

Aus der I. Medizinischen Klinik und Poliklinik
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Die palliative onkologische Behandlung fortgeschrittener Karzinome der
Gallenwege – eine retrospektive Analyse des Patientenkollektivs der
Jahre 2010 bis 2019 an der Universitätsmedizin Mainz

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der
Medizin
der Universitätsmedizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von

Felix Thol
aus Linz am Rhein

Mainz, 2022

Tag der Promotion:

02. März 2023

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	V
Abbildungsverzeichnis	VI
Tabellenverzeichnis	VIII
1 Einleitung	1
1.1 Einführung in das Thema	1
1.2 Zielsetzung der Dissertation	2
1.3 Aufbau	2
2 Literaturdiskussion	3
2.1 Definition und Einteilung von Gallengangskarzinomen	3
2.2 Epidemiologie	4
2.3 Ätiologie und Risikofaktoren	5
2.4 Klinische Präsentation	7
2.5 Diagnostik	8
2.5.1 Staging	11
2.6 Therapie	13
2.6.1 Einführung	13
2.6.2 Kurative Therapieansätze	14
2.6.2.1 Chirurgische Therapie	14
2.6.2.2 Lebertransplantation	15
2.6.2.3 Neoadjuvante Therapiekonzepte	16
2.6.2.3.1 Adjuvante Therapiekonzepte	16
2.6.3 Palliative Therapieansätze	18
2.6.3.1 Palliative Chemotherapie	18
2.6.3.1.1 Erstlinienchemotherapie	18
2.6.3.1.2 Zweitlinienchemotherapie	20
2.6.3.1.3 Drittlinienchemotherapie	21
2.6.3.2 Zielgerichtete Therapien	21
2.6.3.3 Lokoregionäre Verfahren	23
2.6.3.3.1 TACE und SIRT	23
2.6.3.3.2 RFA	24
2.7 Prognose	25
2.8 Prognostisch wichtige Faktoren	26
2.8.1 Klinische Parameter	27
2.8.2 Laborparameter	28
3 Methodisches Vorgehen	29
3.1 Gewinnung der Patientendaten und Erstellung der Datenbank	29
3.2 Statistische Analyse mittels SPSS 27	30
4 Ergebnisse	31
4.1 Patientencharakteristika	31

4.2	Therapieverläufe	35
4.2.1	Therapiecharakteristika	35
4.2.2	Kurative Therapie	37
4.2.3	Palliative Therapie	38
4.2.3.1	Erstlinienchemotherapie	38
4.2.3.2	Zweitlinienchemotherapie	41
4.2.3.3	Drittlinienchemotherapie	43
4.2.3.4	Zielgerichtete Therapien und Teilnahme an klinischen Studien	45
4.2.3.5	FOLFIRINOX	47
4.2.3.6	Anzahl der erhaltenen Therapielinien	49
4.2.3.7	Andere palliative Therapiekonzepte	50
4.3	Prognostisch wichtige Faktoren	52
4.3.1	Kaplan-Meier-Analysen	52
4.3.1.1	Patientencharakteristika	52
4.3.1.2	Tumorcharakteristika	55
4.3.1.3	Laborparameter	60
4.3.2	Univariate COX-Regressionsmodelle	64
5	Diskussion	67
5.1	Patientencharakteristika	67
5.2	Therapieverläufe	68
5.2.1	Therapiecharakteristika	68
5.2.2	Kurative Therapie	68
5.2.3	Palliative Therapie	69
5.2.3.1	Erstlinientherapie	69
5.2.3.2	Zweitlinientherapie	70
5.2.3.3	Drittlinientherapie	72
5.2.3.4	FOLFIRINOX	73
5.2.3.5	Continuum of Care	74
5.2.3.6	Andere palliative Therapieverfahren	75
5.3	Prognostisch wichtige Faktoren	76
5.3.1	Klinische Parameter	76
5.3.2	Laborparameter	78
5.4	Limitationen der Studie	79
5.5	Ausblick	80
6	Zusammenfassung	82
7	Literaturverzeichnis	84
8	Danksagung	94
9	Tabellarischer Lebenslauf	95

Abkürzungsverzeichnis

ABTC - Advanced Biliary Tract Cancer
AJCC - American Joint Committee on Cancer
BMI - Body-Mass-Index
BSC - Best Supportive Care
CCC - Cholangiozelluläres Karzinom
CT - Computertomographie
CT1 - Erste Chemotherapielinie
CT2 - Zweite Chemotherapielinie
CT3 - Dritte Chemotherapielinie
CEA - Carcinoembryonales Antigen
CA19-9 - Kohlenhydrat-Antigen 19-9
DGVS - Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten
ERCP - Endoskopische retrograde Cholangiopankreatikographie
eCCC - Extrahepatisches cholangiozelluläres Karzinom
EGFR - Epidermal growth factor receptor
ECOG PS - Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
FGFR2 - Fibroblast growth factor receptor 2
GB - Gallenblase
iCCC - Intrahepatisches cholangiozelluläres Karzinom
IDH - Isocitratdehydrogenase
KI - Konfidenzintervall
LT - Lebertransplantation
MRT - Magnetresonanztomographie
MRCP - Magnetresonanz-Cholangiopankreatikographie
OS - Overall Survival
pCCC - Perihiliäres cholangiozelluläres Karzinom
PFS - Progression Free Survival
PSC - Primär sklerosierende Cholangitis
RCT - Randomisierte kontrollierte Studie
R0 - Resektion im Gesunden
R1 - Resektion mit mikroskopisch sichtbaren Tumorresten
RFA - Radiofrequenzablation
SPSS 27 - Statistics Package for the Social Sciences
SIRT - Selektive Interne Radiotherapie
TACE - Transarterielle Chemoembolisation
UICC - Union for International Cancer Control
UCT - Universitäres Zentrum für Tumorerkrankungen Mainz
VEGF - Vascular endothelial growth factor

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Selektion des Patientenkollektivs.....	31
Abbildung 2: Überlebenszeit seit dem Zeitpunkt der Erstdiagnose abhängig von der initialen Resektabilität	37
Abbildung 3: Überlebenszeit seit dem Zeitpunkt der Irresektabilität abhängig von der initialen Resektabilität	38
Abbildung 4: Erhaltene Chemotherapieregime in der Erstlinie	39
Abbildung 5: Überlebenszeit seit Beginn der Erstlinientherapie abhängig von der erhaltenen Erstlinientherapie	40
Abbildung 6: Überlebenszeit seit Beginn der Erstlinientherapie abhängig von einer Therapie mit FOLFOX/CAPOX	41
Abbildung 7: Erhaltene Chemotherapieregime in der Zweitlinie	42
Abbildung 8: Überlebenszeit seit Beginn der Zweitlinientherapie abhängig von der erhaltenen Zweitlinientherapie	43
Abbildung 9: Erhaltene Chemotherapieregime in der Drittlinie	44
Abbildung 10: Zusammenfassung aller verwendeten Therapieregime in den verschiedenen Chemotherapielinien.....	45
Abbildung 11: Überlebenszeit seit dem Zeitpunkt der Irresektabilität abhängig von einer Behandlung mit einer zielgerichteten Therapie.....	46
Abbildung 12: Überlebenszeit seit dem Zeitpunkt der Irresektabilität abhängig von der Teilnahme an einer klinischen Studie.....	46
Abbildung 13: Überlebenszeit seit dem Zeitpunkt der Irresektabilität abhängig von einer Therapie mit FOLFIRINOX.....	47
Abbildung 14: Überlebenszeit seit dem Zeitpunkt der Irresektabilität abhängig von der Anzahl an erhaltenen Chemotherapielinien.....	49
Abbildung 15: Überlebenszeiten seit dem Zeitpunkt der Irresektabilität abhängig von der Anzahl erhaltener Therapielinien	50
Abbildung 16: Überlebenszeit seit dem Zeitpunkt der Irresektabilität abhängig von einer Therapie mit TACE	51
Abbildung 17: Überlebenszeit seit dem Zeitpunkt der Irresektabilität abhängig von einer Therapie mit SIRT	51
Abbildung 18: Überlebenszeit seit dem Zeitpunkt der Irresektabilität abhängig vom Erhalt einer Radiatio.....	52
Abbildung 19: Überlebenszeit seit dem Zeitpunkt der Irresektabilität abhängig vom Geschlecht	53
Abbildung 20: Überlebenszeit seit Beginn der Erstlinientherapie abhängig vom BMI.....	54
Abbildung 21: Überlebenszeit seit dem Zeitpunkt der Irresektabilität abhängig vom Alter bei der Erstdiagnose	54
Abbildung 22: Überlebenszeit seit dem Zeitpunkt der Irresektabilität abhängig vom ECOG PS.....	55

Abbildung 23: Überlebenszeit seit dem Zeitpunkt der Irresektabilität abhängig vom Tumorstadium.....	56
Abbildung 24: Überlebenszeit seit dem Zeitpunkt der Irresektabilität abhängig vom Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen.....	57
Abbildung 25: Überlebenszeit seit dem Zeitpunkt der Irresektabilität abhängig vom Vorhandensein von Fernmetastasen.....	57
Abbildung 26: Überlebenszeit seit dem Zeitpunkt der Irresektabilität abhängig vom UICC-Stadium.....	58
Abbildung 27: Überlebenszeit seit dem Zeitpunkt der Irresektabilität abhängig von der Rezidivlokalisierung.....	58
Abbildung 28: Überlebenszeit seit dem Zeitpunkt der Irresektabilität abhängig vom CCC-Subtyp.....	59
Abbildung 29: Überlebenszeit seit dem Zeitpunkt der Irresektabilität abhängig vom Tumorgrading.....	60
Abbildung 30: Überlebenszeit seit Beginn der Erstlinientherapie abhängig von der CA 19-9-Konzentration.....	61
Abbildung 31: Überlebenszeit seit Beginn der Erstlinientherapie abhängig von der CEA-Konzentration.....	62
Abbildung 32: Überlebenszeit seit Beginn der Erstlinientherapie abhängig vom Absinken der CA 19-9-Konzentration unter Therapie.....	62
Abbildung 33: Überlebenszeit seit Beginn der Erstlinientherapie abhängig von der Bilirubinkonzentration.....	63
Abbildung 34: Überlebenszeit seit Beginn der Erstlinientherapie abhängig von der Albuminkonzentration.....	63

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Ausdehnung des Primärtumors (T-Stadium) modifiziert nach Wittekind 2017 (69).....	11
Tabelle 2: Lymphknotenmetastasen (N-Stadium) modifiziert nach Wittekind 2017 (69).....	12
Tabelle 3: Fernmetastasen (M- Stadium) modifiziert nach Wittekind 2017 (69) .	13
Tabelle 4: UICC-Stadien modifiziert nach Wittekind 2017 (69)	13
Tabelle 5: Überblick der in Studien erreichten Überlebenszeiten.....	25
Tabelle 6: Basischarakteristika der Patienten.....	31
Tabelle 7: Therapieverläufe der Patienten.....	35
Tabelle 8: Auflistung der in der Erstlinie verwendeten Therapeutika der Gruppe „Andere“.....	39
Tabelle 9: Auflistung der in der Zweitlinie verwendeten Therapeutika der Gruppe „Andere“	42
Tabelle 10: Auflistung der in der Drittlinie verwendeten Therapeutika der Gruppe „Andere“	44
Tabelle 11: Vergleich der prognostisch wichtigen Faktoren in der FOLFIRINOX-Gruppe mit der Patientengruppe, die nie FOLFIRINOX erhalten hat	48
Tabelle 12: Ergebnisse der univariaten COX-Regressionsanalysen	64

1 Einleitung

1.1 Einführung in das Thema

Fortgeschrittene Karzinome der Gallenwege (CCCs) stellen eine sehr heterogene, klinisch anspruchsvoll zu behandelnde Gruppe von Tumoren dar (1-6). Diese können sich an jeglicher Stelle des Gallengangsystems entwickeln und werden anhand ihrer anatomischen Lage in intrahepatische (iCCCs) und extrahepatische CCCs (eCCCs) unterteilt, wobei sich die eCCCs wiederum in perihiläre (Klatskin-Tumore) und distale CCCs aufgliedern. Neben der Manifestation in den Gallenwegen können Karzinome ebenfalls in der Gallenblase (GB) oder der Ampulla Vateri auftreten (7, 8). Obwohl Karzinome der GB und der Ampulla Vateri letztlich eigene Entitäten darstellen, werden sie zusammen mit den CCCs unter dem Begriff der fortgeschrittenen Gallengangskarzinome (ABTC) subsumiert und klinisch analog behandelt (9-11).

Mit circa 10-25 % sind CCCs nach dem hepatozellulären Karzinom die zweithäufigsten Malignome der Leber und machen heutzutage circa 3 % aller gastrointestinalen Neoplasien aus (12-14). Insgesamt stellen Tumore der Gallenwege eine seltene Entität dar, wobei in den letzten Jahren die Inzidenz der iCCCs vor allem im Westen und die der Gallenblasenkarzinome vor allem in Asien stetig angestiegen ist (15-18).

CCCs zeichnen sich durch einen unspezifischen und symptomarmen Verlauf aus. Oft treten Symptome erst im fortgeschrittenen Stadium auf, wenn das Tumorwachstum lokale Grenzen überschreitet und in Nachbarorgane oder Gefäße infiltriert. Daher werden beinahe zwei Drittel der Patienten* im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erstdiagnostiziert. Dies schließt eine operative Resektion und damit die einzige kurative Therapiemöglichkeit oftmals aus, wodurch sich unter anderem die schlechte 5-Jahres-Überlebensrate von nur rund 2 % erklärt (3, 9, 19, 20).

Als Folge der verzögerten Erstdiagnose stellt die Haupttherapiemodalität in der Behandlung des CCC die palliative Chemotherapie dar, welche eine Verbesserung der Lebensqualität und eine Verlängerung der Lebenszeit zum Ziel hat (9). Diesbezüglich etablierte sich durch die 2010 durchgeführte ABC-02-Studie eine Kombinationstherapie mit Gemcitabin und Cisplatin (GEMCIS) als anerkannte Standardtherapie (19, 21, 22). Nach dem Versagen von GEMCIS in der Erstlinie empfehlen Studien derzeit den Einsatz von FOLFOX für die weitere onkologische

* Aus Gründen der leichteren Lesbarkeit wird in der vorliegenden Dissertation die männliche Sprachform bei personenbezogenen Substantiven und Pronomen verwendet. Dies impliziert jedoch keine Benachteiligung des weiblichen Geschlechtes, sondern soll im Sinne einer sprachlichen Vereinfachung als geschlechtsneutral zu verstehen sein.

Behandlung (1, 23). Neben diesen anerkannten Therapieansätzen werden aktuell jedoch auch viele weitere Therapieregime hinsichtlich ihrer Wirksamkeit untersucht. Dabei stellen Triple-Therapien wie FOLFIRINOX (24-27) oder Gemcitabin/Cisplatin/nab-Paclitaxel (28) sowie Immuncheckpoint-Inhibitoren (29) aber auch zielgerichtete Therapien wie die Inhibition des Fibroblast Growth Factor Rezeptors 1-4 (FGFR) (30-34) oder der Isocitratdehydrogenase 1 (IDH) (35) aktuelle Forschungsschwerpunkte dar (36).

Zur Maximierung des Therapieerfolges einer Chemotherapie sollte dabei jedoch immer individuell entschieden werden, ob und von welcher Chemotherapie ein Patient am meisten profitiert, wobei prognostische und prädiktive Faktoren als Entscheidungskriterium herangezogen werden können (37, 38).

Außerhalb von klinischen Studien existieren in der palliativen Therapiesituation derzeit jedoch kaum valide Daten, welche die Behandlungsverläufe und prognostischen Faktoren des klinischen Alltags beschreiben. Dabei fehlen vor allem Daten hinsichtlich der Behandlungen jenseits der anerkannten Erst- und Zweitlinientherapien. Diese Daten wären somit äußerst wichtig, um Ärzten eine Referenz für die Behandlung mit späteren Therapielinien zu geben. Außerdem könnten sie dazu beitragen, Patienten eine verlässlichere Aussage über die Wirksamkeit von Therapien und ihre weitere Prognose geben zu können (38, 39).

1.2 Zielsetzung der Dissertation

Ziel der Arbeit ist es, das Überleben unter onkologischer Therapie zu analysieren, um so Behandlungsverläufe zu beschreiben und prognostisch relevante Faktoren zu identifizieren.

1.3 Aufbau

Die vorliegende Arbeit ist in sieben Kapitel gegliedert. Zum Einstieg wird im zweiten Kapitel zunächst mittels einer systematischen Literaturrecherche der aktuelle Stand der Wissenschaft zusammenfassend dargestellt. Aufgrund des überwiegenden Anteils an Patienten mit CCCs innerhalb des untersuchten Patientenkollektivs sowie aus Gründen der Übersichtlichkeit wird im Rahmen der Literaturdiskussion insbesondere das CCC betrachtet. Neben der Definition und der Klassifizierung des CCC werden epidemiologische Daten und Fakten aufgezeigt. Nach einer kurzen Darstellung der Risikofaktoren, die zur Entstehung des CCC beitragen, werden anschließend die klinischen Symptome sowie die aktuelle Diagnostik erläutert. Der Schwerpunkt der Literaturdiskussion liegt vor dem Hintergrund der Zielsetzung der Arbeit auf den

verschiedenen Therapiemöglichkeiten des CCC. Dabei wird sowohl auf die kurativen Therapiemöglichkeiten wie die operative Therapie und die (neo-)adjuvanten Chemotherapien eingegangen als auch auf palliative Therapieansätze wie die palliative Chemotherapie oder die lokoregionären Verfahren. Insbesondere gilt es, bereits bekannte prognostisch wichtige Faktoren zu identifizieren und darzustellen. Zudem werden die Entstehung der Therapie und das Problem, eine standardisierte Therapie ausfindig zu machen, aufgezeigt. Nachdem der aktuelle Stand der Forschung dargestellt wurde, wird im dritten Kapitel das methodische Vorgehen zur Erhebung und Auswertung der Daten erläutert. Anschließend erfolgt im vierten Kapitel eine Darstellung und Erläuterung der Ergebnisse der statistischen Analysen. Im fünften Kapitel gilt es, die neuen Ergebnisse mit den gegenwärtigen wissenschaftlichen Erkenntnissen aus der Literatur zu vergleichen und neu gewonnene Erkenntnisse herauszustellen. In einer Zusammenfassung (Kapitel 6) werden die wesentlichen Aussagen und Ergebnisse dargestellt sowie eine abschließende Bewertung hinsichtlich der Zielsetzung der Arbeit vorgenommen.

2 Literaturdiskussion

2.1 Definition und Einteilung von Gallengangskarzinomen

CCCs werden zusammen mit den Malignomen der GB und der Ampulla Vateri zu der heterogenen Gruppe der Gallengangskrebserkrankungen gezählt (3). Dabei stellt das CCC eine bösartige Neoplasie des Gallengangepithels dar, welche sich an jeder Stelle innerhalb des Gallengangssystems entwickeln kann (7, 40). Ursprung der CCCs können dabei sowohl Zellen des Gallengangepithels selbst als auch peribiliären Drüsen oder Vorläuferzellen von Hepatozyten sein (40).

Bezüglich der verschiedenen Klassifikationssysteme liegen derzeit, auch aufgrund der großen Heterogenität der CCCs, diverse Ansätze vor, die versuchen, die Neoplasien anhand verschiedener Kriterien einzuteilen. Diese beinhalten unter anderem die anatomische Lage sowie die histologische Differenzierung oder auch molekulargenetische Veränderungen (8, 41).

Am häufigsten wird momentan die anatomische Klassifikation verwendet, welche das CCC anhand seiner Lage innerhalb des Gallengangssystems unterteilt. Dabei unterscheidet man iCCCs und eCCCs, wobei die eCCCs sich wiederum in pCCCs (sog. Klatskin-Tumore) und dCCCs aufteilen (6, 7, 42). Distale CCCs können sich an jeglicher Stelle des Ductus Choledochus entwickeln, während Neoplasien der Ampulla Vateri, welche an der Doudenalpapille entstehen, davon ausgenommen sind und divers klassifiziert werden (43, 44). Neubildungen, die zwischen

Hepaticusgabel und Vereinigung von Ductus hepaticus communis und Ductus cysticus entstehen, werden als Klatskin-Tumore bezeichnet (41, 45). ICCCs entwickeln sich hingegen in den Gallengängen proximal der Hepaticusgabel und reichen bis zu den Schaltstücken (Hering Kanäle), die den Beginn des Gallenbaumes darstellen (6).

Neben den dargestellten anatomischen Klassifikationen stellt eine histologische Differenzierung eine weitere Möglichkeit zur Einteilung der CCCs dar (8). So machen den Großteil aller CCCs (90-95 %) Muzin produzierende Adenokarzinome aus, wohingegen andere Entitäten wie beispielsweise Plattenepithelkarzinome selten auftreten. Die Adenokarzinome sind in den meisten Fällen gut bis mäßig stark differenziert, können aber auch dedifferenziert vorliegen (40).

Trotz der diversen Klassifikationsmöglichkeiten finden sich auch bei der am häufigsten gebrauchten anatomischen Klassifikation Probleme hinsichtlich der genauen Abgrenzung der Subtypen. So können pCCCs mit fortschreitendem Wachstum in die Leber infiltrieren und sich daher nicht mehr von iCCCs abgrenzen lassen (45). Zusätzlich ist die distale Begrenzung der pCCCs hoch variabel, da die Einmündung des Ductus cysticus intraindividuell starke Unterschiede aufzeigt, was eine Abgrenzung zu den dCCCs erschwert (41). Eine klare Abgrenzung wäre jedoch wichtig, da jeder Subtyp mit einer unterschiedlichen Epidemiologie, Biologie und Prognose einhergeht, was ein an den jeweiligen Subtyp angepasstes klinisches Management erfordert (5, 42). Daher wird es für eine optimale Klassifikation des CCC in Zukunft nötig sein, den Subgruppen neben den bereits bekannten anatomischen und histologischen Kriterien auch molekulare Eigenschaften zuzuordnen, da sich auch auf molekularer Ebene diverse Unterschiede innerhalb der verschiedenen Subtypen finden lassen (7).

2.2 Epidemiologie

Das CCC ist mit 10-25 % nach dem HCC das zweithäufigste Malignom der Leber und macht weltweit insgesamt circa 3 % aller gastrointestinalen Neoplasien aus (12-14). Den Großteil der CCCs machen dabei mit 60-70% die pCCCs aus, gefolgt von den dCCCs mit circa 20-30 % und den iCCCs mit einem Anteil von bis zu 10 % (12, 13). Der Häufigkeitsgipfel für das Auftreten eines CCC liegt bei 60 bis 70 Jahren (12, 43). Generell sind dabei Männer etwas häufiger betroffen als Frauen (43).

CCCs sind insgesamt seltene Tumore mit einer Gesamtinzidenz von weniger als zwei Erkrankten auf 100.000 Einwohner (46, 47). Aufgrund verschiedener Risiko- und Umweltfaktoren und

genetischer Prädispositionen innerhalb der Bevölkerungsgruppen unterscheiden sich die einzelnen Inzidenzen innerhalb verschiedener Länder jedoch sehr stark (12, 46). So findet sich in westlichen Ländern wie Deutschland eine durchschnittliche Inzidenz von nur 0,5 bis 1,5 Erkrankten auf 100.000 Einwohner, während die weltweit höchste Inzidenz in Nordthailand fast 50-113/100.000 beträgt (12, 46, 47). In Nordthailand ist das CCC mit 89 % damit der mit Abstand häufigste Lebertumor, was mit dem endemischen Vorkommen von Leberegeln in dieser Region zusammenhängt (12).

In den letzten Jahrzehnten ist in einigen westlichen Ländern wie Deutschland, Italien und England sowie auch in Japan ein steigender Trend in der Inzidenz der iCCCs zu beobachten, während gleichzeitig die Zahl an diagnostizierten eCCCs als gleichbleibend oder sogar leicht fallend beschrieben wird (4, 12, 16, 17, 46, 48). Hinsichtlich der Mortalität zeigen sich vergleichbare Veränderungen. So erhöhte sich die Mortalität in der EU in den Jahren von 1990 bis 2010 um circa 9 % (15).

Ein Grund für die steigenden Inzidenzen liegt möglicherweise in einem häufigeren Auftreten von Risikofaktoren. So hat das Vorliegen von Gallensteinerkrankungen oder einem metabolischen Syndrom in den letzten Jahrzehnten weltweit zugenommen (43, 49). In Deutschland wird darüber hinaus vor allem der demographische Wandel für die sich verändernden Zahlen verantwortlich gemacht, da ein steigendes Lebensalter einen der Hauptrisikofaktoren darstellt (50, 51). Weitere Gründe, die die steigende Inzidenz bedingen könnten, sind die sich in den letzten Jahrzehnten stetig verbessernde Diagnostik, die zu einem häufigeren Erkennen bösartiger Lebererkrankungen geführt haben könnte (17) sowie eine fehlerhafte Kodierung von eCCCs als iCCCs durch das Diagnosesystem ICD10 (52).

Ob es sich bei den verändernden epidemiologischen Daten um eine wahrhaftige Veränderung handelt oder diese Umstände anderweitig bedingt sind, bleibt folglich abzuwarten. In jedem Fall sollte in Zukunft ein besonderer Wert auf eine genaue und einheitliche Datenerfassung gelegt werden, um diese Aussagen nicht zu verfälschen (12, 43).

2.3 Ätiologie und Risikofaktoren

Die Entstehung des CCC ist ein Prozess, an dem viele verschiedene Faktoren beteiligt sind und der durch eine Wechselwirkung zwischen genetischen Prädispositionen und einer Vielzahl an Risikofaktoren bedingt zu sein scheint (6).

Einige Risikofaktoren wie das Vorliegen von Zystenerkrankungen der Gallenwege, Hepatitis B und C sowie parasitäre Infektionen sind dabei mit einem hohen Risiko verbunden, ein CCC zu

entwickeln. Risikofaktoren wie ein Diabetes mellitus, Adipositas, chronisch entzündliche Darmerkrankungen oder Suchtmittelkonsum erhöhen das Risiko für die Entstehung eines Gallenwegmalignoms hingegen nur geringfügig (12, 47). Trotz der Vielzahl an bekannten Risikofaktoren entstehen fast 70 % aller CCCs sporadisch, ohne einen bekannten auslösenden Faktor identifizieren zu können. Dies ist unter anderem ein Hinweis dafür, dass viele weitere Risikofaktoren vorliegen, die bisher noch nicht bekannt sind (43, 46).

Pathophysiologisch scheint meist eine chronische Entzündung des Gallengangepithels für die Entstehung verantwortlich zu sein, welche eine fortschreitende Zellschädigung bedingt und letztlich über eine Metaplasie-Dysplasie-Karzinom-Sequenz zum Auftreten eines CCC führt (6, 8, 46, 53).

Wie die geographisch verschiedenen Inzidenzen des CCC bereits vermuten lassen, bestehen hinsichtlich des Vorkommens der Risikofaktoren in den jeweiligen Regionen große Unterschiede (12). So scheint der Großteil der Fälle in Asien durch eine Infektion mit Leberegeln ausgelöst zu sein, die über den Genuss von rohem oder geräuchertem Fisch aufgenommen werden (46, 51, 54). Weiterhin sind in Asien zystische Gallenwegserkrankungen wie das Caroli-Syndrom weit verbreitet, die ebenfalls einen anerkannten Risikofaktor für die Entstehung von CCCs darstellen (6, 50). Es wird vermutet, dass diese über eine lokale Gallenstase und den damit verbundenen erhöhten Einfluss von Gallensäuren auf das Epithel die Entstehung von CCCs begünstigen (55). Auch die Hepatolithiasis ist in Asien, verglichen mit Deutschland, ein häufiges Problem und ein nachgewiesener Risikofaktor (6, 56).

In westlichen Ländern hingegen scheinen vor allem die chronisch entzündliche Darmerkrankungen sowie die entzündlichen Erkrankungen der Gallenwege eine große Rolle zu spielen (46, 51). So wurde in durchgeführten Bevölkerungsanalysen nachgewiesen, dass chronisch entzündliche Darmerkrankungen sowohl mit der Entstehung von iCCCs als auch von eCCCs in Zusammenhang stehen. Dabei war vor allem das Vorliegen einer Colitis Ulzerosa mit einem erhöhten Auftreten von CCCs verbunden (50). Zudem kommt es bei Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen auch häufig zum komorbiden Auftreten von Erkrankungen wie der primär sklerosierenden Cholangitis (PSC) (57). Die PSC ist eine Gallengangserkrankung autoimmuner Genese, die mit einer Entzündung der kleinen Gallenwege einhergeht und einen anerkannten Risikofaktor für die Entstehung von CCCs darstellt (47). Neben diesen beiden Risikofaktoren scheinen darüber hinaus in westlichen Ländern noch weitere Faktoren wie das Vorliegen einer chronisch viralen Hepatitis, endokrine Erkrankungen wie ein Diabetes mellitus

oder das Vorliegen einer Leberzirrhose mit der Entstehung von CCCs zusammenzuhängen (50, 51).

Im Hinblick darauf, dass die CCCs eine sehr heterogene Gruppe von Karzinomen darstellen, scheinen sich einige Risikofaktoren unterschiedlich auf die Ausbildung von eCCCs und iCCCs auszuwirken (12, 43, 47). Zusammenfassend lässt sich daher sagen, dass Faktoren, die iCCCs auslösen, recht ähnlich zu den Faktoren sind, die hepatozelluläre Karzinome bedingen. Folglich wird durch eine Leberzirrhose oder Hepatitis-C-Infektion eher ein iCCC als ein eCCC ausgelöst. Dahingegen sind Risikofaktoren wie eine chronische Pankreatitis oder Erkrankungen der Gallenwege wie Steinleiden oder Entzündungen eher mit der Entstehung von eCCCs vergesellschaftet (43, 50). In der Zukunft könnte es daher vorteilhaft sein, die verschiedenen CCC-Subgruppen getrennt voneinander zu betrachten, um die Auswirkungen der einzelnen Risikofaktoren noch besser bewerten zu können (43, 47).

2.4 Klinische Präsentation

Die klinische Symptomatik des CCC ist unspezifisch, was eine frühe Diagnosestellung erschwert (6, 10). So zeichnen sich die CCCs besonders im Frühstadium durch einen sehr symptomarmen oder sogar teils asymptomatischen Verlauf aus (5, 42). Oft werden sie erst in einem lokal fortgeschrittenen oder bereits metastasierten Stadium klinisch auffällig, wenn das Tumorstadium lokale Grenzen überschreitet und in Lymphknoten, Nachbarorgane oder Gefäße infiltriert (9). Dabei unterscheidet sich die klinische Symptomatik je nach anatomischer Lokalisation und Wachstumsmuster in den verschiedenen CCC-Subgruppen (58).

So stellt bei den eCCCs das mit Abstand häufigste Symptom ein schmerzloser Ikterus dar (10, 45). Dieser tritt unter anderem auf, sobald durch große Tumormassen oder ein intraduktales Wachstum abführende Gallengänge verlegt werden (59). Infolgedessen kommt es zu einer erhöhten Konzentration von konjugiertem Bilirubin im Blut. Bei einer Gesamtkonzentration von über 2 mg/dl lagert sich dieses in den Skleren und der Haut ein, was folglich zu einer Gelbfärbung führt. Da das konjugierte Bilirubin wasserlöslich ist und renal filtriert werden kann, entsteht zusätzlich ein dunkel verfärbter Urin. Der Stuhl hingegen erscheint entfärbt oder gar acholisch, da die Ausscheidung von Gallensäuren in den Darm vermindert ist (60). Oft geht mit einer erhöhten Konzentration an Gallensäuren auch ein Pruritus einher, der durch die Reizung von Nervenendigungen durch die Gallensalze ausgelöst wird (10, 61). Dieser tritt vor allem während der Nacht auf und betrifft vorwiegend Hände und Füße (59).

Beim iCCC hingegen tritt ein Ikterus nur in 10-15 % der Fälle auf (45, 62). Prinzipiell kann der Ikterus hier sowohl durch eine Erhöhung von konjugiertem als auch von unkonjugiertem Bilirubin ausgelöst werden (63). Liegt bereits ein fortgeschrittenes Stadium mit Lymphknotenmetastasen vor, können diese unter anderem den Leberhilus verlegen und damit einen suffizienten Abfluss der Galle verhindern, was zu einer Erhöhung an konjugiertem Bilirubin führen würde (45). Eine reduzierte Leberfunktion durch Schädigung von Hepatozyten würde hingegen mit einer Erhöhung an unkonjugiertem Bilirubin einhergehen. In diesem Fall findet sich kein dunkel verfärbter Urin, da das unkonjugierte Bilirubin nicht wasserlöslich ist und nicht renal filtriert wird (63). Häufiger sind beim iCCC jedoch andere Symptome, die sich vor allem durch eine große Heterogenität auszeichnen (42, 46, 64). So kommt es zu unspezifischer B-Symptomatik, welche mit Nachschweiß, Gewichtsverlust, Fieber oder allgemeinem Unwohlsein einhergeht. Weiterhin kann es zu gastrointestinalen Beschwerden wie unspezifischen Bauchschmerzen oder Übelkeit kommen (6, 51, 62).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass aufgrund der unspezifischen Symptomatik des CCC und der erschwerten Möglichkeiten zur Frühdiagnose bei Patienten mit beständiger Cholestase oder sich verschlechterndem Allgemeinzustand immer eine ausgiebige Abklärung der Symptome erfolgen sollte, um die Erstdiagnose der Erkrankung nicht zu verzögern (6, 59).

2.5 Diagnostik

In der Diagnostik des CCC spielen neben der körperlichen Untersuchung vor allem laborchemische Untersuchungen sowie die Bildgebung mittels Ultraschall, Computertomographie (CT) oder Magnetresonanztomographie (MRT) eine essenzielle Rolle. Die histologische Sicherung des Befundes ist ebenfalls ein obligatorischer Bestandteil der Diagnostik und dient der Diagnosesicherung (6, 44, 53, 59).

Am Anfang sollte bei jedem Patienten, der sich mit Symptomen präsentiert, eine ausführliche körperliche Untersuchung erfolgen, bei der unter anderem Wert auf Leberhautzeichen oder einen beginnenden Ikterus gelegt wird (59, 60). Im weiteren Verlauf können Untersuchungsbefunde wie das Vorliegen einer schmerzlosen Schwellung der GB (Courvoisier-Zeichen) auf ein mögliches Malignom hinweisen (44, 59).

Vor einer Bildgebung sollte neben der körperlichen Untersuchung bei jedem Patienten auch ein ausführliches Blutbild erstellt werden (59). Oft finden sich dabei erhöhte Stauungsparameter wie die Alkalische Phosphatase, Gamma-GT oder eine erhöhte Bilirubinkonzentration (44, 59, 60). Darüber hinaus können im Labor Tumormarker bestimmt werden, die zu einem

gewissen Teil zur Diagnosesicherung beitragen können. Heutzutage sind einige Tumormarker für das CCC bekannt wie das Kohlenhydrat-Antigen 19-9 (CA 19-9) oder das Carcinoembryonale Antigen (CEA) (6, 62). Bedingt durch die Tatsache, dass eine Erhöhung dieser Tumormarker auch aufgrund anderer Erkrankungen bzw. Zustände ausgelöst werden kann, wie z.B. einer Cholangitis oder Cholestase, besitzen diese jedoch eine niedrige Sensitivität und Spezifität (6, 51). Folglich sollte die diagnostische Relevanz der Tumormarker mit Vorsicht genossen werden und eine Bewertung nur im Zusammenspiel mit anderen Befunden erfolgen. Ihre Hauptaufgabe liegt jedoch weiterhin in der Bewertung des Therapieverlaufes und in der Früherkennung von Rezidiven (41, 65).

Nach den körperlichen und laborchemischen Untersuchungen sollte sich weiterführend eine multimodale Bildgebung der Leber und des Gallengangsystems anschließen (53, 60). Diese spielt eine Schlüsselrolle in der Diagnostik des CCC, da sie sowohl für die Erstdiagnose als auch das Staging benötigt wird und darüber hinaus an Prozessen wie der diagnostischen Sicherung mittels Biopsie beteiligt ist (53). Ziel ist dabei eine genaue Darstellung des Primärtumors, vor allem im Hinblick auf dessen Begrenzungen oder mögliche Infiltrationen in das Gefäß- oder Gallengangsystem sowie die Identifikation von Metastasen (53, 62).

Der Ultraschall ist meist die erste eingesetzte bildgebende Modalität, da diese mit keiner Strahlenbelastung einhergeht, eine flächendeckende Verfügbarkeit aufweist und einen guten Überblick über Veränderungen der Leber gibt (66). Weiterführend verwendet man bildgebende Modalitäten wie CT oder MRT (44). Im CT präsentieren sich iCCCs in der Regel als eine intrahepatische Masse mit irregulärer Begrenzung zum umgebenden Leberparenchym (6). Da die Abgrenzung zum hepatozellulären Karzinom bei Patienten mit Leberzirrhose schwierig sein kann, lassen sich suspekte Befunde weiterführend durch eine Kontrastmittelgabe konkretisieren (5). ICCCs zeigen diesbezüglich eine verzögerte Kontrastmittelaufnahme, welche initial randständig beginnt und sich erst in der venösen Phase vollendet. Dieses Verhalten ist für das iCCC charakteristisch und lässt sich auf die arterielle Hypovaskularisation der Tumore zurückführen (42, 44, 45). Betrachtet man die MRT-Befunde, so erscheint das iCCC in T1 gewichteten Sequenzen hypointens, während es sich in T2 gewichteten Sequenzen hyperintens darstellt. Das Verhalten während der Kontrastmittelgabe ist dabei zum CT vergleichbar (6, 45). Beide bildgebenden Modalitäten zeigen sehr gute Ergebnisse bezüglich ihrer Darstellung des Primärtumors (5). Einen dem MRT überlegenen Effekt stellt beim CT jedoch die Beurteilung von Tumordinfiltration in Gallengang- oder Gefäßstrukturen dar (51). Dieses Kenntnis ist essenziell für die Beurteilung einer möglichen Resektabilität des Primärtumors und verschafft dem

CT damit seine Stellung in der präoperativen Diagnostik (62). Diese Stellung begründet sich des Weiteren durch die Möglichkeit, mittels CT die erwartete Restleberfunktion nach einer Lebersegmentresektion zu bestimmen (53). Die Vorteile des MRT liegen hingegen vor allem in der Diagnostik der eCCCs. Durch Verfahren wie die Magnetresonanz-Cholangiopankreatiokographie (MRCP) ist es möglich, Strikturen entlang der Gallengänge genau zu lokalisieren und hinsichtlich ihrer anatomischen Ausbreitung zu evaluieren (5, 6, 41). Da die MRCP heutzutage hinsichtlich ihrer Genauigkeit mit der einer endoskopisch retrograden Cholangiopankreatiokographie (ERCP) vergleichbar ist und im Gegensatz zu diesem mit einem niedrigeren Grad an Invasivität einhergeht, werden ERCPs vor allem für Probenentnahmen oder Interventionen durchgeführt (5, 51).

Trotz einer ausgiebigen bildgebenden Diagnostik ist eine histologische Sicherung des Befundes für die Diagnosestellung eines CCC unerlässlich (59). Bei allen Patienten, die sich in einem palliativen Stadium befinden und eine systemische Chemotherapie oder Radiotherapie erhalten sollen, ist eine Biopsie daher dringend zu empfehlen (6). Einzig und allein bei Patienten, die sich noch in einem kurativ therapierbaren Stadium befinden und einer Operation zugeführt werden können, sollte auf eine histologische Sicherung verzichtet werden (42, 62). Grund dafür ist, dass bei einer bioptischen Sicherung die Möglichkeit besteht, dass durch den Stichkanal verschleppte Tumorzellen Metastasen bedingen können (5, 62). Die Gewinnung von Tumormaterial wird beim iCCC oder pCCC mittels einer perkutanen, CT oder Ultraschall gesteuerten Biopsie durchgeführt (59). Im Gegensatz dazu erfolgt die Materialgewinnung beim dCCC mittels ERCP oder endosonographischem Ultraschall, wobei es diese Verfahren mittels Bürstenzytologie oder Feinnadelaspiration erlauben, kleine Mengen von Tumormaterial zu gewinnen. Das gewonnene Material wird im Anschluss histologisch auf Malignität untersucht (6, 42). Aufgrund der eher niedrigen Sensitivität der zytologischen Verfahren werden dabei zusätzlich zur Mikroskopie oft immunhistochemische Färbungen genutzt, um eine Verbesserung der Sensitivität zu erzielen (6, 51).

Abschließend lässt sich sagen, dass die Diagnostik erst durch eine Zusammenschau aus Ergebnissen der klinischen Untersuchung, labormedizinischen und pathologischen Befunden sowie einer Bildgebung ermöglicht wird (42). Eine frühe Diagnosestellung stellt dabei nach wie vor ein großes Problem dar, da sich das CCC in frühen Stadien oft durch sehr symptomarme Verläufe auszeichnet (42, 44, 53). Zudem wird das Problem dadurch verstärkt, dass bei einem Großteil der Patienten keine bekannten Risikofaktoren vorliegen, was eine Stratifikation von Risikogruppen und eine systematische Früherkennung durch Screenings erschwert (59). Ein

Großteil der Patienten erhält seine Diagnose daher erst in einem späten Stadium, in dem eine Behandlung in kurativer Absicht ausgeschlossen ist (45). Dies verdeutlicht, wie wichtig eine frühe Diagnosestellung ist und zeigt den Handlungsbedarf in dieser Hinsicht (7).

2.5.1 Staging

Nach Abschluss der Diagnostik und Vorliegen einer histologisch gesicherten Diagnose schließt sich das Tumorstaging an (67). Dieses erfolgt beim CCC in der Regel mittels einer CT-Bildgebung von Becken, Abdomen und Thorax, kann alternativ aber auch mittels MRT-Bildgebung durchgeführt werden (53, 62, 67). Im Rahmen des Stagings wird die lokale Ausbreitung des Tumorwachstums (T) sowie das Vorliegen von Lymphknoten (N) und Fernmetastasen (M) bestimmt und anschließend innerhalb der TNM-Klassifikation codiert (68). Dabei liegt für jeden Subtyp des CCC eine spezifische TNM-Klassifikation vor (69, 70). Zurzeit wird die seit 2018 bestehende 8. Auflage der TNM-Klassifikation des American Joint Committee on Cancer (AJCC) verwendet (59, 68-70). Ziel der Klassifikation ist es, die Patienten in verschiedene Stadien der Erkrankung einzuteilen (UICC-Stadien), anhand derer sich eine Aussage über die möglichen Therapieoptionen und die Prognose der Erkrankten treffen lässt (68).

Tabelle 1: Ausdehnung des Primärtumors (T-Stadium) modifiziert nach Wittekind 2017 (69)

T	iCCC	pCCC	dCCC	GB	Ampulla Vateri
Tis	Carcinoma in situ	Carcinoma in situ	Carcinoma in situ	Carcinoma in situ	Carcinoma in situ
T1	-	Tumor auf Gallengang beschränkt	Wandinfiltration des Gallengangs $\leq 5\text{mm}$	-	-
T1a	Tumor $\leq 5\text{ cm}$	-	-	Infiltration der Schleimhaut	Tumor begrenzt auf Sphinkter Oddi oder Ampulla Vateri
T1b	Tumor $> 5\text{ cm}$	-	-	Infiltration muskuläre Wandschichten	Perisphinkterische Invasion / Invasion bis zur Lamina Muscularis Propria des Duodenum

T2	Gefäßinvasion	-		Wandinfiltration des Gallengangs 6-12mm	-	Infiltration des Pankreas ≤ 0,5 cm
T2a	-	Tumor infiltriert periduktales Fettgewebe	-		Infiltration perimuskuläres BGW ohne intrahepatische Ausbreitung oder Ausbreitung jenseits der Serosa	-
T2b	-	Tumor infiltriert Leberparenchym	-		Tumor infiltriert in Leber oder breitet sich periserös aus / Infiltration von einem Nachbarorgan	-
T3	Perforation des viszeralen Peritoniums	Tumor infiltriert unilateral V. portae / A. hepatica	Wandinfiltration des Gallengangs > 12mm		Infiltration von 2 Nachbarorganen / Infiltration der V. portae, A. hepatica	-
T3a	-	-	-	-	-	Infiltration des Pankreas oder des peripankreatischen Gewebes > 0,5 cm ohne Gefäßbeteiligung
T3b	-	-	-	-	-	Infiltration des Truncus coeliacus, A. mesenterica superior, A. hepatica communis
T4	Invasion extrahepatischer Strukturen	Tumor infiltriert Hauptast der V. portae oder bilaterale Äste 2. Ordnung; A. hepatica communis oder bilaterale Äste 2. Ordnung; unilaterale Infiltration von Ästen 2. Ordnung des Gallengangs und kontralateral Äste der V. portae oder der A. hepatica	Tumor infiltriert in Truncus coeliacus, A. mesenterica superior, A. hepatica communis	-	-	-

Tabelle 2: Lymphknotenmetastasen (N-Stadium) modifiziert nach Wittekind 2017 (69)

N	iCCC	pCCC	dCCC	GB	Ampulla Vateri
N0	Keine Lymphknotenmetastasen	Keine Lymphknotenmetastasen	Keine Lymphknotenmetastasen	Keine Lymphknotenmetastasen	Keine Lymphknotenmetastasen
N1	Regionäre Lymphknotenmetastasen	1-3 regionäre Lymphknotenmetastasen	1-3 regionäre Lymphknotenmetastasen	1-3 regionäre Lymphknotenmetastasen	1-2 regionäre Lymphknotenmetastasen

N2	-	4 ≤ regionäre Lymphknoten-metastasen	4 ≤ regionäre Lymphknoten-metastasen	4 ≤ regionäre Lymphknoten-metastasen	3 ≤ regionäre Lymphknoten-metastasen
----	---	--------------------------------------	--------------------------------------	--------------------------------------	--------------------------------------

Tabelle 3: Fernmetastasen (M- Stadium) modifiziert nach Wittekind 2017 (69)

M	iCCC	pCCC	dCCC	GB	Ampulla Vateri
M0	Keine Fern-metastasen	Keine Fern-metastasen	Keine Fern-metastasen	Keine Fern-metastasen	Keine Fern-metastasen
M1	Fernmetastasen	Fernmetastasen	Fernmetastasen	Fernmetastasen	Fernmetastasen

Tabelle 4: UICC-Stadien modifiziert nach Wittekind 2017 (69)

UICC-Stadium	iCCC	pCCC	dCCC	GB	Ampulla Vateri
I	T1	T1a	T1	-	
Ia	T1a	-	-	T1a	T1a
Ib	T1b	-	-	T1b	T1b / T2
II	T2	T2a / T2b	-	-	-
IIa	-	-	T1, N1 / T2, N0	T2a	T3a
IIb	-	-	T2, N1 / T3, N0-1	T2b	T3b
IIIa	T3	T3	T1-3, N2	T3	T1-3, N1
IIIb	T4 / jedes T, N1	T4	T4	T1-3, N1	T4/ jedes T, N2
IIIc	-	N1	-	-	-
IV	M1	-	M1	-	M1
IVa	-	N2	-	T4, N0-1	-
IVb	-	M1	-	M1 / jedes T, N2	-

2.6 Therapie

2.6.1 Einführung

Die therapeutischen Optionen des CCC unterscheiden sich je nach Subtyp und Stadium der Erkrankung (3, 10). In frühen Stadien stehen für eine selektierte Patientengruppe kurative Therapieoptionen zur Verfügung. Dabei stellt die radikale chirurgische Entfernung des Primärtumors die Therapie der Wahl dar, wobei diese in bestimmten Fällen durch eine Kombination

aus (neo-)adjuvanter Chemotherapie ergänzt wird (3, 42, 44). In fortgeschrittenen Stadien kommen im Rahmen der palliativen Therapie sowohl chemo- und radiochemotherapeutische Therapiekonzepte als auch eine Vielzahl an lokoregionären Verfahren wie die TACE, SIRT oder RFA für die Behandlung in Frage (37, 42). Um die Therapieergebnisse von Patienten mit CCCs zu verbessern, sollte deren Therapie in einem Zentrum erfolgen, in dem jeder Patient von einem multidisziplinären Team betreut und im Rahmen von anerkannten Leitlinien behandelt wird (42).

2.6.2 Kurative Therapieansätze

2.6.2.1 Chirurgische Therapie

Die radikale chirurgische Entfernung des Primärtumors stellt neben der Lebertransplantation (LT) die einzige potenziell kurative Therapieoption bei der Behandlung des CCC dar (42). Eine operative Therapie kann im klinischen Alltag jedoch nur einer kleinen Patientengruppe angeboten werden, was unter anderem an der oft späten Erstdiagnose der Karzinome liegt (4, 44, 71). So kann nur bei circa einem Fünftel der Patienten initial eine operative Therapie durchgeführt werden (49). Der kleine Anteil an Patienten, dem es möglich ist, sich einer Operation zu unterziehen, sollte diese aber in jedem Fall wahrnehmen, da die Resektion im Vergleich zu anderen Therapieverfahren mit das längste Gesamtüberleben verspricht (44, 71). Die Lebenserwartungen wurden dabei in einer Studie von DeOliveira et al. (2007), je nach CCC-Subtyp, mit 80 Monaten für das iCCC, 30 Monaten für das pCCC und 25 Monaten für das dCCC angegeben. Gleichzeitig betragen die 5-Jahres-Überlebensraten 63 %, 30 % und 27 % (13). In einer aktuelleren Studie von Groot Koerkamp und Fong (2014) zeigte sich ein mittleres Gesamtüberleben von 18 bis 39 Monaten bei Patienten mit iCCCs und 35 bis 40 Monaten bei Patienten mit pCCCs, wobei die 5-Jahres-Überlebensrate für beide Gruppen im Durchschnitt circa 30 % betrug (72).

Die verwendeten Operationstechniken unterscheiden sich dabei innerhalb der verschiedenen CCC-Subgruppen. So besteht die chirurgische Standardtherapie beim dCCC grundsätzlich in einer Pankreatikoduodenektomie nach Kausch-Whipple oder Traverso-Longmire (13, 62). Beim pCCC erfolgt in der Regel eine ausgedehnte Leberteileresektion bis hin zur Hemihepatektomie und einer Entfernung des Lobus Caudatus (13, 62). Dies ist der Fall, da viele pCCCs eine zusätzliche intrahepatische Komponente besitzen, da sie mit zunehmendem Wachstum in die Leber infiltrieren (41). Weiterführend muss eine Entfernung von Teilen der Hepaticusgabelung, der extrahepatischen Gallenwege sowie der lokalen Lymphknoten erfolgen, wobei zur

Wiederherstellung der Verbindung zwischen Leber und Dünndarm eine biliodigestive Anastomose angelegt wird (5). Auch bei der Therapie des iCCC ist eine Leberresektion erforderlich, an die sich ebenfalls die Entfernung der lokalen Lymphknoten und die Anlage einer biliodigestiven Anastomose anschließen (13, 44, 62).

Das Ziel jeder Resektion ist dabei stets die vollständige mikroskopische Entfernung des Primärtumors (R0), da dies zusammen mit dem Vorliegen von Lymphknotenmetastasen den wichtigsten prognostischen Faktor für das Wiederkehren des Tumorleidens und das damit verbunden postoperative Überleben darstellt (13, 62, 71). Leider stellt die vollständige Resektion des Primärtumors aufgrund von intraoperativ nicht eindeutig definierbaren Tumorgrenzen immer noch ein aktuelles Problem dar (62). Dies könnte zusammen mit dem aggressiv-invasiven Wachstums des CCC die immer noch hohen Rezidivraten erklären, welche sich trotz verbesserter Resektionstechniken und (neo-)adjuvanter Therapiekonzepte bei den Patienten finden (19, 62). So erleidet mit circa 60 % die Mehrzahl der Patienten nach stattgefundener Resektion ein Rezidiv mit vorwiegend intrahepatischer Lokalisation, was das Langzeitüberleben der Patienten weiter verschlechtert (21, 45, 72).

2.6.2.2 Lebertransplantation

Die LT stellt die einzige kurative Therapiemöglichkeit für Patienten mit nicht resezierbarem und nicht metastasiertem pCCC dar. Diese erfolgt in den meisten Ländern auf Grundlage des 1993 in den USA eingeführten Mayo-Protokolls in Kombination mit einer neoadjuvanten Radiochemotherapie (42, 73). Aufgrund der strengen Einschlusskriterien dieses Protokolls kann eine LT jedoch nur einem begrenzten Patientenkollektiv angeboten werden. Für diese wenigen Patienten stellt die LT jedoch das Therapieverfahren mit dem längsten Gesamtüberleben dar (5). Dies gilt vor allem für pCCC-Patienten mit einer auslösenden Grunderkrankungen wie der PSC, da im Vergleich zur Resektion nach einer LT kein erhöhtes Risiko für das Auftreten eines Zweitkarzinoms besteht. Weitere Vorteile der LT bestehen außerdem für Patienten, bei denen eine R0-Resektion unwahrscheinlich ist oder bei Patienten, die nach einer radikalen Resektion keine adäquate Restleberfunktion mehr ausweisen würden (5, 62). Dass eine LT bei Patienten mit pCCCs in Deutschland zurzeit jedoch nur im Rahmen klinischer Studien empfohlen und durchgeführt wird, liegt wohl auch an einem Mangel an Spenderorganen, der unter anderem durch die in Deutschland geltende erweiterte Zustimmungslösung bedingt ist (70, 74, 75). Zudem fehlen valide Daten, die eine Therapie mittels LT mit einer systemischen palliativen Chemotherapie vergleichen (70).

Ob auch Patienten mit iCCCs von einer LT profitieren, wird derzeit kontrovers diskutiert. So gelten iCCCs in vielen Ländern, unter anderem auch in Deutschland, aufgrund ihrer hohen Rezidivrate als Kontraindikation für eine Transplantation (44, 70). Einige neuere Studien, die den Nutzen einer LT bei Patienten mit iCCCs evaluierten, lieferten jedoch teils gegenteilige Ergebnisse und wiesen eine adäquate 5-Jahres-Überlebensrate von 73 % für eine selektierte Patientengruppe nach (5). Trotz dieser Tatsache wird in der aktuellen S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) eine LT außerhalb klinischer Studien für Patienten mit iCCCs nicht empfohlen (70).

2.6.2.3 Neoadjuvante Therapiekonzepte

Neoadjuvante Therapiekonzepte finden vor der chirurgischen Entfernung des Primärtumors Anwendung und haben unter anderem das Ziel, Patienten mit einem initial als inoperabel betrachteten Tumorleiden doch einer Operation zuführen zu können. Des Weiteren reduzieren sie die während der Operation verstreuten Tumorzellen und führen damit zu einer besseren lokoregionären Kontrolle (62, 76). Neben der Anwendung einer neoadjuvanten Radiochemotherapie im Rahmen von LTs hat sich jedoch noch kein weiteres präoperatives Konzept in der Therapie des CCC etabliert (62).

Jung et al. (2017) zeigten in ihrer Studie jedoch bereits, dass durch eine neoadjuvante Radiochemotherapie beim pCCC eine Verkleinerung des Primärtumors erreicht werden kann. Darüber hinaus konnten sie in ihrer Studie eine erhöhte Rate an R0-Resektionen in der mit einer Radiochemotherapie behandelten Patientengruppe nachweisen, welche einen der wichtigsten anerkannten Prädiktoren für ein verlängertes postoperatives Überleben darstellt (71). Da allerdings noch keine randomisierte kontrollierte Studie (RCT) den Nutzen einer neoadjuvanten Therapie belegen konnte, wird sich erst in Zukunft zeigen, ob neoadjuvante Therapiekonzepte in der Behandlung von CCCs Anwendung finden (62). Die aktuelle Phase 3 Studie „GAIN“, welche den Nutzen einer neoadjuvanten Therapie mit GEMCIS evaluiert, könnte in dieser Hinsicht weitere interessante Erkenntnisse erbringen (77).

2.6.2.3.1 Adjuvante Therapiekonzepte

Die Therapierationale der Adjuvanz beim CCC erklärt sich vor allem durch eine hohe Anzahl an Lokalrezidiven oder Fernmetastasen, welche nach stattgefundener Resektion auftreten. Diese werden von nach der Operation im Körper verbliebenen Tumorzellen ausgelöst und sollen durch eine adjuvante Therapie vermieden werden (4). Eine Chemotherapie alleine oder

eine kombinierte Radiochemotherapie soll so das Langzeitüberleben der Patienten verbessern (78).

In vergangenen Studien konnten diesbezüglich bereits Erkenntnisse gewonnen werden, die auf die Wirksamkeit einer adjuvanten Chemotherapie schließen lassen. So zeigte sich bei Patienten mit einem Gallenblasenkarzinom und CCC, die postoperativ eine Chemo- oder Radiochemotherapie erhalten hatten, ein verlängertes Überleben. Dabei schienen vor allem Patienten mit Lymphknotenmetastasen und Patienten, deren Tumor nicht im Gesunden reseziert werden konnten, von einer adjuvanten Therapie zu profitieren (78, 79). Darüber hinaus konnten Horgan et al. 2012 in ihrer Studie bereits Aussagen über die Wirksamkeit der verschiedenen Therapieverfahren treffen. So zeigten sich die größten therapeutischen Effekte bei der mit einer Chemo- bzw. Radiochemotherapie behandelten Patientengruppe, während sich die alleinige Radiotherapie als weniger wirksam herausstellte. Dabei muss ebenfalls erwähnt werden, dass die verschiedenen Therapieverfahren je nach Patientengruppe eine unterschiedliche Effektstärke aufzeigten. So war die Chemotherapie vor allem bei Patienten mit positivem Lymphknotenstatus gut wirksam, wobei dort der Nutzen einer Bestrahlung fragwürdig blieb. Im Gegensatz dazu erwies sich die Radiotherapie bei R1 resezierten Patienten, bei denen die lokoregionäre Kontrolle im Vordergrund steht, als vorteilhaft (78).

Trotz der gewonnenen Erkenntnisse hinsichtlich des Nutzens einer adjuvanten Chemotherapie aus vergangenen Studien führten erst neuere RCT zu einer Änderung der aktuellen Therapieempfehlungen (4, 49, 80). So wies die BILCAP-Studie 2019 bei Patienten, die nach einer Operation eine adjuvante Chemotherapie mit Capecitabin erhielten, ein verlängertes Überleben im Vergleich zu einer Referenzgruppe nach, in der die Patienten lediglich beobachtet wurden. Dabei lag das mittlere Überleben in der Chemotherapie-Gruppe bei 52 Monaten verglichen zu 32 Monaten in der Referenzgruppe. Ein statistisch signifikanter Unterschied konnte im Rahmen der Studie jedoch nur bei einer Subgruppenanalyse für Patienten mit positivem Lymphknotenstatus oder R1-Resektion nachgewiesen werden (49). Trotz dieser Tatsache empfehlen aktuelle Leitlinien den Einsatz einer 6-monatigen Chemotherapie mit Capecitabin nach dem BILCAP-Studienprotokoll (1, 49, 80).

Dass die BILCAP-Studie (49) in der Intention-to-treat-Analyse sowie andere neu erschienene RCTs keinen signifikanten Überlebensvorteil einer adjuvanten Chemotherapie nachweisen konnten (81, 82), könnte am ehesten darauf zurückzuführen sein, dass viele der Studien nur geringe Fallzahlen aufwiesen (4). In Zukunft werden daher weitere RCTs, die den Nutzen einer adjuvanten Chemotherapie evaluieren, mit Interesse erwartet. Ein Beispiel hierfür stellt die

Studie „ADJUBIL“ dar, die untersucht, ob eine Erweiterung der adjuvanten Standardtherapie mit Capecitabin um die Immuntherapeutika Durvalumab und Tremelimumab einen Vorteil mit sich bringt (83). Ein weiteres Beispiel stellt die ACTICCA 1-Studie dar, die eine adjuvante Chemotherapie mit GEMCIS mit einer Referenzgruppe vergleicht, die mit Capecitabin behandelt wurde (4, 84).

2.6.3 Palliative Therapieansätze

2.6.3.1 Palliative Chemotherapie

2.6.3.1.1 Erstlinienchemotherapie

Palliative Therapieansätze wie die systemische Chemotherapie kommen bei nicht resektablem lokal fortgeschrittenem Tumorwachstum, nach initial operablem aber rezidiviertem Tumorwachstum oder bei einem metastasierten Tumorstadium zum Einsatz (19). Da sich CCCs durch einen unspezifischen und symptomarmen Verlauf auszeichnen, wird ein Großteil der Patienten erst in einem lokal fortgeschrittenen, nicht mehr kurativ behandelbarem Stadium erstdiagnostiziert (9, 19, 20). Aufgrund dieser Tatsache stellt die palliative Chemotherapie, dessen Ziel in der Verbesserung der Lebensqualität und der Verlängerung des Gesamtüberlebens besteht, die bedeutendste Komponente in der Behandlung des CCC dar (9).

Die Wirksamkeit der palliativen Chemotherapie wiesen erstmals Glimelius et al. (1996) in einer RCT nach, in der sie eine Chemotherapie mit Etoposid und Leucovorin mit der besten supportiven Therapie verglichen (85). Hinsichtlich der Frage, welche Erstlinientherapie beim CCC zu präferieren sei, lieferten Eckel und Schmitt (2007) in ihrer durchgeführten Metaanalyse von 104 Studien zu verabreichten Erstlinientherapien erste Erkenntnisse. So konnten diese bereits die Überlegenheit von Kombinationstherapien gegenüber Monotherapien nachweisen (86). Bei einem Vergleich der verschiedenen Erstlinien-Therapieerime wurde darüber hinaus bereits damals die höchste Wirksamkeit bei der heute anerkannten GEMCIS-/GEMOX-Erstlinien-therapie beobachtet. Gemcitabin und andere nicht platinhaltige Therapieerime wiesen hingegen schlechtere Therapieergebnisse auf (4, 86).

Die Überlegenheit einer kombinierten Chemotherapie mit GEMCIS gegenüber einer Monotherapie mit Gemcitabin bestätigte sich 2010. Die RCT „ABC-01-/ ABC-02“ konnte dort einen statistisch signifikanten Überlebensvorteil einer Therapie mit GEMCIS gegenüber einer Gemcitabin Monotherapie nachweisen. Im Schnitt überlebten Patienten, die mit GEMCIS behandelt wurden, 3,6 Monate länger als Patienten, die lediglich eine Gemcitabin-Monotherapie erhielt-

ten. Als Folge der Studie etablierte sich die Therapie mit Cisplatin (25 mg pro m² Körperoberfläche) und Gemcitabin (1000 mg pro m²), die jeweils am ersten und achten Tag eines dreiwöchigen Zyklus verabreicht wird, als neue Standard-Erstlinientherapie (21, 22). Diese Erkenntnisse wurden weiterführend durch sehr ähnliche Ergebnisse in der japanischen BT-22-Studie untermauert. Okusaka et al. (2010) wiesen dort bei 83 Patienten ebenfalls eine Überlegenheit der Therapie mit GEMCIS gegenüber einer Monotherapie mit Gemcitabin nach. Sie erreichten Überlebenszeiten von 11,2 Monaten im Vergleich zu 7,7 Monaten und eine Differenz in der 1-Jahres-Überlebensrate von 8 % (19).

Eine Alternative zur Therapie mit GEMCIS stellt mit ähnlicher antitumoraler Wirksamkeit die Therapie mit Gemcitabin und Oxaliplatin (GEMOX) dar. Bei vergleichbarer Toxizität und guter Verträglichkeit wird es in vielen Ländern (unter anderem in Frankreich) verwendet, wenn eine Therapie mit GEMCIS aufgrund von Unverträglichkeiten oder Kontraindikationen wie einer Niereninsuffizienz nicht möglich ist (42, 87).

Trotz der etablierten Standard-Erstlinientherapie mit GEMCIS besteht für Patienten mit fortgeschrittenen Gallengangskarzinomen aufgrund der nach wie vor unzufriedenstellenden Prognose ein dringlicher Bedarf an neuen wirksameren Therapien (26, 88). Innerhalb der letzten Jahre gab es daher wiederholt Versuche, neue Erstlinientherapien zu etablieren. Ein überlegenes Therapieregime konnte im Rahmen diverser Studien jedoch nicht identifiziert werden (20, 88, 89), weshalb der Einsatz von GEMCIS in aktuellen Leitlinien unverändert empfohlen wird (1, 2, 70).

Eine in aktuellen Studien untersuchte Alternative stellen unter anderem neue Triple-Therapien wie Gemcitabin/Cisplatin/nab-Paclitaxel (28), liposomales Irinotecan/Fluorouracil/Leucovorin (90) oder FOLFIRINOX dar (24-26). FOLFIRINOX ist ein aus 5-Fluorouracil, Leucovorin, Oxaliplatin und Irinotecan bestehendes Chemotherapie-Regime, das aus der palliativen Therapie des Pankreaskarzinoms bekannt ist (26). Da die Pankreaskarzinome in früheren Zeiten ebenso wie die Tumore der Gallenwege mittels Gemcitabin-Monotherapie oder GEMCIS-Kombinationstherapie behandelt wurden und heute eine überlegene Wirksamkeit von FOLFIRINOX beim Pankreaskarzinom bekannt ist, erfolgen inzwischen Studien, die die Wirksamkeit von FOLFIRINOX bei Patienten mit CCCs evaluieren (4, 26). Dabei konnte in einer retrospektiven Analyse von Ulusakarya et al. (2020) ein vielversprechendes Overall Survival (OS) von 15 Monaten nach Beginn der Erstlinientherapie in einer mit FOLFIRINOX therapierten Patientengruppe beobachtet werden (26). Aufgrund der erhöhten Toxizität und des aggressiveren Verhaltens der neuen Triple-Therapien sollten bei der Evaluation neben der Wirksamkeit immer

auch die Nebenwirkungen und die damit assoziierte Lebensqualität der Patienten mitberücksichtigt werden. Diesbezüglich konnte in aktuellen Studien jedoch kein erhöhtes Auftreten von Nebenwirkungen beobachtet werden (26, 27, 91). Eine abschließende Bewertung hinsichtlich der Wirksamkeit und Nebenwirkungen von FOLFIRINOX war jedoch erst im Rahmen der kürzlich erschienenen RCT „AMEBICA PRODIGE 38“ möglich. Diese vergleicht das OS nach einer Erstlinientherapie mit FOLFIRINOX und einer Erstlinientherapie mit GEMCIS und zeigte, dass sich das Überleben in der FOLFIRINOX-Gruppe nicht signifikant von der Referenzgruppe unterschied. Obwohl die Nebenwirkungen in der FOLFIRINOX-Gruppe tolerabel und zur GEMCIS-Gruppe vergleichbar waren, reichte dieses Ergebnis folglich nicht, um die aktuelle Standardtherapie mit GEMCIS abzulösen (92).

Zusammenfassend lässt sich zur Erstlinienchemotherapie daher sagen, dass sich neben der Standardtherapie mit GEMCIS bzw. GEMOX weitere Kombinationstherapien wie CAPOX, FOLFOX 4 oder FOLFIRINOX als mögliche Alternativen in der Erstlinienchemotherapie herausgestellt haben, diese aufgrund mangelnder Evidenz oder Wirksamkeit jedoch keinen Einzug in aktuelle Therapieempfehlungen gefunden haben (1, 2, 26, 88).

2.6.3.1.2 Zweitlinienchemotherapie

In der palliativen chemotherapeutischen Behandlung des CCC gab es neben der Standard-Erstlinientherapie lange Zeit keine Behandlungsempfehlung hinsichtlich einer Zweitlinienchemotherapie nach dem Versagen von GEMCIS. So war weder klar, ob bzw. welche Patienten von einer Zweitlinientherapie profitieren, noch welche Chemotherapie das effektivste Regime darstellt (93, 94).

Die meisten anerkannten und verwendeten Chemotherapiekonzepte nach dem Versagen von GEMCIS enthalten aktuell Fluoropyrimidine (4). So erhielten in einer Studie von Brieau et al. (2015) 88 % aller Patienten eine Chemotherapie auf der Basis von 5-Fluorouracil. Die dabei am häufigsten verwendeten Therapieregime stellten FOLFIRI und XELERI dar. Zudem wurden oft Therapien mit 5-FU in Kombination mit Capecitabin oder Cisplatin sowie FOLFOX oder CAPOX verwendet (93).

FOLFOX ist ein aus Folinsäure, 5-FU und Oxaliplatin bestehendes Therapieregime, das in einer von Hwang et al. (2015) durchgeführten Studie ein OS von 4,4 Monaten bei tolerierbaren Nebenwirkungen erzielte. Damit stellt es eine valide Therapiealternative in der Zweitlinie dar und wird aufgrund aktueller Studienergebnisse der ABC-06-Studie von deutschen Leitlinien als

mögliche Zweitlinientherapie empfohlen (1, 70, 95, 96). In der ABC-06-Studie, die eine Chemotherapie mit FOLFOX mit einer Therapie mit Best Supportive Care (BSC) verglich, konnte ein OS von 6,2 in der FOLFOX-Gruppe nachgewiesen werden, während das OS in der Referenzgruppe lediglich 5,3 Monaten betrug. Darüber hinaus zeigte sich ebenfalls ein signifikanter Überlebensvorteil in der 12-Monats-Überlebensrate (25,9 % vs. 11,4 %), was den Vorteil gegenüber einer ausschließlich supportiven Therapie bestätigt (1, 96). Neben einer Zweitlinientherapie mit FOLFOX empfiehlt die aktuelle deutsche Leitlinie der DGVS eine Irinotecan-haltige Chemotherapie als mögliche Therapieoption (70).

2.6.3.1.3 Drittlinienschchemotherapie

In der Drittlinienschchemotherapie werden eine Vielzahl an verschiedenen Chemotherapeutika eingesetzt (93). Brieau et al. (2015) fanden in ihrem systematischen Review heraus, dass am häufigsten Kombinationstherapien wie FOLFIRI, 5-FU und Cisplatin, FOLOX sowie Capecitabin- und Docetaxel-Monotherapien eingesetzt werden.

2.6.3.2 Zielgerichtete Therapien

In der Vergangenheit haben sich Studien über das CCC überwiegend mit der Durchführung und Wirksamkeit von klassischen Chemotherapien beschäftigt. In den vergangenen Jahrzehnten stieg jedoch das Interesse an individualisierten Chemotherapien stark an, wobei heutzutage diverse Studien existieren, die deren Effektivität bei der Behandlung des CCC untersuchen (9). Diese Entwicklung und Überprüfung neuer Therapiestrategien ist dringend erforderlich, da die immer noch hohen Mortalitätsraten beim CCC auch durch eine mangelnde Wirksamkeit der palliativen Chemotherapeutika bedingt sind (97, 98). Dass beim CCC eine Möglichkeit zum Einsatz von zielgerichteten Chemotherapeutika besteht, zeigen durchgeführte molekulargenetische Analysen, in denen bewiesen werden konnte, dass ein Großteil der CCCs therapeutisch targetierbare Mutationen aufweisen (5). Interessant ist dabei, dass sich auch innerhalb dieser Mutationen die Heterogenität der verschiedenen CCC-Subgruppen widerspiegelt. So ist bei der Vielzahl an verschiedenen Mutationen ein Unterschied zwischen intra- und extrahepatischen CCCs nachweisbar. Teilweise liegen gewisse Mutationen sogar exklusiv in einer bestimmten CCC-Subgruppe vor, wie beispielsweise die fibroblast growth factor receptor (FGFR) 2 Fusionen beim iCCC (4). Aufgrund dessen ist ein genaues Verständnis der einzelnen Subgruppen und eine Kenntnis über die dort bestehenden Mutationen essenziell für den Erfolg von zukünftigen individualisierten Therapien (5, 9).

Momentan gibt es eine Vielzahl an Studien, die zielgerichtete Chemotherapeutika untersuchen. So wird hauptsächlich versucht, die anerkannten Standard-Chemotherapie-Regime wie Kombinationen aus Gemcitabin und Platinderviat mit weiteren neuen Therapeutika zu ergänzen (88). Bei dem Versuch, die Progression eines Tumorleidens durch die Targetierung verschiedener molekularer Mechanismen zu verhindern, zeigte sich eine Behandlung mittels EGFR-, VEGF- oder Tyrosinkinase-Inhibitoren als weniger geeignet, was sich unter anderem in den Ergebnissen zweier durchgeführter Metaanalysen widerspiegelt (88, 99-105).

Die Verwendung von FGFR- und IDH-Inhibitoren brachte hingegen klinisch relevante therapeutische Effekte wie die Verlängerung des OS mit sich. Somit könnte die Verwendung von Substanzen, die auf die Inhibition des FGFR1-4 sowie der IDH1 abzielen, schließlich die lang erwartete Verbesserung der nach wie vor schlechten Prognose von Patienten mit CCCs mit sich bringen (31, 106). Bei der Evaluation verschiedener FGFR-Inhibitoren hinsichtlich ihrer Wirksamkeit (30-34, 107) zeigte vor allem Pemigatinib bei Patienten mit FGFR2-Fusionen vielversprechende Ergebnisse, was zu dessen Zulassung durch die Food and Drug Administration und EMA in der Zweitlinie führte (31). So konnten durch den Einsatz von Pemigatinib bei Patienten mit vorbehandeltem CCC, je nach FGFR-Veränderung, progressionsfreie Überlebenszeiten von 6,9 Monaten (FGFR-Rearrangierung), 2,1 Monaten (andere FGFR-Veränderungen) und 1,7 Monaten (keine FGFR-Veränderung) erreicht werden, während das Gesamtüberleben 21,1 Monate (FGFR-Rearrangierung), 6,7 Monate (andere FGFR-Veränderungen) und 4,0 Monate (keine FGFR-Veränderung) betrug (31). Auf Grundlage dieser Daten empfiehlt auch die DGVS in ihrer aktuellen Leitlinie die Zweitlinientherapie mit Pemigatinib für Patienten mit FGFR2-Fusionen oder -Rearrangierungen (70). Ob der Einsatz von Pemigatinib auch in der Erstlinientherapie zu einer Verbesserung des Überlebens führt, wird aktuell in der FIGHT-302 Phase-III-Studie untersucht. Diese vergleicht eine Therapie mit dem FGFR-Inhibitor mit der Standard-Erstlinientherapie GEMCIS (30).

Auch IDH1-Inhibitoren wie der Stoff Ivosidenib zeigen unter anderem bereits vielversprechende Ergebnisse, was 2021 zu dessen Zulassung für Patienten mit metastasiertem, vorbehandeltem CCC in den USA führte (70). Grundlage für die Zulassung war dabei die RCT „ClarIDHy“, die eine Therapie mit dem IDH1-Inhibitor bei Patienten mit vorbehandeltem CCC mit einer Placebo-Gruppe verglich und dabei ein signifikant verlängertes progressionsfreies Überleben (2,7 vs. 1,4 Monate) in der Ivosidenib-Gruppe nachweisen konnte (106). Weitere Studienergebnisse, die die Wirksamkeit von IDH1-Inhibitoren evaluieren, sowie Änderungen der

deutschen Therapieempfehlungen durch die DGVS werden daher mit Interesse erwartet (106).

Eine weitere mögliche Zielstruktur zur Therapie des CCC besteht in der Modulation des Immunsystems, da das Immunsystem erstaunliche Möglichkeiten in der Erkennung und Zerstörung von Tumorzellen besitzt (5). Dies macht man sich bereits in der Therapie vieler anderen Krebsentitäten wie z.B. dem Malignen Melanom oder Non-Hodgkin-Lymphomen zu Nutze, weshalb die Immunmodulation aktuell auch hinsichtlich ihrer Wirksamkeit beim CCC untersucht wird (98, 108). Bezüglich des Einsatzes von Immuncheckpoint-Inhibitoren zeigten verschiedene Studien, die eine Immuncheckpoint-Therapie als Monotherapie evaluierten, keine Verlängerung des Überlebens von Patienten mit fortgeschrittenem CCC (109). Andere Studien, die diese in einer Kombinationstherapie mit klassischen Chemotherapeutika untersuchten, zeigten jedoch vielversprechendere Ergebnisse (29, 110). Diesbezüglich ist vor allem die RCT „TOPAZ-1“ zu erwähnen, die eine Kombinationstherapie aus dem PD-L1-Inhibitor Durvalumab und GEMIS mit einer alleinigen GEMCIS-Therapie verglich. So zeigte sich im Rahmen dieser Studie ein signifikant verlängertes progressionsfreies Überleben (PFS: 7,2 vs. 5,7 Monate; Hazard-Ratio=0,75; p-Wert=0,001) sowie Gesamtüberleben (OS: 12,8 vs. 11,5 Monate; Hazard-Ratio=0,80; p-Wert=0,021) in der Immuntherapiegruppe, was vor Kurzem zur Zulassung der Kombinationstherapie in den USA führte (110).

2.6.3.3 Lokoregionäre Verfahren

2.6.3.3.1 TACE und SIRT

Neben den klassischen palliativen Therapiemodalitäten wie der systemischen Chemotherapie oder einer kombinierten Radiochemotherapie existieren in der palliativen Therapie des CCC darüber hinaus weitere Therapieoptionen wie die lokoregionären Verfahren (111). In der Therapie des CCC werden dabei vor allem die intraarterielle Chemotherapie, die transarterielle Chemoembolisation (TACE) und die selektive interne Radiotherapie (SIRT) verwendet (4, 42). Lokoregionäre Verfahren kommen vor allem dann für die Behandlung des CCC in Betracht, wenn ein irresektables, aber auf die Leber beschränktes Tumorwachstum vorliegt (62). Dies kann unter anderem der Fall sein, wenn eine Operation aufgrund von intrahepatischen Metastasen oder einer Infiltration von Gefäßen nicht möglich ist. Solche Situationen liegen vor allem bei iCCCs vor, weshalb die lokoregionären Verfahren hier ihre überwiegende Anwendung finden (4). Einen möglichen Vorteil der lokoregionären Verfahren stellt dabei die tumorselektive Applikation der Therapeutika direkt über die Leberarterie dar. Dies ist möglich, da

ein Großteil der CCCs die Blutzufuhr direkt über die A. hepatica bezieht. Darüber hinaus wird die tumorselektive Applikation unter anderem durch einen hohen First-Pass-Effekt der Therapeutika unterstützt (4, 62). Folglich werden die lokalen Wirkstoffkonzentrationen erhöht und gleichzeitig systemische Nebenwirkungen der Chemotherapeutika reduziert, was bei Patienten im palliativen Stadium einen großen Vorteil darstellt (111).

Bereits mehrere Studien konnten bei Patienten, die mit lokoregionären Verfahren behandelt wurden, ein vielversprechendes Gesamtüberleben feststellen. Das OS betrug dabei im Durchschnitt 12-15 Monate (111-113). Die guten Überlebenszeiten mögen unter anderem dadurch bedingt sein, dass es vielen Patienten mit initial inoperablem Tumorwachstum ermöglicht wird, sich durch ein therapiebedingtes Downstaging einer sekundären Resektion zu unterziehen (114). Darüber hinaus könnte das beobachtete OS durch die effektive Behandlung von Komplikationen bedingt sein, die durch das lokale Tumorwachstum in der Leber ausgelöst werden können. So kann es durch die tumorbedingte Kompression von Gallengängen zu einer Gallenstauung oder einem Leberversagen kommen, was durch die Anwendung von lokoregionären Verfahren verhindert werden kann (62). Oft verbessert sich infolgedessen der Allgemeinzustand und die Leberfunktion der Patienten, was es ihnen teilweise sogar ermöglichen kann, sich einer weiteren systemischen Chemotherapielinie zu unterziehen (4).

Aussagen über die Vergleichbarkeit der Verfahren untereinander scheinen dabei aktuell immer noch ein Problem darzustellen, da diesbezüglich noch keine RCT durchgeführt wurden (5). So wiesen Boehm et al. (2015) in ihrer Metaanalyse zwar den stärksten therapeutischen Effekt in einer mit intraarterieller Chemotherapie behandelten Gruppe gegenüber anderen Verfahren wie der Y90 SIRT nach, wobei sich diese Ergebnisse allerdings nicht in anderen Studien wiederholten (42, 112). So ist immer noch unklar, ob es unter den lokoregionären Verfahren ein besonders wirksames Verfahren gibt oder der festgestellte Unterschied womöglich durch eine Selektionsverzerrung zustande kommt. Für das Argument, dass die beobachteten Unterschiede durch eine Selektionsverzerrung bedingt sind, spricht, dass bezüglich der lokoregionären Therapien verschiedene Indikationen bestehen. So wird die TACE am häufigsten als erste palliative Therapieoption eingesetzt, während die SIRT eher bei Patienten mit chemotherapie-refraktärem Tumorleiden zum Einsatz kommt (4, 112).

2.6.3.3.2 RFA

Ein weiteres lokoregionäres Verfahren stellt die perkutane Thermoablation dar. Diese ist ein aus der HCC-Therapie bekanntes Verfahren, das darüber hinaus heute auch Anwendung bei

der Therapie des iCCC findet. Dabei stellt das am häufigsten zur Behandlung verwendete Verfahren die Radiofrequenzablation (RFA) dar (115). Diese kommt sowohl innerhalb kurativer Therapiesituationen zum Einsatz, wenn Patienten aufgrund von Vorerkrankungen wie einer Leberzirrhose oder eines zentral gelegenen Tumors ein hohes OP-Risiko aufweisen als auch in palliativen Therapiesituationen (62). Dort stellt die RFA ein sicheres und erfolgreiches Verfahren zur lokalen Tumorkontrolle dar (115). Ein limitierender Faktor für die Wirksamkeit der RFA scheint dabei jedoch die Größe des zu abladierenden Herdes darzustellen, weshalb bei größeren Tumoren eher auf andere Verfahren wie TACE oder SIRT zurückgegriffen werden sollte (4, 62, 116).

Insgesamt scheinen dabei sowohl TACE und SIRT als auch die RFA einen Überlebensvorteil für Patienten mit einem CCC mit sich zu bringen, weshalb in Zukunft weitere RCT folgen sollten, die den potenziellen Nutzen und den Einsatz von lokoregionären Verfahren weiterführend untersuchen (4, 42, 116, 117).

2.7 Prognose

Die Krebserkrankungen der Gallenwege gehen nach wie vor mit einer sehr schlechten Prognose einher (118). Ein Grund dafür liegt unter anderem in dem symptomarmen Verlauf der Malignome, der oftmals zu einer verzögerten Erstdiagnose innerhalb palliativer Stadien führt (9, 19, 20). Die mittlere 5-Jahres-Überlebensrate aller CCC-Subtypen beträgt dann nur noch 2 %, während sie in früheren, kurativ behandelbaren Stadien bei circa 18 % liegt (3, 13).

Tabelle 5: Überblick der in Studien erreichten Überlebenszeiten

Chemotherapeutikum	Studie	Überlebenszeit seit Beginn der Erstlinie (Monate)
GEMCIS	Valle et al. (2010)	11,7
GEMCIS	Okusaka et al. (2010)	11,2
GEMCIS	Peixoto et al. (2014)	8,5
GEMOX	Andre et al. (2008)	8,8
FOLFOX	Shinzari et al. (2017)	13,0
CAPOX	Kim et al. (2019)	10,6
FOLFIRINOX	Ulskarya et al. (2020)	15,2

Das mediane Gesamtüberleben liegt in einem palliativen Stadium ab Beginn der ersten palliativen Chemotherapie mit GEMCIS bei 11,7 (22) bzw. 11,2 Monaten (19). Andere Studien berichten oftmals auch von kürzeren Überlebenszeiten. So betrug die Lebenserwartung in einer

Studie von Peixoto et al. (2014) nach einer Therapie mit GEMCIS 8,5 Monate und in einer von André et al. (2008) durchgeführten Studie, in der die Patienten eine Behandlung mit GEMOX erhielten, 8,8 Monate. In weiteren Studien, die neue Therapeutika evaluierten, konnten hingegen längere Überlebenszeiten von bis zu 15,2 Monaten erreicht werden (26). Aus Gründen der Übersichtlichkeit sind alle in den Studien erreichten Überlebenszeiten in Tabelle 5 zusammengefasst.

Überlebenszeiten ab Beginn der zweiten palliativen Chemotherapie wurden in einer Studie von Brieu et al. (2015) mit 6,7 Monaten beschrieben. Ähnliche Ergebnisse erbrachte auch ein systematischer Review von Lamarca et al. (2015). Dort betrug das mittlere Gesamtüberleben 7,2 Monate.

2.8 Prognostisch wichtige Faktoren

Prognostisch wichtige Faktoren spielen im klinischen Alltag von Patienten mit CCC eine große Rolle, da sie die Entscheidungsfindung von Patienten und deren behandelnden Ärzten in verschiedenen Bereichen entscheidend beeinflussen können (10).

So können diese Faktoren wichtige Argumente für oder gegen eine chemotherapeutische Behandlung darstellen (38). Dies ist wichtig, da eine palliative Chemotherapie nicht für jeden Patienten Vorteile mit sich bringt. Sie geht oftmals mit zahlreichen Nebenwirkungen und Einschränkungen für den Patienten einher, was es notwendig macht, individuell die Vorteile der Chemotherapie gegenüber einer Therapie mit BSC abzuwägen, um jeden Patienten der richtigen Therapie zuführen zu können (37, 111). Aus diesem Grund verglichen Ji et al. (2018) in ihrer Studie eine palliative chemotherapeutische Behandlung mit einer Behandlung mittels BSC, um genauere Aussagen treffen zu können, ob und für welches Patientenkollektiv die Chemotherapie einen relevanten Überlebensvorteil mit sich bringt. Die Ergebnisse zeigten, dass vor allem Patienten mit einem gutem Allgemeinzustand (Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG PS) 0-1), hohen Konzentrationen von Tumormarkern sowie einem metastasierten Tumorleiden von einer Chemotherapie profitieren. Darüber hinaus zeigte sich in der Studie von Ji et al. (2018) jedoch auch, dass der Überlebensvorteil bei Patienten mit schlechtem Allgemeinzustand (ECOG PS \geq 2), lokal fortgeschrittenem Tumorwachstum oder niedrigen Tumormarkern gegenüber der BSC nicht signifikant war (37). Auch aufgrund dessen wird durch aktuelle Expertenconsense eine ausschließlich supportive Behandlung für Patienten mit einem ECOG PS von \geq 3 empfohlen (1).

Prognostische Faktoren können ebenso bei der Auswahl des richtigen Chemotherapieregimes helfen, da es auch zwischen den verschiedenen Therapieregimen erhebliche Unterschiede hinsichtlich der Anforderungen und Auswirkungen auf den Patienten gibt. So empfehlen die aktuellen ESMO Leitlinien eine Therapie mit GEMCIS nur für Patienten mit einem ECOG PS von 0-1, während Patienten mit einem ECOG PS ≥ 2 eine Gemcitabin-Monotherapie erhalten sollten (10).

Neben ihrer Verwendung zur optimalen Therapiefindung sind prognostische Faktoren weiterhin wichtig, um den Patienten eine valide Aussage über ihre zukünftige Lebenserwartung geben zu können (38).

Trotz des Bedarfes sind prognosebestimmende Faktoren beim CCC immer noch nicht vollständig untersucht und im klinischen Alltag etabliert, obwohl in durchgeführten Studien zahlreiche Faktoren hinsichtlich ihrer Auswirkungen auf das Überleben unter einer Chemotherapie evaluiert wurden (4, 39, 119).

2.8.1 Klinische Parameter

Der in den meisten Studien identifizierte prognostisch wichtige Faktor, der zusätzlich oftmals den stärksten Einfluss auf das Gesamtüberleben der Patienten besitzt, stellt der ECOG PS dar (38, 39, 118, 120). Darüber hinaus scheinen viele weitere Faktoren einen Einfluss auf das Überleben der Patienten zu besitzen. So wirkte sich in Studien beispielsweise eine chirurgische Entfernung des Primärtumors positiv auf die Lebenserwartung aus (19, 120), während das Vorliegen eines metastasierten Tumorstadiums (38, 118) sowie ein Alter über 70 Jahren (119) oder das männliche Geschlecht mit einer verkürzten Lebenserwartung vergesellschaftet waren (118). Betrachtet man die unterschiedlichen Subgruppen der Gallenwegskarzinome bezüglich ihrer Prognose, so scheinen auch sie einen Einfluss auf das Überleben zu besitzen. So fanden Eckel und Schmidt (2007) in ihrer Metaanalyse heraus, dass Gallenblasenkarzinome im Vergleich zu CCCs bzw. Karzinomen der Ampulla Vateri mit einer schlechteren Prognose einhergehen. Auch diverse neuere Studien konnten das Vorliegen eines Gallenblasenkarzinoms als negativen Prädiktor für das Gesamtüberleben nachweisen (19, 121, 122). Veranschaulicht wird dies bei der Betrachtung einer Studie von McNamara et al. (2020), in der die mediane Überlebenszeit von Patienten mit Gallenblasenkarzinom nur 8,5 Monate betrug, während Erkrankte mit eCCCs, iCCCs und Karzinomen der Ampulla Vateri mit 11,1, 11,5 und 11,8 Monaten ein längeres Gesamtüberleben aufwiesen (122).

2.8.2 Laborparameter

Bei der Betrachtung verschiedener Laborparameter konnten neben einer Neutropenie, Anämie und Thrombozytopenie auch eine erhöhte Bilirubinkonzentration als ein prognostischer Faktor identifiziert werden, der mit einer verkürzten Lebenserwartung assoziiert war (118). Darüber hinaus waren ebenfalls erhöhte Konzentrationen der alkalischen Phosphatase sowie eine erniedrigte Albuminkonzentration vor Therapiebeginn mit einem verkürzten Gesamtüberleben korreliert (38, 123). Des Weiteren wiesen Grunnet et al. (2015) nach, dass auch die Konzentration verschiedener Tumormarker einen Einfluss auf das Überleben der Patienten besitzt. So gingen in ihrer Studie erhöhte CA 19-9-Konzentrationen vor Therapiebeginn mit einer signifikant verkürzten Überlebenszeit einher, wobei ähnliche Erkenntnisse auch durch die Studien von Brieau et al. (2015) und Fornaro et al. (2014) hervorgebracht werden konnten. Darüber hinaus konnten Grunnet et al. (2015) beweisen, dass auch die Verminderung der CA 19-9-Konzentration unter einer Chemotherapie einen validen Marker für das Therapieansprechen und die damit verbundene Prognose darstellt. Eine geringe Tumormarkerkonzentration war folglich mit einer signifikant verbesserten Prognose assoziiert (65). Bezüglich des CEA, welches ebenfalls einen Tumormarker für das CCC darstellt, konnte kein solch signifikanter Einfluss nachgewiesen werden. Die Patienten mit erhöhten CEA-Konzentrationen neigten lediglich zu einer verkürzten Überlebenszeit (39).

3 Methodisches Vorgehen

3.1 Gewinnung der Patientendaten und Erstellung der Datenbank

Über Patienten (n=142) mit histologisch gesichertem CCC, bei denen im Zeitraum von 2010 bis 2019 in der I. Medizinischen Klinik der Universitätsmedizin Mainz eine palliative Chemotherapie begonnen wurde, wird eine retrospektive Analyse zur Beschreibung von Behandlungsverläufen und zur Identifikation prognostisch wichtiger Faktoren durchgeführt. In einem ersten Schritt werden zunächst epidemiologische, klinische und laborchemische Daten gesammelt. Diese Daten werden aus dem klinischen Informationssystem SAP (SAP, Walldorf, Deutschland) akquiriert, mit dem es möglich ist, die entsprechenden Informationen (Pathologieberichte, Radiologiebefunde, Laborwerte) aus den verschiedenen Fachbereichen abzurufen und den Verlauf des Patienten und der Therapie nachzuvollziehen. Dabei werden insbesondere Arztbriefe und klinische Verlaufsdokumentationen für die Datengewinnung genutzt. Die Laborwerte werden dem ebenfalls in SAP hinterlegten System LAURIS (Labor Anforderungs- und Report-Informationssystem) entnommen. Die Daten zu den durchgeführten Chemotherapien werden dabei unter anderem aus den Medikamentenanforderungen an die klinische Apotheke entnommen und die letztendliche Gabe mittels Verlaufsdokumentation validiert. Der Behandlungsverlauf der Patienten wird bis zum 31.12.2020 nachverfolgt.

Anschließend werden in den Programmen Microsoft Excel (Microsoft, Redmond, USA) bzw. Statistics Package for the Social Sciences (SPSS) Version 27.0.1.0 (SPSS, Chicago, IL, USA) Datentabellen angelegt. Sowohl der Computer als auch die angelegten Tabellen sind passwortgeschützt, um den Zugriff auf die vertraulichen Patientendaten zu verhindern und den Datenschutz sicherzustellen. Zudem wird jedem Patienten eine fortlaufende Patientenidentifikationsnummer für die Anonymisierung zugeteilt, wobei der Schlüssel sicher auf einem klinikinternen Datenspeicher hinterlegt bleibt. Einsicht in die Daten erhalten ausschließlich autorisierte Personen, die der Schweigepflicht unterliegen.

In den Datenbanken werden zunächst die Patientencharakteristika gesammelt. Dabei werden Alter, Geschlecht und Zeitpunkt der Erstdiagnose dokumentiert. Weiterführend werden TNM-Klassifikation, UICC-Stadium, CCC-Subtyp und Grading des Tumors festgehalten. Bezüglich des Therapieverlaufs werden kurative Therapien wie eine initiale Operation, (neo-) adjuvante Chemotherapien sowie palliative Therapien wie eine palliative Chemotherapie oder lokoregionäre Verfahren betrachtet und genau dokumentiert. ECOG PS, Body-Mass-Index (BMI) und Laborwerte wie Albumin, Bilirubin, CA 19-9 und CEA werden vor Beginn der ersten palliativen

Chemotherapie erhoben. Die CA 19-9-Konzentrationen sollen zusätzlich auch im Verlauf kontrolliert und betrachtet werden. Des Weiteren werden der aktuelle Vitalstatus und der genaue Todeszeitpunkt der Patienten dokumentiert. Anschließend werden mittels SPSS 27 statistische Analysen durchgeführt.

3.2 Statistische Analyse mittels SPSS 27

Zunächst wird eine deskriptive Statistik der Patientendaten angefertigt, in der die Mittelwerte, Mediane, Verteilungsbreite, Standardabweichungen und Häufigkeiten verschiedener Werte betrachtet werden. Infolgedessen werden Tabellen wie Häufigkeitsverteilungen oder Histogramme erstellt, um die gewonnenen Daten zu veranschaulichen.

Um verschiedene Therapiegruppen auf Strukturgleichheit zu untersuchen, wird für kategoriale Variablen der Chi-Quadrat-Test verwendet. Für andere Variablen wird hingegen ein ungepaarter T-Test verwendet. Als statistisch signifikant wurden dabei p-Werte kleiner 0,05 angesehen.

Anschließend werden die Überlebenszeiten der Patienten mittels Kaplan-Meier-Schätzer bestimmt, wobei ein besonderes Augenmerk auf den verschiedenen CCC-Subtypen liegt. So werden beispielsweise die CCC-Subtypen oder die verschiedenen Chemotherapie-Regime getrennt betrachtet, um später statistische Unterschiede mittels Log-rank Tests ausmachen zu können.

Außerdem werden zusätzlich COX-Regressionsmodelle angefertigt, um die einzelnen Faktoren hinsichtlich ihres Einflusses auf die Überlebenszeit zu untersuchen. Dabei werden Hazard Ratios bestimmt, die einen in einem gewissen Zeitraum einwirkenden Faktor als potenziell schädigend ($HR > 1$) oder als protektiv ($HR < 1$) bewerten. Weiterhin ist dabei zu erwähnen, dass trotz des multiplen Testens auf eine signifikanzangleichende Bonferroni-Korrektur verzichtet wird. Dies ist der Fall, da die Analysen zur Exploration neuer Erkenntnisse durchgeführt werden, und es sich bei der Studie nicht um eine konfirmatorische Studie handelt, welche auf das Bestätigen oder Widerlegen bekannter Hypothesen abzielt.

4 Ergebnisse

4.1 Patientencharakteristika

Das in der Studie untersuchte Patientenkollektiv umfasst eine Gesamtanzahl von 142 Patienten. Einige Patienten wurden aufgrund mangelnder Datenlage oder aufgrund ihrer Erstdiagnose vor dem Jahre 2010 bzw. nach 2019 aus der Analyse ausgeschlossen. Des Weiteren wurden einige Patienten, die sich in einer aktuell laufenden klinischen Studie befanden, aus der Analyse ausgeschlossen (Abbildung 1).

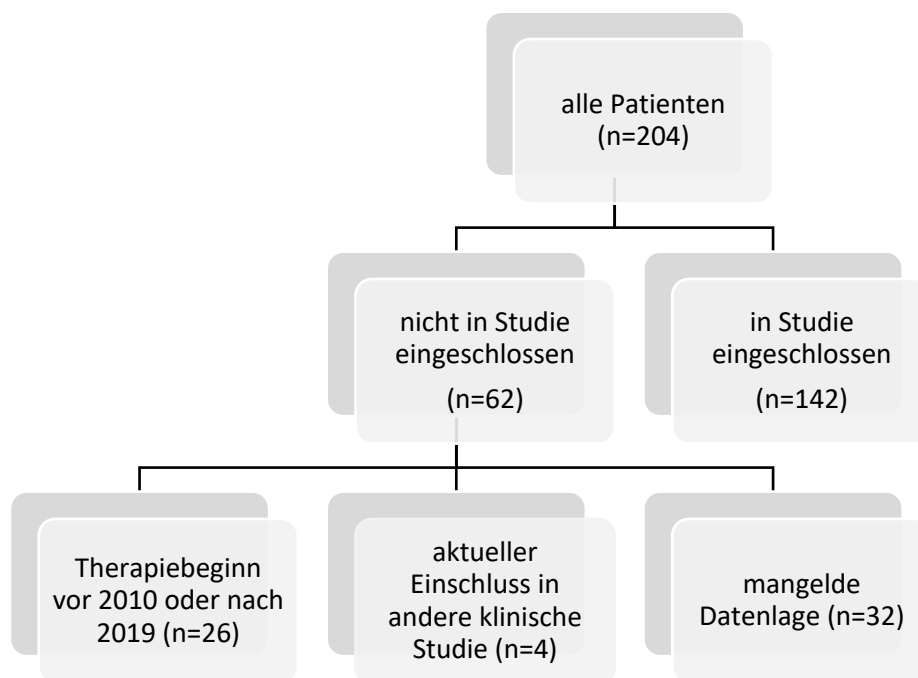


Abbildung 1: Selektion des Patientenkollektivs

Tabelle 6: Basischarakteristika der Patienten

Basischarakteristika	Patienten
Alter bei Erstdiagnose (Jahre)	63,8 (54,9-73,1)
Männlich	71 (50 %)
BMI (kg/m²)	25,1 (22,5-28,6)
Untergewicht (<18,5)	4 (3 %)
Normalgewicht (18,5-24,9)	62 (46,6 %)
Übergewicht (25-29,9)	42 (31,6 %)
Fettleibig (≥30)	25 (18,8 %)
CCC-Subtyp	
iCCA	73 (51,4 %)
pCCA	19 (13,4 %)

dCCA	12 (8,5 %)
GB	30 (21,1%)
Ampulla Vateri	6 (4,2 %)
Gemischt	2 (1,4 %)
T-Stadium	
T1	11 (9,2 %)
T2	69 (58,0 %)
T3	34 (28,6 %)
T4	5 (4,2 %)
Lymphknotenmetastasen	55 (54,5 %)
Fernmetastasen	45 (39,1 %)
UICC-Stadium	
I	12 (9,4 %)
II	35 (27,3 %)
III	19 (14,8 %)
IV	62 (48,4 %)
Tumorgrading	
G1	1 (1,1 %)
G2	51 (55,4 %)
G3	40 (43,5 %)
ECOG PS	
0	67 (59,3 %)
1	39 (34,5 %)
2 oder 3	7 (6,2 %)
Serologische Marker	
CEA ng/mL	2,6 (1,6-8,7)
CA 19-9 U/mL	122 (18,0-1600,2)
Bilirubin mg/dL	0,73 (0,5-1,27)
Albumin mg/dL	33 (26,0-37,5)
Klinische Parameter	
Initial resektabel	60 (42,3 %)
Rezidiv nach Resektion	60 (100 %)
Neoadjuvante Chemotherapie	2 (1,4 %)
Adjuvante Chemotherapie	13 (9,2 %)
Rezidivlokalisierung	
Lymphknoten	3 (5 %)
Intrahepatisch	29 (48,3 %)
Peritoneale Metastasen	13 (21,7 %)
Fernmetastasen	15 (25 %)

Kontinuierliche Variablen werden als Median mit Interquartilsbereichen in Klammern angegeben, kategoriale Variablen als n und Häufigkeiten (%).

Der Altersmedian bei der Erstdiagnose betrug 63,8 Jahre, wobei der jüngste in die Studie eingeschlossene Patient 28,8 Jahre alt war und der älteste 83,1 Jahre. Etwa die Hälfte (47,2 %) der Patienten war bei der Erstdiagnose somit älter als 65 Jahre. Das Alter bei der Erstgabe der Chemotherapie unterschied sich dabei nur unwesentlich von dem der Erstdiagnose. So lag dort das Alter im Median bei 64,8 Jahren. Die Geschlechterverteilung innerhalb der Kohorte war ausgeglichen.

Den am häufigsten vertretenen Subtyp der Gallenwegskarzinome stellte innerhalb des Kollektivs mit 51,4 % das iCCC dar, gefolgt von den Karzinomen der GB mit einem Anteil von 21,1 % und den pCCCs mit einem Anteil von 13,4 %. Karzinome, deren Entstehungsort im distalen Gallengang oder der Ampulla Vateri lag, waren innerhalb der Kohorte nur selten vertreten (14,1 %).

Betrachtet man die Tumorausbreitung zum Zeitpunkt der Erstdiagnose, so befand sich ein Großteil der Patienten bereits in einem fortgeschrittenen UICC-Stadium. Fast die Hälfte der Patienten (48,4 %) wurde dementsprechend nach AJCC 8 als UICC-Stadium 4 klassifiziert. Außerdem lagen zu diesem Zeitpunkt bei der Mehrheit der Patienten (54,5 %) bereits Lymphknotenmetastasen vor und bei über einem Drittel sogar Fernmetastasen (39,1 %).

Wirft man einen Blick auf das Tumorigradung, so waren die Zellen der histologisch gesicherten Karzinome meist mäßig (G2=55,4 %) bis schlecht (G3=43,5 %) differenziert.

Der BMI (Quotient aus Körpergewicht (kg) und dem Quadrat der Körpergröße (m²)) lag vor Therapiebeginn im Median bei 25,1. Die Spannweite erstreckte sich dabei von 15,8 bis 40,3 und der Anteil an Patienten, der vor Therapiebeginn einen BMI von über 25 aufwies, betrug etwas über 50 %, womit über die Hälfte der Patienten laut Richtlinien übergewichtig oder adipös war. Untergewichtige Patienten waren in der Kohorte mit einem Anteil von lediglich 3 % selten vertreten.

Der ECOG PS ist ein von der Eastern Cooperative Oncology Group etablierter Maßstab zur Evaluation des Allgemeinzustandes von Patienten unter onkologischer Therapie und wurde ebenfalls im Rahmen der Studie erhoben. Dabei wurde über die Hälfte der Patienten vor Therapiebeginn mit einem ECOG PS von 0 bewertet. In diesem Status verspüren Patienten keine oder nur geringe Symptome und sind nicht in ihrer täglichen Aktivität beeinträchtigt. Der über-

wiegende Rest der Patienten verspürte hingegen Symptome und war in seiner täglichen Aktivität leicht eingeschränkt (ECOG PS 1). Ein kleiner Anteil (6,4 %) benötigte zusätzliche Hilfestellung im Alltag oder sogar medizinisch Hilfe (ECOG PS 2 und 3).

Des Weiteren wurden vor Therapiebeginn einige Laborparameter erhoben, welche in der Übersicht in Tabelle 6 und 7 dargestellt sind. Dabei handelte es sich unter anderem um die Konzentrationen von Tumormarkern wie CEA und CA 19-9. Der Tumormarker CA 19-9 wurde unter anderem ausgewählt, da er bei Karzinomen der Bauchspeicheldrüse bereits als anerkannter Marker für die Beurteilung des Therapieverlaufes unter onkologischer Behandlung gilt und darüber hinaus auch ein Vorkommen von erhöhten CA 19-9-Konzentrationen bei Karzinomen des Gallengangsystems bekannt ist. Ähnliches gilt für den Tumormarker CEA, welcher bereits für die Evaluation von Therapieverläufen diverser anderer gastrointestinaler Malignome verwendet wird. Als pathologisch erhöhte Werte wurden bei allen Laborparametern Konzentrationen betrachtet, die über den angegebenen Referenzwerten lagen. Als oberer Grenzwert für die CA 19-9 Konzentration gilt dabei ein Wert von 37 U/ml, während er für das CEA bei 4,5 ng/ml liegt. Betrachtet man die Mediane der CA 19-9 und CEA-Konzentrationen innerhalb des analysierten Patientenkollektivs, so lagen diese bei 122U/ml und 2,6 ng/dl. Da eine erhöhte CA 19-9-Konzentration auch bedingt durch benigne Erkrankungen vorliegen kann und dies bei einer Konzentration von über 1000 U/ml weitestgehend ausgeschlossen ist, wurde zur Risikostratifizierung an Stelle des oberen Laborreferenzwertes ein aus anderen Studien bekannter Grenzwert von 1000 U/ml übernommen. Ziel dabei war es, alle erhöhten Konzentrationen ausschließlich auf maligne Prozesse zurückführen zu können, wobei circa ein Drittel der Patienten vor Therapiebeginn eine erhöhte CA 19-9-Konzentration im Blut aufwies. Da das CEA hinsichtlich seiner Aussagekraft als prognostisch wichtiger Faktor beim CCC kaum in Studien untersucht wurde, wurde hier zur Risikostratifizierung der angegebene obere Grenzwert verwendet. Neben den Tumormarkern wurden darüber hinaus auch Bilirubin- und Albuminkonzentrationen vor Beginn der Erstlinienchemotherapie erhoben. Dabei lag der Median der Bilirubinkonzentrationen innerhalb der Kohorte bei 0,7 mg/dl. Bei einem oberen Referenzwert von 1,2 mg/dl litt somit circa ein Viertel aller Patienten mit nachweisbaren Bilirubinwerten an einer Hyperbilirubinämie. Die Albuminkonzentration betrug im Median 33 (g/l). Circa die Hälfte der Patienten, bei denen initial Albuminwerte bestimmt werden konnten, hatte somit bei einem Referenzbereich von 34-48 g/l eine zu niedrige Albuminkonzentration im Blut. Zur Stratifizierung der Risikogruppen wurden dabei ebenfalls die angegebenen Referenzwerte herangezogen.

4.2 Therapieverläufe

4.2.1 Therapiecharakteristika

Zum Ende der Datenerhebung am 31.12.2020 war bereits ein Großteil (90,1 %) der Patienten verstorben. 141 Patienten konnten dabei abschließend nachverfolgt werden. Lediglich bei einem Patienten gelang dies nicht, womit dieser den einzigen lost-to-follow-up Fall der Studie darstellt. Innerhalb der Patientenkohorte wurde fast die Hälfte aller Patienten initial in kurativer Absicht therapiert. Folglich konnte bei 42,3 % der Erkrankten eine Resektion des Primärtumors durchgeführt werden, wobei nur eine kleine Minderheit dieser Gruppe (3,3 %) vor der Operation eine neoadjuvante Therapie erhalten hatte. Adjuvanten Therapiekonzepten kam im Rahmen der kurativen Behandlung hingegen eine größere Bedeutung zu. So wurden 21,6 % aller Patienten mit initial operablem Tumorleiden nach der Resektion des Primärtumors mittels adjuvanter Chemotherapie nachbehandelt. Dabei erfolgte diese Therapie in den meisten Fällen mittels GEMCIS oder einer Capecitabin-Monotherapie.

Betrachtet man die palliativen Therapiekonzepte, so stellte die systemische Chemotherapie die häufigste Behandlungsform dar, wobei jeder in der Studie ausgewertete Patient mindestens mit einer Chemotherapielinie behandelt wurde. Von den ursprünglich 142 Patienten, die eine Erstlinie erhalten hatten, konnten noch 57 % einer Zweitlinie zugeführt werden. Drei Linien erhielten immer noch ein Viertel aller Erkrankten (25,1 %), während nur 6,6 % mit einer vierten oder fünften Linie behandelt werden konnten. Insgesamt erhielten die Patienten im Mittel zwei Chemotherapielinien, wobei bei circa 10 % der Erkrankten mindestens eine Chemotherapie im Rahmen einer anderen klinischen Studie erfolgte. Zudem wurden bei der Behandlung nicht nur klassische Chemotherapeutika verwendet, sondern auch zielgerichtete Therapien, die bei 12 % der Patienten Anwendung fanden. Andere palliative Therapiekonzepte neben der systemischen Chemotherapie kamen bei circa einem Drittel der Patienten zum Einsatz. So wurden 27,5 % des Kollektivs mittels lokoregionärer Verfahren oder Radiatiotherapiert. Am häufigsten erfolgte die Behandlung dabei mittels TACE (10,6 %), während Verfahren wie eine SIRT (9,2 %) oder externe Bestrahlung (7,7 %) seltener angewendet wurden.

Tabelle 7: Therapieverläufe der Patienten

Therapiecharakteristikum	Patienten
Verstorben	127 (90,1 %)
CA 19-9-Abfall > 50 %	23 (63,9 %)

Anzahl der erhaltenen Chemotherapielinien	
1	58 (43,0 %)
2	43 (31,9 %)
3	25 (18,5 %)
≥4	9 (6,6 %)
Anzahl der erhaltenen Zyklen	
Zyklen in CT1	4,5 (2-8)
Zyklen in CT2	4 (2-6)
Zyklen in CT3	3 (2-5,25)
Zyklen in CT4	4 (1,75-5,25)
Palliative onkologische Therapien	
FOLFIRINOX in CT1	11 (7,7 %)
FOLFIRINOX erhalten	25 (17,6 %)
FOLFOX / CAPOX in CT1	14 (9,9 %)
Zielgerichtete Therapie	17 (12 %)
Therapie mit TACE	15 (10,6 %)
Therapie mit SIRT	13 (9,2 %)
Radiotherapie	11 (7,7 %)
Andauernde onkologische Therapie am Ende der Datenerhebung	6 (4,2 %)
Überlebenszeiten (Monate)	
OS seit Erstdiagnose	18,4 (8,1-31,9)
OS seit Resektion (im Falle einer Resektabilität)	27,9 (19,5-45,7)
Rezidivfreies Überleben	10,5 (4,9-15,4)
OS seit Irresektabilität	14,5 (7,1-23,1)
Dauer vom Zeitpunkt der Irresektabilität bis zum Start der CT1	1,1 (0,7-2,0)
OS seit dem Start der CT1	11,4 (4,8-21,0)
OS seit dem Start der CT2	8,0 (4,1-17,3)
OS seit dem Start der CT3	6,2 (4,2-13,2)
Zeitdauer CT1	2,9 (1,1-6,4)
Zeitdauer CT2	2,8 (1,4-5,2)
Zeitdauer CT3	2,0 (1,0-2,8)
OS seit der letzten Chemotherapie Applikation	1,8 (1,1-4,1)
Zeitdauer bis zum CA 19-9-Tiefpunkt	5,0 (3,0-7,0)

Kontinuierliche Variablen werden als Median mit Interquartilsbereichen in Klammern angegeben, kategoriale Variablen als n und Häufigkeiten (%). Die Überlebenszeiten sind in Monaten angegeben mit Median und Interquartilsbereichen in Klammern.

4.2.2 Kurative Therapie

Betrachtet man die Möglichkeit einer Resektion des Primärtumors in kurativer Hinsicht, so zeigt sich ein Überlebensvorteil für die Patientengruppe, bei der eine initiale Operation durchgeführt werden konnte (Log-rank Test $p < 0,001$). Dabei betrug das OS ab der Erstdiagnose bei Patienten mit initial resektablem Primärtumor im Mittel 27,9 Monate (95 % KI: 20,5-35,3 Monate), während Patienten, die sich keiner Operation unterziehen konnten, nur 11,7 Monate (95 % KI: 9,0-14,4 Monate) überlebten (Abbildung 2). Wirft man im Folgenden einen Blick auf den Zeitraum nach Irresektabilität, in dem sich beide Patientengruppen in einem nicht mehr operativ behandelbaren Stadium befanden, so zeigt sich jener Überlebensvorteil nicht mehr (Log-rank Test $p=0,130$; Abbildung 3). Dort beträgt das mittlere Gesamtüberleben aller Erkrankten im Mittel 14,5 Monate (95 % KI: 11,9-17,1 Monate).

Da die Möglichkeit einer initialen Resektion das Überleben der Patienten stark beeinflusst wird, um diesen Einfluss weitestgehend zu minimieren, in den meisten der folgenden Analysen nicht das Überleben nach der Erstdiagnose betrachtet, sondern das Überleben nach Irresektabilität. Dies erfolgt unter anderem im Hinblick auf das Ziel der Dissertation, insbesondere die palliative Therapiesituation zu untersuchen.

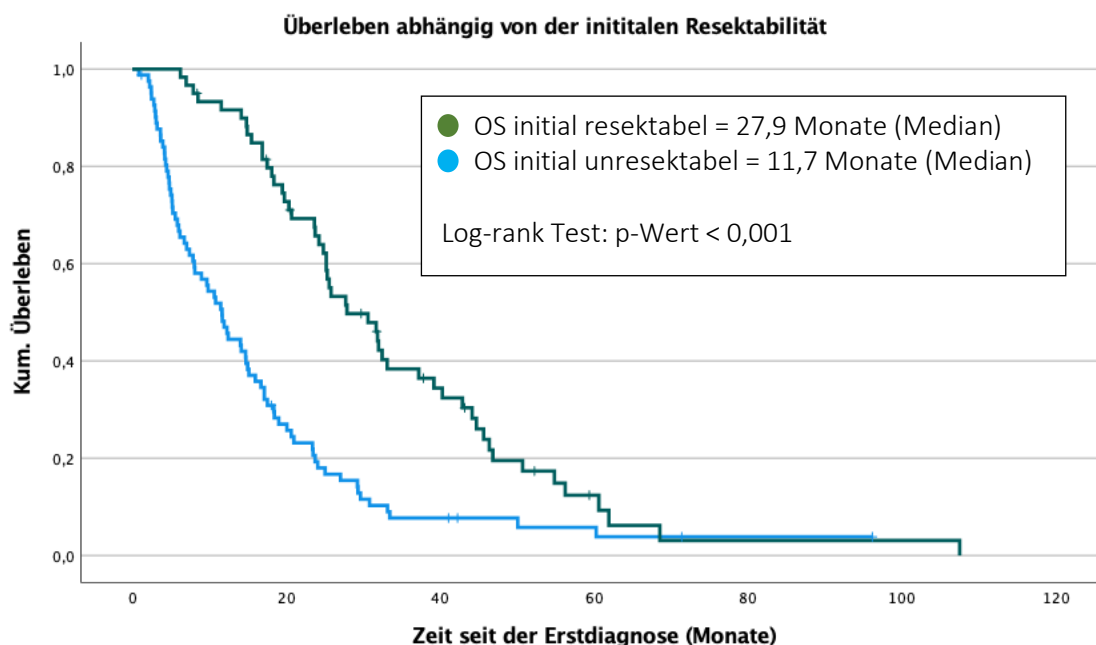


Abbildung 2: Überlebenszeit seit dem Zeitpunkt der Erstdiagnose abhängig von der initialen Resektabilität

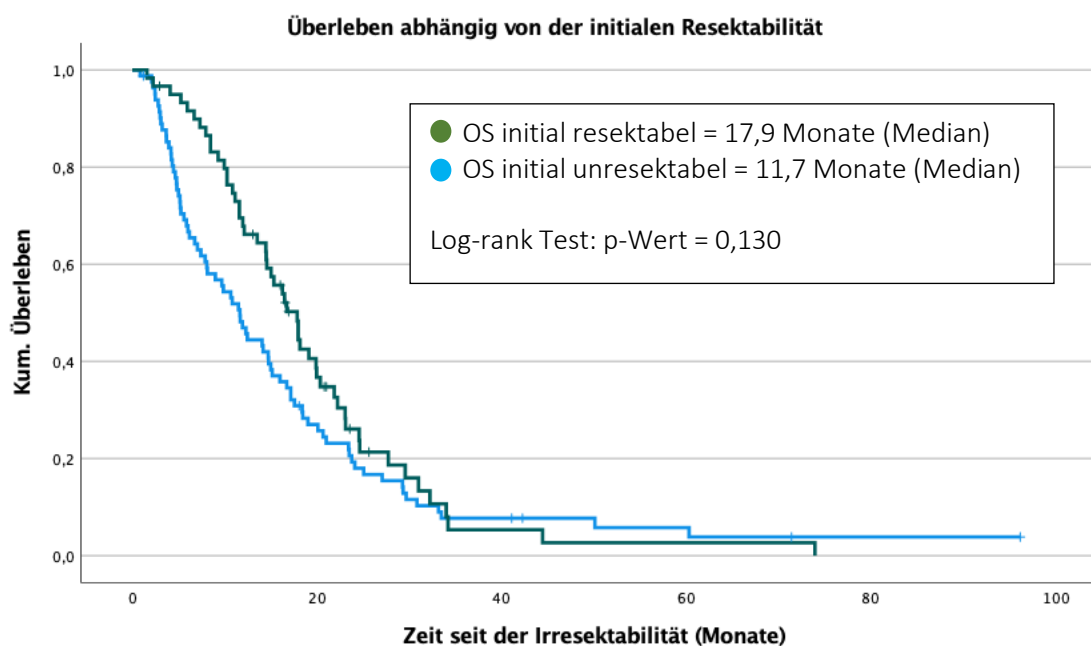


Abbildung 3: Überlebenszeit seit dem Zeitpunkt der Irresektabilität abhängig von der initialen Resektabilität

4.2.3 Palliative Therapie

4.2.3.1 Erstlinienchemotherapie

Das Überleben nach Beginn der Erstlinienchemotherapie betrug innerhalb des Patientenkollektivs unabhängig vom verwendeten Chemotherapeutikum im Mittel 11,4 Monate (95 % KI: 8-14,9 Monate). Die in der Erstlinientherapie am häufigsten verwendeten Therapieregime stellten Kombinationstherapien aus Gemcitabin und Platinderivat dar (50,7 %). Gemcitabin-Monotherapien und Kombinationstherapien aus fluoropyrimidinhaltigen Chemotherapeutika mit Platinderivaten kamen hingegen seltener zum Einsatz und stellten mit jeweils circa 10 % die zweit- und dritthäufigsten Therapien dar. Am seltensten wurde in der Erstlinie eine Kombinationstherapie mit FOLFIRINOX angewendet (7,7 %; Abbildung 4). Eine Auflistung der Chemotherapeutika der Gruppe „Andere“ findet sich in Tabelle 8.

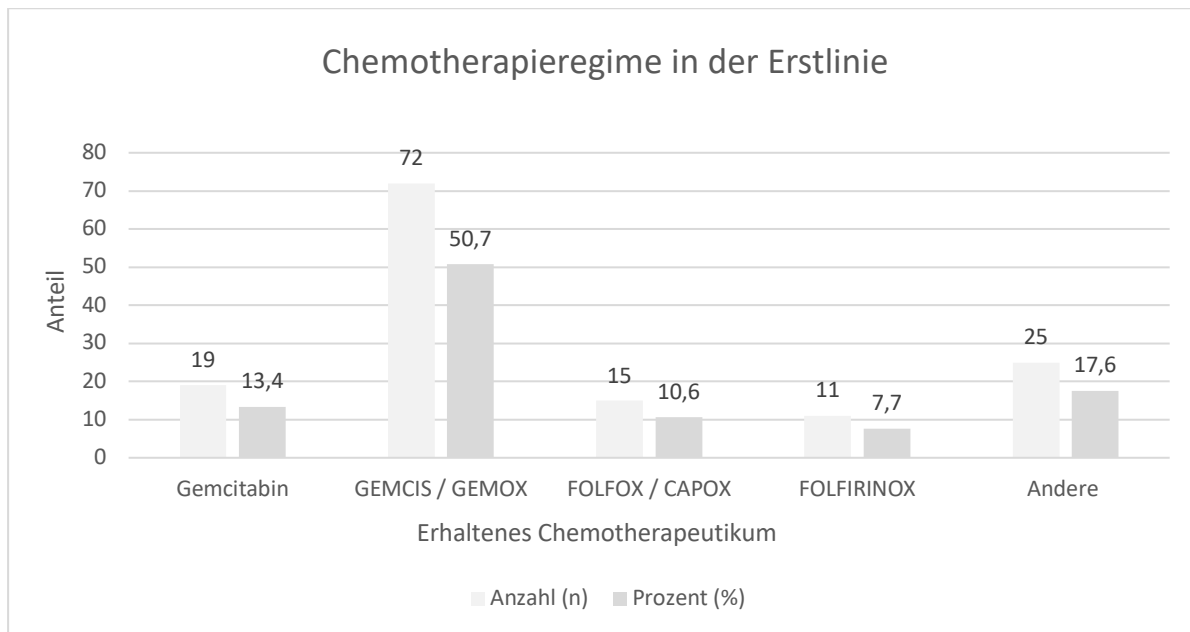


Abbildung 4: Erhaltene Chemotherapieregime in der Erstlinie

Tabelle 8: Auflistung der in der Erstlinie verwendeten Therapeutika der Gruppe „Andere“

Andere Chemotherapeutika Erstlinie	Anzahl (n)	Prozent (%)
GEMCIS + BIBW 2992	7	28
Capecitabin	3	12
Gemcitabin + Sorafenib	3	12
GEMCIS + Panitumumab	2	8
Gemcitabin + Capecitabin	2	8
RCTX mit 5-FU + Cisplatin	2	8
Paclitaxel + Carboplatin	1	4
Gemcitabin + nab-Paclitaxel	1	4
S1	1	4
GEMCIS + Pembrolizumab	1	4
Nivolumab	1	4
FOLFIRI + Cetuximab	1	4

Bei einem Vergleich der Überlebenszeiten in den verschiedenen Chemotherapiegruppen zeigte sich ein signifikanter Unterschied (Log-rank Test $p=0,017$; Abbildung 5). Dabei konnte das längste mittlere Gesamtüberleben mit 16,7 Monaten (95 % KI: 13,3-20,0 Monate) bei mit FOLFIRINOX behandelten Patienten beobachtet werden, gefolgt von 12,3 Monaten (95 % KI:

8,1-16,4 Monate) bei dem mit GEMCIS/GEMOX behandelten Patientenkollektiv. Das Überleben von Patienten, die in der Erstlinie mit FOLFIRINOX behandelt wurden, unterschied sich dabei signifikant von der mit FOLFOX/CAPOX behandelten Patientengruppe (Log-rank Test $p=0,002$). Ein statistisch signifikanter Unterschied zu den anderen Therapiegruppen konnte jedoch nicht festgestellt werden (Abbildung 5). Das signifikant verkürzte Überleben in der FOLFOX-/CAPOX-Gruppe zeigte sich hingegen beim Vergleich mit den meisten anderen Therapie- regimen. So war es neben der FOLFIRINOX-Gruppe sowohl der GEMCIS-/GEMOX-Gruppe (Log-rank Test $p=0,07$) als auch der Gruppe „Andere“ unterlegen (Log-rank Test $p=0,009$). Lediglich die Gemcitabin-Monotherapie wies ein zur FOLFOX-/CAPOX-Gruppe vergleichbares Überleben auf und unterschied sich nicht signifikant (Log-rank Test $p=0,183$). In Abbildung 6 wurde zur Verdeutlichung des Überlebensnachteils in der FOLFOX-/CAPOX-Gruppe ein weiterer Kaplan-Meier-Schätzer erstellt, der diese Therapiegruppe mit allen anderen vergleicht. Patienten, welche eine Therapie mit FOLFOX oder CAPOX erhalten hatten, überlebten im Mittel nur 4,8 Monate (95 % KI: 1,6-8,1 Monate) nach Beginn der Erstlinienchemotherapie, während Patienten, die mit anderen Chemotherapeutika behandelt wurden, im Mittel 12,8 Monate (95 % KI: 9,8-15,7 Monate) überlebten (Abbildung 6). Dies verdeutlicht die stark verkürzte Lebens- erwartung in dieser Patientengruppe (Log-rank Test $p=0,008$).

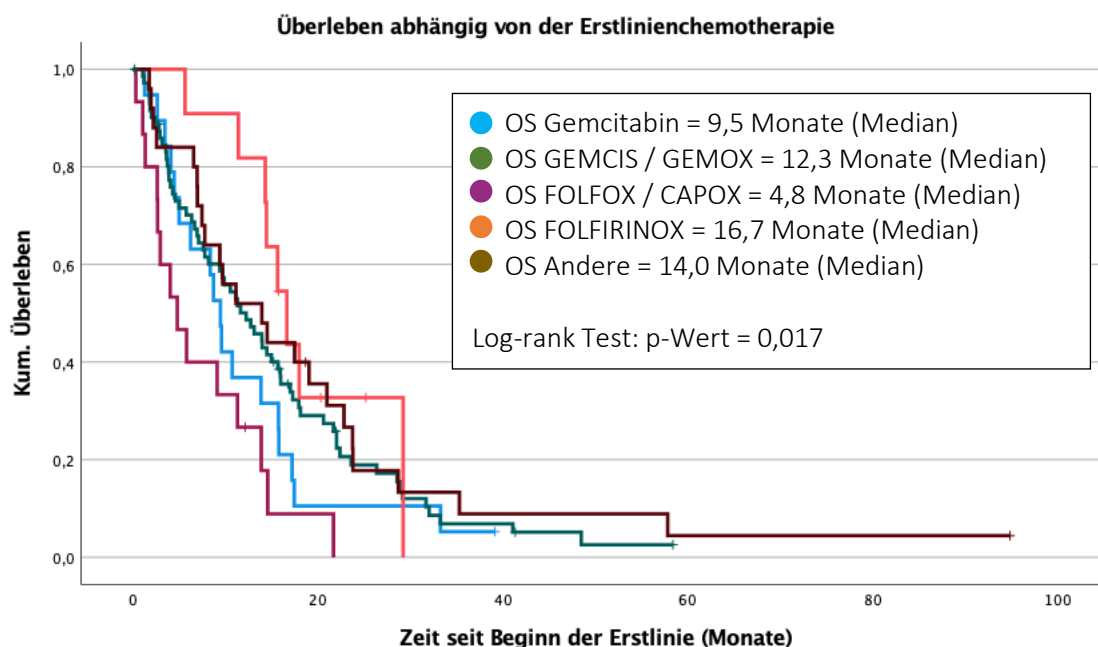


Abbildung 5: Überlebenszeit seit Beginn der Erstlinientherapie abhängig von der erhaltenen Erstlinientherapie

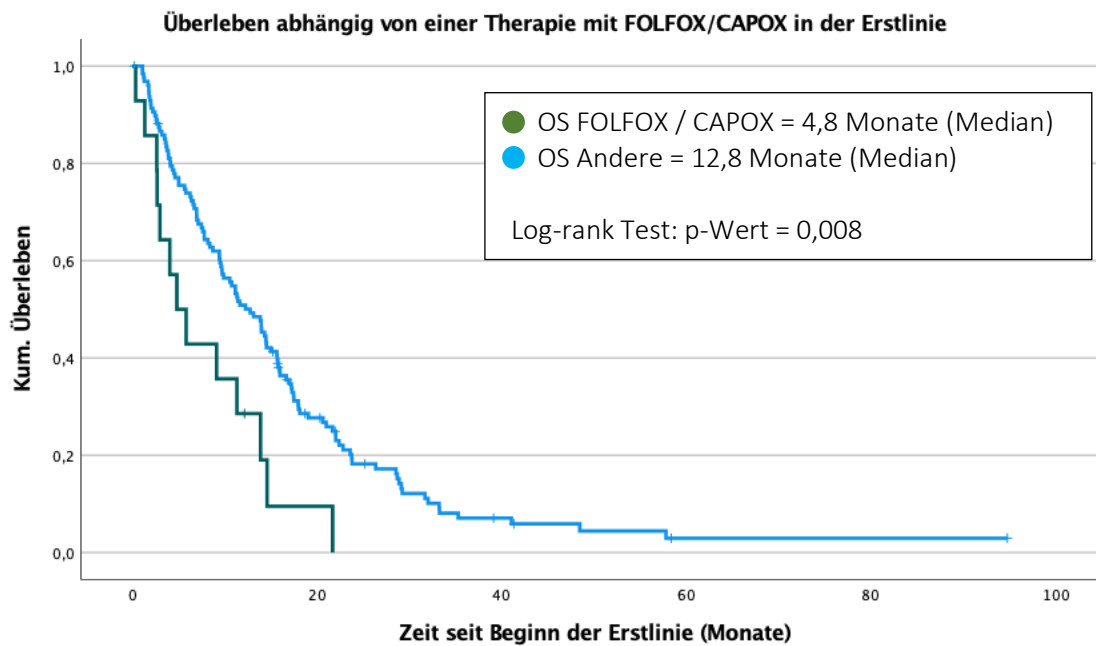


Abbildung 6: Überlebenszeit seit Beginn der Erstlinientherapie abhängig von einer Therapie mit FOLFOX/CAPOX

4.2.3.2 Zweitlinienchemotherapie

Betrachtet man das durchschnittliche Gesamtüberleben nach Beginn der Zweitlinientherapie, so betrug es innerhalb der Kohorte 8,0 Monate (95 % KI: 4,5-11,6 Monate). Die in der Zweitlinie am häufigsten verwendeten Therapieregime stellten Kombinationstherapien wie FOLFOX oder CAPOX dar. Mit diesen wurde circa ein Drittel der Patienten behandelt (30,5 %). Daneben wurden häufig Gemcitabin-Monotherapien (18,3 %) sowie Therapien mit GEMCIS/GEMOX verwendet (17,1 %; Abbildung 7). Da darüber hinaus zur Behandlung eine Vielzahl an weiteren Therapeutika zum Einsatz kamen, sind diese innerhalb der heterogenen Gruppe „Andere“ zusammengefasst und werden nachfolgend in Tabelle 9 aufgeschlüsselt.

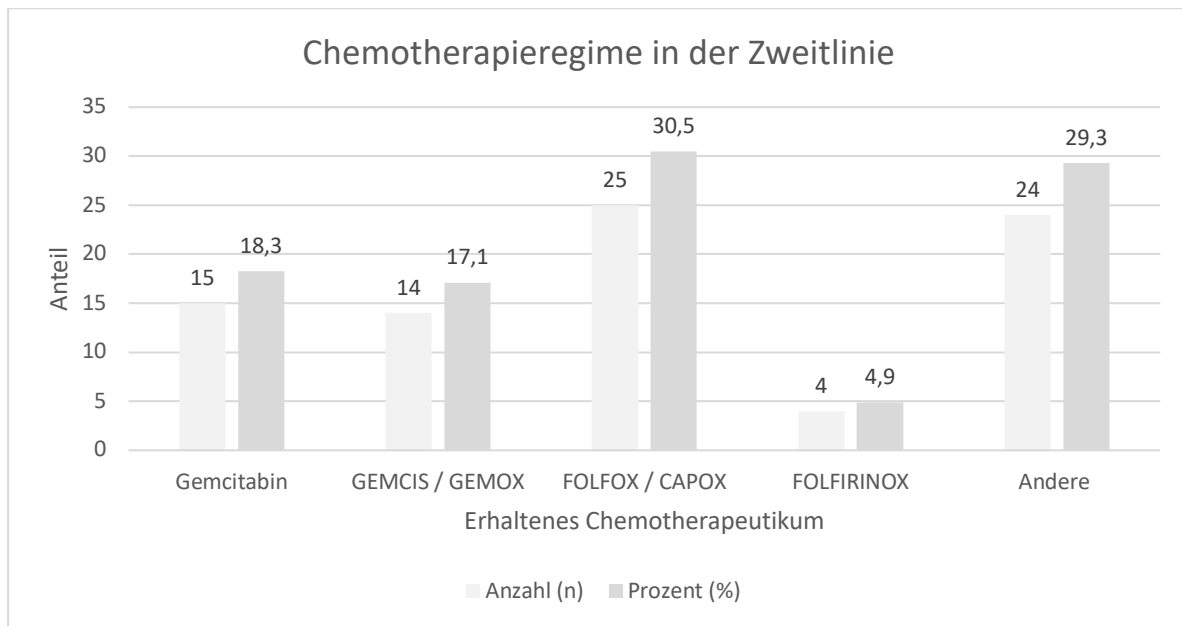


Abbildung 7: Erhaltene Chemotherapieregime in der Zweitlinie

Tabelle 9: Auflistung der in der Zweitlinie verwendeten Therapeutika der Gruppe „Andere“

Andere Chemotherapeutika Zweitlinie	Anzahl (n)	Prozent (%)
Capecitabin	5	20,8
FOLFIRI	5	20,8
Gemcitabin + nab-Paclitaxel	3	12,5
S1	2	8,3
S1+ Epirubicin + Oxaliplatin	2	8,3
Gemcitabin + Capecitabin	1	4,2
Capecitabin + Docetaxel	1	4,2
Capecitabin + Irinotecan	1	4,2
Gemcitabin + Irinotecan	1	4,2
5-FU + Irinotecan	1	4,2
S1 + Pembrolizumab	1	4,2
Nivolumab + Lenvatinib	1	4,2

Bezüglich der Wirksamkeit von verschiedenen Therapieregimen finden sich auch innerhalb der Zweitlinientherapie signifikante Unterschiede (Log-rank Test $p=0,033$). Dabei gleichen die Wirksamkeiten der verschiedenen Therapiegruppen sehr denen der Erstlinienchemotherapie. So zeigten sich erneut die längsten Überlebenszeiten in der mit GEMCIS/GEMOX und FOLFIRINOX behandelten Patientengruppe sowie in der Gruppe „Andere“. Die mittleren Überlebenszeiten betragen dabei 17,2 Monate (95 % KI: 10,3-24,1 Monate), 8,7 Monate (95 % KI: 0-22,9

Monate) und 13,1 Monate (95 % KI: 3,6-22,5 Monate). Ein verkürztes Gesamtüberleben zeigte sich auch hier bei den Patientenkollektiven, die mit einer Gemcitabin-Monotherapie oder einer Therapie mit FOLFOX oder CAPOX behandelt wurden. Diese überlebten im Mittel nur 7,9 Monate (95 % KI: 3,6-12,2 Monate) bzw. 5,3 Monate (95 % KI: 4,6-5,9 Monate). Damit wies die FOLFOX-/CAPOX-Gruppe erneut eine signifikant verkürzte Lebenserwartung im Vergleich zur GEMCIS/GEMOX-Gruppe (Log-rank Test $p=0,005$) sowie zur Gruppe „Andere“ auf (Log-rank Test $p=0,020$; Abbildung 8). Ein statistisch signifikanter Unterschied zur FOLFIRINOX-Gruppe konnte jedoch nicht beobachtet werden.

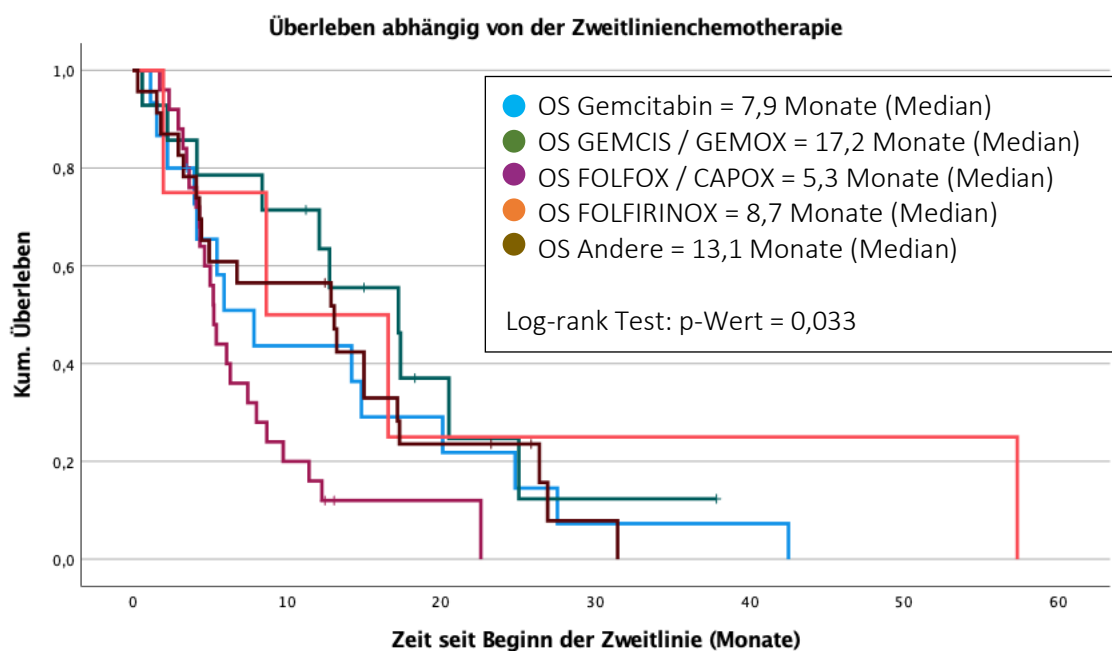


Abbildung 8: Überlebenszeit seit Beginn der Zweitlinientherapie abhängig von der erhaltenen Zweitlinientherapie

4.2.3.3 Drittlinienchemotherapie

Nach Beginn der Drittlinienchemotherapie betrug das mittlere Gesamtüberleben innerhalb des Patientenkollektivs 6,2 Monate (95 % KI: 4,1-8,4 Monate). Die zur Behandlung verwendeten Chemotherapeutika waren dabei sehr heterogen. Die gängigen in Erst- und Zweitlinie verwendeten Therapeutika wie Gemcitabin, Cisplatin und Oxaliplatin machten mit circa 10 % nur einen geringen Anteil aller in der Drittlinientherapie eingesetzten Therapeutika aus. Lediglich Kombinationstherapien wie FOLFOX und CAPOX, welche auch in der Erst- und Zweitlinie vielfach Anwendung fanden, wurden mit 20 % recht häufig verwendet (Abbildung 9). Folglich stellt die sehr heterogene Gruppe „Andere“ den größten Anteil (68,4 %) der verwendeten

Therapeutika dar. In dieser Gruppe wurden am häufigsten Regime wie die Kombinationstherapie FOLFIRI oder Monotherapien mit Docetaxel, Capecitabin oder S1 verwendet. Darüber hinaus wurden auch einige Patienten mittels individualisierter Chemotherapie behandelt. Eine Auflistung der verwendeten Therapeutika der Gruppe „Andere“ findet sich in Tabelle 10. Da nur 38 Patienten eine Drittlinientherapie erhalten haben, und ein Großteil davon der heterogenen Gruppe „Andere“ angehörte, wurde im Folgenden auf einen Vergleich der Therapieregime hinsichtlich ihrer Wirksamkeit verzichtet.

Eine Übersicht aller in der Erst-, Zweit- und Drittlinie verwendeten Chemotherapeutika findet sich in Abbildung 10.

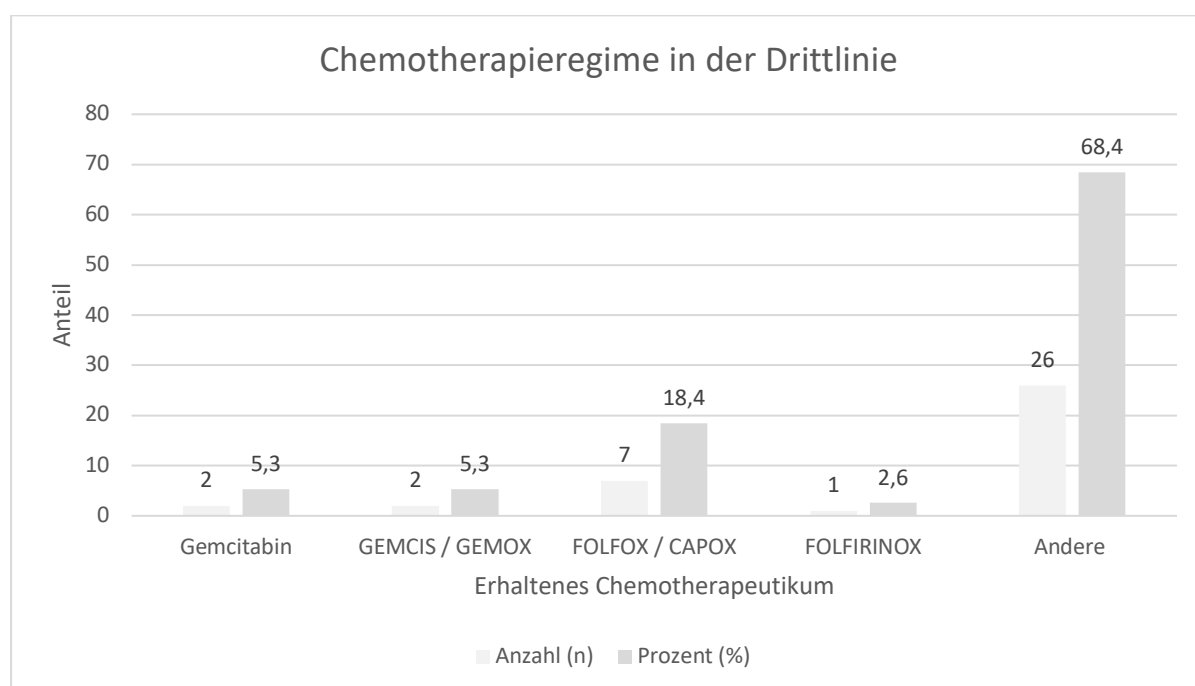


Abbildung 9: Erhaltene Chemotherapieregime in der Drittlinie

Tabelle 10: Auflistung der in der Drittlinie verwendeten Therapeutika der Gruppe „Andere“

Andere Chemotherapeutika Drittlinie	Anzahl (n)	Prozent (%)
FOLFIRI	7	26,9
Docetaxel	6	23,1
S1 + Oxaliplatin	3	11,5
Capecitabin	2	7,7
S1	2	7,7
Gemcitabin + Erlotinib	1	3,8
Docetaxel + Cetuximab	1	3,8

Capecitabin + Docetaxel	1	3,8
Cisplatin + S1	1	3,8
FOLFIRINOX + Pembrolizumab	1	3,8
Gemcitabin + nab-Paclitaxel	1	3,8

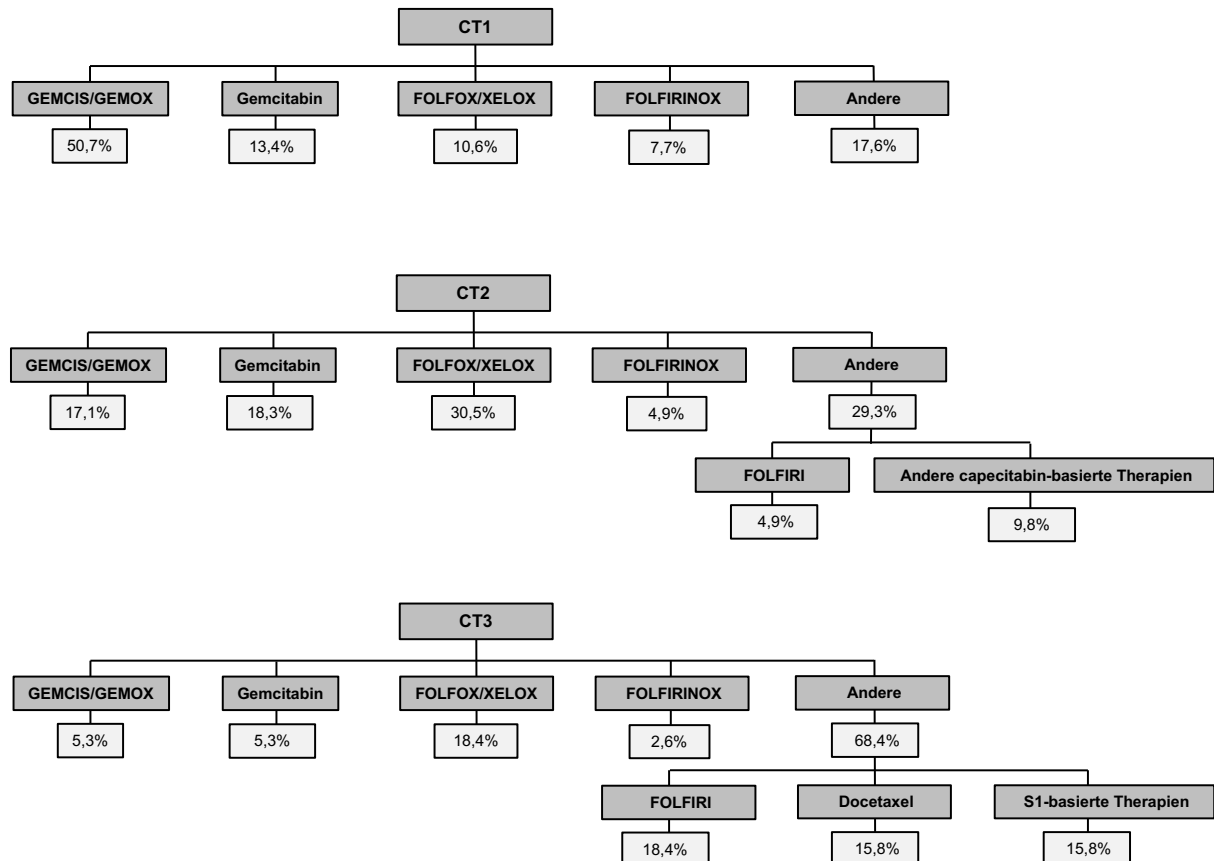


Abbildung 10: Zusammenfassung aller verwendeten Therapieregime in den verschiedenen Chemotherapielinien

4.2.3.4 Zielgerichtete Therapien und Teilnahme an klinischen Studien

Da im betrachteten Kollektiv einige Patienten eine zielgerichtete Therapie erhalten haben, wurde diese Patientengruppe im Rahmen der Studie mit einer Gruppe verglichen, die stets konventionell therapiert wurde, um die Wirksamkeit von zielgerichteten Therapeutika zu evaluieren (Abbildung 11). Im Rahmen der Analyse konnte jedoch kein signifikanter Überlebensvorteil einer Behandlung mittels zielgerichteter Therapien ohne klares molekulares Ziel nachgewiesen werden (Log-rank Test $p=0,295$). Da darüber hinaus viele der Therapieversuche mit neuen zielgerichteten Therapien im Rahmen anderer klinischer Studien stattgefunden haben und somit eine gewisse Anzahl der Patienten ursprünglich an einer klinischen Studie teilge-

nommen hatte, wurde des Weiteren untersucht, ob diese Patienten eine veränderte Lebenserwartung aufweisen (Abbildung 12). Die Lebenserwartung unterschied sich innerhalb der beiden Gruppen jedoch nicht signifikant (Log-rank Test $p = 0,759$).

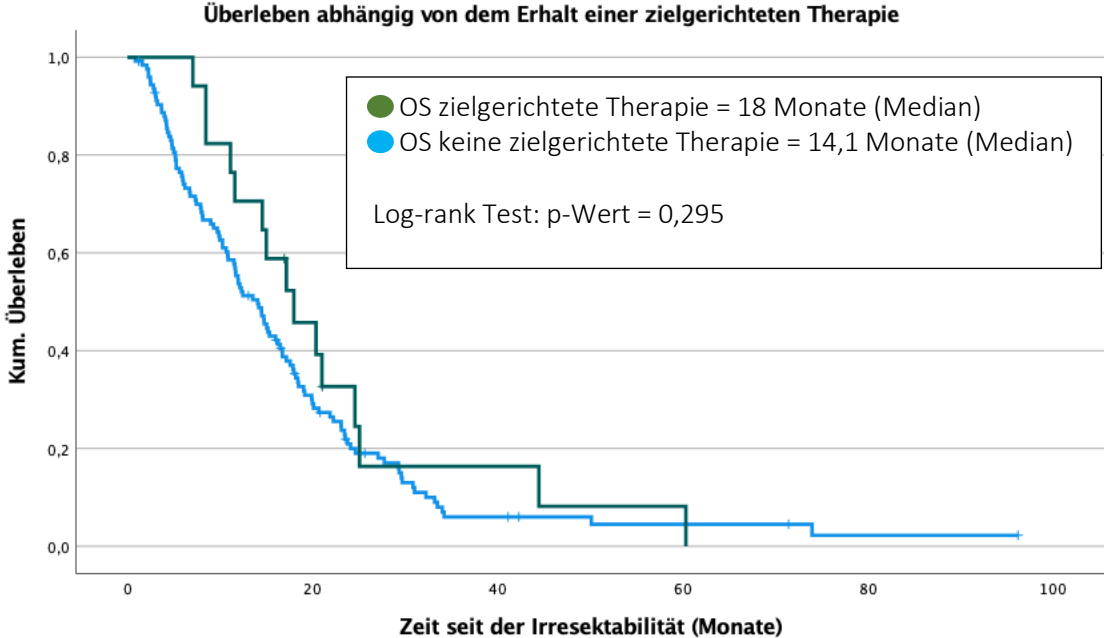


Abbildung 11: Überlebenszeit seit dem Zeitpunkt der Irresektabilität abhängig von einer Behandlung mit einer zielgerichteten Therapie

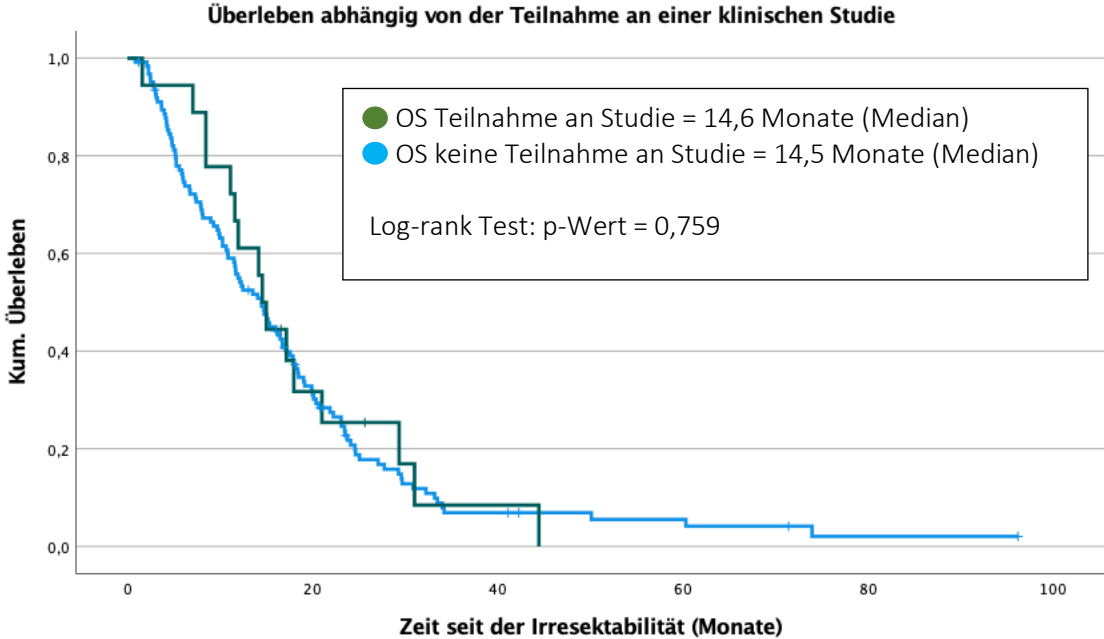


Abbildung 12: Überlebenszeit seit dem Zeitpunkt der Irresektabilität abhängig von der Teilnahme an einer klinischen Studie

4.2.3.5 FOLFIRINOX

Da sowohl in der Erst- als auch in der Zweitlinientherapie ein vielversprechendes Überleben in der FOLFIRINOX-Gruppe beobachtet werden konnte, wurde die Kombinationstherapie in einer weiteren Analyse mit allen anderen Therapieregimen verglichen, um ihre Wirksamkeit weiterführend zu evaluieren. Dabei wurden alle Erkrankten betrachtet, die jemals eine Therapie mit FOLFIRINOX erhalten hatten, um die Gruppengröße zu erhöhen und so möglicherweise eine statistisch signifikante Aussage erzielen zu können. Dies war vorher aufgrund einer geringen Patientenzahl in der FOLFIRINOX-Gruppe nur bedingt möglich. Die Ergebnisse des erstellten Kaplan-Meier-Schätzers finden sich in Abbildung 13. Patienten, die jemals eine Therapie mit FOLFIRINOX erhalten hatten, überlebten im Mittel 23,8 Monate (95 % KI: 19,1-28,4 Monate). Die Vergleichsgruppe, welche nie eine Therapie mit FOLFIRINOX erhalten hatte, überlebte hingegen nur 11,9 Monate (95 % KI: 9,1-14,7 Monate). Statistisch konnte somit ein signifikanter Überlebensvorteil für die Anwendung einer Kombinationstherapie mit FOLFIRINOX nachgewiesen werden (Log-rank Test $p=0,018$; Abbildung 13). Um die Therapiegruppen auf Strukturgleichheit zu untersuchen, wurde zusätzlich zum Kaplan-Meier-Schätzer ein Vergleich der prognostisch wichtigen Faktoren in beiden Gruppen vorgenommen. Dabei zeigte sich, dass sich unter anderem die Anzahl an erhaltenen Therapielinien in den beiden Gruppen signifikant unterschied (Tabelle 11).

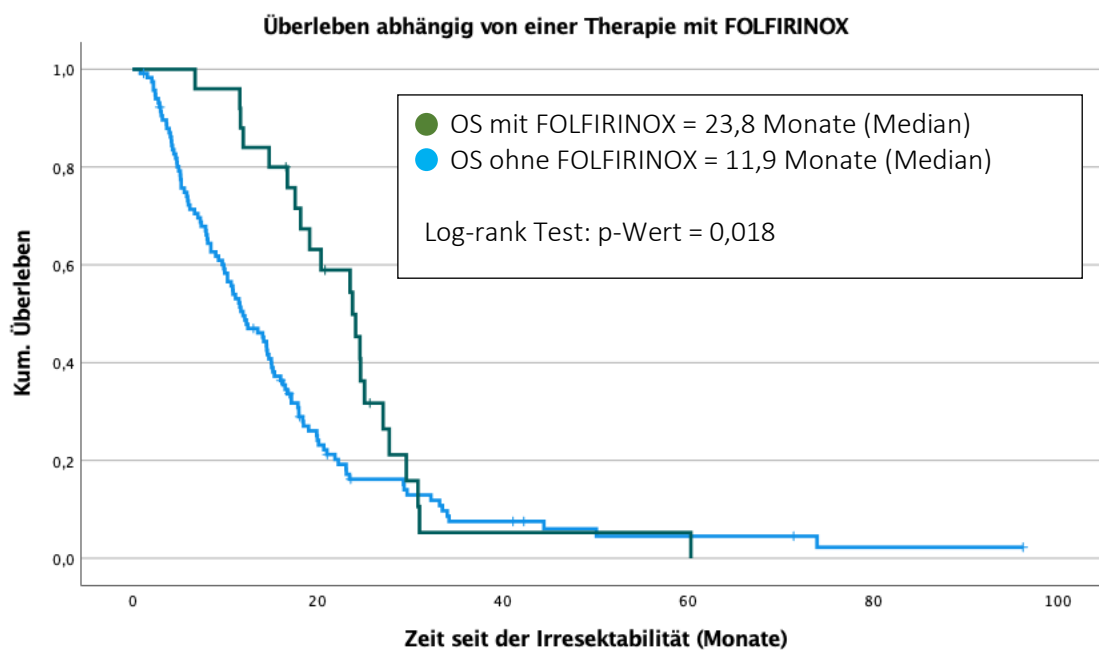


Abbildung 13: Überlebenszeit seit dem Zeitpunkt der Irresektabilität abhängig von einer Therapie mit FOLFIRINOX

Tabelle 11: Vergleich der prognostisch wichtigen Faktoren in der FOLFIRINOX-Gruppe mit der Patientengruppe, die nie FOLFIRINOX erhalten hat

Faktor	FOLFIRINOX	Nie FOLFIRINOX	p-Wert
Alter bei Erstdiagnose über 65 Jahre	10 (40 %)	57 (48,7 %)	0,428
Gallenblasenkarzinom	6 (24 %)	24 (20,5 %)	0,698
Lymphknotenmetastasen	11 (57,9 %)	44 (53,7 %)	0,738
Fernmetastasen	7 (46,7 %)	36 (37,9 %)	0,518
UICC-Stadium			0,312
I+II	6 (27,3 %)	41 (38,7 %)	
III+IV	16 (72,7 %)	65 (61,3 %)	
Tumorigradung			0,278
G1+G2	11 (68,7 %)	41 (53,9 %)	
G3	5 (31,3 %)	35 (46,1 %)	
Anzahl der erhaltenen Chemotherapielinien			<0,001
1	3 (12 %)	55 (50 %)	
2	11 (44 %)	32 (29,1 %)	
3	7 (28 %)	18 (16,4 %)	
≥4	4 (16 %)	5 (4,5 %)	
ECOG PS			0,080
0	19 (79,2 %)	48 (53,9 %)	
1	4 (16,7 %)	35 (39,3 %)	
2 oder 3	1 (4,2 %)	6 (6,8 %)	
Serologische Marker			
CEA > 4,5 ng/mL	4 (21,1 %)	29 (42,6 %)	0,086
CA19-9 > 1000 U/mL	7 (31,8 %)	30 (35,3 %)	0,760
Bilirubin > 1,2 mg/dL	2 (9,1 %)	28 (29,8 %)	0,046
Albumin > 33 mg/dL	8 (61,5 %)	33 (45,8 %)	0,297

Angegeben sind die berechneten p-Werte und Hazard Ratios einschließlich des 95%-Konfidenzintervalls.

4.2.3.6 Anzahl der erhaltenen Therapielinien

Abbildung 14 zeigt die Abhängigkeit des Gesamtüberlebens nach Irresektabilität von der Anzahl an erhaltenen Chemotherapielinien. Betrachtet man die Lebenserwartung der verschiedenen Patientengruppen, so zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede (Log-rank Test $p < 0,001$). Patienten, welche nur eine palliative Chemotherapielinie erhalten hatten, überlebten im Mittel nur 6,7 Monate (95 % KI: 4,4-9,0 Monate), während Patienten, die zwei Therapielinien erhalten hatten, 15,2 Monate (95 % KI: 12,8-17,5 Monate) überlebten und jene, die drei erhielten, 18,2 Monate (95 % KI: 16,7-19,6 Monate). Vier oder mehr Linien erhielten nur eine absolute Minderheit der Patienten, welche eine Überlebenszeit von fast 25 Monaten erreichten (95 % KI: 12,3-36,8 Monate; Abbildung 14). In Abbildung 15 sind die beobachteten Überlebenszeiten sowie der Anteil an Patienten in Bezug auf die Anzahl der erhaltenen Chemotherapielinien dargestellt.

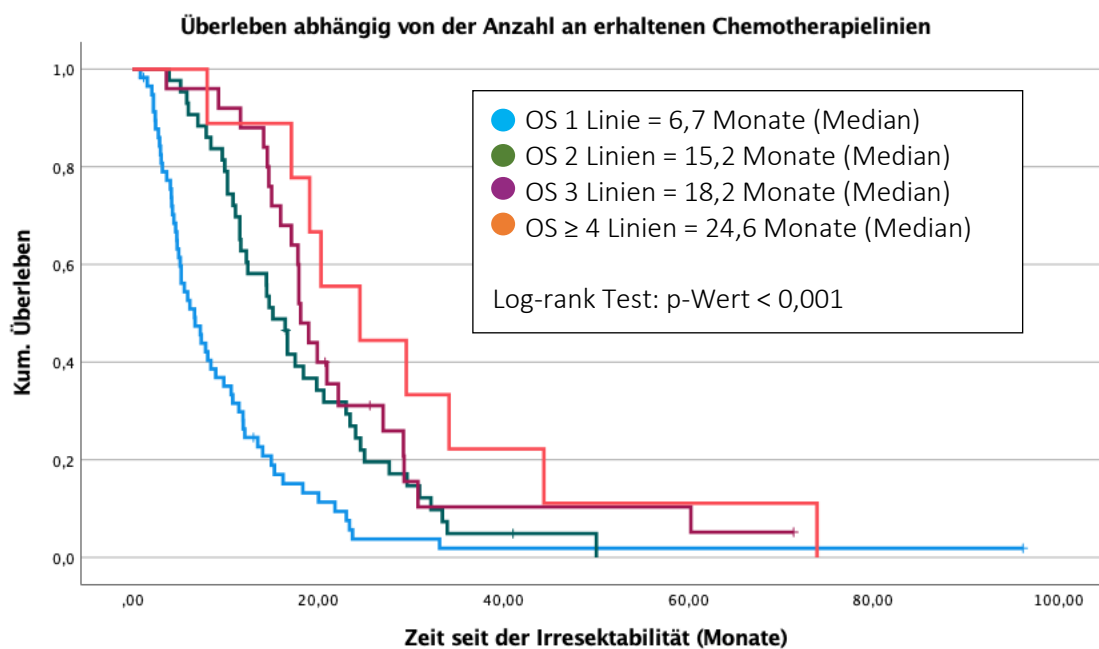


Abbildung 14: Überlebenszeit seit dem Zeitpunkt der Irresektabilität abhängig von der Anzahl an erhaltenen Chemotherapielinien

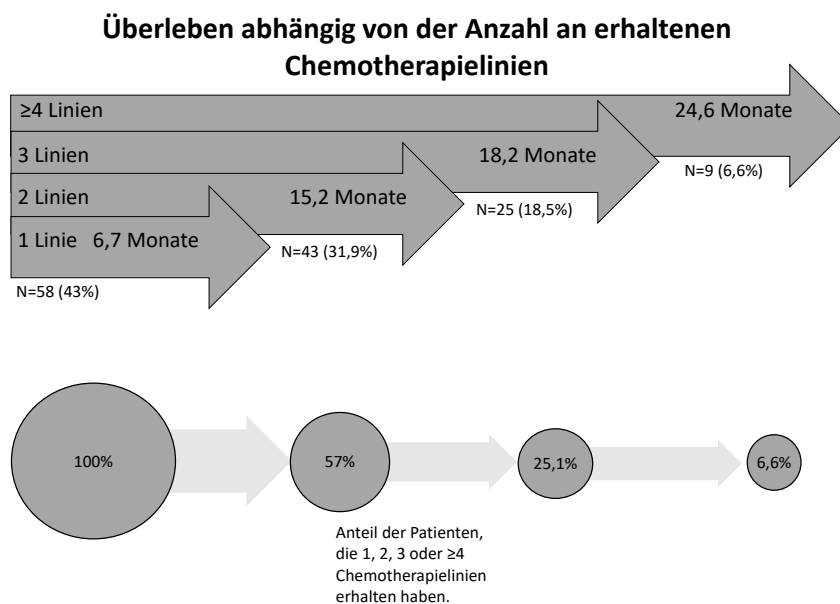


Abbildung 15: Überlebenszeiten seit dem Zeitpunkt der Irresektabilität abhängig von der Anzahl erhaltener Therapielinien

4.2.3.7 Andere palliative Therapiekonzepte

Neben den klassischen palliativen Therapiemodalitäten wurden zur Behandlung der Erkrankten innerhalb der betrachteten Kohorte auch andere Therapieverfahren sowie deren Auswirkung auf die Lebenserwartung betrachtet (Abbildung 16, 17, 18). Untersucht wurden dabei Therapieverfahren wie die transarterielle Chemoembolisation, die selektive interne Radiotherapie und die externe Bestrahlung. Dabei konnte lediglich ein signifikanter Überlebensvorteil in der mit einer TACE behandelten Patientengruppe festgestellt werden (Log-rank Test $p=0,002$). Patienten, die mit einer TACE behandelt wurden, überlebten im Mittel 29,3 Monate (95 % KI: 19,8-38,7 Monate), während die Vergleichsgruppe nur 12,5 Monate überlebte (95 % KI: 10,0-15,0 Monate; Abbildung 16). Weder bei dem mittels SIRT behandelten Patientenkollektiv noch bei den Patienten (Log-rank Test $p=0,398$), die eine Bestrahlung erhalten hatten (Log-rank Test $p=0,130$), zeigten sich ähnliche Ergebnisse (Abbildung 17, 18).

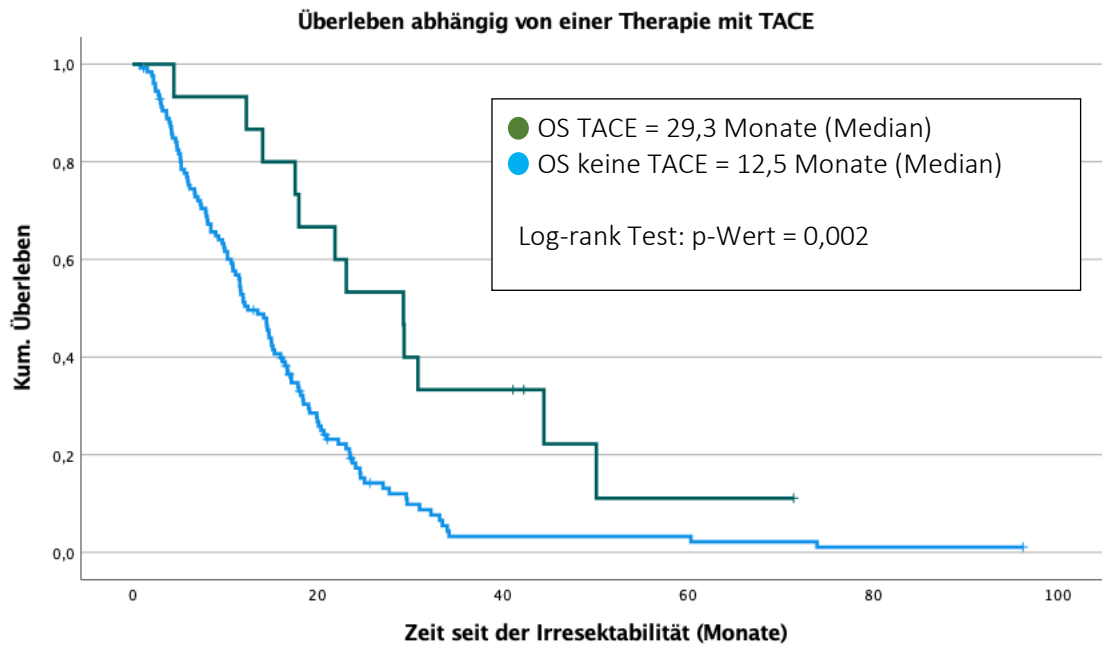


Abbildung 16: Überlebenszeit seit dem Zeitpunkt der Irresektabilität abhängig von einer Therapie mit TACE

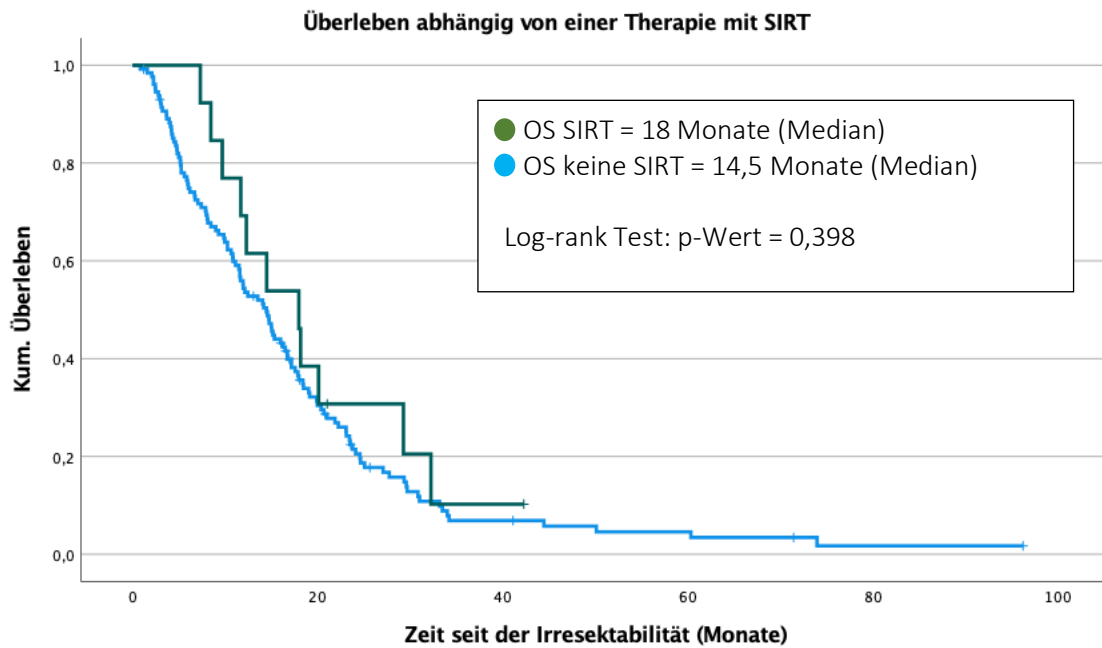


Abbildung 17: Überlebenszeit seit dem Zeitpunkt der Irresektabilität abhängig von einer Therapie mit SIRT

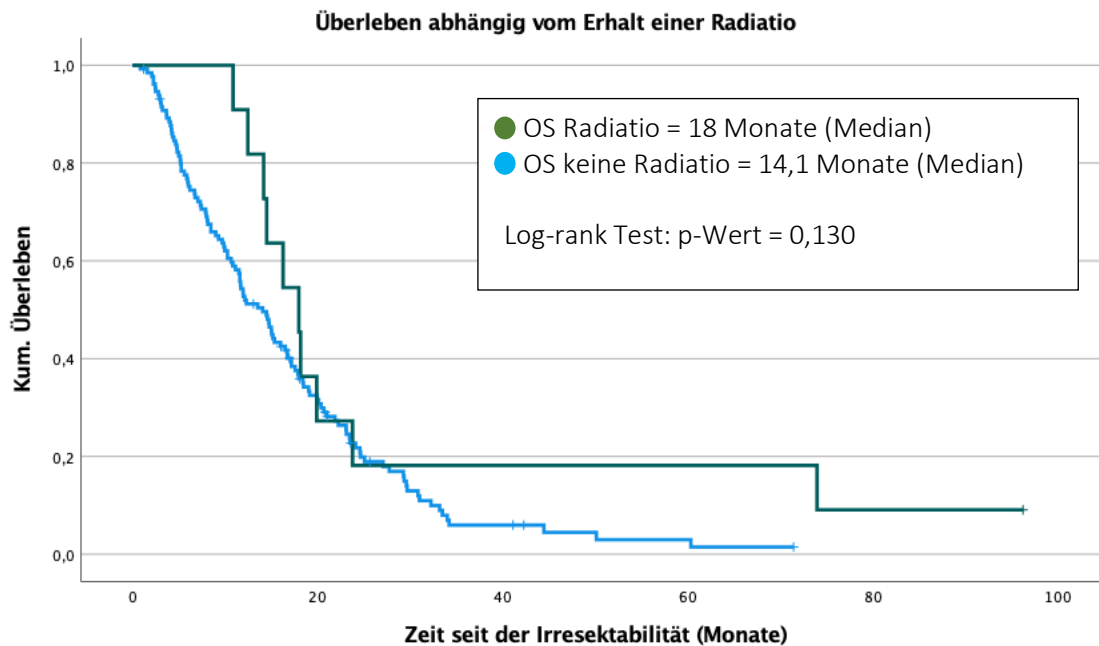


Abbildung 18: Überlebenszeit seit dem Zeitpunkt der Irresektabilität abhängig vom Erhalt einer Radiatio

4.3 Prognostisch wichtige Faktoren

4.3.1 Kaplan-Meier-Analysen

4.3.1.1 Patientencharakteristika

Bei der Untersuchung der Patientencharakteristika hinsichtlich ihrer Aussagekraft als prognostisch wichtige Faktoren zeigten in den durchgeführten Kaplan-Meier-Analysen weder das Geschlecht (Log-rank Test $p = 0,525$) noch der BMI (Log-rank Test $p = 0,614$) eine Auswirkung auf die Lebenserwartung der Patienten. So konnte bei der Überlebenszeit ab dem Zeitpunkt, in dem ein inoperables Tumorleiden vorlag, abhängig vom Geschlecht kein signifikanter Unterschied festgestellt werden (Abbildung 19). Beim BMI zeigte sich mit 14,0 Monaten (95 % KI: 11,3-16,6 Monate) ein geringfügig verlängertes Überleben bei übergewichtigen Patienten verglichen mit normalgewichtigen Patienten, die 11,2 Monate überlebten (95 % KI: 8,7-13,6 Monate). Bei adipösen Patienten mit einem BMI von über 30 zeigte sich mit 7,8 Monaten (95 % KI: 3,0-12,6 Monate) hingegen eine verkürzte Überlebenszeit verglichen mit normalgewichtigen Patienten (Abbildung 20). Ein anderes Ergebnis zeigte sich hingegen bei Patienteneigenschaften wie dem Alter bei der Erstdiagnose oder dem ECOG PS, bei denen ein signifikanter Einfluss auf das Überleben der Erkrankten nachgewiesen werden konnte. So zeigte sich bei Patienten, die bei der Erstdiagnose älter als 65 Jahre waren, in den Überlebenszeitanalysen

ein signifikant schlechteres Überleben im Vergleich zu ihrer jüngeren Vergleichsgruppe (Log-rank test $p=0,001$). Dabei lag die Lebenserwartung der Patienten, welche ihre Erstdiagnose vor dem 65. Lebensjahr erhalten hatten, im Mittel circa acht Monate über dem der Referenzgruppe (Abbildung 21). Unterschiede im ECOG PS zeigten ebenfalls eine signifikante Auswirkung auf das Überleben der Erkrankten (Log-rank Test $p=0,036$). Patienten mit einem ECOG PS von 0 überlebten im Mittel 17,2 Monate (95 % KI: 12,0-21,3 Monate). Dies stellt im Vergleich zu einem mittleren Überleben von 12,1 Monaten bei einem ECOG PS von 1 (95 % KI: 6,6-17,7 Monate) und 5,2 Monaten (95 % KI: 3,0 -7,3 Monate) bei einem ECOG PS von 2 oder 3 einen Überlebensvorteil dar (Abbildung 22).

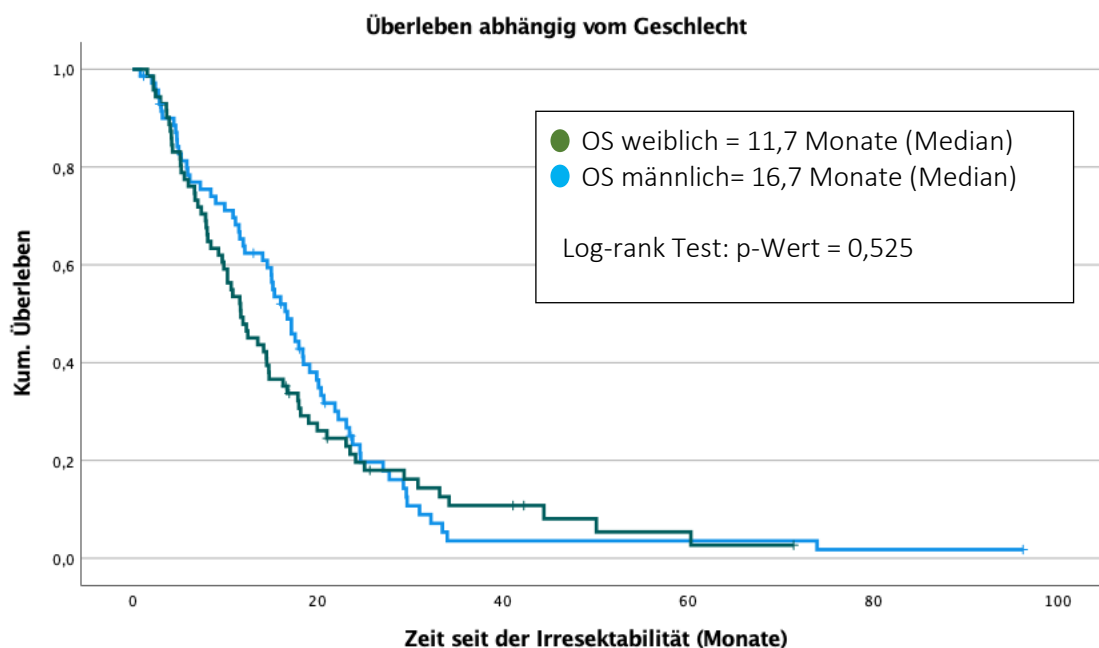


Abbildung 19: Überlebenszeit seit dem Zeitpunkt der Irresektabilität abhängig vom Geschlecht

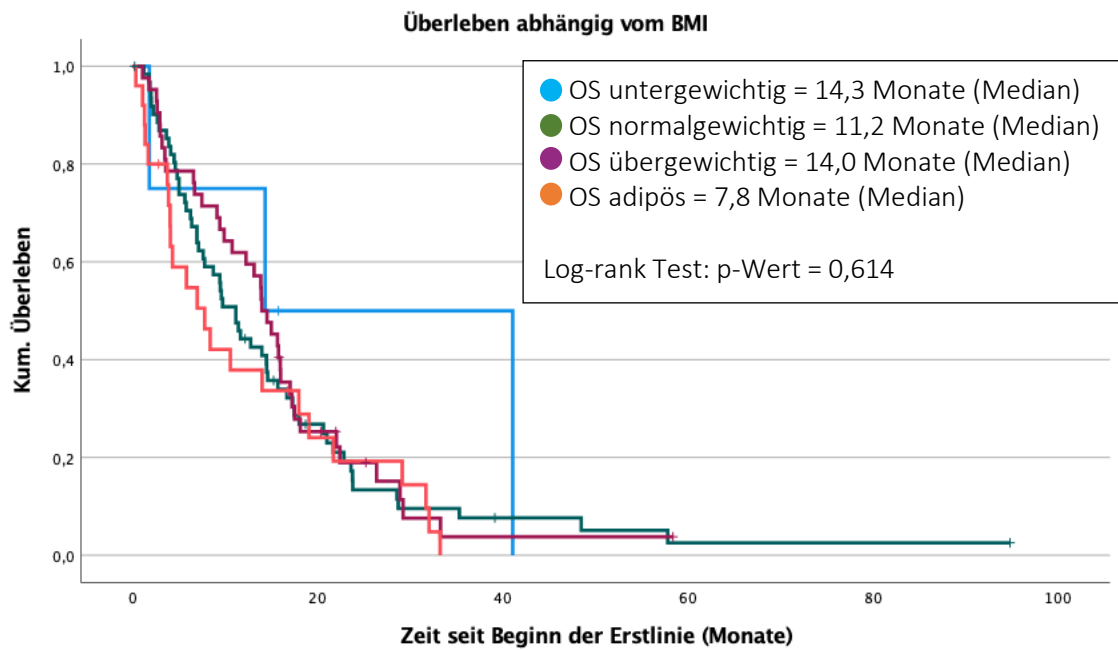


Abbildung 20: Überlebenszeit seit Beginn der Erstlinientherapie abhängig vom BMI

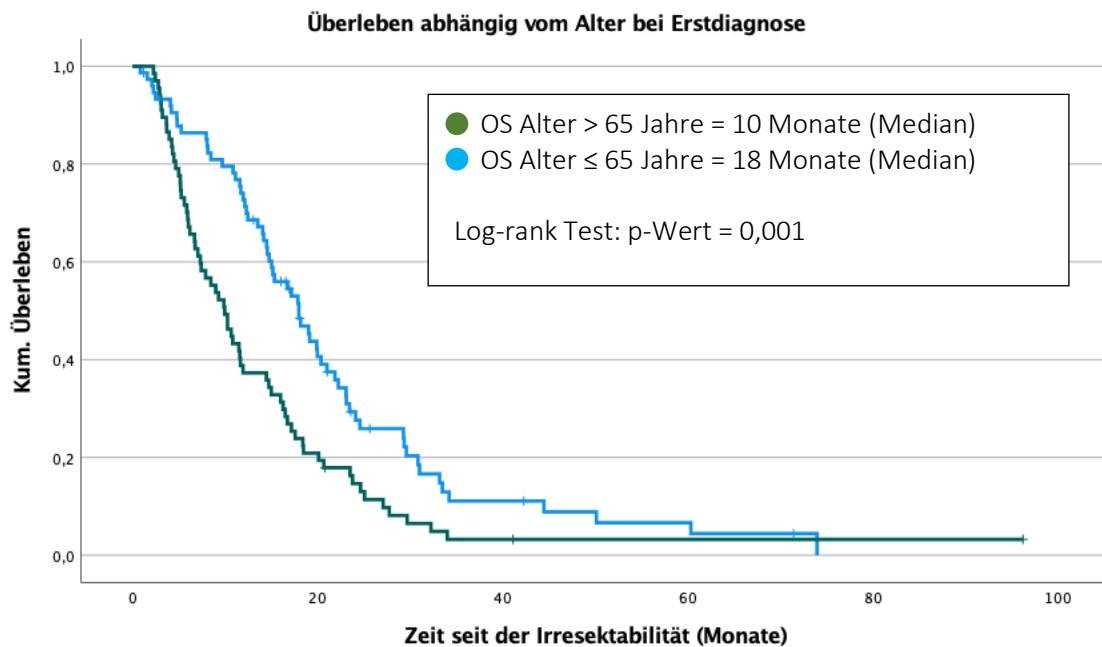


Abbildung 21: Überlebenszeit seit dem Zeitpunkt der Irresektabilität abhängig vom Alter bei der Erstdiagnose

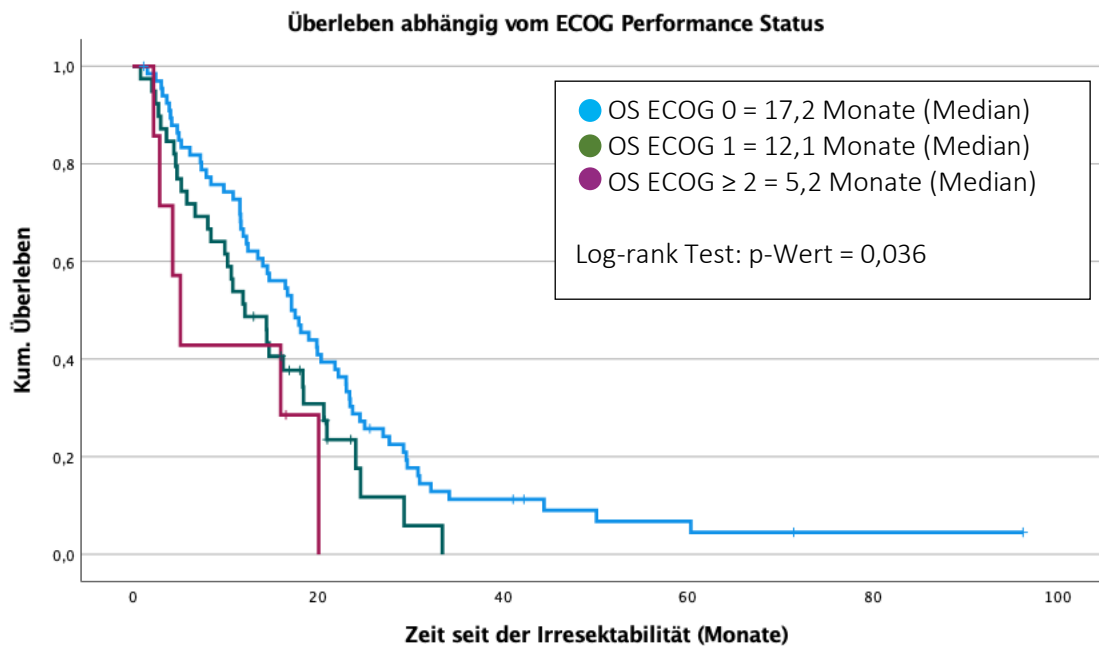


Abbildung 22: Überlebenszeit seit dem Zeitpunkt der Irresektabilität abhängig vom ECOG PS

4.3.1.2 Tumorcharakteristika

Neben den Patientencharakteristika wirkten sich auch einige Eigenschaften des Tumors bzw. des Tumorwachstums auf das Überleben der Patienten aus. So korrelieren bezüglich der TNM-Stadien vor allem das Vorhandensein von Lymphknoten- (Log-rank Test $p=0,022$) und Fernmetastasen (Log-rank Test $p=0,003$) mit dem Gesamtüberleben der Erkrankten. Dabei zeigten Patienten mit Lymphknotenmetastasen ein circa vier Monate kürzeres OS als Patienten ohne Lymphknotenmetastasen (Abbildung 24). Ein vergleichbares Ergebnis findet sich bei Patienten mit Fernmetastasen. Diese lebten circa sieben Monate kürzer als ihre Vergleichsgruppe ohne Fernmetastasen (Abbildung 25). Keine signifikante Auswirkung auf das OS besitzt hingegen das Ausmaß des lokalen Tumorwachstums (Log-rank Test $p=0,420$). So hatten Patienten im Stadium T1-2 mit einem OS von circa 14,5 Monaten (95 % KI: 10,6-18,4 Monate) ein vergleichbares Gesamtüberleben zu den Patienten im Stadium T3-4, welche 15,2 Monate überlebten (95 % KI: 8,8-21,5 Monate; Abbildung 23). Weiterhin wurde das Überleben innerhalb der verschiedenen UICC-Stadien untersucht (Abbildung 26). Hier zeigten Patienten, welche sich in den fortgeschrittenen UICC-Stadien 3 und 4 befanden, mit 13,5 Monaten (95 % KI: 9,9-17,1 Monate) ein schlechteres OS als Patienten in den Stadien 1 und 2, welche rund 16,7 Monate überlebten (95 % KI: 12,6-20,9 Monate; Abbildung 26). Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen betrug circa drei Monate und konnte somit als statistisch signifikant nachgewiesen werden (Log-rank Test $p=0,021$). Neben diesen Kriterien scheint auch die Rezidivlokalisierung

signifikant mit dem Überleben der Patienten zu korrelieren (Log-rank Test $p=0,005$). So zeigte sich bei Patienten mit intrahepatischem Rezidiv mit einem medianen Überleben von 20,4 Monaten ein längeres Überleben als bei Patienten mit Fernmetastasen oder einer Peritonealkarzinose. Dort betrug das mediane Überleben lediglich 16,7 Monate bzw. 14,5 Monate (Abbildung 27).

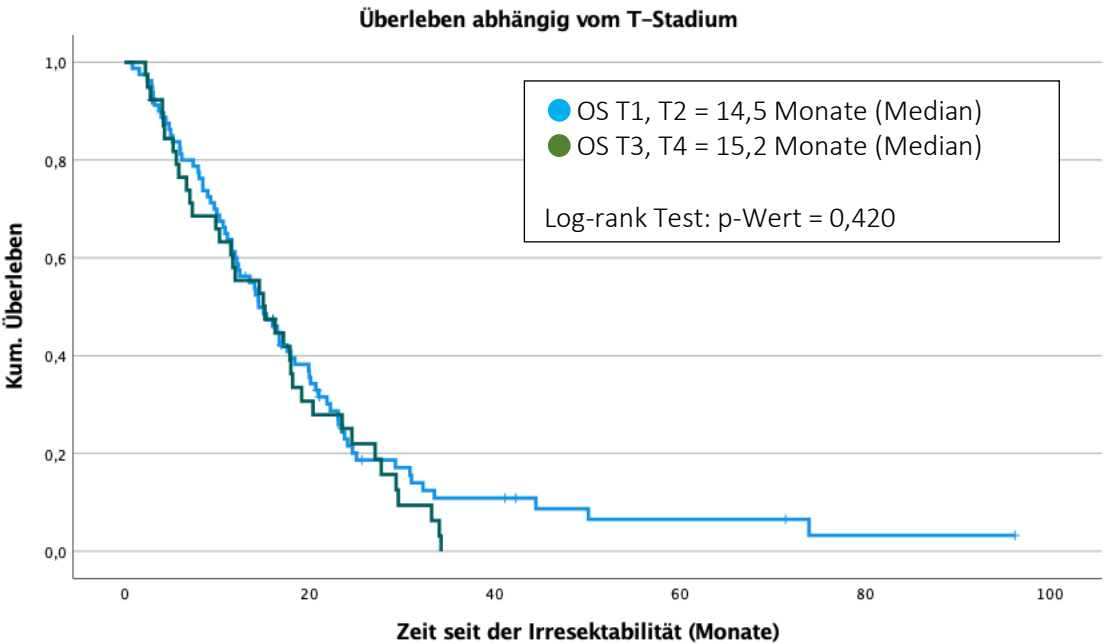


Abbildung 23: Überlebenszeit seit dem Zeitpunkt der Irresektabilität abhängig vom Tumorstadium

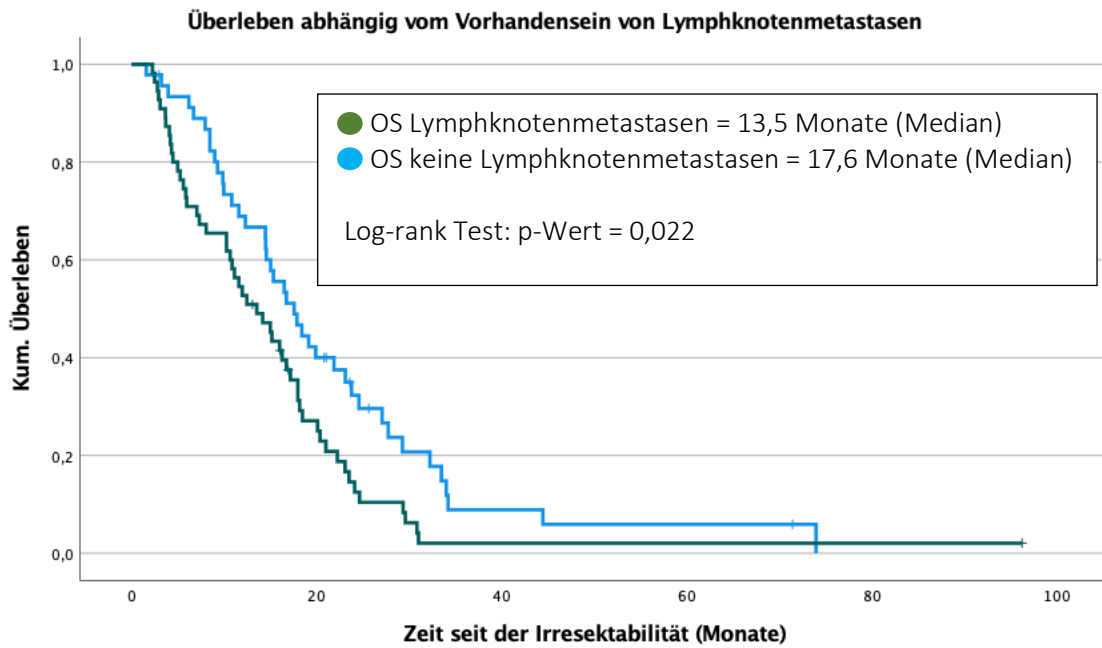


Abbildung 24: Überlebenszeit seit dem Zeitpunkt der Irresektabilität abhängig vom Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen

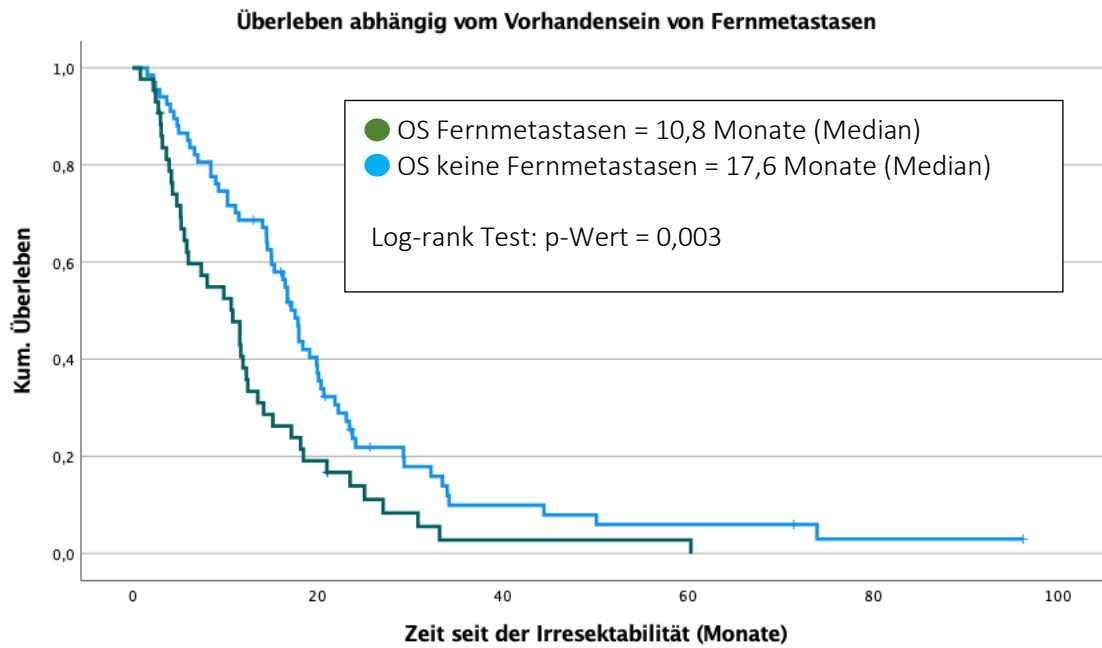


Abbildung 25: Überlebenszeit seit dem Zeitpunkt der Irresektabilität abhängig vom Vorhandensein von Fernmetastasen

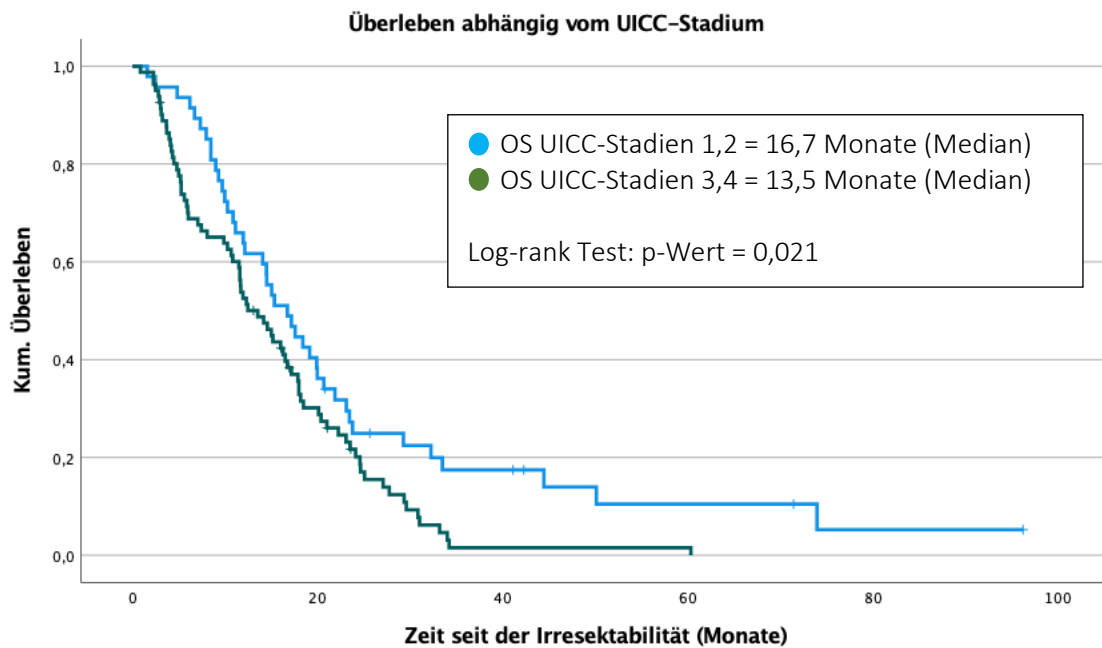


Abbildung 26: Überlebenszeit seit dem Zeitpunkt der Irresektabilität abhängig vom UICC-Stadium

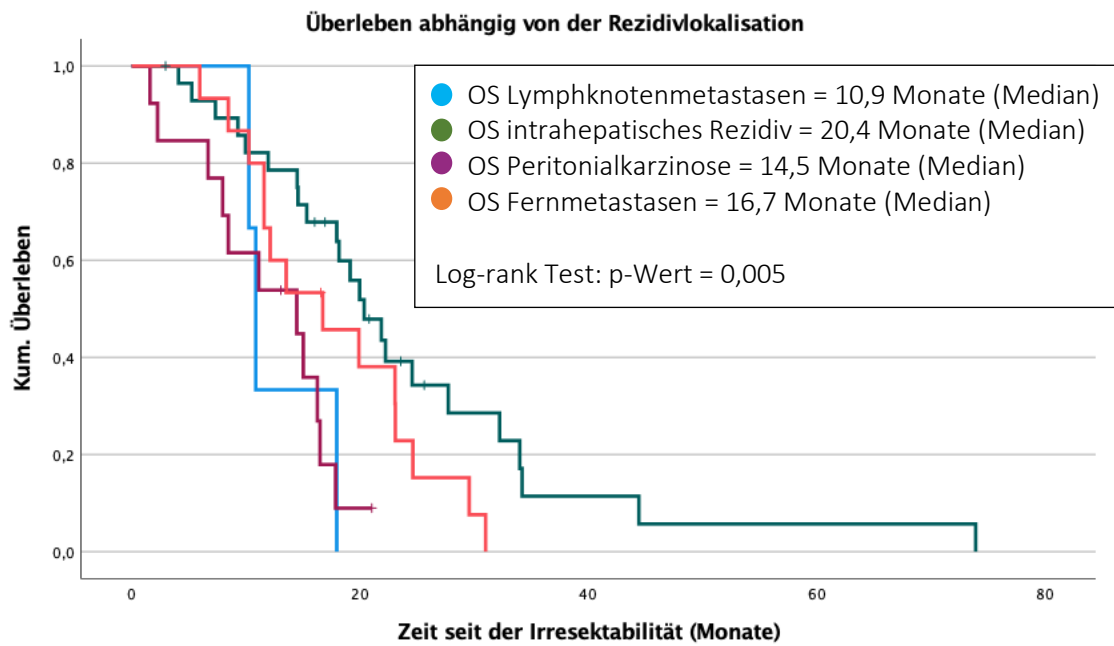


Abbildung 27: Überlebenszeit seit dem Zeitpunkt der Irresektabilität abhängig von der Rezidivlokalisierung

Neben der TNM- und UICC-Klassifikation wurden auch die verschiedenen Entstehungsorte der Gallenwegskarzinome hinsichtlich ihrer Auswirkungen auf das Überleben der Patienten untersucht. Dabei konnte initial kein signifikanter Unterschied zwischen den verschiedenen Primärlokalisationen festgestellt werden (Log-rank Test $p=0,093$; Abbildung 28). Erst bei den paarweisen Vergleichen der verschiedenen Subgruppen zeigte sich bei den iCCCs (Log-rank Test $p=0,008$), den pCCCs (Log-rank Test $p=0,046$) und den Karzinomen der Ampulla Vateri (Log-rank Test $p=0,041$) ein gegenüber den Gallenblasenkarzinomen verlängertes Gesamtüberleben. Lediglich bei den dCCCs gelang kein Nachweis einer signifikant verbesserten Überlebenszeit (Log-rank Test $p=0,332$). Bezüglich der Ergebnisse zu den Papillenkarzinomen und den Karzinomen mit einem gemischten Entstehungsort muss jedoch erwähnt werden, dass diese nur eine eingeschränkte Aussagekraft besitzen, da die Patientenanzahl innerhalb dieser Kollektive sehr gering war.

Darüber hinaus wurde als weiteres Charakteristikum die histologische Differenzierung der Tumorzellen betrachtet. Diesbezüglich zeigte sich bei Patienten mit schlecht differenzierten Neoplasien mit histologischem Grading G3 ein signifikant verkürztes Gesamtüberleben von nur 10,3 Monaten (95 % KI: 8,8-11,7 Monate). Im Gegensatz dazu überlebte die Vergleichsgruppe 16,5 Monate (95 % KI: 11,9-21,1 Monate; Log-rank Test $p=0,005$). Damit lag die Lebenserwartung der Patienten mit gut oder mäßig stark differenzierten Karzinomen, welche folglich als G1 oder G2 klassifiziert wurden, mehr als sechs Monate über der Referenzgruppe (Abbildung 29).

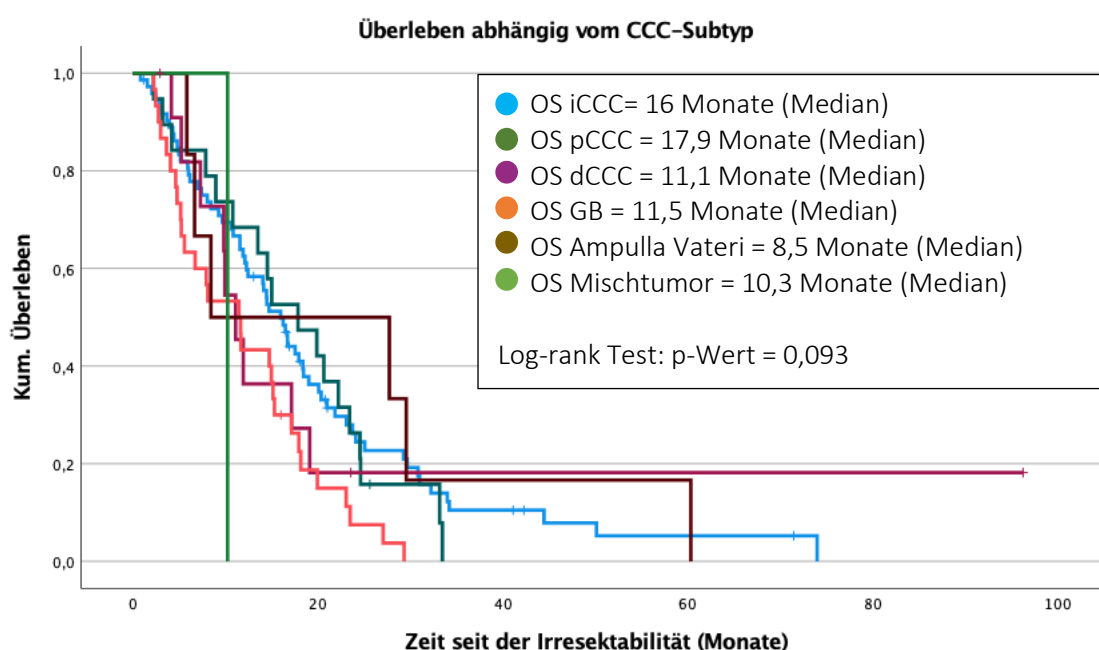


Abbildung 28: Überlebenszeit seit dem Zeitpunkt der Irresektabilität abhängig vom CCC-Subtyp

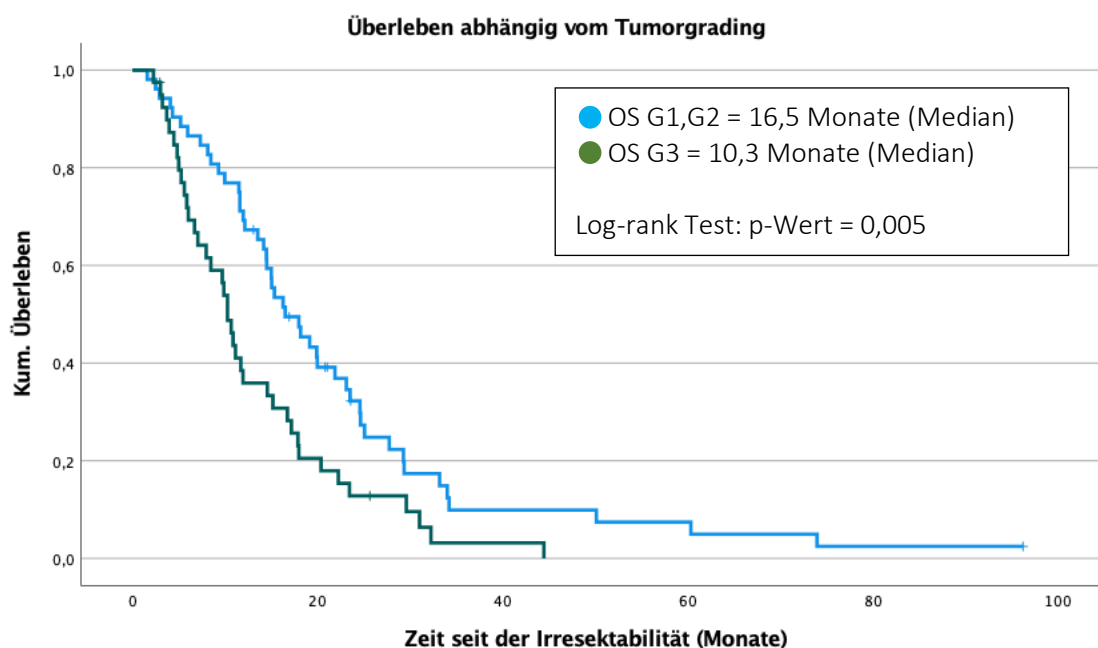


Abbildung 29: Überlebenszeit seit dem Zeitpunkt der Irresektabilität abhängig vom Tumorgrading

4.3.1.3 Laborparameter

Da in einigen Studien bereits ein Zusammenhang zwischen initial erhöhten Tumormarkerkonzentrationen und einer verkürzten Lebenserwartung von Patienten mit CCCs beschrieben wurde, zielten die Analysen der Studie auch auf die weiterführende Bewertung der Wirksamkeit von Tumormarkern als prognostisch wichtige Faktoren ab. Darüber hinaus existieren nur vereinzelt Studien, die das Absinken der CA 19-9-Konzentration unter einer Chemotherapie hinsichtlich der prognostischen Relevanz evaluierten. Bei der Analyse des betrachteten Patientenkollektivs zeigte sich im Rahmen der durchgeführten Kaplan-Meier-Analysen ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen erhöhten Konzentrationen von Tumormarkern wie dem CA 19-9 (Log-rank Test $p=0,031$) bzw. dem CEA (Log-rank Test $p=0,012$) und einem verkürzten OS (Abbildung 30 und 31). Patienten, die vor Therapiebeginn CA 19-9-Konzentrationen von über 1000 U/ml aufwiesen, hatten im Durchschnitt eine um circa vier Monate reduzierte Lebenserwartung verglichen mit Erkrankten mit Konzentrationen unter 1000 U/ml (Abbildung 30). Ähnliches zeigte sich bei Patienten mit einer erhöhten CEA-Konzentration. Betrug diese mehr als 4,5 ng/dl, so lag das mittlere Überleben fast sieben Monate unter dem der Patienten mit normwertigen CEA-Konzentrationen unterhalb des Grenzwertes von 4,5 ng/dl (Abbildung 31). Auch der Abfall der CA 19-9-Konzentration unter Chemotherapie zeigte sich als prognosebeeinflussender Faktor (Log-rank Test $p=0,049$). So war ein mehr als 50-prozentiger Abfall des Tumormarkes mit einem besseren Gesamtüberleben vergesellschaftet, wobei

dieses Patientenkollektiv im Mittel eine Lebenserwartung von 16,7 Monaten (95 % KI: 14,7-18,6 Monate) besaß. Patienten, bei denen es nicht zu einem solchen Abfall kam, überlebten hingegen im Mittel nur 9,7 Monate (95 % KI: 6,2-12,6 Monate; Abbildung 32).

Neben den Tumormarkern hatten auch erhöhte Bilirubin- und Albuminkonzentrationen vor Beginn der Chemotherapie einen Einfluss auf das Gesamtüberleben. So stellte sich eine erhöhte Bilirubinkonzentration von mehr als 1,2 mg/dl als Prädiktor für ein verkürztes OS heraus (Log-rank Test $p=0,001$). Die Lebenserwartung dieser Gruppe war dabei 7,3 Monate kürzer als die einer Vergleichsgruppe mit normwertigen Bilirubinkonzentrationen unter 1,2 mg/dl (Abbildung 33). Ähnliche Ergebnisse konnten auch bei der Analyse zur prognostischen Relevanz der Albuminkonzentrationen (Log-rank Test $p=0,001$) beobachtet werden. Lag die Albuminkonzentration vor Therapiebeginn über 33 mg/dl, so hatten die Patienten eine durchschnittliche Überlebenszeit von 14,5 Monaten (95 % KI: 9,4-19,5 Monate), welche damit 7,5 Monate über der Lebenserwartung der Referenzgruppe mit erniedrigter Albuminkonzentration lag. In dieser Gruppe mit Albuminkonzentrationen unter 33 mg/dl überlebten die Patienten mit im Mittel nur sieben Monaten wesentlich kürzer (Abbildung 34).

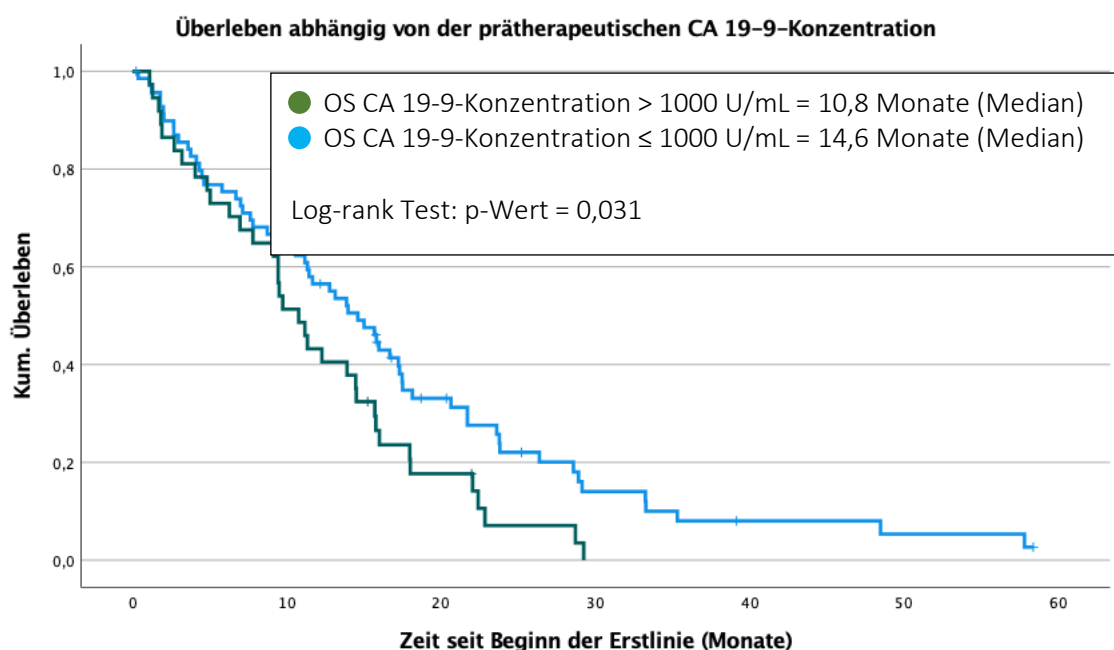


Abbildung 30: Überlebenszeit seit Beginn der Erstlinientherapie abhängig von der CA 19-9-Konzentration

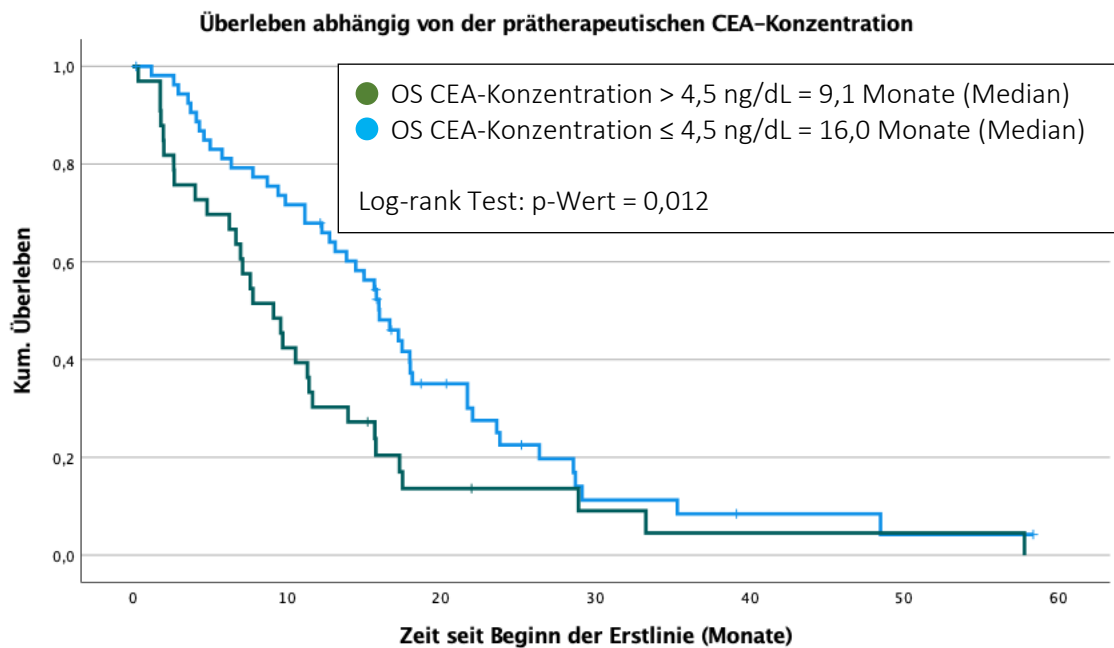


Abbildung 31: Überlebenszeit seit Beginn der Erstlinientherapie abhängig von der CEA-Konzentration

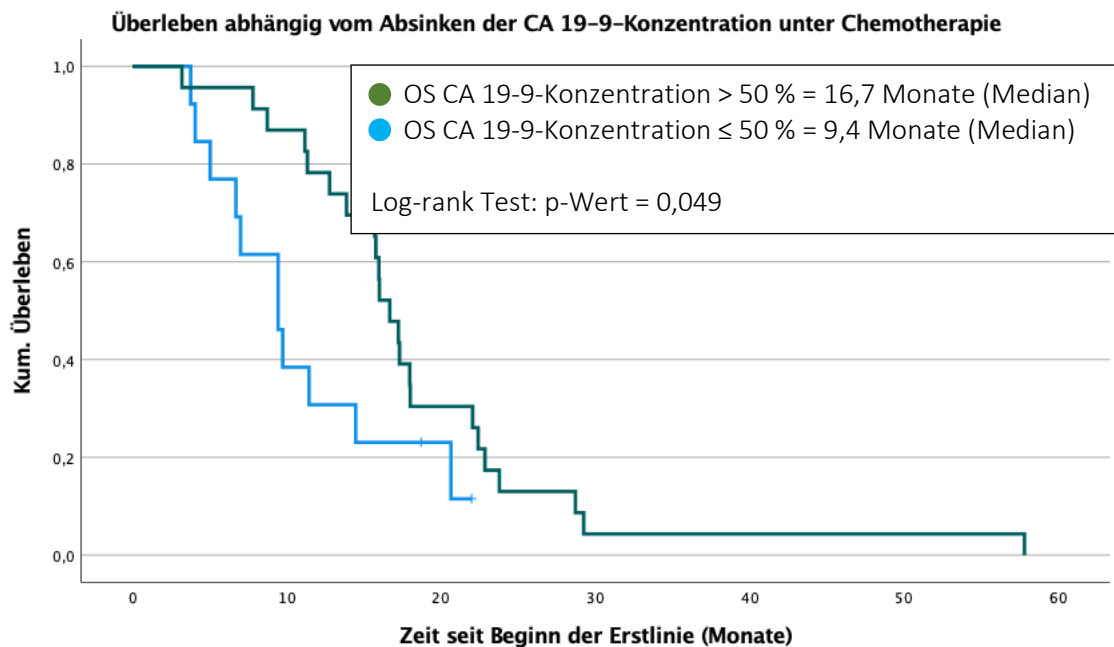


Abbildung 32: Überlebenszeit seit Beginn der Erstlinientherapie abhängig vom Absinken der CA 19-9-Konzentration unter Therapie

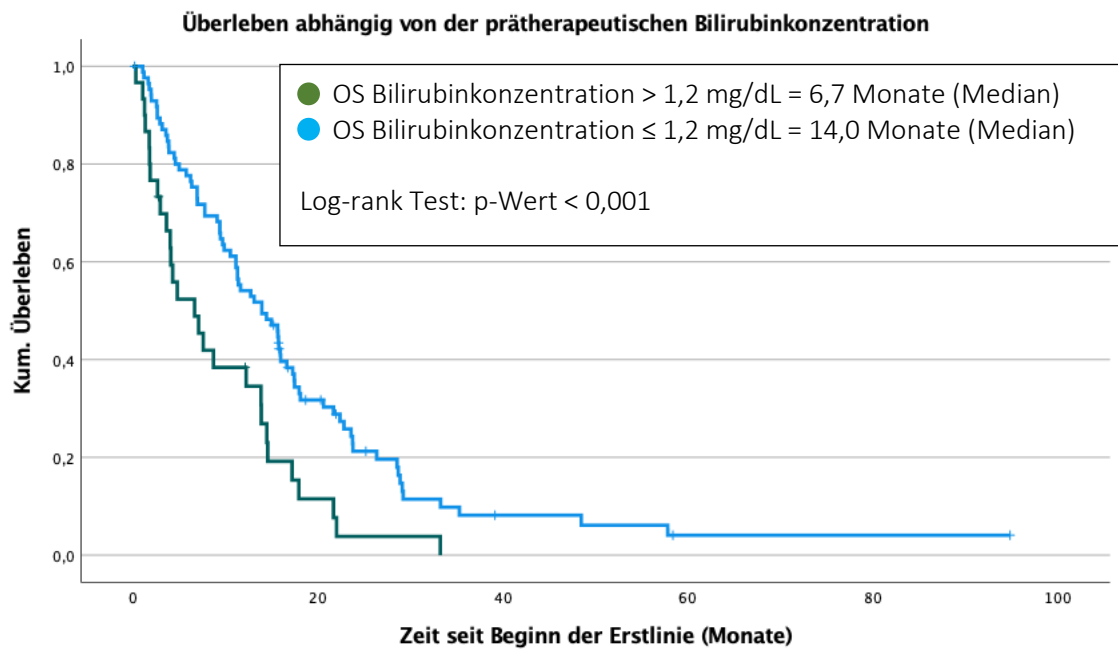


Abbildung 33: Überlebenszeit seit Beginn der Erstlinientherapie abhängig von der Bilirubinkonzentration

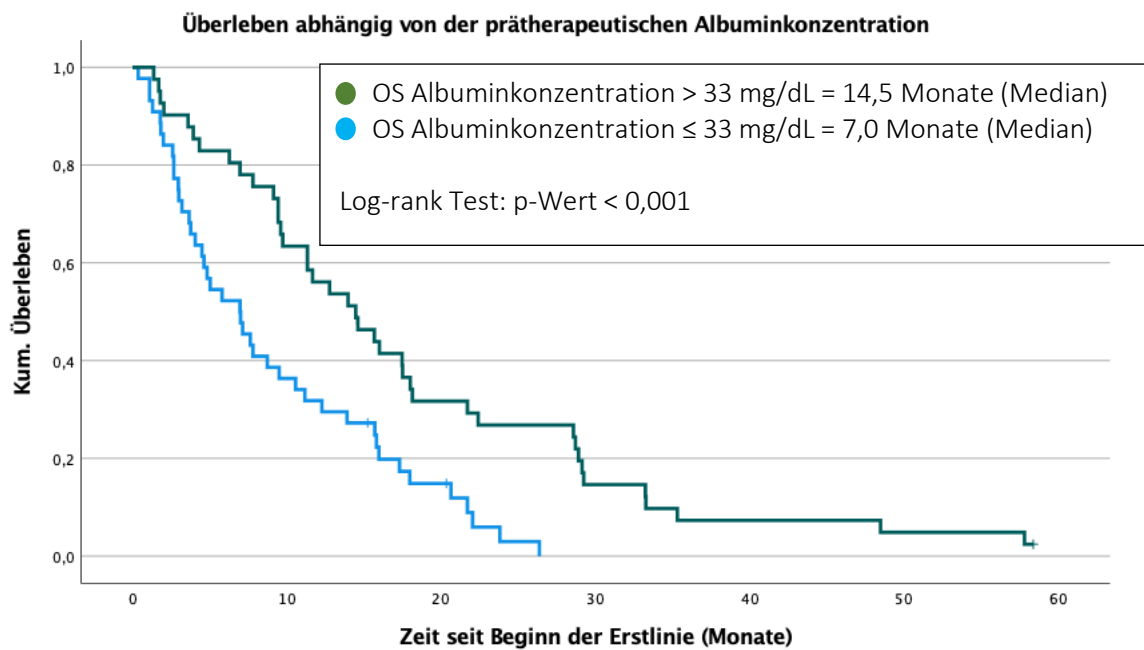


Abbildung 34: Überlebenszeit seit Beginn der Erstlinientherapie abhängig von der Albuminkonzentration

4.3.2 Univariate COX-Regressionsmodelle

Für die Berechnung der Hazard-Ratios wurde bis auf eine Ausnahme die Überlebenszeit nach Irresektabilität des Tumors verwendet, da diese die größte Aussagekraft in Bezug auf die palliative Therapiesituation besitzt. Die Ausnahme stellt dabei die Möglichkeit einer initialen Operation dar. Bezüglich dieses Kriteriums wurde sowohl die Überlebenszeit nach der Erstdiagnose betrachtet als auch die Zeit nach Irresektabilität, um die Auswirkung einer initialen Resektion des Primärtumors zu verdeutlichen. Die Auswahl der untersuchten Faktoren orientierte sich dabei an den in den Log-rank Tests gewonnenen Erkenntnissen. Als Folge dessen wurden in den Cox-Analysen nur Variablen betrachtet, welche dort ein signifikantes Ergebnis hervorbrachten bzw. Faktoren, bei denen sich ein Trend zur Beeinflussung der Lebenserwartung abzeichnete.

Tabelle 12: Ergebnisse der univariaten COX-Regressionsanalysen

Faktor	p-Wert	Hazard-Ratio (95 % KI)
Alter bei Erstdiagnose (Jahre)	0,029	1,017 (1,002-1,033)
Alter bei Erstdiagnose über 65 Jahre	0,002	1,756 (1,236-2,496)
Gallenblasenkarzinom	0,007	1,797 (1,174-2,749)
T-Stadium		
T1+T2 vs. T3+T4	0,421	1,181 (0,788-1,771)
Lymphknotenmetastasen	0,024	1,627 (1,067-2,482)
Fernmetastasen	0,004	1,817 (1,213-2,723)
UICC-Stadium		
I+II vs. III+V	0,022	1,580 (1,069-2,337)
Tumorgrading		
G1+G2 vs. G3	0,006	1,853 (1,192-2,882)
Anzahl der erhaltenen Chemotherapielinien		
1		Referenz
2	< 0,001	0,444 (0,294-0,671)
3	< 0,001	0,334 (0,202-0,553)
≥ 4	< 0,001	0,258 (0,126-0,530)
Therapie mit FOLFIRINOX	0,019	0,574 (0,360-0,914)
FOLFOX/CAPOX in CT1	0,005	2,349 (1,303-4,236)

Therapie mit TACE	0,002	0,391 (0,213-0,717)
ECOG PS	0,045	
0		Referenz
1	0,061	1,516 (0,981-2,383)
2 oder 3	0,039	2,443 (1,047-5,841)
Serologische Marker		
CEA > 4,5 ng/mL	0,009	1,859 (1,167-2,962)
CA19-9 > 1000 U/mL	0,036	1,580 (1,030-2,425)
Bilirubin > 1,2 mg/dL	0,027	1,649 (1,059-2,566)
Albumin > 33 mg/dL	0,001	0,456 (0,281-0,738)
Initial resektabel	0,132	0,760 (0,532-1,086)

Angegeben sind die berechneten p-Werte und Hazard Ratios einschließlich des 95%-Konfidenzintervalls.

Die Ergebnisse der univariaten COX-Regressionsanalysen gleichen dabei den in den Log-rank Tests gewonnenen Erkenntnissen. So stellte sich auch hier die Resektion des Primärtumors als protektiver Faktor heraus, welcher das Risiko, nach der Erstdiagnose zu versterben, deutlich verminderte. Dieser protektive Einfluss war ab dem Zeitpunkt der Irresektabilität jedoch nicht mehr vorhanden, weshalb dieser Zeitpunkt einen guten Ausgangspunkt für die Analyse der palliativen Therapiesituation darstellt. Grund dafür ist, dass zu diesem Zeitpunkt der Einfluss einer initialen Operation auf das Risiko der Patienten zu versterben nivelliert war. Betrachtet man im Folgenden, wie die verschiedenen Basischarakteristika das Risiko der Patienten beeinflussen, so zeigt sich auch im Rahmen der Cox-Analysen, dass Patienten mit einem hohen Lebensalter oder einem schlechten ECOG PS ein höheres Risiko besitzen, zu versterben. Dies gilt auch für diverse Faktoren, welche die initiale Krankheitssituation der Erkrankten beschreiben. So war das Vorhandensein von Lymphknoten- bzw. Fernmetastasen sowie ein daraus resultierendes fortgeschrittenes UICC-Stadium (3 und 4) mit einem erhöhten Risiko verbunden, zu versterben. Des Weiteren konnte dieser Zusammenhang auch bei einer schlechteren Differenzierung der Tumorzellen oder dem Vorliegen eines Gallenblasenkarzinoms im Vergleich zu den anderen CCC-Subtypen beobachtet werden. Wirft man einen Blick auf die verschiedenen Behandlungsverläufe, so stellte eine Erstlinientherapie mit FOLFOX oder CAPOX einen Risikofaktor für die Patienten dar, wohingegen Erkrankte, die jemals eine FOLFIRINOX-Therapie erhalten hatten, ein geringeres Risiko besaßen, zu versterben. Darüber hinaus verminderte sich das Risiko eines tödlichen Ereignisses mit der Anzahl an erhaltenen Chemotherapielinien oder

innerhalb einer mit TACE behandelten Patientengruppe. Zuletzt zeigten sich auch bei der Untersuchung der Laborparameter bereits bekannte Ergebnisse. So waren erhöhte Tumormarker- und Bilirubinkonzentrationen mit einem höheren Risiko verbunden, zu versterben, während eine adäquate Albuminkonzentration mit einem geringeren Risiko assoziiert war. Die dazugehörigen p-Werte und 95 %-Konfidenzintervalle der Regressionsanalysen werden aus Gründen der Übersichtlichkeit zusammenfassend in Tabelle 12 dargestellt.

5 Diskussion

5.1 Patientencharakteristika

Die Altersstruktur sowie die Geschlechterverteilung des analysierten Patientenkollektivs gleichen denen vergangener klinischer Studien (12, 43). Die Daten über die Ausbreitung des Tumorwachstums sowie zur histologischen Differenzierung der Tumorzellen stehen ebenfalls mit den Erkenntnissen anderer Studien im Einklang. So zeigte sich in einer Studie von André et al. (2008) ebenfalls bei der Mehrheit der Patienten ein metastasiertes Tumorstadium (72,9 %), während ein lokal fortgeschrittenes Wachstum vergleichsweise selten war (29,1 %) (87). Hinsichtlich des Gradings waren in einer Studie von Nakanuma und Kakuda (2015) mit circa 60 % ebenfalls der Großteil der Karzinome gut bis mäßig stark differenzierte Adenokarzinome (G1/G2), während die verbliebenen 40 % eine schlechte Differenzierung (G3) aufwiesen (40).

Lediglich bei der Häufigkeitsverteilung der verschiedenen CCC-Subtypen zeigen sich zwischen bereits publizierten Ergebnissen und Daten der betrachteten Kohorte gewisse Diskrepanzen. So stellte in einer Studie von DeOliveira et al. (2007) das pCCC mit einem Anteil von circa 60 % die häufigste CCC-Subgruppe dar, während das dCCC mit circa 20-30 % und das iCCC mit einem Anteil von bis zu 10 % seltener auftraten. Im analysierten Kollektiv stellte hingegen das iCCC den häufigsten Subtyp dar, während das pCCC seltener auftrat. Gründe für diese Diskrepanzen könnten unter anderem im aggressiven Wachstumsverhalten der Karzinome liegen. So infiltrieren Klatskin-Tumore mit zunehmendem Wachstum oftmals in die Leber, was eine Differenzierung des ursprünglichen Entstehungsortes erschwert und fälschlicherweise zu einer Kodierung als iCCC geführt haben könnte (15). Dies würde folglich den erhöhten Anteil der iCCCs und den verringerten Anteil der pCCCs erklären.

Die Daten zu den erhobenen serologischen Markern wie den Tumormarkern CA 19-9 oder CEA zeigten wieder eine hohe Vergleichbarkeit zu anderen Studienkollektiven. So betrug der Anteil an Erkrankten mit erhöhten CA19-9- und CEA-Werten in einer Studie von Sasaki et al. (2010) 35,7 % und 53,6 %, während er in dieser retrospektiven Analyse bei 34,2 % und 40,7 % lag. Abschließend lässt sich hinsichtlich des Patientenkollektivs somit sagen, dass eine hohe Vergleichbarkeit zu denen in diversen anderen Studien angegebenen Daten und Charakteristika besteht. Zudem könnte ein Vorteil des untersuchten Patientenkollektivs in einer guten Vergleichbarkeit mit dem alltäglichen Patientenaufkommen von anderen spezialisierten Therapiezentren liegen, da es im Gegensatz zu anderen Therapiestudien durch keinerlei Einschlusskriterien selektiert wurde. Demzufolge könnten die in dieser Studie gewonnenen Ergebnisse

durch ihre gute Übertragbarkeit einen hohen Stellenwert für vergleichbare Therapiezentren darstellen.

5.2 Therapieverläufe

5.2.1 Therapiecharakteristika

Der Anteil an verstorbenen Patienten lag innerhalb des betrachteten Patientenkollektivs zum Studienabschluss höher als im Studienkollektiv der ABC-02-Studie (90 % vs. 80 %) (22). Dies ist auf die längere Nachverfolgungsperiode zurückzuführen und spiegelt die hohe Mortalität und die äußerst schlechte 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von Patienten mit CCCs wider (3).

Das am häufigsten verwendete palliative Therapiekonzept stellte innerhalb der analysierten Kohorte die systemische Chemotherapie dar, was deren dominierende Rolle in der palliativen Therapie der fortgeschrittenen Gallenwegskarzinome verdeutlicht (4). Externe radiotherapeutische und lokoregionäre Therapiekonzepte kamen hingegen, wie in den aktuellen Leitlinien empfohlen, nur in besonderen Fällen zum Einsatz (1).

5.2.2 Kurative Therapie

Das in der betrachteten Patientenkohorte am häufigsten verwendete kurative Therapiekonzept stellt, wie auch in anderen Studien, die chirurgische Entfernung des Primärtumors dar (72). LTs wurden im Rahmen der kurativen Therapie nicht durchgeführt, was auf die Empfehlungen der aktuellen S3-Leitlinie der DGVS zurückzuführen ist, nach der LTs lediglich für Patienten mit pCCCs und iCCCs im Rahmen klinischer Studien empfohlen werden (70, 74).

Der Anteil an Patienten, der sich einer kurativen chirurgischen Resektion des Tumors unterziehen konnte, lag mit fast 50 % wesentlich höher als in anderen Publikationen beschrieben (49, 72). Eine Bewertung der Rezidivrate ist innerhalb des betrachteten Studienkollektivs nicht möglich, da ein stattgefundenes Rezidiv ein Einschlusskriterium für die Aufnahme in die Studie und die damit verbundene palliative chemotherapeutische Behandlung darstellte. In anderen Studien wird die angesprochene Rezidivrate nach initialer Operation mit ca. 60 % angegeben (49, 72).

In 21,6 % der Fälle erfolgte die Operation im Rahmen einer Kombinationstherapie und wurde durch eine adjuvante Chemotherapie ergänzt. Diese erfolgte aufgrund von Erkenntnissen der 2019 durchgeführten BILCAP-Studie in den meisten Fällen mittels einer Capecitabin-Monotherapie (49, 70).

5.2.3 Palliative Therapie

5.2.3.1 Erstlinientherapie

Die Erstlinienchemotherapie erfolgte bei über der Hälfte der Patienten mittels einer Kombinationstherapie aus Gemcitabin und Platinderivat. Die Grundlage dafür liegt in der 2010 durchgeführten ABC-02-Studie, in der sich eine Standardtherapie mit Gemcitabin und Cisplatin etablierte (22). Zur Vereinfachung wurden innerhalb der retrospektiven Analyse Therapien mit GEMCIS und GEMOX zusammengefasst, da sie in durchgeführten Studien eine vergleichbare Effektivität aufwiesen (42, 87). Die mediane Überlebenszeit nach der Erstgabe des Chemotherapeutikums lag im betrachteten Patientenkollektiv innerhalb der mit GEMCIS behandelten Patientengruppe bei 12,3 Monaten, was im Vergleich zu Daten aus der ABC-02-Studie oder der BT-22-Studie, in denen das OS 11,7 bzw. 11,2 Monate betrug, ein leicht verlängertes Gesamtüberleben darstellt. Dieser Unterschied könnte unter anderem durch einen größeren Anteil an Patienten mit schlechterem ECOG PS innerhalb der ABC-02-Studie bedingt sein. Darüber hinaus könnte aber auch ein leicht erhöhtes Alter oder ein größerer Anteil an Patienten im UICC-Stadium 4 innerhalb der Patientenkohorte der BT-22-Studie ein verringertes Gesamtüberleben bedingt haben (19, 22).

Andere Chemotherapieregime kamen aufgrund der etablierten Standardtherapie deutlich seltener zum Einsatz und wurden den Patienten erst dann angeboten, wenn aufgrund mangelnder Organfunktion oder eines schlechten klinischen Zustandes eine Therapie mit Platinderivaten nicht möglich war (10). Als Folge dessen konnte Erkrankten mit einer mangelnden Nierenfunktion oftmals nur eine Gemcitabin-Monotherapie angeboten werden. Wie bereits in mehreren anderen durchgeführten Studien identifiziert, unterschied sich auch innerhalb der analysierten Kohorte das Gesamtüberleben der mit Gemcitabin-Monotherapie behandelten Patientengruppe von jener, die eine Therapie mit GEMCIS/GEMOX erhalten hatte (19, 22).

Eine weitere verwendete Therapieoption stellte darüber hinaus eine Kombinationstherapie mittels FOLFOX oder CAPOX dar, welche Patienten mit Gallenstauung und einer Bilirubinkonzentration von über 3 mg/dl angeboten wurde. Diese Therapieindikation könnte unter anderem einen Grund für das schlechte Gesamtüberleben innerhalb dieser Gruppe darstellen und erklären, warum sich eine Therapie mit FOLFOX und CAPOX im Rahmen der durchgeführten Analysen als der GEMCIS-/GEMOX-Standardtherapie unterlegen präsentierte. So lag die Lebenserwartung in der mit CAPOX /FOLFOX behandelten Patientengruppe fast acht Monate unter der mit GEMCIS/GEMOX behandelten Gruppe. Darüber hinaus könnte es auch den Unterschied zu verschiedenen Studien erklären, in welcher sich die FOLFOX- (89) oder CAPOX-

Kombinationstherapien (20) mit adäquaten Überlebenszeiten von 13 bzw. 10,6 Monaten präsentierten (88).

Eine weitere zur Behandlung eingesetzte Alternative stellte die Kombinationstherapie mit FOLFIRINOX dar, wobei sich diese, wie in einer aktuellen Studie von Ulusakarya et al. (2020), mit einer Überlebenszeit von 15,7 Monaten präsentierte. Dass sich im Rahmen der durchgeführten Analysen trotz eines vielversprechenden Überlebens in der FOLFIRINOX-Gruppe kein signifikanter Überlebensvorteil gegenüber der Standard-Erstlinientherapie nachweisen ließ, könnte sich dabei unter anderem durch die geringe Patientenzahl in der FOLFIRINOX-Gruppe erklären lassen.

Eine ebenfalls gute Lebenserwartung zeigte sich in der heterogenen Gruppe „Andere“, in welcher sich viele Patienten befanden, die im Rahmen einer Medikamentenstudie behandelt wurden oder neue zielgerichtete Therapieansätze erhalten hatten. Die Hypothese, dass gesündere Patienten im Sinne einer Selektionsverzerrung in eine Studie eingeschlossen werden und dementsprechend ein verlängertes Überleben aufweisen, konnte jedoch nicht belegt werden. Ob das verlängerte Überleben hingegen durch einen Einsatz von zielgerichteten Chemotherapeutika bedingt ist, bleibt bei den Ergebnissen der Analysen und einem Blick in die Literatur jedoch fragwürdig. So gelang es in vielen durchgeführten Studien noch nicht, durch den Einsatz von zielgerichteten Therapien einen Überlebensvorteil zu erzielen (105). Aus diesem Grund könnten die beobachteten Überlebenszeiten innerhalb der Gruppe „Andere“ auch durch eine individuell auf den Patienten zugeschnittene Therapieauswahl bedingt sein.

5.2.3.2 Zweitlinientherapie

Betrachtet man die in der Zweitlinie verwendeten Chemotherapeutika, so zeigt sich ein heterogenes Bild, was unter anderem daran liegt, dass sich in der Vergangenheit über lange Zeit keine Standardtherapie im Rahmen eines RCT etablieren konnte (93). Erst mit der aktuellen RCT „ABC 06“ wird von klinischen Leitlinien eine Therapie mit FOLFOX als neue Standardtherapie empfohlen (1, 96).

Nach einer Tumorprogression unter der Erstlinientherapie wurden bei der Behandlung innerhalb des beobachteten Patientenkollektivs am häufigsten Therapieregime wie FOLFOX oder CAPOX, aber auch in der Gruppe „Andere“ vertretene Therapieregime wie FOLFIRI oder Capecitabin-Monotherapien und -Kombinationstherapien verwendet. Eine Therapie mit platinhaltigen Chemotherapieregimen kam innerhalb der Kohorte hingegen nur bei einem kleineren

Anteil von Patienten zum Einsatz. Dies ist kongruent zu einer von Brieau et al. (2015) durchgeführten Metaanalyse, in der fast 90 % aller Patienten eine Zweitlinientherapie mit Fluoropyrimidinen erhalten hatten, während platinhaltige Chemotherapien eher eine untergeordnete Rolle spielten. Dabei war der Unterschied im systematischen Review von Brieau et al. (2015) noch deutlicher, da im Rahmen der Studie nur Patienten betrachtet wurden, die in der Erstlinie eine Behandlung mit GEMOX/GEMCIS erhalten hatten. Dies erklärt folglich die noch geringere Anzahl an Patienten, welche in der Zweitlinie eine platinbasierte Chemotherapie erhalten hatten.

Das durchschnittliche Überleben nach Beginn der Zweitlinientherapie betrug unabhängig vom verwendeten Chemotherapeutikum innerhalb der analysierten Kohorte 7,9 Monate. Bei einem Vergleich mit zwei systematischen Reviews, bei denen die Lebenserwartung 6,7 bzw. 7,2 Monate betrug, zeigten sich somit ähnliche Überlebenszeiten (93, 94). Die geringfügige Differenz in der Lebenserwartung könnte sich unter anderem durch den größeren Anteil an Patienten mit einem ECOG PS von 2 und 3 in der Studie von Brieau et al. (2015) erklären lassen. Im betrachteten Patientenkollektiv wies hingegen der Großteil der Erkrankten mit einem ECOG PS von 0 oder 1 einen besseren Allgemeinzustand auf. Dabei sollte jedoch erwähnt werden, dass im Rahmen dieser retrospektiven Analysen die Patientencharakteristika vor der Erstlinientherapie und nicht vor der Zweitlinientherapie erhoben wurden, was eine Vergleichbarkeit nur bedingt ermöglicht. Darüber hinaus könnte die verkürzte Lebenserwartung dadurch bedingt sein, dass in der Studie von Brieau et al. (2015) nur Patienten betrachtet wurden, welche in der Erstlinientherapie bereits eine Behandlung mittels GEMCIS oder GEMOX erhalten hatten. Als Folge dessen war der Anteil an Patienten, die in der Zweitlinie mit einer GEMCIS-/GEMOX-Kombinationstherapie behandelt wurden, kleiner als der in dieser retrospektiven Studie. Dies könnte einen weiteren Grund für das verkürzte OS darstellen, da sich diese Regime in den durchgeführten Analysen mit besonders guter Wirksamkeit präsentierten.

In der FOLFOX-/CAPOX-Gruppe wurde hingegen eine deutlich schlechtere Überlebenserwartung beobachtet. Diese scheint dabei aber nicht zwingend durch das Therapieregime bedingt zu sein, da in der Studie von Brieau et al. (2015) auch Erkrankte, die eine Therapie mit FOLFOX/CAPOX erhalten hatten, ein den anderen Chemotherapeutika ebenbürtiges Überleben erreichten. Dies spiegelt sich auch in den aktuellen Leitlinien wider, die eine Therapie mit FOLFOX auf Grundlage der vergangenen ABC-06-Studie als mögliche Therapieoption empfehlen

(1, 70, 96). Die in den durchgeführten Analysen beobachtete Differenz in den Überlebenszeiten lässt sich folglich, wie auch schon in der Erstlinientherapie, am ehesten mit der Therapieindikation dieser Gruppe begründen. So erhielten vor allem Patienten, die an einer Hyperbilirubinämie litten und somit ein nachweislich schlechteres OS aufwiesen, eine solche Behandlung.

5.2.3.3 Drittlinientherapie

Im Rahmen der Drittlinienchemotherapie wurden zur Behandlung der Erkrankten innerhalb der betrachteten Kohorten eine Vielzahl von verschiedenen Chemotherapeutika verwendet. Therapeutika, die häufig in der Erst- und Zweitlinie verwendet wurden, kamen dabei kaum noch zum Einsatz, da unter diesen bereits in den früheren Linien ein Progress des Tumorstadiums aufgetreten ist. Als Folge dieser Resistenzentwicklung wurden nun unter anderem Therapeutika wie Irinotecan (FOLFIRI) oder Docetaxel verwendet, welche einen anderen Wirkmechanismus aufweisen. Ähnlich heterogen stellten sich die Behandlungen im systematischen Review von Brieu et al. (2015) dar, wobei sich die verwendeten Chemotherapeutika mit denen glichen, die zur Behandlung des betrachteten Patientenkollektivs verwendet wurden. Dabei wurden FOLFIRI-Kombinationstherapien mit einem Anteil von 26 % am häufigsten verwendet, gefolgt von Monotherapien mit Docetaxel oder Capecitabin (93).

Das mittlere Gesamtüberleben in der analysierten Kohorte lag nach Beginn der Drittlinie bei 6,2 Monaten. Ein Vergleich zu anderen publizierten Ergebnissen ist diesbezüglich, bei der aktuellen Studienlage, nicht möglich. So liegen keine Studien vor, die Überlebenszeiten nach Beginn der Drittlinie angeben oder einen Vergleich verschiedener Therapieregime durchführen. Dies könnte unter anderem daran liegen, dass oftmals nur ein kleiner Anteil der Erkrankten im Rahmen einer Drittlinienchemotherapie behandelt werden kann, da viele der Patienten nicht mehr in einer entsprechenden körperlichen Verfassung sind oder vorher versterben. Aufgrund dieser Tatsache stellen die gewonnenen Daten einen Anhaltspunkt für das ausgewählte Patientenkollektiv dar, welches einer Therapie jenseits der Zweitlinie zugeführt werden kann. Ebenso gilt dies für die behandelnden Ärzte, welche die verwendeten Therapieregime und die beobachteten Überlebenszeiten in ihre klinische Entscheidungsfindung mit einbeziehen können.

5.2.3.4 FOLFIRINOX

Trotz der anerkannten Standard-Erstlinientherapie mit GEMCIS wird in aktuellen klinischen Studien immer wieder versucht, neue Chemotherapeutika in die Therapie der CCCs zu integrieren (37). Der Grund dafür liegt unter anderem in der noch immer schlechten Lebenserwartung, die Patienten mit fortgeschrittenen Gallengangskarzinomen in einem palliativen Tumorstadium aufweisen und welche unter anderem auch durch eine mangelnde Wirksamkeit der klassischen Chemotherapeutika bedingt ist (97). Auf der Suche nach Therapiealternativen werden daher immer wieder neue Kombinationstherapien hinsichtlich ihrer Effektivität untersucht, wie beispielsweise eine Dreifachkombination bestehend aus 5-Fluorouracil, Folinsäure, Oxaliplatin und Irinotecan, welche unter dem Namen FOLFIRINOX bekannt ist (26, 124). Ob sich solche aggressiven Regime auch zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenen Gallengangskarzinomen eignen, war bis vor kurzem nicht ausreichend geklärt (4). Aus diesem Grund sollte es auch Ziel dieser Studie sein, eine Therapie mit FOLFIRINOX hinsichtlich ihrer Wirksamkeit zu bewerten.

Dabei zeigte sich in den durchgeführten Analysen, dass mit dem Einsatz der Kombinationstherapie sowohl in der Erst- als auch in der Zweitlinie vielversprechende Überlebenszeiten erreicht wurden. Auch in einer weiterführenden Analyse, in der alle Patienten, die jemals eine Therapie mit FOLFIRINOX erhalten hatten, mit einem Patientenkollektiv verglichen wurden, das stets mit anderen Therapeutika behandelt wurde, zeigte sich eine beinahe doppelt so lange Überlebenszeit wie in der Referenzgruppe. Diese beobachteten Überlebenszeiten untermauern Erkenntnisse aus einer anderen aktuellen Studie von Ulusakarya et al., in der sich eine Therapie mit FOLFIRINOX ebenfalls als außerordentlich wirksam zeigte (26). Die Frage, ob eine Therapie mit FOLFIRINOX die aktuelle Erstlinien-Standardtherapie mit GEMCIS ablösen kann, ist damit jedoch noch nicht abschließend beantwortet. So zeigte sich in den durchgeführten Analysen zwar die längste Überlebenszeit nach Beginn der Erstlinientherapie in der FOLFIRINOX-Gruppe, dieses Ergebnis konnte jedoch nicht in der randomisierten kontrollierten AMEBICA-Studie bestätigt werden (92). Diese verglich eine Erstlinientherapie mit FOLFIRINOX mit einer Therapie mit GEMCIS. Als Resultat lässt sich somit schlussfolgern, dass eine Therapie mit FOLFIRINOX zwar eine valide Therapiealternative zu GEMCIS darstellt, sie diese als Standardtherapie jedoch nicht ablöst (26, 92, 125).

Auch in Anbetracht dessen müssen bei der Betrachtung dieser retrospektiven Analyse einige Limitationen erwähnt werden. So könnten die vielversprechenden Überlebenszeiten in der FOLFIRINOX-Gruppe unter anderem durch eine Selektionsverzerrung beeinflusst worden sein.

Grund dafür ist, dass die FOLFIRINOX-Patienten im betrachteten Patientenkollektiv mehr Chemotherapielinien erhielten als ihre Referenzgruppe. Weiterhin könnte der signifikante Überlebensvorteil dadurch beeinflusst worden sein, dass die Patienten, die nie eine Therapie mit FOLFIRINOX erhalten hatten, eine sehr heterogene Gruppe darstellten. So enthielt diese unter anderem Patienten der FOLFOX-/CAPOX-Gruppe, welche sich in vorherigen Analysen mit einem schlechteren Überleben präsentierten. Dennoch repräsentieren die beobachteten Überlebenszeiten wichtige Daten aus dem klinischen Alltag von Patienten und können somit einen Anhaltspunkt für andere Kliniker darstellen, welche eine Therapie mit FOLFIRINOX für eine ausgewählte Patientengruppe in Betracht ziehen.

5.2.3.5 Continuum of Care

Mit dem Begriff „Continuum of Care“ wird die komplette medizinische Behandlung eines Patienten allumfassend beschrieben (126). In der aktuellen Literatur gibt es zwar viele Studien, welche die Therapie von Patienten mit fortgeschrittenen Gallengangskarzinomen partiell beschreiben, jedoch nur wenige, die den kompletten Behandlungsverlauf abbilden (127, 128). Diese retrospektive Analyse liefert aufgrund ihrer sehr langen Nachverfolgungsperiode und einer umfassenden Datenerhebung sowohl Daten zur kurativen als auch zur palliativen Behandlungsperiode. Der palliative Therapieabschnitt beginnt ab dem Zeitpunkt eines irresektablen Tumorleidens und sollte im Rahmen dieser Dissertation - vor allem im Hinblick auf deren Zielsetzung - bestmöglich dargestellt werden. Dabei besitzt neben den verwendeten Therapieregimen vor allem die Anzahl an erhaltenen Chemotherapielinien eine hohe Aussagekraft, was in vergangenen Studien nicht ausreichend thematisiert wurde.

Der Median an erhaltenen Therapielinien innerhalb des betrachteten Kollektivs lag bei zwei. Vergleicht man im Folgenden die Anzahl an erhaltenen Chemotherapielinien mit der Metaanalyse von Brieau et al. (2015), so fällt auf, dass beinahe doppelt so viele Patienten im Rahmen ihrer Behandlung am UCT Mainz einer Zweit- und Drittlinienchemotherapie zugeführt werden konnten (57 % vs. 32,5 % / 25,1 % vs. 13,9 %). Da in den durchgeführten Analysen eine höhere Anzahl an erhaltenen Therapielinien mit einer besseren Lebenserwartung assoziiert war, könnte dies unter anderem einen Grund für die verlängerten Überlebenszeiten darstellen, die sich im Vergleich zur Studie von Brieau et al. (2015) präsentierten. Diese Beobachtung könnte jedoch auch durch eine Selektionsverzerrung beeinflusst worden sein, da gesündere Patienten eher eine weitere chemotherapeutische Behandlung erhalten. Jeder behandelnde Arzt sollte dennoch zumindest erwägen, seinen Patienten eine weiteren Chemotherapielinie

zu offerieren, solange sie sich dafür in einer angemessenen physischen und psychischen Verfassung befinden. Fünf erhaltene Therapielinien stellten in der analysierten Kohorte die größte Anzahl dar. Alle Patienten, denen aufgrund von Nebenwirkungen der Chemotherapeutika, eines schlechten Allgemeinzustandes oder eines Tumorprogresses keine weitere Chemotherapielinie mehr angeboten werden konnte, verstarben im weiteren Verlauf im Krankenhaus, in einem Hospiz oder in ihrem häuslichen Umfeld. Die im Median zwischen der letzten Chemotherapiegabe und dem Tod vergangene Zeit betrug dabei 1,8 Monate und war somit deutlich kürzer als in einer Studie von Kim et al., in der sie im Median je nach Therapiegruppe 3,3 bis 3,5 Monate betrug (129). Dies spricht für einen insgesamt großzügigen Chemotherapeutika-Einsatz in dem hier untersuchten Patientenkollektiv.

5.2.3.6 Andere palliative Therapieverfahren

Lokoregionäre Verfahren bringen diverse Vorteile mit sich, welche unter anderem durch erhöhte lokale Wirkstoffkonzentrationen und eine verminderte systemische Wirkung der Therapeutika zustande kommen (111). Auch dies könnte ein Grund für das vielversprechende Überleben sein, welches sich im Rahmen der durchgeführten Analysen in der mit TACE behandelten Patientengruppe zeigte. Dabei überlebten Patienten, die eine Therapie mit TACE erhalten hatten, mehr als doppelt so lange wie ihre Referenzgruppe. Andere Studien, die die Wirksamkeit von lokoregionären Verfahren evaluierten, präsentierten dort adäquate Überlebenszeiten von teils 12 bis 15 Monaten (111-113). Ein solch großer Unterschied wie im Rahmen dieser retrospektiven Studie, in der die TACE-Patienten im Mittel 29,3 Monate überlebten, konnte jedoch nicht nachgewiesen werden. Daher stellt sich die Frage, ob der beobachtete Überlebensvorteil nur durch die verschiedenen Therapieformen bedingt ist, oder auch im Rahmen einer Selektionsverzerrung beeinflusst wurde. Diese Frage wurde in einer aktuellen Publikation untersucht, in der bei Patienten mit einem iCCC, die an der Universitätsmedizin Mainz behandelt worden waren, eine alleinige systemische Chemotherapie mit einer Kombinationstherapie aus systemischer Chemotherapie und TACE verglichen wurde (117). Dabei unterscheiden sich innerhalb der verschiedenen Therapiegruppen einige prognostisch wichtige Faktoren wie der ECOG PS, UICC-Stadium sowie Albumin- und Bilirubinkonzentrationen signifikant, was die These einer Beeinflussung durch eine Selektionsverzerrung stützen könnte. Bei der Durchführung einer multiplen linearen Regression zur Elimination dieser Confounder zeigte sich der signifikante Überlebensvorteil in der TACE-Gruppe jedoch weiterhin. Auch bei der Durchfüh-

nung eines „propensity score matchings“, welches anhand der sich unterscheidenden prognostischen Faktoren zwei vergleichbare Patientengruppen bildet, konnte der Überlebensvorteil in der TACE-Gruppe als signifikant nachgewiesen werden. Daraus lässt sich schlussfolgern, dass bei der Behandlung von Patienten mit nicht resektablem iCCC neben der Chemotherapie stets die Möglichkeit einer Therapie mit TACE in Betracht gezogen werden sollte, da diese das Überleben der Patienten verlängern kann (117). Um diese Erkenntnisse wissenschaftlich auf eine noch höhere Evidenz zu bringen und diese in aktuelle Therapieempfehlungen einzubringen, wäre ein RCT nötig, der beide Therapiemodalitäten weiterführend vergleicht (4).

5.3 Prognostisch wichtige Faktoren

5.3.1 Klinische Parameter

Im Rahmen der durchgeführten Kaplan-Meier- und Cox-Regressionsanalysen wurden viele klinische Parameter hinsichtlich ihres Einflusses auf das Gesamtüberleben der Patienten untersucht. Dabei zeigte sich hinsichtlich der Patientencharakteristika, dass weder das Geschlecht noch der BMI einen prognoserelevanten Einfluss besitzen. Hinsichtlich des Geschlechtes unterstützt dies die Erkenntnisse bereits vergangener Studien (39, 130). Eine Bewertung der prognostischen Relevanz des BMI in der onkologischen Behandlung gestaltet sich dabei komplexer. Grund dafür ist die Thematik des Adipositas-Paradoxons. Diese macht es nötig, die verschiedenen BMI-Klassen in der Analyse der Überlebenszeiten differenzierter voneinander zu betrachten. So wiesen Kang et al. (2018) in ihrer Studie einen signifikanten Überlebensvorteil für übergewichtige Patienten nach. Untergewichtige und adipöse Patienten wiesen hingegen eine verkürzte Lebenserwartung auf, die mit der eines normalgewichtigen Patienten vergleichbar war (131). Diese fraglich protektive oder risikoverringende Wirkung des Übergewichts wird innerhalb der Literatur als Adipositas-Paradoxon beschrieben (132). Auch wenn statistisch nicht signifikant, demarkiert sich in den gewonnenen Ergebnissen ein ähnlicher Trend, indem übergewichtige Patienten die längste Lebenserwartung aufweisen, gefolgt von normalgewichtigen und untergewichtigen bzw. adipösen Patienten. Ein möglicher Erklärungsansatz dafür ist, dass sich in der Gruppe der Übergewichtigen viele Patienten befinden, die eine muskuläre Statur besitzen (132). Dies könnte den in der Studie von Kang et al. (2018) beobachteten Überlebensvorteil erklären, da das Vorhandensein von ausreichend Muskelmasse einen anerkannten protektiven Faktor für das Überleben unter der Chemotherapie darstellt (131). Weiterführend wird die Auswirkung der vor der Chemotherapie bestehenden Muskelmasse auf die Lebenserwartung innerhalb des Kapitels „Laborparameter“ thematisiert.

So wird dort die Albuminkonzentration als Surrogatmarker für eine im Rahmen einer katabolen Stoffwechsellage abgelaufenen Rhabdomyolyse und das Bestehen einer Sarkopenie diskutiert.

Die Erkenntnisse zur prognostischen Relevanz weiterer Patientencharakteristika wie dem ECOG PS oder dem Alter bei der Erstdiagnose stehen ebenfalls im Einklang mit anderen Publikationen. So konnten Bridgewater et al. (2016), Park et al. (2009), Peixoto et al. (2014) sowie Kang et al. (2018) ebenfalls einen negativen Einfluss eines schlechten ECOG PS auf die Überlebenszeit der Patienten nachweisen. Gleiches gilt für das Alter der Erkrankten. So wiesen Sasaki et al. (2011) bei Patienten, die zum Zeitpunkt der Erstdiagnose älter als 70 Jahre waren, ein verkürztes OS nach.

Auch die Analyse der Tumorcharakteristika brachte Ergebnisse hervor, welche die Erkenntnisse aus anderen wissenschaftlichen Arbeiten widerspiegeln. So konnten Sasaki et al. (2011) ebenfalls das Vorliegen von Lymphknotenmetastasen sowie Bridgewater et al. (2016) das Vorliegen von Fernmetastasen als prognostisch ungünstig nachweisen. Da die UICC-Stadien 3 und 4 vor allem durch das Vorliegen von Lymphknoten- und Fernmetastasen definiert sind, ist es wenig überraschend, dass auch diese Parameter im Rahmen der durchgeführten Analysen einen signifikanten Einfluss auf das OS besitzen. Darüber hinaus scheint auch der primäre Entstehungsort der Malignome eine prognostische Relevanz zu haben, die sich vor allem beim Vergleich der CCCs mit den Neoplasien der GB darstellt. So zeigte sich in mehreren Publikationen, dass Gallenblasenkarzinome verglichen mit den anderen Malignomen des Gallengangsystems mit einer verkürzten Überlebenszeit einhergehen (19, 86, 122). Diese Beobachtung bestätigte sich in den durchgeführten Analysen und könnte dadurch bedingt sein, dass Karzinome der GB ein aggressiveres Wachstumsverhalten aufweisen und öfter systemisch rezidivieren als CCCs (39, 133). Bezüglich der Prognose der verschiedenen Subgruppen der CCCs liegen aktuell unterschiedliche Erkenntnisse vor, wobei auch innerhalb dieser retrospektiven Studie keine Aussage darüber getroffen werden kann, welcher Subtyp mit der schlechtesten oder besten Prognose assoziiert ist (38, 134).

Als weiteres Klassifikationsmerkmal des Tumors wurde das Grading untersucht. Dass gut oder mäßig differenzierte Karzinome im Vergleich zu schlecht differenzierten Karzinomen eine bessere Überlebenserwartung aufweisen, unterstützt dabei ebenfalls die Erkenntnisse vergangener Studien (135).

5.3.2 Laborparameter

Serologische Parameter wie die Konzentrationen von Tumormarkern werden in verschiedenen Publikationen für die Risikostratifikation von Patienten zurate gezogen. Diesbezüglich konnte vor allem ein negativer Einfluss einer erhöhten prätherapeutischen CA19-9-Konzentration auf das Gesamtüberleben der Patienten nachgewiesen werden (65, 119). Darüber hinaus zeigten Grunnet et al. (2015) in ihrer Studie, dass der CA19-9-Abfall unter der Chemotherapie einen validen Marker für das Therapieansprechen darstellt und folglich Patienten mit einem starken CA19-9-Abfall eine verlängerte Überlebenserwartung besaßen. Somit stellt der sog. „CA19-9-Ansprechen“ einen weiteren prognostischen Faktor dar. Dies könnte dadurch bedingt sein, dass eine erhöhte Konzentration von Tumormarkern im Blut als Surrogatmarker für die vorhandene Tumormasse gilt. Dementsprechend liegt bei stark erhöhten Konzentrationen von über 1000 U/ml oftmals ein lokal fortgeschrittenes oder gar metastasiertes Tumorstadium vor (51). Zudem lässt sich daraus schließen, dass eine therapiebedingte Depletion der Tumormasse, welche durch ein gutes Ansprechen der Behandlung ausgelöst wird, sich ebenfalls durch eine Verringerung der Tumormarkerkonzentrationen im Blut auszeichnet (65). In den durchgeführten Analysen konnten bezüglich der prätherapeutischen CA19-9-Konzentration bzw. dessen Verlauf unter der Therapie ähnliche Ergebnisse erzielt werden. Darüber hinaus konnte auch ein signifikanter Überlebensvorteil bei Patienten beobachtet werden, die vor Beginn der Therapie normwertige CEA-Konzentrationen aufzeigten. Dies deutet sich in einer Studie von Peixoto et al. (2014) lediglich an, wobei es ihnen jedoch nicht gelang, einen signifikanten Vorteil gegenüber der Patientengruppe mit erhöhten CEA-Konzentrationen nachzuweisen. Ob die Betrachtung von CEA-Konzentrationen dabei als prognoserelevanter Faktor in die Behandlung von Patienten mit CCCs Einzug hält, bleibt daher abzuwarten. Unwahrscheinlich scheint dies jedoch nicht, da erhöhte CEA-Konzentrationen bereits für die Evaluation des Therapieverlaufes diverser anderer gastrointestinaler Malignome verwendet werden.

Ein weiterer betrachteter serologischer Parameter stellte die Bilirubinkonzentration dar. Dabei resultiert eine Hyperbilirubinämie beim CCC in den meisten Fällen aus einer Verlegung der abführenden Gallenwege durch ein expandierendes Tumorwachstum, kann aber auch durch eine fortschreitende Schädigung der Hepatozyten ausgelöst werden (45, 59). Da es als Folge der Gallenstauung durch die erhöhten Konzentrationen von Gallensäuren und Bilirubin unter anderem zur Schädigung der Leber und vielen weiteren Organsystemen kommt, könnten persistierende erhöhte Bilirubinkonzentrationen bei onkologischen Patienten einen negativen

Prädiktor für das Überleben darstellen (136). So konnte in einer Studie von Bridgewater et al. (2016) nachgewiesen werden, dass eben diese Patientengruppe eine geringere Lebenserwartung besitzt als Erkrankte ohne Cholestase, was mit den gewonnenen Erkenntnissen in Einklang steht. Auch die Albuminkonzentration wurde bereits in einigen Publikationen hinsichtlich ihrer Auswirkung auf das Gesamtüberleben der Patienten untersucht (137, 138). Albumin stellt ein Anti-Akutphase-Protein dar, weshalb dessen Synthese im Rahmen generalisierter entzündlicher Prozesse, wie sie bei einer Tumorerkrankung vorkommen, abnimmt. Als Folge dessen kommt es in späteren Tumorstadien und bei fortschreitender Sarkopenie der Patienten zu einer Verringerung der Albuminkonzentration im Blut. Unterstützt wird dies zusätzlich durch eine erhöhte Gefäßpermeabilität, welche durch vom Tumor ausgeschüttete proinflammatorische Zytokine wie dem TNF-alpha induziert wird und erlaubt, dass vermehrt Proteine in den Extrazellularraum abdiffundieren (139). Begründet durch diese Tatsachen stellte sich die Hypalbuminämie als passabler Surrogatmarker für den kachektischen Verfall von onkologischen Patienten heraus und dient somit als wichtiger prognostischer Faktor. Als Folge dessen findet er unter anderem auch in mehreren prognostischen Scores für die Risikostratifizierung von Patienten mit CCCs Anwendung (137, 138). Auch im Rahmen dieser Studie konnte eine Hypalbuminämie als negativer Prädiktor für das Gesamtüberleben der Patienten ausgemacht werden, was die zuvor beschriebenen Erkenntnisse untermauert.

Viele untersuchte Patienten- und Tumorcharakteristika besitzen dementsprechend als prognoserelevante Faktoren einen Einfluss auf das Überleben der Patienten und können deren klinisches Management entscheidend beeinflussen. Sie tragen auf der einen Seite maßgeblich zur richtigen Therapiefindung bei, auf der anderen Seite lässt sich mit ihrer Hilfe aber auch eine valide Aussage über das erwartete Therapieansprechen treffen. Darüber hinaus wird es durch sie möglich, Patienten hinsichtlich gewisser Risikogruppen zu stratifizieren und ihnen damit verlässliche Aussagen über ihre noch verbleibende Lebenszeit zu geben, was deren Wichtigkeit fortführend unterstreicht (38, 39).

5.4 Limitationen der Studie

Eine wesentliche Limitation der Studie stellt ihr retrospektives und monozentrisches Design dar, was ihre Übertragbarkeit auf andere Studienpopulationen einschränkt. Des Weiteren ist zu erwähnen, dass bei den Ergebnissen der verschiedenen Kaplan-Meier-Analysen die Möglichkeit einer Selektionsverzerrung in Betracht gezogen werden muss. Dies könnte beispiels-

weise das verlängerte Überleben in der Patientengruppe, die eine größere Anzahl an Therapielinien erhalten hatte, bzw. das Überleben in der mit FOLFIRINOX behandelten Patientengruppe beeinflusst haben. So erhielten Patienten mit einem besseren Allgemeinzustand eher eine weitere Therapielinie oder eine Therapie mit FOLFIRINOX als Patienten in einem schlechten klinischen Zustand.

Ebenfalls ist zu erwähnen, dass die in den Analysen betrachteten Gruppen oftmals geringe Patientenzahlen aufwiesen, was die statistische Signifikanz ebenfalls beeinflusst haben könnte. So erhielt lediglich eine kleine Patientengruppe eine sequenzielle Therapie mit mehreren Chemotherapielinien oder eine Therapie mit FOLFIRINOX.

Die Ergebnisse der Analysen sollten daher unter Beachtung der oben genannten Fehlerquellen und vor dem Hintergrund der Zielsetzung der Dissertation, neue Forschungshypothesen zu generieren, betrachtet werden. Eine abschließende, konfirmatorische Bewertung der verschiedenen Sachverhalte erfordert jedoch weitere Erkenntnisse von Studien mit höherer Datenqualität.

5.5 Ausblick

Aufgrund der Tatsache, dass CCCs durch eine verspätete Erstdiagnose oder eine hohe Rezidivrate nach initialer Resektion oftmals im Rahmen einer palliativen Behandlung therapiert werden, stellt die systemische Chemotherapie nach wie vor einen essenziellen Bestandteil in der Therapie der CCCs dar (9, 19, 20). In der letzten Dekade prägte dabei vor allem das Therapie-regime „GEMCIS“ die Behandlung des CCC, was gleichwohl bedeutet, dass kein neues effektiveres Regime in die Therapie Einzug halten konnte (110). Im Zeitalter individualisierter Chemotherapien und eines immer wichtiger werdenden molekulargenetischen Tumorprofilings scheint sich dieser Zustand jedoch zu wandeln. So könnte sich durch neue Medikamente wie Pemigatinib oder Ivosidenib, die gezielte molekulare Zielstrukturen wie den FGFR2 oder die IDH1 adressieren, die unzufriedenstellende Prognose von Patienten mit CCCs verbessern (31, 106). Dies in Kombination mit einem stetig besser werdenden Verständnis des Immunsystems und einem Einsatz von Immuncheckpoint-Inhibitoren wie dem PD-L1-Inhibitor Durvalumab oder dem PD-1-Inhibitor Pembrolizumab in der Behandlung des CCC wird zu einer Veränderung der derzeitigen Therapie führen (29, 110). So erfolgten in den USA bereits diverse Neuzulassungen zielgerichteter Chemotherapeutika und auch in Deutschland erhielt mit Pemigatinib vor Kurzem ein FGFR2-Inhibitor seine Zulassung und wurde in die Leitlinien der DGVS aufge-

nommen (70). Da angesichts der aktuellen Studienlage in den kommenden Jahren viele weitere Neuzulassungen folgen werden, werden erneut Beobachtungsstudien notwendig sein, die evaluieren, ob die Verwendung neuer Therapeutika auch im klinischen Alltag die lang erwartete Prognoseverbesserung mit sich bringt und sich der in den Zulassungsstudien beobachtete Überlebensvorteil umsetzen lässt.

6 Zusammenfassung

Der Begriff CCC steht für eine seltene und heterogene Gruppe von Tumorerkrankungen der Gallenwege, die auch heute noch mit einer sehr schlechten Prognose einhergehen. Daten aus der realen Welt, die den klinischen Behandlungsverlauf von Patienten beschreiben, sind dabei nach wie vor sehr rar. So sind besonders im Hinblick auf eine Therapie jenseits der Zweitlinie sowie im Hinblick auf alternative Therapieregime oder prognostisch wichtige Faktoren kaum Daten vorhanden. Da diese die klinische Entscheidungsbildung von behandelnden Ärzten jedoch maßgeblich beeinflussen können, war es das Ziel dieser Dissertation, sich diesen Themenbereichen anzunehmen.

Im Rahmen der durchgeführten retrospektiven Analyse wurde die onkologische Behandlung sowie der Krankheitsverlauf von 142 Patienten mit CCCs, die im Zeitraum zwischen Januar 2010 und Dezember 2019 in der I. Medizinischen Klinik der Universitätsmedizin Mainz eine palliative Chemotherapie begonnen hatten, analysiert. Zur Berechnung von Überlebenszeiten wurden dabei Kaplan-Meier-Schätzer verwendet. Prognostische Faktoren wurden mittels COX-Regressionsanalysen auf ihre Aussagekraft untersucht.

Alle 142 Patienten erhielten im Rahmen ihrer onkologischen Behandlung mindestens eine Chemotherapielinie, wobei darüber hinaus 57 % einer Zweitlinie und 25,1 % einer Drittlinie zugeführt werden konnten. Der Anteil an Patienten, der mit einer 4. oder 5. Linie behandelt werden konnte, lag nur noch bei 6,6 %. Mit der Anzahl an erhaltenen Therapielinien erhöhten sich die Überlebenszeiten dabei signifikant und betrugen 6,7 Monate, 15,2 Monate, 18,2 Monate und 24,6 Monate. Im Median erhielten die Patienten zwei Chemotherapielinien.

In einer mit FOLFIRINOX behandelten Patientengruppe konnte im Vergleich zu ihrer Referenzgruppe, die nie FOLFIRINOX erhalten hatte, mit 23,8 Monaten eine fast doppelt so lange Überlebenszeit beobachtet werden.

Hinsichtlich prognoserelevanter Faktoren konnten in den durchgeführten Cox-Regressionsanalysen diverse Variablen wie das Vorliegen eines Gallenblasenkarzinoms, Lymphknoten- und Fernmetastasen, fortgeschrittene UICC-Stadien, ein schlechtes Tumorgrading oder ein schlechter ECOG PS als prognoserelevant identifiziert werden. Außerdem waren serologische Parameter wie CEA, CA 19-9, Bilirubin und Albumin oder ein Abfall der CA 19-9-Konzentration unter der Chemotherapie mit dem Überleben assoziiert.

Diese Studie liefert somit essenzielle Daten aus der realen Welt, die insbesondere aufgrund ihrer guten Vergleichbarkeit und Übertragbarkeit eine wichtige Orientierungshilfe für andere Therapiezentren darstellen.

Im Rahmen der Doktorarbeit konnten nicht alle Zusammenhänge umfassend analysiert werden, weshalb es in der Zukunft interessant wäre, einige Beobachtungen weiterführend zu untersuchen. Weitere Forschungsschwerpunkte könnten folglich die Aufklärung des Adipositas-Paradoxons sowie die prognostische Aussagekraft von CA19-9-Konzentrationen und deren Verlauf bei Patienten mit CCCs darstellen. Im Rahmen dessen könnte auch die Zeitspanne zwischen Beginn der Chemotherapie und Tiefpunkt der CA19-9-Konzentration hinsichtlich ihrer prognostischen Aussagekraft untersucht werden. Da sich die Behandlung von Patienten mit CCCs zunehmend weiterentwickelt und neue Möglichkeiten wie die Verwendung von Immuntherapien oder IDH- und FGFR-Inhibitoren in die Therapie des CCC Einzug halten, wird es in den kommenden Jahren notwendig sein, die durchgeführten Analysen zu wiederholen. So könnten die Auswirkungen der neuen Therapiemöglichkeiten auf die alltägliche Behandlung beschrieben werden. Zudem könnte sich nachweisen lassen, ob sich der in den Zulassungsstudien beobachtete Überlebensvorteil im klinischen Alltag umsetzen lässt.

7 Literaturverzeichnis

1. Banales JM, Marin JJG, Lamarca A, Rodrigues PM, Khan SA, Roberts LR, et al. Cholangiocarcinoma 2020: the next horizon in mechanisms and management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020;17(9):557-88.
2. Valle JW, Kelley RK, Nervi B, Oh D-Y, Zhu AX. Biliary tract cancer. *The Lancet*. 2021;397(10272):428-44.
3. Tariq NU, McNamara MG, Valle JW. Biliary tract cancers: current knowledge, clinical candidates and future challenges. *Cancer Manag Res*. 2019;11:2623-42.
4. Adeva J, Sangro B, Salati M, Edeline J, La Casta A, Bittoni A, et al. Medical treatment for cholangiocarcinoma. *Liver Int*. 2019;39 Suppl 1:123-42.
5. Rizvi S, Khan SA, Hallemeier CL, Kelley RK, Gores GJ. Cholangiocarcinoma - evolving concepts and therapeutic strategies. *Nat Rev Clin Oncol*. 2018;15(2):95-111.
6. Bridgewater J, Galle PR, Khan SA, Llovet JM, Park JW, Patel T, et al. Guidelines for the diagnosis and management of intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Hepatol*. 2014;60(6):1268-89.
7. Kendall T, Verheij J, Gaudio E, Evert M, Guido M, Goepfert B, et al. Anatomical, histomorphological and molecular classification of cholangiocarcinoma. *Liver Int*. 2019;39 Suppl 1:7-18.
8. Lendvai G, Szekerczes T, Illyes I, Dora R, Kontsek E, Gogl A, et al. Cholangiocarcinoma: Classification, Histopathology and Molecular Carcinogenesis. *Pathol Oncol Res*. 2020;26(1):3-15.
9. Valle JW. Advances in the treatment of metastatic or unresectable biliary tract cancer. *Ann Oncol*. 2010;21 Suppl 7:vii345-8.
10. Valle JW, Borbath I, Khan SA, Huguet F, Gruenberger T, Arnold D, et al. Biliary cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2016;27(suppl 5):v28-v37.
11. Waseem D, Tushar P. Intrahepatic, perihilar and distal cholangiocarcinoma: Management and outcomes. *Ann Hepatol*. 2017;16(1):133-9.
12. Bergquist A, von Seth E. Epidemiology of cholangiocarcinoma. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2015;29(2):221-32.
13. DeOliveira ML, Cunningham SC, Cameron JL, Kamangar F, Winter JM, Lillemoe KD, et al. Cholangiocarcinoma: thirty-one-year experience with 564 patients at a single institution. *Ann Surg*. 2007;245(5):755-62.
14. Koch-Institut R, e.V. GdeKiD. Krebs in Deutschland 2015/2016. 2019.
15. Bertuccio P, Bosetti C, Levi F, Decarli A, Negri E, La Vecchia C. A comparison of trends in mortality from primary liver cancer and intrahepatic cholangiocarcinoma in Europe. *Ann Oncol*. 2013;24(6):1667-74.
16. Saha SK, Zhu AX, Fuchs CS, Brooks GA. Forty-Year Trends in Cholangiocarcinoma Incidence in the U.S.: Intrahepatic Disease on the Rise. *Oncologist*. 2016;21(5):594-9.
17. Shaib YH, Davila JA, McGlynn K, El-Serag HB. Rising incidence of intrahepatic cholangiocarcinoma in the United States: a true increase? *J Hepatol*. 2004;40(3):472-7.
18. Sharma A, Sharma KL, Gupta A, Yadav A, Kumar A. Gallbladder cancer epidemiology, pathogenesis and molecular genetics: Recent update. *World J Gastroenterol*. 2017;23(22):3978-98.
19. Okusaka T, Nakachi K, Fukutomi A, Mizuno N, Ohkawa S, Funakoshi A, et al. Gemcitabine alone or in combination with cisplatin in patients with biliary tract cancer: a comparative multicentre study in Japan. *Br J Cancer*. 2010;103(4):469-74.

20. Kim ST, Kang JH, Lee J, Lee HW, Oh SY, Jang JS, et al. Capecitabine plus oxaliplatin versus gemcitabine plus oxaliplatin as first-line therapy for advanced biliary tract cancers: a multicenter, open-label, randomized, phase III, noninferiority trial. *Ann Oncol*. 2019;30(5):788-95.
21. Valle JW, Wasan H, Johnson P, Jones E, Dixon L, Swindell R, et al. 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*. 2009;101(4):621-7.
22. Valle J, Wasan H, Palmer DH, Cunningham D, Anthoney A, Maraveyas A, et al. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. *N Engl J Med*. 2010;362(14):1273-81.
23. Lamarca A, Palmer DH, Wasan HS, Ross PJ, Ma YT, Arora A, et al. ABC-06 | A randomised phase III, multi-centre, open-label study of active symptom control (ASC) alone or ASC with oxaliplatin / 5-FU chemotherapy (ASC+mFOLFOX) for patients (pts) with locally advanced / metastatic biliary tract cancers (ABC) previously-treated with cisplatin/gemcitabine (CisGem) chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology*. 2019;37(15_suppl):4003-.
24. Phelip J-M, Edeline J, Blanc J-F, Barbier E, Michel P, Bourgeois V, et al. Modified FOLFIRINOX versus CisGem first-line chemotherapy for locally advanced non resectable or metastatic biliary tract cancer (AMEBICA)-PRODIGE 38: Study protocol for a randomized controlled multicenter phase II/III study. *Digestive and Liver Disease*. 2019;51(2):318-20.
25. Phelip JM, Desrame J, Edeline J, Barbier E, Terrebonne E, Michel P, et al. 52P Modified FOLFIRINOX versus CISGEM as first-line chemotherapy for advanced biliary tract cancer: Results of AMEBICA PRODIGE 38 randomized phase II trial. *Annals of Oncology*. 2020;31:S260-S1.
26. Ulusakarya A, Karaboue A, Ciacio O, Pittau G, Haydar M, Biondani P, et al. A retrospective study of patient-tailored FOLFIRINOX as a first-line chemotherapy for patients with advanced biliary tract cancer. *BMC Cancer*. 2020;20(1):515.
27. Ye LF, Ren C, Bai L, Liang JY, Hu MT, Yang H, et al. Efficacy and safety of modified FOLFIRINOX as salvage therapy for patients with refractory advanced biliary tract cancer: a retrospective study. *Invest New Drugs*. 2021.
28. Shroff RT, Javle MM, Xiao L, Kaseb AO, Varadhachary GR, Wolff RA, et al. Gemcitabine, Cisplatin, and nab-Paclitaxel for the Treatment of Advanced Biliary Tract Cancers: A Phase 2 Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2019;5(6):824-30.
29. Finn RS, Kelley RK, Furuse J, Edeline J, Ren Z, Su S-C, et al. Abstract CT283: KEYNOTE-966: A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study of pembrolizumab in combination with gemcitabine and cisplatin for the treatment of advanced biliary tract carcinoma. *Cancer Research*. 2020;80(16 Supplement):CT283-CT.
30. Bekaii-Saab TS, Valle JW, Cutsem EV, Rimassa L, Furuse J, Ioka T, et al. FIGHT-302: Phase III study of first-line (1L) pemigatinib (PEM) versus gemcitabine (GEM) plus cisplatin (CIS) for cholangiocarcinoma (CCA) with FGFR2 fusions or rearrangements. *Journal of Clinical Oncology*. 2020;38(4_suppl):TPS592-TPS.
31. Abou-Alfa GK, Sahai V, Hollebecque A, Vaccaro G, Melisi D, Al-Rajabi R, et al. Pemigatinib for previously treated, locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma: a multicentre, open-label, phase 2 study. *The Lancet Oncology*. 2020;21(5):671-84.
32. Javle MM, Borbath I, Clarke SJ, Hitre E, Louvet C, Mercade TM, et al. Infigratinib versus gemcitabine plus cisplatin multicenter, open-label, randomized, phase 3 study in

- patients with advanced cholangiocarcinoma with FGFR2 gene fusions/translocations: The PROOF trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2019;37(15_suppl):TPS4155-TPS.
33. Javle MM, Shaib WL, Braun S, Engelhardt M, Borad MJ, Abou-Alfa GK, et al. FIDES-01, a phase II study of derazantinib in patients with unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma (iCCA) and FGFR2 fusions and mutations or amplifications (M/A). *Journal of Clinical Oncology*. 2020;38(4_suppl):TPS597-TPS.
 34. Borad MJ, Bridgewater JA, Morizane C, Shroff RT, Oh D-Y, Moehler MH, et al. A phase III study of futibatinib (TAS-120) versus gemcitabine-cisplatin (gem-cis) chemotherapy as first-line (1L) treatment for patients (pts) with advanced (adv) cholangiocarcinoma (CCA) harboring fibroblast growth factor receptor 2 (FGFR2) gene rearrangements (FOENIX-CCA3). *Journal of Clinical Oncology*. 2020;38(4_suppl):TPS600-TPS.
 35. Abou-Alfa GK, Valle JW, Kelley RK, Goyal L, Shroff RT, Javle MM, et al. ClarIDHy: A phase 3 multicenter randomized double-blind study of AG-120 versus placebo in patients with non-resectable or metastatic cholangiocarcinoma with an IDH1 mutation. *Journal of Clinical Oncology*. 2018;36(4_suppl):TPS545-TPS.
 36. Marin JJG, Prete MG, Lamarca A, Tavolari S, Landa-Magdalena A, Brandi G, et al. Current and novel therapeutic opportunities for systemic therapy in biliary cancer. *Br J Cancer*. 2020;123(7):1047-59.
 37. Ji JH, Kim YS, Park I, Lee SI, Kim RB, Park JO, et al. Chemotherapy versus Best Supportive Care in Advanced Biliary Tract Carcinoma: A Multi-institutional Propensity Score Matching Analysis. *Cancer Res Treat*. 2018;50(3):791-800.
 38. Park I, Lee JL, Ryu MH, Kim TW, Sook Lee S, Hyun Park D, et al. Prognostic factors and predictive model in patients with advanced biliary tract adenocarcinoma receiving first-line palliative chemotherapy. *Cancer*. 2009;115(18):4148-55.
 39. Peixoto RD, Renouf D, Lim H. A population based analysis of prognostic factors in advanced biliary tract cancer. *J Gastrointest Oncol*. 2014;5(6):428-32.
 40. Nakanuma Y, Kakuda Y. Pathologic classification of cholangiocarcinoma: New concepts. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2015;29(2):277-93.
 41. Joo I, Lee JM, Yoon JH. Imaging Diagnosis of Intrahepatic and Perihilar Cholangiocarcinoma: Recent Advances and Challenges. *Radiology*. 2018;288(1):7-13.
 42. Banales JM, Cardinale V, Carpino G, Marzioni M, Andersen JB, Invernizzi P, et al. Expert consensus document: Cholangiocarcinoma: current knowledge and future perspectives consensus statement from the European Network for the Study of Cholangiocarcinoma (ENS-CCA). *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016;13(5):261-80.
 43. Khan SA, Tavolari S, Brandi G. Cholangiocarcinoma: Epidemiology and risk factors. *Liver Int*. 2019;39 Suppl 1:19-31.
 44. Rizvi S, Gores GJ. Pathogenesis, diagnosis, and management of cholangiocarcinoma. *Gastroenterology*. 2013;145(6):1215-29.
 45. Endo I, Gonen M, Yopp AC, Dalal KM, Zhou Q, Klimstra D, et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma: rising frequency, improved survival, and determinants of outcome after resection. *Ann Surg*. 2008;248(1):84-96.
 46. Vogel A, Saborowski A. Cholangiocellular Carcinoma. *Digestion*. 2017;95(3):181-5.
 47. Tyson GL, El-Serag HB. Risk factors for cholangiocarcinoma. *Hepatology*. 2011;54(1):173-84.
 48. Khan SA, Taylor-Robinson SD, Toledano MB, Beck A, Elliott P, Thomas HC. Changing international trends in mortality rates for liver, biliary and pancreatic tumours. *J Hepatol*. 2002;37(6):806-13.

49. Primrose JN, Fox RP, Palmer DH, Malik HZ, Prasad R, Mirza D, et al. Capecitabine compared with observation in resected biliary tract cancer (BILCAP): a randomised, controlled, multicentre, phase 3 study. *The Lancet Oncology*. 2019;20(5):663-73.
50. Petrick JL, Yang B, Altekruse SF, Van Dyke AL, Koshiol J, Graubard BI, et al. Risk factors for intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma in the United States: A population-based study in SEER-Medicare. *PLoS One*. 2017;12(10):e0186643.
51. Vogel A, Wege H, Caca K, Nashan B, Neumann U. The diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma. *Dtsch Arztebl Int*. 2014;111(44):748-54.
52. Khan SA, Emadossadat S, Ladep NG, Thomas HC, Elliott P, Taylor-Robinson SD, et al. Rising trends in cholangiocarcinoma: is the ICD classification system misleading us? *J Hepatol*. 2012;56(4):848-54.
53. Henedige TP, Neo WT, Venkatesh SK. Imaging of malignancies of the biliary tract- an update. *Cancer Imaging*. 2014;14:14.
54. Honjo S, Srivatanakul P, Sriplung H, Kikukawa H, Hanai S, Uchida K, et al. Genetic and environmental determinants of risk for cholangiocarcinoma via *Opisthorchis viverrini* in a densely infested area in Nakhon Phanom, northeast Thailand. *Int J Cancer*. 2005;117(5):854-60.
55. Soreide K, Korner H, Havnen J, Soreide JA. Bile duct cysts in adults. *Br J Surg*. 2004;91(12):1538-48.
56. Kim HJ, Kim JS, Joo MK, Lee BJ, Kim JH, Yeon JE, et al. Hepatolithiasis and intrahepatic cholangiocarcinoma: A review. *World J Gastroenterol*. 2015;21(48):13418-31.
57. Trivedi PJ, Chapman RW. PSC, AIH and overlap syndrome in inflammatory bowel disease. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2012;36(5):420-36.
58. Cardinale V, Bragazzi MC, Carpino G, Di Matteo S, Overi D, Nevi L, et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma: review and update. *Hepatoma Research*. 2018;4(6).
59. Forner A, Vidili G, Rengo M, Bujanda L, Ponz-Sarvisé M, Lamarca A. Clinical presentation, diagnosis and staging of cholangiocarcinoma. *Liver Int*. 2019;39 Suppl 1:98-107.
60. Sullivan JI, Rockey DC. Diagnosis and evaluation of hyperbilirubinemia. *Curr Opin Gastroenterol*. 2017;33(3):164-70.
61. Bassari R, Koea JB. Jaundice associated pruritis: a review of pathophysiology and treatment. *World J Gastroenterol*. 2015;21(5):1404-13.
62. Cillo U, Fondevila C, Donadon M, Gringeri E, Mocchegiani F, Schlitt HJ, et al. Surgery for cholangiocarcinoma. *Liver Int*. 2019;39 Suppl 1:143-55.
63. Gondal B, Aronsohn A. A Systematic Approach to Patients with Jaundice. *Semin Intervent Radiol*. 2016;33(4):253-8.
64. Nakeeb A, Pitt HA, Sohn TA, Coleman J, Abrams RA, Piantadosi S, et al. Cholangiocarcinoma. A spectrum of intrahepatic, perihilar, and distal tumors. *Ann Surg*. 1996;224(4):463-73; discussion 73-5.
65. Grunnet M, Christensen IJ, Lassen U, Jensen LH, Lydolph M, Knox JJ, et al. Decline in CA19-9 during chemotherapy predicts survival in four independent cohorts of patients with inoperable bile duct cancer. *Eur J Cancer*. 2015;51(11):1381-8.
66. Vidili G, De Sio I, D'Onofrio M, Mirk P, Bertolotto M, Schiavone C, et al. SIUMB guidelines and recommendations for the correct use of ultrasound in the management of patients with focal liver disease. *J Ultrasound*. 2019;22(1):41-51.
67. Vilana R, Forner A, Bianchi L, Garcia-Criado A, Rimola J, de Lope CR, et al. Intrahepatic peripheral cholangiocarcinoma in cirrhosis patients may display a vascular pattern similar to hepatocellular carcinoma on contrast-enhanced ultrasound. *Hepatology*. 2010;51(6):2020-9.

68. Amin MB, Greene FL, Edge SB, Compton CC, Gershewald JE, Brookland RK, et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin.* 2017;67(2):93-9.
69. Wittekind C. *TNM: Klassifikation maligner Tumoren*: Wiley; 2017.
70. Bitzer M, Voesch S, Albert J, Bartenstein P, Bechstein W, Blodt S, et al. *Z Gastroenterol.* 2022;60(2):e186-e227.
71. Konstadoulakis MM, Roayaie S, Gomatos IP, Labow D, Fiel MI, Miller CM, et al. Fifteen-year, single-center experience with the surgical management of intrahepatic cholangiocarcinoma: operative results and long-term outcome. *Surgery.* 2008;143(3):366-74.
72. Groot Koerkamp B, Fong Y. Outcomes in biliary malignancy. *J Surg Oncol.* 2014;110(5):585-91.
73. Heimbach JK, Gores GJ, Haddock MG, Alberts SR, Nyberg SL, Ishitani MB, et al. Liver transplantation for unresectable perihilar cholangiocarcinoma. *Semin Liver Dis.* 2004;24(2):201-7.
74. Richtlinie gemäß § 16 Abs. 1 S. 1 Nrn. 2 u. 5 TPG für die Wartelistenführung und Organvermittlung zur Lebertransplantation. *Deutsches Ärzteblatt Online.* 2019.
75. Braun F, Rahmel A. [Amendments to the Transplantation Act and impact on the donor situation in Germany]. *Chirurg.* 2020;91(11):905-12.
76. Jung JH, Lee HJ, Lee HS, Jo JH, Cho IR, Chung MJ, et al. Benefit of neoadjuvant concurrent chemoradiotherapy for locally advanced perihilar cholangiocarcinoma. *World J Gastroenterol.* 2017;23(18):3301-8.
77. Goetze TO, Bechstein WO, Bankstahl US, Keck T, Konigsrainer A, Lang SA, et al. Neoadjuvant chemotherapy with gemcitabine plus cisplatin followed by radical liver resection versus immediate radical liver resection alone with or without adjuvant chemotherapy in incidentally detected gallbladder carcinoma after simple cholecystectomy or in front of radical resection of BTC (ICC/ECC) - a phase III study of the German registry of incidental gallbladder carcinoma platform (GR)- the AIO/ CALGP/ ACO- GAIN-trial. *BMC Cancer.* 2020;20(1):122.
78. Horgan AM, Amir E, Walter T, Knox JJ. Adjuvant therapy in the treatment of biliary tract cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol.* 2012;30(16):1934-40.
79. Takada T, Amano H, Yasuda H, Nimura Y, Matsushiro T, Kato H, et al. Is postoperative adjuvant chemotherapy useful for gallbladder carcinoma? A phase III multicenter prospective randomized controlled trial in patients with resected pancreaticobiliary carcinoma. *Cancer.* 2002;95(8):1685-95.
80. Shroff RT, Kennedy EB, Bachini M, Bekaii-Saab T, Crane C, Edeline J, et al. Adjuvant Therapy for Resected Biliary Tract Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol.* 2019;37(12):1015-27.
81. Ebata T, Hirano S, Konishi M, Uesaka K, Tsuchiya Y, Ohtsuka M, et al. Randomized clinical trial of adjuvant gemcitabine chemotherapy versus observation in resected bile duct cancer. *Br J Surg.* 2018;105(3):192-202.
82. Edeline J, Benabdelghani M, Bertaut A, Watelet J, Hammel P, Joly JP, et al. Gemcitabine and Oxaliplatin Chemotherapy or Surveillance in Resected Biliary Tract Cancer (PRODIGE 12-ACCORD 18-UNICANCER GI): A Randomized Phase III Study. *J Clin Oncol.* 2019;37(8):658-67.
83. Götze TO, Kochen L, Al-Batran S-E. *ADJUBIL. Forum.* 2021;36(5):414-6.
84. Stein A, Arnold D, Bridgewater J, Goldstein D, Jensen LH, Klumpen HJ, et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine and cisplatin compared to observation after curative intent

- resection of cholangiocarcinoma and muscle invasive gallbladder carcinoma (ACTICCA-1 trial) - a randomized, multidisciplinary, multinational phase III trial. *BMC Cancer*. 2015;15:564.
85. Glimelius B, Hoffman K, Sjoden PO, Jacobsson G, Sellstrom H, Enander LK, et al. Chemotherapy improves survival and quality of life in advanced pancreatic and biliary cancer. *Ann Oncol*. 1996;7(6):593-600.
 86. Eckel F, Schmid RM. Chemotherapy in advanced biliary tract carcinoma: a pooled analysis of clinical trials. *Br J Cancer*. 2007;96(6):896-902.
 87. Andre T, Reyes-Vidal JM, Fartoux L, Ross P, Leslie M, Rosmorduc O, et al. Gemcitabine and oxaliplatin in advanced biliary tract carcinoma: a phase II study. *Br J Cancer*. 2008;99(6):862-7.
 88. Li Y, Zhou Y, Hong Y, He M, Wei S, Yang C, et al. The Efficacy of Different Chemotherapy Regimens for Advanced Biliary Tract Cancer: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Front Oncol*. 2019;9:441.
 89. Schinzari G, Rossi E, Mambella G, Strippoli A, Cangiano R, Mutignani M, et al. First-line Treatment of Advanced Biliary Ducts Carcinoma: A Randomized Phase II Study Evaluating 5-FU/LV Plus Oxaliplatin (Folfox 4) Versus 5-FU/LV (de Gramont Regimen). *Anticancer Res*. 2017;37(9):5193-7.
 90. Yoo C, Kim K-p, Jeong JH, Kim I, Kang MJ, Cheon J, et al. Liposomal irinotecan plus fluorouracil and leucovorin versus fluorouracil and leucovorin for metastatic biliary tract cancer after progression on gemcitabine plus cisplatin (NIFTY): a multicentre, open-label, randomised, phase 2b study. *The Lancet Oncology*. 2021;22(11):1560-72.
 91. Belkouz A, de Vos-Geelen J, Mathot RAA, Eskens F, van Gulik TM, van Oijen MGH, et al. Efficacy and safety of FOLFIRINOX as salvage treatment in advanced biliary tract cancer: an open-label, single arm, phase 2 trial. *Br J Cancer*. 2020;122(5):634-9.
 92. Phelip J, Desrame J, Edeline J, Barbier E, Terrebbonne E, Michel P, et al. Modified FOLFIRINOX Versus CISGEM Chemotherapy for Patients With Advanced Biliary Tract Cancer (PRODIGE 38 AMEBICA): A Randomized Phase II Study. *Journal of Clinical Oncology*. 2021.
 93. Brieau B, Dahan L, De Rycke Y, Boussaha T, Vasseur P, Tougeron D, et al. Second-line chemotherapy for advanced biliary tract cancer after failure of the gemcitabine-platinum combination: A large multicenter study by the Association des Gastro-Enterologues Oncologues. *Cancer*. 2015;121(18):3290-7.
 94. Lamarca A, Hubner RA, David Ryder W, Valle JW. Second-line chemotherapy in advanced biliary cancer: a systematic review. *Ann Oncol*. 2014;25(12):2328-38.
 95. Hwang IG, Jang JS, Oh SY, Rho MH, Lee S, Park YS, et al. Phase II study of mFOLFOX3 (5-fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin) as second-line treatment after gemcitabine failure in patients with unresectable/metastatic biliary tract cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2015;75(4):757-62.
 96. Lamarca A, Palmer DH, Wasan HS, Ross PJ, Ma YT, Arora A, et al. Second-line FOLFOX chemotherapy versus active symptom control for advanced biliary tract cancer (ABC-06): a phase 3, open-label, randomised, controlled trial. *The Lancet Oncology*. 2021;22(5):690-701.
 97. Fouassier L, Marzioni M, Afonso MB, Dooley S, Gaston K, Giannelli G, et al. Signalling networks in cholangiocarcinoma: Molecular pathogenesis, targeted therapies and drug resistance. *Liver Int*. 2019;39 Suppl 1:43-62.
 98. Fontugne J, Augustin J, Pujals A, Compagnon P, Rousseau B, Luciani A, et al. PD-L1 expression in perihilar and intrahepatic cholangiocarcinoma. *Oncotarget*. 2017;8(15):24644-51.

99. Lee J, Park SH, Chang H-M, Kim JS, Choi HJ, Lee MA, et al. Gemcitabine and oxaliplatin with or without erlotinib in advanced biliary-tract cancer: a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. *The Lancet Oncology*. 2012;13(2):181-8.
100. Malka D, Cervera P, Foulon S, Trarbach T, de la Fouchardière C, Boucher E, et al. Gemcitabine and oxaliplatin with or without cetuximab in advanced biliary-tract cancer (BINGO): a randomised, open-label, non-comparative phase 2 trial. *The Lancet Oncology*. 2014;15(8):819-28.
101. Valle JW, Wasan H, Lopes A, Backen AC, Palmer DH, Morris K, et al. Cediranib or placebo in combination with cisplatin and gemcitabine chemotherapy for patients with advanced biliary tract cancer (ABC-03): a randomised phase 2 trial. *The Lancet Oncology*. 2015;16(8):967-78.
102. Lee JK, Capanu M, O'Reilly EM, Ma J, Chou JF, Shia J, et al. A phase II study of gemcitabine and cisplatin plus sorafenib in patients with advanced biliary adenocarcinomas. *Br J Cancer*. 2013;109(4):915-9.
103. Moehler M, Maderer A, Ehrlich A, Foerster F, Schad A, Nickolay T, et al. Safety and efficacy of afatinib as add-on to standard therapy of gemcitabine/cisplatin in chemotherapy-naive patients with advanced biliary tract cancer: an open-label, phase I trial with an extensive biomarker program. *BMC Cancer*. 2019;19(1):55.
104. Moehler M, Maderer A, Schimanski C, Kanzler S, Denzer U, Kolligs FT, et al. Gemcitabine plus sorafenib versus gemcitabine alone in advanced biliary tract cancer: a double-blind placebo-controlled multicentre phase II AIO study with biomarker and serum programme. *Eur J Cancer*. 2014;50(18):3125-35.
105. Zhuang X, Xiao YP, Tan LH, Wang LT, Cao Q, Qu GF, et al. Efficacy and safety of chemotherapy with or without targeted therapy in biliary tract cancer: A meta-analysis of 7 randomized controlled trials. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci*. 2017;37(2):172-8.
106. Abou-Alfa GK, Macarulla T, Javle MM, Kelley RK, Lubner SJ, Adeva J, et al. Ivosidenib in IDH1-mutant, chemotherapy-refractory cholangiocarcinoma (ClarIDHy): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *The Lancet Oncology*. 2020;21(6):796-807.
107. Javle M, Lowery M, Shroff RT, Weiss KH, Springfield C, Borad MJ, et al. Phase II Study of BGJ398 in Patients With FGFR-Altered Advanced Cholangiocarcinoma. *J Clin Oncol*. 2018;36(3):276-82.
108. Pellino A, Loupakis F, Cadamuro M, Dadduzio V, Fassan M, Guido M, et al. Precision medicine in cholangiocarcinoma. *Transl Gastroenterol Hepatol*. 2018;3:40.
109. Bang Y-J, Ueno M, Malka D, Chung HC, Nagrial A, Kelley RK, et al. Pembrolizumab (pembro) for advanced biliary adenocarcinoma: Results from the KEYNOTE-028 (KN028) and KEYNOTE-158 (KN158) basket studies. *Journal of Clinical Oncology*. 2019;37(15_suppl):4079-.
110. Oh D-Y, Ruth He A, Qin S, Chen L-T, Okusaka T, Vogel A, et al. Durvalumab plus Gemcitabine and Cisplatin in Advanced Biliary Tract Cancer. *NEJM Evidence*. 2022;1(8).
111. Boehm LM, Jayakrishnan TT, Miura JT, Zacharias AJ, Johnston FM, Turaga KK, et al. Comparative effectiveness of hepatic artery based therapies for unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Surg Oncol*. 2015;111(2):213-20.
112. Hyder O, Marsh JW, Salem R, Petre EN, Kalva S, Liapi E, et al. Intra-arterial therapy for advanced intrahepatic cholangiocarcinoma: a multi-institutional analysis. *Ann Surg Oncol*. 2013;20(12):3779-86.
113. Park SY, Kim JH, Yoon HJ, Lee IS, Yoon HK, Kim KP. Transarterial chemoembolization versus supportive therapy in the palliative treatment of unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma. *Clin Radiol*. 2011;66(4):322-8.

114. Rayar M, Sulpice L, Edeline J, Garin E, Levi Sandri GB, Meunier B, et al. Intra-arterial yttrium-90 radioembolization combined with systemic chemotherapy is a promising method for downstaging unresectable huge intrahepatic cholangiocarcinoma to surgical treatment. *Ann Surg Oncol*. 2015;22(9):3102-8.
115. Kim JH, Won HJ, Shin YM, Kim PN, Lee SG, Hwang S. Radiofrequency ablation for recurrent intrahepatic cholangiocarcinoma after curative resection. *Eur J Radiol*. 2011;80(3):e221-5.
116. Han K, Ko HK, Kim KW, Won HJ, Shin YM, Kim PN. Radiofrequency ablation in the treatment of unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma: systematic review and meta-analysis. *J Vasc Interv Radiol*. 2015;26(7):943-8.
117. Gairing SJ, Thol F, Muller L, Hahn F, Thomaidis T, Czauderna C, et al. The Addition of Transarterial Chemoembolization to Palliative Chemotherapy Extends Survival in Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *J Clin Med*. 2021;10(12).
118. Bridgewater J, Lopes A, Wasan H, Malka D, Jensen L, Okusaka T, et al. Prognostic factors for progression-free and overall survival in advanced biliary tract cancer. *Ann Oncol*. 2016;27(1):134-40.
119. Sasaki T, Isayama H, Nakai Y, Togawa O, Kogure H, Ito Y, et al. Prognostic factors in patients with advanced biliary tract cancer receiving chemotherapy. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2011;67(4):847-53.
120. Fornaro L, Cereda S, Aprile G, Di Girolamo S, Santini D, Silvestris N, et al. Multivariate prognostic factors analysis for second-line chemotherapy in advanced biliary tract cancer. *Br J Cancer*. 2014;110(9):2165-9.
121. Walter T, Horgan AM, McNamara M, McKeever L, Min T, Hedley D, et al. Feasibility and benefits of second-line chemotherapy in advanced biliary tract cancer: a large retrospective study. *Eur J Cancer*. 2013;49(2):329-35.
122. McNamara MG, Lopes A, Wasan H, Malka D, Goldstein D, Shannon J, et al. Landmark survival analysis and impact of anatomic site of origin in prospective clinical trials of biliary tract cancer. *J Hepatol*. 2020;73(5):1109-17.
123. Oh SY, Jeong CY, Hong SC, Kim TH, Ha CY, Kim HJ, et al. Phase II study of second line gemcitabine single chemotherapy for biliary tract cancer patients with 5-fluorouracil refractoriness. *Invest New Drugs*. 2011;29(5):1066-72.
124. Sharma MR, Joshi SS, Karrison TG, Allen K, Suh G, Marsh R, et al. A UGT1A1 genotype-guided dosing study of modified FOLFIRINOX in previously untreated patients with advanced gastrointestinal malignancies. *Cancer*. 2019;125(10):1629-36.
125. Sasaki T, Takeda T, Okamoto T, Ozaka M, Sasahira N. Chemotherapy for Biliary Tract Cancer in 2021. *J Clin Med*. 2021;10(14).
126. McBryde-Foster M, Allen T. The continuum of care: a concept development study. *J Adv Nurs*. 2005;50(6):624-32.
127. Koeberle D, Saletti P, Borner M, Gerber D, Dietrich D, Caspar CB, et al. Patient-reported outcomes of patients with advanced biliary tract cancers receiving gemcitabine plus capecitabine: a multicenter, phase II trial of the Swiss Group for Clinical Cancer Research. *J Clin Oncol*. 2008;26(22):3702-8.
128. Hong YS, Lee J, Lee SC, Hwang IG, Choi SH, Heo JS, et al. Phase II study of capecitabine and cisplatin in previously untreated advanced biliary tract cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2007;60(3):321-8.
129. Kim MJ, Oh DY, Lee SH, Kim DW, Im SA, Kim TY, et al. Gemcitabine-based versus fluoropyrimidine-based chemotherapy with or without platinum in unresectable biliary tract cancer: a retrospective study. *BMC Cancer*. 2008;8:374.

130. Sasaki T, Isayama H, Nakai Y, Ito Y, Kogure H, Togawa O, et al. Multicenter, phase II study of gemcitabine and S-1 combination chemotherapy in patients with advanced biliary tract cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2010;65(6):1101-7.
131. Kang J, Lee SH, Son JH, Lee JW, Choi YH, Choi JH, et al. Body mass index and weight change during initial period of chemotherapy affect survival outcome in advanced biliary tract cancer patients. *PLoS One*. 2018;13(4):e0195118.
132. Lennon H, Sperrin M, Badrick E, Renehan AG. The Obesity Paradox in Cancer: a Review. *Curr Oncol Rep*. 2016;18(9):56.
133. Jarnagin WR, Ruo L, Little SA, Klimstra D, D'Angelica M, DeMatteo RP, et al. Patterns of initial disease recurrence after resection of gallbladder carcinoma and hilar cholangiocarcinoma: implications for adjuvant therapeutic strategies. *Cancer*. 2003;98(8):1689-700.
134. Ji JH, Song HN, Kim RB, Oh SY, Lim HY, Park JO, et al. Natural history of metastatic biliary tract cancer (BTC) patients with good performance status (PS) who were treated with only best supportive care (BSC). *Jpn J Clin Oncol*. 2015;45(3):256-60.
135. Lurje G, Bednarsch J, Czigany Z, Lurje I, Schlebusch IK, Boecker J, et al. The prognostic role of lymphovascular invasion and lymph node metastasis in perihilar and intrahepatic cholangiocarcinoma. *Eur J Surg Oncol*. 2019;45(8):1468-78.
136. Pavlidis ET, Pavlidis TE. Pathophysiological consequences of obstructive jaundice and perioperative management. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2018;17(1):17-21.
137. Muller L, Mahringer-Kunz A, Jungmann F, Tanyildizi Y, Bartsch F, Czauderna C, et al. Risk Stratification in Advanced Biliary Tract Cancer: Validation of the A.L.A.N. Score. *J Oncol*. 2020;2020:6180613.
138. Moriwaki T, Ishige K, Araki M, Yoshida S, Nishi M, Sato M, et al. Glasgow Prognostic Score predicts poor prognosis among advanced biliary tract cancer patients with good performance status. *Med Oncol*. 2014;31(11):287.
139. Gupta D, Lis CG. Pretreatment serum albumin as a predictor of cancer survival: a systematic review of the epidemiological literature. *Nutr J*. 2010;9:69.
140. Thol F, Gairing SJ, Czauderna C, Thomaidis T, Gamstatter T, Huber Y, et al. Outcomes in patients receiving palliative chemotherapy for advanced biliary tract cancer. *JHEP Rep*. 2022;4(3):100417.

Assoziierte Publikationen:

Im Rahmen dieser Dissertation entstand eine wissenschaftliche Publikation unter dem Namen „Outcomes in patients receiving palliative chemotherapy for advanced biliary tract cancer“, die Daten und Auszüge der Abbildungen enthält. Dies wurde in der entsprechenden Publikation in einer Fußnote gekennzeichnet. Nachfolgend findet sich die regelrechte Zitation des Artikels (140):

„Thol F, Gairing SJ, Czauderna C, Thomaidis T, Gamstatter T, Huber Y, et al. Outcomes in patients receiving palliative chemotherapy for advanced biliary tract cancer. JHEP Rep. 2022;4(3):100417.“

8 Danksagung

Ich danke meinem Betreuer für seine kompetente und außerordentlich freundliche Betreuung. Bei Unklarheiten stand er mir stets in kürzester Zeit zur Seite, was die Zusammenarbeit sehr angenehm gestaltete. Meiner Freundin danke ich ebenfalls ganz besonders für ihre Geduld und Unterstützung während meines Studiums und beim Schreiben meiner Dissertation.

9 Tabellarischer Lebenslauf

Name Felix Thol

08/2007 – 03/2016 Allgemeine Hochschulreife

Martinus-Gymnasium Linz am Rhein

08/2016 – 11/2022 Studium der Humanmedizin

08/2016 – 06/2018: Semmelweis Universität, Budapest

10/2018 – 03/2019: Eberhardt Karls Universität Tübingen

04/2019 – 11/2022: Johannes Gutenberg-Universität Mainz