

Aus der Medizinischen Klinik für Hämatologie, Onkologie und Tumorummunologie
der Medizinischen Fakultät Charité - Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Second-line Therapien bei malignen biliären Tumoren

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité - Universitätsmedizin Berlin

von

Tsvetelina Valentinova Gecheva

aus Sofia

Datum der Promotion: 18.09.2020

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	3
Zusammenfassung.....	6
Abstract.....	8
1. Einleitung	10
1.1. Definition und Bedeutung	10
1.2. Begriffserklärung und Nomenklatur.....	10
1.3. Epidemiologie.....	12
1.4. Ätiologie und Risikofaktoren.....	13
1.5. Klassifikationen.....	16
1.6. Histologie und Grading.....	17
1.7. Wachstumsmuster und Metastasierung	18
1.8. Pathogenese und Molekulargenetik	18
1.9. Klinik	19
1.10. Diagnostik.....	20
1.10.1. Anamnese und klinische Untersuchung	20
1.10.2. Laborparameter.....	20
1.10.3. Bildgebende und interventionelle Diagnostik	22
1.11. TNM und Staging.....	24
1.12. Therapie	29
1.12.1. Chirurgische Verfahren mit kurativem Therapieansatz	29
1.12.2. Interventionelle lokale Verfahren.....	30
1.12.3. Strahlentherapie.....	31
1.12.4. Chemotherapie.....	31
1.12.5. Molekulare und Immuntherapien.....	33
2. Fragestellung.....	34
3. Materialien und Methoden	35

3.1. Datenerhebung / Patientengruppe	35
3.2. Datenbankstruktur	36
3.3. Patientenkollektiv / Ein- und Ausschlusskriterien	39
3.4. Statistische Auswertung	39
3.4.1. Grundlagen und Definitionen	40
3.4.2. Statistische Tests.....	42
4. Ergebnisse	45
4.1. Patientencharakteristika aller ausgewerteten Patienten bei ED	45
4.2. 1LINE- und 2LINE-Patientenmerkmale im Vergleich	50
4.2.1. Allgemeine Charakteristika	50
4.2.2. KPS und BMI	52
4.2.3. Vorerkrankungen	53
4.2.4. Tumorcharakteristika	54
4.2.5. Laborparameter	56
4.2.6. Therapiecharakteristika	60
4.3. Merkmale der 2LINE-Patienten und deren Einfluss auf das Überleben	66
4.3.1. Tumorcharakteristika	66
4.3.2. Allgemeine Patientencharakteristika	74
4.3.3. Laborparameter	81
4.3.4. Therapiecharakteristika	82
4.4. Multivariate Analyse	89
5. Diskussion	92
5.1. Diskussion der Ergebnisse	93
5.2. Limitationen	99
5.3. Fazit / Ausblick	100
6. Literaturverzeichnis	102
7. Eidesstattliche Versicherung	112
8. Curriculum Vitae	113
9. Danksagung	114

Abkürzungsverzeichnis (alphabetisch)

AJCC	American Joint Committee on Cancer
ALT	Alanin-Aminotransferase
ARID1A	AT-Rich interactive domain 1A
AST	Aspartat-Aminotransferase
BMI	Body-Max-Index
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
CA 19-9	Carbohydrate-Antigen 19-9
CCC	cholangiocellular carcinoma dt.cholangiozelluläres Karzinom
CDKN2B	cyclin-dependent kinase 4 inhibitor B
CEA	carcinoembryonales Antigen
CED	chronisch-entzündliche Darmerkrankung
Cis	Cisplatin
Cis-FF	Cisplatin, Folinsäure, 5-Fluorouracil
C-myc	avian myelocytomatosis virus oncogene cellular homolog
CONKO	Charité Onkologie
COX-2	Cyclooxygenase-2
CoxR	Cox-Regressionsanalyse
CR	complete response
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomografie
DNS	Desoxyribonukleinsäure
DSF	disease free survival
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
ED	Erstdiagnose
EGFR	epidermal growth factor receptor
ERCP	endoskopisch retrograde Cholangiopankreatikografie
ESMO	European Society for Medical Oncology
FGFR2	fibroblast growth factor receptor 2
FL / FL-Therapie	first-line (therapy) dt. Erstlinientherapie

Gem	Gemcitabin
GGT	Gamma-Glutamyltransferase
Hb	Hämoglobin
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCC	hepatocellular carcinoma dt. hepatozelluläres Karzinom
HCV	Hepatitis-C-Virus
HER2-Rezeptor	human epidermal growth factor receptor 2
HR	hazard ratio
ICD-10	International Classification of Diseases
IDH	Isocitratdehydrogenase
IL-6	Interleukin-6
INR	international normalized ratio
KI	Konfidenzintervall
KOF	Körperoberfläche
KRAS	Kirsten Sarcoma Virus
LDH	Laktatdehydrogenase
LITT	laserinduzierte Thermotherapie
MAC-2BP	Mac-2 binding protein
MAP	Mitogen-aktivierte Proteinkinasen
mBT	maligne biliäre Tumoren
MMP-7	matrix metallopeptidase 7
Oxa	Oxaliplatin
OFF	Oxaliplatin, Folinsäure, 5-Fluorouracil
PD	progressive disease
PD-1	programmed cell death
PDT	photodynamische Therapie
PR	partial response
PSC	primär sklerosierende Cholangitis
PTCD	perkutane transhepatische Cholangiodrainage
PTT	partial thromboplastin time dt. partielle Thromboplastinzeit
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RFA	Radiofrequenzablation

RKI	Robert Koch-Institut
SD	stable disease
SL / SL-Therapie	second-line (therapy) dt. Zweitlinientherapie
TACE	transarterielle Chemoembolisation
Ü1	spezifisches Überleben ab Anfang der Erstlinientherapie
Ü2	spezifisches Überleben ab Anfang der Zweitlinientherapie
Ü-ED	spezifisches Überleben ab Erstdiagnose
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
WHO	World Health Organisation
ZLP	Zentralinstitut für Laboratoriumsmedizin u. Pathobiochemie
5-FU	5-Fluorouracil
¹⁸ F-FDG	¹⁸ F-Fluor-Desoxyglucose

Zusammenfassung

Einleitung

Die malignen biliären Tumoren (mBT) sind eine heterogene Gruppe seltener Tumorerkrankungen der Gallenblase und der Gallengänge. Die mBT werden häufig in fortgeschrittenen Stadien diagnostiziert und haben eine schlechte Prognose. Die einzige kurative Option ist die R0-Tumorresektion. Bei Rezidiv oder inoperablem Stadium stellt die systemische Chemotherapie mit Gemcitabin und Cisplatin als Erstlinientherapie (FL) den Behandlungsstandard dar. Allerdings mangelt es an Richtlinien für die Zweitlinientherapie (SL), die bei einem weiteren Progress oder Unverträglichkeit eingesetzt wird. Es ist ungewiss, welche Patienten von einer Zweitlinientherapie überhaupt profitieren.

Methodik

Daten von 198 Patienten mit mBT wurden analysiert und in eine standardisierte Datenbank eingegeben. Die retrospektive statistische Analyse erfolgte mit dem Programm SPSS Statistics. Das Patientenkollektiv, das nur eine Therapielinie bekommen hat (1LINE) und die Patienten, die mindestens zwei palliative Therapielinien erhalten haben (2LINE) wurden mittels deskriptiver statistischer Methoden untersucht und miteinander verglichen. Außerdem wurden die Merkmale der 2LINE-Patienten ermittelt und deren Einfluss auf das Überleben ab Erstdiagnose (Ü-ED), ab Anfang der Erstlinientherapie (Ü1) und ab Anfang der Zweitlinientherapie (Ü2) mittels Kaplan-Meier-Überlebenskurven und Cox-Regressionsanalyse untersucht. Um unabhängige positive prognostische Faktoren zu identifizieren, wurde anschließend eine multivariate Analyse durchgeführt.

Ergebnisse

Einen positiven Einfluss auf das Ü1 zeigte sich für den G2-Differenzierungsgrad versus G3 – 16,2 vs. 9,76 Monate ($p=0,016$). Die folgenden Faktoren haben einen Vorteil für das Ü2 gezeigt: G2 vs. G3 - 6,31 vs. 3,61 Monate ($p=0,043$), keine Gallensteine in der Vorgeschichte - 6,01 vs. 2,99 Monate ($p=0,047$), Karnofsky-Performance-Status (KPS) 90-100 vs. ≤ 80 am Ende der FL - 7,92 vs. 3,22 Monate ($p=0,019$), sowohl zu Beginn der SL - 7,89 vs. 4,01 Monate ($p=0,003$). Bei den Therapieregimen ergaben sich Vorteile bezüglich Ü2 für: Platin-Kombitherapie in der FL vs. Gemcitabin Monotherapie (8,18 vs. 4,99 Monate, $p=0,026$) und Gemcitabin Monotherapie in der SL vs. Platin-Kombitherapie

(7,95 vs. 4,40 Monate, $p=0,007$). Die multivariate Analyse bestätigte das Fehlen von Gallensteinen in der Vorgeschichte ($p=0,001$), ein hoher KPS zu Beginn der SL ($p=0,030$) und Gemcitabin Monotherapie als Regime in der SL ($p=0,010$) als unabhängige prognostische Faktoren bei 2LINE-Patienten.

Schlussfolgerung

Kongruent mit früheren Studiendaten sind guter KPS und niedriger Differenzierungsgrad mit einem längeren Überleben assoziiert. Gallensteine in der Vorgeschichte erweisen sich als negativer und eine platinhaltige FL als positiver prognostischer Faktor. Prospektive randomisierte klinische Studien sind erforderlich, um die Rolle der SL-Therapien bei fortgeschrittenen mBT zu verdeutlichen und Standards für die palliative Behandlung nach Versagen der FL zu etablieren.

Abstract

Introduction

Biliary tract cancer (BTC) is the collective term for a heterogeneous group of tumors of the gall bladder and the bile tract. BTC is often diagnosed in advanced stages and has a poor prognosis. The R0 resection offers the only curative option. The systemic chemotherapy with gemcitabine and cisplatin is the standard first-line treatment (FL) for advanced disease or after relapse. However, there are no guidelines for second-line therapy (SL) to be applied in the case of progress disease or toxicity. Moreover, it is still unclear, which patients benefit from a second-line therapy at all.

Methods

Medical data was collected from 198 patients with BTC, analyzed and entered into a standardized database. Retrospective statistical analysis was carried out with SPSS Statistics. Patients which received only one palliative treatment (1LINE) and those who received at least two (2LINE) were analyzed using descriptive statistical methods and were compared with each other. The characteristics of the 2LINE patients were investigated. Their impact on survival from the point of diagnosis (Ü-ED), from the start of the first-line therapy (Ü1) and from the start of the second-line therapy (Ü2) was determined using Kaplan-Meier survival curves and the Cox proportional hazards model. Multivariate analyses were performed in order to determine independent prognostic factors.

Results

A favourable impact on Ü1 was shown for grading G2 vs. G3 – 16.2 vs. 9.76 months (p=0.016). The following factors were superior for Ü2 survival: G2 vs. G3 – 6.31 vs. 3.61 months (p=0.043), absence of gall stones in the medical history – 6.01 vs. 2.99 months (p=0.047), performance status (KPS) 90-100 vs. ≤ 80 at the end of FL – 7.92 vs. 3.2 months (p=0.019), as well as at the beginning of the SL – 7.89 vs. 4.01 months (p=0.003). In terms of therapeutic regimen, platin-based combination FL were associated with longer Ü2 survival compared to gemcitabine alone – 8.18 vs. 4.99 months (p=0.026). Whereas gemcitabine alone was superior to platin-based combinations applied in the SL situation – 7.95 vs. 4.40 months (p=0.007). A multivariate analysis verified the absence of gall

stones ($p=0.001$), a favourable KPS at SL start ($p=0.030$) and the gemcitabine regime during the SL ($p=0.010$) as independent prognostic factors for 2LINE patients.

Conclusion

Corresponding with previous studies, good performance status and low grading are associated with longer survival. Medical history of gall stones proves to be a negative and platin containing FL a positive prognostic factor. Prospective randomized clinical trials are needed to clarify the role of SL therapies in advanced BTC and to establish a standard for the palliative treatment after failure of FL.

1. Einleitung

1.1. Definition und Bedeutung

Die malignen biliären Tumoren (mBT) sind eine Gruppe seltener Tumorerkrankungen des Gallensystems und nach dem hepatozellulären Karzinom die zweithäufigste primäre hepatobiliäre Tumorart [1]. Sie entstehen aus neoplastisch veränderten Epithelzellen der Gallengänge, der Gallenblase oder auch der Hepatozyten [2]. Die mBT stellen 1% aller bösartigen Tumoren des Menschen [3,4] und bis heutzutage eine diagnostische und therapeutische Herausforderung dar [5]. Neben der Seltenheit der Erkrankung erschwert die uneinheitliche Nomenklatur die Diagnostik, die Behandlung sowie auch die klinische Forschung auf dem Gebiet.

70-73% der betroffenen Patienten befinden sich bei Erstdiagnose in einem nicht resektablen Stadium [6–10]. Diese versterben im Median zwischen 6 Monaten und einem Jahr nach der Erstdiagnose [6,11,12]. Aus dem Grund werden häufig palliative Therapieverfahren eingesetzt. Eine (Kombinations-)Chemotherapie stellt die gegenwärtige Therapie der ersten Wahl für die palliative Situationen dar [3,9]. Allerdings existieren momentan keine etablierten Behandlungsleitlinien für Patienten in fortgeschrittenen Stadien, die eine weitere Therapie nach Versagen oder Unverträglichkeit der Erstlinientherapie (FL, engl. „first-line therapy“) – einer sogenannten Zweitlinientherapie (SL, engl. „second-line therapy“) bedürfen [5,13].

Ziel dieser Arbeit ist die Auswertung und der Vergleich verschiedener Faktoren, die den Krankheitsverlauf von Patienten mit malignen biliären Tumoren beeinflussen, um deren klinische Bedeutung zu verdeutlichen. Besonderes Augenmerk liegt auf den Charakteristika der Zweitlinientherapien und den Eigenschaften der Patienten, die diese erhalten haben. Dieser Fokus wurde aufgrund der fehlenden etablierten Standards und der limitierten Studienlage bezüglich SL-Therapien bei gleichzeitig schlechter Prognose aller mBT-Patienten gewählt.

1.2. Begriffserklärung und Nomenklatur

In der vorliegenden Arbeit wird als Überbegriff der Begriff „maligne biliäre Tumoren“ verwendet, allerdings ist die Nomenklatur in der Literatur nicht einheitlich. Im englischen

klinischen Sprachgebrauch und in einer Großzahl von klinischen Studien und wissenschaftlichen Arbeiten [3,6–9,13–21] wird im Zusammenhang mit den Erkrankungen den Begriff "biliary tract cancer" (BTC) verwendet. Diese Gruppe von Tumoren fasst die folgenden Unterformen zusammen: Gallenblasenkarzinome, die Karzinome der intrahepatischen Gallengänge (iCCC), die Karzinome der extrahepatischen (eCCC) Gallengänge – darunter die Klatskin-Tumoren, die distalen CCC und die Karzinome der Papilla Vateri - sogenannte Papillenkarzinome [1,22]. In der deutschsprachigen Literatur werden die iCCC und die eCCC oft separat aufgeführt [4,23]. Teilweise wurden in der Vergangenheit nur die Adenokarzinome des intrahepatischen Gallengangsystems als cholangiozelluläre Karzinome bezeichnet. Allerdings wird der Begriff cholangiozelluläres Karzinom, im Englischen "cholangiocellular carcinoma" / "cholangiocarcinoma", heutzutage in der Literatur nicht nur für die iCCC und eCCC, sondern uneinheitlich auch als Überbegriff für alle Tumoren, die aus biliären Epithelzellen entstehen, verwendet - sowie die intrahepatischen als auch die distalen biliären Tumoren und stellenweise auch für die Gallenblasentumoren [1,24,25]. In der vorliegenden Arbeit wird der Begriff CCC nur für die intra- und extrahepatischen Tumoren verwendet.

Entsprechend dem aktuellen englischen literaturwissenschaftlichen Sprachgebrauch werden in der vorliegenden Arbeit unter dem Begriff „maligne biliäre Tumoren“ (mBT) die Gallenblasenkarzinome, die Karzinome der intrahepatischen Gallengänge und der extrahepatischen Gallengänge – einschließlich der Klatskin-Tumoren, der distalen extrahepatischen CCC und der Papillenkarzinome, zusammengefasst.

Zwei Unterformen der mBT haben eine besondere Stellung und werden von manchen Autoren separat behandelt: die perihilären CCC befallen die Hepaticusgabel - die Vereinigung von Ductus hepaticus dexter und sinister zu Ductus hepaticus communis, und werden auch Klatskin-Tumoren genannt, nach ihrem Erstbeschreiber Gerald Klatskin - einem amerikanischen Internisten [26,27]. Bei dem Papillenkarzinom ist die Papilla duodeni major, auch Papilla Vateri genannt - die gemeinsame Mündung von dem Ductus Choledochus und Ductus pancreaticus in das Duodenum, und ihre Nachbarstrukturen betroffen [4]. Abbildung 1. zeigt die verschiedenen Subtypen maligner biliärer Tumoren.



Abbildung 1. Subtypen der malignen biliären Tumoren (mBT)

Um ein möglichst differenziertes Bild der Erkrankung zu ermöglichen werden in der vorliegenden Arbeit die verschiedenen Subgruppen der mBT stellenweise getrennt erörtert. Allerdings haben alle Tumoren prinzipiell denselben Ursprung – aus dem hepatobiliären System. Dabei handelt es sich um verschiedene Befallsmuster/Lokalisationen ähnlicher hepatobiliärer bösartiger Erkrankungen. Aus diesem Grund wurden bei der Datenauswertung, sowie bei dem Ergebnisteil und dem Diskussionsteil dieser Arbeit alle Unterformen als gleichwertig behandelt, und als maligne biliäre Tumoren bezeichnet.

1.3. Epidemiologie

Die malignen biliären Tumoren stellen ca. 1% aller Neoplasien dar. Ca. 67% davon sind Gallenblasenkarzinome und die restlichen ~33% verteilen sich auf die cholangiozellulären Karzinomen. Dabei ist das perihiläre CCC am häufigsten, gefolgt von dem distalen CCC. Weniger häufig ist das iCCC [23,28].

Das Gallenblasenkarzinom ist das sechst-häufigste gastrointestinale Malignom. Seine Inzidenz in der westlichen Welt liegt bei ca. 1,2 pro 100.000 Einwohner: 1,5/100.000 in den USA und 1,6/100.000 in Canada. Dagegen sind in Chile und in Nordindien hohe Inzidenzraten von bis zu 35/100.000 bzw. 22/100.000 zu verzeichnen [4,29].

Das CCC wird häufig als eine "nicht-westliche Erkrankung" bezeichnet und ist selten in Westeuropa, den USA, Canada und Australien, jedoch häufiger in Zentral- und Südamerika, Zentral- und Osteuropa und in Südostasien. Weltweit beobachtet man eine Tendenz der Inzidenzsteigerung [30,31]. Das cholangiozelluläre Karzinom weist zudem eine hohe Inzidenz in China - bis zu 7,55/100.000 (Shanghai) und in Korea bis zu

7,25/100.00 (Daegu) auf. Das Gebiet mit weltweit höchster Inzidenzrate von CCC ist die Provinz Khon Kaen im Nordosten Thailands mit 85/100.000 Einwohnern. Verantwortlich für die Häufigkeit der Erkrankung in diesen Regionen ist der chronische Parasitenbefall mit Leberegel - *Opisthorchis viverrini* und *Clonorchis sinensis* [24,32]. Im Gegensatz dazu beträgt die Inzidenz in Europa aktuell unter 4/100.000 mit niedrigsten Raten für die Schweiz mit 0,45/100.000 und Spanien mit 0,5/100.000 Einwohnern im Jahr [32].

Nach Angaben des Robert Koch-Instituts (RKI) wurden im Jahr 2013 in der Bundesrepublik Deutschland 5290 Neuerkrankungen von mBT registriert: 2970 bei Frauen und 2320 bei Männern. Eine Steigerung ist im Vergleich zu Jahr 2012 zu verzeichnen, wenn die Zahl der Neuerkrankungen insgesamt 4950 betrug. Frauen werden häufiger von Gallenblasenkarzinomen betroffen und Männer entwickeln häufiger Karzinome der extrahepatischen Gallengänge. Die relative 5-Jahres-Überlebensrate für mBT betrug für Jahr 2013 16,4% für Frauen und 21,0% für Männer. Im Vergleich zu 2011-2012 bleibt der Wert für Männer unverändert und die relative 5-Jahres-Überlebensrate bei Frauen stieg seitdem um 1,4%. Das Lebenszeitrisiko an einem malignen biliären Tumor zu erkranken lag in Deutschland für das Jahr 2012 bei 0,6% für Frauen und 0,5% für Männer. Die Inzidenz der Erkrankung steigt mit zunehmendem Alter. Bei der Betrachtung der epidemiologischen Daten für Deutschland gilt das Folgende zu betrachten: die iCCC werden in der Auswertung von RKI gemeinsam mit dem hepatozellulären Karzinom (HCC) unter dem Kapitel C22 zusammengefasst, so dass detaillierte Angaben für diese Subgruppe für Deutschland nicht möglich sind und diese in der mBT-Gruppe nicht enthalten sind [33,34].

1.4. Ätiologie und Risikofaktoren

Die Ätiologie der malignen biliären Tumoren ist weitgehend ungeklärt. Meistens tritt die Erkrankung sporadisch ohne klaren Zusammenhang mit bestimmten Risikofaktoren auf [4]. Verschiedene Studien haben allerdings gezeigt, dass einige Vorerkrankungen und Faktoren die Entstehung von mBT prädisponieren können. Diese werden im folgenden Kapitel vorgestellt und sind in Abbildung. 2 zusammengefasst.

Parasitenbefall

Chronisch-rezidivierende Infektionen der Gallengänge mit den Parasiten *Opisthorchis viverrini* und *Clonorchis sinensis* sind an erster Stelle für die hohe Inzidenz des CCC in

Thailand verantwortlich. Beide Mikroorganismen gehören zu der Klasse der Trematoda (Saugwürmer), sind in dem Mekong-Delta verbreitet und gelangen in den menschlichen Organismus durch Verzehr von rohem Fisch. Sie leben in dem Gallengangsystem und verursachen eine chronische Entzündung, auf deren Boden eine maligne Transformation entstehen kann [24].

Chronische Entzündungen

Auch Infektionen mit Hepatitis B oder Hepatitis C Virus spielen bei der Ätiopathogenese der mBT eine Rolle und zeigen sich bei Metaanalysen als signifikante Risikofaktoren, v.a. für das iCCC [3,35]. Eine Leberzirrhose jeder Genese gilt auch als unabhängiger Faktor [36,37]. Die primär sklerosierende Cholangitis (PSC) ist der wichtigste Risikofaktor für die Entstehung aller mBT in der westlichen Welt. Das Lebenszeitrisiko bei PSC-Patienten beträgt nach Quelle zwischen 7-35% [29,36–39]. Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen (CED), wie z.B. Colitis Ulcerosa, werden auch als mögliche Risikofaktoren diskutiert. Jedoch wurde in vielen der CED-Fällen eine Komorbidität mit PSC festgestellt, sodass die CED als unabhängiger Risikofaktor nicht sicher identifiziert werden können [36]. Auch eine chronische bakterielle Cholangitis, verursacht am häufigsten durch Salmonellen (*Salmonella typhi* und *Salmonella paratyphi*) oder *Helicobacter bilis*, hat sich als Risikofaktor für ein Gallenblasenkarzinom bestätigt [29,38,39]. Eine in Folge chronischer Entzündungen Kalzifizierung der Gallenblasenwand, die sogenannte Porzellangallenblase, ist ein weiterer Risikofaktor für Karzinombildung in diesem Organ [29,38–40].

Erkrankungen des Gallensystems

Angeborene Anomalien des biliären Systems, wie Choledochuszysten, Caroli-Syndrom oder kongenitale hepatische Fibrose sind auch mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung des cholangiozellulären Karzinoms assoziiert. Die kongenitale anomale pankreatikobiliäre Verschmelzung erweist sich als prädisponierender Faktor für gleichzeitig CCC und Gallenblasenkarzinome [29,39–41]. Das Lebensrisiko für CCC bei Choledochuszysten wird auf 28% geschätzt. Hepatolithiasis erwies sich als signifikanter prädisponierender Faktor für vorwiegend perihiläre CCC in dem ostasiatischen Raum [3,24,35,36]. Choledocholithiasis stellt einen wichtigen Risikofaktor für die Entstehung des Gallenblasenkarzinoms in Europa und USA mit einem Lebensrisiko von 4-38% dar [24,35,36].

Eine Cholezystolithiasis lässt sich bei 20-35% der Patienten mit malignen biliären Tumoren nachweisen. Allerdings weist diese Erkrankung eine hohe Prävalenz in der Normalbevölkerung auf und nur 1-2% der Patienten mit Gallenblasensteinen entwickelt ein CCC. Dennoch spielt die Cholezystolithiasis eine bedeutende Rolle bei der Genese des Gallenblasenkarzinoms als relevanter Prädispositionsfaktor [29,38–40]. Nach Studiendaten haben ca. 85% der an einem Gallenblasenkarzinom erkrankten Patienten eine Cholezystolithiasis. Man konnte feststellen, dass das relative Risiko mit der Größe des Konkrements korreliert - 2,4% relatives Risiko bei Konkrementen unter 3 cm Durchmesser und 9,2-10,1% für Konkremente über 3 cm [4,28,29]. Auch Gallenblasenpolypen, die vereinzelt auftreten und eine Größe von über 5-10 mm aufweisen, scheinen das Risiko für maligne biliäre Tumoren signifikant zu erhöhen [4,28,29,39].

Toxine und metabolische Faktoren

Eine Reihe von toxischen Substanzen wird mit der Pathogenese von malignen biliären Tumoren in Verbindung gebracht. Es wurde festgestellt, dass das in den 30er und 40er Jahren verwendete Röntgenkontrastmittel Thorotrast mit erhöhter Inzidenz unter anderem von CCC und primären Lebertumoren assoziiert ist [42,43]. Grund dafür ist die Speicherung von Thoriumdioxid im Lebergewebe des untersuchten Patienten, was zu Mutationen und DNS-Doppelstrangbrüchen führen kann [43]. In manchen Fällen erfolgte die Erstdiagnose noch viele Jahre nach der Exposition. Andere in der Industrie eingesetzte Toxine wie Dioxin und Nitrosamine erwiesen sich ebenfalls als prädisponierende Faktoren [44].

Auch Diabetes mellitus Typ II, Adipositas und das metabolische Syndrom stehen im Zusammenhang mit der Entstehung von malignen biliären Tumoren. Ein Übergewicht gilt als bestätigter Risikofaktor für Gallenblasenkarzinome [29,38,45]. Hierbei erhöht Adipositas bei Frauen stärker das Risiko als bei Männern: relatives Risiko 2,1 versus 1,8 [29]. Die Daten für Alkohol- und Nikotinabusus sind inkonsistent, wobei manche Studien eine Assoziation von Alkoholabusus und dem Auftreten von CCC zeigen [36].

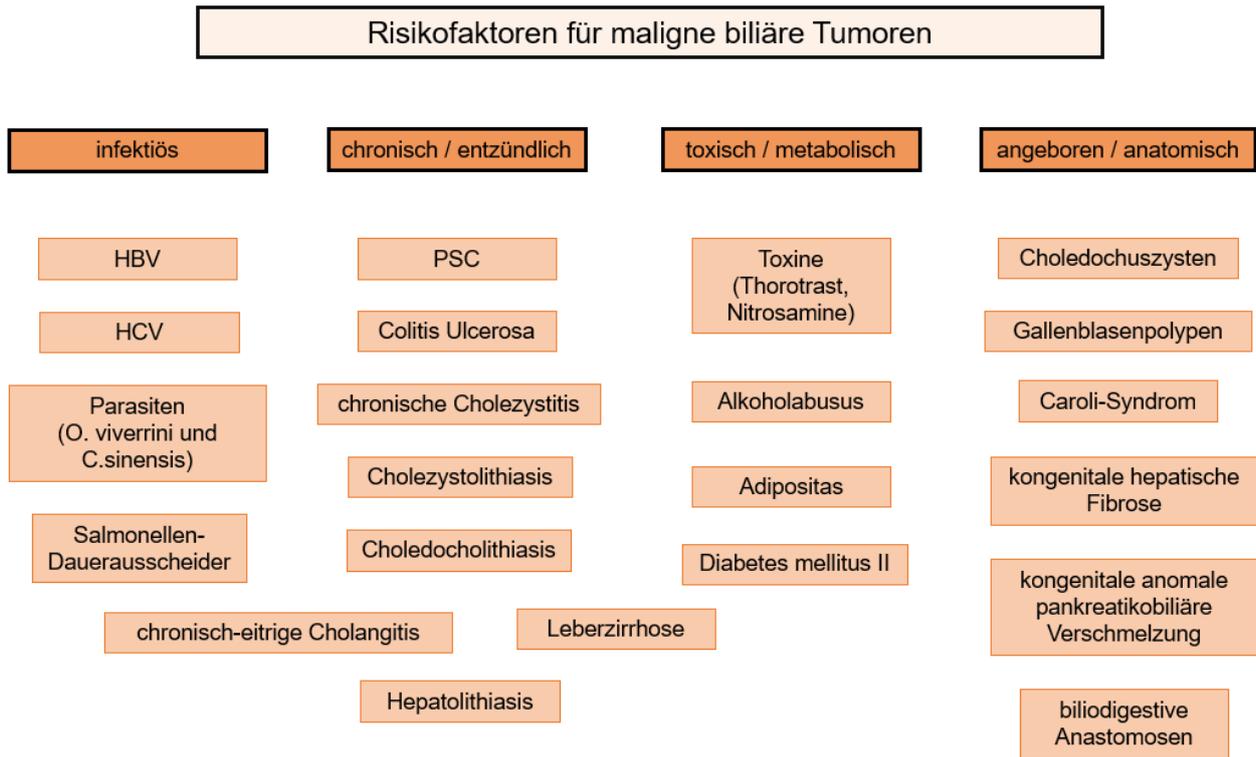


Abbildung 2. Risikofaktoren für Entstehung von mBT

1.5. Klassifikationen

Nach ICD

Nach der aktuellen Version der ICD-10-GM von Jahr 2018 wird das Gallenblasenkarzinom unter Kapitel **C23 Bösartige Neubildung der Gallenblase** zugeordnet. Das intrahepatische Gallengangskarzinom wird zu dem Kapitel **C22 Bösartige Neubildung der Leber und der intrahepatischen Gallengänge** gezählt und unter **C22.1 Intrahepatisches Gallenganskarzinom, Cholangiokarzinom** zu finden. Im Kapitel **C24.- Bösartige Neubildung sonstiger und nicht näher bezeichneter Teile der Gallenwege** sind die extrahepatische Gallengangskarzinome als **C24.0 Extrahepatischer Gallengang** und das Karzinom der Ampulla Vateri als **C24.1 Ampulla hepatopancreatica [Ampulla Vateri]** zu finden [46].

Nach Bismuth-Corlette

Die perihilären Gallengangskarzinome, auch Klatskin-Tumoren genannt, werden noch nach der Höhe der Infiltration bezogen auf die Hepaticusäste in Typ I bis Typ IV nach Bismuth-Corlette eingeteilt. Dabei ist Typ I unterhalb der Hepaticusgabel lokalisiert, Typ

II reicht bis an die Hepaticusgabel, Typ III A und III B infiltrieren den rechten bzw. den linken Ductus hepaticus und Typ IV infiltrierte beide Hepaticusäste [1,23]. Abbildung 3 zeigt die verschiedenen Subtypen nach Bismuth-Corlette.

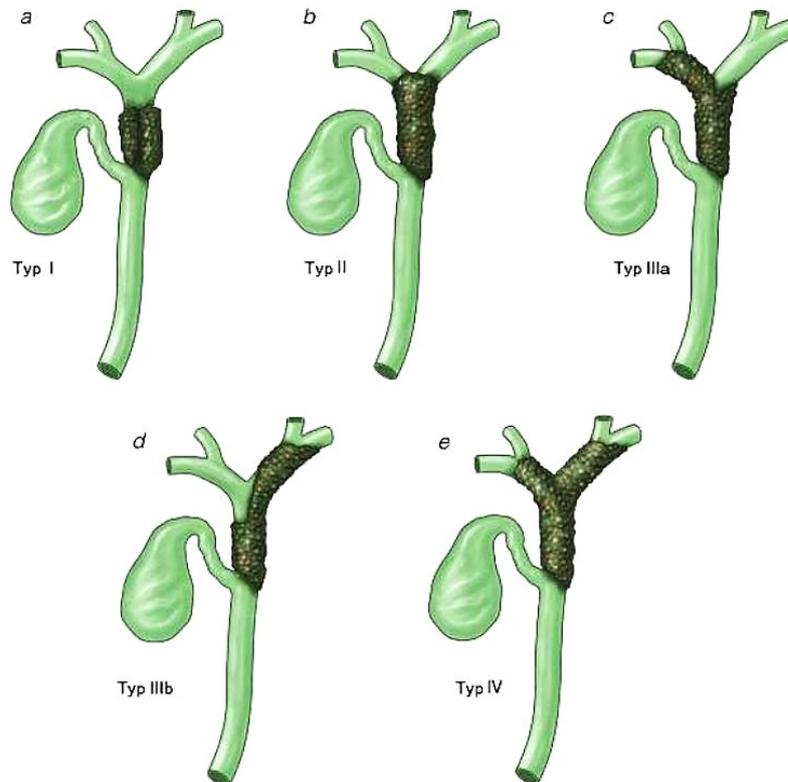


Abbildung 3. Klatskin-Tumoren nach Bismuth-Corlette (Abbildung aus „Universitätsklinikum Freiburg, Gallengangstumor“ [47] entnommen)

1.6. Histologie und Grading

Das Gallenblasenkarzinom wurde zuerst von Maximilian de Stoll – einem österreichischen Chirurgen 1777 [48] und das CCC von Maxime Durand-Fardel – einem französischen Arzt in 1840 beschrieben [4].

Histologisch sind mehr als 90% der malignen biliären Tumoren Adenokarzinome, die aus neoplastisch veränderten Epithelzellen des Gallensystems - Cholangiozyten entstehen. Weniger häufig sind das papilläre und das muzinöse Karzinom. Seltener histologische Entitäten sind das Adenokarzinom vom intestinalen Typ, Siegelringzellkarzinom, Klarzelladenokarzinom, adenosquamöses Karzinom, Plattenepithelkarzinom, kleinzelliges Karzinom, undifferenziertes Karzinom [28,49]. Neue Studien zeigen, dass CCC auch aus Lebererläuferzellen – den sogenannten „hepatic progenitor cells“

entstehen können und dass speziell das iCCC eine Folge neoplastischer Konversion von Hepatozyten zu malignen Cholangiozyten sein könnte [2,50,51].

Der histologische Differenzierungsgrad ist ein wichtiger prognostischer Parameter und wird in Abhängigkeit von dem Anteil an glandulärem Gewebe nach UICC als gut - G1, mäßig - G2, schlecht differenziert - G3 oder undifferenziert - G4 bezeichnet. Die histopathologische Befundung kann sich in einzelnen Fällen schwierig gestalten. Die Unterscheidung zwischen einem gut differenzierten Adenokarzinom und reaktivem Gewebe infolge einer Cholangitis oder Choledocholithiasis kann aufgrund ähnlicher histologischer Merkmale problematisch sein [1,5].

1.7. Wachstumsmuster und Metastasierung

Die malignen biliären Tumoren zeichnen sich durch ein rasches infiltratives lokoregionales Wachstumsmuster aus. Sie breiten sich oft in Nachbarorgane, wie Leber, Duodenum, Magen, Pankreas aus und können die Gefäße infiltrieren [1]. Ein wichtiger und unabhängiger prognostischer Faktor ist die lymphogene Metastasierung. Lymphknotenmetastasen finden sich in bis zu 50% der Gallenblasenkarzinome, bis zu 47% der intrahepatischen und perihilären cholangiozellulären Karzinome und bis zu 63% der distalen Tumoren [38,52]. Fernmetastasen entstehen über hämatogenen Metastasierungsweg in der Leber, Lunge und Knochen. Häufig findet sich ein Peritonealbefall durch Abtropfmetastasen. In seltenen Fällen wird von zerebralen, spinalen oder meningealen Metastasen oder einem perineuralen Befall berichtet. Von prognostischer Relevanz ist die Gefäßinvasion, dabei sind häufig die Leberarterien und Vena portae betroffen [4,53].

1.8. Pathogenese und Molekulargenetik

Die genauen molekularen Mechanismen, die hinter der Pathogenese der malignen biliären Tumoren stehen, sind nicht vollständig geklärt. Die DNS-Analyse von 554 Patienten mit mBT zeigte, dass alle Subgruppen gemonische Aberationen in den zellzyklusregulierenden – speziell CDKN2B und in den chromatinmodellierenden Abschnitten – wie z.B. ARIDA1A aufweisen [14]. Chronische Entzündungen scheinen die Entstehung von mBT zu begünstigen, indem sie die DNS beschädigen und die durch DNS-Schaden induzierte Apoptose verhindern. Andererseits wird die Zellproliferation

durch die bei entzündlichen Reaktionen exprimierten Zytokine stimuliert. Die DNS-Schäden, die Ausschaltung der Apoptosemechanismen und die Zellproliferation sind alle Komponente der Zelltransformation, welche in Kombination zu Metaplasien führen können [2].

Für die Entstehung der Gallenblasentumoren werden zwei Modelle für die Karzinogenese diskutiert. Die Metaplasie-Dysplasie-Karzinom Sequenz wird durch eine chronische Entzündung getriggert und ist vermutlich für den größeren Teil der Erkrankungen verantwortlich. Ein geringerer Anteil ist auf die Adenom-Karzinom Sequenz zurückzuführen. Dabei nimmt das Malignom seinen Ursprung in den Zellen benigner Tumoren des Gallensystems [40]. Molekulare Veränderungen, die in der Pathogenese des Gallenblasenkarzinoms fungieren, sind einerseits Mutationen in den Tumorsuppressorgenen p53 oder p16, andererseits Überexpression des HER2-Rezeptors oder Mutationen im Protoonkogen KRAS, sowie Mikrosatelliteninstabilität als Gendefekt im DNS-Reparatursystem. Oft liegen Mutationen im FGFR-Gen, BRAF-Gen, IDH-Gen oder im p53-Gen vor. [2,4,54].

Bei der molekularen Pathogenese des cholangiozellulären Karzinoms spielen neben der chronischen Entzündung und den Mutationen in den Genen p53, p16, KRAS auch eine Überexpression von COX-2, eine Aktivierung von EGFR-Protoonkogen-Familie und eine Überexpression von C-myc und HER2-Rezeptors. Dabei kommt es zu einer Stimulation des Zellwachstums und eine Verhinderung der Apoptose [2,4,55].

1.9. Klinik

Die Frühsymptome der malignen biliären Tumoren sind oft unspezifisch und werden deswegen nicht selten zunächst fälschlicherweise anderen Krankheitsbildern wie z.B. Cholezystitis, Cholezystolithiasis, Choledocholithiasis oder Cholangitis zugeordnet. Viele der betroffenen Patienten können insbesondere bei einem streng intrahepatischen Wachstum über eine längere Zeit symptomlos bleiben. Die durch mBT verursachten Beschwerden stehen in Zusammenhang mit der jeweiligen Tumorlokalisierung, was die exakte Diagnosestellung oft erschwert oder verzögert.

Patienten mit einem Gallenblasenkarzinom präsentieren sich initial häufig mit Schmerzen im rechten Oberbauch, Ikterus und Übelkeit. In fortgeschrittenen Stadien treten noch Leistungsminderung, Müdigkeit und Gewichtsverlust auf [38]. CCC-Patienten klagen

anfangs über Pruritus (66%), abdominale Schmerzen (30%-50%), Gewichtsverlust (30%-50%) und Fieber (bis 20%). Weitere klinische Befunde sind Ikterus (90%), Hepatomegalie (25%-40%) und seltener palpable Tumormasse im rechten Oberbauch (10%) [12]. Bei distalen extrahepatischen CCC stehen im Vordergrund Symptome der biliären Obstruktion - Ikterus, heller Stuhl, dunkler Urin und Pruritus und bei den intrahepatischen Tumoren dagegen - Minderung des Allgemeinzustands, stumpfe rechtsseitige Oberbauchschmerzen und Gewichtsverlust. Gelegentlich kann eine Pankreatitis oder Cholezystitis die erste Manifestation maligner biliärer Tumoren bei älteren Patienten sein.

Manche mBT werden als Zufallsbefunde im Rahmen einer Cholezystektomie oder einer bildgebenden Untersuchung entdeckt, die ursprünglich aus anderer Indikation durchgeführt wird [1,5].

1.10. Diagnostik

1.10.1. Anamnese und klinische Untersuchung

Angesichts der unspezifischen Symptomatik und der schlechten Prognose von mBT ist eine rechtzeitige und exakte Diagnosestellung von großer Bedeutung für den Verlauf. Der erste wichtige diagnostische Schritt ist die ausführliche Anamnese. Dabei ist es wichtig, mögliche Risikofaktoren zu eruieren und Vorerkrankungen zu erfassen [56]. Bei der klinischen Untersuchung wird gezielt auf die oben genannten charakteristischen Symptome eingegangen. Ein Courvoisier Zeichen tritt selten auf und könnte ein Hinweis auf Karzinom der Papilla Vateri oder auf ein Pankreaskarzinom sein. Die Differentialdiagnosen umfassen ein breites Spektrum an internistischen Erkrankungen. Neben dem Pankreaskopfkarzinom sollte noch das hepatozelluläre Karzinom (HCC), Cholezystitis, Cholezystolithiasis, Choledocholithiasis, Cholangitis, PSC, post-operative biliäre Strikturen u.a. als mögliche Ursachen in Betracht gezogen werden [12,49].

1.10.2. Laborparameter

Die malignen biliären Tumoren weisen keine spezifische Konstellation von pathologischen Laborwerten auf. Bei einer Obstruktion der Gallenwege aufgrund maligner Invasion können eine Cholestase oder eine Cholezystitis auftreten. Diese manifestieren sich durch eine Erhöhung der alkalischen Phosphatase (AP), des Bilirubins

und der Gamma-Glutamyltransferase (GGT) bei normalen oder nur leicht erhöhten Aminotransferasen in Serum [1]. Ein Mangel an fettlöslichen Vitaminen und eine Verlängerung der partiellen Thromboplastinzeit (PTT) aufgrund Vitamin-K Mangels weisen auf eine länger bestehende biliäre Obstruktion hin. Im fortgeschrittenen Stadium zeigen sich häufig pathologische Albumin-, C-reaktives Protein (CRP)-, Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG)- und Hämoglobin-Werte als unspezifische Malignomzeichen [5].

Es existieren zur Zeit keine spezifischen Tumormarker für mBT [57]. Klinisch werden oft das Carbonhydrate-Antigen (CA 19-9) und das Carcinoembryonale Antigen (CEA) als Verlaufsparemeter eingesetzt. Allerdings haben diese nur geringe Spezifität und Sensitivität bei der Diagnosestellung [5].

Relevant im klinischen Alltag ist der Verlauf der CA 19-9 Werte. Erhöhte CA 19-9 Spiegel werden auch bei Pankreaskarzinom, Magenkarzinom und kolorektalem Karzinom, sowie auch bei Cholangitis und Pankreatitis beobachtet. Die Sensitivität dieses Tumormarkers für CCC beträgt 62% und die Spezifität - 63%. In Kombination mit anderen Befunden können Serumspiegelwerte von über 129 U/mL ein Hinweis auf mBT sein. Patienten mit fehlendem Lewis Antigen und somit einer Blutgruppe Lewis a-b- sind nicht dazu fähig, CA 19-9 zu synthetisieren. Diese stellen 5-10% der kaukasischen Bevölkerung dar. In dieser Population wird das CA 19-9 selbst bei großen Tumoren nicht exprimiert [58,59]. Ebenso von klinischer Interesse ist die Tatsache, dass eine Blutgruppe 0 und normale CA 19-9 Werte einen positiven Einfluss auf das Überleben von z.B. Pankreaskarzinom-Patienten mit einem resektablen Tumor haben [60].

Das CEA ist nur bei 30% der CCC-Patienten erhöht und kann ebenfalls als klinischer Verlaufsparemeter verwendet werden [23,61]. Pathologisch erhöhte Spiegel des Tumormarkers CA-125 werden bei 65% der CCC-Patienten beobachtet, sowie bei Patienten mit Erkrankungen des Leberparenchyms, bei Pankreas-, Magen- und Ovariakarzinom. Aus diesem Grund hat er eine vorwiegend prognostische und nicht diagnostische Bedeutung [5,62].

Neue potentielle Tumormarker für CCC, wie Mac-2BP, MMP-7, insulin-like growth factor 1, IL-6 werden diskutiert. Dennoch werden noch weitere klinische Studiendaten zur Validierung benötigt [5,62]. Momentan existieren keine hochspezifischen Tumormarker

für die mBT, deswegen sollte die Diagnose anhand einer Kombination von klinischen Befunden, Laborparametern und bildgebenden Verfahren gestellt werden [12].

1.10.3. Bildgebende und interventionelle Diagnostik

Wichtiger diagnostischer Schritt bei Verdacht auf einen malignen biliären Tumor ist die Bildgebung. Die Abdomensonografie ist eine schnelle, nichtinvasive, kostengünstige und risikofreie, sowie breit verfügbare Methode, die bei dem Ausschluss von Differentialdiagnosen Hilfe leisten könnte. Bei proximalen CCC zeigt sich typischerweise eine Dilatation der intrahepatischen ohne Erweiterung der extrahepatischen Gallengänge. Bei distalen Läsionen findet man eine Dilatation der intra- und extrahepatischen Gallenwege. Die Karzinome der Ampulla Vateri charakterisieren sich durch eine Erweiterung des Ductus choledochus und des Ductus pancreaticus, den sog. *double duct sign* [12,57]. Die Gallenblasenkarzinome könnten sich sonografisch als asymmetrische Verdickung der Gallenblasenwand oder als intraluminale Struktur oder Polyp sowie als eine infiltrierende oder die Gallenblase ersetzende Tumormasse darstellen [63]. Unter optimalen Bedingungen kann bei 50 % der Gallenblasenkarzinome und bei 86% der CCC eine Ultraschalluntersuchung des Abdomens wichtige diagnostische Hinweise liefern. Mittels farbkodierte Duplexsonographie können eine Kompression, Ummauerung, Portalvenenthrombose oder Leberarterienokklusion dargestellt werden. Allerdings sollte die Abdomensonografie überwiegend als Mittel zur ersten Orientierung und zum Ausschluss von Differentialdiagnosen dienen und ist alleinig nicht ausreichend für die endgültige Diagnosestellung [1].

Die Computertomografie (CT) mit Kontrastmittel hat eine höhere Sensitivität als die Ultraschalluntersuchung und ist vorwiegend für die Frage einer primären Resektabilität relevant [5]. Die Untersuchungsmethode ermöglicht die Darstellung intra- und extrahepatischer Läsionen, dilatierter intrahepatischer Gallenwege, pathologisch konfigurierter Lymphknoten und Fernmetastasen, sowie die Differenzierung zwischen HCC und CCC [12,61]. Durch die Untersuchung mittels einer sog. Drei-Phasen-Spiral-CT werden Tumoren größer als 1 cm entdeckt. Anhand der Dynamik der Kontrastmittelaufnahme ist eine Differenzierung zwischen CCC und HCC möglich. Außerdem liefert die Schnittbildung wichtige Hinweise über die genaue Lokalisation und Ausdehnung des Tumors, Beziehung zu Nachbarstrukturen sowie über die Gefäßinvasion und somit über die Resektabilität des Tumors [12,61].

Die Magnetresonanztomografie (MRT) und die Magnetresonanztomografie (MRCP) sind heutzutage die genauesten diagnostischen Verfahren, die bei Verdacht auf mBT eingesetzt werden, und haben eine hohe Sensitivität - 89-96% und Spezifität - 76-85% [5,64]. Die MRCP liefert dreidimensionale Bilder des Gallensystems, Leberparenchyms und der Gefäßstrukturen und ermöglicht die genaue Abbildung von Gallengangstrukturen, sowie auch von intrahepatischen Herden [12]. Weitere Vorteile des Verfahrens sind die Abwesenheit von Strahlenbelastung im Gegensatz zu der Computertomografie und die fehlende Invasivität im Vergleich zu der ERCP. Allerdings ist die CT bei der Suche nach extrahepatischen, vor allem intrathorakalen und ossären Fernmetastasen effektiver [5].

Um eine pathologische Abklärung ggf. vor Resektion zu gewährleisten, werden invasive Biopsieverfahren eingesetzt. Die endoskopisch retrograde Cholangiopankreatikografie (ERCP) dient zur Darstellung der Gallengänge mittels Kontrastmittel über einen Katheter, der endoskopisch über das Duodenum eingeführt wird [2,4]. Dabei empfiehlt sich nach Möglichkeit die intraduktale Probenentnahme [3]. Die ERCP kann außerdem im palliativen Setting eingesetzt werden - zur Dilatation und Drainage der Gallengänge mittels Stentimplantation [2,4].

Falls eine ERCP geführte Biopsie oder Bürstenzytologie keinen eindeutigen Befund ergeben, kann zur Probegewinnung eine endoskopische Ultraschalluntersuchung (EUS) mit Feinnadelpunktion (FNP) eingesetzt werden [3]. Die Methode hat eine höhere Sensitivität als die ERCP bei Diagnostik von distalen Tumoren und birgt nicht die Gefahr einer post-ERCP Pankreatitis. Andererseits sollte das Risiko der Impfmastasen bei potentiell kurativ resezierbaren Patienten in Betracht gezogen werden [3,65].

Die Fluorodeoxyglukose-Positronen-Emissionstomographie (FDG-PET) zählt nicht zu den Routineuntersuchungen bei Verdacht auf Tumoren des Gallengangsystems [28]. Eine Anreicherung von ¹⁸F-FDG in der Region der Gallenblase und der Gallengänge kann für ein Malignom sprechen, allerdings ist die Differenzierung zwischen primären biliären Tumoren und HCC oder Lebermetastasen problematisch [65]. Außerdem werden oft falsch positive Ergebnisse beobachtet [61]. Allerdings kann die PET bei der Suche nach Fernmetastasen oder bei Rezidivkontrollen von Nutzen sein [57].

1.11. TNM und Staging

Nach der Diagnosestellung ist für die Planung der Therapie und für den weiteren Verlauf der Erkrankung das Stagingverfahren wichtig. Das Ziel ist, die Ausbreitung der Krebserkrankung möglichst zu standardisieren, um Hinweise über die Prognose zu bekommen und eine Anleitung für die Therapie zu ermöglichen. Außerdem erlaubt eine einheitliche Klassifikation einen möglichst objektiven Vergleich von Therapien im Rahmen von klinischen Studien [61]. Für die Klassifikation der malignen biliären Tumoren hat sich das TNM-Staging System etabliert. Es wurde von der AJCC entwickelt und von der UICC übernommen. Das *T* beschreibt die Ausdehnung des Primärtumors und die Tiefe der Infiltration, *N* steht für die Anzahl der betroffenen regionären Lymphknoten und das *M* für die Fernmetastasen. Zusätzlich enthält die TNM-Klassifikation Informationen über den Residualtumor (R) oder das Tumorigradung (G) [66]. Anhand des TNM-Status werden die Erkrankungen in Stadien I bis IV eingeteilt. Tabelle 1 zeigt die TNM-Klassifikation und Tabelle 2 die Stadieneinteilung des Gallenblasenkarzinoms nach der aktuellen 8. Ausgabe der AJCC/UICC Klassifikation 2017 [67].

Tabelle 1. TNM-Klassifikation für Karzinome der Gallenblase und Ductus cysticus nach UICC 2017 [67]

TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ
T1a	Tumor infiltriert Schleimhaut
T1b	Tumor infiltriert muskuläre Wandschicht
T2a	Tumor infiltriert perimuskuläres Bindegewebe auf der peritonealen Seite, aber keine Ausbreitung jenseits der Serosa
T2b	Tumor infiltriert perimuskuläres Bindegewebe auf der Leberseite, aber keine Ausbreitung in die Leber
T3	Tumor perforiert Serosa und/oder infiltriert direkt die Leber und/oder ein Nachbarorgan/-struktur z.B.: Magen, Duodenum, Kolon, Pankreas, Omentum, extrahepatische Gallenwege oder andere Organe
T4	Infiltration von Portalvene oder A. hepatica oder infiltriert ≥ 2 Nachbarstrukturen
N0	keine regionären Lymphknoten befallen
N1	Metastasen in 1 bis 3 regionären Lymphknoten
N2	Metastasen in 4 oder mehr regionären Lymphknoten

M0	keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

Tabelle 2. Stadieneinteilung der Gallenblasenkarzinome nach UICC 2017 [67]

Stadium 0	Tis	N0	N0
Stadium IA	T1a	N0	M0
Stadium IB	T1b	N0	M0
Stadium IIA	T2a	N0	M0
Stadium IIB	T2b	N0	M0
Stadium IIIa	T3	N0	M0
Stadium IIIb	T1, T2, T3	N1	M0
Stadium IVa	T4	jedes N	M0
Stadium IVb	jedes T jedes T	N2 jedes N	M0 M1

Eine Staging-Laparoskopie kann bei Verdacht auf eine Peritonealkarzinose zusätzliche Informationen liefern und bei 38-62% der Patienten eine unnötige chirurgische Resektion verhindern. Außerdem ist die intraoperative Evaluierung der Lymphknotenmetastasen bei der Einschätzung der Operabilität entscheidend. Es zeigt sich, dass ein Befall von den aortokavalen und coeliacalen Lymphknoten prognostisch ungünstiger ist als von den pankreatikoduodenalen und den Lymphknoten entlang der A. hepatica [68].

Für die Karzinome der Gallengänge existieren neben das TNM-System nach UICC auch andere Einteilungssysteme, wie z.B. MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Center), MCS (Mayo Clinic Score), EHPBA (Consensus classification from the European Hepato-Pancreato-Biliary Association) und das BCS (Bismuth-Corlette System). Aktuell wird auch für das CCC die TNM-Klassifikation nach AJCC/UICC eingesetzt [23,66]. Analog wie für das Gallenblasenkarzinom sind auch für die intrahepatischen, für die distalen extrahepatischen CCC, für die Karzinome der Papilla Vateri und für die perihilären CCC die TNM-Stadien und die Stadienzuordnung definiert. Tabelle 3 und Tabelle 4 zeigen die TNM-Klassifikation und die Stadieneinteilung für intrahepatische Gallengangskarzinome.

Tabelle 3. TNM-Klassifikation für intrahepatische Gallengangskarzinome nach UICC 2017 [67]

TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ (intraduktaler Tumor)
T1a	Solitärer Tumor 5 cm oder weniger in größter Ausdehnung ohne Gefäßinvasion
T1b	Solitärer Tumor mehr als 5 cm in größter Ausdehnung mit Gefäßinvasion
T2	Solitärer Tumor mit intrahepatischer oder multiple Tumoren mit oder ohne Gefäßinvasion
T3	Tumor(en) mit Perforation des viszeralen Peritoneums
T4	Tumor mit direkter Invasion extrahepatischer Strukturen
N0	keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	regionäre Lymphknoten befallen
M0	keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

Tabelle 4. Stadieneinteilung der intrahepatischen Gallengangskarzinome nach UICC 2017 [67]

Stadium I	T1	N0	M0
Stadium Ia	T1a	N0	M0
Stadium Ib	T1b	N0	M0
Stadium II	T2	N0	M0
Stadium IIIa	T3	N0	M0
Stadium IIIb	T4	N0	M0
	jedes T	N1	M0
Stadium IV	jedes T	jedes N	M1

Tabellen 5 und 6 stellen die TNM-Klassifikation und die Stadieneinteilung für perihiläre Gallengangskarzinome dar.

Tabelle 5. TNM-Klassifikation für perihiläre Gallengangskarzinome nach UICC 2017 [67]

TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ

T1	Tumor auf Gallengang beschränkt mit Ausdehnung bis in die muskuläre Wandschicht oder die fibröse Schicht
T2a	Tumor infiltriert jenseits des Gallenganges in das benachbarte Weichgewebe
T2b	Tumor infiltriert das benachbarte Leberparenchym
T3	Tumor infiltriert unilaterale Äste der V.portae oder A.hepatica
T4	Tumor infiltriert den Hauptast der V.portae oder bilaterale Äste; oder die A.hepatica communis oder Äste 2.Ordnung des Gallenganges mit Infiltration von kontralateralen Ästen der V.portae oder A.hepatica
N0	keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastasen in 1 bis 3 regionären Lymphknoten
N2	Metastasen in 4 oder mehr regionären Lymphknoten
M0	keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

Tabelle 6. Stadieneinteilung von perihilären Gallengangskarzinomen nach UICC 2017 [67]

Stadium I	T1	N0	M0
Stadium II	T2a, T2b	N0	M0
Stadium IIIa	T3	N0	M0
Stadium IIIb	T4	N0	M0
Stadium IIIc	jedes T	N1	M0
Stadium IVa	jedes T	N2	M0
Stadium IVb	jedes T	jedes N	M1

In Tabellen 7 und 8 sind die TNM-Klassifikation und die Stadieneinteilung für distale extrahepatische Gallengänge zusammengefasst.

Tabelle 7. TNM-Klassifikation für distale extrahepatische Gallengangskarzinome nach UICC 2017 [67]

TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor infiltriert die Wand des Gallengangs bis 5 mm oder weniger

T2	Tumor infiltriert die Wand des Gallengangs mehr als 5 mm, aber nicht mehr als 12 mm
T3	Tumor infiltriert die Wand des Gallengangs mehr als 12 mm
T4	Tumor infiltriert Truncus coeliacus, die A. mesenterica superior und/oder die A. hepatica communis
N0	keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastasen in 1 bis 3 regionären Lymphknoten
N2	Metastasen in 4 oder mehr regionären Lymphknoten
M0	keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

Tabelle 8. Stadieneinteilung von distalen extrahepatischen Gallengangskarzinomen nach UICC 2017 [67]

Stadium I	T1	N0	M0
Stadium IIa	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Stadium IIb	T2	N1	M0
	T3	N0, N1	M0
Stadium IIIa	T1, T2, T3	N2	M0
Stadium IIIb	T4	jedes N	M0
Stadium IV	jedes T	jedes N	M1

Die TNM-Klassifikation und die Stadieneinteilung für Papillenkarcinome sind in der Tabelle 9 und Tabelle 10 dargestellt.

Tabelle 9. TNM-Klassifikation für Papillenkarcinome nach UICC 2017 [67]

TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ
T1a	Tumor begrenzt auf die Ampulla Vateri oder den Oddi-Sphinkter
T1b	Tumor infiltriert jenseits des Oddi-Sphinkters (perisphinkterische Invasion) und/oder in die Submucosa des Duodenums
T2	Tumor infiltriert in die Muscularis propria des Duodenums
T3	Tumor infiltriert in das Pankreas

T3a	Tumor infiltriert bis zu 0,5 cm in das Pankreas
T3b	Tumor infiltriert mehr als 0,5 cm in das Pankreas oder infiltriert das peripankreatische Weichgewebe ohne Beteiligung des Truncus coeliacus oder der A. mesenterica superior
T4	Tumor mit einer Beteiligung der Gefäßwände des Truncus coeliacus oder A. mesenterica superior, oder A.hepatica communis
N0	keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastasen in 1 bis 2 regionären Lymphknoten
N2	Metastasen in 3 oder mehr regionären Lymphknoten
M0	keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

Tabelle 10. Stadieneinteilung von Papillenkarzinomen nach UICC 2017 [67]

Stadium Ia	T1a	N0	M0
Stadium Ib	T1b, T2	N0	M0
Stadium IIa	T3a	N0	M0
Stadium IIb	T3b	N0	M0
Stadium IIIa	T1a, T1b, T2, T3	N1	M0
Stadium IIIb	jedes T T4	N2 jedes N	M0 M0
Stadium IV	jedes T	jedes N	M1

1.12. Therapie

1.12.1. Chirurgische Verfahren mit kurativem Therapieansatz

Die einzige kurative Option für die malignen biliären Tumoren ist die chirurgische R0-Resektion des Tumors. Anhand des Tumorstadiums werden verschiedene operative Techniken eingesetzt. Bei einem resektablen Gallenblasentumor ist radikale Cholezystektomie mit Leberresektion des Gallenblasenbettes und Lymphadenektomie am Lig. Hepatoduodenale indiziert. Eine chirurgische Resektion sollte nur in den Fällen angestrebt werden, bei denen eine R0-Resektion möglich erscheint [4,38].

Bei einem CCC wird das Resektionsgebiet nach Lokalisation und Ausdehnung des Tumors gewählt. Bei iCCC kommen eine Leberteileresektion, Hemihepatektomie oder

erweiterte Hemihepatektomie in Frage. Eine präoperative Pfortaderembolisation zur Volumenvergrößerung des verbleibenden Lebergewebes kann bei ausgedehnten Tumoren sinnvoll sein. Bei eCCC ist eine pyloruserhaltende Pankreaskopfresektion oder die konventionelle Pankreaskopfresektion nach Kausch-Whipple erforderlich [69].

Bei zentralen Tumoren wird eine En-bloc-Hilus- und Leberteilresektion durchgeführt. Eine Hemihepatektomie rechts kombiniert mit einer Gallengangsresektion wird bei einem extrahepatischen CCC Bismuth-Typ III A (Infiltration in den Ductus hepaticus dexter) angewandt. Bei Typ III B wird eine Leberteilresektion links und Gallengangsresektion angestrebt. Eine Infiltration der beiden Hepaticusäste (Typ IV) gilt als inoperabel [23]. Die 5-Jahre-Überlebensrate bei potentiell kurativen Resektionen beträgt 8% - 44% in Abhängigkeit von Stadium und Lokalisation [12,70].

Eine Lebertransplantation bei CCC wird wegen einer hohen Rezidivrate kontrovers diskutiert. Daten aus einzelnen Studien haben gezeigt, dass eine Lebertransplantation bei streng selektierten Patienten mit lokalisierten perihilären CCC ohne Befall der regionalen Lymphknoten von Vorteil sein könnte. Dabei wurden die Patienten nach einem Studienprotokoll behandelt, das eine ausgedehnte neoadjuvante Radiochemotherapie in Form von externer Bestrahlung, transluminaler Brachytherapie, 5-FU intravenös (i.v.) und Capecitabin per os (p.o.) beinhaltet. Das Ergebnis war eine 5-Jahres-Überlebensrate von 82% [71–73]. Allerdings ist die Lebertransplantation bei mBT keine Standardbehandlung und sollte ausschließlich im Studienkontext durchgeführt werden [3].

1.12.2. Interventionelle lokale Verfahren

Bei einem inoperablen mBT können lokale interventionelle Verfahren als eine palliative Maßnahme eingesetzt werden. Durch eine CT- oder MRT-gesteuerte Radiofrequenzablation (RFA) wird die Aufhebung einer malignen biliären Obstruktion und die komplette lokale Tumordestruktion angestrebt [74]. Die CT-gesteuerte Hochdosis-Brachytherapie ist eine Methode, bei der Strahlenkörper direkt in das betroffene Gewebe eingebracht werden. Sie findet Einsatz bei größeren Tumoren, solchen mit komplexerer Form oder mit einer Nähe zu Gefäßen oder Gallengängen, wo die RFA nicht angewandt werden kann [75]. Radioembolisation mit Yttrium-90-Mikrosphären zeichnet sich durch bessere Ergebnisse bei intrahepatischen CCC und Lebermetastasen aus [76]. Andere lokale-ablative Verfahren sind die transarterielle Chemoembolisation, die intraarterielle

Chemotherapie und die photodynamische Therapie (PTD). Bei der letzteren werden photosensibilisierende Substanzen appliziert, die sich in dem Tumorgewebe anreichern, daraufhin wird eine Lichtbestrahlung eingesetzt. Die Therapie wird in Kombination mit systemischer Chemotherapie, Stenteinlage oder zum Downstaging verwendet. Nachteil ist die geringe Eindringtiefe [23,77]. Die ERC mit Stenteinlage und die PTCD sind palliativen Optionen zur Wiederherstellung des Gallenflusses bzw. -abflusses in fortgeschrittenen Stadien [23].

1.12.3. Strahlentherapie

Für den routinemäßigen Einsatz der Strahlentherapie stehen keine ausreichend evidenzbasierten Daten zur Verfügung. Diese wird meistens in Kombination mit systemischer Chemotherapie als adjuvante, neoadjuvante oder palliative Maßnahme verwendet [4]. Das häufigste radiotherapeutische Vorgehen ist eine Kombination aus externer Bestrahlung und einer Brachytherapie mit Iridium-192 [12]. Publierte Daten weisen auf eine Reduktion von Lokalrezidiven nach adjuvanter Radiochemotherapie oder Strahlentherapie alleine hin, allerdings bleibt der Unterschied in dem Gesamtüberleben unklar. Es fehlen prospektive randomisierte Studien in diesem Bereich [70,78].

1.12.4. Chemotherapie

In der adjuvanten Therapie hat sich aufgrund der Daten der BILCAP-Studie eine adjuvante Chemotherapie mit Capecitabin für 6 Monate als Standard etabliert. Diese war die erste randomisierte Phase III Studie, die den Vorteil einer adjuvanten Therapie gegenüber Beobachtung bezüglich Gesamtüberlebens bei malignen biliären Tumoren zeigte. Die Patienten, die Capecitabin als adjuvante Chemotherapie erhielten hatten ein signifikant längeres medianes Überleben als die Kontrollgruppe (51 vs. 36 Monate) [79].

Mehr als 65-80% aller erstdiagnostizierten mBT befinden sich in einem fortgeschrittenen unresektablen Stadium [13,79]. Eine palliative Chemotherapie ist der Standard für diese Patienten ohne Option für eine kurative Behandlung. Das palliative Regime kann in Abhängigkeit vom Ausbreitungsmuster und vom Krankheitsverlauf mit anderen Therapieverfahren wie z.B. Strahlen- oder photodynamischer Therapie kombiniert bzw. ergänzt werden [70].

Bis Anfang der 2000er Jahre existierten keine Daten aus randomisierten Phase III Studien bezüglich der Erstlinientherapie bei malignen biliären Tumoren. In der klinischen onkologischen Praxis in Deutschland wurde lange am häufigsten als FL-Therapieregime die Kombination aus Oxaliplatin mit 5-FU oder mit dessen Prodrug Capecitabin eingesetzt [21]. Beruhend auf der britischen ABC-02 Phase III Studie gilt seit 2010 bis heute in der Behandlung der mBT die Kombination von Gemcitabin und Cisplatin als internationaler Standard in der Erstlinientherapie. Diese weist einen signifikanten Überlebensvorteil gegenüber einer Gemcitabin Monotherapie ohne eine klinisch signifikante Zunahme der Toxizität auf. Die übliche Dosis beträgt 25 mg/m² Körperoberfläche (KOF) Cisplatin und 1000 mg/m² KOF Gemcitabin am Tag 1 und Tag 8, alle 3 Wochen [9,25,80]. Bei vorhandenen Kontraindikationen für Cisplatin, wie z.B. Niereninsuffizienz, kann Cisplatin durch Oxaliplatin ersetzt werden. Diese Kombination ist in retrospektiven Analysen effektiver als 5-FU und Folsäure oder eine alleinige supportive Therapie. Bei Patienten in höherem Alter, mit schlechtem Performance-Status oder Komorbiditäten kann weiterhin eine Gemcitabin Monotherapie durchgeführt werden. Weiter mögliche Kombinationen stellen Gemcitabin mit jeweils Carboplatin, Mitomycin C, Paclitaxel, Docetaxel oder Capecitabin dar [25,81].

Keine Zweitlinientherapie hat bis dato einen signifikanten Überlebensvorteil gezeigt und sich damit als Standard etabliert. Nach einer Erstlinientherapie mit Fluoropyrimidin-Derivaten (5-FU, Capecitabin) wird oft Gemcitabin alleine oder in Kombination mit Oxaliplatin eingesetzt. Für Patienten mit einem Progress unter Gemcitabin/Cisplatin existiert allerdings keine etablierte Standardtherapie [80,82]. Metaanalysen zeigten, dass die Datenlage für Empfehlungen mit einem hohen Evidenzgrad (Level A) in Bezug auf eine Zweitlinientherapie bei fortgeschrittenen malignen biliären Tumoren nicht ausreichend ist [22,25].

Bei der Auswahl des Erstlinientherapieregimes für Patienten des vorliegenden Kollektivs, die vor Etablierung des Standards in 2010 behandelt wurden, spielten die folgenden Kriterien eine Rolle: Patienten mit einem guten Allgemeinzustand erhielten bevorzugt eine platinhaltige Chemotherapie. Bei dem Vorhandensein einer Niereninsuffizienz oder einer Polyneuropathie, sowie bei einem schlechten Allgemeinzustand wurde eine Gemcitabin Monotherapie bevorzugt, um weitere Verschlechterung der Vorerkrankungen durch mögliche Toxizitätseffekte zu verhindern. Bei der Therapieentscheidung wurden auch die individuellen Patientenwünsche berücksichtigt.

1.12.5. Molekulare und Immuntherapien

Mit dem besseren Verständnis der genetischen und molekularen Charakteristika verschiedener Tumorentitäten sind "zielgerichtete" molekulare Therapien zunehmend Gegenstand der aktuellen Forschung [25]. Beispiele für solche Behandlungsansätze sind Angiogenese-Inhibitoren wie Bevacizumab und Sorafenib, sowie Anti-EGFR-Antikörper, EGFR-Tyrosin-Kinase-Inhibitoren, MAP1- und MAP2-Kinase-Inhibitoren, Proteasominhibitoren, die in verschiedenen klinischen Studien getestet werden [25,82]. Allerdings haben diese Ansätze bei mBT momentan einen experimentellen Stellenwert und haben bis jetzt im Wesentlichen zu keinen Ergebnissen geführt, die die klinische Praxis ändern [83–85].

Der Mikrosatelliteninstabilität-Status und die BRAF-Mutationen werden in Analogie zu anderen gastrointestinalen Malignomen untersucht und können gegebenenfalls in individuellen Therapiekonzepten zu entsprechenden Konsequenzen führen [84]. Zukünftig können sich die IDH1-Inhibitoren und die FGFR2-Inhibitoren als vielversprechende zielgerichtete therapeutische Ansätze für Patienten mit den entsprechenden Mutationen zeigen [85]. Die experimentelle Anwendung von immuntherapeutischen Ansätzen wie den monoklonalen Antikörpern gegen PD-1 mit teilweise positiven Ergebnissen zeigen eine progressive Entwicklung der modernen Therapien für mBT [86]. Allerdings sind weitere Studien auf dem Gebiet erforderlich, um deren klinische Praktikabilität zu verdeutlichen. Die Zukunft wird zeigen, ob diese Methoden einen Platz in der Standardbehandlung von mBT finden werden [25,82].

2. Fragestellung

Die malignen biliären Tumoren zeigen sich als aggressive und anfangs häufig symptomarme Tumorerkrankungen, die oft kurativ nicht mehr zu behandeln sind und eine schlechte Prognose aufweisen. Die einzige momentan etablierte Standarderstlinientherapie ist die Gemcitabin/Cisplatin Kombinationstherapie, basierend auf der ABC II Studie. Für eine SL-Therapie fehlen weiterhin klare Therapieempfehlungen [5,61,80]. Es existieren keine ausreichenden Daten aus randomisierten Studien, um eine Empfehlung für eine Zweitlinientherapie bei fortgeschrittenen Tumoren des Gallengangsystems auszusprechen [25]. Außerdem ist es noch unklar, welche Vorteile eine Zweitlinientherapie mit sich bringt und welche Patienten von einer solchen Therapie besonders profitieren [13].

Ziel dieser Arbeit ist das untersuchte Patientenkollektiv, das mehr als eine Erstlinientherapie erhalten hat, näher zu erforschen: die Merkmale dieser Patienten zu analysieren und diese mit denjenigen Patienten, die nur eine Erstlinientherapie erhalten haben, zu vergleichen. Außerdem beschäftigt sich diese Arbeit mit der Frage, welche Patientencharakteristika mit einem Therapievorteil assoziiert sind und ob sich damit bestimmte Patientengruppen identifizieren lassen, die besonders von einer Zweitlinientherapie profitieren können.

3. Materialien und Methoden

3.1. Datenerhebung / Patientengruppe

Die Patientendaten, die in dieser Arbeit analysiert wurden, stammen aus dem Archiv der CONKO-Studiengruppe. In dieser elektronischen Datenbank werden Daten von Patienten mit verschiedenen gastrointestinalen Tumorerkrankungen erfasst, die in der onkologischen Ambulanz der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und Tumorimmunologie der Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow Klinikum behandelt wurden.

Aus diesem elektronischen Archiv wurden die Daten von Patienten mit mBT erfasst und in eine Excel-Datei separat aufgelistet. Im Rahmen dieser Arbeit wurden Daten von 198 Patienten erfasst und in diese Datenbank eingegeben. Diese Patienten wurden zwischen 15-Nov-1991 und 06-Jun-2012 überwiegend ambulant und gegebenenfalls zusätzlich stationär behandelt.

Um eine möglichst umfangreiche Datensammlung zu erstellen, wurden bei der Datenerhebung Arztbriefe, Patientenkurven, Operationsberichte, histologische und radiologische Befunde, Therapiepläne, Laboruntersuchungen und weitere diagnostische Untersuchungsbefunde berücksichtigt und analysiert. Diese Daten wurden durch Informationen aus zwei zusätzlichen Quellen ergänzt: "SAP" - dem von der Charité – Universitätsmedizin Berlin benutzten System für Management von Patientendaten und dem "MegaManager" – einem ambulanten Praxissystem.

Die Dateneingabe erfolgte elektronisch, pseudonymisiert, verschlüsselt, standardisiert und retrospektiv in die Datenbank "CONKO-Archiv". Die Datenbank weist einen mit Passwort geschützten personalisierten Zugang auf und wurde von der CONKO-Studiengruppe entworfen. Alle Eingaben und Änderungen in der Datenbank werden mit einer persönlichen elektronischen Signatur bestätigt. Ihre Praktikabilität und Ausführlichkeit wurde bereits durch mehrmalige Verwendung für vorherige retrospektive Datenanalysen etabliert. Um die Datenbank für mBT optimal zu gestalten, wurde sie im Rahmen der Vorliegenden Dissertation um klinisch relevante Fragen bzw. Eingaben erweitert.

3.2. Datenbankstruktur

Bei der Dateneingabe in die CONKO-Archiv Datenbank wurden zwei Datenbankformulare „Basisdaten“ und „Therapie“ benutzt. In diesen beiden Formularen wurden alle relevanten Patienteninformationen strukturiert abgefragt und standardisiert eingegeben.

Das Basisdatenformular enthält allgemeine Informationen über den Patienten: Geburtsdatum, Initialen, Geschlecht, Todesdatum und - falls zutreffend – Studienteilnahme. Falls das Todesdatum nicht eruierbar war, wurde das letzte Kontaktdaten eingetragen. In Bezug auf die Tumorerkrankung wurden die folgenden Faktoren erfasst: Datum der Erstdiagnose, ICD-10 Schlüssel, Datum der histologischen oder zytologischen Untersuchung, Art des histologischen Typen, Lokalisation des Primärtumors. Hierbei wurde zwischen Tumor der Gallenblase, der intrahepatischen Gallengängen, der extrahepatischen Gallengänge, der Papillen und dem Klatskin-Tumor unterschieden. Als weitere Tumorcharakteristika wurden das Grading und das Stadium eingegeben. Dabei wurde die UICC Klassifikation (s. Tabellen 1-10) verwendet. Bei dem Punkt "Ort der Metastasierung" wurde zwischen hepatisch, pulmonal, peritoneal, lymphatisch und anderen Lokalisationen unterschieden.

Weiterhin wurde auf den Verlauf der Erkrankung eingegangen. Bei dem Operationsstatus (ja/nein) wurde zwischen einen palliativen und einen kurativen Einsatz unterschieden. Dabei wurde der entsprechende TNM-Status nach UICC dokumentiert. Der R-Status wurde mit R0 für mikroskopisch und makroskopisch kein Resttumor und R1 für mikroskopischer Nachweis von Resttumor oder als unbekannt eingegeben. Es wurde erfasst, ob und wann ein Rezidiv des Tumors aufgetreten ist. Diagnostisch wurden die endoskopischen Verfahren ERCP und PTCD mit Datum und gegebenenfalls eventuellen Komplikationen und Maßnahmen wie zum Beispiel eine Stentimplantation beachtet.

Im Teil "Status" wurden bestimmte prädisponierende Faktoren erfasst - Gallensteine, Gallenblasenpolypen, chronische Cholezystitis und PSC erfasst, wenn diese schon vor oder bei der Erstdiagnose des Primärtumors bekannt waren. Außerdem wurden Informationen über Größe, Gewicht und Performance-Status ebenso bei Erstdiagnose eingegeben. Für die Einschätzung des Performance-Status wurde der Karnofsky-Index benutzt. Anschließend wurden ausgewählte Laborwerte bei Erstdiagnose erfasst. Tabelle 11 fasst den Inhalt und die Struktur des Basisdatenformulars der Datenbank zusammen.

Tabelle 11. Datenbankformular "Basisdaten"

Allgemeines	Geburtsdatum; Initialen; Geschlecht (<i>m, w</i>)
Allgemeine Angaben	Datum Erstdiagnose; Diagnose nach ICD-10; Histologie/Zytologie-Datum; E-Nummer / Diagnoseart (<i>Histologie, Zytologie</i>), Histologie/Zytologie-Diagnose (<i>Adenokarzinom, kleinzelliges Karzinom, Plattenepithelkarzinom, Karzinoid, Mischformen, andere</i>); Lokalisation (<i>Gallenblase, intrahepatische Gallengänge, extrahepatische Gallengänge, Papillen, Klatskin</i>); Grading (<i>G1-G4</i>), Stadium (<i>I-III, IV lokal, IV Fernmetastasen</i>); Ort der Metastasierung (<i>hepatisch, pulmonal, peritoneal, lymphatisch, andere</i>)
OP / Rezidiv	OP (<i>ja, nein</i>); TNM-Stadium; R-Status (<i>R0, R1, unbekannt</i>); Rezidiv (<i>ja, nein</i>): Datum, Lokalisation, Endoskopie (<i>ja, nein: ERCP, PTCD</i>): Datum, Komplikationen
Status	Gallensteine (<i>ja/nein</i>), Gallenblasenpolypen (<i>ja/nein</i>), Gallensteine (<i>ja/nein</i>), chronische Cholezystitis (<i>ja/nein</i>), PSC (<i>ja/nein</i>), Größe (cm), Gewicht (kg), Performance-Status (10-100)
Labor	Datum; Hämoglobin (g/dL); Thrombozyten, Leukozyten, Neutrophile, Lymphozyten (/nL); AST (SGOT), ALT (SGPT), LDH, GGT (U/L); Serumkreatinin, Bilirubin total, Bilirubin konjugiert (mmol/L, mg/dL); Albumin (g/dL), CRP (mg/dL, mg/L), CA19-9 (U/mL), Quick (%), INR
Studienteilnahme / Tod	Studie (1-4), Todesdatum, letzter Kontakt

Für jede Therapielinie wurde ein separates Therapieformular angelegt. Dabei wurde zwischen einer adjuvanten und einer palliativen Therapie unterschieden. Berücksichtigt wurden neben einer Chemotherapie auch die Strahlentherapie, die Radiochemotherapie,

die lokal-ablative, sowie eine intraarterielle Therapie als therapeutische Verfahren. Die first-line Therapie wurde als die erste Therapielinie bei einer palliativen Situation definiert. Es wurden Informationen über die verwendeten Chemotherapeutika, die entsprechende Dosisdichte in %, die Anzahl der Anwendungen und die Dauer der Therapie eingegeben. Als Grund für Therapieende wurden Progredienz der Erkrankung, Nebenwirkungen, Tod, ein reguläres Ende der Therapie oder andere Gründe erfasst.

Das Therapieergebnis wurde in Bezug auf das Ansprechen im Sinne eines radiologischen Befundes bewertet und als "Best Response" des Tumors zwischen dem Anfang einer Therapie und deren Ende bzw. dem Progress der Erkrankung definiert. Das bestmögliche Ansprechen wurde in den meisten Fällen nach den radiologischen Befunden folgendermaßen kategorisiert: CR - komplette Remission, PR - partielle Remission, SD - stabile Erkrankung, PD - Progression der Erkrankung. Als Progressdatum wurde das Datum der relevanten bildgebenden Untersuchung eingegeben. In einzelnen Fällen - z.B. beim Fehlen radiologischer Diagnostik und bei Vorhandensein einer deutlichen klinischen Verschlechterung, wurde als Progressdatum das Datum des Laborbefundes dokumentiert, der mit der deutlichen Verschlechterung des klinischen Zustandes korreliert. Für die Erfassung des Performance-Status bei Beginn und bei Ende der Therapie wurde wiederum der Karnofsky-Index verwendet. Weiterhin als klinische Parameter wurden das Gewicht des Patienten bei Beginn der Therapie und das maximale Gewicht während der Therapie erfasst. Um den Patientenstatus und den Verlauf der Erkrankung besser einzuschätzen, wurden relevante klinische Laborparameter bei Beginn jeder neuen Therapielinie dokumentiert. Dabei handelt es sich um hämatologische Werte - Hämoglobin, Leukozytenzahl, Thrombozytenzahl, Neutrophilenzahl, Lymphozytenzahl; Leberenzyme - AST, ALT, GGT, Laktatdehydrogenase (LDH); klinische Chemie - Serumkreatinin, Albumin, Bilirubin (total) und Bilirubin (konjugiert), CRP; Gerinnungswerte - Quick/INR, sowie den Tumormarker CA 19-9.

Die Struktur und der Inhalt des Therapieblattes des Datenbankformulars sind in Tabelle 12 dargestellt.

Tabelle 12. Datenbankformular "Therapie"

Patientenverifikation	Patientennummer, Geburtsjahr
Therapie	<p>Art der Therapie (<i>Chemo, Radiochemotherapie, Radiatio, intraarteriell, lokal-ablativ, adjuvant, palliativ</i>);</p> <p>Therapielinie (<i>1st-Line, 2nd-Line, 3rd-Line, 4th-Line</i>);</p> <p>Therapieschema (Gemcitabin, Cisplatin, 5-FU und Folinsäure, Paclitaxel, Oxaliplatin, Capecitabin, Mitomycin C, sonstiges, Studie);</p> <p>Dosisdichte (Zytostatikum 1-3, 100%x, 75%x, 50%x, 0%x)</p> <p>Therapiedauer (Beginn, Ende);</p> <p>Grund für Therapieende (<i>regulär, PD, Tox, Tod, anderer</i>);</p> <p>Best Response (<i>CR, PR, SD, PD, unbekannt, n/a</i>);</p> <p>Progressdatum; Gewicht bei Beginn, Gewicht bei Ende (kg);</p> <p>Performance-Status bei Beginn und bei Ende (<i>10-100%</i>).</p>
Labor	<p>s. Tabelle 5, zusätzlich:</p> <p>CA19-9 (U/mL): zu Beginn, zum Ende, minimaler Wert und Datum</p>

3.3. Patientenkollektiv / Ein- und Ausschlusskriterien

Bei der Datenerhebung wurden nur Erwachsene im Alter von ≥ 18 Jahre berücksichtigt, die zwischen 15-Nov-1991 und 06-Jun-2012 ambulant und ggf. auch zusätzlich stationär in der Klinik für Hämatologie, Onkologie und Tumorummunologie der Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow Klinikum behandelt wurden. Haupteinschlusskriterium war die Diagnose eines malignen biliären Tumors (mBT), inklusive Gallenblasentumor, iCCC, eCCC, Papillen- und Klatskin-Tumor. Besonderer Fokus der Auswertung lag auf denjenigen Patienten, die mindestens eine palliative Chemotherapielinie erhalten haben.

3.4. Statistische Auswertung

Aus der in die CONKO-Datenbank eingegebenen Patienteninformationen wurde ein Primärdatensatz generiert. Die Daten wurden nochmal manuell überprüft und bei fehlenden Eingaben, wenn möglich ergänzt. Die Eignung der Patienten wurde nochmal

geprüft. Der Datensatz wurde mit Hilfe des Programms IBM SPSS Statistics 23.0 analysiert und statistisch ausgewertet. Für die grafische und tabellarische Darstellung der Ergebnisse wurden IBM SPSS Statistics 23.0 und Microsoft Office 2007 benutzt.

3.4.1. Grundlagen und Definitionen

Das Studienkollektiv wurde zuerst in zwei großen Gruppen aufgeteilt. Patienten, die nur eine palliative Erstlinientherapie erhalten haben, wurden der Gruppe "**1LINE**" zugeordnet und Patienten, die im Verlauf ihrer Erkrankung zwei oder mehr palliative Therapielinien erhalten haben, wurden der Gruppe "**2LINE**" zugeteilt. Diese Gruppeneinteilung dient dazu, einen Vergleich zwischen den Erstlinientherapiepatienten und Zweit- und Mehrlinientherapiepatienten zu ermöglichen.

Die **Überlebensrate** gibt an, wie viel Patienten bis zu einem bestimmten Zeitpunkt noch am Leben sind. Mittels **Kaplan-Meier-Überlebenskurven** wurden die kumulativen Überlebensraten dargestellt. Sie sind eine grafische Darstellung der Anteil der Überlebenden in einer Gruppe in Relation zu der Überlebenszeit in Monaten [87,88]. Die Patienten, bei den sich kein Todesdatum eruieren ließ, wurde das Datum des letzten Kontakts statt Todesdatums verwendet und diese Überlebenszeiten wurden als **zensiert** definiert.

Die **mediane Überlebenszeit** wird als die Zeitspanne definiert, die die Hälfte einer Kohorte überlebt. Zu diesem Zeitpunkt sind 50% des Kollektivs verstorben und 50% am Leben [87]. Bei Betrachtung der medianen Überlebenszeit haben extreme Werte und Zensierungsmuster keinen Einfluss auf die Größe des Wertes. Aus diesem Grund besitzt die mediane Überlebenszeit eine größere Aussagekraft als die **durchschnittliche Überlebenszeit**, die einen Mittelwert aller Lebenszeiten darstellt, und wurde für die Analyse gewählt [87,88]. In der Arbeit wird zwischen 3 medianen Überlebenszeiten unterschieden: Gesamtüberleben ab Erstdiagnose (Ü-ED), Überleben ab Anfang der Erstlinientherapie (Ü1) und Überleben ab Anfang der Zweitlinientherapie (Ü2).

Als **krankheitsfreie Überleben** (im Engl.: disease free survival, DFS) wird die Zeitdauer von einer vollständigen Tumorrückbildung oder Tumorentfernung bzw. Therapiebeginn bis zum Auftreten eines Rezidivs oder Todes definiert [89].

Die **Hazard-Ratio** (HR) ist Maß zum Vergleich von Überlebenszeiten und ist wie ein relatives Risiko zu interpretieren. Sie entspricht dem Quotienten aus den Sterberaten (Hazard-Rates) zweier Gruppen und gibt das Risikoverhältnis zwischen verschiedenen Gruppen an. Die Hazard-Ratio zeigt um wie viel höher ist die Wahrscheinlichkeit, dass ein Ereignis, z.B. Tod bei einer Gruppe für einen bestimmten Beobachtungszeitraum auftritt, als bei einer anderen Gruppe [87,88].

Der **Karnofsky-Performance-Status** (KPS), auch Karnofsky-Index genannt, ist eine Skala, die bei onkologischen sowie bei anderen chronischen Erkrankungen angewandt wird, um den Grad der Selbständigkeit der Patienten bei Ausführung der alltäglichen Aktivitäten und bei Selbstversorgung zu bestimmen und damit den allgemeinen funktionellen Status der Patienten im Verlauf bewerten zu können [90]. In einigen Patientenakten wurde der ECOG-Leistungsstatus verwendet - eine vereinfachte Skala für Bewertung des Allgemeinzustandes, die von The Eastern Cooperative Oncology Group entwickelt wurde [91]. Tabelle 13 zeigt die Bedeutung der korrespondierenden Werte in den jeweils beiden Systemen.

Tabelle 13. ECOG / Karnofsky-Performance-Status Skala [91,92]

ECOG	KPS (%)
0 - Normale, uneingeschränkte Aktivität, wie vor der Erkrankung	100 - Normalzustand, keine Beschwerden, keine manifeste Erkrankung 90 - Normale Leistungsfähigkeit, minimale Krankheitssymptome
1 - Eingeschränkte Leistungsfähigkeit, benötigt gelegentlich fremde Hilfe	80 - Normale Leistungsfähigkeit mit Anstrengung, geringe Krankheitssymptome 70 - Eingeschränkte Leistungsfähigkeit, arbeitsunfähig, kann sich selbst versorgen
2 -Gefähig, Selbstversorgung möglich, aber nicht arbeitsfähig, kann mehr als 50% der Wachzeit aufstehen	60 - Eingeschränkte Leistungsfähigkeit, benötigt gelegentlich fremde Hilfe 50 - Eingeschränkte Leistungsfähigkeit, braucht krankenschwägerische und ärztliche Betreuung, nicht dauernd bettlägerig
3 - Nur begrenzte Selbstversorgung möglich; 50% oder mehr der Wachzeit an Bett oder Stuhl gebunden	40 - Bettlägerig, spezielle Pflege erforderlich 30 - Schwer krank, Krankenhauspflege notwendig

4 - Völlig pflegebedürftig, keinerlei Selbstversorgung möglich, völlig an Bett oder Stuhl gebunden	20 - Schwer krank, Krankenhauspflege und supportive Maßnahmen erforderlich 10 - Moribund, Krankheit schreitet schnell fort
5 – Tod	0 - Tod

Für die Berechnung des **Body-Mass-Index** (BMI) wurde die Definition der WHO benutzt: BMI = Körpergewicht in Kilogramm dividiert durch das Quadrat der Körpergröße in Meter. Dabei ergeben sich die folgenden Kategorien: Untergewicht BMI < 18,5, Normalgewicht BMI ab 18,5 bis 25,0 und Übergewicht bei BMI >25 [93]. Nach WHO ist bereits bei einem Übergewicht mit BMI von über 25 eine Steigerung des Risikos für Begleiterkrankungen zu verzeichnen [93]. Aus diesem Grund wurde bei der statistischen Auswertung dieser Wert als Definition des Übergewichts bestimmt.

3.4.2. Statistische Tests

Bei der statistischen Auswertung mittels SPSS wurden zunächst deskriptive statistische Methoden angewandt. Dabei wurden allgemeine Charakteristika des Patientenkollektivs ermittelt, wie z.B. Geschlecht, Alter bei Erstdiagnose und prädisponierende Risikofaktoren. Anhand der Größe und des Gewichts bei Erstdiagnose wurde das Body-Mass-Index (BMI) der Patienten bei Erstdiagnose berechnet und die Patienten in Gruppen: Untergewicht, Normalgewicht und Übergewicht unterteilt. Weiterhin wurden die Tumorcharakteristika ermittelt und in Häufigkeitstabellen dargestellt. Anschließend wurde die maximale Anzahl der Therapielinien berechnet. Die 1LINE- und 2LINE-Patientengruppen wurden in Bezug auf Patienten- und Tumor- und Therapiecharakteristika im Rahmen einer univariaten Analyse verglichen. Ziel dieses Vergleiches war eventuelle signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen zu eruieren. Als Nullhypothese wurde angenommen $H_0 =$ Es besteht kein Unterschied. Diese wurde mittels statistischen Tests überprüft.

Der **Chi-Quadrat-Test nach Pearson** dient zur Analyse der Häufigkeiten und prüft, ob ein Merkmal in zwei Stichproben gleichmäßig verteilt ist. Mittels des Testes lässt sich eine relative Häufigkeit mit theoretischen Wahrscheinlichkeiten vergleichen. Die Nullhypothese (H_0) ist in dem Fall als: Der Anteil jeder Merkmalsausprägung ist in beiden

Stichproben gleich, definiert. Die Bedingungen für den Chi-Quadrat-Test nach Pearson: Stichprobengröße von $n > 20$ und erwartete Zellhäufigkeiten von > 5 in mindestens 80% der Felder und keine Häufigkeit < 1 wurden berücksichtigt. Bei einer 2x2-Tabelle oder bei Stichprobengröße zwischen 20 und 60 sowohl bei Häufigkeiten < 1 , wurde bei der Teststatistik Chi-Quadrat-Test die **Yates-Korrektur** verwendet – in SPSS: Kontinuitätskorrektur [87].

Der **exakte Test nach Fisher** wurde auch zur Analyse der Häufigkeiten statt dem Chi-Quadrat-Test nach Pearson herangezogen, wenn eine Stichprobe weniger als 20 Fälle enthielt oder wenn die erwarteten Häufigkeiten in mehr als 20% der Felder ≤ 5 betragen. Der Wert der 2-seitigen Signifikanz wurde benutzt.

Danach wurden die Charakteristika der 2LINE-Patienten und deren Einfluss auf das Überleben genauer untersucht.

Die mediane Überlebenszeit wurde mit einem **Konfidenzintervall** von 95% für alle Gruppen ermittelt. Die **Kaplan-Meier-Methode** wurde zur Bestimmung der Gesamtüberlebenszeiten, sowie der Überlebenszeiten ab Erstdiagnose (Ü-ED), ab Anfang der Erstlinientherapie (Ü1) und ab Anfang der Zweitlinientherapie (Ü2) angewandt. Um Unterschieden zwischen den Überlebenskurven zweier Gruppen einzuschätzen, wurde der **Log-rank-Test** verwendet. Um diese Unterschiede zu quantifizieren, wurden die Hazard-Ratio-Werte verschiedener Gruppen mittels **Cox-Regressionsanalyse (CoxR)** ermittelt [88,94]. Diese statistische Methode, auch proportionales Hazard Modell genannt, untersucht den Einfluss mehrerer Variablen auf das Zielvariable, in diesem Fall auf die Überlebenszeiten.

Alle Variablen, die in der univariaten Analyse für Ü1 und Ü2 einen p-Wert von $< 0,1$ aufwiesen, wurden in die **multivariaten** Cox-Regressionsanalyse eingeschlossen. Damit wurde untersucht, welchen Einfluss eine bestimmte Variable auf das Überleben hat – adjustiert für die anderen Einflussgrößen (Variablen) des Modells. Es wurde die **Einschluss(ENTER)-Methode** gewählt, in dem alle Variablen gleichzeitig in das Modell eingefügt werden. Die Methode wurde angewendet, da sie am besten geeignet ist, um theoretische Überlegungen zu überprüfen [95,96].

Das **Signifikanzniveau** wurde mit $p \leq 0,05$ definiert, ab diesem p-Wert wird die Nullhypothese - Es besteht kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen, abgelehnt und das Ergebnis als statistisch signifikant gewertet wird.

4. Ergebnisse

4.1. Patientencharakteristika aller ausgewerteten Patienten bei ED

Für die vorliegende Arbeit wurden Daten von insgesamt 198 Patienten analysiert und in die CONKO-Datenbank eingegeben. Nach Überprüfen der Qualität und der Vollständigkeit der Daten wurden 191 als geeignet für die Datenauswertung eingestuft.

Allgemeine Charakteristika

Von diesen 191 Patienten waren 55,0% (105/191) weiblich und 45,0% (86/191) männlich. Das mediane Alter bei Erstdiagnose betrug 62 Jahre, das minimale lag bei 24 Jahren und das maximale bei 82 Jahren. Die durchschnittliche Überlebenszeit betrug 19,96 Monate (KI 16,87 - 23,04), die mediane Überlebenszeit nach Kaplan-Meier lag bei 12,78 Monaten (KI 10,55 - 15,01). In 26 Fällen wurden die Überlebenszeiten als zensiert erkannt. Über das krankheitsfreie Überleben (DFS) wurden Angaben für 97/191 Patienten gefunden, das maximale DSF betrug 90,97 Monate, das mediane 8,5 Monate (KI: 7 -10,02). Der KPS wurde am Anfang jeder Therapielinie erhoben und in dem entsprechenden Kapitel genau analysiert.

Risikofaktoren

Informationen bezüglich Gallensteine als prädisponierende Erkrankung konnten bei 58,6% der Patienten (112/191) ermittelt werden. Davon hatten 35,7% (40/112) eine Gallensteinerkrankung. Über Gallenblasenpolypen und über chronische Cholezystitis lagen bei 54,4% (104/191) Daten vor. Davon litten 37,5% (39/104) an einer chronischen Cholezystitis und nur weniger als 1% (1/104) an Gallenblasenpolypen. Primär sklerosierende Cholangitis fand sich bei 11,7% (12/103) der Patienten.

Daten über den BMI bei Erstdiagnose existierten bei 183 von 191 Patienten. Davon hatten 49,7% (91/183) ein Übergewicht und 48,1% (88/183) der Erkrankten waren normalgewichtig, nur bei 2,2% (4/183) der Fälle lag definitionsgemäß ein Untergewicht vor.

Tumorcharakteristika

In Bezug auf die Tumorlokalisation war bei 32,5% der Patienten (62/191) ein iCCC festzustellen, bei 26,7% (51/191) - ein Gallenblasenkarzinom, bei 18,8% (36/191) - ein

Klatskin-Tumor, bei 14,7% (28/191) - eCCC und bei 7,3% (14/191) ein Papillenkarzinom festzustellen (siehe Abbildung. 4).

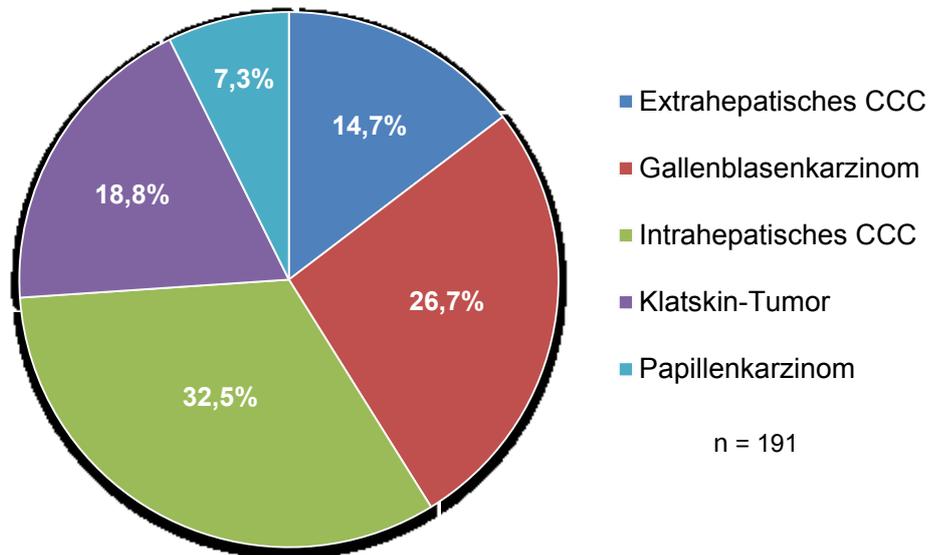


Abbildung 4. Verteilung der Tumorlokalisation

Eine chirurgische Resektion mit primär kurativer Intention wurde bei 96/191 der Patienten durchgeführt. Bei 77 Fällen lagen Informationen bezüglich des R-Status vor. Davon war bei 55,8% (43/77) der Patienten einen R0-Status zu ermitteln, bei 35,1% (27/77) - R1 und bei 9,1% (7/77) der operierten Patienten lag einen R2-Status und somit kein kuratives Ergebnis vor. In 81,2% (155/191) der Fälle lag ein eindeutiger histologischer Befund vor. Bei der Mehrheit der Patienten - 97,4% (151/155) - wurde histologisch ein Adenokarzinom gesichert und nur bei 2,6% (4/155) eine Mischform oder andere seltenere histologische Arten. Das Grading des Tumors bei der Erstdiagnose war bei 70,2% (134/191) der eingegebenen Patienten zu ermitteln. Davon wiesen 49,3% der Tumoren (66/134) einen G2-Grad auf und 46,3% (62/134) - einen G3-Grad. Nur 4,5% (6/134) der Tumoren wurden als gut differenziert (G1) klassifiziert und keiner der ausgewerteten Tumoren mit einem bekannten histologischen Untersuchungsbefund wurde als schlecht- bzw. undifferenziert (G4) eingestuft. Man konnte das Tumorstadium bei Erstdiagnose bei 86,4% (165/191) ermitteln. Davon befanden sich 56,4% (93/165) in Stadium IV, 17% (28/165) in Stadium III, 21,8% (36/165) in Stadium II und nur 4,8% (8/165) in Stadium I.

Der Tumormarker CA 19-9 wurde bei 84/191 Patienten bei Erstdiagnose bestimmt. 63,1% der Patienten (53/84) zeigten Werte im Referenzbereich unter 37 U/mL, leicht erhöhte Werte zwischen 37 und 1000 U/mL wurden bei 21,4% (18/84) gemessen und bei 15,5% (13/84) der Erkrankten zeigten sich deutlich erhöhte Werte von über 1000 U/mL.

Tabelle 14 stellt eine Zusammenfassung der demografischen und klinischen Merkmale aller Patienten, die im Rahmen dieser Arbeit ausgewertet wurden.

Tabelle 14. Patientencharakteristika

	Anzahl (n) / Monate	% (gültige Prozente)
Allgemeine Patientencharakteristika (n=191)		
Alter bei ED (Jahre): median / durchschnittlich	62 / 60,33	-
Range	24 - 82	-
Überlebenszeit (Monate): median	12,78	-
durchschnittlich	19,96	-
DSF (Monate): median	8,5	-
Geschlecht: weiblich	105	55%
Studienpatienten	7	3,7%
Risikofaktoren		
Gallensteine	40/112	35,7%
Gallenblasenpolypen	1/104	1%
Chronische Cholezystitis	39/104	37,5%
Primär sklerosierende Cholangitis	12/103	11,7%
BMI (kg/m ²): < 18,5	4/183	2,2%
18,5 - 25,0	88/183	48,1%
> 25	91/183	49,7%
Tumorcharakteristika		
Lokalisation: intrahepatische GG*	62/191	32,5%
Gallenblase	51/191	26,7%
Klatskin-Tumor	36/191	18,8%
extrahepatische GG*	28/191	14,7%
Papillen	14/191	7,3%
kurative Operation	96/188	51,1%
R-Status: R0	43/77	55,8 %

R1	27/77	35,1%
R2	7/77	9,1%
Histologie: Adenokarzinom	151/155	97,4%
andere/Mischformen	4/155	2,6%
Grading: G1	6/134	4,5%
G2	66/134	49,3%
G3	62/134	46,3%
G4	0/134	0%
Stadium bei ED: I	8/165	4,8%
II	36/165	21,8%
III	28/165	17%
IV	93/165	56,4%
CA19-9 bei Erstdiagnose:		
≤ 37 U/ml	53/84	63,1%
37- ≤ 1000 U/ml	18/84	21,4%
> 1000 U/ml	13/84	15,5%

*GG, Gallengänge

Therapielinien

Von dem Patientenkollektiv von 191 Patienten haben 34 Patienten keine palliative Erstlinientherapie erhalten. Die restlichen 157 Fälle wurden mit mindestens einer FL-Therapie in Form von Chemotherapie behandelt. Davon erhielten 46,5% (73/157) nur und maximal eine Therapielinie (1LINE-Gruppe). 26,8% (42/157) der Patienten bekamen noch eine Zweitlinientherapie, 19,1% (30/157) - zusätzlich eine Drittlinientherapie. 7 von 157 oder 4,5% Patienten wurden weiterhin mit einer Viertlinientherapie behandelt. In 1,3% (2/157) der Fälle wurde eine Fünftlinientherapie durchgeführt und in 1,9% (3/157) eine Sechstlinientherapie. Insgesamt 84/157 (53,5%) Patienten wurden mit mindestens einer Erst- und einer Zweitlinientherapie behandelt – diese bilden die 2LINE-Patientengruppe. In 7 Fällen handelte sich um Studienpatienten. Das Flussdiagramm in Abbildung 5 zeigt die Patientenkollektivstruktur hinsichtlich der Therapielinien.

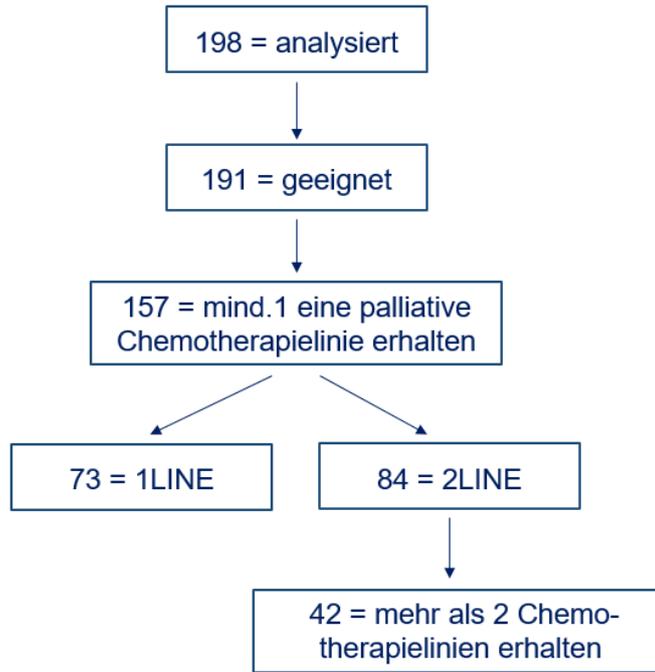


Abbildung 5. Patientenkollektiv: Therapielinien

Abbildung 6 stellt die Verteilung der maximalen Therapielinien innerhalb des Patientenkollektivs dar.

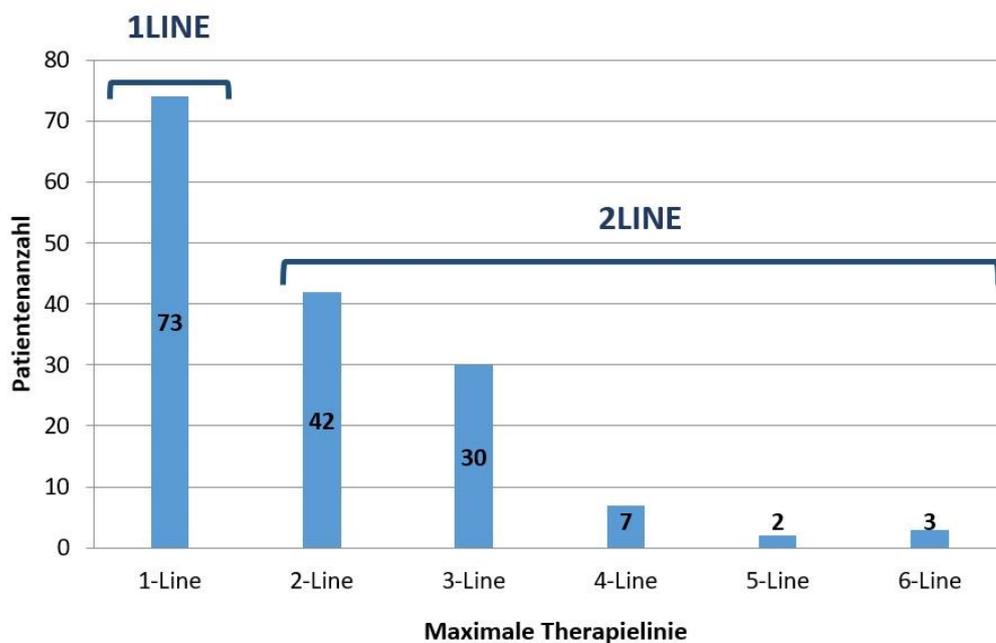


Abbildung 6. Häufigkeit der maximalen Therapielinien

4.2. 1LINE- und 2LINE-Patientenmerkmale im Vergleich

4.2.1. Allgemeine Charakteristika

Von allen Patienten, die mindestens eine Therapielinie bekommen haben (n=157) erhielten 73 eine und nur eine Therapielinie ("1LINE"), dagegen bekamen 84 Patienten eine Erst- und mindestens eine Zweitlinientherapie dazu („2LINE“). Das mediane Alter bei Erstdiagnose unterschied sich in den beiden Gruppen unerheblich und betrug 62 Jahre für die 1LINE- und 62,5 für die 2LINE-Gruppe. Die Geschlechterverteilung ergab keine signifikanten Unterschiede (p=0,593) - 44/73 (60,3%) der 1LINE- und 54,8% (46/84) der 2LINE-Patienten waren weiblich. Die mediane Überlebenszeit ab Erstdiagnose (Ü-ED) betrug 7,16 Monate (KI: 6,34 - 7,98) bei der 1LINE- und 17,51 Monate (KI: 13,38 - 21,64) bei der 2LINE-Gruppe. Dieser Unterschied war signifikant mit $p < 0,001$ (Log-rank-Test), HR 0,54 (KI: 0,39 – 0,75) $p < 0,001$ (CoxR). Abbildung 7 zeigt die Kaplan-Meier Überlebenskurve für 1LINE- vs. 2LINE-Gruppe.

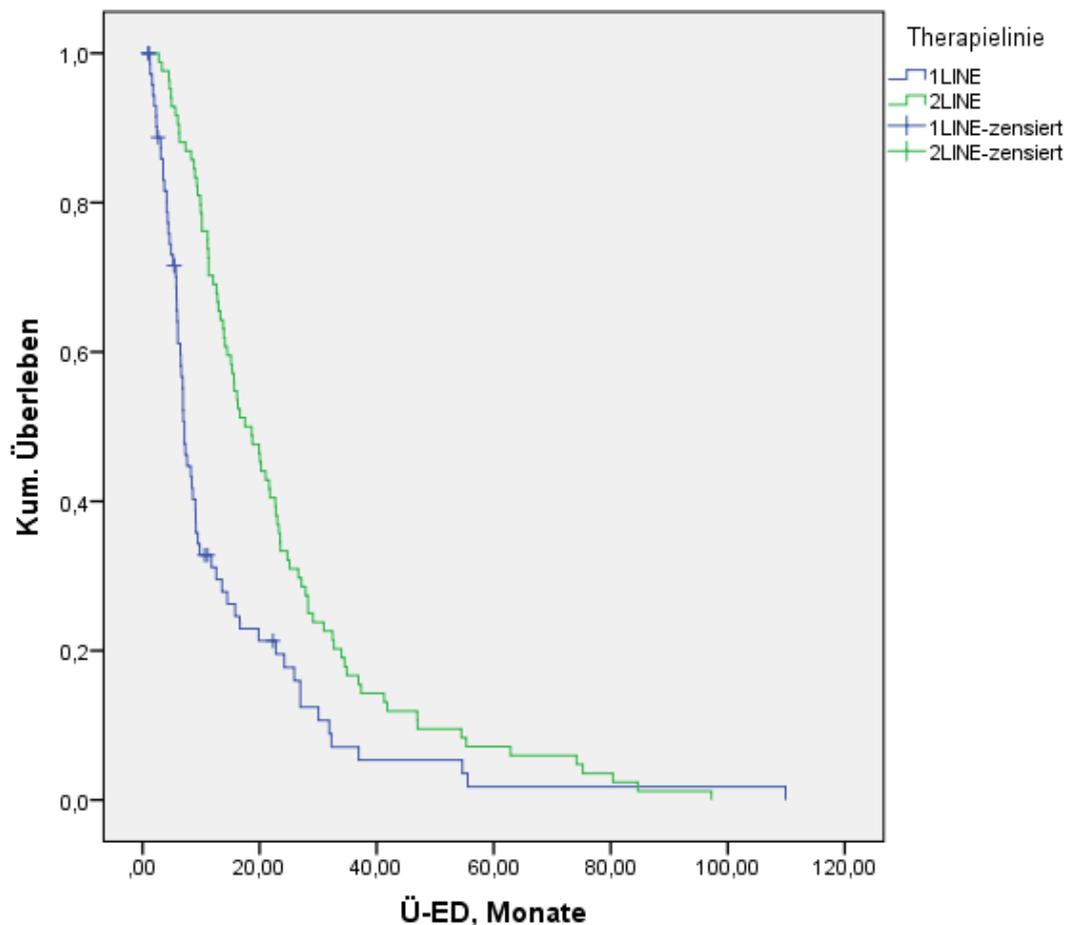


Abbildung 7. Ü-ED: 1LINE- vs. 2LINE-Patienten

Bei einer Aufteilung aller Fälle in 3 Gruppen, wobei die 3LINE-Patienten eine Erst-, eine Zweit- und noch mindestens eine Drittlinientherapie erhalten haben, ergeben sich die folgenden Resultate: Die mediane Überlebenszeit in Monaten für die drei Gruppen betrug jeweils 1LINE - 7,16 (KI 6,34 - 7,98), 13,27 (KI 9,93 - 16,61) und 22,7 (KI 20,02 - 25,38). Diese Unterschiede waren signifikant ($p < 0,001$, Log-rank-Test). Abbildung 8 zeigt die Kaplan-Meier-Überlebenskurve für 1LINE- vs. 2LINE- vs. 3LINE-Gruppe.

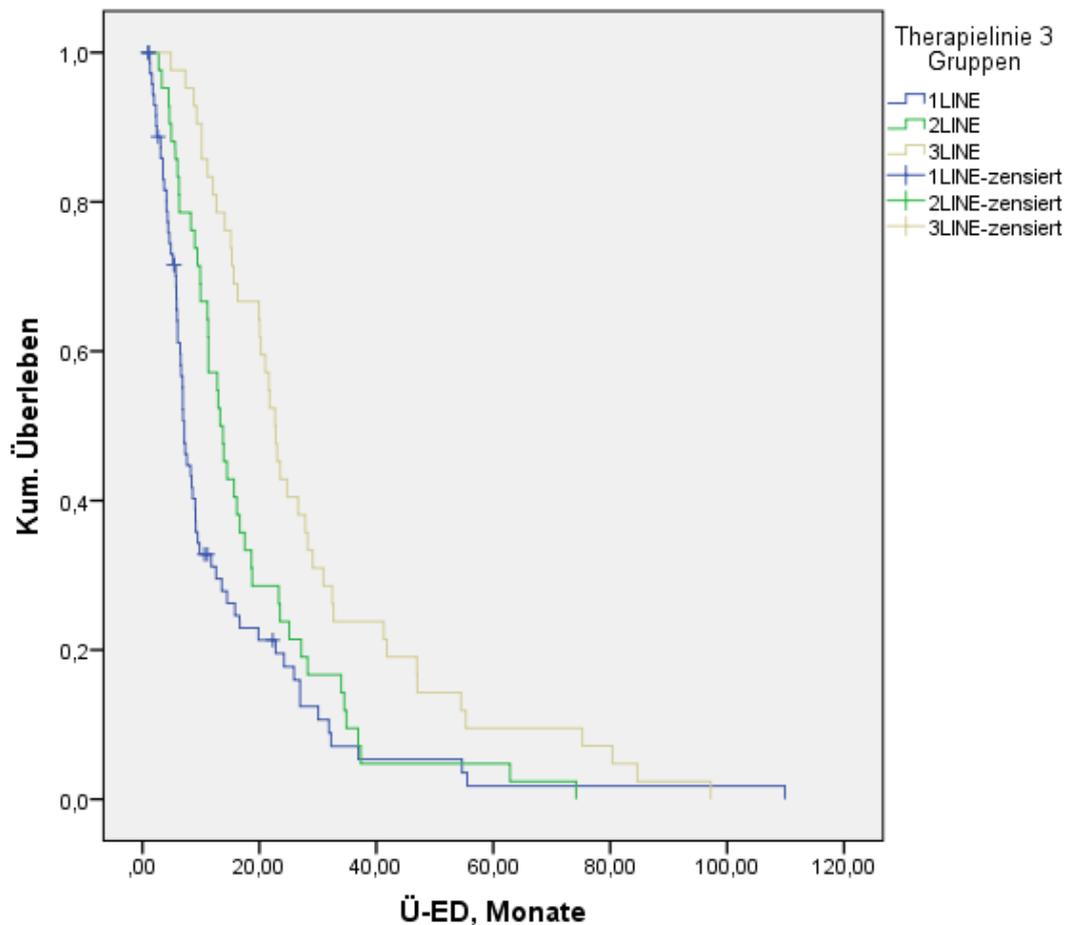


Abbildung 8. Ü-ED: 1LINE- vs. 2LINE- vs. 3LINE-Patienten

Das mediane krankheitsfreie Überleben ab Erstdiagnose betrug in der 1LINE Gruppe 6,11 Monate (KI: 4,99 - 7,24) und in der 2LINE-Gruppe 8,51 Monate (KI: 4,56 - 12,46). Dieser Unterschied wies keine Signifikanz auf ($p = 0,804$).

4.2.2. KPS und BMI

KPS

Der Karnofsky Performance Status (KPS) wurde bei 124/158 (78,5%) Patienten zu Beginn und bei 130 Patienten am Ende der FL dokumentiert. Die genaue Verteilung der Häufigkeiten innerhalb von 1LINE- und 2LINE- Gruppe ist in Tabelle 15 dargestellt.

Um einen genauen Vergleich zu ermöglichen, wurden die Werte in 2 Kategorien aufgeteilt: KPS 90-100 und KPS \leq 80. Dies zeigte, dass die 2LINE-Gruppe häufiger einen KPS von 90/100 **zu Beginn der Erstlinientherapie** aufweist - 33/62 (53,2%) versus 1LINE-Gruppe 24/62 (38,7%). Allerdings liegt der Chi-Quadrat-Testwert oberhalb des Signifikanzniveaus ($p=0,149$).

Für den KPS **am Ende der Erstlinientherapie** ergab sich dagegen ein signifikanter Unterschied. Die 2LINE-Patienten hatte deutlich häufiger einen KPS von 90-100 als die 1LINE und zwar: 38,2% (26/68) versus 9,7% (6/62) ($p<0,001$). Die genaue Verteilung der Werte innerhalb von 1LINE- und 2LINE- Gruppe ist in Tabelle 15 dargestellt.

Tabelle 15. KPS am Anfang und am Ende der FL: 1LINE vs. 2LINE-Gruppe

KPS	n=/157	1LINE Anzahl (gültige %)	2LINE Anzahl (gültige%)	p
KPS zu Beginn der Erstlinientherapie				
≤ 60	124	3/62 (4,8%)	3/62 (4,8%)	0,294*
70-80		35/62 (56,5%)	26/62 (41,9%)	
90-100		24/62 (38,7%)	33/62 (53,2%)	
90/100 vs.	124	24/62 (38,7%)	33/62 (53,2%)	0,149**
≤ 80		38/62 (61,3%)	29/62 (46,8%)	
KPS am Ende der Erstlinientherapie				
≤ 60	130	14/62 (22,6%)	4/68 (5,9%)	<0,001**
70-80		42/62 (67,7%)	38/68 (55,9%)	
90-100		6/62 (9,7%)	26/68 (38,2%)	
90/100 vs.	130	6/62 (9,7%)	26/68 (38,2%)	<0,001**
≤ 80		56/62 (90,3%)	42/68 (61,8%)	

ermittelt mit: * dem Exakten Test nach Fisher, ** Chi-Quadrat-Test

BMI

Bezüglich des **Gewichtes bei Erstdiagnose** wurde zwischen den 1LINE - und den 2LINE-Patienten kein signifikanter Unterschied gefunden ($p=0,104$). Nur wenige Patienten waren untergewichtig bei Erstdiagnose - 5,5% in der 1LINE-Gruppe und keiner in der 2LINE-Gruppe. Normalgewicht wiesen 46,6% der 1LINE-Patienten und 51,2% der 2LINE-Patienten auf. 47,9% der 1LINE- und 48,8% der 2LINE-Patienten waren übergewichtig bei der Erstdiagnose der Erkrankung.

Es wurden keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich BMI **zu Beginn der Erstlinientherapie** zwischen den beiden Gruppen ermittelt. Die Daten sind in der Tabelle 16 zusammengefasst.

Tabelle 16. BMI bei Beginn der FL: 1LINE- vs. 2LINE-Patienten

BMI	n=/157	1LINE, n (gültige %)	2LINE n, (gültige%)	p*
BMI zu Beginn der Erstlinientherapie				
Untergewicht < 18,5	157	8/73 (11%)	3/84 (3,6%)	0,186
Normalgewicht 18,5 - 25,0		35/73 (47,9%)	47/84 (56%)	
Übergewicht > 25		30/73 (41,1%)	34/84 (40,5%)	
Untergewicht und Normalgewicht		43/73 (58,9%)	50/84 (59,5%)	0,533
Übergewicht		30/73 (41,1%)	34/84 (40,5%)	

ermittelt mit: *Chi-Quadrat Test

4.2.3. Vorerkrankungen

Bei der Verteilung der erhobenen Vorerkrankungen bei Erstdiagnose, die als prädisponierende Faktoren für mBT fungieren, wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen gefunden. An Gallensteinen litten 40% der Patienten der 1LINE-Gruppe und 32,3% der 2LINE-Gruppe ($p=0,529$). Chronische Cholezystitis in der Vorgeschichte zeigte sich bei 28,9% der Patienten der 1LINE-Gruppe und bei 40% der 2LINE-Gruppe ($p=0,370$). Eine PSC wurde bei 10,3% der 1LINE- und bei 12,5% der 2LINE-Patienten diagnostiziert ($p=0,502$).

4.2.4. Tumorcharakteristika

In Bezug auf die Tumorlokalisation, Histologietyp, Differenzierungsgrad und Stadium bei Erstdiagnose wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen den 1LINE- und den 2LINE-Patienten gefunden. Es zeigten sich die folgenden Häufigkeiten hinsichtlich Tumorlokalisation für jeweils 1LINE- vs. 2LINE-Gruppe: Gallenblasenkarzinom - 32,9% vs. 22,6%, intrahepatisches Gallengangskarzinom - 30,1% vs. 34,5%, extrahepatisches Gallengangskarzinom - 13,7% vs. 16,7%, Klatskin-Tumor - 17,8% vs. 19%, Papillenkarzinom - 5,5% vs. 7,1%. Histologisch fand sich bei 100% der 1LINE- und bei 97,5% der 2LINE-Gruppe ein Adenokarzinom ($p=0,331$). Einen gut differenzierten Tumor (G1) fand sich bei 6,7% der 1LINE- und bei 1,5% der 2LINE-Gruppe und ein mäßig differenziertes (G2) Karzinom bei jeweils 40% und 57,4% ($p=0,091$). Bei 53,3% der 1LINE- und bei 41,2% von den 2LINE-Patienten handelte sich um einen schlecht differenzierten Tumor Grad G3. Die Verteilung der Tumorstadien bei Erstdiagnose bei der 1LINE- und bei der 2LINE-Gruppe betrug jeweils: Stadium I - 4,6% und 3,7%, Stadium II - 13,8% und 26,8%, Stadium III - 15,4% und 18,3%, Stadium IV - 66,2% und 51,2% ($p=0,220$).

Es zeigte sich allerdings ein signifikanter Unterschied ($p=0,002$) zwischen den beiden Gruppen in Bezug auf OP-Status. Bei 60,7% (51/84) der 2LINE-Patienten wurde eine Operation mit kurativer Absicht durchgeführt, dagegen wurden nur 34,2% (25/73) der Patienten in der 1LINE-Gruppe operiert.

Daten über den R-Status fanden sich für 62/157 Patienten. Mikroskopisch und makroskopisch kein Resttumor (R0) fand sich bei 8/22 (36,4%) der 1LINE- und bei 25/40 (62,5%) der 2LINE-Gruppe. Einen R1-Status oder R2-Status wiesen 14 Personen der 1LINE- und 15 von der 2LINE-Gruppe. Der Unterschied ist mit $p=0,078$ nicht signifikant, zeigt allerdings die Tendenz, dass 2LINE-Patienten häufiger einen günstigeren R-Status aufweisen.

Tabelle 17 fasst die allgemeinen Charakteristika, die Risikofaktoren und die Tumorcharakteristika der Erst- und Zweitlinientherapiepatienten im Vergleich zusammen.

Tabelle 17. Allgemeine Charakteristika, Risikofaktoren und Tumorcharakteristika der 1LINE- und 2 LINE-Patienten im Vergleich

	1LINE, (n)	gültige %	2LINE (n)	gültige %	p, Signifikanz
Allgemeine Charakteristika					
Alter bei ED (Jahre): median / Mittelwert	62,00 / 60,89	-	62,5 / 60,01	-	-
Überleben ab ED (Monate): median durchschnittlich	7,16 13,94	-	17,51 23,8	-	<0,001***
krankheitsfreies Überleben (DFS) median (Monate)	6,11	-	8,51	-	0,804***
Geschlecht: weiblich	44/73	60,3%	46/84	54,8%	0,593*
BMI bei ED (kg/m ²):					
< 18,5	4/73	5,5%	0	0%	0,104**
18,5 - 25,0	34/73	46,6%	43/84	51,2%	
> 25	35/73	47,9%	41/84	48,8%	
CA19-9 bei ED:					0,264*
≤ 37 U/ml	18/35	51,4%	28/40	70%	
37- ≤ 1000 U/ml	10/35	28,6%	6/40	15%	
> 1000 U/ml	7/35	20%	6/40	15%	
Risikofaktoren					
Gallensteine	16/40	40%	21/65	32,3%	0,529*
Gallenblasenpolypen	1/38	2,6%	0/59	0%	0,392**
Chronische Cholezystitis	11/38	28,9%	24/60	40%	0,370*
PSC	4/39	10,3%	7/56	12,5%	0,502**
Tumorcharakteristika					
Lokalisation:					0,715*
intrahepatische Gallengänge	22/73	30,1%	29/84	34,5%	
Gallenblase	24/73	32,9%	19/84	22,6%	
Klatskin-Tumor	13/73	17,8%	16/84	19,0%	
extrahepatische Gallengänge	10/73	13,7%	14/84	16,7%	
Papillen	4/73	5,5%	6/84	7,1%	
Histologie: Adenokarzinom	58/58	100%	77	97,5%	0,331**
andere/Mischformen	0	0%	2	2,5%	
Grading: G1	3/45	6,7%	1	1,5%	0,091**
G2	18/45	40%	39	57,4%	
G3	24/45	53,3%	28	41,2%	
G4	0	0%	0	0%	
Stadium bei ED: I	3/65	4,6%	3/82	3,7%	0,220**
II	9/65	13,8%	22/82	26,8%	
III	10/65	15,4%	15/82	18,3%	
IV	43/65	66,2%	42/82	51,2%	
kurative Operation: ja/nein	25/73	34,2%	51/84	60,7%	0,002*

R-Status: R0	8/22	36,4%	25/40	62,5%	0,078**
R1/R2	14/22	63,6%	15/40	37,5%	

ermittelt mit: *** Log-rank-Test; ** dem Exakten Test nach Fisher, * Chi-Quadrat-Test

4.2.5. Laborparameter

Alle verwendeten Referenzbereiche entstammen der kurzen Referenzbereichliste des Zentralinstituts für Laboratoriumsmedizin und Pathobiochemie der Charité - Universitätsmedizin Berlin, CC5 [97].

CA 19-9

Der Tumormarker CA 19-9 wurde bei Erstdiagnose bei 75 von 157 Patienten dokumentiert. Die CA 19-9 Werte wurden in 3 Gruppen aufgeteilt: Normbereich < 37 U/mL, erhöht 37 U/mL - 1000 U/mL und stark erhöht >1000 U/mL. In der 1LINE-Gruppe lagen 51,4% (18/35) der Werte im Normbereich, 28,6% (10/35) der Patienten wiesen erhöhte Werte und 20% (7/35) stark erhöhte Werte auf. In der 2LINE-Gruppe hatten 70% (28/40) einen normalen CA 19-9 Wert bei ED, 15% (6/40) - einen erhöhten und wiederum 15% einen stark erhöhten Wert. Es wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen gefunden ($p=0,237$).

CA 19-9 am Anfang der Erstlinientherapie wurde bei 119 von 157 (75,8%) Patienten dokumentiert. Werte im Normbereich wiesen 21,4% (12/56) der 1LINE- und 22,2% (14/63) Patienten der 2LINE-Gruppe. Erhöhte Werte fanden sich bei entsprechend 43,6% (24/56) der 1LINE- und bei 49,2% (31/63) der 2LINE-Patienten. Stark erhöhte CA 19-9 Werte zeigten 35,7% (20/56) Patienten in der 1LINE- und 28,6% (18/63) in der 2LINE-Gruppe. Es wurden keinen signifikanten Unterschieden zwischen den beiden Patientenkollektiven gefunden ($p=0,704$).

Bilirubin

Für Gesamtbilirubin bei Erstdiagnose waren Werte von 88 Patienten vorhanden. Erhöhte Werte von über 1 mg/dL wurden bei 44,7% (21/47) der 1LINE-Patienten und bei 36,6% (15/41) 2LINE-Patienten. Diese Unterschiede sind nicht signifikant ($p=0,517$). Bei Auswertung für 2-fach erhöhten Werte zeigten sich ebenso keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen ($p=0,620$).

Daten über das Gesamtbilirubin am Anfang der Erstlinientherapie lagen bei 119 von 157 Patienten (75,8%) vor. Erhöhte Werte $> 1\text{mg/dL}$ zeigten 31,5% (17/54) der 1LINE- und 21,8% (12/20) der 2LINE-Patienten ($p=0,284$). Keine signifikanten Unterschiede ergab die Analyse für Bilirubinwerte über das 2- und 2,5-fache des oberen Referenzbereichs ($p=0,392$ und $p=0,331$).

CRP

Der CRP Wert bei ED wurde für 7 von 157 Patienten ermittelt. Er befand sich bei 5,7% (2/35) der 1LINE-Gruppe und bei 12,5% (5/40) der 2LINE-Gruppe im Normbereich $<0,5\text{ mg/dL}$. Erhöhte Werte von 0,5 bis 10 mg/dL wiesen 74,3% (26/35) der 1LINE- und 72,5% (29/40) der 2LINE-Patienten auf. Stark erhöhte CRP-Werte fanden sich bei 20% (7/35) der 1LINE- und bei 15% (6/40) der 2LINE-Patienten. Auch hier konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen ermittelt werden ($p=0,591$).

Hämoglobin

Bei 135 von 157 Erkrankten wurde das Hämoglobin bei Anfang der Erstlinientherapie bestimmt. Als Grenzwert wurde 13 g/dL gewählt. Die Analyse ergab keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen ($p=0,149$). Dennoch wiesen signifikant mehr Patienten der 1LINE-Gruppe - 20,0% (13/65) einen Hb-Wert unter 10 g/dL im Vergleich zu 7,1% (5/70) in der 2LINE-Gruppe ($p=0,041$).

Leukozyten, neutrophile Granulozyten, Thrombozyten

Für 135 von 158 der Fälle existierten Daten über die Leukozytenwerte bei Beginn der Erstlinientherapie. 12,3% (8/65) der 1LINE-Patienten zeigten eine Leukopenie ($<4,5/\text{nL}$), dagegen nur 4,3% (3/70) der 2LINE-Gruppe. Im Normbereich lagen die Werte von 60,0% (39/65) der ersten und von 82,9% (58/70) der Patienten der zweiten Gruppe. Erhöhte Leukozytenwerte ($>11/\text{nL}$) zeigten 26,2% (17/65) der 1LINE- und 12,9% (9/70) der 2LINE-Patienten ($p=0,018$). Bei dem Vergleich von Patienten mit Leukozytose bzw. Leukopenie gegenüber den restlichen Patienten ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen ($p=0,079$ bzw. $p=0,081$).

Die Anzahl der neutrophilen Granulozyten wurde bei 123 von 158 aller Patienten ermittelt. Bei keinem von den lag eine Neutropenie vor ($<1,8/\text{nL}$). Werte im Referenzbereich wiesen 66,7% (40/69) der 1LINE-Patienten und 85,7% (54/63) der 2LINE-Patienten auf. Eine Erhöhung der neutrophilen Granulozyten ($>7,7/\text{nL}$) bei Therapieanfang zeigte sich

bei signifikant mehr 1LINE-Patienten 33,3% (20/60) als bei den 2LINE-Patienten - 14,3% (9/63) ($p=0,019$).

Informationen über die Thrombozytenwerte bei Beginn der Erstlinientherapie existierten für 86,1% (136/158) der Patienten. 12,1% (8/66) der 1LINE-Fälle hatten eine Thrombopenie im Vergleich zu 7,1% (5/70) der 2LINE-Gruppe. Erhöhte Werte fanden sich bei je 18,2% (12/66) und 22,9% (16/70). Bei dem Vergleich von den Thrombopeniewerten mit den restlichen Thrombozytenwerten konnten keinen signifikanten Unterschieden bei den Häufigkeiten in den beiden Gruppen ermittelt werden ($p=0,552$).

AST

Bei 113/157 Patienten wurden Daten über die AST-Werte am Anfang der Erstlinientherapie gefunden. Erhöhte Werte ≥ 80 U/L wiesen 14,5% (8/55) der 1LINE- und 10,3% (6/58) der 2LINE-Gruppe ($p=0,575$). Auch bei einer Grenze von $> 42,5$ oder ≥ 70 U/L ergab die Analyse keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen ($p=0,552$, $p=0,611$).

ALT

Informationen über 113/157 Patienten wurden dokumentiert. Werte ≥ 45 U/L fanden sich bei 29,1% (16/55) der 1LINE- und bei 32,8% (19/58) der 2LINE-Patienten zu Beginn der Erstlinientherapie. Dieser Unterschied lag oberhalb des Signifikanzniveaus ($p=0,690$). Bei einer Grenze von > 90 U/L zeigte die Auswertung ebenso keine signifikanten Unterschiede ($p=0,196$).

GGT

Es lagen Daten für 89/157 Patienten für GGT am Anfang der Erstlinientherapie vor. Erhöhte Werte ≥ 55 U/L bei 80,0% (36/45) der 1LINE- und bei 72,7% (32/44) der 2LINE-Gruppe - kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ($p=0,462$). Bei einer Grenze ≥ 100 U/L ergab die Auswertung ebenfalls keinen signifikanten Unterschied ($p=0,662$), sowie bei einer Grenze von ≥ 150 U/L ($p=0,285$).

Albumin

Es wurden Werte für 42/157 Patienten zu Beginn der Erstlinientherapie ermittelt. Eine Hypalbuminämie mit Werten unter $< 3,6$ g/dL kam signifikant häufiger in der 1LINE-Gruppe - 54,5% (12/22) als in der 2LINE-Gruppe - 15% (3/20) vor ($p=0,011$).

Kreatinin

Es lagen Daten für Serumkreatinin am Anfang der Erstlinientherapie bei 115/157 Patienten vor. Erhöhte Werte zeigten sich bei 12,5% (7/56) der 1LINE- und bei 8,5% (5/59) der 2LINE-Patienten. Diese Unterschiede waren nicht signifikant ($p=0,551$).

Tabelle 18 präsentiert die Daten von der Laborparameteranalyse zu Beginn der Erstlinientherapie für die 1LINE- und 2LINE-Gruppe im Vergleich.

Tabelle 18. Laborparametern zu Beginn der FL: 1LINE- vs. 2LINE-Gruppe

Laborparameter, Grenze	n=/157	1LINE Anzahl (gültige %)	2LINE Anzahl, (gültige%)	p*
Hämoglobin < 13 g/dL	135	47/65 (72,3%)	42/70 (60,0%)	0,149
Hämoglobin < 10 g/dL		13/65 (20,0%)	5/70 (7,1%)	0,041
Leukozyten < 4,5/nL vs. Rest	135	8/65 (12,3%)	3/70 (4,3%)	0,118
Leukozyten >11/nL vs. Rest		17/65 (26,2%)	9/70 (12,9%)	0,079
Neutrophile Granulozyten > 7,7/nL	123	20/60 (33,3%)	9/63 (14,3%)	0,019
Thrombozyten < 150/nL	135	7/65 (10,8%)	5/70 (7,1%)	0,552
AST > 42,5 U/L	113	16/55 (29,1%)	20/58 (34,5%)	0,552
AST ≥ 70 U/L		10/55 (18,2%)	8/58 (13,8%)	0,611
AST ≥ 80 U/L		8/55 (14,5%)	6/58 (10,3%)	0,575
ALT ≥ 45 U/L	113	16/55 (29,1%)	19/58 (32,8%)	0,690
ALT ≥ 90 U/L		7/55 (12,7%)	3/58 (5,3%)	0,196**
LDH ≥ 247,5 U/L	61	15/33 (45,5%)	11/28 (39,3%)	0,795
GGT ≥ 55 U/L	89	36/45 (80,0%)	32/44 (72,7%)	0,462
GGT ≥ 100 U/L		30/45 (66,7%)	27/44 (61,4%)	0,662
GGT ≥ 150 U/L		22/45 (48,9%)	16/44 (36,4%)	0,286
Serumkreatinin > 1,1mg/dL	115	7/56 (12,5%)	5/59 (8,5%)	0,551

Albumin <3,6 g/dL vs. Rest	42	12/22 (54,5%)	3/20 (15%)	0,011
Gesamtbilirubin > 1 mg/dL	119	17/54 (31,5%)	12/55 (21,8%)	0,284
Gesamtbilirubin ≥ 2 mg/dL		8/54 (14,8%)	5/55 (9,1%)	0,392
Gesamtbilirubin ≥ 2,5 mg/dL		4/54 (7,4%)	2/55 (3,6%)	0,331**
CA 19-9 < 37 U/L	119	12/56 (21,4%)	14/63 (22,2%)	0,704
CA 19-9 < 37 - 1000 U/L		24/56 (43,6%)	31/63 (49,2%)	
CA 19-9 < 1000 U/L		20/56 (35,7%)	18/63 (28,6%)	

ermittelt mit: *Chi-Quadrat-Test, **dem exakten Test nach Fisher

4.2.6. Therapiecharakteristika

4.2.6.1 Erstlinientherapie

Therapiedauer

Die mediane Therapiedauer der FL betrug 2,76 Monate. Die kürzeste Therapiedauer lag bei 0,16 Monaten (5 Tagen) und die maximale bei 50,83 Monaten (4,2 Jahren). Die Patienten wurde in 2 Gruppen aufgeteilt: Therapiedauer > und ≤ 2,76 Monate. Eine Therapie unter 2,76 Monate haben 57,7% (41/71) der 1LINE- und 44,0% (37/84) der 2LINE-Patienten bekommen. Dieser Unterschied zeigte eine Tendenz, war allerdings statistisch nicht signifikant (p=0,062).

Therapieregime

157 Patienten haben mindestens eine FL bekommen. Davon haben 35,7% (56/157) - Gemcitabin (Gem) i.v. Monotherapie, 22,3% (35/157) - eine Kombinationstherapie von Oxaliplatin i.v. und Capecitabin (5-FU Prodrug) oral bekommen. 12,7% (20/157) haben eine gemcitabinbasierte Therapie erhalten und 5,1% (8/157) eine platinbasierte i.v. Chemotherapie, 15,9% (25/157) erhielten eine Kombinationstherapie, in der sowie Gemcitabin als auch ein platinbasiertes Chemotherapeutikum enthalten waren. 8,3% (13/157) bekamen eine andere Therapieart, darunter: Strahlentherapie, 5-FU-basierte Chemotherapie und Brachytherapie.

Die verschiedenen Therapieschemata und deren Verteilung innerhalb der 1LINE und 2LINE-Gruppen sind in Tabelle 19 dargestellt.

Tabelle 19. Therapieregimen in der FL: 1LINE- vs. 2LINE-Gruppe

Therapieregime in der Erstlinientherapie	1LINE-Patienten	2LINE-Patienten	gesamt (n)	p*
Gemcitabin Monotherapie	32 (43,8%)	24 (28,6%)	56	0,016
Oxaliplatin+Capecitabin	15 (20,5%)	20 (23,8%)	35	
Gemcitabin- u. Platinbasiert	15 (20,5%)	10 (11,9%)	25	
Gemcitabinbasiert	8 (11,0%)	12 (14,3%)	20	
Platinbasiert	1 (1,4%)	7 (8,3%)	8	
Andere	2 (2,7%)	11 (13,1%)	13	
Gesamt	73	84	157	

ermittelt mit: *Chi-Quadrat-Test

Best response

Hinsichtlich des besten Ansprechens ("Best response") ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen 1LINE und 2LINE ($p=0,268$). Die genauen Häufigkeiten sind in Tabelle 20 dargestellt.

Tabelle 20. Bestes Ansprechen der FL: 1LINE- vs. 2LINE-Gruppe

Best Response	1LINE	2LINE	gesamt (n)	p*
PD	35 (64,8%)	50 (64,9%)	85	0,268
SD	19 (35,2%)	22 (28,6%)	41	
PR	0	4 (5,2%)	4	
CR	0	1 (1,3%)	1	
Gesamt	54	77	131	

ermittelt mit: *dem exakten Test nach Fisher

Überleben nach Therapieregimen

Es wurden die Ü1 und Ü2 für die 1LINE- und 2LINE-Patienten zusammen in Abhängigkeit von der Therapieregimen in der FL ermittelt. Um bessere Vergleichbarkeit zu erreichen, wurden die Therapieregime in größeren Gruppen zusammengefasst und miteinander verglichen.

Gemcitabin Monotherapie (n=56) vs. Gemcitabin Kombitherapie (n=45)

56/157 bekamen eine Gemcitabin Monotherapie und 45/157 eine Gemcitabin Kombitherapie. Keine signifikanten Unterschiede für Ü1 und Ü2 konnten festgestellt werden ($p=0,545$).

Gemcitabin Monotherapie (n=56) vs. Platin-basierte Kombitherapie (n=43) (inkl. Gem+Platin)

Bezüglich Ü1 betrug das mediane Überleben bei der Gem Monotherapie (n=56/157) vs. platinbasierte Kombitherapie (n=43/157) 5,95 Monate (KI: 4,21 - 7,68) vs. 14,52 Monate (KI: 8,29 - 20,76). Dieser Unterschied war statistisch signifikant (Log-rank-Test $p=0,001$). $HR=0,48$, (KI: 0,32 - 0,74) $p=0,001$ (CoxR). Die Überlebenskurven sind in Abb. 9 dargestellt.

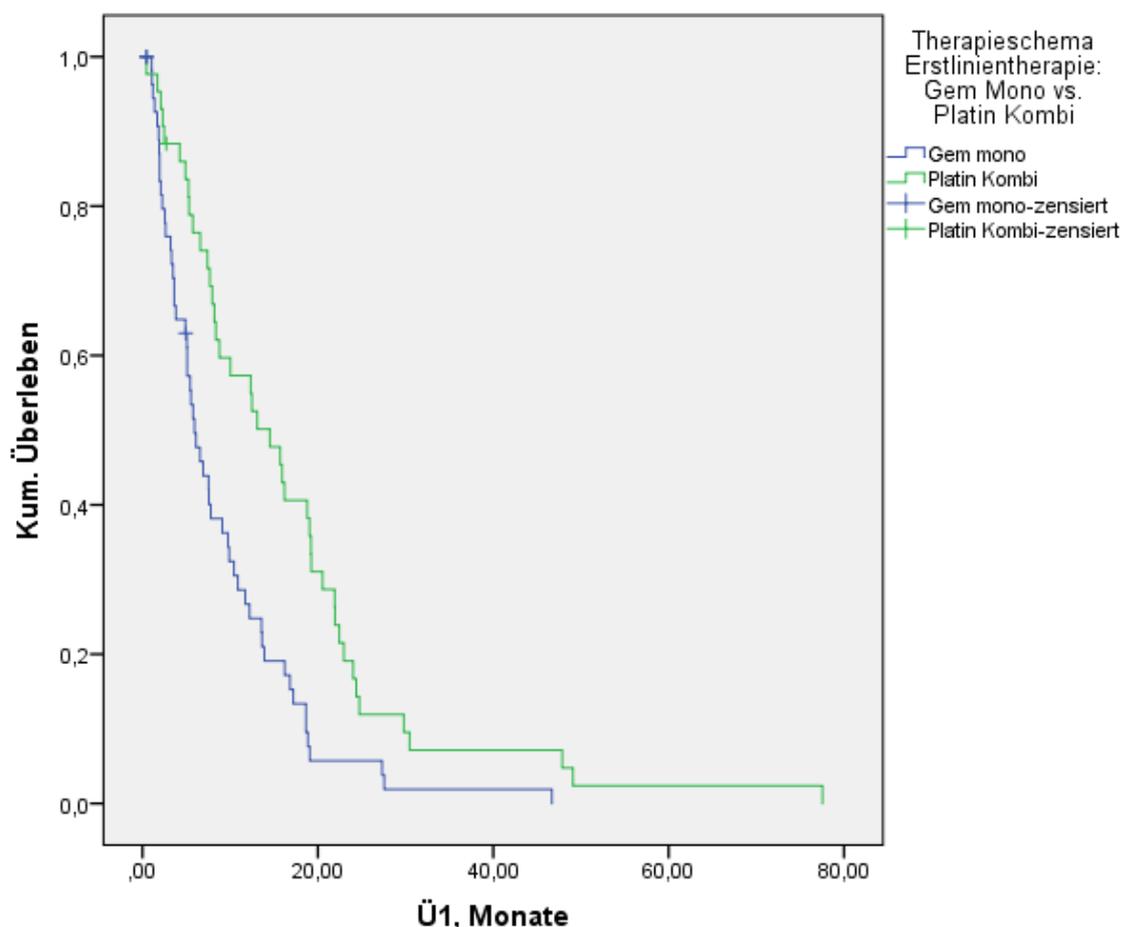


Abbildung 9. Ü1 bei 1LINE+2LINE-Patienten: Gemcitabin Monotherapie vs. Platin Kombitherapien in der FL

Bezüglich Ü2 ergab sich ebenfalls ein signifikanter Unterschied. Auch hier lebten die Patienten, die eine platinhaltige Kombitherapie erhalten haben im Median länger - 8,81

Monate (KI: 5,41 - 12,20) im Vergleich zu der Gemcitabingruppe - 4,99 Monate (KI: 3,73 - 6,26) ($p=0,005$). HR 0,43, (HR KI: 0,24 – 0,8), $p=0,007$ (CoxR). Abb. 10 zeigt die entsprechenden Kaplan-Meier Überlebenskurven im Vergleich.

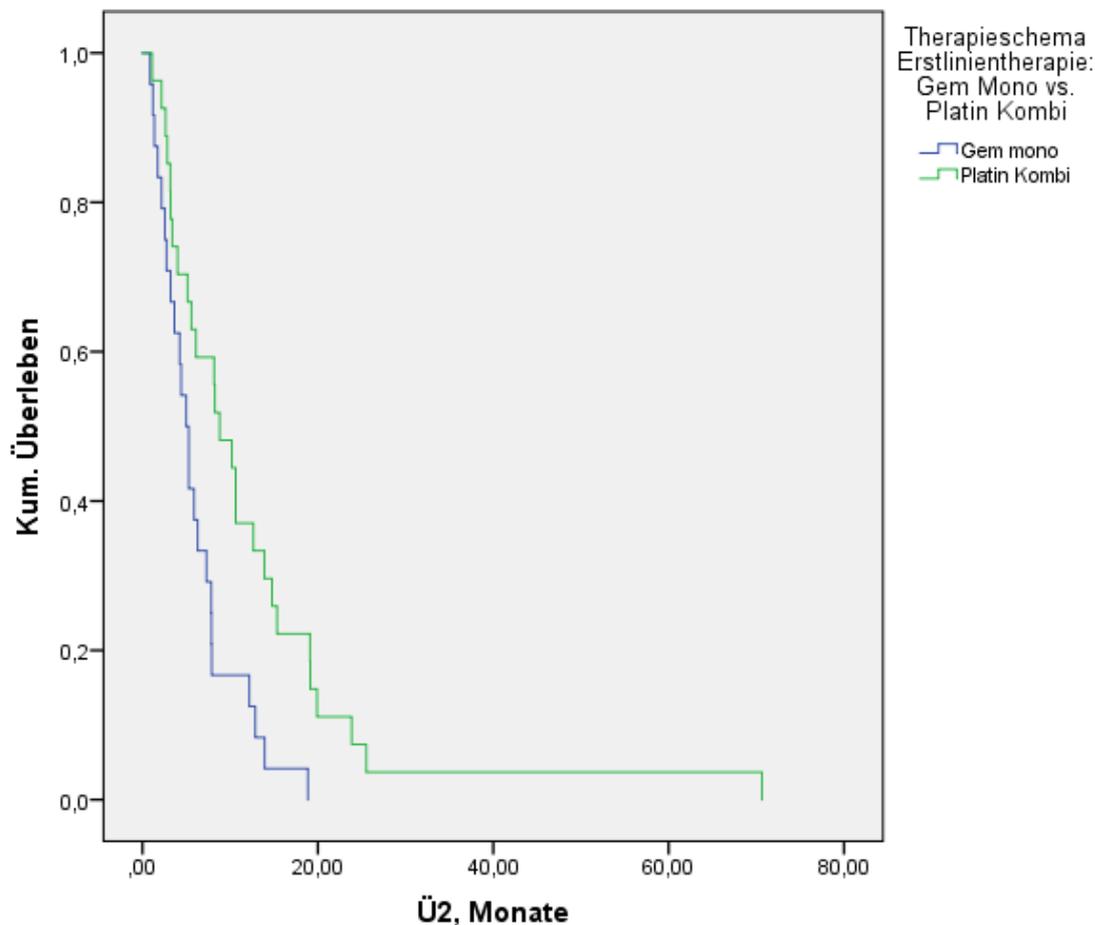


Abbildung 10. Ü2 bei 1LINE+2LINE-Patienten: Gemcitabin Monotherapie vs. Platin-Kombitherapien als FL

Platin-basierte Kombitherapie (inkl. Gem+Platin) vs. Oxaliplatin/Capecitabin

Eine Kombination aus Oxaliplatin und Capecitabin erhielten 35/157 Patienten und 33/157 bekamen eine andere platinbasierte Therapie. Die Unterschiede in Bezug auf Ü1 ($p=0,264$) und Ü2 ($p=0,702$) waren nicht signifikant. Eine Zusammenfassung dieser Ergebnisse ist in Tabelle 21 und Tabelle 22 präsentiert.

Tabelle 21. Spezifisches Überleben ab Anfang der Erstlinientherapie (Ü1) nach Therapieregimen der Erstlinientherapie

Therapieregime	n	Ü1, in Monaten, median	95% KI	p, Log-rank
Gemcitabin Mono vs. Gemcitabin Kombi	56 - 45	5,95 / 6,97	[4,21 - 7,68] / [5,43 - 8,5]	0,545
Gemcitabin Mono vs. Platin Kombi	56 - 43	5,95 / 14,52	[4,21 - 7,68] / [8,29 - 20,76]	0,001
Platin Kombi vs. Oxaliplatin+Capecitabin	33 - 35	6,97 / 12,35	[5,52 - 8,41] / [6,52 - 18,19]	0,264

Tabelle 22. Spezifisches Überleben ab Anfang der Zweitlinientherapie (Ü2) nach Therapieregimen der Erstlinientherapie

Therapieregime	n	Ü2, in Monaten, median	95% KI	p, Log-rank
Gemcitabin Mono vs. Gemcitabin Kombi	24 - 22	4,99 / 3,06	[3,73 - 6,26] / [0,98 - 5,13]	0,726
Gemcitabin Mono vs. Platin Kombi	24 - 27	4,99 / 8,81	[3,73 - 6,26] / [5,41 - 12,20]	0,005
Platin Kombi vs. Oxaliplatin+Capecitabin	17 - 20	8,81 / 6,11	[0,00 - 17,82] / [0,42 - 11,8]	0,702

4.2.6.2 Zweitlinientherapie

Die mediane Therapiedauer der Zweitlinientherapie betrug 2,13 Monate. Die minimale Dauer betrug 0,1 (3 Tage) Monate und die maximale - 72,94 Monate (6,1 Jahre).

Art der Therapie

84/157 (53,5%) Patienten erhielten eine Zweitlinientherapie. Davon 28,6% (24/84) bekamen eine Gemcitabin i.v. Monotherapie, 23,8% (20/84) - eine Kombination aus Oxaliplatin i.v. und Capecitabin p.o., 17,9% (15/84) - eine platinbasierte Therapie, inklusive Kombinationen aus einer platinhaltigen Substanz zusammen mit 5-FU und Folsäure. 8,3% (7/84) der Patienten erhielten eine 5-FU-basierte Therapie (exklusive 5-FU + Platine), 4,8% (4/84) - eine gemcitabinbasierte Kombitherapie und andere 4,8% - eine gemcitabin- und platinhaltige Therapie, inklusive Kombinationen mit 5-FU und Folsäure. 11,9% (10/84) Patienten erhielten eine andere Art der Therapie - darunter: Strahlentherapie (4/84), Brachytherapie (2/84), Irinotecan (1/84) Paclitaxel (1/84), PDT

(1/84) und LITT (1/84). Die Häufigkeit der unterschiedlichen Therapieregime in der SL ist in Abbildung 11 dargestellt.

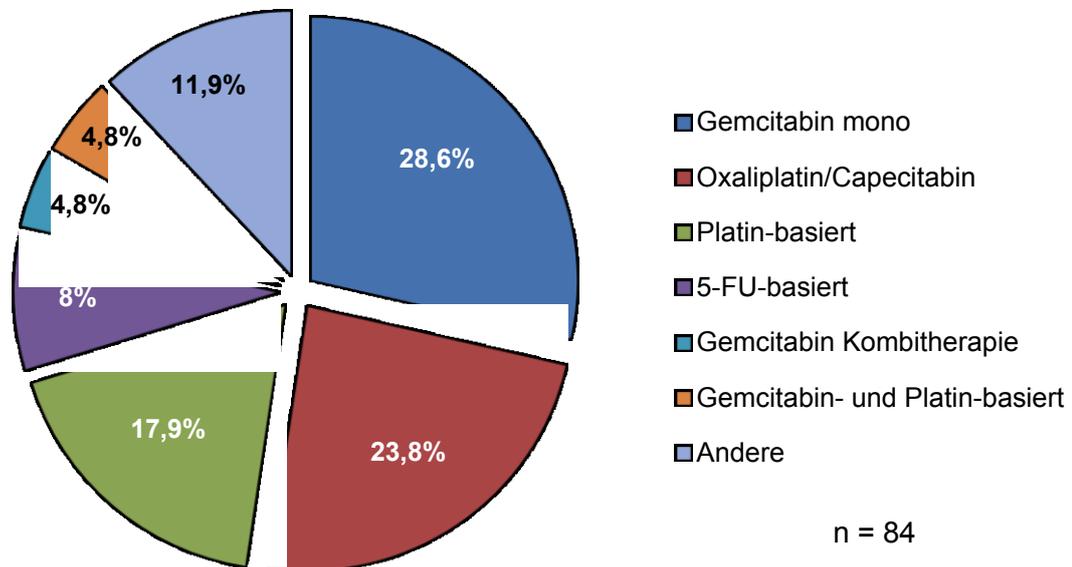


Abbildung 11. Therapieregime in der Zweitlinientherapie

Best Response

Daten in Bezug auf das Ansprechen auf die Zweitlinientherapie wurden für 63/84 Patienten gefunden und bezüglich der angewandten Therapie verglichen. Dabei konnten keine signifikanten Unterschiede ermittelt werden ($p=0,268$). Die Ergebnisse sind in Tabelle 23 dargestellt.

Tabelle 23. Bestes Ansprechen der Zweitlinientherapie nach Therapieregimen

Therapieregime	PD	SD	PR	Gesamt
Gem mono	9 (22%)	11 (52,4%)	1 (100%)	21
Oxaliplatin+Capecitabin	10 (24,4%)	2 (9,5%)	-	12
Gem- & Platinbasiert (inkl. FF-Kombi)	1 (2,4%)	2 (9,5%)	-	3
Gemcitabinbasiert	3 (7,3%)	1 (4,8%)	-	4
Platinbasiert (inkl. FF-Kombi)	10 (24,4%)	2 (9,5%)	-	12
5-FU-basiert	4 (9,8%)	2 (9,5%)	-	6
Andere	4 (9,8%)	1 (4,8%)	-	5

Gesamt	41	21	1	63
--------	----	----	---	----

4.3. Merkmale der 2LINE-Patienten und deren Einfluss auf das Überleben

4.3.1. Tumorcharakteristika

Tumorlokalisation

Das iCCC war mit 34,5% (39/84) die häufigste Tumorlokalisation bei den 2LINE-Patienten, gefolgt von dem Gallenblasenkarzinom mit 22,6% (18/84), dem Klatskin-Tumor - 19% (16/84) und dem eCCC mit 16,7% (14/84). Im untersuchten Patientenkollektiv kam das Papillenkarzinom mit 7,1% (6/84) am seltensten vor.

Bei einem Vergleich der Überlebenskurven für die Gallenblasenkarzinome versus alle sonstigen Tumorlokalisationen ergab sich ein signifikanter Unterschied für das Ü-ED ($p=0,040$). Dabei war die mediane Überlebenszeit der Gallenblasentumor-Gruppe deutlich kürzer - 11,30 Monate (KI: 5,37 - 17,24) versus 20,04 Monate (KI: 14,44 - 25,64). Die Hazard Ratio betrug 0,58 (KI: 0,35 – 0,98) $p=0,042$ (CoxR). Die entsprechenden KM-Kurven sind in Abbildung 12 dargestellt.

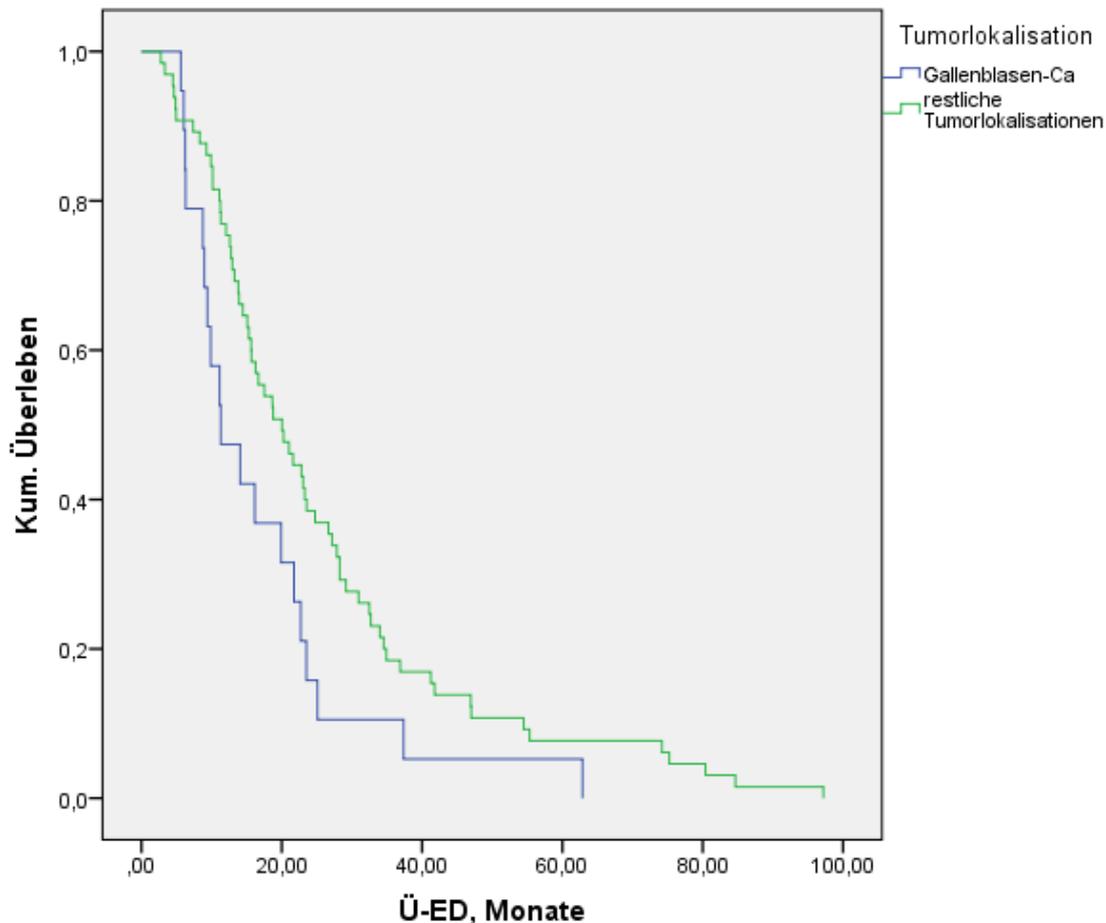


Abbildung 12. Ü-ED von 2-LINE-Patienten: Gallenblasenkarzinom vs. andere Lokalisationen

Bezüglich Ü1 und Ü2 könnten keine statistisch signifikanten Unterschiede festgestellt werden ($p=0,143$ und $p=0,679$). Die Auswertung für das iCCC gegenüber den restlichen Lokalisationen mittels Log-rank-Test ergab keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf Ü-ED ($p=0,707$), Ü1 ($p=0,292$) und Ü2 ($p=0,253$).

Stadium bei ED

Diese Information war für 82/84 Patienten verfügbar. Ein Stadium I bei ED wiesen nur 3/82 (3,7%) von den 2LINE-Patienten auf, Stadium II - 22/82 (26,8%) und Stadium III - 15/82 (18,3%). Die Mehrheit der Fälle 42/82 (51,2%) befand sich bereits im Stadium IV. Um bessere Vergleichbarkeit zu ermöglichen, wurden Stadien I und II, sowie Stadium III und IV zusammen gruppiert.

Das Ü-ED war signifikant länger ($p=0,002$) bei der Stadium I / II Gruppe - 25,65 Monate (KI 16,1-36,99) als bei der Stadium III / IV Gruppe - 16,26 Monate (KI 11,40 - 21,12). Die

CoxR ergab $HR=2,25$ (KI:1,33 - 3,80) $p=0,002$. Abbildung 13 stellt die KM-Überlebenskurven ab ED für die 2LINE-Patienten nach Stadium-Gruppen dar.

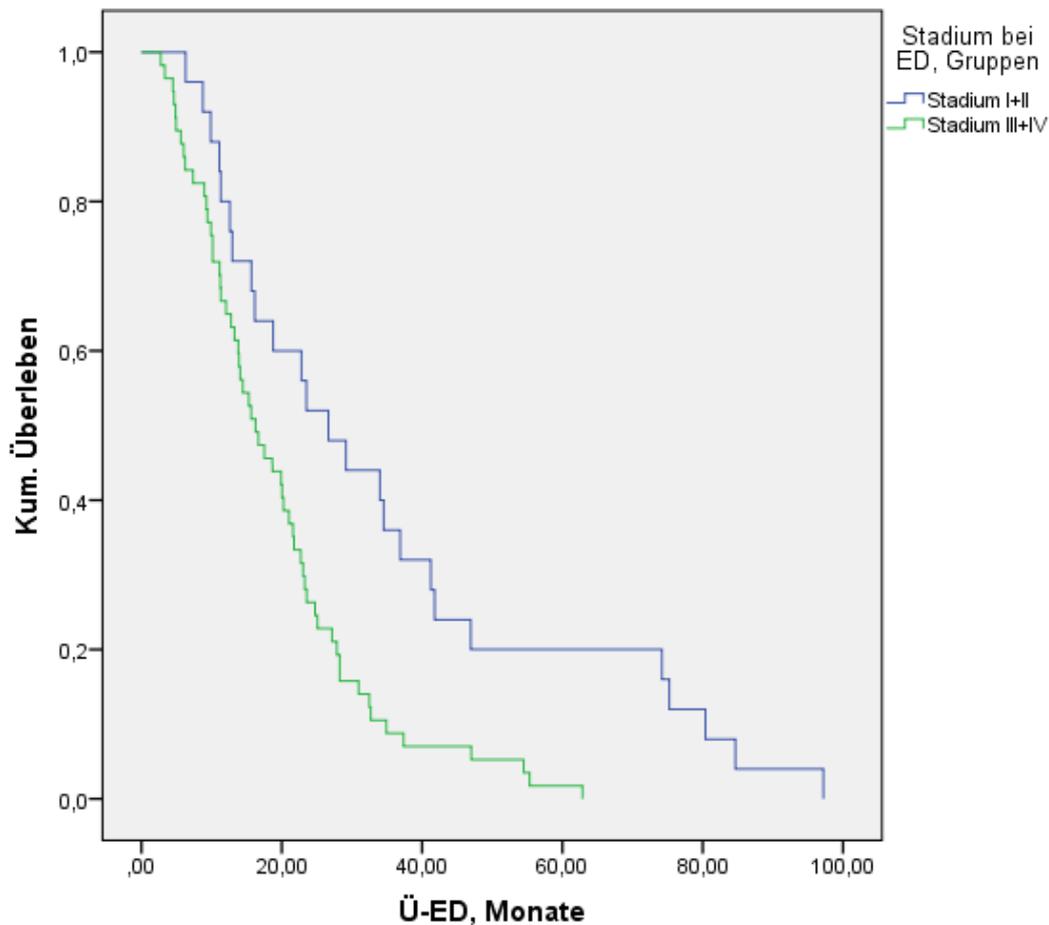


Abbildung 13. Ü-ED von 2LINE-Patienten: Stadium I+II vs. Stadium III+IV bei ED

Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen für das Ü1 ($p=0,216$), sowie für das Ü2 ($p=0,805$).

Kurative Operation

Auch hinsichtlich kurativer Operation zeigten sich signifikante Unterschiede für Ü-ED ($p<0,001$), HR 0,35 (KI: 0,22 – 0,56) $p<0,001$ (CoxR). Das Ü-ED der 2LINE-Patienten, bei denen eine Operation mit kurativer Absicht durchgeführt wurde, lag bei 22,80 Monaten (KI 19,48 - 26,12). Im Vergleich dazu betrug das Ü-ED der Gruppe, die keine kurative OP unterlag nur 12,06 Monate (KI 8,55 - 15,57). Für Ü1 und Ü2 ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede ($p=0,122$ und $p=0,601$). Abbildung 14 stellt das Ü-ED der 2LINE-Patienten nach OP-Status dar.

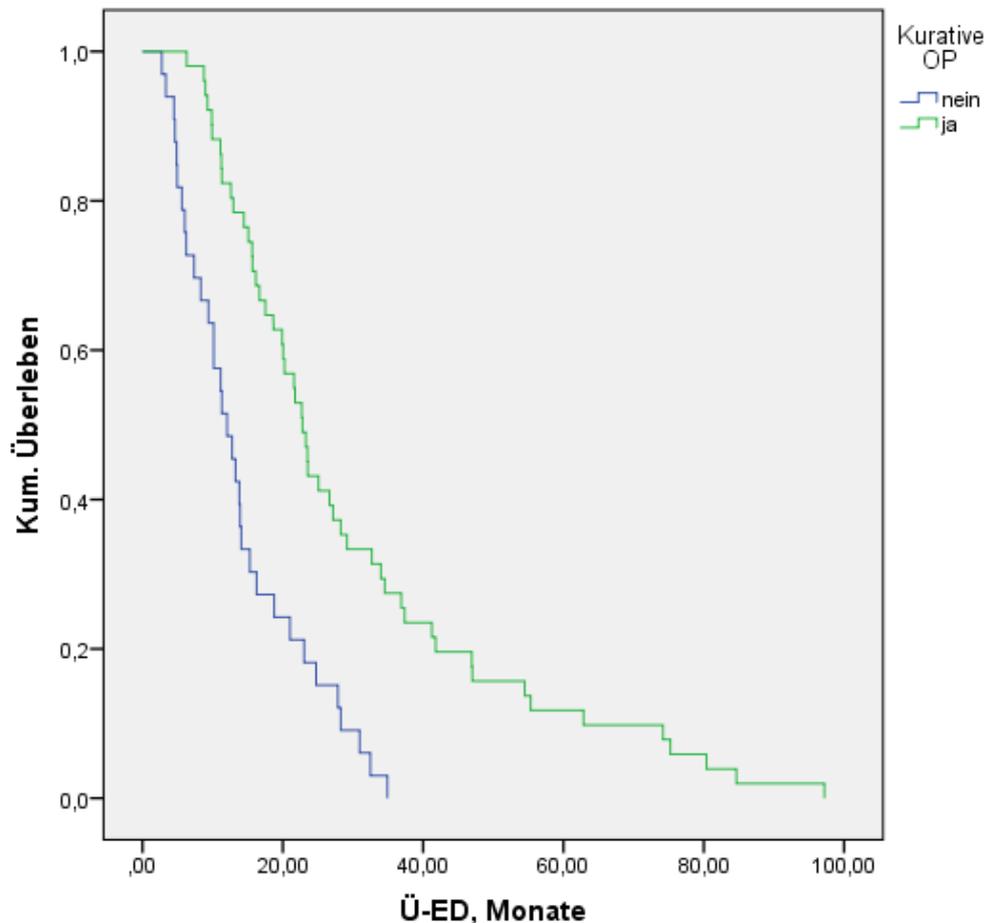


Abbildung 14. Ü-ED von 2LINE-Patienten: kurative OP vs. keine kurative OP

Grading

Einen gut differenzierten Tumor (G1) wiesen nur 1 von 84 Patienten auf, G2 - 39/84 und G3 - 28/84. Bei Vergleich G2- vs. G3-Gruppe zeigten sich signifikante Unterschiede für Ü-ED, Ü1 und Ü2.

Das Ü-ED lag bei G2-Patienten bei 23,29 Monaten (KI: 17,79 - 28,80), und bei G3-Patienten bei nur 15,67 Monaten (KI: 9,75 - 21,59). Die Signifikanz mittels Log-rank-Test lag bei $p=0,004$, HR bei 2,09 (KI: 1,24 – 3,51), $p=0,005$, (CoxR). Abbildung 15 zeigt die beiden Überlebenskurven im Vergleich.

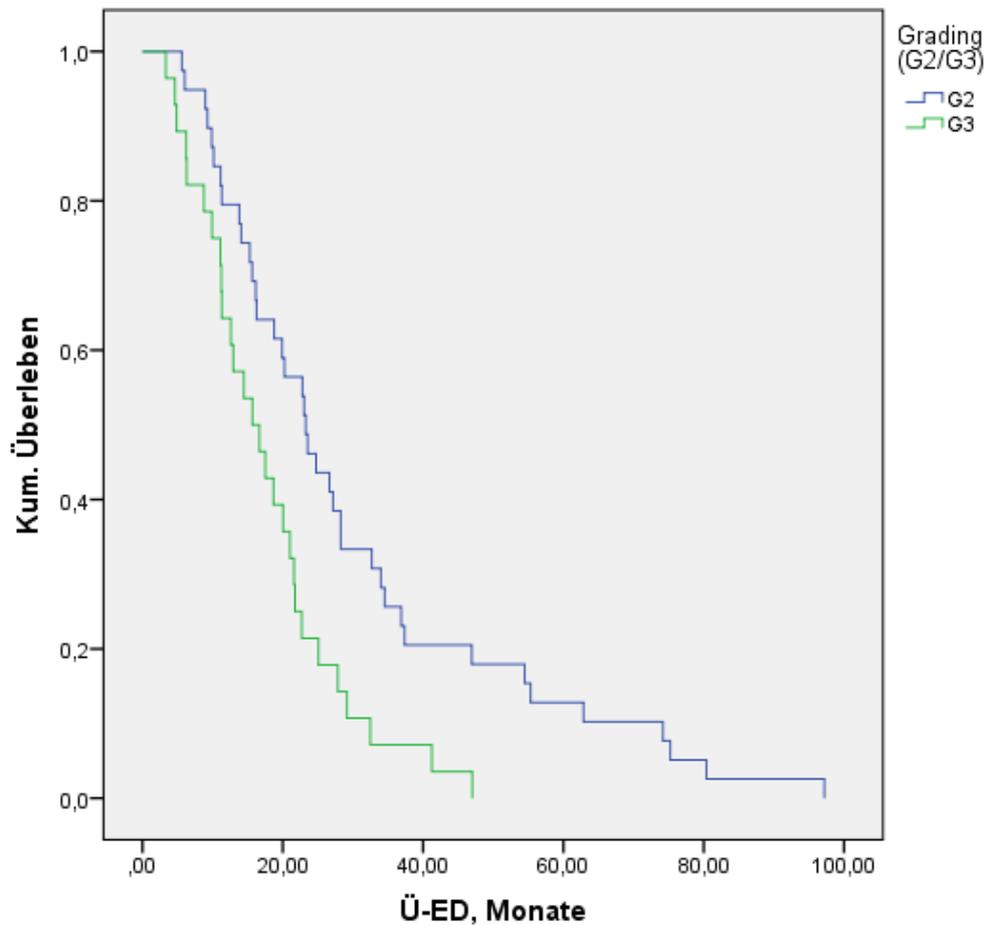


Abbildung 15. Ü-ED von 2LINE-Patienten: Grading G2 vs. G3

Das Ü1 betrug für die G2-Gruppe 16,2 Monate (KI: 14,07 - 18,33) und für die G3-Patienten 9,76 Monate (KI: 6,66 - 12,86), ($p=0,016$) Hazard Ratio: 1,85, (KI: 1,11 – 3,07) $p=0,018$, (CoxR). Abbildung 16 zeigt die Kaplan-Meier Überlebenskurven für die beiden Gruppen im Vergleich.

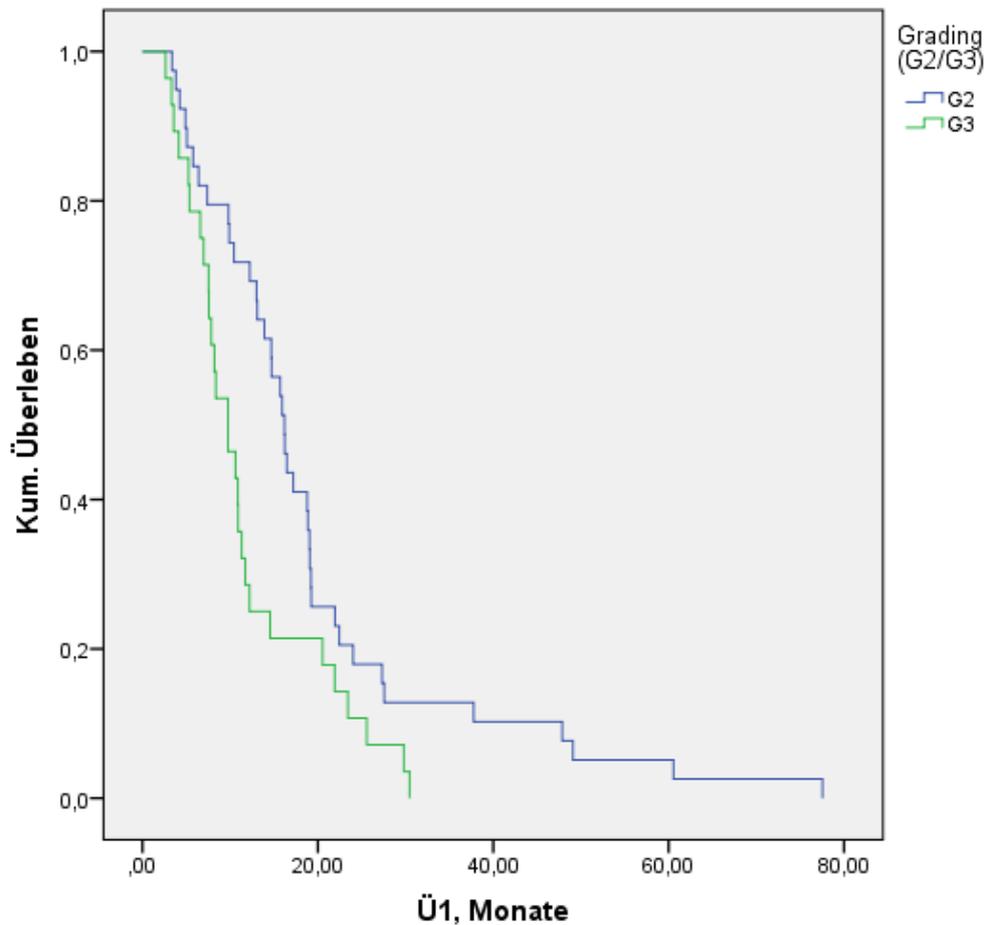


Abbildung 16. Ü1 von 2LINE-Patienten: G2 vs. G3

Auch das Überleben ab Zweitlinientherapie war bei den Patienten mit einem G2-Tumor signifikant länger - 6,31 Monate (KI: 3,26 - 9,36) versus 3,61 Monate (KI: 2,59 - 4,64) bei G3-Karzinomen ($p=0,043$) HR:1,67 (KI: 1,01 – 2,77) $p=0,045$ (CoxR). Abbildung 17 zeigt die entsprechenden Überlebenskurven im Vergleich.

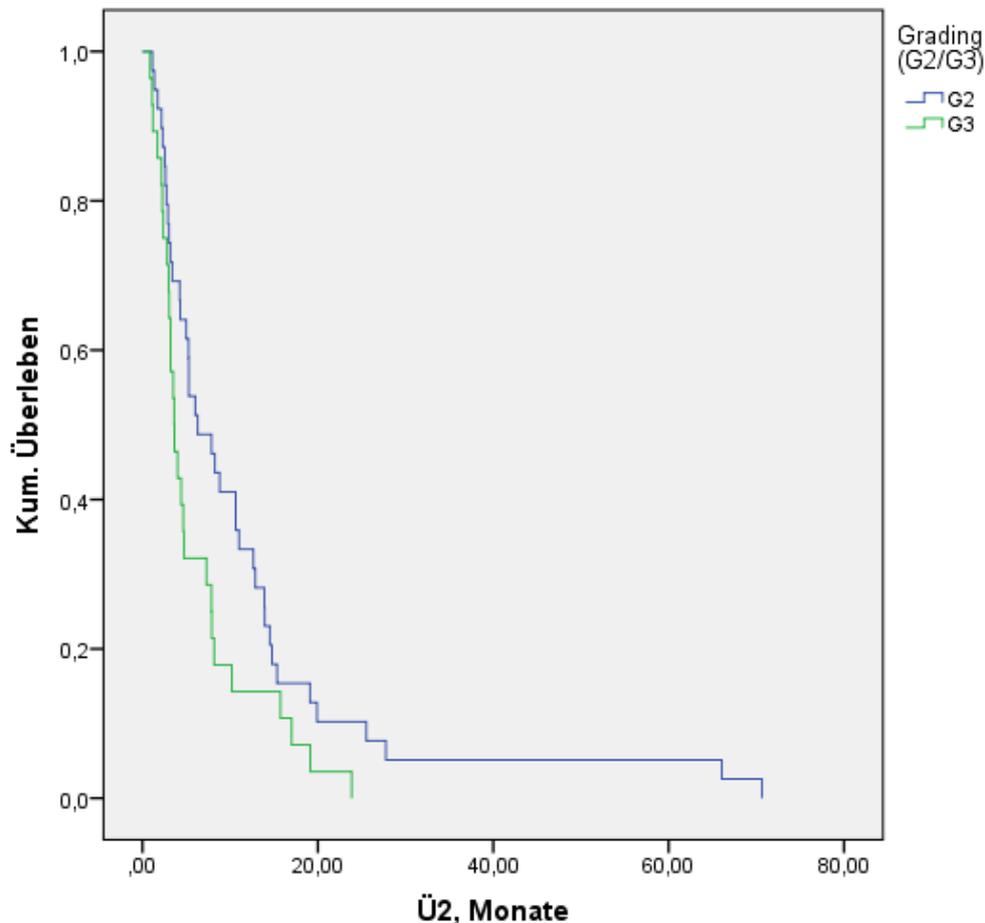


Abbildung 17. Ü2 von 2LINE-Patienten: Grading: G2 vs. G3

R-Status

Daten für 40/84 Patienten wurden eingegeben. Ein Resektionsbefund ohne Resttumor (R0) fand sich bei 25 Patienten, R1-Status bei 12 und einen R2-Status in nur 3 Fällen. Da R2-Status keine kurative Operation darstellt, wurden die Patienten mit R0- und R1-Status bezüglich des Überlebens ab ED, Ü1 und Ü2 miteinander verglichen.

Das Ü-ED betrug für die R0-Patienten 23,52 Monate (KI: 14,62 - 32,42) und für die R1-Patienten nur 15,11 Monate (KI: 8,25 - 21,97). Dieser Unterschied war statistisch signifikant ($p=0,016$, Log-rank-Test). Die HR betrug 2,41 (KI: 1,15 – 5,03), $p=0,019$ (CoxR). Für das Ü1 und Ü2 ergaben sich keine signifikanten Unterschiede ($p=0,568$ und $p=0,715$, Log-rank-Test).

Tabellen 24 und 25 fassen die Ergebnisse der Überlebensanalysen ab Erst- und ab Zweitlinientherapie nach Tumorcharakteristika für die 2LINE-Patienten zusammen.

Tabelle 24. Einfluss der Tumorcharakteristika der 2LINE-Patienten auf das Überleben ab Erstlinientherapie (Ü1)

	n	Ü1, in Monaten, median	95% KI	p, Log-rank
Tumorcharakteristika				
Lokalisation Gallenblase vs. Rest	84	9,76 / 13,08	[4,81 - 14,71] / [10,44 - 15,71]	0,143
Lokalisation IH-CCC vs. Rest	84	16,2 / 11,73	[10,54 - 21,86] / [10,3 - 13,16]	0,292
Stadium bei ED I+II vs. III+IV	82	15,54 / 11,53	[11,73 - 19,05] / [9,38 - 13,69]	0,216
Kurative OP OP vs. keine OP	84	11,53 / 13,9	[9,02 - 14,05] / [9,66 - 18,13]	0,122
Grading G2 vs. G3	67	16,2 / 9,76	[14,07 - 18,33] / [6,66 - 12,86]	0,016
R-Status R0 vs. R1	37	13,9 / 10,88	[8,32 - 19,47] / [5,58 - 16,17]	0,568

Tabelle 25. Einfluss der Tumorcharakteristika der 2LINE-Patienten auf das Überleben ab Zweitlinientherapie (Ü2)

	n	Ü2, in Monaten, median	95% KI	p, Log-rank
Tumorcharakteristika				
Lokalisation Gallenblase vs. Rest	84	4,73 / 5,29	[0,71 - 8,75] / [4,29 - 6,29]	0,679
Lokalisation IH-CCC vs. Rest	84	5,88 / 5,13	[4,21 - 7,56] / [3,8 - 6,46]	0,253
Stadium bei ED I+II vs. III+IV	82	5,29 / 5,13	[3,63 - 6,95] / [2,52 - 7,73]	0,805
Kurative OP OP vs. keine OP	84	5,16 / 5,29	[2,79 - 7,52] / [2,66 - 7,92]	0,601
Grading G2 vs. G3	67	6,31 / 3,61	[3,26 - 9,36] / [2,59 - 4,64]	0,043
R-Status R0 vs. R1	37	5,29 / 4,99	[2,66 - 7,92] / [3,04 - 6,95]	0,715

4.3.2. Allgemeine Patientencharakteristika

Alter, Geschlecht, BMI

Das mediane Alter bei Erstdiagnose bei den 2LINE-Patienten betrug 62,5 Jahre. Die Überlebensraten der Patienten mit Alter > 62,5 und dieser mit Alter ≤ 62,5 Jahre wurden verglichen. Die Analyse ergab keine signifikanten Unterschiede für das Ü-ED (p=0,249), Ü1 (p=0,382) und Ü2 (p=0,321). Das Geschlecht hatte auch keinen signifikanten Einfluss auf das Ü-ED (p=0,440), sowie auch auf das Ü1 (p=0,939) und Ü2 (p=0,957).

Bei der Auswertung von **BMI** wurden Gruppen gebildet. Unter den 2LINE-Patienten fanden sich keine untergewichtigen Patienten **bei ED** (n=0). Aus diesem Grund wurden die Übergewichtigen (BMI < 25) mit den Normalgewichtigen (BMI ≤ 25) verglichen. Ü-ED in Abhängigkeit von BMI bei ED ergab 16,66 Monate für Normalgewichtige vs. 20,24 Monate bei Übergewichtigen. Dieser Unterschied war nicht statistisch signifikant (p=0,849). Das Ü1 ergab für den BMI bei ED in den beiden Gruppen nahezu gleiche Werte - 12,22 für BMI ≤ 25 und 12,26 Monate für BMI < 25. Bei Ü2 fanden sich ebenso keine signifikanten Unterschiede (p=0,231).

Bei der Auswertung für **BMI am Anfang der Erstlinientherapie** fanden sich nur wenige untergewichtige Patienten (n=3), deswegen wurden die Gruppen Untergewicht und Normalgewicht zusammengefügt und mit den übergewichtigen Patienten verglichen. Die Analyse für Ü1 ergab keinen signifikanten Unterschied (p=0,111) zwischen den beiden Gruppen: BMI > 25: 14,69 Monate (KI:10,51 - 18,86) vs. BMI ≤ 25 - 10,45 Monate (KI: 8,48 – 12,42). Auch die Analyse für Ü2 ergab keine signifikanten Unterschiede (p=0,306).

Für **BMI zu Beginn der zweiten palliativen Therapie** fanden sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich Ü2 (p=0,700). Ausführliche Werte für diese und die folgenden Parameter sind von Tabelle 24 und Tabelle 25 am Ende dieses Kapitels zu entnehmen.

Gallensteine, chronische Cholezystitis, PSC

Das Ü-ED der Gallensteinpatienten war mit 15,31 Monaten (KI: 7,16 - 23,47) deutlich kürzer als Ü-ED der Patienten ohne Gallensteine - 20,24 Monate (KI: 12,8 - 27,68). Die Signifikanz betrug p=0,035. Die Cox-Regression ergab eine Hazard Ratio von 1,78 (KI: 1,03 - 3,07) mit Signifikanz von p=0,037. Die Überlebenskurven sind in Abbildung 19 dargestellt.

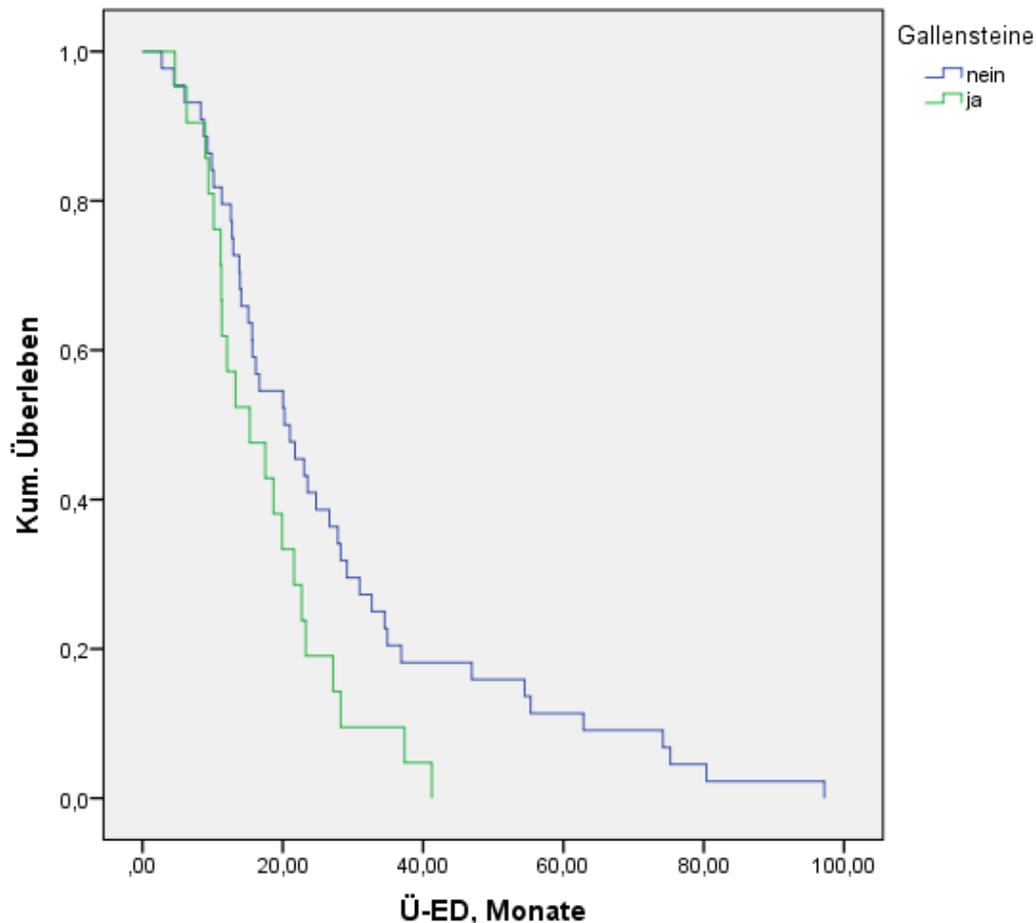


Abbildung 18. Ü-ED: 2LINE-Patienten mit vs. ohne Gallensteine in der Vorgeschichte

Auch bei Ü1 wiesen die Gallensteinpatienten kürzere Überlebenszeiten auf - 13,67 vs. 10,61 Monate. Der Log-rank-Testergebnis überschneidet jedoch knapp das Signifikanzniveau ($p=0,066$). Die HR betrug 1,65 (KI: 0,96 - 2,83), $p=0,069$ (CoxR).

Das Ü2 betrug 6,01 Monate für Patienten ohne Gallensteine und nur 2,99 Monaten für Patienten mit Gallensteinen in der Vorgeschichte. Dieses Ergebnis befindet sich an der Grenze der Signifikanz ($p=0,047$), Hazard Ratio 1,71 (KI: 1,00-2,92), $p=0,050$ (CoxR). Abbildung 20 zeigt die entsprechenden Überlebenskurven.

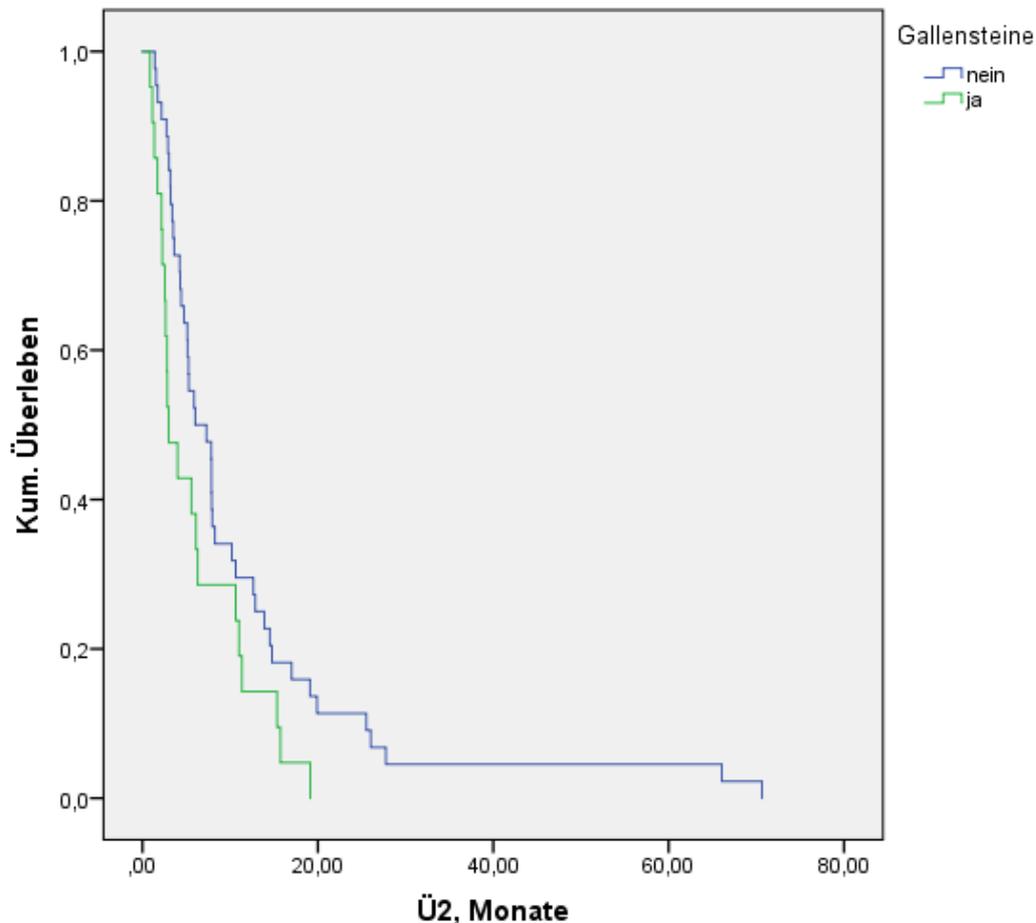


Abbildung 19. Ü2: 2LINE-Patienten mit vs. ohne Gallensteine in der Vorgeschichte

Patienten mit einer chronischen Cholezystitis in der Vorgeschichte haben kürzere Ü1-Zeiten - 13,67 gegenüber 10,61 Monate sowie kürzere Ü2-Zeiten - 7,86 gegenüber 4,30 Monate bei Patienten ohne Vorerkrankung. Allerdings waren diese Unterschiede statistisch nicht signifikant ($p=0,395$ und $p=0,306$). Ebenso höher waren die Ü1- und Ü2-Raten der Patienten mit einer PSC gegenüber den Fällen ohne diese Vorerkrankung. Allerdings sind diese Unterschiede ohne statistische Signifikanz ($p=0,842$, $p=0,870$).

Endoskopie

32/84 Patienten wurden mittels endoskopischer Verfahren untersucht oder behandelt. Bei 3 davon wurde eine PTCB und bei den restlichen 29 eine ERCP durchgeführt. Diese Patienten wurden zusammen ausgewertet. Hinsichtlich der erfolgten Endoskopie fanden sich für das Ü-ED ($p=0,536$), sowie für Ü1 ($p=0,411$) keine signifikanten Unterschiede. Das Ü2 betrug 5,13 Monate bei Patienten, die mindestens einmal endoskopisch behandelt wurden und stieg auf 7,89 Monate bei Patienten, bei denen keine Endoskopie

durchgeführt worden war. Die Cox-Regressionsanalyse ergab: HR 1,809 (KI: 1,06-3,1), $p=0,031$ (CoxR). Die Kaplan-Meier Kurven sind in Abbildung 21 dargestellt.

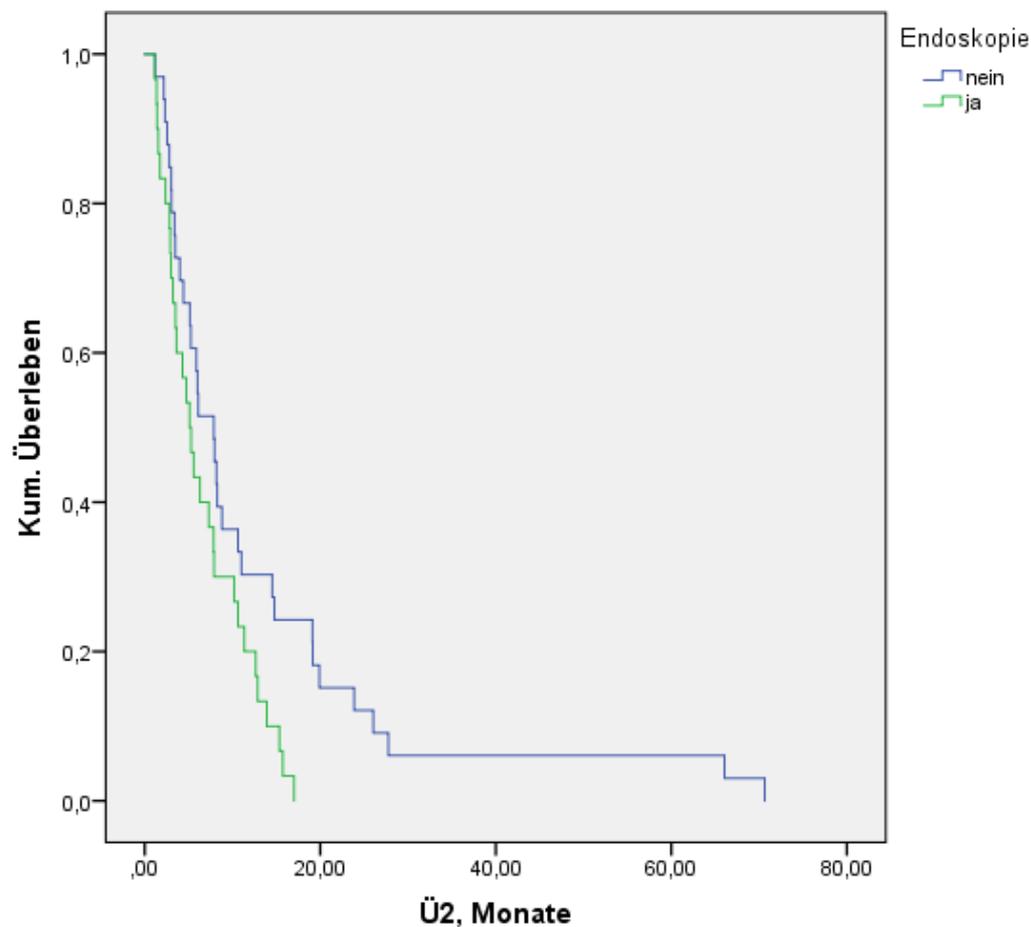


Abbildung 20. Ü2 in Abhängigkeit von Einsatz endoskopischer Verfahren bei 2LINE-Patienten

KPS am Ende der FL:

KPS 90-100 (n=26) vs. KPS ≤ 80 (n=42)

Das Ü2 für Patienten mit KPS von 90/100 am Ende der FL betrug 7,92 Monate (KI: 4,31 - 11,53) und für KPS von 80 und weniger - 3,22 Monate (KI: 1,38 - 5,06). Dieser Unterschied war signifikant ($p=0,019$, Log-rank-Test). Die HR betrug 0,55 (KI: 0,33 - 0,91), $p=0,021$ (CoxR). Abbildung 22 zeigt die entsprechenden Überlebenskurven.

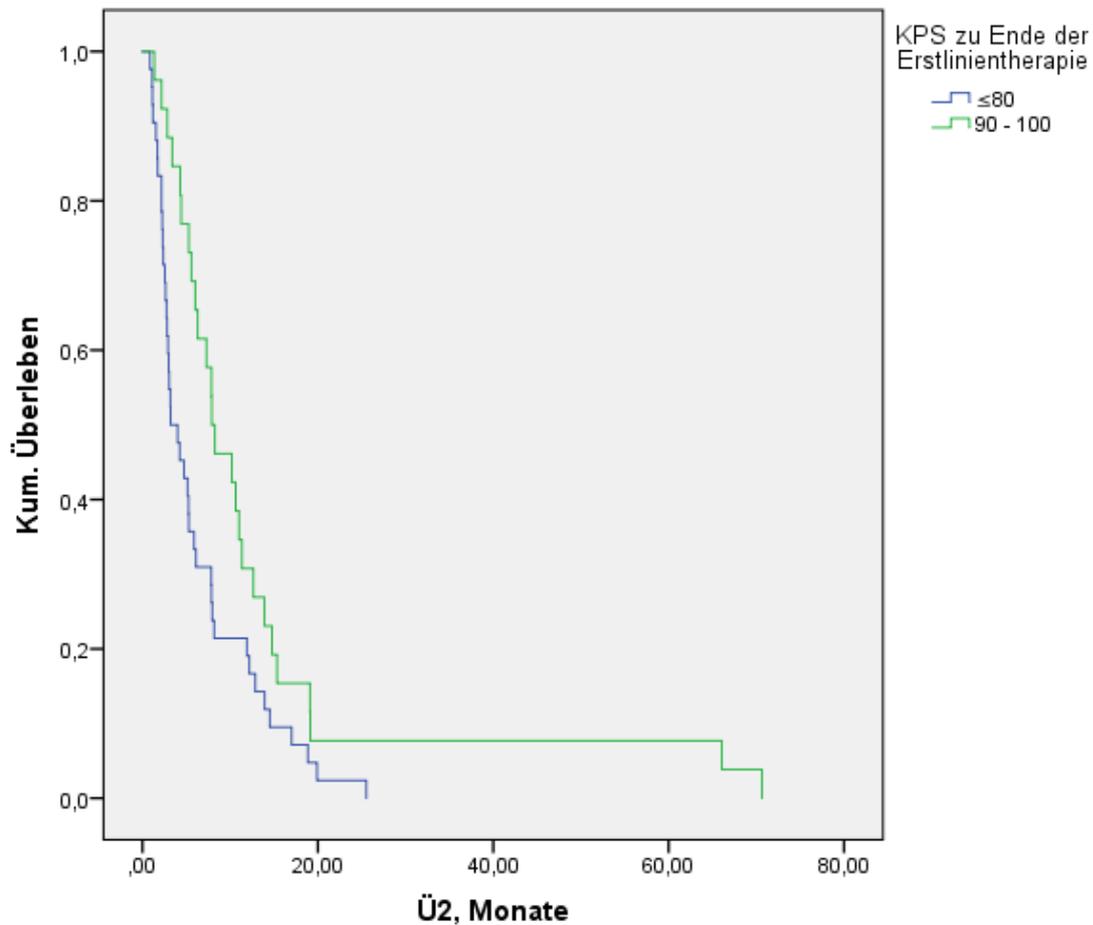


Abbildung 21. Ü2: 2LINE-Patienten mit einem KPS von 90/100 KPS vs. ≤80 am Ende der FL

KPS zu Beginn der SL (n=71)

KPS 90-100 (n=23) vs. KPS ≤ 80 (n=48)

Das Ü2 für die Patienten mit einem KPS von 90/100 zu Beginn der SL betrug 7,89 Monate (KI: 3,98 - 11,79) im Gegensatz zu nur 4,01 (KI: 2,45 - 5,57) Monaten bei KPS ≤ 80, ($p=0,003$ Log-rank-Test, HR: 2,17 (KI: 1,28 - 3,69), $p=0,004$ (CoxR). Die Abbildung 23 zeigt die Überlebenskurven für die beiden Patientengruppen im Vergleich.

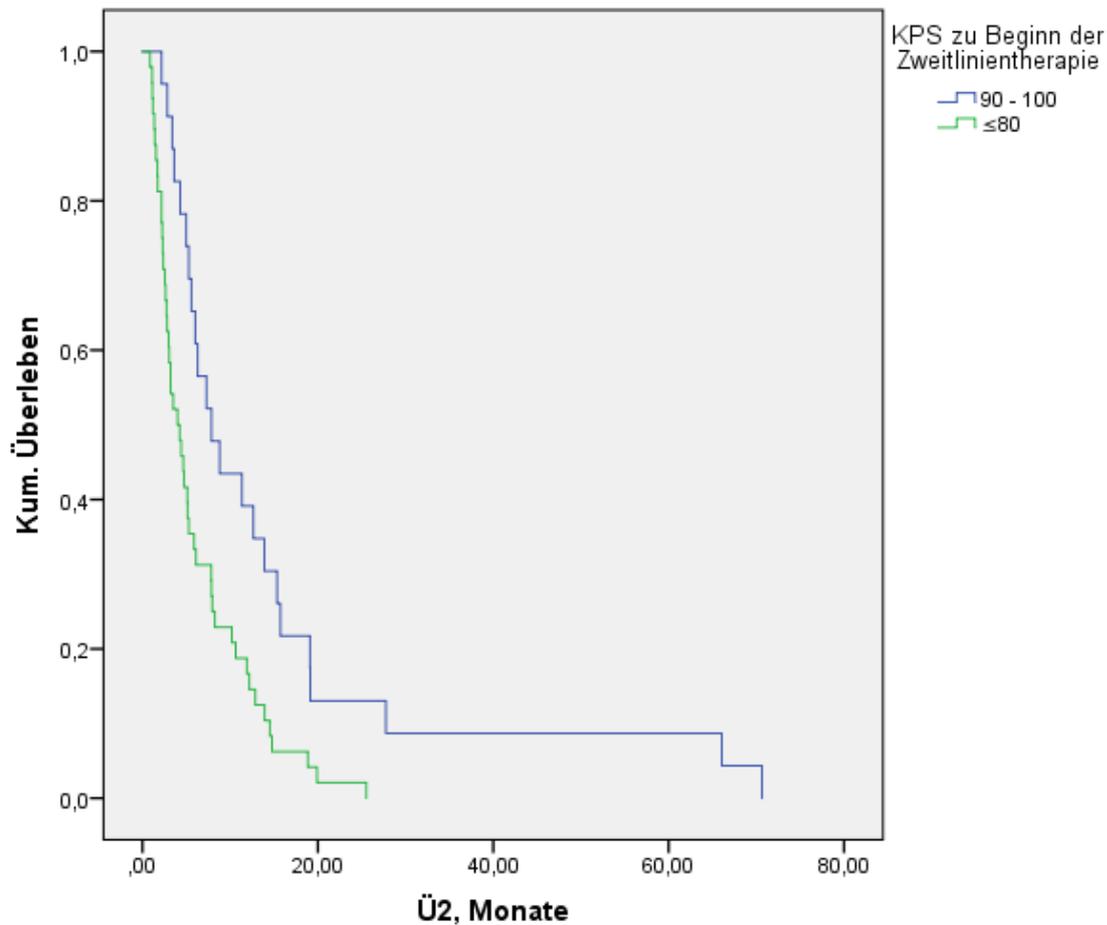


Abbildung 22. Ü2: 2LINE-Patienten mit KPS 90/100 vs. ≤ 80 zu Beginn der SL

Tabellen 26 und 27 fassen die Ergebnisse der Überlebensanalyse für Ü1 und Ü2 in Abhängigkeit von verschiedenen allgemeinen Charakteristika zusammen.

Tabelle 26. Überleben ab Anfang der Erstlinientherapie (Ü1) in Abhängigkeit von allgemeinen Patientencharakteristika

	n	Ü1, in Monaten, median	95% KI	p, Log-rank
Allgemeine Charakteristika				
Alter bei ED ≤62,5 / > 62,5	84	13,01 / 12,22	[8,07 - 17,95] / [10,52 - 13,93]	0,382
Geschlecht m / w	84	12,26 / 11,73	[9,67 - 14,84] / [8,34 - 15,11]	0,939
BMI bei ED ≤25 / >25	84	12,22 / 12,26	[9,39 - 15,05] / [9 - 15,51]	0,635
BMI zu Beginn der FL ≤25 / >25	84	10,45 / 14,69	[8,48 - 12,42] / [10,51 - 18,86]	0,111
Gallensteine	65	13,08 / 10,61	[10,91 - 15,24] / [9,29 - 11,94]	0,066

Nein /ja				
Chronische Cholezystitis Nein / ja	60	13,67 / 10,61	[10,92 - 16,41] / [8,33 - 12,9]	0,395
PSC Nein / ja	56	12,22 / 8,38	[9,79 - 14,66] / [7,96 - 8,8]	0,842
Endoskopie Nein /ja	63	13,08 / 11,73	[8,82 - 17,33] / [10,45 - 13,01]	0,411

Tabelle 27. Überleben ab Anfang der Zweitlinientherapie (Ü2) in Abhängigkeit von allgemeinen Patientencharakteristika

	n	Ü2, in Monaten, median	95% KI	p, Log-rank
Allgemeine Charakteristika				
Alter bei ED ≤62,5 / > 62,5	84	4,73 / 5,59	[3,62 - 5,84] / [4,54 - 6,63]	0,321
Geschlecht m /w	84	5,59 / 4,67	[2,51 - 8,66] / [2,37 - 6,96]	0,957
BMI bei ED ≤25 / >25	84	5,29 / 4,73	[4,19 - 6,39] / [3,04 - 6,42]	0,231
BMI zu Beginn der FL ≤25 / >25	84	4,73 / 7,85	[3,76 - 5,51] / [3,54 - 12,17]	0,306
BMI zu Beginn der SL ≤25 / >25	84	5,26 / 5,13	[3,93 - 6,59] / [0,01 - 10,24]	0,700
Gallensteine Nein /ja	65	6,01 / 2,99	[3,57 - 8,45] / [1,17 - 4,81]	0,047
Chronische Cholezystitis Nein / ja	60	7,86 / 4,30	[4,84 - 10,92] / [1,86 - 6,75]	0,306
PSC Nein / ja	56	5,29 / 4,01	[3,53 - 7,05] / [3,53 - 7,05]	0,870
Endoskopie Nein /ja	63	7,89 / 5,13	[5,3 - 10,47] / [3,41 - 6,85]	0,028
KPS zu Beginn der SL 90/100 vs. KPS ≤ 80	71	7,89/ 4,01	[3,98 - 11,79] / [2,45 - 5,57]	0,003
KPS zu Beginn der SL ≥ 70 vs. ≤ 60	71	5,29 / 1,71	[4,03 - 6,55] / [1,29 - 2,13]	0,019
KPS am Ende der FL ≤ 80 vs. KPS 90/100	68	3,22 / 7,92	[1,38 - 5,06] / [4,31 - 11,53]	0,019

4.3.3. Laborparameter

Für die folgenden Laborparameter, gemessen am Anfang der SL Therapie ergaben sich bezüglich Ü2 keine signifikanten Unterschiede: Hämoglobin, Leukozyten, Thrombozyten, AST, ALT, GGT, Albumin, Kreatinin, Gesamtbilirubin.

Die Überlebensanalyse für den Tumormarker CA 19-9 gemessen am Ende der ersten palliativen Therapie und am Anfang der zweiten ergab ein längeres Überleben für die Patienten mit niedrigeren Werten, allerdings war dieser Unterschied nicht signifikant. Tabelle 28 fasst die Daten über das Ü2 von 2LINE-Patienten nach verschiedenen Laborparametern zusammen.

Tabelle 28. Überleben ab Anfang der Zweitlinientherapie (Ü2) in Abhängigkeit von Laborparametern

Laborparameter	n	Ü2, in Monaten, median	95% KI	p, Log-rank
Laborparameter zu Beginn der Zweitlinientherapie				
Hämoglobin <10g/L / >10g/L	75	5,29 / 5,16	[2,89 - 7,69] / [3,83 - 6,47]	0,784
Leukozyten <4,5/nL / >4,5/nL	75	7,86 / 4,99	[4,28 - 11,49] / [3,42 - 6,57]	0,586
Thrombozyten <150/nL / >150/nL	75	7,95 / 4,73	[3,89 - 12,01] / [2,84 - 6,63]	0,171
AST < 60 U/L / >60 U/L	51	7,85 / 3,19	[4,39 - 11,32] / [0,1 - 5,38]	0,969
ALT < 45 U/L / > 45 U/L	58	5,59 / 3,22	[4,54 - 6,63] / [1,35 - 5,09]	0,686
LDH < 247,5 U/L / >247,5 U/L	16	10,65 / 3,19	[0,00 - 21,61] / [0,18 - 6,19]	0,072
GGT <150 U/L / >150 U/L	35	5,16 / 7,29	[0,00 - 11,85] / [3,63 - 10,96]	0,966
Serumkreatinin <1,2 mg/dL / >1,2mg/dL	51	5,29 / 5,29	[2,09 - 8,49] / [0,00 - 11,61]	0,129
Albumin <3,6 g/dL / ≥3,6 g/dL	22	3,06 / 11,91	[2,38 - 3,73] / [0,27 - 23,58]	0,599
Gesamtbilirubin	45	4,99 / 5,29	[0,76 - 9,23] / [4,75 - 5,83]	0,404

<3,6g/dL / ≥3,6g/dL				
CA 19-9 < 444 U/L / ≥ 444 U/L	55	7,29 / 5,29	[3,78 - 10,81] / [3,93 - 6,65]	0,634
CA 19-9 < 1000 U/L / > 1000 U/L	55	7,29 / 5,29	[4,71 - 9,88] / [4,61 - 5,97]	0,681
CA 19-9 am Ende der Erstlinientherapie				
CA 19-9 < 377 U/L / ≥ 377 U/L	53	5,29 / 5,59	[3,57 - 7,01] / [2,69 - 8,48]	0,962
CA 19-9 < 1000 U/L / ≥ 1000 U/L	53	6,01 / 3,22	[4,95 - 7,08] / [1,45 - 4,99]	0,790

4.3.4. Therapiecharakteristika

Dauer der FL:

Die mediane Therapiedauer der FL bei den 2LINE-Patienten betrug 3 Monate und die durchschnittliche 5,7 Monate. Die Patienten wurden in 2 Gruppen eingeteilt: "kurze" Therapiedauer von < 3 Monaten und "lange" Therapiedauer von ≥ 3 Monaten.

Das Ü2 für die Patienten mit einer "kurzen" FL-Dauer betrug 3,61 Monate (KI: 2,08 - 5,14) und für die Patienten mit einer „langen“ - 7,85 (KI: 5,35 - 10,36). Der Unterschied befindet sich mit $p=0,071$ knapp über die Grenze der Signifikanz. Die HR betrug 0,670 (KI: 0,43 – 1,04), $p=0,73$ (CoxR).

Therapieregime in der FL:

Um eine bessere Vergleichbarkeit zu erreichen wurden von den heterogenen Therapieschemata größeren Gruppen gebildet und bezüglich Überlebens verglichen. Abbildung 24 stellt die FL-Therapieregime der 2LINE-Patienten dar-

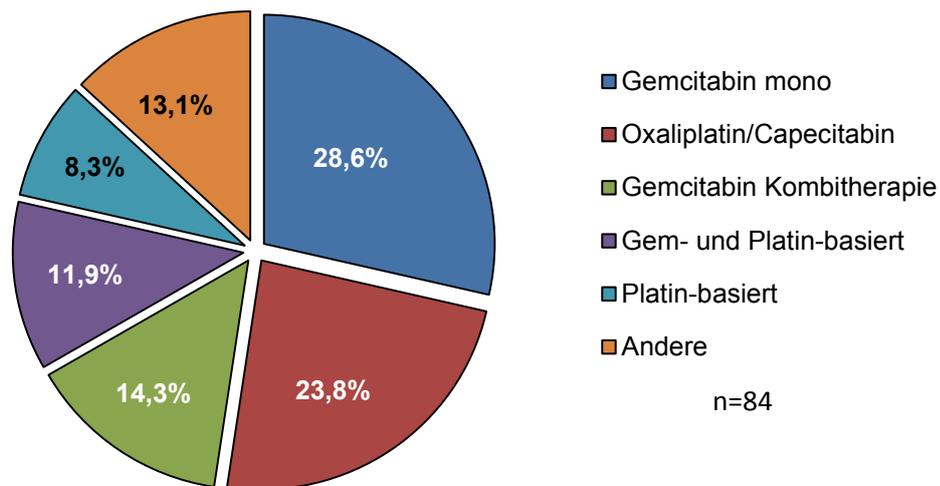


Abbildung 23. Erstlinientherapieregimen der 2LINE-Patienten

Gem Mono (n=24) vs. Gem Kombi (n=22)

Für Ü1 und Ü2 ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen ($p=0,661$ und $p=0,726$).

Gem Mono (n=24) vs. platinbasierte Kombitherapie (inkl. Gem/Platin) (n=37)

Die Patienten, die eine Gemcitabin Monotherapie erhielten, lebten kürzer ab FL (Ü1) - 10,88 Monate versus 14,69 Monate für die Patienten, die eine platinbasierte Kombinationstherapie (inklusive Gemcitabin/Platin-Kombinationen) erhielten. Allerdings war dieser Unterschied nicht statistisch signifikant ($p=0,157$).

Einen signifikanten Unterschied zeigte sich für Ü2 – Die Überlebenszeit für Gemcitabin Monotherapie betrug 4,99 Monate (KI: 3,73 - 6,26) und für platinbasierte Kombinationstherapie (inklusive Oxa/Capecitabin, Platin/5-FU, Gem/Platin) - 8,18 Monate (KI: 3,83 - 12,53). Der Log-rank-Test ermittelte hier eine Signifikanz von $p=0,026$, die HR betrug 0,58 (KI: 0,34 – 0,985), $p=0,044$, (CoxR). Abbildung 25 zeigt die Überlebenskurven für die beiden Gruppen.

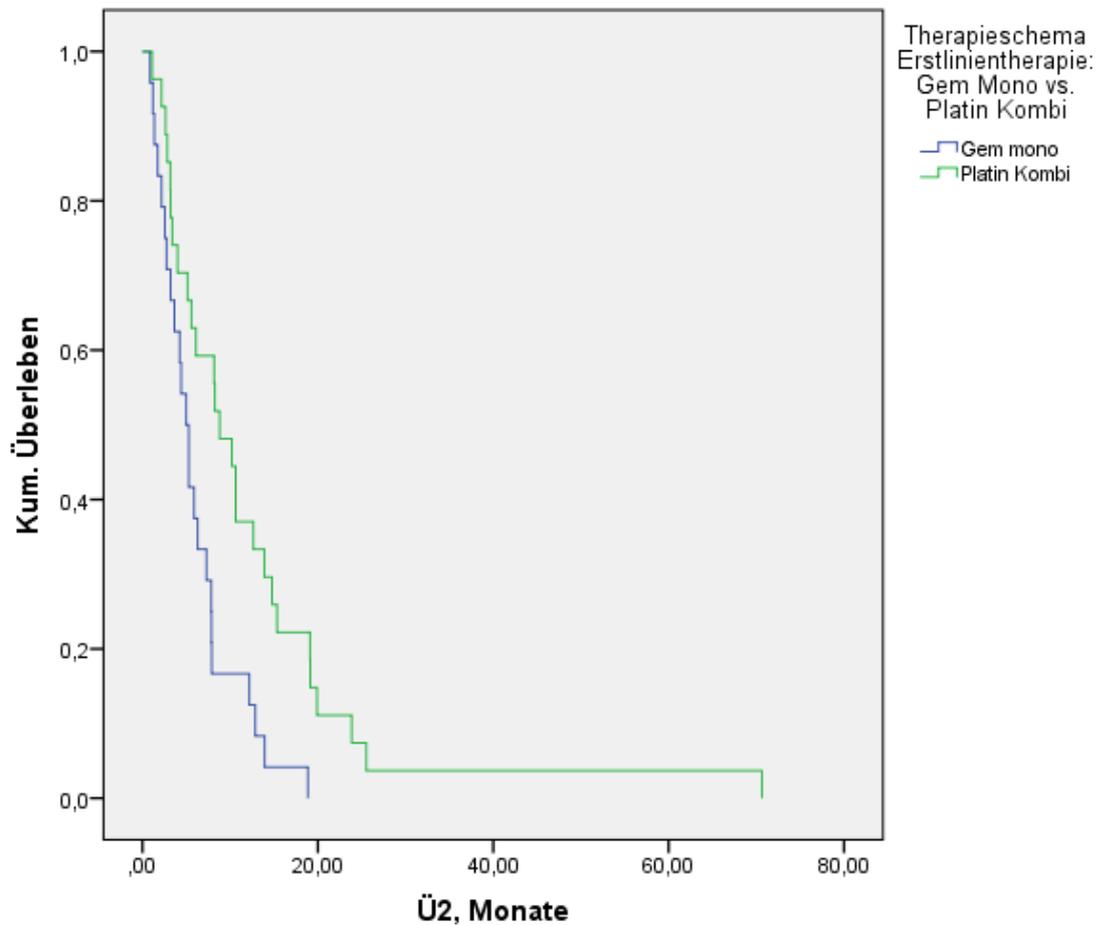


Abbildung 24. Ü2: Gemcitabin Mono- vs. platinbasierte Kombitherapie in der SL

Therapieregime in der SL

Die verschiedenen in der Zweitlinientherapie verwendeten Regime sind im Kapitel 4.2.6.2. bereits beschrieben.

Gem Mono (n=24) vs. platinbasierte Kombi (n=39)

Beim Ü2 ergab sich ein Vorteil für die Gemcitabin Monotherapie - medianes Überleben 7,95 (KI: 2,43 - 13,47) Monate gegenüber der platinbasierten Kombitherapie - 4,40 Monate (KI: 2,75 - 6,05), $p=0,007$. Die HR betrug 2,05 (KI: 1,2 – 3,53), $p=0,009$ (CoxR). Abbildung 26 zeigt die entsprechenden Überlebenskurven für die beiden Gruppen.

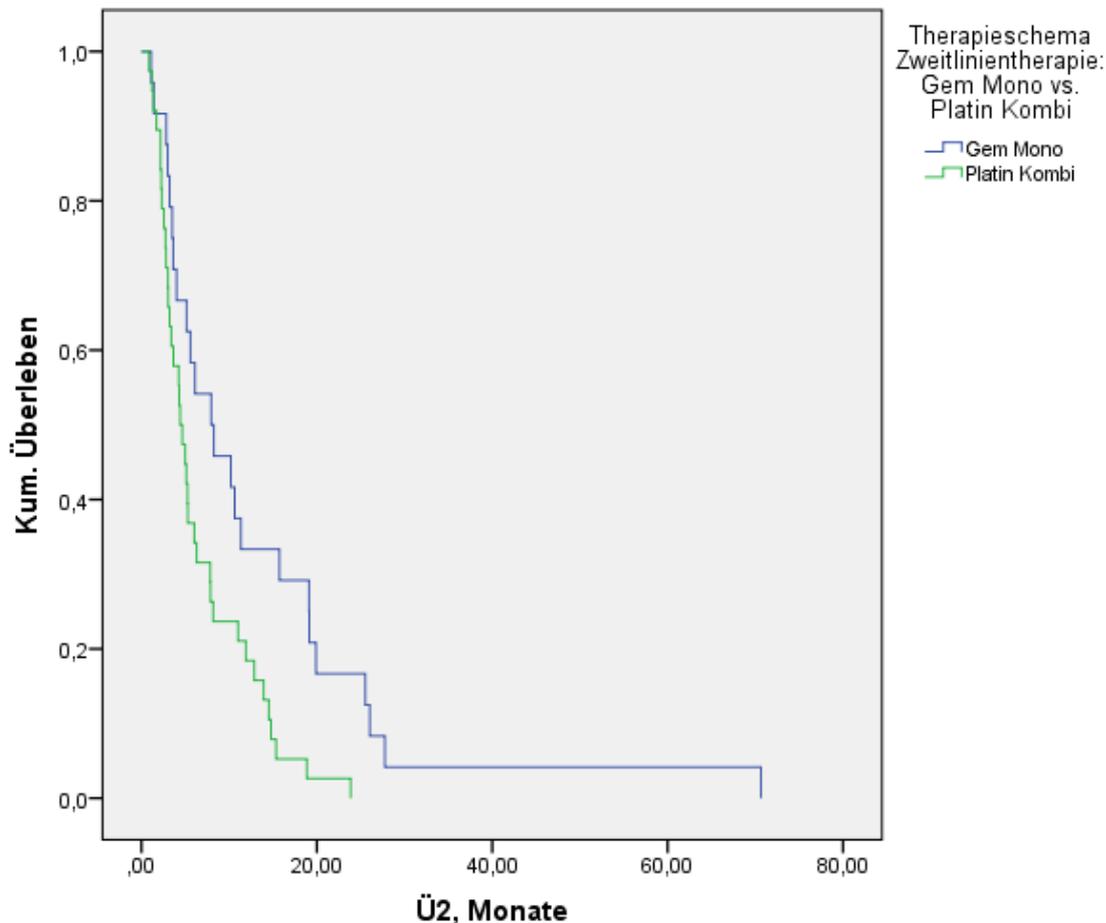


Abbildung 25. Ü2: Gemcitabin Monotherapie vs. platinbasierte Kombitherapie

KPS Anfang SL: Gem Mono vs. Platin Kombi (Kreuztabellen)

Für die beiden Therapiegruppen (Gem versus Platin-Kombi) wurde ein potentieller Einfluss des KPS auf das Ü2 mittels Chi-Quadrat-Tests bzw. des exakten Tests nach Fisher analysiert.

Bei dem Vergleich von KPS 90-100 vs. $KPS \leq 80$ wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen gefunden ($p=0,347$), wie auch bei dem Vergleich $KPS \geq 70$ vs. ≤ 60 ($p=0,687$) nicht. Außerdem wurde die Verteilung weiterer Merkmale in den beiden Gruppen verglichen: Alter, KPS und CA 19-9 am Anfang der SL, maximale Therapielinie, Dauer der FL, Regimen in der FL. Hierbei zeigte sich ein signifikanter Unterschied allein für die in der FL verwendeten Therapieregime. 100% der Patienten, die Gemcitabin Monotherapie in der SL bekommen haben, erhielten eine platinbasierte FL, hingegen nur 34,6% (9/27) der Patienten der Platin-Kombi-SL-Gruppe erhielten auch ein platinbasiertes Chemotherapeutikum in der FL ($p<0,001$).

Oxaliplatin/Capecitabin (n=20) vs. OFF oder Cis-FF (n=12)

Die Analyse für Ü2 ergab keine signifikanten Unterschiede zwischen dem Oxaliplatin/Capecitabin-Therapieschema und dem Oxaliplatin/5-FU/Folinsäure- oder Cisplatin/5-FU/Folinsäure-Therapieschema. Die Werte sind in Tabelle 30 aufgeführt.

Gem Mono (n=24) vs. Oxa/Xeloda (n=20)

Gemcitabin als Monotherapie war der Oxaliplatin/Capecitabin-Kombitherapie hinsichtlich des Ü2 überlegen. Die mediane Überlebenszeit betrug für Gemcitabin 7,95 Monate (KI: 2,43 - 13,47) und für Oxaliplatin/Capecitabin 3,42 Monate (KI: 2,48 - 4,35). Dieser Unterschied war signifikant ($p=0,002$). Die Cox-Regression zeigte eine HR von 2,83 (KI: 1,42 – 5,59) und $p=0,003$. Die Abbildung 27 zeigt die entsprechenden KM-Kurven.

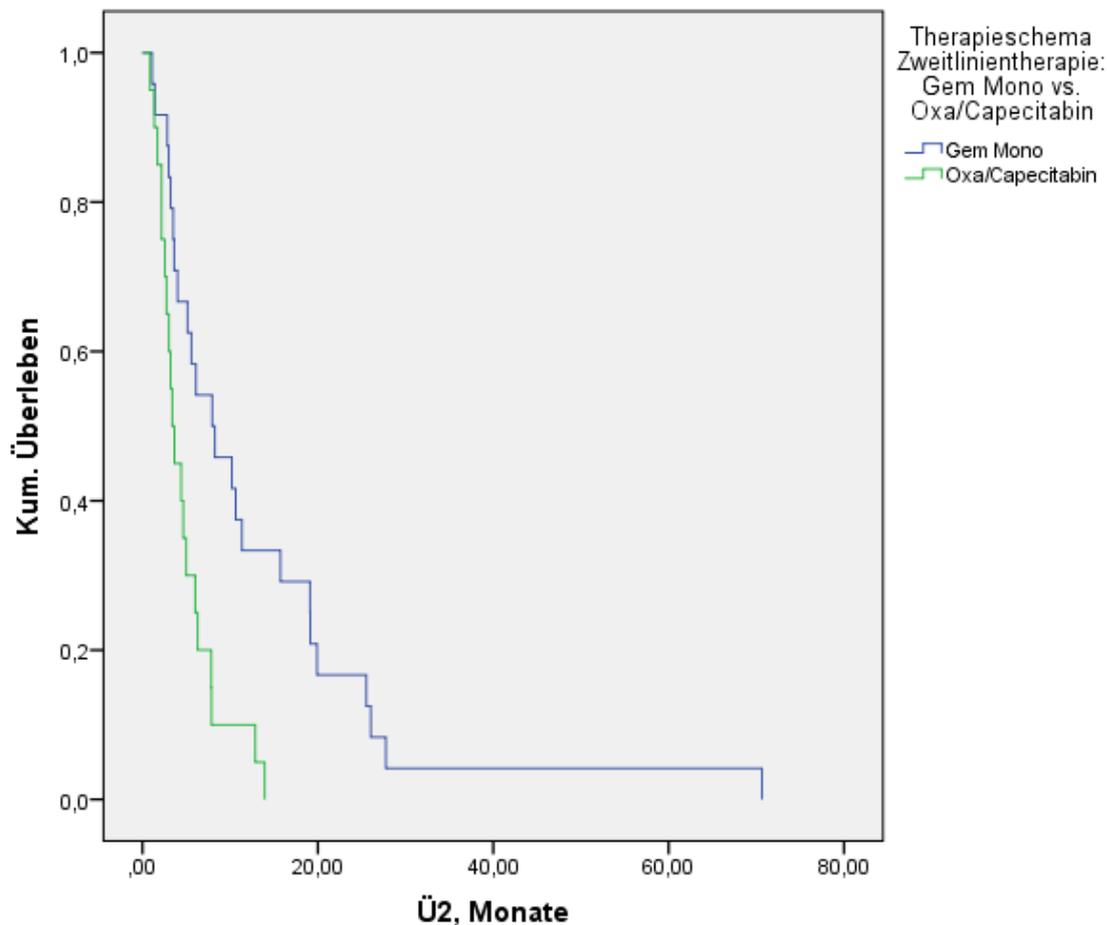


Abbildung 26. Ü2: Gemcitabin Monotherapie vs. Oxaliplatin/Capecitabin

Aufgrund unzureichender Stichprobengröße konnten andere Kombinationen von Therapieregimen nicht miteinander verglichen werden.

Monotherapie (n=30) vs. Kombitherapie (n=46)

Bei einem Vergleich zwischen Mono- und Kombitherapien für Ü2 lag das Ergebnis an der Grenze der Signifikanz ($p=0,053$ Log-rank-Test). Das Ü2 für die Monotherapie lag bei 5,88 Monaten (KI: 2,4 - 9,36) und für die Kombitherapiegruppe bei 4,99 Monaten (KI: 4,01 - 5,98). Die entsprechenden KM-Überlebenskurven sind in Abbildung 28 dargestellt.

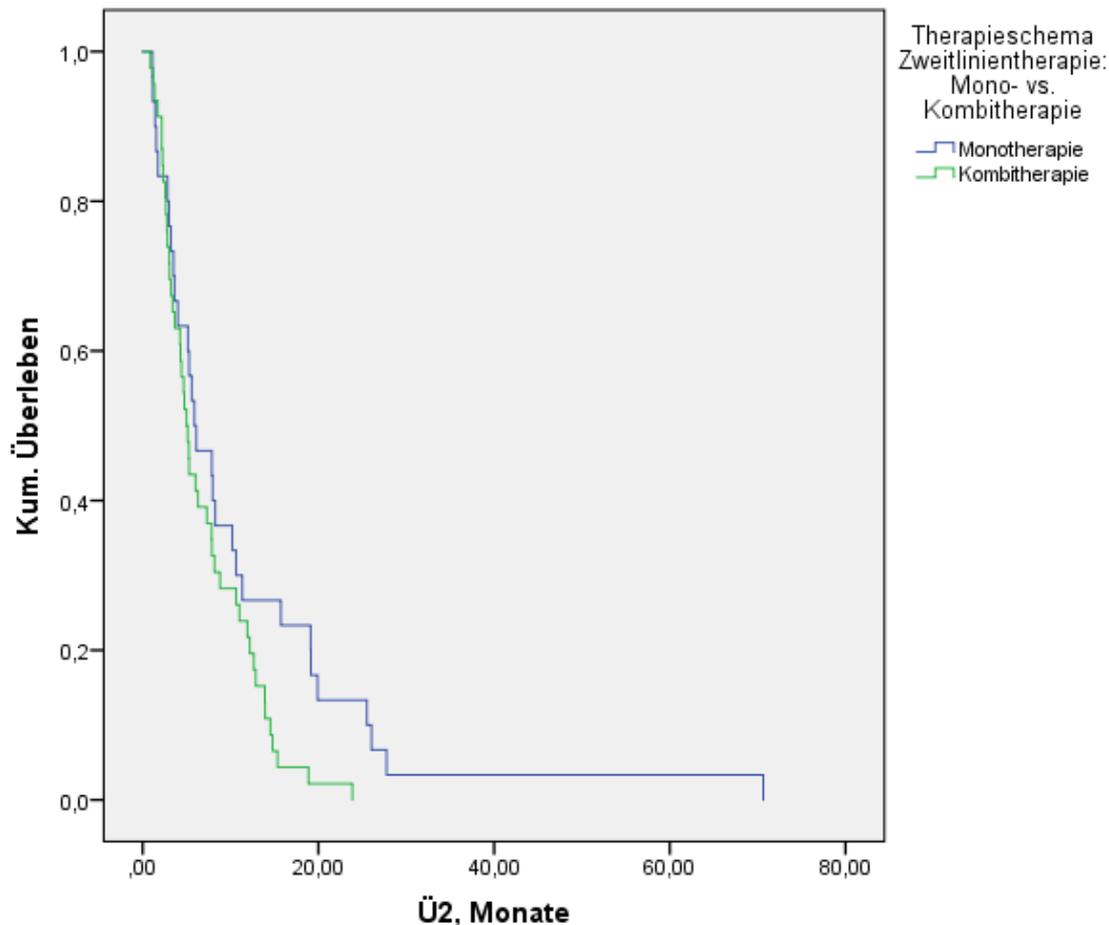


Abbildung 27. Ü2: Monotherapie vs. Kombitherapie

Die Verteilung der folgenden Merkmale in den beiden Gruppen (Mono- vs. Kombitherapie) wurde mittels Chi-Quadrat-Tests bzw. des exakten Tests nach Fisher analysiert: Alter, KPS und CA 19-9 am Anfang der SL, maximale Therapielinie, Dauer der FL, Regimen in der FL. Hier zeigte sich ein signifikanter Unterschied ($p=0,002$, Exakter Test nach Fisher) für die Therapieregime der FL. 14,3 % ($n=3$) der Patienten, die eine Monotherapie als zweite Linie erhalten haben, bekamen in der ersten Linie Gemcitabin Monotherapie, dagegen erhielten die restlichen 85,7% ($n=18$) eine platinhaltige Kombitherapie.

Gem Mono (n=24) vs. alle Kombinationstherapien (n=46)

Ein signifikanter ($p=0,011$, Log-rank-Test) Überlebensvorteil zeigte sich bezüglich Ü2 für die Gemcitabin Monotherapie: Ü2 7,95 Monaten (KI: 2,43 - 13,47) versus Kombinationstherapien - 4,99 Monate (KI: 4,01 - 5,98). Die HR betrug 2,03 (KI: 1,17 - 3,52), $p=0,012$ (CoxR).

Abbildung 29 stellt die Kaplan-Meier-Kurve für Ü2 dar - berechnet für Gemcitabin versus alle Kombinationstherapien dar.

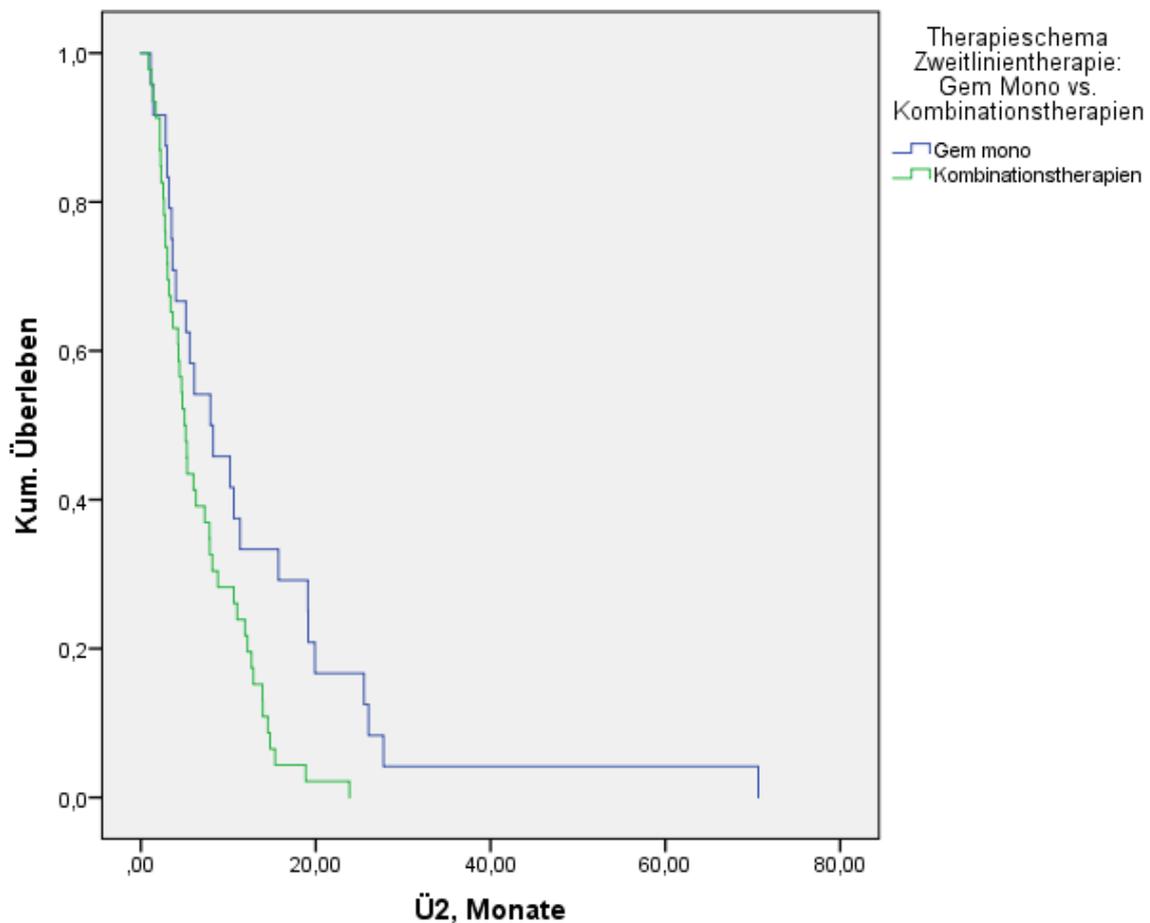


Abbildung 28. Ü2: Gem Mono vs. alle Kombinationstherapien

Tabellen 29 und 30 fassen die Ergebnisse der Überlebensanalyse nach Therapiecharakteristika für Ü1 und Ü2 zusammen.

Tabelle 29. Ü1 nach Therapiecharakteristika für 2LINE-Patienten

Therapiecharakteristika	n	Ü1, in Monaten, median	95% KI	p, Log-rank
Regimen der Erstlinientherapie				
Gem Mono (n=24) vs. Gem Kombi (n=22)	46	10,88 / 10,61	[8,08 - 13,68] / [5,86 - 15,37]	0,661
Gem Mono (n=24) vs. Platin Kombi (n=37)	61	10,88 / 14,69	[8,08 - 13,68] / [10,58 - 18,8]	0,157

Tabelle 30. Ü2 nach Therapiecharakteristika für 2LINE-Patienten

Therapiecharakteristika	n	Ü2, in Monaten, median	95% KI	p, Log-rank
Therapiedauer FL <3 Monate vs. >3 Monate	84	3,61 / 7,85	[2,08 - 5,14] / [5,35 - 10,36]	0,071
Regime der Erstlinientherapie				
Gem Mono (n=24) vs. Gem Kombi (n=22)	46	4,99 / 3,06	[3,73 - 6,26] / [0,98 - 5,13]	0,726
Gem Mono (n=24) vs. Platin Kombi (n=37)	61	4,99 / 8,81	[3,73 - 6,26] / [3,83 - 12,53]	0,026
Regimen der Zweitlinientherapie				
Gem Mono (n=24) vs. Platin Kombi (n=39)	63	7,95 / 4,40	[2,43 - 13,47] / [2,75 - 6,05]	0,007
Oxa+Capecitabin vs. OFF/Cis-FF	32	3,42 / 4,24	[2,48 - 4,35] / [0,73 - 7,75]	0,222
Gem Mono vs. Oxa+Capecitabin	44	7,95 / 3,42	[2,43 - 13,47] / [2,48 - 4,35]	0,002
Monotherapie vs. Kombitherapie	76	5,88 / 4,99	[2,4 - 9,36] / [4,01 - 5,98]	0,053
Gem Mono (n=24) vs. Alle Kombi (n=46)	70	7,95 / 4,99	[2,43 - 13,47] / [4,01 - 5,98]	0,011

4.4. Multivariate Analyse

Alle Variablen, die hinsichtlich Ü1 und Ü2 bei der univariaten Analyse signifikant waren, wurden mittels multivariater Analyse verglichen, um einen eventuellen Einfluss mancher Variablen auf andere auszuschließen. In dieser Analyse wurden alle Werte mit einem Signifikanzniveau $p < 0,1$ eingeschlossen. Daten bezüglich Faktoren, die sich erst im

Krankheitsverlauf nach dem Anfang der Erst- bzw. der Zweitlinientherapie entwickelt haben, wurden in die Analyse nicht eingeschlossen. Variablen mit einer geringeren Fallanzahl (n<40) wurden ebenfalls ausgeschlossen.

Tabelle 31 stellt eine Zusammenfassung aller Charakteristika der 2LINE-Patienten, die für die multivariate Analyse geeignet waren und eingeschlossen wurden.

Tabelle 31. Werte der univariaten Analyse, die für die multivariate Analyse verwendet wurden

Charakteristika	n	Ü1, in Monaten, median	p, Log-rank- Test	HR, CoxR	HR, 95%KI	p, CoxR
Gallensteine Nein /ja	65	13,08 / 10,61	0,066	1,65	0,96 – 2,83	0,069
Grading G2 vs. G3	67	16,2 / 9,76	0,016	1,85	1,11 3,07	0,018
		Ü2, in Monaten, median				
Gallensteine Nein /ja	65	6,01 / 2,99	0,047	1,71	1,00 - 2,92	0,050
Grading G2 vs. G3	67	6,31 / 3,61	0,043	1,67	1,01 – 2,77	0,045
KPS Ende FL KPS ≤ 80 vs. KPS 90-100	68	3,22 / 7,92	0,019	0,55	0,33 – 0,91	0,021
KPS Anfang SL KPS 90-100 vs. KPS ≤ 80	71	7,89/ 4,01	0,003	2,17	1,28 – 3,69	0,004
Therapiedauer FL < 3 vs. ≥ 3 Monate	84	3,61 / 7,85	0,071	0,67	0,43 – 1,04	0,73
FL-Regime Gem Mono vs. Platin Kombi	61	4,99 / 8,18	0,026	0,58	0,34 – 0,985	0,044
SL-Regime Gem Mono vs. Platin Kombi	63	7,95 / 4,40	0,007	2,05	1,2 – 3,53	0,009

Bei der multivariaten Analyse für Ü1 zeigte sich keiner der Parameter als eindeutiger unabhängiger Faktor.

Die multivariate Analyse für Ü2 zeigte die folgenden signifikanten Ergebnisse, infolgedessen die folgenden Variablen als unabhängige prädiktive Faktoren identifiziert

wurden: Gallensteine in der Vorgeschichte: nein vs. ja (HR=0,209, p=0,001) und KPS am Anfang der Zweitlinientherapie: 90/100 gegenüber ≤ 80 (HR=0,263, p=0,030), sowie die Platin-Kombinationstherapie gegenüber der Gemcitabin Monotherapie als Regime in der Zweitlinientherapie (HR=4,412, p=0,010). Ein Ergebnis knapp oberhalb der Signifikanzgrenze zeigte die Analyse für Grading - G2 vs. G3 (HR=0,425, p=0,053) und Therapieregime Platin-Kombitherapie vs. Gemcitabin alleine während der ersten palliativen Therapie (HR=0,405, p=0,086). KPS am Ende der Erstlinientherapie (p=0,716) und Therapiedauer der Erstlinientherapie (p=0,682) erwiesen sich als keine unabhängigen Faktoren. Tabelle 32 stellt eine Zusammenfassung der Ergebnisse der multivariaten Analyse dar.

Tabelle 32. Multivariate Analyse für Ü1 und Ü2

Charakteristika (n=)	n	Ü1, p (CoxR)	HR / 95% KI	Ü2, p (CoxR)	Ü2 - HR, 95%KI
Gallensteine Nein (36) vs. Ja (17)	53	0,243	0,639 / 0,37 – 1,28	-	-
Grading G2 (34) vs. G3 (19)		0,072	0,570 / 0,31 – 1,05	-	-
Gallensteine Nein (25) vs. Ja (15)	40	-	-	0,001	0,209 / 0,09 – 0,51
Grading G2 (27) vs. G3 (13)		-	-	0,053	0,425 / 0,18 – 1,01
KPS Ende FL KPS ≤ 80 (19) vs. KPS 90-100 (21)		-	-	0,716	1,209 / 0,44 – 3,36
KPS Anfang SL KPS 90-100 (15) vs. KPS ≤ 80 (25)		-	-	0,030	0,263 / 0,08 – 0,88
Therapiedauer FL < 3 Monate (15) vs. > 3 Mo. (25)		-	-	0,682	0,848 / 0,39 – 1,87
Regime FL Platin-Kombi (20) vs. Gem Mono (13) /andere (7)/		-	-	0,086	0,405 / 0,14 – 1,14
Regime SL Platin-Kombi (20) vs. Gem Mono (10) /andere (10)/		-	-	0,010	4,412 / 1,42 – 13,7

5. Diskussion

Die Tumoren des Gallensystems sind eine heterogene Gruppe von Erkrankungen. In der vorliegenden Arbeit wurden die intra- und die extrahepatischen CCC, die Klatskin-Tumoren, die Papillenkarzinome, sowie die Gallenblasenkarzinome unter dem Begriff maligne biliäre Tumoren (mBT) zusammengefasst. Die Unterschiede in der Nomenklatur und Klassifikation erschweren teilweise die Vergleichbarkeit der Ergebnisse, da manche Autoren die mBT in verschiedenen Kategorien aufteilen (intra-, extrahepatische CCC und Gallenblasentumoren und bzw. auch Klatskin-Tumoren) [18,98] und eine große Zahl von Untersuchungen nur das CCC oder nur das Gallenblasenkarzinom behandelt [99–102]. Dennoch erscheint es aufgrund des seltenen Vorkommens dieser Erkrankungen sinnvoll diese Subtypen gemeinsam zu erforschen, da auf dieser Art und Weise die Größe des Patientenkollektivs und die Aussagekraft der Analysen steigt. Auch der gemeinsame Ursprung der Tumoren aus den Epithelzellen der Gallenblase oder der Gallengänge und/oder der Hepatozyten [51,55,102] ist ein wichtiges Argument für eine gemeinsame Betrachtung, die zusammenfassend keine untypische Vorgehensweise in der Forschung auf diesem Gebiet darstellt [6,10,16,103] .

Die primäre Resektion ist die einzige kurative Behandlungsmethode für maligne biliäre Tumoren. Allerdings ist bei nur ca. 10-25% der Erkrankten eine kurative Operation möglich [19,98]. In diesen Fällen beträgt die 5-Jahre-Überlebensrate nach einer potentiell kurativen Resektionen nur 8% - 44% [12,70]. Die Mehrheit der Patienten mit mBT präsentiert sich mit Tumoren in einem fortgeschrittenen Stadium und hat ohne Therapie eine Lebenserwartung von 6-8 Monaten [6]. Aus diesem Grund ist die palliative Chemotherapie eine wichtige Komponente in der Behandlung, um Überleben und Lebensqualität positiv zu beeinflussen [6,9,19].

Die ABC-02 Studie konnte als erste randomisierte Phase III Studie mit 410 eingeschlossenen Patienten eine Steigerung des Gesamtüberlebens und des progressionsfreien Überlebens für die Kombination aus Gemcitabin und Cisplatin gegenüber einer Gemcitabin-Monotherapie zeigen, sodass diese Kombinationstherapie seit der Publikation der Daten ab 2010 als Standard für die Erstlinientherapie etabliert wurde [9,23,104–106]. Die Empfehlung wurde auch in der aktuellen Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Medizinische Onkologie (ESMO) aufgenommen [3]. Für

Deutschland sind aktuell keine spezifischen Leitlinien für Behandlung der malignen biliären Tumoren vorhanden [21,107]. Studiendaten zeigten, dass die Standards der ESMO im Jahr 2011 in Deutschland von nur knapp über die Hälfte (52,5%) der behandelnden Onkologen implementiert wurden [21].

Bei Progress unter Erstlinientherapie oder Unverträglichkeit und gutem Allgemeinzustand sind ca. 25-50% der Patienten Kandidaten für eine zweite Therapielinie [18]. Allerdings existieren aktuell keine eindeutigen Richtlinien oder Empfehlungen für den Einsatz der Zweitlinientherapie [3,18]. Prospektive Studien, die einen eindeutigen Vorteil für ein spezifisches Regime in der Zweitlinientherapie gegenüber einer reinen supportiven Therapie zeigen konnten, existieren bisher nicht. Außerdem mangelt es an Selektionskriterien, um Patienten zu identifizieren, die von einer Zweitlinientherapie besonders profitieren würden [18–20].

Das Ziel dieser Arbeit war es, Patienten, die eine Zweitlinientherapie erhalten haben zu analysieren, Unterschiede zu Patienten, die lediglich nur eine Erstlinientherapie erhalten haben, zu erkennen und Einflussfaktoren auf das Überleben dieser Patientengruppe zu ermitteln. Es wurden retrospektiv Informationen über die Patienten-, Tumor-, Labor- und Therapiecharakteristika und über das jeweilige klinische Vorgehen gewonnen. Potentielle Einflussfaktoren auf das Überleben der 2LINE-Patienten sollen als Hilfestellung für zukünftige Entscheidungsfindungen hinsichtlich der Durchführung einer Zweitlinientherapie dienen.

Hierzu wurden Daten aus einer retrospektiven Analyse von 191 Patienten mit malignen biliären Tumoren verwendet, die zwischen 1991 und 2012 an der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und Tumormimmunologie, Charité - Universitätsmedizin Berlin behandelt wurden.

5.1. Diskussion der Ergebnisse

Charakteristika aller Patienten

Das mediane Erkrankungsalter lag bei 62 Jahren, welches deutlich unter dem vom RKI für das Jahr 2012 angegebenen Alter – mit 76 Jahren für Frauen und 72 Jahren für Männer - liegt [33]. Allerdings unterscheidet sich das Ergebnis nicht oder nur geringfügig von dem aus anderen vergleichbaren spezialisierten Zentren stammenden

Patientenkollektiven [6,13]. Diese Tatsache unterstützt die Vermutung, dass das niedrigere Erkrankungsalter des vorliegenden Kollektivs in Verbindung mit der Behandlungseinrichtung stehen könnte. Die für das Krankheitsbild besonders jungen Patienten wurden möglicherweise häufiger an spezialisierte (Universitäts-)Kliniken überwiesen oder stellten sich selbständig dort vor. Die Geschlechtsverteilung mit 55,0% Frauen unterschied sich nicht wesentlich von den von RKI angegebenen Daten - 56,2% und den anderer Autoren [9,33]. Die Daten bezüglich Tumorlokalisation wiesen keine Auffälligkeiten auf und waren ähnlich wie bei anderen Autoren [15].

Vergleich 1LINE- vs. 2LINE-Patienten

Betrachtet man das mediane Überleben ab ED berechnet für die **maximale Therapielinie** ergibt sich klarer Vorteil für die 2LINE-Gruppe mit 17,51 Monaten gegenüber der 1LINE-Gruppe mit 7,16 Monaten ($p > 0,001$). Bei einer 1/2/3LINE-Aufteilung zeigten sich auch signifikante Unterschiede: die 3LINE-Gruppe lebte noch länger als die 2LINE-Gruppe: 13,27 vs. 22,7 Monate.

Signifikant mehr 2LINE-Patienten erhielten nach Diagnosestellung eine **Resektion** mit **kurativer** Intention 60,7% versus 1LINE-Patienten 34,2% ($p < 0,002$). Eine primäre Inoperabilität ist mit einem fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung bei ED oder mit einem schlechteren Allgemeinzustand assoziiert. Dies könnte erklären, warum solche Patienten weniger Therapielinien bekommen. Außerdem könnte man vermuten, dass bei den Patienten mit Zustand nach einer „kurativen Operation“ eine besonders intensive weitere Behandlung angestrebt wird. Gleiches gilt für die Tatsache, dass sich prozentuell mehr Patienten mit einem **R0-Status** in der 2LINE-Gruppe fanden (62,5% versus 36,4% in der 1LINE-Gruppe, $p = 0,078$).

Der Allgemeinzustand eines Patienten gilt als ein wichtiger Faktor dafür, ob eine palliative Systemtherapie durchgeführt oder fortgeführt wird. Bei Tumorpatienten, die eine systemische Therapie erhalten, wird der Allgemeinzustand deswegen regelhaft mit einem standardisierten Verfahren z.B. dem sogenannten KPS quantifiziert. Die 2LINE-Patienten wiesen einen deutlich besseren **KPS am Ende der Erstlinientherapie** als die 1LINE-Patientengruppe. Ein KPS **von 90/100** fand sich bei fast viermal so vielen Patienten der 2LINE-Gruppe im Vergleich zu der 1LINE-Gruppe (38,2% vs. 9,7%, $p < 0,001$).

Pathologische Laborwerte können indirekte Hinweise auf einen schlechten Allgemeinzustand, fortgeschrittenere oder aggressivere Tumorerkrankung sein. Als

relevant zeigten sich am Anfang der FL-Therapie: eine **Anämie** mit Hb < 10 g/dL (20,0% vs. 7,1%, p=0,041), eine **Neutrophilie** mit neutrophilen Granulozyten > 7,7/nL (33,3% vs. 14,3%, p=0,019) und eine **Hypalbuminämie** mit Albuminwerten < 3,6 g/dL (54,5% vs. 15%, p=0,011), die signifikant häufiger in der 1LINE-Population im Vergleich zu den 2LINE-Patienten vorliegen. Die Schlussfolgerung liegt nahe, dass Patienten, bei denen gehäuft eine Anämie, Neutrophilie oder Hypalbuminämie vorhanden ist, sich in fortgeschritteneren Stadien der Erkrankung befinden. Damit sind die Therapieoptionen bei diesem Patientenkollektiv beschränkt.

Die Durchführung einer **Platin-Kombitherapie** in der FL erbrachte einen deutlichen Überlebensvorteil bezüglich Ü1 für die 2LINE+1LINE-Patientengruppe gegenüber der Gemcitabin-Monotherapie (12,35 Monate vs. 6,97 Monate, p<0,001). Dieser Vorteil zeigte sich ebenfalls für das Ü2 (8,81 vs. 4,99 Monate, p=0,005). Dieses Ergebnis ist konsistent mit der ABC II Studie [105] und denen weiterer retrospektiver Analysen [9,22] und bestätigt den Nutzen einer Kombinationstherapie in der FL-Behandlung.

Merkmale der 2LINE-Patienten und deren Einfluss auf das Überleben

In einem weiteren Schritt wurden die Merkmale der 2LINE-Gruppe und deren Einfluss auf das Überleben untersucht. Hierbei zeigte sich eine typische Verteilung der **Tumorlokalisation** innerhalb des 2LINE-Kollektivs mit iCCC- 34,5%, GB - 22,6%, Klatskin - 19%, ECCC - 16,7%, Papillenkarcinom 7,1% [6,13]. Nach Analyse mit Gruppenbildung (Gallenblasenkarcinom vs. sonstige Lokalisationen und iCCC vs. sonstige Lokalisationen) waren **Gallenblasenkarcinome** mit einem schlechteren medianen Überleben ab Erstdiagnose (11,3 vs. 20,04 Monate, p=0,040) assoziiert. Aufgrund des klinischen Verlaufs der Erkrankung erfolgt eine Diagnosestellung meist in späteren Stadien, was von der prozentuellen Verteilung der **Stadien** bei Erstdiagnose abzulesen ist: Die Mehrheit der 2LINE-Patienten wiesen ein fortgeschritteneres Stadium auf (I - 3,7%, II 26,8%, III - 18,3%, IV 51,2%).

Weibliches **Geschlecht** und jüngeres **Alter** gelten als günstige prognostische Faktoren in Bezug auf den Nutzen von einer SL-Therapie [8,10,17,108]. In der vorliegenden Arbeit konnten diese jedoch nicht als prognostische oder prädiktive Faktoren bestätigt werden, ebenso wenig der **BMI**.

Interessanterweise zeigte sich eine **Cholezystolithiasis** in der Vorgeschichte als negativer prognostischer Faktor in Bezug auf das Ü2 (2,99 vs. 6,01 Monate, p=0,047).

Dieses Ergebnis bestätigte sich auch bei der multivariaten Analyse als unabhängiger Einflussfaktor ($p=0,001$, HR 0,209). Eine mögliche Erklärung für dieses Ergebnis könnte die mit der Cholezystolithiasis assoziierte chronische Entzündung oder deren invasive Behandlung sein.

Die Durchführung **endoskopischer Verfahren** war ebenfalls mit einer kürzeren Überlebenszeit ab Anfang der Zweitlinientherapie assoziiert (5,13 vs. 7,89, $p=0,028$). Dies könnte einerseits durch die damit verbundenen Komplikationen erklärt werden. Zusätzlich kann der Einsatz dieser Verfahren, z.B. ein Stentwechsel in Folge einer Cholestase, in einer palliativen Situation aufgrund eines Tumorprogress erforderlich sein und damit ein Hinweis auf das Vorliegen fortgeschrittenerer oder aggressiverer Tumoren.

Als eindeutiger prognostischer Faktor bestätigte sich ein günstiger **KPS**, was übereinstimmend mit den Ergebnissen mehrerer Arbeiten ist [6–8,10,13,16,18,19,108,109]. Ein KPS von 90-100 entsprechend ECOG 0-1 sowohl am Ende der FL-Therapie (7,92 vs. 3,22 Monate, $p=0,019$) als auch am Anfang der SL-Therapie (7,89 vs. 4,01 Monate, $p=0,003$) war mit signifikant längeren Ü2-Überlebenszeiten assoziiert. Die multivariate Analyse bestätigte den günstigen KPS-Wert am Anfang der SL als unabhängiger prognostischer Parameter (HR: 0,263, $p=0,030$).

Patienten mit einem Tumor mit besserem **Differenzierungsgrad** hatten eine signifikant längere Überlebenszeit. Dieser Effekt zeigte sich ab ED blieb aber auch unter FL- und SL-Therapie bestehen ($p=0,004$, $p=0,016$, $p=0,045$). Ein schlechterer Differenzierungsgrad bedingt ein schlechteres Ansprechen auf systemische Chemotherapie und dadurch eine schlechtere Prognose. Allerdings wurde das Grading nicht als unabhängiger Faktor in der multivariaten Analyse bestätigt.

Patienten nach **R0-Resektion** wiesen eine längere Überlebenszeit ab Erstdiagnose 23,52 Monate gegenüber **R1/R2**-Patienten mit nur 16,66 Monaten ($p=0,028$) auf, allerdings ist dieser Unterschied in der palliativen Situation (Ü1, Ü2) nicht mehr signifikant.

Laborcharakteristika am Anfang der SL und deren Einfluss auf das Überleben

Vorstudien mit Zweitlinientherapiepatienten mit mBT zeigten, dass ein normwertiger **Albuminwert** ein positiver prognostischer Faktor sein kann [8,109–111]. Dies konnte in der vorliegenden Arbeit nicht bestätigt werden. Die statistische Analyse ergab keinen

signifikanten Unterschied für das Ü2 bei der 2LINE-Patienten in Abhängigkeit vom Albuminwert.

Die Überlebensanalyse für den Tumormarker **CA 19-9- Wert**, gemessen am Ende der FL- sowie am Anfang der SL-Therapie, ergab keine signifikanten Unterschiede. Dieses Ergebnis unterscheidet sich von dem anderer Studien, wo sich ein niedriger Wert als positiver prognostischer Faktor erwies [6,16,18,108,109,111].

Andere Laborparameter wie zum Beispiel: CRP, INR [17], Bilirubin [10,17,18,111], Leukozyten [10,17], neutrophilen Granulozyten [10], Hämoglobin [10] haben sich ebenfalls als Faktoren erwiesen, die das Überleben von Patienten mit fortgeschrittenen mBT positiv beeinflussen. Dieser Effekt konnte in der vorliegenden Arbeit nicht bestätigt werden. Dabei zu beachten ist, dass in der vorliegenden Arbeit aufgrund Datenknappheit keine Auswertung für CRP und INR durchgeführt wurde.

Therapiecharakteristika der 2LINE-Patienten und deren Einfluss auf das Überleben

Die mediane **Therapiedauer der Erstlinientherapie** der 2LINE-Patienten betrug 3 Monate und die durchschnittliche 5,7 Monate. Eine längere Therapiedauer in der FL ist mit einem längeren Ü2 bei den 2LINE-Patienten assoziiert (7,85 vs. 3,61 Monate), jedoch überschreitet der Wert leicht das Signifikanzniveau ($p=0,071$).

Die verwendeten **Therapieregime in der Erstlinientherapie** waren sehr heterogen. Die unterschiedlichen Kombinationstherapien mit teilweise mehrfachen Überschneidungen innerhalb der Gruppen erschwerten die Bildung homogener Gruppen. Zudem ergab sich bei manchen Regimen nur eine geringe Fallzahl. Beide Erscheinungen sind typisch für den retrospektiven Charakter einer Studie. Für die Überlebenszeitanalysen wurden größeren Gruppen gebildet und entsprechende Berechnungen für die unterschiedlichen Gruppen durchgeführt.

Die Mehrheit der 2LINE-Patienten erhielt in der Erstlinientherapie Gemcitabin als Monotherapie - 28,6%, gefolgt Oxaliplatin/Capecitabin - 23,8%, Gemcitabin Kombitherapie 14,3%. Da die meisten Patienten unserer Kohorte noch vor der Etablierung von Gemcitabin/Cisplatin als Standard mit Erstlinientherapien behandelt wurden, haben nur 11,9% der 2LINE-Patienten eine Gemcitabin- und Platinbasierte Kombitherapie erhalten.

→ **FL, Gruppe: Kombi vs. Mono**

Hierbei hatte die Tatsache allein, ob ein Patient in der FL eine Mono- oder eine Kombitherapie erhalten habe, keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben (Ü1: $p=0,661$, Ü2: $p=0,726$).

→ **FL, Gruppe: Gemcitabin Mono vs. Platin-Kombi**

Bei Bildung spezifischerer Gruppen zeigte sich allerdings ein Überlebensvorteil bezüglich Ü2 für die 2LINE-Patienten, die in der FL mit einer platinbasierten Kombitherapie (inkl. Gem/Platin) behandelt wurden versus Gemcitabin Monotherapie (8,18 vs. 4,99 Monate, $p=0,028$). Dieses Ergebnis bestätigt den Nutzen einer Kombinationstherapie in der FL und damit indirekt den heutigen Standard Gemcitabin/Cisplatin als Therapie der Wahl in der FL-Therapie Therapie [3].

→ **SL, Gruppe: Gemcitabin Mono vs. Platin-Kombi**

Die 2LINE-Patienten, die eine Gemcitabin Monotherapie und diejenigen, die eine Platin-Kombi in der SL erhalten haben, wurden zusätzlich bezüglich Patientencharakteristika analysiert und miteinander verglichen. Es wurden keine signifikanten Unterschiede bezüglich Alter, KPS, CA 19-9, maximale Therapielinie und Dauer der ersten palliativen Therapie zwischen den beiden Gruppen (Gem Mono SL-Pat. vs. Platin-Kombi SL-Pat.) gefunden. Allein die Therapieregime in der SL unterschieden sich signifikant. Alle Patienten (100%), die mit Gemcitabin Monotherapie in der SL behandelt wurden, erhielten eine platinbasierte FL-Therapie. Dagegen erhielten nur 34,6% (9/27) der Patienten, die in der SL mit einer Platin-Kombi behandelt wurden, auch ein platinbasiertes Chemotherapeutikum in der FL ($p<0,001$).

Die Tatsache, dass Patienten, die in der FL-Therapie eine Platin-Kombi und in der SL-Therapie eine Gemcitabin Monotherapie erhalten haben, ein längeres Überleben aufweisen - 7,95 Monate versus platinbasierte Kombination 4,40 Monate ($p=0,007$), bestätigt den Nutzen einer intensiven Erstlinientherapie. Dies wurde auch in der multivariaten Analyse bestätigt ($p=0,010$).

→ **SL, Gruppe: Gem Mono vs. alle Kombi, Gem Mono vs. Oxa/Xeloda**

Gemcitabin Monotherapie in der SL-Therapie zeigte auch einen Überlebensvorteil (7,95 vs. 4,99 Monate, $p=0,011$) gegenüber **allen Kombitherapien**, sowie auch gegenüber der Kombinationstherapie aus **Oxaliplatin und Capecitabin** (7,95 vs. 3,42 Monate $p=0,003$).

→ SL, Gruppe: alle Mono vs. alle Kombi

Eine Tendenz zeigte sich bei dem Vergleich von **Monotherapien** gegenüber **Kombitherapien**. Die mediane Überlebenszeit der Monotherapiepatienten war geringfügig länger (5,88 Monate) als das Überleben der Kombitherapiegruppe (4,99 Monate), das Ergebnis liegt knapp oberhalb der Grenze der Signifikanz ($p=0,053$).

Die 2LINE-Patienten, die eine Monotherapien in der SL und diese, die Kombitherapien in der SL erhalten haben, wurden zusätzlich bezüglich Patientencharakteristika analysiert und miteinander verglichen. Bei der Analyse der Eigenschaftenverteilung innerhalb der beiden Gruppen zeigte sich für Alter, KPS und CA 19-9 am Anfang der SL, maximale Therapielinie, Dauer der FL-Therapie keine signifikanten Unterschiede. Lediglich bei den Regimen in der Erstlinientherapie zeigte sich ein signifikanter Unterschied ($p=0,002$). Nur 14,3 % ($n=3$) der Patienten, die eine Monotherapie als SL erhalten haben, bekamen in der FL Gemcitabin Monotherapie, dagegen erhielten die restlichen 85,7% ($n=18$) der SL-Monotherapiegruppe eine platinhaltige Kombitherapie in der FL.

5.2. Limitationen

Dieser Arbeit stellt eine retrospektive Analyse von Patientendaten mit malignen biliären Tumoren dar, die zwischen 1991 und 2012 an der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und Tumorimmunologie, Charité - Universitätsmedizin Berlin behandelt wurden. Einige Limitationen ergeben sich aus dem retrospektiven Design dieser Arbeit. Hierbei zeigten sich teilweise unvollständige Daten, da nicht alle in der Datenbank festgelegten Parameter bei allen eingeschlossenen Patienten erhoben werden konnten. Insbesondere bei den Laborparametern zu unterschiedlichen Zeitpunkten zeigte sich eine lückenhafte Dokumentation. Aus diesem Grund wurden bestimmten Fälle oder Parameter aus der Analyse ausgeschlossen.

Mit Hilfe der vorliegenden Ergebnisse konnten Hypothesen erstellt oder gestärkt werden, allerdings ist eine Hypothesenprüfung im Rahmen eines retrospektiven Designs nicht zulässig. Auch führt der exklusive Einschluss von Patienten der Charité - Universitätsmedizin Berlin zu einem möglichen Selektionsbias, da möglicherweise Patienten mit komplexeren oder schwereren Krankheitsverläufen oder auch jüngere Patienten mit einer potentiell anderen Tumorbiologie vorzugsweise in einer Universitätsklinik behandelt werden.

Die Patientenanzahl ist auf die zum Zeitpunkt des Einschlusses vorhandene Patientenanzahl von 198 beschränkt. 157 Patienten davon erhielten eine FL-Therapie und 84 davon eine SL-Therapie. Diese Anzahl limitiert die Aussagekraft der Studie, passt aber zu der niedrigen Inzidenz der Erkrankung.

Die etablierte Struktur der Datenbank stellt eine weitere Limitation dar. Nicht alle möglichen Einflussfaktoren können berücksichtigt werden, z.B. wurden Faktoren wie Vorerkrankungen und Komorbiditäten nur eingeschränkt erhoben.

Aufgrund der relativen Seltenheit der Erkrankungen wurden Patienten mit einem Gallenblasenkarzinom, iCCC, eCCC, Klatskin-Tumor und Papillen-Tumor zusammen ausgewertet. Diese stellt allerdings eine nicht unübliche Vorgehensweise bei der Forschung auf dem Gebiet [112]. Die Heterogenität der primären Tumorlokalisation und die damit einhergehenden unterschiedlichen klinischen Maßnahmen - wie z.B. der häufigere Einsatz einer perkutanen transhepatischen Cholangiodrainage (PTCD) bei Karzinomen der distalen Gallengängen, könnte allerdings einen Einfluss auf den klinischen Verlauf und somit auf das Überleben haben, wie die vorliegende Arbeit zeigt.

Auch wurden keine standardisierten Kriterien bei dem Auswerten des radiologischen Ansprechens („best response“) angewandt, wie z.B. die für randomisierte klinische Studien bei soliden Tumoren aktuell gängigen RECIST-Kriterien (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) [113]. Allerdings wurde stets die radiologische Befundung an erster Stelle beachtet und nur in einzelnen Fällen ein klinischer Progress ohne radiologische Beurteilung und alleine als Folge einer klinischen Verschlechterung festgestellt.

Die Zweitlinientherapiepatienten, die im Fokus dieser Arbeit stehen, wurden mit heterogenen Erstlinientherapieregimen behandelt, da die Mehrzahl der Patienten vor der ABC-II Studie behandelt wurde. Weitere Studien mit Patientenkollektiven, die homogene Erst- und Zweitlinientherapie erhalten, sind nötig [8].

5.3. Fazit / Ausblick

Die mBT sind eine heterogene Gruppe seltener aggressiver Tumorerkrankungen mit einem hohen Metastasierungs- und Rezidivpotential. Sie sind durch eine relativ späte Diagnosestellung bei fortgeschrittenem Stadium und eine schlechte Prognose mit einer

5-Jahresüberlebensrate von 21%-63% selbst bei operablen Stadien gekennzeichnet [14]. Bei Rezidiv oder inoperablem Stadium stellt die systemische Chemotherapie mit Gemcitabin und Cisplatin seit 2010 den etablierten Standard für Erstlinientherapie in der palliativen Situation dar. Dennoch betragen die Überlebenszeiten solcher Patienten nur 8-12 Monate [6,105]. Es existieren momentan keine Richtlinien für eine palliative Zweitlinientherapie bei einem Progress unter der FL. Die laufende ABC-06 Studie untersucht die Ergebnisse einer systemischen SL mit OFF-Schema (Oxaliplatin, Folinsäure, 5-Fluorouracil) versus supportive Therapie. Weitere randomisierte klinische Studien mit größeren SL-Patientenkollektiven sind nötig, um die Vorteile und die besten Modalitäten einer SL-Therapie bei mBT zu klären, sowie die SL-Patienten zu identifizieren, die von diesen Therapien profitieren werden [3,20].

In der vorliegenden retrospektiven Arbeit erwiesen sich eine platinbasierte Kombinationstherapie in der FL, das Fehlen von Gallensteinen in der Vorgeschichte, ein guter KPS und ein niedriger Differenzierungsgrad als günstige prognostische Faktoren für 2LINE-Patienten.

Die geringen Überlebensraten unter systemischer Chemotherapie zeigen deutlich, dass neue effektivere Therapieansätze nötig sind, um die Prognose der betroffenen Patienten zu verbessern [6,85]. Das Erforschen und Verstehen von Genexpressionsprofilen und Mutationslast bei mBT erlaubt ein besseres Verständnis ihrer Pathogenese und ermöglicht die Identifizierung von vielversprechenden therapeutischen Angriffspunkten, wie z.B. EGFR, HER2, IDH1 [14]. Auch neue immunologische Vorgehensweisen, wie z.B. Impfungen mit Tumorantigenen, ex-vivo T-Zell-basierte Immuntherapien oder der Ansatz von monoklonalen Antikörper gegen PDL-1, die die tumorinduzierte T-Zell-Inaktivierung blockieren, sind Gegenstand der aktuellen Forschung und könnten Fortschritte im Bereich der personalisierten Therapien liefern [86,114].

6. Literaturverzeichnis

1. de Groen PC, Gores GJ, LaRusso NF, Gunderson LL, Nagorney DM. Biliary Tract Cancers. *N Engl J Med*. 28. Oktober 1999;341(18):1368–78.
2. Rizvi S, Gores GJ. Pathogenesis, Diagnosis, and Management of Cholangiocarcinoma. *Gastroenterology*. Dezember 2013;145(6):1215–29.
3. Valle JW, Borbath I, Khan SA, Huguet F, Gruenberger T, Arnold D. Biliary cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 1. September 2016;27(suppl_5):v28–37.
4. Birth M, Ittel TH, Pereira PL. Hepatobiliäre und Pankreastumoren. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2010.
5. Khan SA, Davidson BR, Goldin RD, Heaton N, Karani J, Pereira SP, Rosenberg WMC, Tait P, Taylor-Robinson SD, Thillainayagam AV, Thomas HC, Wasan H. Guidelines for the diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma: an update. *Gut*. 12. Januar 2012;61(12):1657–69.
6. Fornaro L, Cereda S, Aprile G, Di Girolamo S, Santini D, Silvestris N, Lonardi S, Leone F, Milella M, Vivaldi C, Belli C, Bergamo F, Lutrino SE, Filippi R, Russano M, Vaccaro V, Brunetti AE, Rotella V, Falcone A, Barbera MA, Corbelli J, Fasola G, Aglietta M, Zagonel V, Reni M, Vasile E, Brandi G. Multivariate prognostic factors analysis for second-line chemotherapy in advanced biliary tract cancer. *Br J Cancer*. 29. April 2014;110(9):2165–9.
7. Peixoto RD, Renouf D, Lim H. A population based analysis of prognostic factors in advanced biliary tract cancer. *J Gastrointest Oncol*. Dezember 2014;5(6):428–32.
8. Kang EJ, Choi YJ, Kim JS, Park KH, Oh SC, Seo JH, Kim HJ, Kang K, Yu ES, Shin SW, Kim YH, Kim JS. Prognostic Factors for the Selection of Patients Eligible for Second-Line Chemotherapy in Advanced Biliary Tract Cancer. *Chemotherapy*. 2014;60(2):91–8.
9. Valle JW, Furuse J, Jitlal M, Beare S, Mizuno N, Wasan H, Bridgewater J, Okusaka T. Cisplatin and gemcitabine for advanced biliary tract cancer: a meta-analysis of two randomised trials. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO*. Februar 2014;25(2):391–8.
10. Bridgewater J, Lopes A, Wasan H, Malka D, Jensen L, Okusaka T, Knox J, Wagner D, Cunningham D, Shannon J, Goldstein D, Moehler M, Bekaii-Saab T, McNamara MG, Valle JW. Prognostic factors for progression-free and overall survival in advanced biliary tract cancer. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. Januar 2016;27(1):134–40.
11. Blechacz BRA, Gores GJ. Cholangiocarcinoma. *Clin Liver Dis*. Februar 2008;12(1):131–50, ix.

12. Anderson CD, Pinson CW, Berlin J, Chari RS. Diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma. *The Oncologist*. 2004;9(1):43–57.
13. Walter T, Horgan AM, McNamara M, McKeever L, Min T, Hedley D, Serra S, Krzyzanowska MK, Chen E, Mackay H, Feld R, Moore M, Knox JJ. Feasibility and benefits of second-line chemotherapy in advanced biliary tract cancer: a large retrospective study. *Eur J Cancer Oxf Engl 1990*. Januar 2013;49(2):329–35.
14. Bridgewater JA, Goodman KA, Kalyan A, Mulcahy MF. Biliary Tract Cancer: Epidemiology, Radiotherapy, and Molecular Profiling. *Am Soc Clin Oncol Educ Book Am Soc Clin Oncol Meet*. 2016;35:e194-203.
15. Doherty MK, McNamara MG, Aneja P, McInerney E, Moignard S, Horgan AM, Jiang H, Panzarella T, Jang R, Dhani N, Hedley D, Knox JJ. Long term responders to palliative chemotherapy for advanced biliary tract cancer. *J Gastrointest Oncol*. April 2017;8(2):352–60.
16. Kim BJ, Hyung J, Yoo C, Kim K-P, Park S-J, Lee SS, Park DH, Song TJ, Seo DW, Lee SK, Kim M-H, Park J-H, Cho H, Ryoo B-Y, Chang H-M. Prognostic factors in patients with advanced biliary tract cancer treated with first-line gemcitabine plus cisplatin: retrospective analysis of 740 patients. *Cancer Chemother Pharmacol*. Juli 2017;80(1):209–15.
17. Schweitzer N, Fischer M, Kirstein MM, Berhane S, Kottas M, Sinn M, Gonzalez-Carmona MA, Balta Z, Weismüller TJ, Strassburg CP, Reineke-Plaaß T, Bektas H, Manns MP, Johnson P, Weinmann A, Vogel A. Risk estimation for biliary tract cancer: Development and validation of a prognostic score. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver*. 11. Juli 2017;
18. Brieau B, Dahan L, De Rycke Y, Boussaha T, Vasseur P, Tougeron D, Lecomte T, Coriat R, Bachet J-B, Claudez P, Zaanani A, Soibinet P, Desrame J, Thirot-Bidault A, Trouilloud I, Mary F, Marthey L, Taieb J, Cacheux W, Lièvre A. Second-line chemotherapy for advanced biliary tract cancer after failure of the gemcitabine-platinum combination: A large multicenter study by the Association des Gastro-Entérologues Oncologues. *Cancer*. 15. September 2015;121(18):3290–7.
19. Jung JH, Lee HS, Jo JH, Cho IR, Chung MJ, Bang S, Park SW, Song SY, Park JY. Combination Therapy with Capecitabine and Cisplatin as Second-Line Chemotherapy for Advanced Biliary Tract Cancer. *Chemotherapy*. 26. August 2017;62(6):361–6.
20. Kim BJ, Yoo C, Kim K-P, Hyung J, Park SJ, Ryoo B-Y, Chang H-M. Efficacy of fluoropyrimidine-based chemotherapy in patients with advanced biliary tract cancer after failure of gemcitabine plus cisplatin: retrospective analysis of 321 patients. *Br J Cancer*. 28. Februar 2017;116(5):561–7.
21. Sinn M, Bischoff S, Nehls O, Pelzer U, von Weizsäcker F, Kubicka S, Stieler JM, Caca K, Riess H. Biliary tract cancer: a survey regarding the current oncological daily care practice in Germany. *Onkologie*. 2012;35(12):755–60.

22. Lamarca A, Hubner RA, Ryder WD, Valle JW. Second-line chemotherapy in advanced biliary cancer: a systematic review. *Ann Oncol.* 12. Januar 2014;25(12):2328–38.
23. Fuchs R, Guggenberger D, Neumann U, Trautwein C. *GI-Tumore.* 12. Aufl. Stolberg: Nora-Verlag; 2013. 106–115 S.
24. de Martel C, Plummer M, Franceschi S. Cholangiocarcinoma: Descriptive epidemiology and risk factors. *Gastroentérologie Clin Biol.* März 2010;34(3):173–80.
25. Schweitzer N, Vogel A. Systemic therapy of cholangiocarcinoma: From chemotherapy to targeted therapies. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* April 2015;29(2):345–53.
26. Klatskin G. Adenocarcinoma of the hepatic duct at its bifurcation within the porta hepatis. An unusual tumor with distinctive clinical and pathological features. *Am J Med.* Februar 1965;38:241–56.
27. Burcharth F. Klatskin tumours. *Acta Chir Scand Suppl.* 1988;541:63–9.
28. Grünberger B. Medikamentöse und molekulare Therapie des cholangiozellulären Karzinoms. *J Für Gastroenterol Hepatol Erkrank.* 3. August 2012;11(1):22–6.
29. Hundal R, Shaffer EA. Gallbladder cancer: epidemiology and outcome. *Clin Epidemiol.* 7. März 2014;6:99–109.
30. Kapoor VK. Is gall bladder cancer a bad cancer *per se* ? *World J Gastrointest Surg.* 2015;7(7):107.
31. Khuntikeo N, Chamadol N, Yongvanit P, Loilome W, Namwat N, Sithithaworn P, Andrews RH, Petney TN, Promthet S, Thinkhamrop K, Tawarungruang C, Thinkhamrop B, CASCAP investigators. Cohort profile: cholangiocarcinoma screening and care program (CASCAP). *BMC Cancer.* 9. Juni 2015;15:459.
32. Bragazzi MC, Cardinale V, Carpino G, Venere R, Semeraro R, Gentile R, Gaudio E, Alvaro D. Cholangiocarcinoma: Epidemiology and risk factors. *Transl Gastrointest Cancer.* 6. Dezember 2011;1(1):21–32.
33. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert-Koch-Institut. Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland [Internet]. Robert-Koch-Institut, Berlin; 2016 [zitiert 12. August 2016]. Verfügbar unter: www.krebsdaten.de/krebsbericht
34. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V., Robert-Koch-Institut. *Krebs in Deutschland 2011/2012.* Berlin: Robert-Koch-Institut; 2015.
35. Shin H-R, Oh J-K, Masuyer E, Curado M-P, Bouvard V, Fang Y-Y, Wiangnon S, Sripa B, Hong S-T. Epidemiology of cholangiocarcinoma: An update focusing on risk factors. *Cancer Sci.* 1. März 2010;101(3):579–85.
36. Bergquist A, von Seth E. Epidemiology of cholangiocarcinoma. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* April 2015;29(2):221–32.

37. Claessen MMH, Vleggaar FP, Tytgat KMAJ, Siersema PD, van Buuren HR. High lifetime risk of cancer in primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol.* Januar 2009;50(1):158–64.
38. Rakić M, Patrlj L, Kopljar M, Kliček R, Kolovrat M, Loncar B, Busic Z. Gallbladder cancer. *Hepatobiliary Surg Nutr.* Oktober 2014;3(5):221–6.
39. Sheth S, Bedford A, Chopra S. Primary gallbladder cancer: recognition of risk factors and the role of prophylactic cholecystectomy. *Am J Gastroenterol.* Juni 2000;95(6):1402–10.
40. Bal MM, Ramadwar M, Deodhar K, Shrikhande S. Pathology of gallbladder carcinoma: current understanding and new perspectives. *Pathol Oncol Res POR.* Juli 2015;21(3):509–25.
41. Beger HG, Büchler MW, Dralle H, Lerch MM, Malfertheiner P, Mössner J, Riemann JF. *Erkrankungen des Pankreas: Evidenz in Diagnostik, Therapie und Langzeitverlauf.* Springer-Verlag; 2013. 514 S.
42. van Kaick G, Dalheimer A, Hornik S, Kaul A, Liebermann D, Lührs H, Spiethoff A, Wegener K, Wesch H. The german thorotrast study: recent results and assessment of risks. *Radiat Res.* Dezember 1999;152(6 Suppl):S64-71.
43. van Kaick G, Delorme S. Kontrastmittelretention in der Geschichte der Radiologie. *Radiol.* 1. Dezember 2016;56(12):1072–8.
44. Khan SA, Toledano MB, Taylor-Robinson SD. Epidemiology, risk factors, and pathogenesis of cholangiocarcinoma. *HPB.* 1. April 2008;10(2):77–82.
45. Larsson SC, Wolk A. Obesity and the risk of gallbladder cancer: a meta-analysis. *Br J Cancer.* Mai 2007;96(9):1457–61.
46. DIMDI - ICD-10-GM Version 2018 [Internet]. [zitiert 27. Juni 2018]. Verfügbar unter: <https://www.dimdi.de/static/de/klassi/icd-10-gm/kodesuche/onlinefassungen/htmlgm2018/block-c15-c26.htm>
47. Universtitätsklinikum Freiburg, Gallengangstumor.pdf [Internet]. [zitiert 27. Juni 2018]. Verfügbar unter: https://www.uniklinik-freiburg.de/fileadmin/mediapool/09_zentren/cccf/pdf/cccf_kkr_kodierhilfe_gallengangstumor.pdf
48. Abi-Rached B, Neugut AI. Diagnostic and management issues in gallbladder carcinoma. *Oncol Williston Park N.* Januar 1995;9(1):19–24; discussion 24, 27, 30.
49. Blechacz B, Ghouri Y, Mian I. Cancer review: Cholangiocarcinoma. *J Carcinog.* 2015;14(1):1.
50. Holczbauer A, Factor VM, Andersen JB, Marquardt JU, Kleiner DE, Raggi C, Kitade M, Seo D, Akita H, Durkin ME, Thorgeirsson SS. Modeling pathogenesis of primary liver cancer in lineage-specific mouse cell types. *Gastroenterology.* Juli 2013;145(1):221–31.

51. Nakanuma Y, Sato Y, Harada K, Sasaki M, Xu J, Ikeda H. Pathological classification of intrahepatic cholangiocarcinoma based on a new concept. *World J Hepatol.* 27. Dezember 2010;2(12):419–27.
52. Wang Y, Yang H, Shen C, Luo J. Cholangiocarcinoma: prognostic factors after surgical resection in China. *Int J Clin Exp Med.* 15. April 2015;8(4):5506–12.
53. Faugeras L, Cantineau G, Daisne J-F, Gustin T, D'hondt L. Intramedullary spinal cord metastasis of cholangiocarcinoma: a case report. *BMC Res Notes.* 14. Februar 2015;8:41.
54. Saetta AA. K-ras, p53 mutations, and microsatellite instability (MSI) in gallbladder cancer. *J Surg Oncol.* 15. Juni 2006;93(8):644–9.
55. Rizvi S, Gores GJ. Molecular pathogenesis of cholangiocarcinoma. *Dig Dis Basel Switz.* 2014;32(5):564–9.
56. Lubezky N, Facciuto M, Harimoto N, Schwartz ME, Florman SS. Surgical treatment of intrahepatic cholangiocarcinoma in the USA. *J Hepato-Biliary-Pancreat Sci.* 1. Februar 2015;22(2):124–30.
57. Miyazaki M, Yoshitomi H, Miyakawa S, Uesaka K, Unno M, Endo I, Ota T, Ohtsuka M, Kinoshita H, Shimada K, Shimizu H, Tabata M, Chijiwa K, Nagino M, Hirano S, Wakai T, Wada K, Iasayama H, Okusaka T, Tsuyuguchi T, Fujita N, Furuse J, Yamao K, Murakami K, Yamazaki H, Kijima H, Nakanuma Y, Yoshida M, Takayashiki T, Takada T. Clinical practice guidelines for the management of biliary tract cancers 2015: the 2nd English edition. *J Hepato-Biliary-Pancreat Sci.* 1. April 2015;22(4):249–73.
58. Cen P, Walther C, Finkel KW, Amato RJ. Chapter 3 - Biomarkers in Oncology and Nephrology. In: Finkel KW, Howard SC, Herausgeber. *Renal Disease in Cancer Patients.* Academic Press; 2014. S. 21–38.
59. Dasgupta A, Wahed A. Chapter 13 - Tumor Markers. In: Dasgupta A, Wahed A, Herausgeber. *Clinical Chemistry, Immunology and Laboratory Quality Control.* San Diego: Elsevier; 2014. S. 229–47.
60. Rahbari NN, Bork U, Hinz U, Leo A, Kirchberg J, Koch M, Büchler MW, Weitz J. ABO blood group and prognosis in patients with pancreatic cancer. *BMC Cancer.* 28. Juli 2012;12:319.
61. Blechacz B, Komuta M, Roskams T, Gores GJ. Clinical diagnosis and staging of cholangiocarcinoma. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2. August 2011;8(9):512–22.
62. Li Y, Li D-J, Chen J, Liu W, Li J-W, Jiang P, Zhao X, Guo F, Li X-W, Wang S-G. Application of Joint Detection of AFP, CA19-9, CA125 and CEA in Identification and Diagnosis of Cholangiocarcinoma. *Asian Pac J Cancer Prev APJCP.* 2015;16(8):3451–5.
63. Kanthan R, Senger J-L, Ahmed S, Kanthan SC. Gallbladder Cancer in the 21st Century. *J Oncol.* 2015;2015.

64. Razumilava N, Gores GJ. Cholangiocarcinoma. *Lancet*. 21. Juni 2014;383(9935):2168–79.
65. Henedige TP, Neo WT, Venkatesh SK. Imaging of malignancies of the biliary tract— an update. *Cancer Imaging*. 22. April 2014;14(1):14.
66. Plentz RR, Malek NP. Clinical presentation, risk factors and staging systems of cholangiocarcinoma. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. April 2015;29(2):245–52.
67. Gospodarowicz MK, Brierley JD, Wittekind C. TNM Classification of Malignant Tumours. John Wiley & Sons; 2017. 272 S.
68. Aloia TA, Járufe N, Javle M, Maithel SK, Roa JC, Adsay V, Coimbra FJF, Jarnagin WR. Gallbladder Cancer: expert consensus statement. *HPB*. 1. August 2015;17(8):681–90.
69. Goetze TO, Paolucci V. Adequate extent in radical re-resection of incidental gallbladder carcinoma: analysis of the German Registry. *Surg Endosc*. September 2010;24(9):2156–64.
70. Weiss MJ, Cosgrove D, Herman JM, Rastegar N, Kamel I, Pawlik TM. Multimodal treatment strategies for advanced hilar cholangiocarcinoma. *Langenbecks Arch Surg*. 25. Juni 2014;399(6):679–92.
71. Heimbach JK, Haddock MG, Alberts SR, Nyberg SL, Ishitani MB, Rosen CB, Gores GJ. Transplantation for hilar cholangiocarcinoma. *Liver Transpl*. 1. Oktober 2004;10(S10):S65–8.
72. Hibi T, Itano O, Shinoda M, Kitagawa Y. Liver transplantation for hepatobiliary malignancies: a new era of “Transplant Oncology” has begun. *Surg Today*. 29. April 2016;1–13.
73. Mantel HTJ, Westerkamp AC, Adam R, Bennet WF, Seehofer D, Settmacher U, Sánchez-Bueno F, Fabregat Prous J, Boleslawski E, Friman S, Porte RJ. Strict Selection Alone of Patients Undergoing Liver Transplantation for Hilar Cholangiocarcinoma Is Associated with Improved Survival. *PLoS ONE*. 8. Juni 2016;11(6).
74. Laquière A, Boustière C, Leblanc S, Penaranda G, Désilets E, Prat F. Safety and feasibility of endoscopic biliary radiofrequency ablation treatment of extrahepatic cholangiocarcinoma. *Surg Endosc*. 11. Juli 2015;30(3):1242–8.
75. Schnapauff D, Denecke T, Grieser C, Colletini F, Colletini F, Seehofer D, Sinn M, Banzer J, Lopez-Hänninen E, Hamm B, Wust P, Gebauer B. Computed tomography-guided interstitial HDR brachytherapy (CT-HDRBT) of the liver in patients with irresectable intrahepatic cholangiocarcinoma. *Cardiovasc Intervent Radiol*. Juni 2012;35(3):581–7.
76. Seidensticker R, Seidensticker M, Doegen K, Mohnike K, Schütte K, Stübs P, Kettner E, Pech M, Amthauer H, Ricke J. Extensive Use of Interventional Therapies Improves Survival in Unresectable or Recurrent Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *Gastroenterol Res Pract*. 2016;2016.

77. Smith I, Kahaleh M. Biliary Tumor Ablation with Photodynamic Therapy and Radiofrequency Ablation. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. Oktober 2015;25(4):793–804.
78. Howell M, Valle JW. The role of adjuvant chemotherapy and radiotherapy for cholangiocarcinoma. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. April 2015;29(2):333–43.
79. Primrose JN, Fox R, Palmer DH, Prasad R, Mirza D, Anthony DA, Corrie P, Falk S, Wasan HS, Ross PJ, Wall LR, Wadsley J, Evans TRJ, Stocken D, Praseedom R, Cunningham D, Garden OJ, Stubbs C, Valle JW, Bridgewater JA. Adjuvant capecitabine for biliary tract cancer: The BILCAP randomized study. *J Clin Oncol*. 20. Mai 2017;35(15_suppl):4006–4006.
80. Zhu AX. Future directions in the treatment of cholangiocarcinoma. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. April 2015;29(2):355–61.
81. Eckmann KR, Patel DK, Landgraf A, Slade JH, Lin E, Kaur H, Loyer E, Weatherly JM, Javle M. Chemotherapy outcomes for the treatment of unresectable intrahepatic and hilar cholangiocarcinoma: a retrospective analysis. *Gastrointest Cancer Res GCR*. September 2011;4(5–6):155–60.
82. Brandi G, Venturi M, Pantaleo MA, Ercolani G, GICO. Cholangiocarcinoma: Current opinion on clinical practice diagnostic and therapeutic algorithms: A review of the literature and a long-standing experience of a referral center. *Dig Liver Dis Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver*. März 2016;48(3):231–41.
83. Harder J, Waiz O, Otto F, Geissler M, Olschewski M, Weinhold B, Blum HE, Schmitt-Graeff A, Opitz OG. EGFR and HER2 expression in advanced biliary tract cancer. *World J Gastroenterol WJG*. 28. September 2009;15(36):4511–7.
84. Silva VWK, Askan G, Daniel TD, Lowery M, Klimstra DS, Abou-Alfa GK, Shia J. Biliary carcinomas: pathology and the role of DNA mismatch repair deficiency. *Chin Clin Oncol*. 2. November 2016;5(5).
85. Chong DQ, Zhu AX. The landscape of targeted therapies for cholangiocarcinoma: current status and emerging targets. *Oncotarget*. 19. Juli 2016;7(29):46750–67.
86. Hochnadel I, Kossatz-Boehlert U, Jedicke N, Lenzen H, Manns MP, Yevsa T. Cancer vaccines and immunotherapeutic approaches in hepatobiliary and pancreatic cancers. *Hum Vaccines Immunother*. 2. Dezember 2017;13(12):2931–52.
87. Weiß C. *Basiswissen Medizinische Statistik*. 6., überarbeitete Aufl. Mannheim: Springer Medizin; 2013. 199–215 S.
88. Zwiener I, Blettner M, Hommel G. Survival analysis - part 15 of a series on evaluation of scientific publications. *Dtsch Arztebl Int* 2011; 108(10): 163-9.
89. Hiddemann W, Bartram CR. *Die Onkologie: Teil 1*. Heidelberg: Springer Medizin; 2010. 1861 S.

90. Yates JW, Chalmer B, McKegey FP. Evaluation of patients with advanced cancer using the karnofsky performance status. *Cancer*. 15. April 1980;45(8):2220–4.
91. Oken MMMD a, Creech RHMD b, Tormey DCMD, Horton JMD, Davis TEMD c, McFadden ET e, Carbone PPMD c. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol*. Dezember 1982;5(6):649–56.
92. Karnofsky DA, Abelmann WH, Craver LF, Burchenal JH. The use of the nitrogen mustards in the palliative treatment of carcinoma. With particular reference to bronchogenic carcinoma. *Cancer*. 1. November 1948;1(4):634–56.
93. WHO Consultation on Obesity. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser*. 2000;894:i–xii, 1–253.
94. Bewick V, Cheek L, Ball J. Statistics review 12: Survival analysis. *Crit Care*. 2004;8(5):389–94.
95. Universität Zürich. Multiple Regressionsanalyse, Methodenberatung [Internet]. [zitiert 20. Oktober 2017]. Verfügbar unter: <http://www.methodenberatung.uzh.ch/de/datenanalyse/zusammenhaenge/mreg.html>
96. Ziegler A, Lange S, Bender R. Überlebenszeitanalyse: Die Cox-Regression. *DMW - Dtsch Med Wochenschr*. November 2004;129(S 3):T1–3.
97. Zentralinsitut für Laboratoriumsmedizin und Pathobiochemie. Charite: kurze Referenzbereichsliste [Internet]. 2008 [zitiert 9. Mai 2017]. Verfügbar unter: https://ilp.charite.de/fileadmin/user_upload/microsites/m_cc05/ilp/Referenzliste/ZL-P-Referenzbereichkurzliste-A3-2008.pdf
98. Larsen FO, Markussen A, Diness LV, Nielsen D. Efficacy and Safety of Capecitabine, Irinotecan, Gemcitabine, and Bevacizumab as Second-Line Treatment in Advanced Biliary Tract Cancer: A Phase II Study. *Oncology*. 21. September 2017;
99. Farhat MH, Shamseddine AI, Tawil AN, Berjawi G, Sidani C, Shamseddeen W, Barada KA. Prognostic factors in patients with advanced cholangiocarcinoma: Role of surgery, chemotherapy and body mass index. *World J Gastroenterol WJG*. 28. Mai 2008;14(20):3224–30.
100. Lim H, Seo DW, Park DH, Lee SS, Lee SK, Kim M-H, Hwang S. Prognostic Factors in Patients With Gallbladder Cancer After Surgical Resection: Analysis of 279 Operated Patients. *J Clin Gastroenterol*. Juni 2013;47(5):443.
101. Mihalache F, Tantau M, Diaconu B, Acalovschi M. Survival and Quality of Life of Cholangiocarcinoma Patients: a Prospective Study over a 4 Year Period. *J Gastrointest Liver Dis JGLD*. 1. September 2010;19:285–90.
102. Mao Z, Guo X, Su D, Wang L, Zhang T, Bai L. Prognostic Factors of Cholangiocarcinoma After Surgical Resection: A Retrospective Study of 293 Patients. *Med Sci Monit Int Med J Exp Clin Res*. 13. August 2015;21:2375–81.

103. Schweitzer N, Fischer M, Kirstein MM, Berhane S, Kottas M, Sinn M, Gonzalez-Carmona MA, Balta Z, Weismüller TJ, Strassburg CP, Reineke-Plaaß T, Bektas H, Manns MP, Johnson P, Weinmann A, Vogel A. Risk estimation for biliary tract cancer: Development and validation of a prognostic score. *Liver Int.* :n/a-n/a.
104. Kuhlmann J. Treatment of Advanced Cholangiocarcinoma: Current Status and Future Perspectives. *EMJ Gastroenterol* 2012;163-67. 2012;
105. Valle J, Wasan H, Palmer DH, Cunningham D, Anthony A, Maraveyas A, Madhusudan S, Iveson T, Hughes S, Pereira SP, Roughton M, Bridgewater J, ABC-02 Trial Investigators. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. *N Engl J Med.* 8. April 2010;362(14):1273–81.
106. Valle JW, Wasan H, Johnson P, Jones E, Dixon L, Swindell R, Baka S, Maraveyas A, Corrie P, Falk S, Gollins S, Lofts F, Evans L, Meyer T, Anthony A, Iveson T, Highley M, Osborne R, Bridgewater J. Gemcitabine alone or in combination with cisplatin in patients with advanced or metastatic cholangiocarcinomas or other biliary tract tumours: a multicentre randomised phase II study - The UK ABC-01 Study. *Br J Cancer.* 18. August 2009;101(4):621–7.
107. AWMF: Aktuelle Leitlinien [Internet]. [zitiert 2. November 2017]. Verfügbar unter: <http://www.awmf.org/leitlinien/aktuelle-leitlinien.html>
108. Cho H, Kim B, Yoo C, Kim K-P, Hyung J, Lee SS, Park DH, Song TJ, Seo DW, Lee SK, Kim M-H, Park J, Chang H-M, Ryoo B-Y. Prognostic factors in patients (pts) with advanced biliary tract cancer (BTC) treated with first-line gemcitabine plus cisplatin (GEMCIS): Retrospective analysis of 740 pts. *J Clin Oncol.* 1. Februar 2017;35(4_suppl):424–424.
109. Park HS, Park JS, Chun YJ, Roh YH, Moon J, Chon HJ, Choi HJ, Park JS, Lee DK, Lee S-J, Yoon DS, Jeung H-C. Prognostic Factors and Scoring Model for Survival in Metastatic Biliary Tract Cancer. *Cancer Res Treat Off J Korean Cancer Assoc.* Oktober 2017;49(4):1127–39.
110. Oh SY, Jeong CY, Hong SC, Kim TH, Ha CY, Kim HJ, Lee G-W, Hwang IG, Jang JS, Kwon H-C, Kang JH. Phase II study of second line gemcitabine single chemotherapy for biliary tract cancer patients with 5-fluorouracil refractoriness. *Invest New Drugs.* Oktober 2011;29(5):1066–72.
111. Ting C-F, Huang W-H, Feng C-L, Yu C-J, Peng C-Y, Su W-P, Lai H-C, Cheng K-S, Chuang P-H, Kao J-T. Clinical factors associated with the survival of patients with intrahepatic cholangiocarcinoma. *Adv Dig Med.* 1. März 2016;3(1):11–7.
112. Rogers JE, Law L, Nguyen VD, Qiao W, Javle MM, Kaseb A, Shroff RT. Second-line systemic treatment for advanced cholangiocarcinoma. *J Gastrointest Oncol.* Dezember 2014;5(6):408–13.
113. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, Verweij J, Van Glabbeke M, van Oosterom AT, Christian MC, Gwyther SG. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of

the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst.* 2. Februar 2000;92(3):205–16.

114. Goldstein D, Lemech C, Valle J. New molecular and immunotherapeutic approaches in biliary cancer. *ESMO Open.* 2017;2(Suppl 1):e000152.

7. Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Tsvetelina Gecheva, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Second-line Therapien bei malignen biliären Tumoren“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

8. Curriculum Vitae

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Datum:

Unterschrift:

9. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich meinen herzlichen Dank den Menschen entgegenbringen, die mich während der Erarbeitung dieser Dissertation unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt an Priv.-Doz. Dr. med. Marianne Sinn, meiner Doktormutter, für die Überlassung des Themas, die freundliche und umfangreiche wissenschaftliche Betreuung, die zahlreichen Ideen und die ehrliche und offene Kritik. Besonders wertvoll für mich war nicht nur ihre fachliche Kompetenz, sondern auch ihre positive und herzliche Art, die im Rahmen der langjährigen Arbeit immer neue Motivation für mich brachte. Ohne ihre förderlichen Ratschläge und Hilfestellungen wäre diese Dissertation nicht zustande gekommen.

Ich möchte mich beim Herrn Prof. Dr. med. H. Riess, meinem Zweitbetreuer, für die Möglichkeit in der Klinik wissenschaftlich zu arbeiten und für die akademische Unterstützung bedanken.

Ferner danke ich Dipl.-Inf. Sven Bischoff für die Pflege der CONKO-Datenbank und für die bedeutende Unterstützung bei allen Statistikfragen, SPSS- und IT-Angelegenheiten. Seine positive Einstellung und produktive Ratschläge waren eine große Hilfe während der statistischen Arbeit.

Des Weiteren möchte ich mich bei den Mitarbeitern der CONKO-Studiengruppe und bei den Kollegen der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und Tumormunologie für die Dokumentation und Archivierung der Patientendaten und für die gute Zusammenarbeit bedanken.

Mein ganz besonderer und herzlicher Dank gilt meinen Eltern, Nataly und Valentin, die einen großen Teil meines bisherigen Lebensweges möglich gemacht haben und mir auch während des Medizinstudiums und der folgenden Jahre unermüdlich Vertrauen und Unterstützung geschenkt haben. Ohne euch wäre ich nicht da sein, wo jetzt ich bin.

Darüber hinaus möchte ich mich bei meinen tollen Freunden bedanken, die mich und mein Leben so vielseitig bereichern und mir seit Jahren mit Rat und Tat zur Seite stehen. Ohne euch wäre ich nicht hiergeblieben.