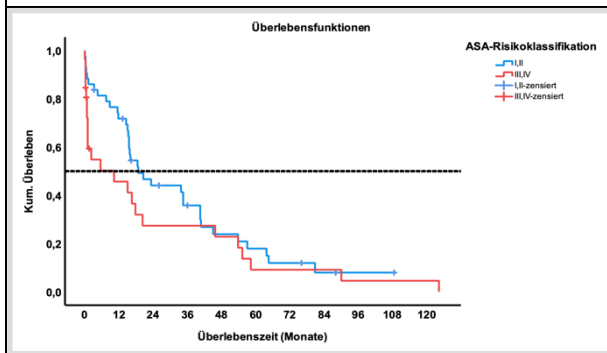


Abbildung 13: Gesamtüberleben in Bezug auf die gruppierte ASA-Klassifikation

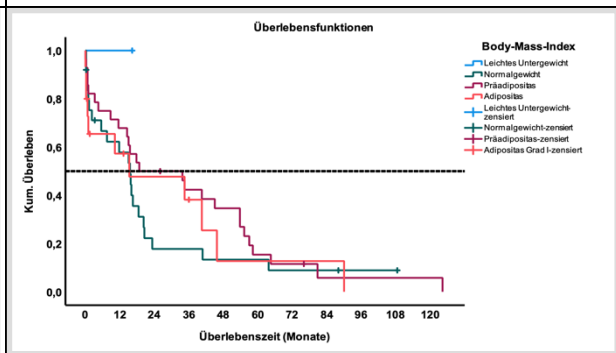


Abbildung 14: Gesamtüberleben in Bezug auf die BMI-Gruppe

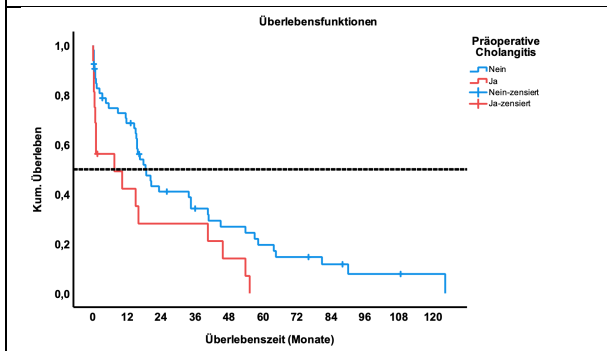


Abbildung 15: Gesamtüberleben in Bezug auf das Vorliegen einer präoperativen Cholangitis

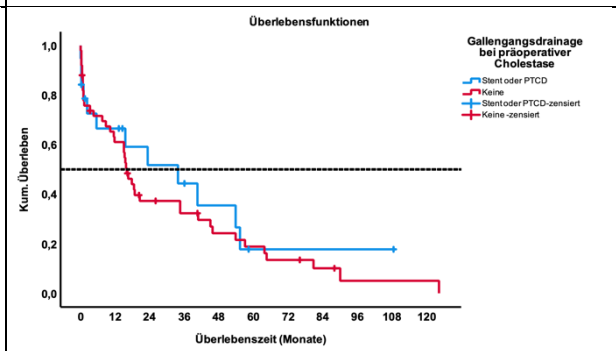


Abbildung 16: Gesamtüberleben in Bezug auf die Sicherung des Galleabfluss

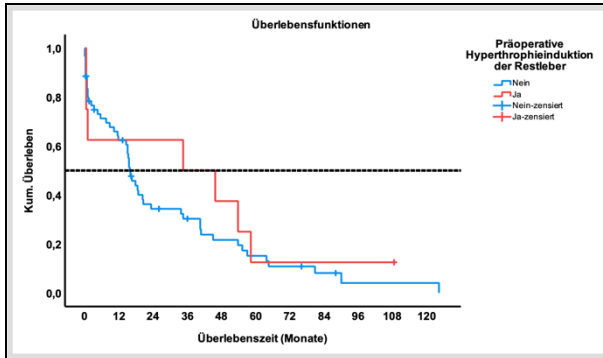


Abbildung 17: Gesamtüberleben in Bezug auf die präoperative Hypertrophie-Induktion

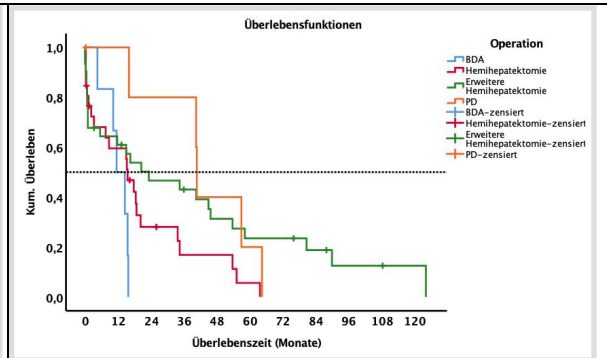


Abbildung 18: Gesamtüberleben in Bezug auf das Operationsverfahren

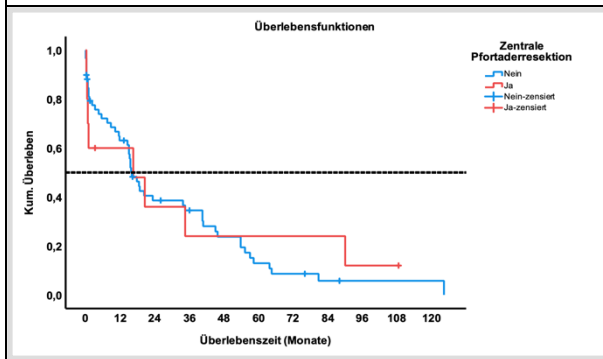


Abbildung 19: Gesamtüberleben in Bezug auf die simultane Pfortaderresektion

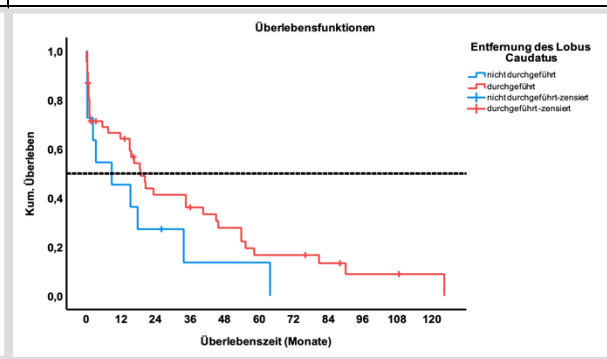


Abbildung 20: Gesamtüberleben in Bezug auf Mitresektion des Lobus caudatus

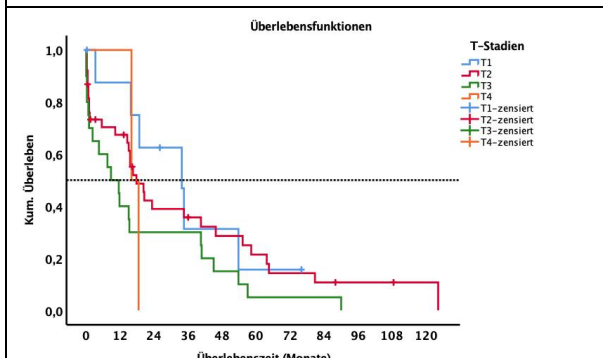


Abbildung 21: Gesamtüberleben in Bezug auf das T-Stadium

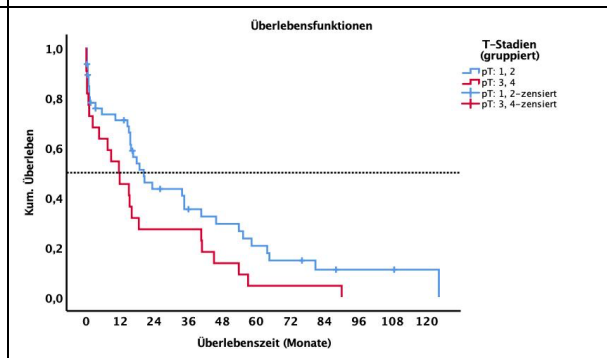


Abbildung 22: Gesamtüberleben in Bezug auf gruppierte T-Stadium

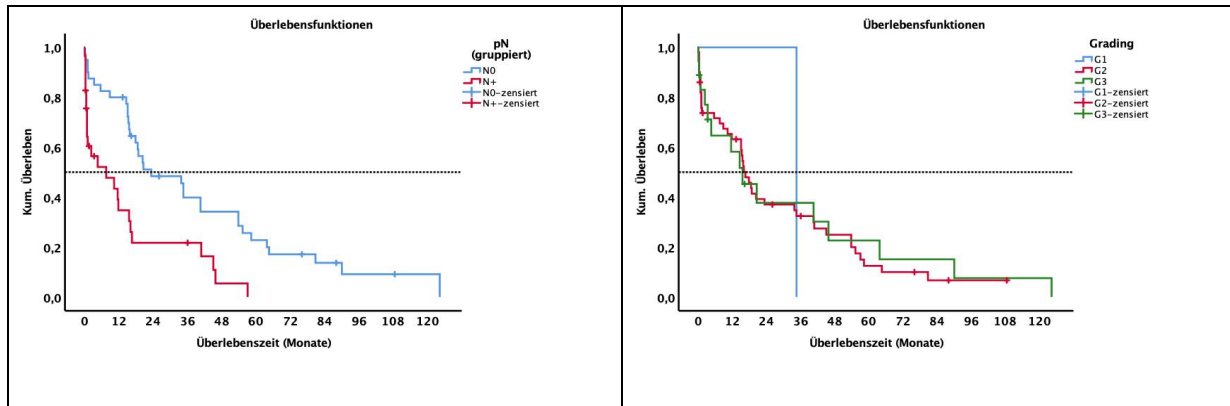


Abbildung 23: Gesamtüberleben in Bezug auf den Befall von Lymphknoten

Abbildung 24: Gesamtüberleben in Bezug auf das Grading

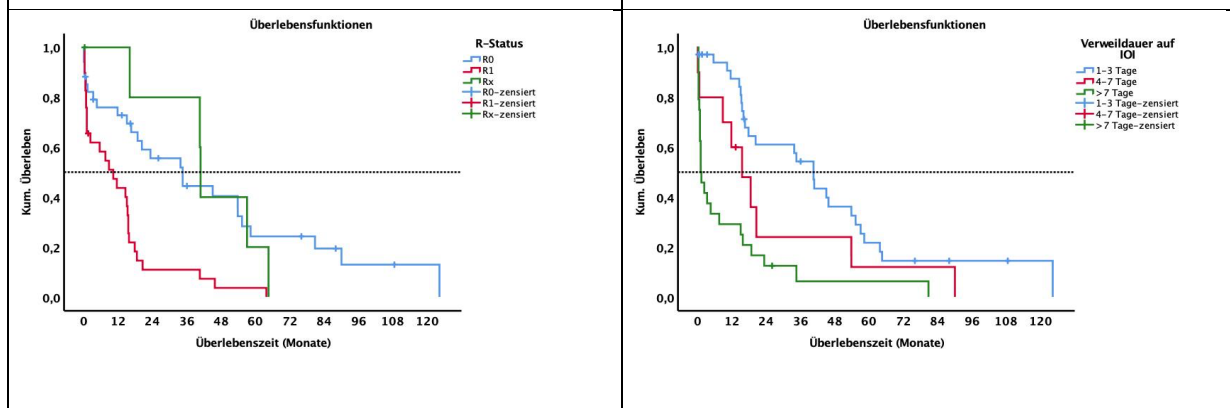


Abbildung 25: Gesamtüberleben in Bezug auf R-Status

Abbildung 26: Gesamtüberleben in Bezug auf Verweildauer auf IOI

Die medianen Überlebenszeiten der oben dargestellten Diagramme werden auf die gleiche Weise beschrieben (Tabelle 19).

| | Gruppe | Anzahl | Fehlende Daten | Mediane Überlebenszeit (95%-KI) | p |
|----------------------------------|-------------------|--------|----------------|---------------------------------|--------|
| Alter | ≤65 | 29 | 0 | 16 (12,06-19,94) | 0,766 |
| | >65 | 40 | | 16,5 (8,1-24,9) | |
| Geschlecht | Männlich | 45 | 0 | 15,5 (12,00-19,01) | 0,760 |
| | Weiblich | 25 | | 18,5 (13,66-23,34) | |
| ASA (gruppiert) | Gruppe 1 (I, II) | 43 | 0 | 18,75 (9,79-27,71) | 0,216 |
| | Gruppe 2 (III,IV) | 26 | | 10,25 (0- 25,78) | |
| BMI | Untergewicht | 1 | 0 | 16(-) | 0,564 |
| | Normalgewicht | 25 | | 15,5 (9,39 - 21,62) | |
| | Prä-Adipositas | 28 | | 18,75 (0 - 42,47) | |
| | Adipositas | 15 | | 15,25 (0 - 50,51) | |
| Cholangitis | Nein | 53 | 0 | 18,5 (13,36 – 23,64) | 0,029 |
| | Ja | 16 | | 7,5 (0-23,86) | |
| Drainage des GG | Keine | 19 | 0 | 33,75 (2,62- 64,88) | 0,765 |
| | Stent / PTCD | 50 | | 16 (12,97 - 19,03) | |
| Hyperthrophie der Restleber | Ja | 8 | 0 | 34,5 (0-96,52) | 0,444 |
| | Nein | 61 | | 15,75 (12,83-18,67) | |
| Operation | GG-Resektion | 6 | 0 | 11,5 (6,40-16,60) | 0,046 |
| | AH | 26 | | 15,5 (11,34-19,66) | |
| | Erw. Hemihep | 31 | | 23,25 (0- 47,79) | |
| | DP | 6 | | 40,75 (40,21-41,29) | |
| Mitentfernung des Lobus caudatus | Nein | 11 | 0 | 8,75 (0- 22,78) | 0,154 |
| | Ja | 46 | | 18,75 (12,89-24,61) | |
| Simultane Pfortaderresektion | Ja | 10 | 0 | 16,5 (0 - 42,61) | 0,707 |
| | Nein | 59 | | 16 (12,21 – 18,80) | |
| R-Status | Rx | 6 | 0 | 40,75 (40,21-41,29) | ≤0.001 |
| | R0 | 34 | | 34,5 (16,27 - 52,73) | |
| | R1 | 29 | | 10,25 (2,65- 17,85) | |
| T-Stadium | T1 | 9 | 0 | 33,75 (15,33 -52,18) | 0,222 |
| | T2 | 38 | | 17,75 (11,26-24,24) | |
| | T3 | 20 | | 8,75 (0- 17,52). | |
| | T4 | 2 | | 16 | |
| N- Stadium | N0 | 40 | 0 | 23,25 (8,23-38,27) | ≤0.001 |
| | N+ | 29 | | 7,5 (0 - 19,36) | |
| Grading | G1 | 1 | 0 | 34,5 — | 0,974 |
| | G2 | 50 | | 16,5 (12,96- 20,04) | |
| | G3 | 18 | | 15,5 (4,78 - 26,22) | |
| Tage auf der Intensivstation | 1-3 | 35 | 0 | 40,5 (31,68- 49,34) | ≤0.001 |
| | 4-7 | 10 | | 15,5 (6,46- 24,54) | |
| | ≥8 | 24 | | 1 (0- 2,44) | |

Tabelle 19: Zusammenfassung der univariaten Analyse

6.5.2 Multivariate Analyse

Im Anschluss erfolgte eine multivariate Analyse mittels Cox-Regressions-Modell mit all jenen Parametern, die in der univariaten Analyse ein Signifikanzniveau erreicht hatten ($p < 0,05$). Demnach wurden bei der multivariaten logistischen Regressionsanalyse für die Zielvariable Überlebenszeit die folgenden Parameter als Einflussvariablen verwendet: Operationsverfahren, präoperative Cholangitis, gruppiertes N-Stadium, R-Status und Aufenthaltsdauer auf Intensivstation. Tabelle 20 weist die Ergebnisse dieser Analyse aus.

Bei allen Variablen (außer OP-Verfahren) wurde festgestellt, dass der Koeffizient B negativ ist. Wie in der Tabelle dargestellt, zeigte sich wie sich das Risiko verringert, wenn Patienten keine befallenen Lymphknoten hatten, der Resektionsstatus R0 war, eine Duodenopankreatektomie durchgeführt wurde oder der Patient nicht lange auf der Intensivstation verbracht hatte. Die präoperative Cholangitis war in der multivariaten Analyse kein statistisch signifikanter Faktor für das Patientenüberleben.

| Variable | Gruppe | Koeffizient B | Hazard Ratio | 95% Konfidenzintervall für Exp(B) | Signifikanz (Cox-Regression) | |
|--------------------------------------|----------|---------------|--------------|-----------------------------------|------------------------------|-------|
| Präop. Cholangitis | Ja | -0,155 | Referenz | 0,389-1,885 | 0,701 | |
| | Nein | | 0,857 | | | |
| OP-Verfahren | BDA | | Referenz | 1,868-270,788 | 0,003 | |
| | DP | 3,113 | 22,493 | | 0,014 | |
| | AH | 0,143 | 1,154 | | 0,389-3,426 | 0,796 |
| | EH | -0,699 | 0,497 | | 0,156-1,588 | 0,238 |
| N-Stadium | N0 | | 0,230 | 0,1-0,530 | 0,001 | |
| | N+ | -1,471 | Referenz | | | |
| R-Status | R0 | | 0,414 | 0,204-0,842 | 0,015 | |
| | R+ | -0,881 | Referenz | | | |
| Aufenthaltsdauer auf Intensivstation | 1-3 | -1,61 | 0,200 | 0,098-0,406 | $\leq 0,001$ | |
| | 4-7 | -0,449 | 0,638 | 0,267-1,527 | 0,313 | |
| | ≥ 8 | | Referenz | | $\leq 0,001$ | |

Tabelle 20: Zusammenfassung der multivariaten Analyse

7. Diskussion

Die einzige kurative Therapie für perihiläre Cholangiokarzinome (pCC) ist die Operation, die in lediglich etwa 30 % der Fälle angeboten werden kann, da der Tumor zum Zeitpunkt der Diagnose oftmals bereits lokal fortgeschritten und damit nicht mehr resektabel ist [134]. Die Inzidenz der pCC nimmt mit steigendem Lebensalter zu. In der in dieser Studie vorgestellten Patientengruppe zeigte sich ein Inzidenzgipfel zwischen dem 60. und 70. Lebensjahr, ähnlich zu den Daten einer multizentrischen Studie [132]. Dennoch sind in verschiedenen Teilen der Welt deutliche Altersunterschiede zu beobachten, z. B. ein Durchschnittsalter von 56 Jahren in China oder Thailand [135, 136], während die höchste Inzidenz für das pCC in den USA zwischen dem 75. und 84. Lebensjahr beobachtet wird [14]. Dies zeigt, dass verschiedene, altersunabhängige Faktoren das Auftreten dieser Krankheit beeinflussen können.

Mit 65,2 % im Gesamtkollektiv und einem Mann:Frau Verhältnis von 1,8:1 waren Männer am häufigsten von dieser Krankheit betroffen. Laut RKI lag der Anteil von Gallengangstumoren außerhalb der Leber bei Männern bei 83 % [137]. In der Literatur wird darauf hingewiesen, dass das Überwiegen dieser Krebskrankheit bei Männern auf die überwiegende Beteiligung von Männern mit PSC zurückzuführen ist [138]. In unserem Patientenkollektiv gab es lediglich drei Patienten mit PSC, sodass wir diese These nicht belegen konnten. Allerdings zeigte sich, dass bei einer großen Anzahl unserer Patienten (78,3 %) zum Zeitpunkt der Operation eine oder mehrere Begleit-/Vorerkrankungen vorlagen. Der Mittelwert des BMI aller Patienten betrug 26,61 kg/m², ein prädominanter Anteil (40,6 %) zeigten einen übergewichtigen Habitus (> 25 kg/m²).

Die Resektabilität von pCCs richtet sich nicht nur nach der Tumormasse und der zentrifugalen Ausbreitung in die jeweiligen Hepatikusäste, sondern vor allem auch nach nicht-onkologischen Kriterien wie zum Beispiel dem postoperativ verbleibenden Leberanteil, um die Leberfunktion nach der Resektion zu sichern und somit den Patienten durch eine Leberinsuffizienz nicht zu beschädigen. In der Mehrzahl der Fälle kamen Leberrechtsresektionen (anatomisch/erweitert) bei unseren Patienten zur Anwendung. Die Inzidenz von Komplikationen nach erweiterter Hemihepatektomie betrug 77,41 % bzw. 73,03 % nach anatomischer Hemihepatektomie. Nach extrahepatischer Gallengangs- bzw. Tumorresektion mit Anlage einer biliodigestiven Anastomose oder nach DP traten in jeweils 50 % der Fälle eine oder mehrere Komplikationen auf. Die 30-Tage Mortalität im Gesamtkollektiv betrug 21,73 % bzw. 23,19 % nach 90 Tagen.

Wie erfolgreich war die chirurgische Therapie des pCC gemessen am Überleben der operierten Patienten?

Es ist wichtig, die Beurteilung mit dem Hinweis zu beginnen, dass perihiläre Cholangiokarzinome (pCC) seltene Tumore sind und in vielen Fällen in der Literatur nicht separat, sondern mit CCs an anderer Lokalisation der Leber (sprich intrahepatisch, iCC) oder auch mit distalen Cholangiokarzinomen (dCC) zusammen untersucht wurden. Das Gesamtüberleben im vorgestellten Patientenkollektiv betrug ein Jahr nach der Operation 62,4 %, nach drei Jahren 32,9 % und 14,6 % nach 5 Jahren. Die mediane Überlebenszeit belief sich auf 16 Monate. Das mediane Follow-up betrug 15,5 Monate. Es verstarben 16 der 69 (21,73%) Patienten in unserem Patientenkollektiv an verschiedensten Komplikationen in einem Zeitraum von 30 Tagen nach der Operation. Die Todesursachen standen allesamt in direktem Zusammenhang mit der Operation. Dies belegt die Komplexität und das hohe Risiko des chirurgischen Eingriffs und unterstreicht jedwede Bemühung, die Operation selbst wie auch den postoperativen Verlauf in Zukunft sicherer zu gestalten. Der Unterschied zwischen der 30- und 90-Tage Mortalität war gering, die Differenz betrug 1,4%. Dieser doch sehr geringe Unterschied zwischen der 30- und 90-Tage Mortalität ist zudem ein weiterer Beleg für den erforderlichen Hochrisikoeingriff, der bei Vorliegen eines pCC notwendig war, andererseits weist er auch auf die heutigen Möglichkeiten einer guten intensivmedizinischen Behandlung in der frühen postoperativen Phase hin.

Eine Studie zu Einfluss- und Qualitätsindikatoren wie "Textbook Outcomes (TO)" nach größerer Leberresektion (major hepatectomy for perihilar cholangiocarcinoma) wies eine 30- und 90-Tage-Mortalität von lediglich bei 8 % bzw. 15 % auf [123], was mit 21,73 % (n=15) und 23,19 % (n=16) in unserem Patientenkollektiv nicht vergleichbar ist. Qualitätsindikatoren wie Abwesenheit von 90-Tage-Sterblichkeit, Krankenhausaufenthalt unter dem 75. Perzentil, keine Krankenhauswiederaufnahme in weniger als 90 Tagen und postoperative Komplikationen < III nach der Clavien-Dindo Klassifikation betrugen in der genannten Studie 85%, 75%, 88% und 34%. In unserem Patientenkollektiv kamen wir für diese Parameter mit 89,47%, 87,72%, 98,24% und 54,38% zu vergleichbaren bzw. besseren Ergebnissen. Auch zeigte sich kein Unterschied in der Überlebensrate zwischen Patienten, die die TO-Kriterien erfüllten, und solchen, die es nicht taten, analog zu der erwähnten Arbeit von Benzing et al. [123]. Folglich ist die chirurgische Qualität, die unsere Patienten erhalten hatten, als (mindestens) gleichwertig zu betrachten, trotz der Unterschiede in der 30- und 90-Tage Mortalität (15 versus 23%).

In unserem Patientenkollektiv war die Komplikationsrate nach dem chirurgischen Eingriff mit 50 bis 77 % (je nach durchgeführtem Eingriff) grundsätzlich als hoch zu bewerten. Über die Hälfte der Patienten (54,38 %) nach Hemihepatektomie hatten sogar eine schwerwiegendere (> Grad II nach Clavien-Dindo) Komplikation. Dies ist jedoch analog zu verschiedenen Studien [64, 139, 140], die eine Inzidenz von sogar bis zu 90 % berichteten, wobei höhergradige Komplikationen (> Grad II nach Clavien-Dindo) in mehr als 65 % der Patienten beobachtet wurden. Diese Zahlen belegen erneut, wie komplex und risikobehaftet die chirurgische Behandlung von pCC ist.

Die mediane Überlebenszeit operierter Patienten mit pCC wurde in einer Meta-Analyse mit 35 bis 42 Monaten beschrieben [111, 112]. Patienten, die als inoperabel eingestuft werden, hatten eine Überlebenszeit von höchstens 12 Monaten, weshalb die Resektion des Tumors so eminent wichtig erscheint. Wenn der FLR mit weniger als 30 % sehr klein erschien, war in einigen Fällen in unserem Kollektiv eine präoperative Leberkonditionierung mittels Pfortaderligatur, -embolisation oder ALLPS erforderlich gewesen. Bei den Patienten, die sich einem dieser Verfahren zur Restleberhypertrophie unterzogen hatten, war das mediane Gesamtüberleben mit 34,5 Monaten nahezu doppelt so hoch, gegenüber kurativ operierten Patienten ohne Hypertrophieinduktion (15,75 Monate). Allerdings verstarben auch drei dieser acht Patienten (37,5 %) postoperativ an einem Leberversagen. Der Überlebenszeit-Zugewinn von 12 auf 37,5 Monate war somit nur unter Inkaufnahme einer höheren perioperativen Mortalität realisierbar.

Es wurde beschrieben, dass die alleinige Resektion der Gallengänge mit gleichzeitigem Verzicht auf eine Leberresektion eine kurative, chirurgische Therapieoption sein kann [86]. In unserem Patientenkollektiv erfolgte diese Maßnahme in lediglich sechs Fällen, so dass keine valide Aussage aus unseren Daten zu diesem Thema getroffen werden kann. Alle Patienten verstarben innerhalb von zwei Jahren postoperativ. In der Literatur kommt diese Therapieoption auch insgesamt selten zur Anwendung, da aufgrund der Tumorlokalisation eine R0-Resektion oftmals nicht realisierbar ist. Einzig bei Klatskin Tumoren unterhalb der Gabel (Bismuth-Corlette Typ 1) oder allenfalls noch bis zur Gabel reichend (Bismuth-Corlette Typ 2) wäre dieser Eingriff wegen der geringeren Morbidität bzw. Mortalität zu überlegen. Nicht selten ist jedoch im klinischen Alltag eine exakte Lokalisation schwierig. In unserem Patientenkollektiv hatte kein Patient einen Klatskin-Tumor Bismuth-Corlette Typ 1. Ähnliches gilt für die Durchführung einer Duodenopankreatektomie, die in sechs Fällen bei unseren Patienten erfolgt war. Hierbei ist das perioperative Risiko durch die zusätzliche

Pankreaskopffentfernung mit konsekutiver Pankreasanastomose jedoch wiederum deutlich erhöht. Diese OP-Technik findet grundsätzlich bei dCC Anwendung, ist aber nicht die Methode der ersten Wahl bei Vorliegen eines pCC.

In zahlreichen Studien wird die 5-Jahres-Überlebenszeit nach Resektion eines pCC zwischen 20 und 47 % angegeben [110, 141, 142]. Patienten, die systemische Therapien erhielten, hatten eine mediane Überlebenszeit von etwa 12 Monaten, während die mediane Überlebenszeit im Sinne von „best supportive care“ lediglich 2,9 Monate betrug [142]. Diese Zahlen unterstreichen nochmals, dass die chirurgische Therapie die einzige kurative Therapievariante darstellt.

Unter dieser Vorstellung wurde die Diskussion geführt, das onkologische Ergebnis durch Mitresektion des Lobus caudatus (Segment 1 der Leber) zu verbessern. In der Tat konnten verschiedene Autoren zeigen, dass hierdurch das Patientenüberleben statistisch signifikant anstieg. Dabei erhöhte sich die Mortalität des Eingriffs nicht [83, 143–145]. Diesen positiven Effekt konnten wir in unserem Patientenkollektiv nicht bestätigen. Die simultane Mitentfernung des Lobus caudatus im Rahmen der Leberresektion erfolgte bei 46 Patienten (80 %) in unserem Patientenkollektiv, in der statistischen Analyse war dies ohne Bedeutung für das Patientenüberleben.

Selbiges betrifft die Diskussion zu einer simultanen Resektion der Pfortader(gabel) im Rahmen einer Leberresektion. Hierzu existieren zahlreiche Berichte, die einen positiven Effekt auf das Patientenüberleben berichteten, vermutlich durch Steigerung der R0-Resektionsraten [90, 100–102]. In unserem Patientenkollektiv erfolgte diese zusätzliche operative Maßnahme lediglich bei 10 Patienten. Eine Bedeutung für das Patientenüberleben konnten wir in unserer statistischen Analyse nicht belegen, möglicherweise infolge der zu geringen Fallzahl.

Die sogenannte hiläre en-bloc Resektion mit einer Pfortaderresektion *en principe* und Mitnahme des Lobus caudatus wurde von Neuhaus et al. berichtet [116]. Bei einer 30- bzw. 90-Tage Mortalität von 8 bzw. 11 % erzielte er eine 5-Jahres Überlebenszeit von etwa 50 % für seine Patienten. Ohne simultane Pfortaderresektion ergab sich ein Patientenüberleben von 61% nach 1 Jahr, 48 % nach 3 Jahren und 29% nach 5 Jahren. Diese Zahlen entsprechen weitestgehend den Ergebnissen unserer Patienten nach anatomischer und erweiterter Leberresektion, mit etwa 60% nach 1 Jahr, 40% nach 3 Jahren und 25 % nach 5 Jahren.

Um die onkologische Wertigkeit der chirurgischen Behandlung unabhängig des prozeduralen Risikos (gemessen an der postoperativen Mortalität) beurteilen zu können, wurde das Patientenüberleben von insgesamt 53 Patienten errechnet, die länger als 3 Monate postoperativ gelebt und damit die kritische Phase nach Leberresektion überstanden hatten. Hierbei ergab sich in unserem Patientenkollektiv ein 1-Jahres-Überleben von 81,7%, ein 3-Jahresüberleben von 43 % und ein 5-Jahresüberleben von 19,1%. Folglich ist die chirurgische Resektion eine gute kurative Therapieoption, die aufgrund der hohen perioperativen Morbidität aber eine sehr sorgfältige präoperative Patientenvorbereitung erfordert.

Gibt es Faktoren, die einen positiven oder negativen Einfluss auf den Behandlungserfolg (Patientenüberleben) hatten?

Bei unseren Patienten wurde das perioperative Mortalitätsrisiko mittels der ASA-Klassifikation präoperativ eingeschätzt. Von den Patienten, die während des Krankenhausaufenthalts starben, wurden sechs Patienten als ASA II, neun Patienten als ASA III und ein Patient als ASA IV eingestuft. Insgesamt 62,4 % der Patienten hatten einen präoperativen ASA-Score I oder II und waren somit laut Definition der „American Society of Anästhesiologen“ [146] außer der Erkrankung am Gallengang selbst gesundheitlich nur gering eingeschränkt. Deshalb wurden die Patienten in der vorliegenden Analyse in zwei Gruppen unterteilt: Gruppe 1, geringes Risiko (ASA I und II) und Gruppe 2, hohes Risiko (ASA III und IV). Die Überlebensanalyse zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen ($p=0,216$), was im Gegensatz zu den Ergebnissen einer Studie aus dem Jahr 2020 steht, in der die ASA-Klassifikation als unabhängiger Faktor für ein schlechtes Überleben identifiziert wurde (RR 2,10, CI 1,03-4,26, $p=0,043$) [117]. Neben der ASA Klassifikation hatte auch das Alter der Patienten in unserer Analyse keinen Einfluss auf das Überleben, was diesmal analog zu Studien ist, in denen die Patienten älter als 70 Jahre waren [147–149].

Die Korrelation zwischen BMI und dem onkologischen Outcome bei Patienten mit pCC ist noch nicht ausreichend untersucht. Welzel et al. haben jedoch bereits die Bedeutung des BMI als prognostischer Faktor beim CCC nachgewiesen [150]. In einer im Jahr 2021 veröffentlichten Studie wurde der BMI sogar auch als Prädiktor für ein erhöhtes Rezidivrisiko betrachtet [151]. Interessanterweise war das mediane Überleben bei unseren Patienten mit Übergewicht mit 33,75 Monaten höher als bei Patienten mit einem BMI im Normalbereich (15,5 Monate) oder bei Adipositas (15,25 Monate). Wir konnten diese Beobachtungen somit nicht bestätigen.

Eine Meta-Analyse, die 491 Patienten umfasste, kam zu dem Ergebnis, dass die Mortalität und Morbidität in der Gruppe mit präoperativer Cholangitis mit 24,09 % und 66,23 % höher war als in der Gruppe ohne Cholangitis (11,58 % und 52,57 %) [152]. Die Bedeutung einer möglichen Cholangitis zeigte sich auch in der vorliegenden Studie. Demnach bestand eine präoperative Cholangitis im eigenen Patientenkollektiv in 22,9 % der Fälle und war im Hinblick auf die mediane Überlebenszeit mit $p=0.029$ statistisch signifikant von Bedeutung für das postoperative mediane Überleben (18,5 Monate ohne versus 7,5 Monate mit Cholangitis). Dabei ist die präoperative Drainage der Gallengänge in der Literatur grundsätzlich ein umstrittenes Thema. So stellten Cherqui et al. [153] eine Studie vor, in der Patienten vor Leberresektion nach ihren Bilirubinwerten unterteilt wurden. Es bestand dabei kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich Mortalität oder postoperativer Leberinsuffizienz, jedoch war die Morbidität statistisch signifikant höher bei Patienten mit präoperativem Ikterus (50 % im Vergleich zu 15 % ohne Ikterus, $p=0.006$). Während einige Autoren zeigen konnten, dass das Patientenüberleben in Korrelation zu den Bilirubin-Werten stand [154, 155], konnte in unserem Patientenkollektiv kein entsprechender Zusammenhang belegt werden ($p=0,360$). Möglicherweise sind diese Unterschiede jedoch bedingt durch die zu geringen Fallzahlen in unserem Patientenkollektiv. Allerdings war das mediane Überleben bei Patienten, bei denen der Gallengang präoperativ drainiert wurde, doppelt so hoch (33 gegenüber 16 Monaten bei jenen Patienten ohne präoperative Gallengangsdrainage). Diese Beobachtung ist wiederum im Einklang mit einer 2016 veröffentlichten Studie, die zeigen konnte, dass eine unvollständige Gallengangsdrainage bei einem FLR < 50% die postoperative Mortalität erhöhte [156]. Daher sollte präoperativ die Entlastung von gestauten Gallengängen immer erwogen werden, und auch suffizient erfolgen.

Einer der wichtigsten Faktoren bei der Operation ist das Erreichen einer vollständigen Tumorresektion. Dies kann eine Herausforderung sein, wenn man bedenkt, dass der Abstand zum Tumor größer als 1 cm sein soll, um als R0 zu gelten. Leider sind diese Informationen in der vorliegenden Studie nicht verfügbar, da keine Daten diesbezüglich anhand der histopathologischen Präparate erhoben worden waren. Dennoch wurde in unserer Serie eine R0- in 49,3 % und eine R1-Situation in 42 % der Fälle in der histopathologischen Aufarbeitung des resezierten Tumorpräparates berichtet. Ohne Berücksichtigung der heterogenen PD- und BDA-Gruppen ergab sich eine R0-Resektionsrate von 57,89 % unserer Patienten. Der Anteil von R0-resezierten Patienten war damit deutlich höher als in einer aktuellen Metaanalyse, die dies in 12-37 % der Fälle berichtete [157].

Diese Metaanalyse zeigte jedoch auch, dass ein R1-Status in 10-70 % der Studien anzutreffen war, so dass hier offenkundig deutliche Schwankungen bestehen. Das 5-Jahres Überleben im R0- und R1-Status war je nach analysierter Studie sehr heterogen. In der angesprochenen Studie von KE et al. betrug das 5-Jahres Überleben 19,35 % nach R0- und 3,45 % nach R1-Resektion. Abbas et al. [90] berichteten in ihrer Meta-Analyse ein 5-Jahres Überleben im R0-Status zwischen 11-52 % bzw. 0-32 % im R1-Status. In unserem Patientenkollektiv betrug die Überlebensrate nach 1, 3 und 5 Jahren bei R0-Resektionen 26,47 %, 23,53 % und 14,71 %, während sie bei R1-Resektionen 55,17 %, 31,03 % und 6,9 % betrug. Auch das mediane Überleben war in unserem Kollektiv mit 34 Monaten nach R0 höher als mit 10 Monaten bei Patienten mit tumorpositiven Schnitträndern (R1). Diese Zahlen belegen deutlich die Wichtigkeit der vollständigen Tumorresektion im Sinne einer R0-Resektion. Dennoch wird in der Literatur auch die R1-Resektion akzeptiert, da das Überleben nach Einschätzung einiger Autoren dem Überleben mit R0-Status ähnlich sein kann [117, 130, 131]. Kritisch anzumerken ist in dieser Diskussion jedoch, dass es sich jeweils um kleine Studien handelte mit einer nur begrenzten Anzahl von Patienten.

Um die Hypothese zu überprüfen, ob ein Überlebensvorteil für Patienten bestand, die sich einer zusätzlichen Segment-I Resektion unterzogen hatten, ergab die statistische Analyse wie bereits erwähnt keinen signifikanten Unterschied zwischen Patienten mit bzw. ohne Segment-I Resektion ($p=0,154$), wenngleich die mediane Überlebenszeit etwa 10 Monaten höher war. Auch erbrachte die Resektion von Segment-I keine statistisch signifikant höhere Rate an R0-Resektionen. Diese Ergebnisse standen nicht im Einklang mit vielen Studien, die die Bedeutung der Segment 1-Resektion beschrieben hatten [158, 159].

Gefäßresektionen waren und sind in vielen Zentren noch immer eine Kontraindikation für eine Operation mit kurativer Absicht. Dies hat sich im Laufe der Zeit geändert und die zentrale Resektion der Pfortader sowie der Leberarterie mit entsprechender Rekonstruktion ist heute akzeptiert. In unserem Patientenkollektiv erfolgte eine arterielle Rekonstruktion nur bei zwei Patienten, so dass bezüglich der Gefäßresektion als Einflussfaktor für das Patientenüberleben keine hinreichende Aussage getroffen werden konnte. Sicher ist aber, dass gemäß der Literatur die Sterblichkeit bei der arteriellen Rekonstruktion etwa 2 bis 16 % beträgt und eine Morbiditätsrate von 50 bis 69 % berichtet wird, was derjenigen von Patienten entspricht, bei denen keine gleichzeitige Arterienresektion durchgeführt wurde [160].

Eine Meta-Analyse zeigte eine tumorbedingte Pfortaderinvasion in bis zu 80 % der Fälle [90]. Der zitierten Studie war zu entnehmen, dass sich eine makroskopische Pfortaderinvasion (R2) negativ auf das Überleben der Patienten auswirkte, eine mikroskopische Invasion (R1) jedoch nicht, so dass die Entscheidung zur Resektion der Pfortader nicht mehr umstritten ist. Somit ist auch die simultane Resektion der Vena portae akzeptiert, um eine R0-Resektion zu erzielen. Darüber hinaus kann eine Non-Touch-Technik mit simultaner Pfortaderresektion die Freisetzung von Tumorzellen und damit auch die Mikroembolisierung verringern, was die Überlebensrate erhöhen dürfte.

Es ist unbestreitbar, dass die Pfortaderresektion bei fortgeschrittenen Tumoren eine viel komplexere Operation ist und dass es oft eine Herausforderung ist, die Pfortader nicht nur zu reseziieren, sondern auch zu rekonstruieren. Bei zehn Patienten in unserem Patientenkollektiv wurde eine zentrale Pfortaderresektion mit anschließender End-zu-End Anastomosierung durchgeführt. Mit einer medianen Überlebenszeit von 16 Monaten gab es keinen Unterschied im Vergleich zu Patienten, die keine zentrale Pfortaderresektion erhalten hatten ($p=0,707$). Die postoperative Morbidität von Patienten, bei denen eine Pfortaderresektion durchgeführt wurde, und solchen, bei denen dies nicht der Fall war, war auch nicht signifikant unterschiedlich ($p=0,099$). Dies steht im Einklang mit dem Konzept, dass die simultane Pfortaderresektion keinen negativen Einfluss auf die postoperative Rekonvaleszenz hat. Im Jahr 2018 wurde berichtet, dass sowohl eine einseitige als auch eine trunkale Beteiligung der Leberarterie selbst schlechte prognostische Faktoren für das Gesamtüberleben waren, eine Beteiligung der Pfortader jedoch nicht [95]. In unserer Studie wurde nur bei zwei Patienten eine arterielle Resektion durchgeführt, die ein Überleben von 16 und 7,5 Monaten hatten. Dies entspricht den Ergebnissen der vorangegangenen Studie, in der das mediane Überleben bei arteriellen Resektionen zwischen 10,6 und 6,9 Monaten lag.

Der Befall von Lymphknoten gilt als einer der wichtigsten Risikofaktoren für das Überleben von Patienten mit CC [161, 162]. In dieser Studie überlebten Patienten, deren Lymphknoten tumorfrei waren, mit 23,25 Monaten deutlich länger als Patienten mit tumorpositiven Lymphknotenbesatz (mediane Überlebenszeit von 7,5 Monaten). Hier entstehen mehrere Fragen, z.B. welche lokalen Lymphknoten entfernt oder welche Anzahl von resezierten Lymphknoten notwendig ist, um als N0 zu gelten. Da der Lymphknoten der Gruppe 8 für Japaner ein Synonym für Resektabilität ist (im Gegensatz zu westlichen Ländern), ist die Analyse und Bewertung zu diesem Aspekt jedoch äußerst schwierig. Aoba et al.[163] fanden eine positive Korrelation zwischen dem T-Stadium und der Anzahl

der gefundenen LKs. Die Inzidenz von Lymphknotenmetastasen betrug 0 % bei T1, 36,7 % bei T2, 23,8 % bei T3 bzw. 57,7 % bei T4. In unserer Studie wurde ebenfalls eine positive Korrelation mit 11 % bei T1, 42 % bei T2, 55 % bei T3 und 50 % bei T4 festgestellt, die jedoch nicht statistisch signifikant war. In einer 2015 veröffentlichten Meta-Analyse wurde festgestellt, dass bzgl. der Gesamtzahl der zu untersuchenden Lymphknoten (TLCN) notwendigerweise zwischen sieben und neun Lymphknoten entfernt werden sollten, um das Risiko eines falschen Stagings zu minimieren. Im Jahr 2022 wurde in einer weiteren Studie diese Zahl auf vier reduziert [164].

In den vorliegenden Studien wurden stets die verschiedenen T-Stadien des pCC in Bezug auf das Überleben verglichen. In der vorliegenden Studie wurden 55 % pT2, gefolgt von 29 % pT3, 13,1 % pT1 und 2,9 % pT4 Tumore gefunden. Das mediane Überleben nahm zunächst mit zunehmendem T-Stadium ab. Bei T1 betrug das mediane Überleben 33,75, bei T2 17,75 und bei T3 8 Monate. T4-Tumore hatten interessanterweise keine schlechtere Prognose, nämlich 16 Monate. Die Überlebensanalyse ergab keine statistisch signifikanten Unterschiede ($p=0,222$). Allerdings ergab sich bei Aufteilung in zwei Gruppen, \geq pT3 versus \leq pT2, ein statistisch signifikanter Unterschied ($p=0,041$) hinsichtlich des Patientenüberlebens. In einer aktuellen Meta-Analyse wurde die Bedeutung des T-Stadiums für das Überleben ebenso beschrieben [165]. Demnach konnte in dieser Studie der statistisch signifikante Zusammenhang nicht Einzelnen sondern ebenfalls erst in gruppierter Form (als geringes und hohes Risiko) nachgewiesen werden. Wie schon bei den Lymphknoten ist aber auch dieser Aspekt der Bewertung schwierig, da eine Überarbeitung der T-Stadienzuteilung in den letzten Jahren mehrmals stattgefunden hat. In unserem Patientenkollektiv wurden 31 Fälle nach der 6. Edition, 30 nach der 7. und 8 nach der 8. Edition klassifiziert. Die ständige Überarbeitung der TNM-Klassifikation hat selbstverständlich zu Diskrepanzen bei der Interpretation der Resultate geführt hat. Eine Neu- bzw. Nacheinteilung der T-Stadien in den bereits publizierten Studien gemäß der aktuellsten UICC Klassifikation ist unmöglich, so dass ein starker Bias in diesem Analysebereich besteht. Dies mag erklären, weshalb einige Autoren erfolgreich statistisch signifikante Unterschiede nachweisen konnten, wohingegen anderen dies nicht gelang [166–172].

Es ist bekannt, dass der Grad der histologischen Differenzierung (Grading) eine wichtige Rolle für die Prognose der Krankheit spielt. Eine schlechte Differenzierung geht mit einer aggressiveren Erkrankung, einer hohen Rezidivrate, einer mangelnden Empfindlichkeit gegenüber einer adjuvanten Behandlung sowie einer großen Bedeutung für das Überleben und einer schwierigen präoperativen Beurteilung des Tumorgrades einher [173]. In unserem Patientenkollektiv hatte nur ein Patient einen

G1 Tumor mit einem medianen Überleben von 34 Monaten, während Patienten mit G2 und G3 Tumoren ein medianes Überleben von 16 bzw. 15 Monaten aufwiesen. Diese Unterschiede im Überleben waren statistisch nicht signifikant, was im Kontrast zu vielen Studien steht [112]. Als Lymphangiosis carcinomatosa (L) bezeichnet man eine Infiltration der Lymphgefäßbahnen durch Tumorzellen. Der Prozentsatz von L1 lag bei 36,2 % mit einer medianen Überlebenszeit von 11 Monaten und unterschied sich von der Gruppe von Li et al., in der der Prozentsatz von L1 20,4 % betrug und eine mediane Überlebenszeit von ca. 16 Monaten beschrieben wurde [161]. Aufgrund der perineuralen Ausbreitung von Tumoren (Pn) wird in der Literatur die Nervendissektion in Verbindung mit der Tumoresektion als radikalerer Ansatz hervorgehoben. Eine Perineuralscheiden-Infiltration wurde bei 49,3 % unserer Patienten beobachtet, hatte jedoch keinen statistisch signifikanten Einfluss auf das Überleben ($p=0,079$), was sich von Studien unterscheidet, die diesen Zusammenhang beschrieben hatten [164, 174, 175]. Weniger häufig als die Infiltration der Perineuralscheiden und die Lymphangiosis carcinomatosa ist die venöse Invasion (V). Die Rekonstruktion der Pfortader wurde bei 14,5 % der Patienten durchgeführt, aber 23,2 % der Patienten wiesen eine venöse Infiltration (V-Status) auf, wobei der Unterschied darauf zurückzuführen ist, dass im histopathologischen Präparat des exzidierten Leberanteils die Pfortader infiltriert war, nicht aber der Venenstamm der Pfortader. So betrug das mediane Überleben im Stadium V1 lediglich einen Monat, im Vergleich zu 17,75 Monaten im Stadium V0. Der V-Status war somit ein wichtiger prognostischer Faktor [176].

Eine Variable, bei der sich eine besondere Korrelation zum Patientenüberleben zeigte, war der Aufenthalt auf der Intensivstation. Die Mehrheit der Patienten (50,7 %) befand sich ein bis drei Tage auf der Intensivstation und hatte eine mittlere Überlebenszeit von 40,5 Monaten. Patienten mit einem Aufenthalt von vier bis sieben Tagen oder mehr als acht Tagen auf der ICU hatten eine mittlere Überlebenszeit von 15,5 bzw. 0 Monaten. Beim Vergleich der Verweildauer von Patienten, die während ihres Krankenhausaufenthalts starben, zeigte sich, dass die Verweildauer auf der Intensivstation wesentlich länger war als bei Patienten, die entlassen werden konnten. Dies ist zweifelsfrei auf das Auftreten von postoperativen Komplikationen zurückzuführen.

Univariate Analysen zeigten, dass die präoperative Cholangitis, das chirurgische Verfahren, der R-Status, der N-Status und die Dauer des Aufenthalts auf der Intensivstation Faktoren waren, die das Überleben beeinflussten und von signifikanter Bedeutung waren. In der multivariaten Analyse verblieben der R-Status, der N-Status, die Art der Operation und die Tage auf der Intensivstation als

potentielle Einflussgrößen für das Patientenüberleben. Als Konsequenz für die Behandlung von Patienten mit pCC ergeben sich daher folgende Gedanken: durch den Chirurgen beeinflussbar sind der R-Status und die Art der Operation. Es sollte daher eine R0-Resektion mittels Leberresektion angestrebt werden. Der Lymphknotenstatus kann präoperativ nicht hinreichend eruiert werden, so dass hiermit keine sichere Therapieentscheidung getroffen werden kann. Erst intraoperativ könnte mittels Schnellschnitt eine grobe Einschätzung der Erkrankungsschwere und damit der individuellen Überlebensrate getroffen werden. Dabei ist jedoch zu bedenken, dass nicht alle Lymphknoten im Operationssitus zum Schnellschnitt entfernt werden können. Die Information um die Bedeutung der Intensivdauer kann präoperativ natürlich nicht verwertet werden, so dass sich hieraus keine Konsequenzen für die Therapieentscheidung ergeben, wohl aber für die bestmögliche Patientenvorbereitung auf die Operation.

Diese Arbeit ist eine retrospektive Studie mit den sich daraus ergebenden Einschränkungen. Trotz der Suche nach Daten in Dokumenten sowie Briefen an Hausärzte oder Einrichtungen, in denen Patienten betreut wurden, und sogar mit Hilfe des saarländischen Krebsregisters konnten Follow-up, klinische, pathologische oder Labordaten nicht in jedem Fall vollständig ergänzt werden. Der Beitrag der vorliegenden Studie bestand darin, das Überleben von Patienten, die mit kurativer Absicht wegen eines pCC operiert wurden, in Abhängigkeit von verschiedenen Variablen darzustellen, sodass diese in Zukunft als Ansatz für Verbesserungen dienen können. Somit ließen sich weitere prospektive Studien sinnvoll konzipieren. Es muss jedoch beachtet werden, dass die Erkrankung selten auftritt und das Patientenklitel sehr heterogen sein wird. Damit ist die Gruppe der zu untersuchenden Patienten relativ klein, dies mag den statistischen Fehler vom Typ II erhöhen. Daher sollten betroffene Patienten meiner Meinung nach in speziellen Registern erfasst und deren Behandlungsverlauf prospektiv beobachtet werden. Dies könnte durch die entsprechenden Fachgesellschaften abgebildet werden.

8. Literaturverzeichnis

1. Wadsworth CA, Dixon PH, Wong JH, et al (2011) Genetic Factors in the Pathogenesis of Cholangiocarcinoma. *Dig Dis* 29:93–97. <https://doi.org/10.1159/000324688>
2. Cardinale V, Bragazzi MC, Carpino G, et al (2013) Cholangiocarcinoma: increasing burden of classifications. *Hepatobiliary Surg Nutr* 2:272–280. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2304-3881.2013.10.02>
3. Nakeeb A, Pitt HA, Sohn TA, et al (1996) Cholangiocarcinoma: A Spectrum of Intrahepatic, Perihilar, and Distal Tumors. *Annals of Surgery* 224:463–475. <https://doi.org/10.1097/00000658-199610000-00005>
4. Rizvi S, Gores GJ (2013) Pathogenesis, Diagnosis, and Management of Cholangiocarcinoma. *Gastroenterology* 145:1215–1229. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.10.013>
5. Altemeier WA (1957) Sclerosing Carcinoma of the Major Intrahepatic Bile Ducts. *Arch Surg* 75:450. <https://doi.org/10.1001/archsurg.1957.01280150140015>
6. Klatskin G (1965) Adenocarcinoma of the hepatic duct at its bifurcation within the porta hepatis. *The American Journal of Medicine* 38:241–256. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(65\)90178-6](https://doi.org/10.1016/0002-9343(65)90178-6)
7. Bismuth H, Corlette MB (1975) Intrahepatic cholangioenteric anastomosis in carcinoma of the hilus of the liver. *Surg Gynecol Obstet* 140:170–178
8. Bismuth H, Nakache R, Diamond T (1992) Management Strategies in Resection for Hilar Cholangiocarcinoma: *Annals of Surgery* 215:31–38. <https://doi.org/10.1097/00000658-199201000-00005>
9. Edge SB. (2003) *AJCC Cancer Staging Manual*, 6th edn. New York: Springer.
10. Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C, International Union against Cancer (2010) *TNM classification of malignant tumours*, 7th ed. Wiley-Blackwell, Chichester, West Sussex, UK ; Hoboken, NJ
11. Chun YS, Pawlik TM, Vauthey J-N (2018) 8th Edition of the *AJCC Cancer Staging Manual: Pancreas and Hepatobiliary Cancers*. *Ann Surg Oncol* 25:845–847. <https://doi.org/10.1245/s10434-017-6025-x>
12. Blechacz BRA, Gores GJ (2008) Cholangiocarcinoma. *Clinics in Liver Disease* 12:131–150. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2007.11.003>
13. Massironi S, Pilla L, Elvevi A, et al (2020) New and Emerging Systemic Therapeutic Options for Advanced Cholangiocarcinoma. *Cells* 9:688. <https://doi.org/10.3390/cells9030688>
14. Van Dyke AL, Shiels MS, Jones GS, et al (2019) Biliary tract cancer incidence and trends in the United States by demographic group, 1999–2013. *Cancer* 125:1489–1498. <https://doi.org/10.1002/cncr.31942>
15. Banales JM, Marin JJG, Lamarca A, et al (2020) Cholangiocarcinoma 2020: the next horizon in mechanisms and management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 17:557–588. <https://doi.org/10.1038/s41575-020-0310-z>
16. Hartog H, Ijzermans JNM, van Gulik TM, Koerkamp BG (2016) Resection of Perihilar Cholangiocarcinoma. *Surgical Clinics of North America* 96:247–267. <https://doi.org/10.1016/j.suc.2015.12.008>
17. Zhang X, Liu H (2019) Klatskin Tumor: A Population-Based Study of Incidence and Survival. *Med Sci Monit* 25:4503–4512. <https://doi.org/10.12659/MSM.914987>
18. Glanemann M, Lammert F (2018) Glanemann, M., Lammert, F. (2018). *Klinische Gastroenterologie* (2.^a ed., pp. 831–840). Berlin. Berlin., 2nd ed
19. Khan SA, Emadossadaty S, Ladep NG, et al (2012) Rising trends in cholangiocarcinoma: Is the ICD classification system misleading us? *Journal of Hepatology* 56:848–854. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2011.11.015>
20. Welzel TM, McGlynn KA, Hsing AW, et al (2006) Impact of Classification of Hilar

Cholangiocarcinomas (Klatskin Tumors) on the Incidence of Intra- and Extrahepatic Cholangiocarcinoma in the United States. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute* 98:873–875. <https://doi.org/10.1093/jnci/djj234>

21. Kang MJ, Lim J, Han S, et al (2021) Impact of changes in the topographic classification of Klatskin tumor on incidence of intra- and extrahepatic bile duct cancer: A population-based national cancer registry study. *J Hepato Biliary Pancreat* 28:740–750. <https://doi.org/10.1002/jhbp.916>
22. Selvadurai S, Mann K, Mithra S, et al (2021) Cholangiocarcinoma miscoding in hepatobiliary centres. *European Journal of Surgical Oncology* 47:635–639. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2020.09.039>
23. Walter D, Ferstl P, Waidmann O, et al (2019) Cholangiocarcinoma in Germany: Epidemiologic trends and impact of misclassification. *Liver Int* 39:316–323. <https://doi.org/10.1111/liv.13954>
24. KIRSTEIN MM, VOGEL A (2016) Epidemiology and Risk Factors of Cholangiocarcinoma. *Visc Med* 32:395–400. <https://doi.org/10.1159/000453013>
25. Saffioti F, Mavroeidis VK (2021) Review of incidence and outcomes of treatment of cholangiocarcinoma in patients with primary sclerosing cholangitis. *WJGO* 13:1336–1366. <https://doi.org/10.4251/wjgo.v13.i10.1336>
26. Villard C, Friis-Liby I, Rorsman F, et al (2022) Prospective surveillance for cholangiocarcinoma in unselected individuals with primary sclerosing cholangitis. *Journal of Hepatology* S0168827822033037. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2022.11.011>
27. Tyson GL, El-Serag HB (2011) Risk factors for cholangiocarcinoma. *Hepatology* 54:173–184. <https://doi.org/10.1002/hep.24351>
28. Welzel TM, Graubard BI, Zeuzem S, et al (2011) Metabolic syndrome increases the risk of primary liver cancer in the United States: A study in the SEER-medicare database. *Hepatology* 54:463–471. <https://doi.org/10.1002/hep.24397>
29. Shaib YH, El-Serag HB, Davila JA, et al (2005) Risk factors of intrahepatic cholangiocarcinoma in the United States: A case-control study. *Gastroenterology* 128:620–626. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2004.12.048>
30. Donato F, Gelatti U, Tagger A, et al (2001) Intrahepatic cholangiocarcinoma and hepatitis C and B virus infection, alcohol intake, and hepatolithiasis: a case-control study in Italy. *Cancer Causes and Control* 12:959–964. <https://doi.org/10.1023/A:1013747228572>
31. Glanemann M, Eisele R, Gäbelein G (2017) Gallengangs- und Gallenblasenkarzinom. *Allgemein- und Viszeralchirurgie* up2date 11:485–505. <https://doi.org/10.1055/s-0043-110494>
32. Blechacz B, Komuta M, Roskams T, Gores GJ (2011) Clinical diagnosis and staging of cholangiocarcinoma. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 8:512–522. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2011.131>
33. Romeo Obiekwe S, Suzett De La Roca N, Saric J (2019) Cholangiocarcinoma. In: Tsoulfas G (ed) *Surgical Challenges in the Management of Liver Disease*. IntechOpen
34. Schneider A, Vogel A, Lankisch T (2014) Gallengangskarzinom und Klatskintumor. In: Lehnert H, Schellong SM, Mössner J, et al (eds) *SpringerReference Innere Medizin*. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, pp 1–7
35. Rizvi S, Gores GJ (2014) Current Diagnostic and Management Options in Perihilar Cholangiocarcinoma. *Digestion* 89:216–224. <https://doi.org/10.1159/000360791>
36. Liao MM, Long V, Yang SS (2016) Erythema gyratum repens: a paraneoplastic eruption. *BMJ Case Reports* bcr2016214665. <https://doi.org/10.1136/bcr-2016-214665>
37. Mertens J (2014) Clinical diagnosis and management of perihilar cholangiocarcinoma: Perihilar Cholangiocarcinoma. *Clinical Liver Disease* 3:60–64. <https://doi.org/10.1002/cld.328>
38. Feng J-W, Yang X-H, Wu B-Q, et al (2019) Progress in diagnosis and surgical treatment of perihilar cholangiocarcinoma. *Gastroenterología y Hepatología* 42:271–279. <https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2018.11.003>

39. Forner A, Vidili G, Rengo M, et al (2019) Clinical presentation, diagnosis and staging of cholangiocarcinoma. *Liver International* 39:98–107. <https://doi.org/10.1111/liv.14086>
40. Ruys AT, Van Beem BE, Engelbrecht MRW, et al (2012) Radiological staging in patients with hilar cholangiocarcinoma: a systematic review and meta-analysis. *BJR* 85:1255–1262. <https://doi.org/10.1259/bjr/88405305>
41. Lee HY, Kim SH, Lee JM, et al (2006) Preoperative Assessment of Resectability of Hepatic Hilar Cholangiocarcinoma: Combined CT and Cholangiography with Revised Criteria. *Radiology* 239:113–121. <https://doi.org/10.1148/radiol.2383050419>
42. Seo H, Lee JM, Kim IH, et al (2009) Evaluation of the Gross Type and Longitudinal Extent of Extrahepatic Cholangiocarcinomas on Contrast-Enhanced Multidetector Row Computed Tomography: *Journal of Computer Assisted Tomography* 33:376–382. <https://doi.org/10.1097/RCT.0b013e318184f3f7>
43. Dondossola D, Ghidini M, Grossi F, et al (2020) Practical review for diagnosis and clinical management of perihilar cholangiocarcinoma. *WJG* 26:3542–3561. <https://doi.org/10.3748/wjg.v26.i25.3542>
44. Kim NH, Lee SR, Kim YH, Kim HJ (2020) Diagnostic Performance and Prognostic Relevance of FDG Positron Emission Tomography/Computed Tomography for Patients with Extrahepatic Cholangiocarcinoma. *Korean J Radiol* 21:1355. <https://doi.org/10.3348/kjr.2019.0891>
45. Lamarca A, Barriuso J, Chander A, et al (2019) 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography (18FDG-PET) for patients with biliary tract cancer: Systematic review and meta-analysis. *Journal of Hepatology* 71:115–129. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.01.038>
46. Albazaz R, Patel CN, Chowdhury FU, Scarsbrook AF (2013) Clinical impact of FDG PET-CT on management decisions for patients with primary biliary tumours. *Insights Imaging* 4:691–700. <https://doi.org/10.1007/s13244-013-0268-2>
47. Jiang L, Tan H, Panje CM, et al (2016) Role of 18F-FDG PET/CT Imaging in Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *Clinical Nuclear Medicine* 41:1–7. <https://doi.org/10.1097/RLU.0000000000000998>
48. Petrowsky H, Wildbrett P, Husarik DB, et al (2006) Impact of integrated positron emission tomography and computed tomography on staging and management of gallbladder cancer and cholangiocarcinoma. *Journal of Hepatology* 45:43–50. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2006.03.009>
49. Bridgewater J, Galle PR, Khan SA, et al (2014) Guidelines for the diagnosis and management of intrahepatic cholangiocarcinoma. *Journal of Hepatology* 60:1268–1289. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.01.021>
50. Weber A, Schmid RM, Prinz C (2008) Diagnostic approaches for cholangiocarcinoma. *WJG* 14:4131. <https://doi.org/10.3748/wjg.14.4131>
51. Trikudanathan G, Navaneethan U, Njei B, et al (2014) Diagnostic yield of bile duct brushings for cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointestinal Endoscopy* 79:783–789. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2013.09.015>
52. Mohamadnejad M, DeWitt JM, Sherman S, et al (2011) Role of EUS for preoperative evaluation of cholangiocarcinoma: a large single-center experience. *Gastrointestinal Endoscopy* 73:71–78. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2010.08.050>
53. Barr Fritcher EG, Voss JS, Brankley SM, et al (2015) An Optimized Set of Fluorescence In Situ Hybridization Probes for Detection of Pancreatobiliary Tract Cancer in Cytology Brush Samples. *Gastroenterology* 149:1813–1824.e1. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.08.046>
54. Sharma P (2018) Demographics, tumor characteristics, treatment, and survival of patients with Klatskin tumors. *aog*. <https://doi.org/10.20524/aog.2018.0233>
55. Chaiteerakij R, Harmsen WS, Marrero CR, et al (2014) A New Clinically Based Staging System for Perihilar Cholangiocarcinoma. *American Journal of Gastroenterology* 109:1881–1890. <https://doi.org/10.1038/ajg.2014.327>
56. Mansour JC, Aloia TA, Crane CH, et al (2015) Hilar Cholangiocarcinoma: expert consensus

- statement. *HPB* 17:691–699. <https://doi.org/10.1111/hpb.12450>
57. Uhlmann D, Wiedmann M, Schmidt F, et al (2006) Management and Outcome in Patients With Klatskin-Mimicking Lesions of the Biliary Tree. *Journal of Gastrointestinal Surgery* 10:1144–1150. <https://doi.org/10.1016/j.gassur.2006.04.003>
 58. Corvera CU, Blumgart LH, Darvishian F, et al (2005) Clinical and Pathologic Features of Proximal Biliary Strictures Masquerading as Hilar Cholangiocarcinoma. *Journal of the American College of Surgeons* 201:862–869. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2005.07.011>
 59. Kawasaki S, Imamura H, Kobayashi A, et al (2003) Results of Surgical Resection for Patients With Hilar Bile Duct Cancer: Application of Extended Hepatectomy After Biliary Drainage and Hemihepatic Portal Vein Embolization. *Annals of Surgery* 238:84–92. <https://doi.org/10.1097/01.SLA.0000074984.83031.02>
 60. Lidsky ME, Jarnagin WR (2018) Surgical management of hilar cholangiocarcinoma at Memorial Sloan Kettering Cancer Center. *Ann Gastroenterol Surg* 2:304–312. <https://doi.org/10.1002/ags3.12181>
 61. Kennedy TJ, Yopp A, Qin Y, et al (2009) Role of preoperative biliary drainage of liver remnant prior to extended liver resection for hilar cholangiocarcinoma. *HPB* 11:445–451. <https://doi.org/10.1111/j.1477-2574.2009.00090.x>
 62. Higuchi R, Yamamoto M (2014) Indications for portal vein embolization in perihilar cholangiocarcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 21:542–549. <https://doi.org/10.1002/jhbp.77>
 63. Bednarsch J, Czigany Z, Lurje I, et al (2021) Insufficient future liver remnant and preoperative cholangitis predict perioperative outcome in perihilar cholangiocarcinoma. *HPB* 23:99–108. <https://doi.org/10.1016/j.hpb.2020.04.017>
 64. Rassam F, Roos E, van Lienden KP, et al (2018) Modern work-up and extended resection in perihilar cholangiocarcinoma: the AMC experience. *Langenbecks Arch Surg* 403:289–307. <https://doi.org/10.1007/s00423-018-1649-2>
 65. Sato K, Shigekawa M, Kozumi K, et al (2023) Initial drainage-related prognostic factors for perihilar cholangiocarcinoma: A single-center retrospective study. *DEN Open* 3:. <https://doi.org/10.1002/deo2.127>
 66. Memeo R, Conticchio M, Deshayes E, et al (2021) Optimization of the future remnant liver: review of the current strategies in Europe. *Hepatobiliary Surg Nutr* 10:350–363. <https://doi.org/10.21037/hbsn-20-394>
 67. Suzuki Suzuki, I., Larrañaga, N., Oyarzun, A., Espil, G., & Kozima, S.. (2016). Embolización portal hepática preoperatoria con lipiodol y gelatina absorbible. *Revista argentina de radiología*, 80(3), 162-169. Recuperado en 05 de enero de 2023, de http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1852-99922016000300003&lng=es&tlng=es.
 68. Olthof PB, Coelen RJS, Wiggers JK, et al (2017) High mortality after ALPPS for perihilar cholangiocarcinoma: case-control analysis including the first series from the international ALPPS registry. *HPB* 19:381–387. <https://doi.org/10.1016/j.hpb.2016.10.008>
 69. Serenari M, Zanella M, Schadde E, et al (2016) Importance of primary indication and liver function between stages: results of a multicenter Italian audit of ALPPS 2012–2014. *HPB* 18:419–427. <https://doi.org/10.1016/j.hpb.2016.02.003>
 70. Shindoh J, Truty MJ, Aloia TA, et al (2013) Kinetic Growth Rate after Portal Vein Embolization Predicts Posthepatectomy Outcomes: Toward Zero Liver-Related Mortality in Patients with Colorectal Liver Metastases and Small Future Liver Remnant. *Journal of the American College of Surgeons* 216:201–209. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2012.10.018>
 71. Leung U, Simpson AL, Araujo RLC, et al (2014) Remnant Growth Rate after Portal Vein Embolization Is a Good Early Predictor of Post-Hepatectomy Liver Failure. *Journal of the American College of Surgeons* 219:620–630. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2014.04.022>
 72. Jarnagin WR, Fong Y, DeMatteo RP, et al (2001) Staging, Resectability, and Outcome in 225

- Patients With Hilar Cholangiocarcinoma: *Annals of Surgery* 234:507–519.
<https://doi.org/10.1097/00000658-200110000-00010>
73. Burke EC, Jarnagin WR, Hochwald SN, et al (1998) Hilar Cholangiocarcinoma: Patterns of Spread, the Importance of Hepatic Resection for Curative Operation, and a Presurgical Clinical Staging System. *Annals of Surgery* 228:385–394. <https://doi.org/10.1097/00000658-199809000-00011>
 74. Matsuo K, Rocha FG, Ito K, et al (2012) The Blumgart Preoperative Staging System for Hilar Cholangiocarcinoma: Analysis of Resectability and Outcomes in 380 Patients. *Journal of the American College of Surgeons* 215:343–355. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2012.05.025>
 75. DeOliveira ML, Schulick RD, Nimura Y, et al (2011) New staging system and a registry for perihilar cholangiocarcinoma. *Hepatology* 53:1363–1371. <https://doi.org/10.1002/hep.24227>
 76. Lai ECH, Lau WY (2005) Aggressive surgical resection for hilar cholangiocarcinoma. *ANZ J Surg* 75:981–985. <https://doi.org/10.1111/j.1445-2197.2005.03595.x>
 77. Kambakamba P, Linecker M, Slankamenac K, DeOliveira ML (2015) Lymph node dissection in resectable perihilar cholangiocarcinoma: a systematic review. *The American Journal of Surgery* 210:694–701. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2015.05.015>
 78. Nagakawa T, Kayahara M, Ikeda S, et al (2002) Biliary tract cancer treatment: results from the Biliary Tract Cancer Statistics Registry in Japan. *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery* 9:569–575. <https://doi.org/10.1007/s005340200076>
 79. Oshiro Y, Sasaki R, Kobayashi A, et al (2011) Prognostic relevance of the lymph node ratio in surgical patients with extrahepatic cholangiocarcinoma. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)* 37:60–64. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2010.10.011>
 80. Liu Z-P, Zhang Q-Y, Chen W-Y, et al (2022) Evaluation of Four Lymph Node Classifications for the Prediction of Survival in Hilar Cholangiocarcinoma. *J Gastrointest Surg* 26:1030–1040. <https://doi.org/10.1007/s11605-021-05211-x>
 81. Nishio H, Nagino M, Nimura Y (2005) Surgical management of hilar cholangiocarcinoma: the Nagoya experience. *HPB* 7:259–262. <https://doi.org/10.1080/13651820500373010>
 82. de Jong MC, Marques H, Clary BM, et al (2012) The impact of portal vein resection on outcomes for hilar cholangiocarcinoma: A multi-institutional analysis of 305 cases. *Cancer* 118:4737–4747. <https://doi.org/10.1002/cncr.27492>
 83. Kow AW-C, Wook CD, Song SC, et al (2012) Role of Caudate Lobectomy in Type IIIA and IIIB Hilar Cholangiocarcinoma: A 15-year Experience in a Tertiary Institution. *World J Surg* 36:1112–1121. <https://doi.org/10.1007/s00268-012-1497-0>
 84. Hakeem AR, Marangoni G, Chapman SJ, et al (2014) Does the extent of lymphadenectomy, number of lymph nodes, positive lymph node ratio and neutrophil–lymphocyte ratio impact surgical outcome of perihilar cholangiocarcinoma? *European Journal of Gastroenterology & Hepatology* 26:1047–1054. <https://doi.org/10.1097/MEG.000000000000162>
 85. Li J, Zhou M-H, Ma W-J, et al (2020) Extended lymphadenectomy in hilar cholangiocarcinoma: What it will bring? *WJG* 26:3318–3325. <https://doi.org/10.3748/wjg.v26.i24.3318>
 86. National Comprehensive Cancer Network. (2022). *Hepatobiliary Cancers (version 4.2022)*. Retrieved from https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hepatobiliary.pdf
 87. Valle JW, Borbath I, Khan SA, et al (2016) Biliary cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 27:v28–v37. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw324>
 88. Miyazaki M, Ohtsuka M, Miyakawa S, et al (2015) Classification of biliary tract cancers established by the Japanese Society of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery: 3rd English edition: Classification of biliary tract cancers. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 22:181–196. <https://doi.org/10.1002/jhbp.211>
 89. Nagino M, Ebata T, Yokoyama Y, et al (2013) Evolution of Surgical Treatment for Perihilar Cholangiocarcinoma: A Single-Center 34-Year Review of 574 Consecutive Resections. *Annals of*

- Surgery 258:129–140. <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e3182708b57>
90. Abbas S, Sandroussi C (2013) Systematic review and meta-analysis of the role of vascular resection in the treatment of hilar cholangiocarcinoma. *HPB* 15:492–503. <https://doi.org/10.1111/j.1477-2574.2012.00616.x>
 91. Molina V, Sampson J, Ferrer J, et al (2017) Surgical treatment of perihilar cholangiocarcinoma: early results of en bloc portal vein resection. *Langenbecks Arch Surg* 402:95–104. <https://doi.org/10.1007/s00423-016-1542-9>
 92. Hemming AW, Mekeel K, Khanna A, et al (2011) Portal Vein Resection in Management of Hilar Cholangiocarcinoma. *Journal of the American College of Surgeons* 212:604–613. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2010.12.028>
 93. Nakanishi Y, Tsuchikawa T, Okamura K, et al (2016) Prognostic impact of the site of portal vein invasion in patients with surgically resected perihilar cholangiocarcinoma. *Surgery* 159:1511–1519. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2016.01.012>
 94. Kim KB, Choi DW, Heo JS, et al (2021) The impact of portal vein resection on outcome of hilar cholangiocarcinoma. *Ann Hepatobiliary Pancreat Surg* 25:221–229. <https://doi.org/10.14701/ahbps.2021.25.2.221>
 95. van Vugt JLA, Gaspersz MP, Coelen RJS, et al (2018) The prognostic value of portal vein and hepatic artery involvement in patients with perihilar cholangiocarcinoma. *HPB* 20:83–92. <https://doi.org/10.1016/j.hpb.2017.08.025>
 96. Miyazaki M, Kato A, Ito H, et al (2007) Combined vascular resection in operative resection for hilar cholangiocarcinoma: Does it work or not? *Surgery* 141:581–588. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2006.09.016>
 97. Noji T, Tsuchikawa T, Okamura K, et al (2015) Resection and Reconstruction of the Hepatic Artery for Advanced Perihilar Cholangiocarcinoma: Result of Arterioportal Shunting. *J Gastrointest Surg* 19:675–681. <https://doi.org/10.1007/s11605-015-2754-y>
 98. Groot Koerkamp B, Jarnagin WR (2018) Surgery for perihilar cholangiocarcinoma. *British Journal of Surgery* 105:771–772. <https://doi.org/10.1002/bjs.10875>
 99. Nagino M, Nimura Y, Nishio H, et al (2010) Hepatectomy With Simultaneous Resection of the Portal Vein and Hepatic Artery for Advanced Perihilar Cholangiocarcinoma: An Audit of 50 Consecutive Cases. *Annals of Surgery* 252:115–123. <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e3181e463a7>
 100. Chen W, Ke K, Chen YL (2014) Combined portal vein resection in the treatment of hilar cholangiocarcinoma: A systematic review and meta-analysis. *European Journal of Surgical Oncology* 40:489–495. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2014.02.231>
 101. Bai T, Chen J, Xie Z-B, et al (2015) Combined portal vein resection for hilar cholangiocarcinoma. *Int J Clin Exp Med* 8:21044–21052
 102. Tamoto E, Hirano S, Tsuchikawa T, et al (2014) Portal vein resection using the no-touch technique with a hepatectomy for hilar cholangiocarcinoma. *HPB* 16:56–61. <https://doi.org/10.1111/hpb.12067>
 103. Bird N, Elmasry M, Jones R, et al (2017) Role of staging laparoscopy in the stratification of patients with perihilar cholangiocarcinoma. *British Journal of Surgery* 104:418–425. <https://doi.org/10.1002/bjs.10399>
 104. Arumugam P, Balarajah V, Watt J, et al (2016) Role of laparoscopy in hepatobiliary malignancies. *Indian J Med Res* 143:414. <https://doi.org/10.4103/0971-5916.184300>
 105. Weber SM, DeMatteo RP, Fong Y, et al (2002) Staging Laparoscopy in Patients With Extrahepatic Biliary Carcinoma: Analysis of 100 Patients. *Annals of Surgery* 235:392–399. <https://doi.org/10.1097/00000658-200203000-00011>
 106. Ma W-J, Wu Z-R, Shrestha A, et al (2018) Effectiveness of additional resection of the invasive cancer-positive proximal bile duct margin in cases of hilar cholangiocarcinoma. *Hepatobiliary Surg Nutr* 7:251–269. <https://doi.org/10.21037/hbsn.2018.03.14>

107. Mantel HTJ, Westerkamp AC, Sieders E, et al (2016) Intraoperative frozen section analysis of the proximal bile ducts in hilar cholangiocarcinoma is of limited value. *Cancer Med* 5:1373–1380. <https://doi.org/10.1002/cam4.693>
108. Xiang S, Lau WY, Chen X (2015) Hilar cholangiocarcinoma: Controversies on the extent of surgical resection aiming at cure. *Int J Colorectal Dis* 30:159–171. <https://doi.org/10.1007/s00384-014-2063-z>
109. Dumitrașcu T, Ionescu MI (2019) Caudate Lobectomy for Perihilar Cholangiocarcinoma - Current Evidence. *chr* 114:317. <https://doi.org/10.21614/chirurgia.114.3.317>
110. Jonas S, Krenzien F, Atanasov G, et al (2018) Hilar en bloc resection for hilar cholangiocarcinoma in patients with limited liver capacities—preserving parts of liver segment 4. *Eur Surg* 50:22–29. <https://doi.org/10.1007/s10353-017-0507-8>
111. van Keulen A-M, Olthof PB, Cescon M, et al (2021) Actual 10-Year Survival after Resection of Perihilar Cholangiocarcinoma: What Factors Preclude a Chance for Cure? *Cancers* 13:6260. <https://doi.org/10.3390/cancers13246260>
112. Liang L, Li C, Jia H-D, et al (2021) Prognostic factors of resectable perihilar cholangiocarcinoma: a systematic review and meta-analysis of high-quality studies. *Ther Adv Gastrointest Endosc* 14:2631774521993065. <https://doi.org/10.1177/2631774521993065>
113. Perini MV, Coelho FF, Kruger JA, et al (2016) Extended right hepatectomy with caudate lobe resection using the hilar “en bloc” resection technique with a modified hanging maneuver: Hanging in Hilar Cholangio. *J Surg Oncol* 113:427–431. <https://doi.org/10.1002/jso.24154>
114. Neuhaus P, Thelen A (2008) Radical surgery for right-sided klatskin tumor. *HPB* 10:171–173. <https://doi.org/10.1080/13651820801992708>
115. Neuhaus P, Jonas S, Bechstein WO, et al (1999) Extended Resections for Hilar Cholangiocarcinoma: *Annals of Surgery* 230:808. <https://doi.org/10.1097/00000658-199912000-00010>
116. Neuhaus P, Thelen A, Jonas S, et al (2012) Oncological Superiority of Hilar En Bloc Resection for the Treatment of Hilar Cholangiocarcinoma. *Ann Surg Oncol* 19:1602–1608. <https://doi.org/10.1245/s10434-011-2077-5>
117. Geers J, Jaekers J, Topal H, et al (2020) Predictors of survival after surgery with curative intent for perihilar cholangiocarcinoma. *World J Surg Onc* 18:286. <https://doi.org/10.1186/s12957-020-02060-x>
118. Shroff RT, Kennedy EB, Bachini M, et al (2019) Adjuvant Therapy for Resected Biliary Tract Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline. *JCO* 37:1015–1027. <https://doi.org/10.1200/JCO.18.02178>
119. Jeddou H, Tzedakis S, Orlando F, et al (2022) Liver Resection for Type IV Perihilar Cholangiocarcinoma: Left or Right Trisectionectomy? *Cancers* 14:2791. <https://doi.org/10.3390/cancers14112791>
120. Govil S, Bharatan A, Rammohan A, et al (2016) Liver resection for perihilar cholangiocarcinoma – why left is sometimes right. *HPB* 18:575–579. <https://doi.org/10.1016/j.hpb.2016.05.002>
121. deutsch Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Diagnostik und Therapie des Hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karziome, Langversion 2.0, 2021, AWMF Registernummer: 032/053OL, <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/hcc-und-billiäre-karzinome> (Zugriff am: TT.MM.JJJJ)
122. Franken LC, Schreuder AM, Roos E, et al (2019) Morbidity and mortality after major liver resection in patients with perihilar cholangiocarcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Surgery* 165:918–928. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2019.01.010>
123. Benzing C, Haiden LM, Krenzien F, et al (2022) Textbook outcome after major hepatectomy for perihilar cholangiocarcinoma — definitions and influencing factors. *Langenbecks Arch Surg* 407:1561–1573. <https://doi.org/10.1007/s00423-022-02467-y>
124. Koerkamp BG, Wiggers JK, Allen PJ, et al (2015) Recurrence Rate and Pattern of Perihilar

- Cholangiocarcinoma after Curative Intent Resection. *Journal of the American College of Surgeons* 221:1041–1049. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2015.09.005>
125. Zhang H, Li F, Huang J, et al (2021) Fishing line assisted endoscopic placement of multiple plastic biliary stents for unresectable malignant hilar biliary obstruction: a retrospective study. *BMC Gastroenterol* 21:435. <https://doi.org/10.1186/s12876-021-02014-x>
 126. Abu-Hamda E, Baron T (2004) Endoscopic Management of Cholangiocarcinoma. *Semin Liver Dis* 24:165–175. <https://doi.org/10.1055/s-2004-828893>
 127. Kiesslich T, Wolkersdörfer G, Neureiter D, et al (2009) Photodynamic therapy for non-resectable perihilar cholangiocarcinoma. *Photochem Photobiol Sci* 8:23–30. <https://doi.org/10.1039/b813183j>
 128. Yang J, Wang J, Zhou H, et al (2018) Efficacy and safety of endoscopic radiofrequency ablation for unresectable extrahepatic cholangiocarcinoma: a randomized trial. *Endoscopy* 50:751–760. <https://doi.org/10.1055/s-0043-124870>
 129. Khosla D, Zaheer S, Gupta R, et al (2022) Role of intraluminal brachytherapy in palliation of biliary obstruction in cholangiocarcinoma: A brief review. *WJGE* 14:106–112. <https://doi.org/10.4253/wjge.v14.i3.106>
 130. Lurje G, Bednarsch J, Czigany Z, et al (2019) The prognostic role of lymphovascular invasion and lymph node metastasis in perihilar and intrahepatic cholangiocarcinoma. *European Journal of Surgical Oncology* 45:1468–1478. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2019.04.019>
 131. Lee JH, Hwang DW, Lee SY, et al (2012) The proximal margin of resected hilar cholangiocarcinoma: the effect of microscopic positive margin on long-term survival. *Am Surg* 78:471–477
 132. Izquierdo-Sanchez L, Lamarca A, La Casta A, et al (2022) Cholangiocarcinoma landscape in Europe: Diagnostic, prognostic and therapeutic insights from the ENSCCA Registry. *Journal of Hepatology* 76:1109–1121. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.12.010>
 133. Dindo D, Demartines N, Clavien P-A (2004) Classification of Surgical Complications: A New Proposal With Evaluation in a Cohort of 6336 Patients and Results of a Survey. *Annals of Surgery* 240:205–213. <https://doi.org/10.1097/01.sla.0000133083.54934.ae>
 134. Nakeeb A, Tran KQ, Black MJ, et al (2002) Improved survival in resected biliary malignancies. *Surgery* 132:555–564. <https://doi.org/10.1067/msy.2002.127555>
 135. Wang Y, Yang H, Shen C, Luo J (2015) Surgical procedure and long-term survival of hilar cholangiocarcinoma. *Int J Clin Exp Med* 8:1122–1128
 136. Titapun A, Pugkhem A, Luvira V, et al (2015) Outcome of curative resection for perihilar cholangiocarcinoma in Northeast Thailand. *WJGO* 7:503. <https://doi.org/10.4251/wjgo.v7.i12.503>
 137. Zentrum für Krebsregisterdaten (2018) 3.9 Gallenblase und Gallenwege. In: *Krebs in Deutschland*. pp 56–59
 138. Henson DE, Albores-Saavedra J, Corle D (1992) Carcinoma of the extrahepatic bile ducts. Histologic types, stage of disease, grade, and survival rates. *Cancer* 70:1498–1501. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19920915\)70:6<1498::AID-CNCR2820700609>3.0.CO;2-C](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19920915)70:6<1498::AID-CNCR2820700609>3.0.CO;2-C)
 139. Petrowsky H, Hong JC (2009) Current Surgical Management of Hilar and Intrahepatic Cholangiocarcinoma: The Role of Resection and Orthotopic Liver Transplantation. *Transplantation Proceedings* 41:4023–4035. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2009.11.001>
 140. Nagino M (2022) Perihilar cholangiocarcinoma: a surgeon’s perspective. *iLIVER* 1:12–24. <https://doi.org/10.1016/j.iliver.2022.03.004>
 141. Popescu I, Dumitrascu T (2014) Curative-intent surgery for hilar cholangiocarcinoma: prognostic factors for clinical decision making. *Langenbecks Arch Surg* 399:693–705. <https://doi.org/10.1007/s00423-014-1210-x>
 142. Keulen A, Franssen S, Geest LG, et al (2021) Nationwide treatment and outcomes of perihilar cholangiocarcinoma. *Liver Int* 41:1945–1953. <https://doi.org/10.1111/liv.14856>
 143. Cheng Q-B, Yi B, Wang J-H, et al (2012) Resection with total caudate lobectomy confers survival

- benefit in hilar cholangiocarcinoma of Bismuth type III and IV. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)* 38:1197–1203. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2012.08.009>
144. Hoffmann K, Luible S, Goepfert B, et al (2015) Impact of portal vein resection on oncologic long-term outcome in patients with hilar cholangiocarcinoma. *Surgery* 158:1252–1260. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2015.04.032>
 145. Juntermanns B, Fingas CD, Sotiropoulos GC, et al (2016) Klatskin-Tumor: Langzeitüberleben nach Operation. *Chirurg* 87:514–519. <https://doi.org/10.1007/s00104-016-0169-2>
 146. Gottschalk A, Aken HV, Zenz M, Standl T (2011) Is Anesthesia Dangerous? *Deutsches Ärzteblatt international*. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2011.0469>
 147. Olthof PB, van Gulik TM (2019) Surgery for perihilar cholangiocarcinoma in octogenarians. *Surgery* 165:486–496. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2018.09.013>
 148. Ripamonti L, De Carlis R, Lauterio A, et al (2022) Major hepatectomy for perihilar cholangiocarcinoma in elderly patients: is it reasonable? *Updates Surg* 74:203–211. <https://doi.org/10.1007/s13304-021-01111-6>
 149. Akashi K, Ebata T, Mizuno T, et al (2018) Surgery for perihilar cholangiocarcinoma from a viewpoint of age: Is it beneficial to octogenarians in an aging society? *Surgery* 164:1023–1029. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2018.05.051>
 150. Welzel TM, Graubard BI, El-Serag HB, et al (2007) Risk Factors for Intrahepatic and Extrahepatic Cholangiocarcinoma in the United States: A Population-Based Case-Control Study. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 5:1221–1228. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2007.05.020>
 151. Merath K, Mehta R, Hyer JM, et al (2019) Impact of body mass index on tumor recurrence among patients undergoing curative-intent resection of intrahepatic cholangiocarcinoma- a multi-institutional international analysis. *European Journal of Surgical Oncology* 45:1084–1091. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2019.03.004>
 152. Wang Y, Fu W, Tang Z, et al (2018) Effect of preoperative cholangitis on prognosis of patients with hilar cholangiocarcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Medicine* 97:e12025. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000012025>
 153. Cherqui D (2000) Major Liver Resection for Carcinoma in Jaundiced Patients Without Preoperative Biliary Drainage. *Arch Surg* 135:302. <https://doi.org/10.1001/archsurg.135.3.302>
 154. She WH, Cheung TT, Ma KW, et al (2020) Defining the optimal bilirubin level before hepatectomy for hilar cholangiocarcinoma. *BMC Cancer* 20:914. <https://doi.org/10.1186/s12885-020-07385-0>
 155. Li CX, Zhang H, Wang K, et al (2019) Preoperative Bilirubin Level Predicts Overall Survival and Tumor Recurrence After Resection for Perihilar Cholangiocarcinoma Patients. *CMAR Volume* 11:10157–10165. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S230620>
 156. Wiggers JK, Koerkamp BG, Cieslak KP, et al (2016) Postoperative Mortality after Liver Resection for Perihilar Cholangiocarcinoma: Development of a Risk Score and Importance of Biliary Drainage of the Future Liver Remnant. *Journal of the American College of Surgeons* 223:321–331e1. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2016.03.035>
 157. Ke Q, Chen Y, Huang Q, et al (2020) Does additional resection of a positive microscopic ductal margin benefit patients with perihilar cholangiocarcinoma: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 15:e0232590. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0232590>
 158. Dinant S, Gerhards MF, Busch ORC, et al (2005) The importance of complete excision of the caudate lobe in resection of hilar cholangiocarcinoma. *HPB* 7:263–267. <https://doi.org/10.1080/13651820500372376>
 159. Bhutiani N, Scoggins CR, McMasters KM, et al (2018) The impact of caudate lobe resection on margin status and outcomes in patients with hilar cholangiocarcinoma: a multi-institutional analysis from the US Extrahepatic Biliary Malignancy Consortium. *Surgery* 163:726–731. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2017.10.028>

160. Noji T, Hirano S, Tanaka K, et al (2022) Concomitant Hepatic Artery Resection for Advanced Perihilar Cholangiocarcinoma: A Narrative Review. *Cancers* 14:2672. <https://doi.org/10.3390/cancers14112672>
161. Li B, Xiong X-Z, Zhou Y, et al (2017) Prognostic value of lymphovascular invasion in Bismuth-Corlette type IV hilar cholangiocarcinoma. *World J Gastroenterol* 23:6685–6693. <https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i36.6685>
162. Liang L, Li C, Wang M-D, et al (2021) The value of lymphadenectomy in surgical resection of perihilar cholangiocarcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Oncol* 26:1575–1586. <https://doi.org/10.1007/s10147-021-01967-z>
163. Aoba T, Ebata T, Yokoyama Y, et al (2013) Assessment of Nodal Status for Perihilar Cholangiocarcinoma: Location, Number, or Ratio of Involved Nodes. *Annals of Surgery* 257:718–725. <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e3182822277>
164. Bagante F, Tran T, Spolverato G, et al (2016) Perihilar Cholangiocarcinoma: Number of Nodes Examined and Optimal Lymph Node Prognostic Scheme. *Journal of the American College of Surgeons* 222:750-759e2. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2016.02.012>
165. Tang Z, Yang Y, Zhao Z, et al (2018) The clinicopathological factors associated with prognosis of patients with resectable perihilar cholangiocarcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Medicine* 97:e11999. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000011999>
166. Juntermanns B, Kaiser GM, Orth L, et al (2018) Comparison of the sixth and the seventh editions of the UICC classification for intrahepatic cholangiocarcinoma. *Eur J Med Res* 23:29. <https://doi.org/10.1186/s40001-018-0329-6>
167. Groot Koerkamp B, Wiggers JK, Allen PJ, et al (2014) American Joint Committee on Cancer staging for resected perihilar cholangiocarcinoma: a comparison of the 6th and 7th editions. *HPB (Oxford)* 16:1074–1082. <https://doi.org/10.1111/hpb.12320>
168. Hau H-M, Meyer F, Jahn N, et al (2020) Prognostic Relevance of the Eighth Edition of TNM Classification for Resected Perihilar Cholangiocarcinoma. *J Clin Med* 9:3152. <https://doi.org/10.3390/jcm9103152>
169. Gaspersz MP, Buettner S, van Vugt JLA, et al (2020) Evaluation of the New American Joint Committee on Cancer Staging Manual 8th Edition for Perihilar Cholangiocarcinoma. *J Gastrointest Surg* 24:1612–1618. <https://doi.org/10.1007/s11605-019-04127-x>
170. Zhao J, Zhang W, Zhang J, et al (2021) External validation study of the 8th edition of the American Joint Committee on Cancer staging system for perihilar cholangiocarcinoma: a single-center experience in China and proposal for simplification. *J Gastrointest Oncol* 12:806–818. <https://doi.org/10.21037/jgo-20-348>
171. Lee JW, Lee JH, Park Y, et al (2020) Prognostic Predictability of American Joint Committee on Cancer 8th Staging System for Perihilar Cholangiocarcinoma: Limited Improvement Compared with the 7th Staging System. *Cancer Res Treat* 52:886–895. <https://doi.org/10.4143/crt.2020.023>
172. Ruzzenente A, Bagante F, Ardito F, et al (2018) Comparison of the 7th and 8th editions of the American Joint Committee on Cancer Staging Systems for perihilar cholangiocarcinoma. *Surgery* 164:244–250. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2018.03.012>
173. Ramacciato G, Nigri G, Bellagamba R, et al (2010) Univariate and multivariate analysis of prognostic factors in the surgical treatment of hilar cholangiocarcinoma. *Am Surg* 76:1260–1268
174. Buettner S, van Vugt JLA, Gani F, et al (2016) A Comparison of Prognostic Schemes for Perihilar Cholangiocarcinoma. *J Gastrointest Surg* 20:1716–1724. <https://doi.org/10.1007/s11605-016-3203-2>
175. Rahman Bhuiya MdM, Nimura Y, Kamiya J, et al (1992) Clinicopathologic Studies on Perineural Invasion of Bile Duct Carcinoma: *Annals of Surgery* 215:344–349. <https://doi.org/10.1097/00000658-199204000-00007>
176. Nakahashi K, Ebata T, Yokoyama Y, et al (2020) How long should follow-up be continued after R0 resection of perihilar cholangiocarcinoma? *Surgery* 168:617–624.

<https://doi.org/10.1016/j.surg.2020.04.068>

9. Tabellenverzeichnis

| | |
|-------------|---|
| Tabelle 1: | TNM-Klassifikationen der American Joint Committee on Cancer (AJCC) der sechsten, siebten und achten Edition |
| Tabelle 2: | Tabelle 2: Stadieneinleitung der sechsten, siebten und achten Edition von “American Joint Committee on Cancer (AJCC)” |
| Tabelle 3: | Klassifikation nach Clavien-Dindo |
| Tabelle 4: | Präoperative Parameter im Patientenkollektiv |
| Tabelle 5: | Häufigkeitsverteilung in den Lebensdekaden bei Männern und Frauen |
| Tabelle 6: | Häufigkeitsverteilung von Voroperationen im Patientenkollektiv |
| Tabelle 7: | Verteilung der Tumormarker im Patientenkollektiv |
| Tabelle 8: | Intraoperative Parameter im Patientenkollektiv |
| Tabelle 9: | OP-Dauer in Abhängigkeit des OP-Verfahrens |
| Tabelle 10: | Intraoperativer Blutverlust in Abhängigkeit des OP-Verfahrens |
| Tabelle 11: | Histopathologische Parameter im Patientenkollektiv |
| Tabelle 12: | Häufigkeitsverteilung der T-Stadien und der medianen Überlebenszeit |
| Tabelle 13: | Häufigkeit eines positiven LK-Stadiums in Abhängigkeit vom T-Stadium |
| Tabelle 14: | R-Status in Abhängigkeit des Ausmass der Hemihepatektomie |
| Tabelle 15: | Postoperative Parameter im Patientenkollektiv |
| Tabelle 16: | Postoperative Ereignisse - Minor-Komplikationen |
| Tabelle 17: | Postoperative Ereignisse - Major-Komplikationen |
| Tabelle 18: | Überblick über die relevanten Variablen in Kapitel 5 |
| Tabelle 19: | Zusammenfassung der univariaten Analyse |
| Tabelle 20: | Zusammenfassung der multivariaten Analyse |

10. Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1: Manifestation des CC.
- Abbildung 2: Anatomische Lokalisation des pCC
- Abbildung 3: Modifizierte Bismuth-Corlette Klassifikation
- Abbildung 4: Resekabilitätsalgorithmus (adaptiert)
- Abbildung 5: Anatomie des Gallenganges und der benachbarten Strukturen
- Abbildung 6: Häufigkeit von Begleit-/Vorerkrankungen im Gesamtkollektiv
- Abbildung 7: Korrelation von CA19-9 in Funktion der Überlebenszeit
- Abbildung 8: Korrelation von CEA in Funktion der Überlebenszeit
- Abbildung 9: Patientenüberleben im Gesamtkollektiv
- Abbildung 10: Patientenüberleben nach Ausschluss perioperativer Todesfälle
- Abbildung 11: Gesamtüberleben in Bezug auf das Patientenalter
- Abbildung 12: Gesamtüberleben in Bezug auf das Patientengeschlecht
- Abbildung 13: Gesamtüberleben in Bezug auf die gruppierte ASA-Klassifikation
- Abbildung 14: Gesamtüberleben in Bezug auf die BMI-Gruppe
- Abbildung 15: Gesamtüberleben in Bezug auf das Vorliegen einer präoperativen Cholangitis
- Abbildung 16: Gesamtüberleben in Bezug auf die Sicherung des Galleabfluss
- Abbildung 17: Gesamtüberleben in Bezug auf die präoperative Hypertrophie-Induktion
- Abbildung 18: Gesamtüberleben in Bezug auf das Operationsverfahren
- Abbildung 19: Gesamtüberleben in Bezug auf die simultane Pfortaderresektion
- Abbildung 20: Gesamtüberleben in Bezug auf Mitresektion des Lobus caudatus
- Abbildung 21: Gesamtüberleben in Bezug auf das T-Stadium
- Abbildung 22: Gesamtüberleben in Bezug auf gruppierte T-Stadium
- Abbildung 23: Gesamtüberleben in Bezug auf den Befall von Lymphknoten
- Abbildung 24: Gesamtüberleben in Bezug auf das Grading
- Abbildung 25: Gesamtüberleben in Bezug auf R-Status
- Abbildung 26: Gesamtüberleben in Bezug auf Verweildauer auf IOI

11. Abkürzungen

| | |
|----------------|--|
| AFP: | Alpha-Fetoprotein |
| AHP: | Arteria hepatica propria |
| AJCC / UICC: | American Joint Committee on Cancer / Union for International Cancer Control |
| ALLPS: | Associating Liver Partition with Portal vein ligation for Staged hepatectomy |
| AR: | Rechts-anteriorer Gang des Gallenweges |
| ASA: | Klassifikation der American Society of Anesthesiologists |
| BMI: | Body-Mass-Index |
| CA 19-9: | Carbohydrat-Antigen 19-9 |
| CC: | Cholangiokarzinom |
| CEA: | Carcinoembryonales Antigen |
| COPD: | Chronisch obstruktive Lungenerkrankung |
| CT: | Computertomographie |
| dCC: | Distales Cholangiokarzinom |
| DHC: | Ductus hepaticus communis |
| DHL: | Ductus hepaticus sinister |
| DP: | Duodenopankreatektomie |
| DHR: | Ductus hepaticus dexter |
| eCC: | Extrahepatisches Cholangiokarzinom |
| EHL: | Erweitere Hemihepatektomie links |
| EHR: | Erweitere Hemihepatektomie rechts |
| EK: | Erythrozytenkonzentrate |
| ERCP: | Endoskopische Retrograde Cholangiopankreatikographie |
| EUS-FNA: | Endoskopische Ultraschall-Aspirationsnadeln |
| FFP: | Frischplasma |
| FLR: | Verbleibendes postoperatives Restvolumen der Leber (future liver remnant) |
| G: | Differenzierungsgrad |
| GG: | Gallengang |
| H.: | Hemihepatektomie |
| HCC: | Hepatocellular Carcinoma |
| HCV-Infektion: | Hepatitis C- Infektion |
| HIV-Infektion: | Humanes Immundefizienz-Virus-Infektion |

| | |
|------------|---|
| iCC: | Intrahepatisches Cholangiokarzinom |
| IOI: | Interdisziplinäre Operative Intensivstation |
| JSHBPS: | The Japan Society of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery |
| KGR: | Kinetische Wachstumsrate |
| LAE: | Akute Lungenarterienembolie |
| LH: | Hemihepatektomie links |
| Lk: | Lymphknoten |
| LNR: | Lymphknoten-Ratio |
| L-Status: | Lymphgefäßinvasion |
| m.: | männlich |
| M: | Mittelwert |
| Md.: | Median |
| Min: | Minuten |
| mL: | Milliliter |
| MRCP: | Magnetresonanztomographie-Cholangiopankreatikografie |
| MRT: | Magnetresonanztomographie |
| NCCN: | National Comprehensive Cancer Network |
| OS: | Gesamtüberleben (Overall Survival) |
| OP: | Operation |
| pCC: | Perihiläres Cholangiokarzinom |
| PD: | Pankreatoduodenektomie |
| PET-Scan: | Positronen-Emissions-Tomographie |
| Pn-Status: | Perineuralscheideninvasion |
| PR: | Rechts-posteriorer Gang des Gallenweges |
| PSC: | Primär sklerosierende Cholangitis |
| PTCD: | Perkutane transhepatische Cholangiodrainage |
| R-BDA: | Resektion mit biliodigestiver Anastomose |
| RH: | Hemihepatektomie rechts |
| RHA: | Arteria hepatica dextra |
| RKI: | Robert Koch-Institut |
| R-Status: | Residualtumor |
| SD: | Standardabweichung. |
| TIA: | Transitorische ischämische Attacke |

| | |
|-----------|--|
| TK: | Thrombozytenkonzentrate |
| TLNC: | Gesamtzahl der untersuchten Lymphknoten |
| TNM: | T = Tumor, Ausdehnung und Verhalten des Primärtumors / N= Lymphknotenmetastasen und M= Metastase |
| TO: | Textbook outcomes |
| TVT: | Tiefe Venenthrombose |
| UKS | Universitätsklinikum des Saarlandes |
| USA | United States of America |
| V-Status: | Veneninvasion |
| w.: | weiblich |
| ZNS: | Zentralnervensystem |

12. Anhang

12.1 Annex 1

Checkliste

| Sektion | Datum | noch zu vervollständigen | Datum |
|--------------|-------|--------------------------|-------|
| Peri op | ___ | ___ | ___ |
| Intra op | ___ | ___ | ___ |
| Post op | ___ | ___ | ___ |
| Histologisch | ___ | ___ | ___ |

Fragebogen

ID-Nummer

N:

Alter:

Geschlecht: M / F

Gewicht: _____ Größe: _____ BMI: _____ kg/m² ASA:

Vorerkrankung:

Herz Ja Nein Welche:

Lunge Ja Nein Welche:

Leber Ja Nein Welche:

bek. Leberzirrhose: NEIN JA: Child-Pugh Class: _____

Niere Ja Nein Welche:

Anderes: _____

1. Präoperative Diagnostik:

Bild: CT ___ MRT ___

Volumetrie: _____ Datum: _____

Bismuth-Corlette: _____ TNM: _____

Notiz: _____

2. Präoperative Intervention in Rahmen der prä-op. Vorbereitung:

2.1. Interventionelle Verfahren: JA Nein Datum: _____

Endos. Einlage eines Stent: JA Nein Datum: _____

PTCD JA Nein Datum: _____

2.2 Prä-op. Embolisation der V. porta: JA Nein Datum: _____

2.2 Anderes Verfahren: _____ JA Nein Datum: _____

2.3. Präoperative Cholangitis: JA Nein

3. Labor Prä-OP: Datum: _____

Leukozyten: _____ Hb ___ g/dL Thrombozyten: _____ CRP: _____ mg/L

Na: _____ mmol/L K ___ mmol/L Kreatinin ___ mg/dL Urea ___ mg/dL

Lipase: _____ U/L Amylase: _____ U/L

TGO: _____ U/L TGP: _____ U/L Albumin: _____ g/L

AP: _____ U/L GGT: _____ U/L Bilirubin: _____ mg/dL

Quick: _____ % INR: _____ PTT: _____ s.

CEA: _____ CA19-9: _____ AFP: _____

4. LIMAX: JA Nein

Messung: _____ Datum: _____

5. Prä-op Vorgehen Datum: _____

Neoadjuvante Therapie: Ja Nein

Radiotherapie allein: _____

Chemotherapie allein: _____

Radiochemotherapie: _____

6. Chirurgie: Ja Nein

7. Chirurgie

Datum: _____

OP-Dauer: _____ min

Pringle Manöver: NEIN JA _____ min.

Blutverlust: _____ mL

Eingriff:

- Alleinige extrahepatische Resektion des GG:

- Hilusresektion Ja: Nein

- Hemihepatektomie Ja: Welche: re. /li. Nein

- Erw. Hemihepatektomie Ja: Welche: re. /li. Nein -

Resektion vaskulär:

Resektion der V. porta Ja: Nein

Rekonstruktion der V. porta Ja / Nein

Venöser Brücke Ja / Nein

Patch Ja / Nein

Anderes: _____

Resektion part. V. cava inf. Ja / Nein
Arterielle Resektion Ja: Welche: _____ / Nein
Mitentfernung des Lobus caudatus: Ja / Nein

Drainage:

Verlorene Drainage__ EF-Drainage__ T-Drainage__ Endlosdrainage__

Re-Operation: NEIN JA: Datum: _____

Notiz:

8. Mortalität Intraoperativ: JA Nein

9. Transfusion

Präoperativ Ja / Nein

EK__ TK__ Plasma__

Intraoperativ Ja / Nein

EK__ TK__ Plasma__

Postoperativ (innerhalb 24 Std. post-OP) Ja / Nein

EK__ TK__ Plasma__

10. Komplikationen in Zusammenhang der Chirurgie: Clavien-Dindo-Grad

Notizen:

11. Postoperatives Labor: Datum: _____

Leukozyten: _____ Hb _____ g/dL Thrombozyten: _____ CRP: _____ mg/L

Na: _____ mmol/L K _____ mmol/L Kreatinin _____ mg/dL Urea _____ mg/dL

Lipase: _____ U/L Amylase: _____ U/L

TGO: _____ U/L TGP: _____ U/L Albumin: _____ g/L

AP: _____ U/L GGT: _____ U/L Bilirubin: _____ mg/dL

Quick: _____ % INR: _____ PTT: _____ s.

CEA: _____ CA19-9: _____ AFP: _____

Glucose: _____ (Erster postoperativer Wert registriert) Datum: _____

12. Postoperatives Punktat im Sekret:

___ . POD

Datum: _____

Bilirubin Amylase Lipase

___ . POD

Datum: _____

Bilirubin Amylase Lipase

13. Histologie

Leberteilresektion-Ausmaß: ___ x ___ x ___ cm Gewicht: _____ g.

Tumorgröße: ___ x ___ x ___ cm

Proximal : R: 0__ 1__ 2__ Abstand: ___ mm (bei R0)

Distal : R: 0__ 1__ 2__ Abstand: ___ mm (bei R0)

Infiltration lymphovaskulär: Ja / Nein

Infiltration perineural: Ja / Nein

Gallenblasenbefall: Ja / Nein

Ductus cysticusbefall: Ja / Nein

Lymphknoten:

Untersuchte Lymphknoten: _____ Betroffene Lymphknoten: _____

Typ:

Adenokarzinom: gut ___ mäßig ___ schlecht ___

Hepatitis nach Desmet:

Fibrose nach Desmet:

Goldner-Färbung:

Eisen-Färbung:

PAS-Diastase-Färbung:

Gomori-Färbung:

HE-Färbung:

Notiz: _____

Schnellschnitt

Schnellschnitttrand: Pos Neg

LK vom oberen Rand des Pankreas: Pos Neg nicht durchgeführt

Klassifikation AJCC

TNM:

Edition: ___ Jahr: ___

14. Aufenthalt:

Periphere Station: vom ___ bis zum ___

Intensiv: vom ___ bis zum ___

Entlassung am:

Notiz:

15. Adjuvante Therapie: Ja Nein

Radiotherapie: JA NEIN

Dosis: ___ cGys

Beginndatum: _____

Enddatum: _____

Chemotherapie: JA Nein

16. Rezidiv / Metastase


Datum: _____

Lokal ___ Hepatisch ___ Pulmonal ___ Retroperitoneal ___

17. Follow-up:

Lebend: Ja Nein

Verstorben: Todesursache: _____ Datum: _____

| | |
|---|---|
| <p>UNIVERSITÄTSKLINIKUM DES SAARLANDES Kliniken und Institute für Chirurgie Klinik für Allgemeine Chirurgie, Viszeral-, Gefäß- und Kinderchirurgie Direktor: Prof. Dr. M. Glanemann</p> |  |
|---|---|

Cesar Augusto Castro Flores
Universitätsklinikum des Saarlandes
Klinik für Allgemeine Chirurgie, Viszeral-, Gefäß- und Kinderchirurgie
Gebäude 57, Postfach 6
Kirrberger Straße
D-66421 Homburg / Saar

Sehr geehrter Herr/Frau X,

zurzeit wird eine retrospektive Studie am Universitätsklinikum des Saarlandes durchgeführt. Das Thema lautet:

„Epidemiologisches Profil, klinische und histologische Charakteristika, Morbidität und Überleben von Patienten mit peri- und hiliären Tumoren des Gallengangs im Zeitraum 2002-2019 in der Klinik für Allgemein-, Viszeral-, Gefäß- und Kinderchirurgie am Universitätsklinikum des Saarlandes“

In Rahmen der Studie erfolgt ein Follow-Up der Patientinnen bzw. Patienten, um den klinischen Verlauf zu vervollständigen. Dafür wäre es sehr hilfreich, wenn der folgende Fragebogen bestmöglich ausgefüllt werden kann.

Anbei befindet sich ein frankierter Briefumschlag, damit der Fragebogen per Post zurückgesendet werden kann.

Ich bedanke mich im Voraus für ihre Hilfe und verbleibe mit freundlichen Grüßen,

Fragebogen:

Patient:

Adjuvante Therapie: Ja. Nein Nicht bekannt.

(Lokal-)Rezidiv: Ja. Nein Nicht bekannt.

Metastase(n): Ja. Nein. Nicht bekannt.

Verstorben: Ja. Nein Datum: _____

Todesursache (wenn bekannt): _____

Kurze Epikrise (wenn möglich):

13. Danksagung

Für die umfassende wissenschaftliche Betreuung und die Möglichkeit der Durchführung einer Promotion möchte ich mich herzlich bei Herrn Prof. Dr. med. Matthias Glanemann bedanken. Ich danke Ihnen auch für Ihren Unterricht im und außerhalb des Operationssaals. Ich werde mich immer an Ihre Worte "ein Mann, ein Wort" erinnern.

Die vorliegende Dissertation hätte in dieser Form auch ohne die Unterstützung zahlreicher Personen nicht realisiert werden können. Ich bedanke mich bei Herrn Dipl.-Ing. Jakob für ihre Hilfe. Ich möchte mich bei meinen Eltern, meinen Schwestern und meiner Großmutter in Peru bedanken, dass sie mich fortwährend motiviert und mir viel Inspiration und Durchhaltekraft geschenkt haben.

Abschließend möchte ich Selina, meiner Ehefrau, für den starken Rückhalt und Eliana, meiner Tochter, für ihr Lächeln danken. Sie haben mich ermutigt diese Arbeit zu schreiben und mich in allen bisherigen Lebenslagen liebevoll unterstützt.

14. Lebenslauf

Tag der Promotion: 14.12.2024

Dekan: Prof. Dr. med. Michael D. Menger

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Matthias Glanemann

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Marcin Jan Krawczyk