

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

Die prognostische Bedeutung laborchemisch basierter
Scores für das Überleben von Patienten mit
fortgeschrittenem cholangiozellulärem Karzinom unter
palliativer Systemtherapie

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

Vorgelegt von

Basil Khaleel Ibraheem
aus Nablus/Palästina

Mainz, 2026

Wissenschaftlicher Vorstand: Univ.-Prof. Dr. med. Philipp Drees

Tag der Promotion: 24. Juli 2026

Nachnutzungslizenz: CC-BY-ND-4.0

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	V
Abbildungsverzeichnis.....	VII
Tabellenverzeichnis.....	VIII
1 Einleitung.....	1
1.1 Einführung in das Thema.....	1
1.2 Zielsetzung der Dissertation.....	2
1.3 Aufbau.....	2
2 Aktueller Stand der Wissenschaft.....	3
2.1 Definition und Klassifikation.....	3
2.2 Epidemiologie, Ätiologie und Risikofaktoren.....	4
2.3 Klinische Präsentation.....	5
2.4 Diagnostik und Staging.....	6
2.5 Therapie.....	9
2.5.1 Einführung.....	9
2.5.2 Kurative Therapieansätze.....	9
2.5.2.1 Chirurgische Therapie.....	9
2.5.2.2 Lebertransplantation.....	10
2.5.2.3 (Neo-)adjuvante Therapieansätze.....	11
2.5.3 Palliative Therapieansätze.....	12
2.5.3.1 Erstlinientherapie.....	12
2.5.3.2 Zweitlinientherapie.....	13
2.5.3.3 Zielgerichtete Therapie.....	14
2.5.3.4 Lokoregionäre Verfahren.....	15
2.6 Prognose und prognostisch relevante Faktoren.....	16
2.7 Prognostische Scores.....	18
2.7.1 Albumin-Bilirubin-Score (ALBI).....	18
2.7.2 Prognostic Nutritional Index (PNI).....	20
2.7.3 CRP-Albumin-Lymphocyte-Index (CALLY).....	21
2.7.4 ALBI-PNI.....	22
2.7.5 ALBI-Lymphocyte-Score (ALBILY).....	24
3 Methodisches Vorgehen.....	25
3.1 Studiendesign, Gewinnung der Patientendaten und Erstellung der Datenbank.....	25
3.2 Berechnung der prognostischen Scores.....	26
3.3 Statistische Analyse mittels SPSS 29.....	27
4 Ergebnisse.....	28
4.1 Patientencharakteristika.....	28
4.2 Therapiecharakteristika und Verläufe.....	30
4.2.1 Erstlinientherapie.....	34
4.2.2 Zweitlinientherapie.....	35
4.3 Prognostische Scores.....	37

4.3.1	Prognostische Scores zum Beginn der Erstlinientherapie	37
4.3.1.1	ALBI	39
4.3.1.2	PNI	40
4.3.1.3	CALLY	41
4.3.1.4	ALBI-PNI	42
4.3.1.5	ALBILY	43
4.3.2	Prognostische Scores zum Beginn der Zweitlinientherapie	44
4.3.2.1	ALBI	46
4.3.2.2	PNI	47
4.3.2.3	CALLY	48
4.3.2.4	ALBI-PNI	49
4.3.2.5	ALBILY	50
4.4	Tumormarker	51
5	Diskussion	58
5.1	Patientencharakteristika	58
5.2	Therapiecharakteristika und Verläufe	59
5.2.1	Erstlinientherapie	60
5.2.2	Zweitlinientherapie	60
5.3	Prognostische Scores	61
5.3.1	ALBI	61
5.3.2	PNI	62
5.3.3	CALLY	63
5.3.4	ALBI-PNI	64
5.3.5	ALBILY	65
5.4	Tumormarker	67
5.5	Limitationen der Studie	68
5.6	Ausblick	69
6	Zusammenfassung	70
7	Literaturverzeichnis	72
8	Danksagung	82

Abkürzungsverzeichnis

AJCC – American Joint Committee on Cancer
ALBI – Albumin-Bilirubin-Score
ALBILY – ALBI-Lymphocyte-Score
ASCO GI – American Society of clinical Oncology Gastrointestinal Cancers Symposium
BMI – Body-Mass-Index
BTC – Biliary tract carcinoma
CA19-9 – Kohlenhydrat-Antigen 19-9
CALLY – CRP-Albumin-Lymphocyte-Index
CCA – Cholangiozelluläres Karzinom
CEA – Carcinoembryonales Antigen
CP – Child-Pugh-System
CRP – C-reaktives Protein
CT – Computertomographie
dCCA – Distales cholangiozelluläres Karzinom
dMMR – Mismatch Repair Deficiency
ECOG PS – Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
eCCA – Extrahepatisches cholangiozelluläres Karzinom
ED – Erstdiagnose
FDA – Food and Drug Administration
FGFR – Fibroblast Growth Factor Receptor
GB-CA – Gallenblasenkarzinom
GEMCIS – Kombinationstherapie aus Gemcitabin und Cisplatin
GEMOX – Kombinationstherapie aus Gemcitabin und Oxaliplatin
HCC – Hepatozelluläres Karzinom
HER – Human Epidermal Growth Factor
HR – Hazard Ratio
IDH – Isocitratdehydrogenase
iCCA – Intrahepatisches cholangiozelluläres Karzinom
KI – Konfidenzintervall
LFU – Lost to follow-up
LT – Lebertransplantation
MRT – Magnetresonanztomographie
MSI – Microsatellite Instability
NGS – Next-Generation-Sequencing
NLR – Neutrophil-Lymphocyte-Ratio
ORR – Objective Response Rate
OS – Overall Survival
pCCA – Perihiläres cholangiozelluläres Karzinom
PD-1 – Programmed Cell Death Protein 1
PD-L1 – Programmed Death Ligand 1
PFS – Progression Free Survival
PLR – Platelet-Lymphocyte-Ratio
PNI – Prognostic-Nutritional-Index
PSC – Primär sklerosierende Cholangitis
R0 – Resektion im Gesunden
R1 – Resektion mit mikroskopisch sichtbaren Tumorresten
RFA – Radiofrequenzablation

SIRT – Selektive Interne Radiotherapie
SPSS – Statistics Package for the Social Sciences
TACE – Transarterielle Chemoembolisation
TILs – Tumorinfiltrierende Lymphozyten
UICC – Union for International Cancer Control

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Selektion des Patientenkollektivs	28
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Analyse des Gesamtüberlebens der gesamten Kohorte nach Beginn der Erstlinientherapie	34
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Analyse des Gesamtüberlebens nach Beginn der Erstlinientherapie in Abhängigkeit vom verabreichten Systemtherapeutikum	35
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Analyse des Gesamtüberlebens der gesamten Kohorte nach Beginn der Zweitlinientherapie	35
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Analyse des Gesamtüberlebens nach Beginn der Zweitlinientherapie in Abhängigkeit vom verabreichten Systemtherapeutikum	36
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Analyse des Gesamtüberlebens nach Beginn der Erstlinientherapie in Abhängigkeit vom ALBI-Grad	39
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Analyse des Gesamtüberlebens nach Beginn der Erstlinientherapie in Abhängigkeit vom PNI	40
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Analyse des Gesamtüberlebens nach Beginn der Erstlinientherapie in Abhängigkeit vom CALLY-Index.....	41
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Analyse des Gesamtüberlebens nach Beginn der Erstlinientherapie in Abhängigkeit vom ALBI-PNI-Grad	42
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Analyse des Gesamtüberlebens nach Beginn der Erstlinientherapie in Abhängigkeit vom ALBILY-Grad.....	43
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Analyse des Gesamtüberlebens nach Beginn der Zweitlinientherapie in Abhängigkeit vom ALBI-Grad	46
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Analyse des Gesamtüberlebens nach Beginn der Zweitlinientherapie in Abhängigkeit vom PNI	47
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Analyse des Gesamtüberlebens nach Beginn der Zweitlinientherapie in Abhängigkeit vom CALLY-Index.....	48
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Analyse des Gesamtüberlebens nach Beginn der Zweitlinientherapie in Abhängigkeit vom ALBI-PNI-Grad.....	49
Abbildung 15: Kaplan-Meier-Analyse des Gesamtüberlebens nach Beginn der Zweitlinientherapie in Abhängigkeit vom ALBILY-Grad.....	50
Abbildung 16: Kaplan-Meier-Analyse des Gesamtüberlebens nach Beginn der Erstlinientherapie in Abhängigkeit von der CA19-9-Konzentration	53
Abbildung 17: Kaplan-Meier-Analyse des Gesamtüberlebens nach Beginn der Erstlinientherapie in Abhängigkeit von der CEA-Konzentration	54
Abbildung 18: Kaplan-Meier-Analyse des Gesamtüberlebens nach Beginn der Zweitlinientherapie in Abhängigkeit von der CA19-9-Konzentration	55
Abbildung 19: Kaplan-Meier-Analyse des Gesamtüberlebens nach Beginn der Zweitlinientherapie in Abhängigkeit von der CEA-Konzentration.....	56
Abbildung 20: Hazard Ratios der prognostischen Scores und Tumormarker zum Beginn der Erstlinientherapie.....	57
Abbildung 21. Hazard Ratios der prognostischen Scores und Tumormarker zum Beginn der Zweitlinientherapie	57

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Ausdehnung des Primärtumors (T-Stadium) modifiziert nach Wittekind 2020 (74)	7
Tabelle 2: Lymphknotenstatus (N-Stadium) modifiziert nach Wittekind 2020 (74).....	8
Tabelle 3: Fernmetastasen (M-Stadium) modifiziert nach Wittekind 2020 (74)	8
Tabelle 4: UICC-Stadium modifiziert nach Wittekind 2020 (74).....	8
Tabelle 5: Überblick der in Studien berichteten Überlebenszeiten	17
Tabelle 6: Basischarakteristika der Patienten	28
Tabelle 7: Mutationen, die mittels NGS identifiziert wurden.....	30
Tabelle 8: Therapiecharakteristika und -verläufe der Patienten.....	31
Tabelle 9: Deskriptive Statistik der prognostischen Scores zum Beginn der Erstlinientherapie	37
Tabelle 10: Analyse des Überlebens in den nach den prognostischen Scores gebildeten Subgruppen zum Beginn der Erstlinientherapie.....	38
Tabelle 11: Univariate COX-Regressionsanalysen der prognostischen Aussagekraft der prognostischen Scores zum Beginn der Erstlinientherapie.....	38
Tabelle 12: Deskriptive Statistik der prognostischen Scores zum Beginn der Zweitlinientherapie	44
Tabelle 13: Analyse des Überlebens in den nach den prognostischen Scores gebildeten Subgruppen zum Beginn der Zweitlinientherapie.....	44
Tabelle 14: Univariate COX-Regressionsanalysen der prognostischen Aussagekraft der prognostischen Scores zum Beginn der Zweitlinientherapie.....	45
Tabelle 15: Deskriptive Statistik der Tumormarker zum Beginn der Erst- bzw. Zweitlinientherapie	51
Tabelle 16: Analyse des Überlebens in den mit Hilfe der Tumormarker CA 19-9 und CEA gebildeten Subgruppen zum Beginn der Erst- bzw. Zweitlinientherapie	52
Tabelle 17: Univariate COX-Regressionsanalysen der prognostischen Aussagekraft der Tumormarker CA 19-9 und CEA zum Beginn der Erst- bzw. Zweitlinientherapie	52

1 Einleitung

1.1 Einführung in das Thema

Cholangiozelluläre Karzinome (CCAs) stellen eine heterogene und zugleich klinisch hochrelevante Tumorentität dar (1, 2). Sie können ubiquitär im Gallengangsystem entstehen und werden anhand ihrer anatomischen Lokalisation zunächst in intrahepatische (iCCAs) und extrahepatische (eCCAs) CCAs unterteilt, wobei sich eCCAs weiter in perihiläre (Klatskin-Tumoren, pCCAs) und distale (dCCAs) CCAs differenzieren lassen (3, 4). Gemeinsam mit Karzinomen der Gallenblase (GB-CA) und der Ampulla Vateri gehören CCAs zur übergeordneten Gruppe der biliären Karzinome (BTC) (1). Nach dem hepatozellulären Karzinom (HCC) stellen CCAs die zweithäufigste primäre Tumorentität der Leber dar und machen etwa 3% aller gastrointestinalen Neoplasien aus (2, 5, 6). Insgesamt zählen Tumoren der Gallenwege zu den seltenen Entitäten, deren Inzidenz jedoch in den letzten Jahren, insbesondere die des iCCA in westlichen Ländern, deutlich angestiegen ist (7, 8). Klinisch sind diese Tumoren durch einen unspezifischen und meist symptomarmen Verlauf charakterisiert, der häufig zu einer verspäteten Erstdiagnose (ED) führt (3, 9). Entsprechend erfolgt die Diagnosestellung in der Regel erst im fortgeschrittenen Stadium (10, 11). Vor diesem Hintergrund ist eine kurative Therapie mittels chirurgischer radikaler Resektion nur bei wenigen Patienten* möglich (12), sodass die palliative Systemtherapie den zentralen Behandlungsansatz darstellt (13). Zu Beginn der letzten Dekade etablierte sich die Kombinationstherapie mit Gemcitabin und Cisplatin (GEMCIS) als Standard (14, 15). Mit zunehmendem Verständnis des biologischen Tumorverhaltens und dem kontinuierlichen Bemühen, die Prognose von CCA-Patienten zu verbessern, fanden in der aktuellen Dekade Immuntherapien sowie zielgerichtete Therapien Eingang in die Behandlung. So konnte die Kombination von Immuntherapie mit dem etablierten GEMCIS-Regime eine signifikante Prognoseverbesserung erzielen und sich als neuer Standard etablieren (16-18). Zielgerichtete Therapien erweiterten insbesondere die Möglichkeiten in der Zweitlinientherapie und führten zu neuen Leitlinienempfehlungen. So werden aktuell bei Patienten mit Isocitratdehydrogenase-1-Mutation (IDH1-Mutation) sowie Fibroblast Growth Factor Receptor 2 (FGFR2)-Fusionen oder -Rearrangements die zielgerichteten Therapeutika Ivosidenib (IDH1-Inhibitor), Pemigatinib oder Futibatinib (FGFR-Inhibitoren) empfohlen (18-21).

Angesichts der weiterhin limitierten Prognose erscheint neben der Entwicklung neuer Therapieoptionen auch die Identifikation und Etablierung prognostisch relevanter Faktoren von zentraler Bedeutung. Eine präzise Risikostratifizierung könnte nicht nur verlässlichere Aussagen zur individuellen Prognose ermöglichen, sondern auch eine optimierte, auf den jeweiligen Fall zugeschnittene Therapieentscheidung unterstützen (22-25). In der Literatur finden sich für das fortgeschrittene CCA bislang nur wenige klinische oder laborchemische Parameter mit

* 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.

prognostischer Aussagekraft (26, 27), deren Relevanz zudem noch nicht abschließend validiert ist und die für sich allein nur eine eingeschränkte prognostische Aussage ermöglichen (28). In den letzten Jahren wurden für das HCC und andere gastrointestinale Tumoren bereits neue prognostische Kombinationsmarker bzw. -scores entwickelt und etabliert, die ausschließlich auf laborchemischen Parametern basieren und sich durch hohe Objektivität auszeichnen (29-32). Diese Parameter spiegeln unterschiedliche physiologische Funktionen und Zustände wider, die nachweislich das Überleben von Tumorpatienten beeinflussen (22, 33-35). Entsprechend erwiesen sich diese Scores in den untersuchten Entitäten als hoch prognoserelevant. Für das CCA insgesamt wurde ihre Bedeutung bislang nur in geringem Umfang und für das fortgeschrittene CCA sogar kaum untersucht. Vor diesem Hintergrund erscheint die weitere Evaluation und Etablierung solcher Scores auch für das CCA, insbesondere im fortgeschrittenen Stadium, dringend erforderlich. Eine präzisere Prognoseabschätzung und individuellere Therapieempfehlung könnte die Überlebensperspektive dieser Patienten verbessern, zumal nicht nur die Entwicklung neuer Therapien, sondern auch deren gezielter und präziser Einsatz entscheidend zum Therapieerfolg beiträgt (23, 24).

1.2 Zielsetzung der Dissertation

Ziel der Arbeit ist es, die prognostische Bedeutung rein laborchemisch basierter Scores für das Überleben von Patienten mit fortgeschrittenem CCA unter palliativer Systemtherapie zu analysieren. Dadurch sollen Ansätze für eine präzisere Risikostratifizierung identifiziert werden, die sowohl eine genauere Prognoseabschätzung ermöglicht als auch behandelnden Ärzten als Hilfestellung bei Therapieentscheidungen dienen kann.

1.3 Aufbau

Die vorliegende Dissertation gliedert sich in sieben Kapitel. Im zweiten Kapitel wird auf Grundlage einer systematischen Literaturrecherche der aktuelle Stand der Wissenschaft zusammenfassend präsentiert. Aufgrund des überwiegenden Anteils an Patienten mit CCA im untersuchten Kollektiv sowie aus Gründen der Übersichtlichkeit liegt der Fokus dieser Arbeit insbesondere auf dem CCA. Zunächst werden Definition und Klassifikation des CCA erläutert. Daran schließen sich epidemiologische Daten sowie aktuelle Erkenntnisse zu Ätiologie und Risikofaktoren an, die in der Literatur mit der Entstehung des CCA in Verbindung gebracht werden. Anschließend folgt die Beschreibung des klinischen Erscheinungsbildes, gefolgt von diagnostischen Verfahren und dem gegenwärtigen Staging. Ein zentrales Kapitel widmet sich den Therapieoptionen. Hier werden zunächst kurative Ansätze aufgeführt, bevor die palliativen Therapiemöglichkeiten ausführlicher behandelt werden, da sie für das untersuchte Patientenkollektiv von besonderer Bedeutung sind. Im Anschluss erfolgt die detaillierte Darstellung der in dieser Arbeit untersuchten prognostischen Scores. Der aktuelle Forschungsstand zu diesen Scores wird umfassend aufgearbeitet, um ein möglichst vollständiges Bild ihrer prognostischen Relevanz zu vermitteln. Das dritte Kapitel beschreibt das methodische Vorgehen bei Datenerhebung und -auswertung. Zudem werden die

Berechnung der Scores sowie die Definition der Cut-off-Werte erläutert. Im vierten Kapitel werden die Ergebnisse der statistischen Analysen vorgestellt und kommentiert. Kapitel fünf widmet sich der Diskussion der Ergebnisse im Vergleich zu den gegenwärtigen wissenschaftlichen Erkenntnissen und hebt neu gewonnene Aspekte hervor. In Kapitel sechs werden die wesentlichen Resultate und Kernaussagen der Arbeit zusammengefasst. Diese Zusammenfassung dient zugleich als abschließende Bewertung im Hinblick auf die eingangs formulierte Zielsetzung. Kapitel sieben enthält das Literaturverzeichnis.

2 Aktueller Stand der Wissenschaft

2.1 Definition und Klassifikation

CCAs umfassen diverse bösartige epitheliale Neoplasien mit biliärer Differenzierung (36). Sie stellen die häufigste Tumorentität unter den biliären Karzinomen dar und haben ihren Ursprung meist im Gallengangsepithel, können jedoch auch aus peribiliären Drüsen oder Vorläuferzellen hervorgehen (26, 36). CCAs zeichnen sich durch eine hohe Aggressivität, eine späte Diagnosestellung und eine insgesamt schlechte Prognose aus (10, 36). Sie können basierend auf ihrer primären anatomischen Lokalisation, histologischen und molekularen Eigenschaften klassifiziert werden. Die anatomische Klassifikation ist die gebräuchlichste Einteilung und unterscheidet iCCAs, pCCAs und dCCAs (3). Während iCCAs innerhalb der Leber proximal der Hepatikusgabel entstehen, entwickeln sich pCCAs distal der Hepatikusgabel bis zur Vereinigung des Ductus cysticus mit dem Ductus hepaticus communis. Durch diese Vereinigung entsteht der Ductus choledochus, der den Entstehungsort der dCCAs bildet. pCCAs und dCCAs werden häufig als eCCAs zusammengefasst, wobei diese Klassifikation anatomisch nicht immer eindeutig ist (4). Histologisch handelt es sich meist um Muzin-produzierende Adenokarzinome, seltener um Plattenepithelkarzinome oder neuroendokrine Tumoren. Die Adenokarzinome sind in den meisten Fällen gut bis mäßig differenziert, können aber auch dedifferenziert vorliegen (37).

In der klinischen Praxis bereitet insbesondere die anatomische Einteilung erhebliche Schwierigkeiten. Mit fortschreitendem Tumorwachstum können pCCAs in das Leberparenchym infiltrieren, wodurch eine klare Abgrenzung zu intrahepatischen Tumoren erschwert wird (38). Zusätzlich zeigt die distale Begrenzung der perihilären Tumoren eine hohe interindividuelle Variabilität, da die Lage des Ductus cysticus anatomisch stark schwanken kann. Dies führt zu Unsicherheiten in der Differenzierung gegenüber dCCAs (39). Eine präzise Subtypisierung ist jedoch essenziell, da die einzelnen Entitäten unterschiedliche biologische Eigenschaften, diagnostische und therapeutische Anforderungen sowie Prognosen aufweisen. Für eine zukunftsorientierte Klassifikation des CCA wird es daher notwendig sein, neben anatomischen und histologischen Kriterien auch molekulare Marker systematisch zu berücksichtigen. Mit zunehmender molekularer Charakterisierung lassen sich biologisch relevante genetische Alterationen identifizieren, die bei den verschiedenen CCA-Subtypen unterschiedlich häufig auftreten und eine präzisere Klassifikation ermöglichen können (1, 2, 5, 36, 40, 41). So treten

FGFR2-Fusionen und IDH-Mutationen nahezu ausschließlich beim iCCA auf, während Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2)-Amplifikationen überwiegend beim eCCA zu finden sind (1, 42, 43).

2.2 Epidemiologie, Ätiologie und Risikofaktoren

Das CCA zählt nach dem HCC zu den häufigsten primären Lebertumoren und macht weltweit etwa 3% aller gastrointestinalen Neoplasien aus (2, 5, 6). Innerhalb der Subtypen dominiert das pCCA mit einem Anteil von etwa 60%, gefolgt vom dCCA mit etwa 20–30% und dem iCCA mit rund 20% (2). Die Erkrankung tritt bevorzugt im höheren Lebensalter auf, wobei Männer insgesamt etwas häufiger betroffen sind als Frauen (7, 10, 44). Die Inzidenz des CCA zeigt weltweit erhebliche Unterschiede. In westlichen Ländern wie Deutschland liegt die altersstandardisierte Inzidenz bei etwa 3 Fällen pro 100.000 Einwohner pro Jahr (7, 8). In bestimmten asiatischen Regionen, insbesondere in Nordthailand, werden hingegen Inzidenzraten von bis zu über 85 Fällen pro 100.000 Einwohner berichtet, was vor allem auf das endemische Vorkommen von Leberegelern zurückzuführen ist (45, 46). Diese regionalen Unterschiede spiegeln nicht nur die Verteilung von Risikofaktoren wider, sondern auch genetische und umweltbedingte Einflüsse (2, 47). In den letzten zwei bis drei Dekaden wurde ein deutlicher Anstieg der Inzidenz des iCCA in westlichen Ländern beobachtet, während die Zahlen für pCCA und dCCA weitgehend stabil geblieben sind. Dieser Trend wird mit der Zunahme von Risikofaktoren wie Adipositas, metabolischem Syndrom, chronischen Lebererkrankungen und Hepatitis-Infektionen in Verbindung gebracht (7). Gleichzeitig führen Fortschritte in der Bildgebung und molekularen Diagnostik zu einer häufigeren Detektion von iCCA. Wäre der beobachtete Anstieg ausschließlich auf verbesserte Diagnostik zurückzuführen, wäre nach flächendeckender Etablierung moderner Verfahren eine Plateauphase zu erwarten. Da diese bislang ausbleibt, spricht vieles für eine tatsächliche Zunahme der Erkrankung (48). Ein Aspekt, der die epidemiologische Bewertung erschwert, ist die historische Inkonsistenz in der Tumorkodierung. Bis zur Einführung der 11. Revision der Internationalen Klassifikation der Krankheiten (ICD-11) vor wenigen Jahren wurden pCCA und dCCA häufig uneinheitlich als intra- oder extrahepatisch klassifiziert, was die Vergleichbarkeit älterer Daten limitiert (49, 50). Erst die aktuelle Klassifikation erlaubt eine klare Trennung der Subtypen und damit eine präzisere Erfassung von Inzidenz und Mortalität (51). Die Mortalitätsraten zeigen ähnliche Trends wie die Inzidenz. Während die Sterblichkeit durch iCCA in Europa und Nordamerika zugenommen hat, bleiben die Zahlen für eCCA weitgehend stabil oder leicht rückläufig (52). Unterschiede in der klinischen Präsentation könnten hierfür mitverantwortlich sein. So führen pCCA und dCCA häufiger zu frühzeitigen Symptomen wie Ikterus, was eine Diagnose in einem früheren Krankheitsstadium begünstigt, während iCCA oft erst in fortgeschrittenen Stadien entdeckt wird (10, 53, 54).

Die Entstehung des CCA beruht auf einem komplexen Zusammenspiel genetischer, immunologischer und umweltbedingter Faktoren (45). Trotz intensiver Forschung bleibt die Ätiologie in über der Hälfte der Fälle unklar, was auf ein sporadisches Auftreten hindeutet. Dennoch lassen sich mehrere Risikokonstellationen identifizieren, die mit einer erhöhten Krankheits-

wahrscheinlichkeit assoziiert sind (55). In westlichen Ländern wie Deutschland zählen chronisch-entzündliche Erkrankungen der Gallenwege zu den bedeutendsten Risikofaktoren. Besonders hervorzuheben ist die primär sklerosierende Cholangitis (PSC), eine autoimmune Erkrankung, die häufig mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen wie Colitis ulcerosa vergesellschaftet ist und das Risiko für pCCA deutlich erhöht (9, 10, 44). Auch mechanische Reizzustände wie Gallengangssteine sowie die daraus sekundär entstehende chronische Cholezystitis gelten als prädisponierend, insbesondere für dCCA (10, 56). Angeborene Anomalien wie Choledochuszysten sind selten, aber mit einem erhöhten Risiko für CCA verbunden (47, 56). Außerdem stellen virale Lebererkrankungen relevante Risikofaktoren dar und stehen vor allem mit der Entstehung von iCCA in Zusammenhang. In Deutschland und anderen westlichen Ländern ist Hepatitis C aufgrund ihrer höheren Prävalenz epidemiologisch bedeutsamer, während Hepatitis B vor allem in asiatischen Regionen eine größere Rolle spielt (45, 47, 57). Leberzirrhose, unabhängig von ihrer Genese, erhöht das Risiko für iCCA ebenfalls deutlich (10, 44). Darüber hinaus steht das vermehrte Auftreten metabolischer Syndrome wie Adipositas, Diabetes mellitus Typ 2 und metabolischer Dysfunktion-assoziiierter steatotischer Lebererkrankung (MASLD) in westlichen Ländern in epidemiologischer Assoziation mit einer erhöhten Rate an iCCA (44, 58). In Südostasien hingegen stellen parasitäre Infektionen mit Leberegelern weiterhin einen wesentlichen Risikofaktor dar, insbesondere für iCCA (45, 59).

Trotz der Heterogenität der Risikofaktoren lässt sich ein gemeinsamer pathobiologischer Nenner erkennen: die chronische Entzündung der Gallenwege. Unabhängig von der Ursache führt sie zu reaktiver Zellproliferation und molekularen Veränderungen, die die Tumorentstehung begünstigen. Diese gemeinsame Endstrecke verbindet die unterschiedlichen Risikokonstellationen und bildet die Grundlage für ein besseres Verständnis der Cholangiokarzinogenese (60).

Abschließend lässt sich sagen, dass zukünftig die Risikobewertung stärker auf die Interaktion biologischer und klinischer Merkmale innerhalb definierter Bevölkerungsgruppen ausgerichtet werden sollte. Die Entwicklung integrativer Risikomodelle, die molekulare Marker, Umweltfaktoren und klinische Parameter vereinen, könnte die Identifikation von Hochrisikopatienten deutlich verbessern. Ziel ist es, nicht nur die Früherkennung zu optimieren, sondern auch präventive Strategien zu etablieren, die gezielt auf die inflammatorische Pathogenese des CCA abzielen (2).

2.3 Klinische Präsentation

Die klinische Symptomatik des CCA ist stark abhängig vom anatomischen Subtyp und dem jeweiligen Wachstumsmuster (61, 62). In frühen Stadien verläuft die Erkrankung meist symptomarm oder asymptomatisch, was eine zeitnahe Diagnosestellung erschwert (3, 9). Beim iCCA fehlen häufig spezifische Beschwerden, da die abführenden Gallengänge initial nicht betroffen sind. Daher treten bei diesen Patienten meist unspezifische Oberbauchschmerzen, allgemeine Abgeschlagenheit sowie B-Symptomatik mit Gewichtsverlust, Nachtschweiß und gelegentlichem Fieber auf, wobei diese Symptome häufig Hinweise auf ein fortgeschrittenes Krankheitsstadium darstellen (3, 54, 61). Das eCCA zeigt hingegen häufiger eine frühere klinische

Manifestation. Ein schmerzloser Ikterus ist hier das Leitsymptom, bedingt durch die Obstruktion der Hauptgallengänge (54, 63). Die resultierende Akkumulation von konjugiertem Bilirubin führt zu einer Gelbfärbung der Haut und Skleren, dunklem Urin und acholischem Stuhl. Pruritus tritt ebenfalls häufig auf und wird durch die Ablagerung von Gallensalzen in der Haut verursacht (54, 63). Zusätzlich können bei beiden Subtypen unspezifische Beschwerden wie Appetitlosigkeit, Fieber oder diffuse Bauchschmerzen auftreten (54). Aufgrund der oft diskreten Symptomatik ist bei persistierender Cholestase oder einem sich verschlechternden Allgemeinzustand eine sorgfältige klinische Abklärung essenziell, um eine verzögerte Diagnosestellung zu vermeiden (3).

2.4 Diagnostik und Staging

Die Diagnostik des CCA erfolgt multimodal und umfasst Anamnese, klinische Untersuchung, Laboranalysen, bildgebende Verfahren sowie histologische Diagnosesicherung (5, 61). Ziel ist eine möglichst präzise Erfassung des Tumors hinsichtlich Lokalisation, Ausdehnung und Subtypisierung, um eine geeignete Therapieplanung zu ermöglichen (4).

Zu Beginn stehen gründliche Anamnese und körperliche Untersuchung (1, 63). Klinische Hinweise wie Ikterus, Aszites, Hepatomegalie, positives Courvoisier-Zeichen oder Pruritus können auf eine biliäre Obstruktion und damit auf ein CCA hindeuten (63, 64). Laborchemisch sind Cholestaseparameter wie Gamma-Glutamyltransferase (γ -GT), alkalische Phosphatase (AP) und Bilirubin häufig erhöht (63). Tumormarker wie das Kohlenhydrat-Antigen 19-9 (CA19-9) und das Carcinoembryonale Antigen (CEA) können unterstützend herangezogen werden, sind jedoch aufgrund ihrer geringen Spezifität und möglicher Erhöhung bei benignen Erkrankungen wie Cholangitis oder Cholestase nicht zur alleinigen Diagnosestellung geeignet. Ihre eigentliche klinische Relevanz liegt vor allem im Krankheitsverlauf: Sie dienen der Verlaufsbeurteilung, der Therapieüberwachung und können frühzeitig Hinweise auf eine Tumorreklurrezidiv geben (4, 62, 65, 66). Die Bildgebung spielt eine zentrale Rolle. Sonographie wird meist als erste Methode eingesetzt, gefolgt von Computertomographie (CT) und Magnetresonanztomographie (MRT) zur weiteren Charakterisierung (2, 67). In CT und MRT zeigen sich iCCAs typischerweise als irregulär begrenzte, hypovaskularisierte Raumforderungen mit verzögertem Kontrastmittelverhalten (68, 69). Die CT ist besonders geeignet zur Beurteilung der Tumorausdehnung und Gefäßinfiltration, während die MRT, insbesondere mittels Magnetresonanzz-Cholangiopankreatikographie (MRCP), eine detaillierte Darstellung des Gallengangsystems ermöglicht, wodurch die bedeutsame Rolle der MRT in der Diagnostik des eCCA unterstrichen wird (1, 2, 69). Die endoskopisch retrograde Cholangiopankreatikographie (ERCP) wird heute primär für Gewebeentnahmen und therapeutische Interventionen genutzt (69). Die histologische Diagnosesicherung erfolgt je nach Tumorlokalisation entweder durch eine perkutane oder endoskopische Biopsie (70). Sie ist essenziell bei nicht resektablen Tumoren oder unklaren Befunden. Bei kurativer Resektionsabsicht kann auf eine Biopsie verzichtet werden, um das Risiko einer Tumorzellverschleppung zu minimieren (71). Die molekulare Diagnostik hat in den letzten Jahren deutlich an Bedeutung gewonnen und ist heute ein integraler Bestandteil der erweiterten Diagnostik, insbesondere bei fortgeschrittenen oder nicht resektablen Tumoren. Durch

die Identifikation therapeutisch relevanter Mutationen können gezielte Therapien ermöglicht und dadurch die Prognose verbessert werden (19-21). In aktuellen Leitlinien wird die molekulare Analyse daher explizit empfohlen (18, 72).

Trotz dieser Fortschritte bleibt die frühe Diagnosestellung eine Herausforderung. Die oft unspezifische Symptomatik und das Fehlen klarer Risikokonstellationen führen dazu, dass viele Patienten erst in fortgeschrittenen Stadien diagnostiziert werden. Dies unterstreicht den Bedarf einer strukturierten und differenzierten Diagnostik, um die Prognose zu verbessern (10, 11).

Nach Abschluss der Diagnostik und der histologischen Sicherung der Diagnose schließt sich das Tumorstaging an. Dieses erfolgt in der Regel mittels CT des Thorax, Abdomens und Beckens; alternativ kann auch eine MRT eingesetzt werden (44, 63). Im Rahmen des Stagings werden die lokale Tumorausbreitung (T), der Lymphknotenstatus (N) sowie das Vorhandensein von Fernmetastasen (M) erfasst und anschließend gemäß der TNM-Klassifikation codiert (18, 72, 73). Für jeden Subtyp des CCA existiert eine spezifische TNM-Klassifikation, die die unterschiedlichen anatomischen und biologischen Eigenschaften berücksichtigt (4, 74). Bis Ende 2025 wurde die 8. Auflage der TNM-Klassifikation des American Joint Committee on Cancer (AJCC) verwendet, die seit 2017 in Kraft war (74). Die 9. Auflage wurde im Juli 2025 veröffentlicht und findet seit Januar 2026 Anwendung (75, 76). Ziel der Klassifikation ist die Einordnung der Patienten in verschiedene Krankheitsstadien nach den Vorgaben der Union for International Cancer Control (UICC), um daraus Rückschlüsse auf mögliche Therapieoptionen und die individuelle Prognose zu ziehen (61).

Tabelle 1: Ausdehnung des Primärtumors (T-Stadium) modifiziert nach Wittekind 2020 (74)

T	iCCA	pCCA	dCCA	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 < 5 mm	-	-
T1a	Solitärer Tumor ≤ 5 cm	-	-	Infiltration der Schleimhaut	Tumor begrenzt auf Ampulla Vateri oder Oddi-Sphinkter
T1b	Solitärer Tumor > 5 cm	-	-	Infiltration muskulärer Wandschicht	Perisphinkterische Invasion / Infiltration in die Submucosa des Duodenums
T2	Intrahepatische Gefäßinvasion oder multiple intrahepatische Tumoren	-	Wandinfiltration des Gallengangs ≥ 5 mm aber ≤ 12 mm	-	Infiltration in die Muscularis propria des Duodenums
T2a	-	Tumor infiltriert periduktales Weichgewebe	-	Infiltration perimuskuläres Bindegewebe auf peritonealer Seite, ohne Ausbreitung jenseits der Serosa	-
T2b	-	Tumor infiltriert Leberparenchym	-	Infiltration perimuskuläres Bindegewebe auf Leberseite, ohne Ausbreitung in die Leber	-

	Perforation des viszeralen Peritoneums	Tumor infiltriert unilaterale Äste V. portae / A. hepatica	Wandinfiltration des Gallengangs > 12 mm	Tumorinfiltration in die Serosa (viszerale Peritoneum) und/oder direkt in die Leber und/oder in ein Nachbarorgan	
T3					-
T3a	-	-	-	-	Infiltration des Pankreas ≤ 0,5 cm
T3b	-	-	-	-	Infiltration des Pankreas > 0,5 cm / Infiltration peripankreatisches Weichgewebe oder Serosa des Duodenums ohne Gefäßbeteiligung
T4	Direkte Invasion extrahepatischer Strukturen	Tumor infiltriert Hauptast V. portae oder bilaterale Äste; A. hepatica communis oder Äste 2. Ordnung bilateral; unilaterale Infiltration von Ästen 2. Ordnung des Gallengangs mit kontralateralen Ästen der V. portae oder A. hepatica	Tumor infiltriert in Truncus coeliacus, A. mesenterica sup., A. hepatica communis	Tumorinfiltration Stamm V. portae, A. hepatica / Infiltration ≥ 2 Nachbarorganen	Infiltration des Truncus coeliacus, A. mesenterica superior oder A. hepatica communis

Tabelle 2: Lymphknotenstatus (N-Stadium) modifiziert nach Wittekind 2020 (74)

N	iCCA	pCCA	dCCA	GB	Ampulla vateri
N0	Keine regionären Lymphknoten-metastasen	Keine regionären Lymphknoten-metastasen	Keine regionären Lymphknoten-metastasen	Keine regionären Lymphknoten-metastasen	Keine regionären Lymphknoten-metastasen
N1	Regionäre Lymphknoten-metastasen	1-3 regionäre Lymphknoten-metastasen	1-3 regionäre Lymphknoten-metastasen	1-3 regionäre Lymphknoten-metastasen	1-3 regionäre Lymphknoten-metastasen
N2	-	≥ 4 regionäre Lymphknoten-metastasen	≥ 4 regionäre Lymphknoten-metastasen	≥ 4 regionäre Lymphknoten-metastasen	≥ 4 regionäre Lymphknoten-metastasen

Tabelle 3: Fernmetastasen (M-Stadium) modifiziert nach Wittekind 2020 (74)

M	iCCA	pCCA	dCCA	GB	Ampulla vateri
M0	Keine Fernmetastasen	Keine Fernmetastasen	Keine Fernmetastasen	Keine Fernmetastasen	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen	Fernmetastasen	Fernmetastasen	Fernmetastasen	Fernmetastasen

Tabelle 4: UICC-Stadium modifiziert nach Wittekind 2020 (74)

UICC-Stadium	iCCA	pCCA	dCCA	GB	Ampulla vateri
0	Tis	Tis	Tis	Tis	Tis
I	T1	T1	T1	-	-
Ia	T1a	-	-	T1a	T1a
Ib	T1b	-	-	T1b	T1b, T2
II	T2	T2a/T2b	-	-	-
Ila	-	-	T1, N1 / T2, N0	T2a	T3a
Ilb	-	-	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	-	Jedes T, N2 / M1	-

2.5 Therapie

2.5.1 Einführung

Die Therapie des CCA stellt aufgrund der heterogenen Subtypen, variablen Tumorlokalisationen und der häufig späten Diagnosestellung eine besondere Herausforderung dar. Die Wahl der Behandlungsstrategie richtet sich nach dem anatomischen Subtyp, dem Krankheitsstadium sowie dem Allgemeinzustand des Patienten (1). In frühen Stadien besteht für eine selektierte Patientengruppe die Möglichkeit einer kurativen Therapie, wobei die radikale chirurgische Resektion des Primärtumors im Zentrum steht (1, 4). Diese kann durch eine (neo-)adjuvante systemische Therapie ergänzt werden (18). Da die Mehrzahl der Patienten erst im fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert wird, stellen palliative Therapieansätze, v. a. die palliative Systemtherapie, die Hauptmodalität in der Behandlung des CCA dar. Die Kombination aus Chemo- und Immuntherapie bildet dabei den aktuellen Therapiestandard (13, 18). Zunehmend gewinnen auch zielgerichtete Therapeutika an Bedeutung und haben sich in den letzten Jahren als fester Bestandteil palliativer Behandlungsstrategien etabliert (18). Lokoregionäre Verfahren wie transarterielle Chemoembolisation (TACE), selektive interne Radiotherapie (SIRT) oder Radiofrequenzablation (RFA) können in ausgewählten Fällen ergänzend eingesetzt werden (1, 18). Die Behandlung sollte in spezialisierten Zentren erfolgen, in denen die Patienten durch ein multidisziplinäres Team betreut und gemäß aktuellen Leitlinien versorgt werden (1, 4, 18).

2.5.2 Kurative Therapieansätze

2.5.2.1 Chirurgische Therapie

Die chirurgische Resektion stellt die zentrale kurative Therapieoption beim CCA dar und bietet Patienten mit resektabler Erkrankung die beste Aussicht auf ein langfristiges Überleben (4, 10, 77). Aufgrund der häufig späten Diagnosestellung ist eine operative Therapie jedoch nur bei etwa 20% der Betroffenen möglich (12). Die Resektabilität hängt wesentlich von der Tumorlokalisation, dem Ausmaß der lokalen Infiltration, dem Vorliegen von Fernmetastasen sowie dem Allgemeinzustand des Patienten ab (1). Ziel der chirurgischen Behandlung ist eine vollständige Tumorentfernung mit negativem Resektionsrand (R0), da eine mikroskopisch positive Resektion (R1) mit einer signifikant schlechteren Prognose assoziiert ist (10). Dies wird durch eine aktuelle retrospektive Kohortenstudie von Sarkhampee et al. bestätigt. Die 5-Jahres-Überlebensrate lag nach R0-Resektion bei 20,2%, während sie bei R1-Resektion lediglich 4,3% betrug ($p < 0.001$) (77). Darüber hinaus wird eine systematische Lymphknotendissektion routinemäßig durchgeführt und dient der präzisen Stadieneinteilung sowie der Verbesserung der lokalen Tumorkontrolle (1, 4, 74). Das operative

Vorgehen richtet sich vor allem nach dem anatomischen Subtyp (1). Beim iCCA erfolgt in der Regel eine Leberteilresektion. Beim pCCA wird häufig eine erweiterte Leberresektion mit Entfernung des extrahepatischen Gallengangs und biliodigestiver Rekonstruktion durchgeführt. Beim dCCA stellt die partielle Pankreatikoduodenektomie das Standardverfahren dar (1, 6, 44). Das postoperative Überleben variiert deutlich je nach Subtyp. In einer monozentrischen Studie von DeOliveira et al. wurden für R0-resezierte Patienten mediane Gesamtüberlebenszeiten (OS-Zeiten) von 80 Monaten für iCCA, 30 Monaten für pCCA und 25 Monaten für dCCA berichtet. Die entsprechenden 5-Jahres-Überlebensraten lagen bei 63% für iCCA, 30% für pCCA und 27% für dCCA (6). In einer späteren Analyse von Groot Koerkamp und Fong lag dagegen das mediane OS nach einer potenziell kurativen Resektion für iCCA und pCCA jeweils bei etwa 30–40 Monaten, mit 5-Jahres-Überlebensraten um etwa 30% (78). Die Studie von Sarkhampee et al. ergänzt diese Daten und berichtet subtypspezifisch nach R0-Resektion 5-Jahres-Überlebensraten von 21,4% für iCCA, 17,2% für pCCA und 23,1% für dCCA (77).

Zu den wichtigsten prognostischen Faktoren nach Resektion zählen neben dem Resektionsstatus das Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen, eine makro- oder mikrovaskuläre Invasion, der Differenzierungsgrad des Tumors, die Tumorgroße sowie multifokales Wachstum (6, 10, 79). Diese Parameter beeinflussen das Risiko für ein Rezidiv und damit das Langzeitüberleben erheblich (10). Trotz verbesserter chirurgischer Techniken und multimodaler Therapiekonzepte bleibt die Rezidivrate hoch. Ein Großteil der Patienten entwickelt innerhalb der ersten Jahre nach Resektion ein Tumorrezidiv, häufig mit intrahepatischer Lokalisation (80).

2.5.2.2 Lebertransplantation

Die Lebertransplantation (LT) stellt für streng selektierte Patienten mit pCCA eine potenziell kurative Therapieoption dar, insbesondere bei nicht resezierbaren, nicht metastasierten Tumoren (18, 81, 82). Die Grundlage für die Auswahl bildet das etablierte Mayo-Protokoll, das eine neoadjuvante Radiochemotherapie vor der LT vorsieht (18, 83). Aufgrund der strengen Kriterien kann die LT nur einem kleinen Patientenkollektiv angeboten werden. Für diese Gruppe zeigt die LT ein deutlich verbessertes Langzeitüberleben im Vergleich zur Resektion (81, 84). Heimbach et al. berichteten eine 5-Jahres-Überlebensrate von 82%, während Darwish Murad et al. ein 5-Jahres-rezidivfreies Überleben von 65% zeigten (83, 85). Besonders profitieren pCCA-Patienten mit PSC, da die LT sowohl den Tumor als auch die Grunderkrankung behandelt (82). Weitere Vorteile ergeben sich bei Patienten, bei denen eine R0-Resektion unwahrscheinlich ist oder nach radikaler Resektion keine ausreichende Restleberfunktion zu erwarten wäre (71). Für das iCCA wird die LT weiterhin kontrovers diskutiert. Einzelne Studien zeigen bei sehr kleinen, lokal begrenzten Tumoren ohne vaskuläre Infiltration 5-Jahres-Überlebensraten von bis zu 73% (86). Die aktuelle S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) sowie die Richtlinie der Bundesärztekammer für die Wartelistenführung und Organvermittlung zur Lebertransplantation erkennen die LT als sinnvolle Option für ausgewählte CCA-Fälle an, empfehlen sie jedoch ausschließlich im Rahmen klinischer

Studien. Gründe hierfür sind die begrenzte Organverfügbarkeit, die Komplexität des Verfahrens und das Fehlen direkter Vergleichsdaten zur systemischen Therapie (18, 87).

2.5.2.3 (Neo-)adjuvante Therapieansätze

Neoadjuvante und adjuvante Therapien ergänzen die kurative Behandlung des CCA. Während neoadjuvante Ansätze präoperativ eingesetzt werden, um das Tumolvolumen zu reduzieren, die Resektabilität zu verbessern und potenzielle Mikrometastasen frühzeitig zu behandeln, zielt die adjuvante Therapie darauf ab, postoperativ verbliebene Tumorzellen zu eliminieren und das Risiko für ein Rezidiv zu senken (53, 88).

Standardisierte neoadjuvante Konzepte sind bislang nur im Rahmen der LT beim pCCA etabliert (18). Darüber hinaus zeigen einzelne Studien vielversprechende Ansätze bei lokal fortgeschrittenen, primär nicht resektablen Tumoren. So berichteten Le Roy et al., dass bei über der Hälfte der Patienten mit fortgeschrittenem iCCA durch neoadjuvante Chemotherapie eine sekundäre Resektabilität erreicht werden konnte. Die Überlebensraten dieser Gruppe entsprachen jenen von primär resektablen Fällen (24,1 vs. 25,7 Monate; $p = 0,391$) (89). Ergänzend dazu zeigte die Studie von Jung et al., dass eine neoadjuvante Radiochemotherapie beim pCCA mit einer höheren Rate an R0-Resektionen assoziiert war, wobei der beobachtete Unterschied statistisch nicht signifikant ausfiel (83% vs. 66,7%; $p = 0,32$) (90). Die multizentrische Phase-III-Studie GAIN verglich eine neoadjuvante Therapie mit GEMCIS gegenüber einer primären Resektion. Die kürzlich präsentierten Auswertungen im Rahmen des American Society of Clinical Oncology Gastrointestinal Cancers Symposiums (ASCO GI) 2025 zeigten eine signifikant höhere R0-Resektionsrate (62,5% vs. 33,3%) sowie ein verlängertes medianes OS (27,8 vs. 14,6 Monate; Hazard Ratio (HR) 0,46; 95%-Konfidenzintervall (KI) 0,22–0,96; $p = 0,04$) in der neoadjuvant behandelten Gruppe. Trotz der begrenzten Fallzahl gelten diese Ergebnisse als signalgebend für den potenziellen Nutzen neoadjuvanter Strategien beim CCA (91). Ob die finalen Ergebnisse letztlich eine Anpassung der Leitlinien rechtfertigen werden, bleibt abzuwarten. Ergänzend wird in der multizentrischen, randomisierten Phase-II/III PURITY-Studie untersucht, ob eine neoadjuvante Kombinationschemotherapie mit Gemcitabin, Cisplatin und nab-Paclitaxel Patienten mit resektablem BTC und hohem Rezidivrisiko zu besseren Ergebnissen führt als eine sofortige Resektion (92). Eine weitere laufende Phase-II-Studie (NeoTreme) untersucht die präoperative Kombination aus Gemcitabin, Cisplatin, Durvalumab und Tremelimumab bei iCCA-Patienten (9). Die Ergebnisse werden mit großem Interesse erwartet, insbesondere vor dem Hintergrund des erfolgreichen Einsatzes der Chemoimmuntherapie in der palliativen Erstlinie (16, 17).

Auch im adjuvanten Setting hat sich die Studienlage in den letzten Jahren deutlich weiterentwickelt. Einen Wendepunkt markierte die multizentrische Phase-III-Studie BILCAP, in der Capecitabin nach Resektion mit einer rein beobachtenden Nachsorge verglichen wurde. Während die Intention-to-Treat-Analyse keinen signifikanten Unterschied im OS zeigte, ergab die Per-Protocol-Analyse einen signifikanten Vorteil mit einer medianen Überlebenszeit von 53 Monaten in der Capecitabin-Gruppe gegenüber 36 Monaten in der Kontrollgruppe (adjustierte HR 0,75; 95%-KI 0,58–0,97; $p =$

0,028) (12). Auf Basis dieser Ergebnisse empfehlen die aktuellen S3-Leitlinien eine sechsmonatige adjuvante Therapie mit Capecitabin nach CCA-Resektion (4, 18). Bereits zuvor hatte die Metaanalyse von Horgan et al. gezeigt, dass insbesondere Patienten mit Lymphknotenmetastasen oder R1-Resektion von einer adjuvanten Therapie profitieren. Dabei erwiesen sich sowohl Chemotherapie als auch Radiochemotherapie als überlegen gegenüber der alleinigen Radiotherapie (93). Ergänzend dazu wird in der Phase-II-Studie ADJUBIL die Wirksamkeit einer Kombination aus Capecitabin und den Immuncheckpoint-Inhibitoren Durvalumab und Tremelimumab im Vergleich zur alleinigen Immuntherapie untersucht. Erste Zwischenergebnisse wurden beim ASCO GI 2025 vorgestellt und deuten darauf hin, dass die zusätzliche Gabe von Capecitabin keinen klaren Vorteil bietet. Vielmehr zeigte die alleinige Immuntherapie tendenziell bessere Ergebnisse. Eine abschließende Auswertung steht noch aus (94). Auch die ACTICCA-1-Studie, eine randomisierte Phase-III-Studie, widmet sich der Frage nach einer Optimierung der adjuvanten Behandlung. Sie untersucht eine adjuvante Therapie mit GEMCIS im Vergleich zu Capecitabin. Die Studie ist noch aktiv, ihre Ergebnisse werden mit großem Interesse erwartet (95).

2.5.3 Palliative Therapieansätze

2.5.3.1 Erstlinientherapie

Die palliative Therapie des CCA verfolgt primär das Ziel, tumorbedingte Beschwerden zu lindern, die Lebensqualität zu verbessern und das OS zu verlängern (96). Über mehr als ein Jahrzehnt galt die Kombination aus GEMCIS als Standardtherapie. Die Phase-III-Studie ABC-02 zeigte einen signifikanten Überlebensvorteil gegenüber der Gemcitabin-Monotherapie (medianes OS 11,7 vs. 8,1 Monate; HR 0,64; 95%-KI 0,52–0,80; $p < 0,001$), was zur internationalen Etablierung von GEMCIS führte (14). Die japanische BT22-Studie bestätigte diese Ergebnisse in einer asiatischen Kohorte (medianes OS 11,2 vs. 7,7 Monate; HR 0,69; 95%-KI 0,42–1,13; $p = 0,139$) (15). Für Patienten mit Kontraindikationen gegenüber Cisplatin, etwa bei Niereninsuffizienz, stellt die Kombination aus Gemcitabin und Oxaliplatin (GEMOX) eine etablierte Alternative dar (97, 98). Trotz dieser etablierten Standards blieb die Prognose insgesamt unbefriedigend, was zu intensiver Forschung an neuen Kombinationstherapien in den letzten Jahren führte. In diesem Kontext wurde in der PRODIGE 38 AMEBICA-Studie das FOLFIRINOX-Regime als Triple-Therapie gegen GEMCIS verglichen (99). FOLFIRINOX besteht aus 5-Fluorouracil, Leucovorin, Oxaliplatin und Irinotecan und wurde ursprünglich in der Behandlung des Pankreaskarzinoms etabliert (100). In der Studie betrug das mediane OS in der FOLFIRINOX-Gruppe 11,7 Monate, während unter GEMCIS 13,8 Monate erreicht wurden, sodass GEMCIS weiterhin als Standardtherapie (SoC) in der Erstlinie empfohlen wurde (99). Auch die SWOG S1815-Studie, die GEMCIS um nab-Paclitaxel ergänzte und gegen GEMCIS allein testete, konnte keine signifikante Verbesserung des medianen OS zeigen (14,0 Monate bei der Kombination mit nab-Paclitaxel vs. 13,6 Monate bei GEMCIS allein; HR 0,91; 95%-KI 0,72–1,14; $p = 0,41$) (101). Einen entscheidenden Fortschritt brachte die Integration von Immuncheckpoint-Inhibitoren. Die Phase-III-Studie TOPAZ-1 demonstrierte, dass die Kombination aus Durvalumab, einem Programmed Death Ligand 1 (PD-L1)-Inhibitor, und

GEMCIS das mediane OS signifikant auf 12,8 Monate erhöhte (vs. 11,5 Monate bei GEMCIS allein; HR 0,80; 95%-KI 0,66–0,97; $p = 0,021$), unabhängig vom PD-L1-Expressionsstatus (16). Ein aktuelles Update der TOPAZ-1-Daten durch Oh et al. zeigte nun auch einen langfristigen Überlebensvorteil: Nach einem medianen Follow-up von 41,3 Monaten lag die 36-Monats-Überlebensrate unter Durvalumab + GEMCIS bei 14,6%, verglichen mit 6,9% unter GEMCIS allein. In der Subgruppe mit erreichter Krankheitskontrolle betrug die Rate sogar 17,0% vs. 7,6%, was die nachhaltige Wirkung der Chemoimmuntherapie unterstreicht (102). Ergänzend dazu bestätigte die Phase-III-Studie KEYNOTE-966 die Wirksamkeit von Chemoimmuntherapie mit einem alternativen Checkpoint-Inhibitor. Hier wurde Pembrolizumab, ein Programmed Cell Death Protein 1 (PD-1)-Inhibitor, in Kombination mit GEMCIS getestet. Das mediane OS lag im Immuntherapiearm bei 12,7 Monaten gegenüber 10,9 Monaten im Kontrollarm (HR 0,83; 95%-KI 0,72–0,95; $p = 0,0034$) (17). Diese beiden Studien führten zur Aufnahme der Chemoimmuntherapie mit GEMCIS und Durvalumab bzw. Pembrolizumab in die aktuellen Leitlinien als neue empfohlene Erstlinienstandards beim fortgeschrittenen CCA (18).

Aktuell werden weitere Chemoimmuntherapien und zielgerichtete Ansätze in der Erstlinientherapie des fortgeschrittenen CCA untersucht. Der Trend in der Forschung geht dahin, klassische Chemotherapie mit immuntherapeutischen und/oder zielgerichteten Ansätzen zu kombinieren. Die frühzeitige molekulare Charakterisierung gewinnt zunehmend an Bedeutung und könnte künftig die Auswahl der Erstlinientherapie maßgeblich beeinflussen (18, 103). Aus Gründen der Übersichtlichkeit werden Studien, die diesen Trend verdeutlichen, im *Kapitel 2.5.3.3 Zielgerichtete Therapieansätze* vorgestellt, während die *Kapitel 2.5.3.1 Erstlinientherapie* und *2.5.3.2 Zweitlinientherapie* hauptsächlich Studien behandeln, die klassische Chemotherapeutika untersuchten oder zur Etablierung neuer Therapiestandards geführt haben.

2.5.3.2 Zweitlinientherapie

Für die Behandlung des CCA fehlten lange Zeit evidenzbasierte Empfehlungen für die Zweitlinientherapie, da randomisierte Studien zunächst nicht verfügbar waren (104). Frühere retrospektive Analysen und systematische Übersichtsarbeiten untersuchten verschiedene Chemotherapie-Regime, konnten jedoch keinen eindeutigen Überlebensvorteil für ein spezifisches Schema nachweisen (105, 106). Einen entscheidenden Wendepunkt markierte die ABC-06-Studie, die als erste randomisierte Phase-III-Studie die Wirksamkeit einer Zweitlinientherapie bei Patienten mit Progress unter GEMCIS evaluierte. Verglichen wurde das FOLFOX-Regime, bestehend aus Folinsäure, 5-Fluorouracil und Oxaliplatin, mit einer rein symptomorientierten Behandlung. Die Ergebnisse zeigten einen signifikanten Überlebensvorteil für FOLFOX (medianes OS 6,2 vs. 5,3 Monate; HR 0,69; 95%-KI 0,50–0,97; $p = 0,031$), wodurch das Regime als evidenzbasierte Option in den aktuellen S3-Leitlinien für die Zweitlinientherapie etabliert wurde (18, 107). Diese Leitlinien führen zudem eine Irinotecan-haltige Chemotherapie als weitere Zweitlinienoption auf (18).

Trotz der Etablierung des FOLFOX-Regimes in der Zweitlinie blieb die Prognose der Patienten in diesem Stadium sehr schlecht, weshalb auch in diesem Setting Studien zur Prüfung zielgerichteter

und immunmodulierender Therapieansätze durchgeführt wurden. Eine zentrale Studie in diesem Zusammenhang ist die ClarIDHy-Studie, eine randomisierte Phase-III-Studie, die den IDH1-Inhibitor Ivosidenib bei zuvor systemisch behandelten Patienten mit IDH1-mutiertem CCA untersuchte. Im Vergleich zu Placebo zeigte sich eine signifikante Verbesserung des progressionsfreien Überlebens (PFS) (2,7 vs. 1,4 Monate; HR 0,37; 95%-KI 0,25–0,54; $p < 0,001$), während sich für das mediane OS keine signifikante Verbesserung ergab (10,8 vs. 9,7 Monate; HR 0,69; 95%-KI 0,44–1,10; $p = 0,06$) (19). Darauf aufbauend wurde auch der FGFR-Signalweg therapeutisch erschlossen. Die FIGHT-202-Studie, eine einarmige Phase-II-Studie, prüfte den selektiven FGFR1–3-Inhibitor Pemigatinib ebenfalls bei vorbehandelten Patienten mit FGFR2-Fusionen oder -Rearrangements. In dieser molekular definierten Subgruppe wurden eine objektive Ansprechrate (ORR) von 35,5%, ein medianes PFS von 6,9 Monaten sowie ein medianes OS von 21,1 Monaten erreicht. Patienten mit anderen FGFR-Veränderungen zeigten deutlich geringere Therapieeffekte (20). Ergänzend zeigte die FOENIX-CCA2-Studie, eine einarmige Phase-II-Studie, die Wirksamkeit des irreversiblen FGFR-Inhibitors Futibatinib. Auch hier wurde die Subgruppe mit FGFR2-Fusionen oder -Rearrangements untersucht, wobei eine ORR von 42%, ein medianes PFS von 9 Monaten sowie ein medianes OS von 21,7 Monaten erzielt wurden (21). Darüber hinaus wurde für vorbehandelte Patienten mit Mikrosatelliteninstabilität (MSI-high) oder mismatch repair deficiency (dMMR) die Immuntherapie als potenzielle Behandlungsoption untersucht. Die KEYNOTE-158-Studie, eine nicht-randomisierte Phase-II-Studie, untersuchte den PD-1-Inhibitor Pembrolizumab in dieser genetisch definierten Subgruppe und zeigte eine ORR von 30,8%, ein medianes PFS von 3,5 Monaten und ein medianes OS von 20,1 Monaten (108). Diese Studien bildeten die Grundlage für die Aufnahme der jeweiligen Therapeutika in die aktuellen Leitlinienempfehlungen zur Zweitlinientherapie bei entsprechend molekular charakterisierten Patienten (18).

2.5.3.3 Zielgerichtete Therapie

Die Behandlung des fortgeschrittenen CCA basierte lange Zeit auf klassischen Chemotherapien wie GEMCIS, deren Effekt auf das OS jedoch begrenzt blieb (109, 110). In den letzten Jahren hat die zunehmende molekulare Charakterisierung des CCA neue therapeutische Optionen eröffnet (111). Nachdem in den Kapiteln zur Erst- und Zweitlinientherapie zentrale Studien zu zielgerichteten und immunmodulierenden Therapeutika vorgestellt wurden, die maßgeblich zur Etablierung neuer Leitlinienempfehlungen beigetragen haben, widmet sich dieses Kapitel den aktuellen Entwicklungen und klinischen Fortschritten dieser Therapieansätze.

Frühere Ansätze, CCA durch Inhibition des Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR), des Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) oder verschiedener Tyrosinkinasen zu behandeln, blieben trotz biologischer Plausibilität klinisch enttäuschend (66, 112-115). Demgegenüber haben zielgerichtete Therapien gegen FGFR2 und IDH1 vielversprechende Ergebnisse geliefert, wie im Kapitel zur Zweitlinientherapie dargestellt. Darüber hinaus zeigte Infigratinib, ein weiterer selektiver FGFR-Inhibitor, bei vorbehandelten iCCA-Patienten mit FGFR2-Fusionen oder -Rearrangements

in einer Phase-II-Studie relevante Aktivität (116). Die geplante Phase-III-Studie (PROOF-301) zur Untersuchung von Infigratinib in der Erstlinie wurde aufgrund der Einstellung der Entwicklung des Medikamentes durch den Sponsor beendet, Sicherheitsbedenken lagen aber nicht vor (117, 118). Infigratinib wurde zudem nicht in die Leitlinienempfehlungen zur Zweitlinie aufgenommen, da der Sponsor sowohl die beschleunigte Food and Drug Administration (FDA)-Zulassung als auch den Zulassungsantrag bei der European Medicines Agency (EMA) aus kommerziellen Gründen zurückgezogen hat (119, 120). Auch die Phase-III-Studie (FOENIX-CCA3), die Futibatinib in der Erstlinie gegen GEMCIS testen sollte, konnte nicht abgeschlossen werden; dennoch bleibt Futibatinib aufgrund der überzeugenden Wirksamkeit in der Zweitlinie in den Leitlinien empfohlen (18, 21, 121). Ähnlich verhielt es sich bei der Phase-III-Studie FIGHT-302, die Pemigatinib in der Erstlinie gegen GEMCIS untersuchte und im Juli 2025 vorzeitig beendet wurde, unter anderem aufgrund veränderter Therapiestandards und Rekrutierungsproblemen. Trotzdem bleibt Pemigatinib aufgrund seiner nachgewiesenen Wirksamkeit in der Zweitlinie in den aktuellen Leitlinien empfohlen (122, 123).

Auch Zanidatamab, ein bispezifischer HER2-Antikörper, erzielte in der Phase-II-Studie HERIZON-BTC-01 bei vorbehandelten HER2-positiven CCA-Patienten eine ORR von 41%, ein medianes PFS von 5,5 Monaten und ein medianes OS von 15,5 Monaten (124, 125). Die Substanz erhielt kürzlich eine beschleunigte Zulassung durch die FDA sowie eine bedingte Zulassung durch die EMA und wird aktuell in der Phase-III-Studie HERIZON-BTC-302 in Kombination mit GEMCIS ± PD-1/-L1-Inhibitoren gegen die Standardtherapie geprüft (126-128). Solche Studien verdeutlichen den aktuellen Trend, klassische Chemotherapie mit zielgerichteten Substanzen zu kombinieren. Die immunmodulierende Therapie hat als Monotherapie beim CCA in früheren Arbeiten keine überzeugenden Ergebnisse geliefert, während ihre Kombination mit dem klassischen Chemotherapieregime GEMCIS in den Studien TOPAZ-1 und KEYNOTE-966 zur Etablierung neuer Therapiestandards geführt hat (1, 16-18). Darüber hinaus wird die Kombination der Immuntherapie mit klassischen Regimen in anderen therapeutischen Settings aktuell untersucht, wie im Kapitel 2.5.2.3 (*Neo-)*adjuvante Therapieansätze dargestellt. Insgesamt zeigen diese Entwicklungen bzw. Untersuchungen, dass die Kombination verschiedener Behandlungsstrategien das therapeutische Spektrum beim CCA erweitern könnte. Weitere Forschung ist erforderlich, um diese Ansätze zu validieren, neue Zielstrukturen zu identifizieren und die Therapieoptionen für Patienten mit fortgeschrittenem CCA zu optimieren (53, 129).

2.5.3.4 Lokoregionäre Verfahren

Neben der palliativen Systemtherapie gewinnen lokoregionäre Verfahren in der Behandlung des CCA zunehmend an Bedeutung. Zu den zentralen Verfahren zählen TACE, SIRT sowie RFA. Sie werden insbesondere bei lokal fortgeschrittenem, irresektablem, auf die Leber begrenztem Tumorwachstum eingesetzt, typischerweise beim iCCA und in der Regel ohne extrahepatische Metastasierung (71, 130, 131). Die tumorselektive Applikation bei TACE bzw. SIRT über die A. hepatica ermöglicht hohe lokale Wirkstoffkonzentrationen, da die meisten CCAs über diese Arterie

vaskularisiert werden, und führt gleichzeitig zu einer reduzierten systemischen Toxizität (132). Bislang fehlen randomisierte Studien, die TACE und SIRT direkt miteinander vergleichen. Die bisherige Evidenz basiert überwiegend auf retrospektiven Analysen, Übersichtsarbeiten und Metaanalysen (133). Mosconi et al. zeigten in ihrer systematischen Übersichtsarbeit vergleichbare Ergebnisse für beide Verfahren hinsichtlich Tumorkontrolle und OS, wobei die SIRT mit einer geringeren Rate an Nebenwirkungen assoziiert war. Das mediane OS betrug 14,2 Monate für die TACE und 13,5 Monate für die SIRT (134). Auch Hyder et al. bestätigten in ihrer multizentrischen retrospektiven Analyse, dass beide Verfahren ähnliche Überlebensraten erzielen, was die Annahme stützt, dass TACE und SIRT vergleichbare klinische Vorteile bieten können (135).

Die Kombination lokoregionärer Verfahren mit systemischer Chemotherapie zeigt in aktuellen Studien einen potenziellen Überlebensvorteil (133). In einer einarmigen, prospektiven Phase-II-Studie untersuchten Edeline et al. die additive Anwendung von SIRT zu GEMCIS bei lokal fortgeschrittenem, nicht resektablem iCCA und berichteten ein medianes PFS von 14 Monaten sowie ein medianes OS von 22 Monaten (136). Auch Gairing et al. untersuchten die additive Wirkung lokoregionärer Verfahren zur systemischen Chemotherapie in einer retrospektiven, monozentrischen Studie und zeigten ein verlängertes OS von 26,2 Monaten in der Kombinationsgruppe (TACE mit GEMCIS) gegenüber 13,1 Monaten unter alleiniger Chemotherapie ($p = 0,008$) (137). Die RFA wird bevorzugt bei solitären Tumoren unter 3 cm eingesetzt und kann sowohl kurativ bei Patienten mit hohem Operationsrisiko als auch palliativ zur lokalen Tumorkontrolle verwendet werden (133, 138). In einer monozentrischen Studie von Kim et al. zeigte sich bei Patienten mit kleinem, jedoch nicht resektablem primärem iCCA ein medianes OS von 38,5 Monaten (139), was das Potenzial der RFA in ausgewählten Fällen unterstreicht. Bei größeren Läsionen werden bevorzugt die TACE oder SIRT eingesetzt (71).

Die aktuellen S3-Leitlinien empfehlen lokoregionäre Verfahren nach Vorstellung im Tumorboard als Bestandteil eines interdisziplinären Therapiekonzepts bei nicht resektablem iCCA, betonen jedoch die Notwendigkeit weiterer randomisierter kontrollierter Studien zur Validierung und Optimierung der Patientenselektion, insbesondere im Hinblick auf kombinierte lokoregionäre und systemische Therapiestrategien (18, 131).

2.6 Prognose und prognostisch relevante Faktoren

Patienten mit fortgeschrittenem CCA unter Systemtherapie haben nach wie vor eine limitierte Prognose. Dies ist unter anderem auf den häufig symptomarmen Verlauf und die daraus resultierende verspätete ED zurückzuführen, wodurch kurative Optionen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung meist nicht mehr infrage kommen (10, 71). Die 5-Jahres-Überlebensrate aller CCA-Subtypen liegt dann nur noch bei etwa 2%, während sie in früheren, kurativ behandelbaren Stadien rund 18% beträgt (6, 140). Zur Übersichtlichkeit werden in diesem Abschnitt die Gesamtüberlebensdaten zentraler Studien tabellarisch zusammengefasst, die bereits an anderer Stelle dieser Arbeit im Detail besprochen wurden.

Tabelle 5: Überblick der in Studien berichteten Überlebenszeiten

Therapie-Regime	Studie	Medianes OS (Monaten)
Erstlinientherapien		
GEMCIS	ABC-02 (14)	11,7
GEMCIS	BT22 (15)	11,2
GEMOX	André et al. (98)	8,8
GEMCIS + Durvalumab	TOPAZ-1 (16)	12,8
GEMCIS + Pembrolizumab	KEYNOTE-966 (17)	12,7
FOLFIRINOX	PRODIGE 38 AMEBICA (99)	11,7
GEMCIS + nab-Paclitaxel	SWOG S1815 (101)	14
Zweitlinientherapien		
FOLFOX	ABC-06 (107)	6,2
Ivosidenib	ClarIDHy (19)	10,8
Pemigatinib	FIGHT-202 (20)	21,1
Futibatinib	FOENIX-CCA2 (21)	21,7
Zanidatamab	HERIZON-BTC-01 (125)	15,5
Pembrolizumab	KEYNOTE-158 (108)	20,1

Bei der Behandlung des fortgeschrittenen CCA spielen prognostische Faktoren eine zentrale Rolle. Sie ermöglichen eine realistische Einschätzung der Lebenserwartung, unterstützen die Abwägung des individuellen Nutzen-Risiko-Verhältnisses verschiedener Therapieansätze und erleichtern eine transparente Kommunikation mit den Patienten (141). Mehrere klinische, tumorbezogene und laborchemische Parameter sind dabei mit der Prognose des CCA assoziiert. Dazu zählen Alter, Geschlecht, die Möglichkeit einer R0-Resektion, das Vorliegen von Fernmetastasen, die anatomische Tumorlokalisierung, der ECOG Performance Status (ECOG PS) als Maß für den funktionellen Allgemeinzustand sowie laborchemische Marker wie Bilirubin, Albumin, Entzündungsparameter und Tumormarker (6, 10, 26, 141-146). Ein Alter von ≥ 70 Jahren und männliches Geschlecht sind mit einer verkürzten Lebenserwartung assoziiert, wohingegen eine R0-Resektion mit einem signifikant verlängerten OS verbunden ist (10, 142, 143). Auch Fernmetastasen gelten als negativer Prognosefaktor, da sie mit eingeschränkter Therapiewahl und einem deutlich verkürzten OS verbunden sind (141). Die Tumorlokalisierung beeinflusst die Prognose ebenfalls: iCCAs zeigen die günstigsten Überlebensraten, gefolgt von dCCAs und pCCAs. Diese Unterschiede beruhen unter anderem auf operativer Zugänglichkeit, Ausmaß der vaskulären Invasion und biologischer Aggressivität. Besonders iCCAs, wenn sie auf die Leber begrenzt sind, weisen einen günstigeren Verlauf im Vergleich zu den anderen Subtypen auf (4, 6). Der ECOG PS beeinflusst sowohl das OS als auch die therapeutischen Entscheidungen maßgeblich (4, 26, 144). Die European Society for Medical Oncology (ESMO) empfiehlt in ihren Leitlinien eine Kombinationstherapie mit GEMCIS nur für Patienten mit ECOG 0–1, während bei ECOG ≥ 2 eine Gemcitabin-Monotherapie bevorzugt wird (4). In der Studie von Ji et al. zeigte sich zudem, dass Patienten mit gutem Allgemeinzustand (ECOG 0–1), metastasiertem Tumorstadium und erhöhten Tumormarkern signifikant vom Einsatz einer Chemotherapie profitierten, wohingegen

bei Patienten mit ECOG ≥ 2 oder lokal fortgeschrittener Erkrankung kein Überlebensvorteil gegenüber einer rein supportiven Behandlung nachgewiesen werden konnte (144). Auch erhöhte Bilirubinwerte oder eine eingeschränkte Albuminsynthese können die Therapiewahl und somit das OS beeinflussen, da sie auf eine reduzierte hepatische Reserve hinweisen und damit die Verträglichkeit systemischer Therapien einschränken können (26, 141). Bezüglich der Tumormarker sind erhöhte CA19-9-Konzentrationen vor Therapiebeginn mit einem verkürzten OS verbunden, und eine Reduktion unter Therapie kann als Marker für ein gutes Ansprechen und somit ein verbessertes OS gewertet werden (10, 26, 147). Ebenfalls sind erhöhte Werte des CEA in der Literatur mit einem schlechteren OS assoziiert (10, 26). Besondere Aufmerksamkeit verdienen außerdem laborchemische Entzündungsmarker. Ein erhöhter Wert des C-reaktiven Proteins (CRP) ist in mehreren Studien mit einer schlechteren Prognose assoziiert (146). Die Lymphozytenzahl im peripheren Blut ist als isolierter prognostischer Parameter bei CCA bislang weniger etabliert, findet jedoch in zahlreichen prognostischen Scores Berücksichtigung, die zur Risikostratifizierung eingesetzt werden und in denen eine geringe Lymphozytenkonzentration konsistent mit einer ungünstigen Prognose assoziiert ist. Als vereinfachter Surrogatmarker könnte sie den Immunstatus des Patienten widerspiegeln und trägt so zur Risikostratifizierung in diesen Scores bei (22, 23, 148, 149). Kombinierte laborchemische Scores bieten gegenüber Einzelparametern den Vorteil, dass sie verschiedene biologische Prozesse, etwa Entzündung, Immunstatus und Ernährungszustand, gleichzeitig abbilden und dadurch eine robustere Risikostratifizierung ermöglichen (27, 31, 150). Auch wenn in der Literatur weitere laborchemisch basierte Modelle wie CONUT, A.L.A.N., GPS oder NLR beschrieben sind (151-154), konzentriert sich diese Arbeit gezielt auf die Scores ALBI, PNI, CALLY, ALBI-PNI und ALBILY, die zur prognostischen Einschätzung bei Patienten mit fortgeschrittenem CCA unter Systemtherapie untersucht werden.

2.7 Prognostische Scores

2.7.1 Albumin-Bilirubin-Score (ALBI)

ALBI wurde 2015 von Johnson et al. als objektiver, rein laborchemisch basierter Score zur Einschätzung der Leberfunktion bei Patienten mit HCC eingeführt – mit dem Ziel, ein Maß zu entwickeln, das die Limitationen des lang etablierten Child-Pugh-Systems (CP) überwindet (29). Letzterer wurde primär für zirrhotische Patienten konzipiert (155, 156). Obwohl die Mehrheit der HCC-Fälle auf dem Boden einer Leberzirrhose entsteht, weist ein relevanter Anteil der Patienten keine Zirrhose auf. Daraus ergab sich der Bedarf für ein Instrument, das auch bei nicht-zirrhotischen Patienten eine differenzierte Beurteilung der Leberfunktion erlaubt. Außerdem beinhaltet CP subjektive und untersucherabhängige Parameter wie Aszites und hepatische Enzephalopathie (29). Zwar sind Albumin und Gesamtbilirubin auch Bestandteile des CP, jedoch werden sie dort kategorial bewertet und mit klinischen Einschätzungen kombiniert, wodurch die Objektivität eingeschränkt wird. Der ALBI hingegen basiert ausschließlich auf den kontinuierlichen Werten dieser beiden Laborparameter und ermöglicht eine standardisierte und reproduzierbare Bewertung der Leberfunktion (29). Die Berechnung erfolgt nach der Formel: $ALBI = (\log_{10} \text{Bilirubin})$

$(\mu\text{mol/L}) \times 0,66) + (\text{Albumin (g/L)} \times -0,085)$. Anhand des errechneten Wertes erfolgt die Einteilung in drei prognostische Grade: Grad 1 ($\leq -2,60$), Grad 2 ($> -2,60$ bis $\leq -1,39$) und Grad 3 ($> -1,39$) (29). In ihrer Studie zeigten Johnson et al., dass diese Einteilung die Leberfunktion adäquat widerspiegelte und signifikant mit dem OS korrelierte, wobei die Kaplan-Meier-Kurven eine vergleichbare Trennung wie unter CP aufwiesen. Darüber hinaus erlaubte der ALBI eine zusätzliche Stratifizierung innerhalb der CP-Kategorie A, indem er Patienten dieser Gruppe weiter in ALBI-Grad 1 und 2 unterteilte – mit klar unterschiedlichen Überlebensprognosen. Die dadurch ermöglichte feinere Risikostratifizierung hebt die überlegene prognostische Präzision des ALBI-Scores gegenüber dem CP-System hervor (29). Bei den zwei Komponenten des ALBI reflektiert Albumin den Ernährungs- und Immunstatus sowie die Syntheseleistung der Leber und erfüllt darüber hinaus zahlreiche weitere physiologische Funktionen, während Bilirubin vor allem die exkretorische Leberfunktion widerspiegelt und zudem inflammatorische Prozesse abbilden kann (22, 157, 158). Zusätzlich zur etablierten Aussagekraft des ALBI beim HCC wurde seine prognostische Relevanz auch bei anderen Tumorentitäten in weiteren Studien bestätigt (159-161). Die Mehrheit der verfügbaren Studien, die ALBI bei CCA-Patienten untersuchten, bezieht sich auf Patienten mit iCCA. So zeigte die multizentrische Analyse von Tsilimigras et al., dass der ALBI-Grad ein unabhängiger Prädiktor für das OS nach hepatischer Resektion ist. Patienten mit Grad 1 hatten ein signifikant besseres medianes OS (49,6 Monaten) im Vergleich zu Grad 2 (29,6 Monaten) und Grad 3 (16,9 Monaten) ($p < 0,001$) (27). Weiterhin wurde der ALBI in einer retrospektiven Studie im Rahmen einer CT-gesteuerten perkutanen Mikrowellenablation untersucht, und es zeigte sich, dass Patienten mit Grad 1 ein signifikant höheres OS hatten im Vergleich zu Patienten mit Grad 2 ($p < 0,001$) (162). Eine ähnliche Tendenz zeigte sich auch in der Real-World-Analyse von Deng et al., in der Patienten mit fortgeschrittenem iCCA unter systemischer Therapie mit ALBI-Grad 1 ein längeres OS erreichten als jene mit Grad 2 (19,3 vs. 14,7 Monate; $p = 0,036$) (163). Auch Hahn et al. zeigten signifikante Unterschiede zwischen den ALBI-Graden bei fortgeschrittenem iCCA mit medianen OS-Werten von 13,8 Monaten für Grad 1, 6,9 Monaten für Grad 2 und 1,8 Monaten für Grad 3 ($p < 0,001$) (164). Für eCCA dagegen liegen bislang lediglich zwei Studien vor. Wang et al. identifizierten den ALBI-Score bei fortgeschrittenem eCCA unter systemischer Therapie als signifikanten Prädiktor für das OS. So erreichten Patienten mit ALBI-Grad 1–2 ein 1-Jahres-OS von 63,8%, während bei Grad 3 lediglich 51,6% beobachtet wurden ($p = 0,012$) (165). Dayyan et al. bestätigten die prognostische Relevanz des ALBI bei eCCA und zeigten, dass ein höherer Grad mit einer signifikant erhöhten Mortalität assoziiert war (Grad 3 vs. Grad 1 + 2: HR 1,86; 95%-KI 1,08–3,22; $p = 0,0111$) (157). Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass der ursprünglich für das HCC entwickelte ALBI mittlerweile auch bei Patienten mit CCA zur prognostischen Einschätzung Anwendung findet. Weitere Forschung bleibt jedoch erforderlich, um seine Robustheit in unterschiedlichen CCA-Subgruppen und klinischen Settings zu validieren.

2.7.2 Prognostic Nutritional Index (PNI)

PNI wurde erstmals 1984 von Onodera et al. beschrieben mit dem Ziel, ein objektives, laborchemisch basiertes Instrument zur quantitativen Einschätzung des Operationsrisikos bei gastrointestinalen Tumorpatienten zu etablieren. Der Score ist einfach zu bestimmen, basiert ausschließlich auf zwei Routinelaborparametern, nämlich Serumalbumin und Lymphozytenzahl im peripheren Blut, und reflektiert damit sowohl den Ernährungs- als auch den Immunstatus des Patienten. Die Berechnungsformel lautet: $PNI = 10 \times \text{Serumalbumin (g/dL)} + 0,005 \times \text{totale Lymphozytenzahl (/mm}^3\text{)}$ (30). Der PNI hat sich in den letzten Jahren als verlässlicher prognostischer Marker bei zahlreichen Karzinomentitäten etabliert (166-170). Die pathophysiologische Relevanz seiner beiden Komponenten bildet dabei die Grundlage für seine prognostische Aussagekraft im onkologischen Setting. Albumin, wie bereits im Kapitel zum ALBI-Score erwähnt, spiegelt u. a. sowohl den Ernährungszustand als auch den Immunstatus wider. Erniedrigte Albuminwerte können Ausdruck einer Malnutrition sein, die bei Tumorpatienten mit einem reduzierten Therapieansprechen, einer erhöhten Toxizität systemischer Therapien sowie einer Immunschwäche einhergeht. Letztere äußert sich in einer abgeschwächten antineoplastischen Immunantwort und begünstigt somit das Fortschreiten der Erkrankung. Zusammengenommen sind diese Faktoren mit einem verkürzten OS assoziiert (22, 33-35, 171). Lymphozyten, insbesondere tumorinfiltrierende Lymphozyten (TILs), sind zentrale Komponenten des immunologischen Tumormikromilieus. Zu TILs zählen T-Lymphozyten – CD8⁺-zytotoxische und CD4⁺-T-Helferzellen (172) –, die Apoptose in Tumorzellen induzieren und deren Proliferation hemmen (173). Auch B-Lymphozyten gehören zu den TILs und entfalten ihre Wirkung über die Freisetzung von Zytokinen wie Interferon- γ und Tumornekrosefaktor- α , die zur Neutralisierung von Tumorzellen beitragen (35). In einer Studie von Okadome et al. wurde ein signifikanter positiver Zusammenhang zwischen der Lymphozytenzahl im peripheren Blut und dem TILs-Status beschrieben ($p < 0,001$) (170). Somit spiegelt eine reduzierte Lymphozytenzahl eine eingeschränkte zelluläre antitumorale Immunaktivität wider, wodurch die Kontrolle des Tumorwachstums beeinträchtigt wird, was mit einem verkürzten OS assoziiert ist. Dieser Zusammenhang könnte erklären, warum in PNI und anderen prognostischen Scores häufig die periphere Lymphozytenzahl als verlässlicher Surrogatmarker für den systemischen Immunstatus und das Ausmaß der Immunantwort auf die Neoplasie herangezogen wird (22, 33, 174). In der Literatur finden sich unterschiedliche Cut-Off-Werte für den PNI. Diese Variabilität lässt sich durch heterogene Studienpopulationen und Untersuchungsansätze erklären – etwa unterschiedliche Patientenkollektive (z. B. BTC-Gesamtpopulation oder CCA-Subgruppen), verschiedene Krankheitsstadien (kurativ resektabel vs. palliativ) sowie variierende Therapieformen (z. B. Systemtherapie, lokoregionäre Verfahren oder chirurgische Resektion) (28, 175). Studien, die den PNI als prognostischen Marker bei Patienten mit unterschiedlichen Subgruppen biliärer Karzinome untersuchten, bestimmten jeweils einen optimalen Cut-Off-Wert. Unabhängig von der gewählten Schwelle war ein erniedrigter PNI dabei konsistent mit einem schlechteren OS assoziiert. Diese Assoziation blieb auch in Subgruppenanalysen stabil und erwies sich über verschiedene

Tumorentitäten, Therapieformen und ethnische Hintergründe hinweg als robust (175). In einer internationalen multizentrischen Studie zeigten Akgül et al. bei resektablen iCCA-Patienten, dass ein niedriger präoperativer PNI (< 40) mit einem signifikant schlechteren OS assoziiert war (5-Jahres-OS: 24,6% vs. 47,5%; HR 1,71; 95%-KI 1,15–2,53; $p = 0,008$) (22). Eine vergleichbare prognostische Relevanz zeigte sich auch in der Studie von Utsumi et al. bei resektablen BTC, in der ein PNI < 42 mit einem signifikant kürzeren OS assoziiert war ($p = 0,003$) und als unabhängiger prognostischer Faktor für das OS identifiziert wurde (HR 2,12; 95%-KI 1,09–4,04; $p = 0,027$) (33). Auch bei fortgeschrittenen oder metastasierten Tumorstadien wurde die prognostische Relevanz des PNI in mehreren Studien bestätigt. In einer Untersuchung von Deliktaş Onur et al. war ein niedriger PNI (< 44) mit einem signifikant verkürzten medianen OS assoziiert (8,93 vs. 12,58 Monate; $p = 0,01$) (176). Ebenfalls zeigte die multizentrische Studie von Salati et al., dass ein PNI $< 36,7$ mit einer deutlich verkürzten Überlebenszeit verbunden war (5,4 vs. 12,1 Monate; $p < 0,0001$). Diese Ergebnisse wurden in einer Validierungskohorte bestätigt. Besonders bemerkenswert war, dass der PNI dabei nicht nur prognostisch, sondern auch prädiktiv wirkte: Patienten mit hohem PNI profitierten signifikant stärker von einer GEMCIS-Therapie (Krankheitskontrollrate: 61,4% vs. 34,3%) (28). Auch Zhang et al. konnten die prognostische Relevanz des PNI bei metastasierten iCCA-Patienten bestätigen und berichteten von einem medianen OS von 7,2 Monaten in der Low-PNI-Gruppe ($< 47,1$), im Vergleich zu 12,9 Monaten in der High-PNI-Gruppe ($\geq 47,1$) ($p = 0,0056$) (177). Zusammenfassend unterstreichen diese Studien bei unterschiedlichen Patientenkollektiven und klinischen Settings die Stabilität der prognostischen Aussagekraft des PNI bei Patienten mit biliären Karzinomen.

2.7.3 CRP-Albumin-Lymphocyte-Index (CALLY)

CALLY ist ein relativ neuer, nicht-invasiver Score, der erstmals 2021 von Iida et al. beschrieben wurde. Hintergrund der Entwicklung war die Frage, ob ein kombinierter Biomarker aus Serumalbumin, Lymphozyten im peripheren Blut und CRP die postoperative Prognose von HCC-Patienten nach Hepatektomie verlässlich vorhersagen kann (31). Der daraus abgeleitete CALLY basiert somit ausschließlich auf laborchemischen Parametern, wobei Albumin und Lymphozyten bereits Bestandteile des etablierten PNI-Scores sind und durch CRP ergänzt werden. Die Berechnungsformel lautet: $\text{CALLY} = (\text{Albumin (g/dL)} \times \text{Lymphozytenzahl (/}\mu\text{L)}) / (\text{CRP (mg/dL)} \times 10^4)$ (31). Die Relevanz von Albumin und Lymphozyten wurde im Kapitel zum PNI, Kapitel 2.7.2, bereits ausführlich dargestellt, daher wird in diesem Abschnitt nur noch auf die pathophysiologische Bedeutung von CRP eingegangen. Dieses Akute-Phase-Protein wird unter Regulation von Interleukin-6 in der Leber synthetisiert (23). Als Surrogatmarker der systemischen Inflammation steigt seine Konzentration bei Gewebeschädigung, Infektionen und malignen Erkrankungen (35). Chronisch unkontrollierte Inflammation ist mit allen Stadien der Karzinogenese assoziiert – von der Initiation über die Progression bis hin zur Metastasierung – und kann über Mechanismen wie genomische Instabilität, Mutationen und immunologische Dysregulation die Tumorentwicklung oder -progression fördern (35, 178, 179). Ein beispielhafter Mechanismus dieser immunologischen

Dysregulation besteht darin, dass erhöhte CRP-Konzentrationen die antitumorale Immunantwort abschwächen und dadurch ein immunsuppressives Tumormikromilieu fördern, das mit ungünstigen onkologischen Verläufen assoziiert ist (35). Durch die Integration immunologischer, ernährungsbezogener und inflammatorischer Parameter ermöglicht der CALLY eine umfassende Einschätzung des systemischen Zustands von Tumorpatienten, was eine plausible Erklärung für die beobachtete prognostische Relevanz des Scores in der Literatur darstellt (35). In der Literatur finden sich unterschiedliche Cut-Off-Werte für den CALLY, was sich durch die Heterogenität der untersuchten Karzinomentitäten, Krankheitsstadien, Komorbiditäten und Therapieformen erklären lässt. Dennoch zeigen die Studien konsistente Ergebnisse hinsichtlich seiner prognostischen Aussagekraft – eine Beobachtung, die das Potenzial dieses Scores in der Onkologie unterstreicht (35). Der CALLY hat sich in den letzten Jahren als verlässlicher prognostischer Marker bei verschiedenen Tumorentitäten gezeigt (180-182). Eine umfassende systematische Übersichtsarbeit von Li et al. untersuchte insgesamt 18 Studien mit 8270 Patienten mit gastrointestinalen Tumoren. Die gepoolte Analyse ergab, dass ein niedriger CALLY signifikant mit einem schlechteren OS (HR 1,89; 95%-KI 1,720–2,077) assoziiert war (35). Weiterhin zeigte eine große retrospektive Analyse von Krebspatienten aus den USA eine signifikante inverse Assoziation zwischen dem CALLY und der Gesamtmortalität. So reduzierte ein Anstieg des CALLY um eine Einheit das Risiko für die Gesamtmortalität um 18% (HR 0,82; 95%-KI 0,79–0,86) (183). Darüber hinaus liegen spezifische Daten zur prognostischen Bedeutung von CALLY bei CCA vor. In einer retrospektiven Studie berichteten Lang et al. bei iCCA-Patienten nach radikaler Leberresektion, dass ein CALLY $\leq 1,81$ signifikant mit einem schlechteren OS (12 vs. 50 Monaten in Gruppe mit CALLY $> 1,81$; $p < 0,001$) assoziiert war. Zusätzlich zeigte die Studie, dass der CALLY anderen inflammatorischen Scores wie NLR, PLR, SII und mGPS prognostisch überlegen war (23). In einer weiteren Studie analysierten Tsunematsu et al. den CALLY bei dCCA-Patienten nach Pankreatoduodenektomie. Es ergab sich, dass ein CALLY $< 3,5$ ein unabhängiger Risikofaktor für das OS war (HR 2,07; 95%-KI 1,11–3,89; $p = 0,02$) (184). Zudem konnte in einer anderen Studie für Patienten mit Karzinomen der Ampulla Vateri nach Pankreatoduodenektomie die prognostische Relevanz von CALLY gezeigt werden. Die Autoren berichteten, dass ein CALLY über dem Cut-off von 0,7 signifikant mit einem besseren Überleben assoziiert war (185). Es ist anzumerken, dass bislang keine Studie die prognostische Aussagekraft von CALLY bei fortgeschrittenem CCA untersucht hat. Zusammenfassend zeigt sich der CALLY als robuster prognostischer Marker in verschiedenen Tumorentitäten. Angesichts seiner relativen Neuheit besteht jedoch weiterhin erheblicher Forschungsbedarf, insbesondere bei fortgeschrittenem CCA und in unterschiedlichen klinischen Settings, um sein prognostisches Potenzial umfassend zu validieren und seine Etablierung in der onkologischen Praxis zu fördern.

2.7.4 ALBI-PNI

Die Kombination aus ALBI und PNI wurde erstmals im Jahr 2020 von Pan et al. bei Patienten mit frühem HCC nach perkutaner RFA beschrieben. Hintergrund dieser Entwicklung war die

Hypothese, dass durch die Verknüpfung zweier klinisch relevanter und etablierter Scores eine präzisere prognostische Beurteilung ermöglicht werden kann, da ihre Kombination eine umfassendere Einschätzung des systemischen Zustands von Tumorpatienten durch die Betrachtung hepatischer Funktion, Ernährungszustand und Immunkompetenz ermöglichen kann (186). Die Berechnung des ALBI-PNI erfolgte in den bisherigen Studien durch additive Punktvorgabe: Für den ALBI wurden die standardisierten Grade 1–3 jeweils mit 1–3 Punkten versehen. Der PNI wurde anhand eines studienspezifischen optimalen Cut-off-Wertes in zwei Gruppen unterteilt; Werte unterhalb des Cut-off-Wertes erhielten einen Punkt, Werte oberhalb keinen. Die Summation beider Komponenten ergab einen Score mit einer Bandbreite von 1 bis 4 Punkten (32, 186). In der Studie von Pan et al. wurde zur Untersuchung der prognostischen Aussagekraft von ALBI-PNI zusätzlich eine Einteilung in zwei Gruppen vorgenommen: Eine Low-Grade-Gruppe umfasste Patienten mit einem ALBI-PNI von 1 (entsprechend ALBI 1 und hohem PNI), während alle übrigen Kombinationen (ALBI-PNI ≥ 2 Punkte) einer High-Grade-Gruppe zugeordnet wurden. Die 5-Jahres-Überlebensrate betrug in der Low-Grade-Gruppe 79,9%, in der High-Grade-Gruppe hingegen nur 33,5% ($p < 0,001$). In der multivariaten Analyse zeigte sich der ALBI-PNI als unabhängiger Prognosefaktor für das OS (HR 3,876; 95%-KI 1,729–8,690; $p = 0,001$). Er erwies sich zudem prognostisch überlegen im Vergleich zu ALBI oder PNI allein (186). Ergänzend wurde ALBI-PNI in einer weiteren Studie von Müller et al. bei HCC-Patienten nach TACE untersucht. Das mediane OS lag bei 39,0 Monaten für Grad 1, 20,1 Monaten für Grad 2, 10,3 Monaten für Grad 3 und 5,4 Monaten für Grad 4 ($p < 0,001$). Sowohl ALBI als auch PNI erwiesen sich als unabhängige Prognosefaktoren; der kombinierte Score zeigte jedoch eine überlegene prognostische Aussagekraft mit einem Konkordanzindex (C-Index) von 0,69 (vs. 0,65 für ALBI und 0,64 für PNI) (32). Die bislang einzige Studie, die den ALBI-PNI bei CCA-Patienten untersucht hat, stammt von Li et al. In dieser multizentrischen Analyse wurden 535 Patienten mit iCCA nach radikaler Resektion eingeschlossen. Die Berechnung des Scores wich in dieser Studie von den bisherigen Ansätzen ab: ALBI und PNI wurden als kontinuierliche Variablen analysiert, für die jeweils ein optimaler Cut-off-Wert definiert wurde (PNI $\leq 46,5$; ALBI $> -2,70$). Auf Basis dieser Schwellenwerte wurden drei kombinierte Gruppen definiert: Grad A (High PNI + Low ALBI), Grad B (High PNI + High ALBI oder Low PNI + Low ALBI) und Grad C (Low PNI + High ALBI). Die schlechtesten OS-Daten zeigten sich in Grad C, während Grad A mit dem besten OS assoziiert war. In der multivariaten Analyse war der ALBI-PNI ein unabhängiger Prognosefaktor für das OS (HR 2,031; 95%-KI 1,476–2,796; $p < 0,001$). Auch hier war der kombinierte Score dem ALBI und PNI allein überlegen, sowohl im Trainings- als auch im Validierungskollektiv (187). Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass beide Komponenten, ALBI und PNI, etablierte prognostische Marker sind. Die Kombination beider Scores im ALBI-PNI erlaubt jedoch eine umfassendere und präzisere Einschätzung des systemischen Zustands und der Prognose von Tumorpatienten. Aufgrund seiner Objektivität, einfachen Berechnung und hohen prognostischen Aussagekraft könnte der ALBI-PNI künftig als praktikables Stratifizierungsinstrument in der

klinischen Entscheidungsfindung dienen, bedarf jedoch noch weiterführender Validierung vor einer breiten Anwendung (32).

2.7.5 ALBI-Lymphocyte-Score (ALBILY)

Ein Kombinationsscore aus ALBI und dem Vorliegen einer Lymphozytopenie wurde bislang in der wissenschaftlichen Literatur nicht beschrieben. Dennoch existieren konzeptionell verwandte Ansätze, bei denen der ALBI mit immunologischen oder inflammatorischen Markern wie dem PNI (186), dem Neutrophil-Lymphocyte-Ratio (NLR) (188) oder dem Platelet-Lymphocyte-Ratio (PLR) (189) kombiniert wurde. Diese Studien deuten darauf hin, dass die zusätzliche Berücksichtigung des systemischen Immunstatus, für den die Lymphozytenzahl im peripheren Blut als Surrogatmarker herangezogen werden kann (vgl. *Kap. 2.7.2*), in Verbindung mit der hepatischen Funktion und dem Ernährungszustand prognostisch relevant sein kann. Die Kombination von ALBI und dem Vorliegen einer Lymphozytopenie könnte somit eine differenzierte Einschätzung des systemischen Zustands von Tumorkranken ermöglichen und dabei prognostische Bedeutung besitzen. Da der ALBILY im Rahmen dieser Arbeit erstmals konzipiert und untersucht wird, erfolgt die Darstellung seiner Berechnung erst im *Kapitel 3.2 Berechnung der prognostischen Scores*.

3 Methodisches Vorgehen

3.1 Studiendesign, Gewinnung der Patientendaten und Erstellung der Datenbank

Im Rahmen dieser Arbeit wurde eine monozentrische, retrospektive klinische Analyse durchgeführt. Eingeschlossen wurden insgesamt 145 Patienten mit histologisch gesichertem biliärem Karzinom, die sich zwischen Januar 2010 und Dezember 2021 in der I. Medizinischen Klinik der Universitätsmedizin Mainz einer palliativen Erstlinien-Systemtherapie im fortgeschrittenen Krankheitsstadium unterzogen. Die Nachbeobachtungszeit erstreckte sich bis zum 31. Dezember 2024. Ziel der Untersuchung war die Bewertung der prognostischen Aussagekraft laborchemisch basierter Scores (ALBI, PNI, CALLY, ALBI-PNI und ALBILY) hinsichtlich des Gesamtüberlebens unter palliativer Systemtherapie. In einem ersten Schritt wurden zunächst Patientendaten aus dem klinischen Informationssystem SAP (SAP, Walldorf, Deutschland) erhoben. Hierbei wurden Pathologieberichte, radiologische Befunde, Arztbriefe, Laborwerte sowie klinische Verlaufsdokumentationen ausgewertet, um die erforderlichen Informationen zu gewinnen und den Krankheitsverlauf nachzuvollziehen. Die laborchemischen Parameter entstammten dem in SAP integrierten System LAURIS (Labor-Anforderungs- und Report-Informationssystem). Angaben zu den durchgeführten Systemtherapien wurden primär den klinischen Verlaufsdokumentationen entnommen und bei Unklarheiten durch die Medikamentenanforderungen an die klinische Apotheke ergänzt. Die tatsächliche Gabe der geplanten Systemtherapie wurde abschließend stets anhand der Verlaufsdokumentationen validiert. Die Datenverarbeitung erfolgte anschließend in Microsoft Excel (Microsoft, Redmond, USA) sowie Statistics Package for the Social Sciences (SPSS) Version 29.0.2.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Sowohl der verwendete Computer als auch die in Microsoft Excel angelegten Tabellen waren passwortgeschützt, um die vertraulichen patientenbezogenen Informationen vor unberechtigtem Zugriff zu schützen. Darüber hinaus wurden sämtliche Datensätze anonymisiert, indem jedem Patienten eine fortlaufende Identifikationsnummer zugewiesen wurde. Der Zuordnungsschlüssel wurde sicher auf einem klinikinternen, passwortgeschützten Datenspeicher hinterlegt. Der Zugriff auf die Daten war ausschließlich autorisierten Personen vorbehalten, die der ärztlichen Schweigepflicht unterliegen. In der erstellten Datenbank wurden zunächst die Patientencharakteristika erfasst. Hierzu zählten demografische Angaben wie Alter, Geschlecht und Geburtsdatum sowie krankheitsbezogene Daten wie der Zeitpunkt der ED. Der Vitalstatus wurde erhoben und dokumentiert. Bei Patienten, die im Beobachtungszeitraum verstarben, wurde das Todesdatum erfasst. Bei nicht verstorbenen oder im Verlauf verlorenen Patienten (Lost to follow-up, LFU) wurde das Datum des letzten innerhalb des Beobachtungszeitraums dokumentierten klinischen Kontakts anhand der Verlaufsdokumentationen übernommen, um eine korrekte Berechnung des Überlebens zu ermöglichen. Im nächsten Schritt wurden tumorbezogene Daten erhoben, darunter Subtyp, TNM-Klassifikation, UICC-Stadium und histologisches Grading. Anschließend erfolgte die Erfassung therapiebezogener Informationen. Dabei wurden sowohl kurative Maßnahmen wie eine initiale

Operation oder (neo-)adjuvante Chemotherapien berücksichtigt als auch detaillierte Angaben zu den palliativen Systemtherapien dokumentiert. Für letztere wurden die einzelnen Therapielinien mit den jeweils eingesetzten Regimen und deren Beginn- und Enddaten präzise festgehalten; zusätzlich wurde die Anzahl der durchgeführten Therapielinien erfasst. Darüber hinaus wurden lokoregionäre Verfahren berücksichtigt, sofern sie durchgeführt worden waren. Ergänzend wurden klinische Charakteristika wie der ECOG PS und der Body-Mass-Index (BMI) dokumentiert. Schließlich wurden molekulargenetische Befunde aus Untersuchungen mittels Next-Generation-Sequencing (NGS), sofern verfügbar, ebenfalls in die Datenbank aufgenommen. Ein besonderer Fokus lag auf der Erhebung laborchemischer Parameter. Diese umfassten Albumin, Bilirubin, INR, CRP, LDH, Hämoglobin, Erythrozyten, Thrombozyten, Leukozyten sowie deren Differenzierung (neutrophile Granulozyten, Lymphozyten, Monozyten). Ergänzend wurden die Tumormarker CA19-9 und CEA erfasst. Die Laborwerte wurden jeweils zum Beginn und Ende einer Systemtherapielinie dokumentiert. Werte zu Beginn einer Therapielinie mussten innerhalb von höchstens vier Wochen vor Start der jeweiligen Linie erhoben worden sein, sofern in diesem Zeitraum keine intervenierende Therapie durchgeführt wurde oder sich der klinische Zustand des Patienten laut Verlaufsdokumentationen nicht wesentlich verändert hatte. Werte zum Ende einer Therapielinie wurden bevorzugt zwischen der vorletzten und letzten Gabe der jeweiligen Linie erfasst.

3.2 Berechnung der prognostischen Scores

Die Berechnung der prognostischen Scores erfolgte in Microsoft Excel auf Grundlage der jeweils zum Beginn und Ende einer Therapielinie erhobenen Laborparameter. Für die Scores ALBI, PNI, CALLY und ALBI-PNI wurden die in der wissenschaftlichen Literatur etablierten Berechnungsformeln und Einteilungen verwendet, wie sie im *Kapitel 2.7 Prognostische Scores* (Unterkapitel 2.7.1–2.7.4) dargestellt sind. Für PNI und CALLY wurden aufgrund der in der Literatur variierenden Cut-off-Werte die in zwei Studien der Universitätsmedizin Mainz etablierten Grenzwerte übernommen (32, 182). Diese basieren zwar auf Kollektiven von HCC-Patienten, wurden jedoch an westlichen, nicht-resektablen Kohorten entwickelt und erscheinen daher im Vergleich zu den überwiegend aus asiatischen oder resektablen Kollektiven abgeleiteten Cut-offs besser auf die vorliegende Patientengruppe übertragbar. Die Berechnung erfolgte durch Hinterlegung der Formeln in Excel, sodass die Werte automatisiert generiert wurden.

ALBILY wurde im Rahmen dieser Arbeit erstmals konzipiert und stellt einen Kombinationsscore dar, der den ALBI mit dem Vorliegen einer Lymphozytopenie zusammenführt. Die Berechnung erfolgte analog zum ALBI-PNI über ein additives Punktesystem: Die ALBI-Grade 1–3 wurden jeweils mit 1–3 Punkten versehen. Eine Lymphozytopenie wurde in Anlehnung an die Literatur als absolute Lymphozytenzahl $< 1000/\mu\text{l}$ definiert (190). Beim Vorliegen einer Lymphozytopenie wurde ein zusätzlicher Punkt vergeben, während bei einer Lymphozytenzahl $\geq 1000/\mu\text{l}$ kein Punkt vergeben wurde. Die Summation ergab somit einen Score mit einer Bandbreite von 1 bis 4 Punkten.

3.3 Statistische Analyse mittels SPSS 29

Nach Sammlung der Patientendaten und Erstellung der Datenbank erfolgte die statistische Auswertung mit SPSS 29. Zunächst wurde eine deskriptive Statistik der erhobenen Daten durchgeführt, bei der Mittelwerte, Mediane, Spannweiten, Standardabweichungen und Häufigkeiten berechnet und in Tabellen dargestellt wurden. Im Anschluss erfolgte die Bestimmung der Überlebenszeiten mittels Kaplan-Meier-Schätzer, wobei die Überlebenszeiten zwischen den Gruppen jedes Scores analysiert wurden. Statistische Unterschiede zwischen den Gruppen wurden mithilfe des Log-Rank-Tests untersucht, wobei ein p-Wert $< 0,05$ als statistisch signifikant gewertet wurde. Im Anschluss erfolgte zur weiteren Bewertung der prognostischen Aussagekraft einzelner Scores eine univariate COX-Regressionsanalyse, unabhängig von der Signifikanz der Kaplan-Meier-Analyse. Dabei wurden HR mit 95%-KI berechnet, wobei ein $HR > 1$ auf ein erhöhtes und ein $HR < 1$ auf ein vermindertes Sterberisiko hinwies. Auf eine Bonferroni-Korrektur wurde trotz multiplen Testens verzichtet, da es sich um eine explorative Studie handelt, die nicht auf die Bestätigung vorbestehender Hypothesen abzielt. Multivariate Analysen wurden nicht durchgeführt.

4 Ergebnisse

4.1 Patientencharakteristika

Das analysierte Patientenkollektiv umfasste insgesamt 145 Fälle. Von den ursprünglich identifizierten 218 Patienten wurden 73 ausgeschlossen – entweder aufgrund eines Therapiebeginns vor 2010, einer unzureichenden Datenlage oder der Teilnahme an einer anderen klinischen Studie. Die Patientenselektion ist in Abbildung 1 dargestellt.

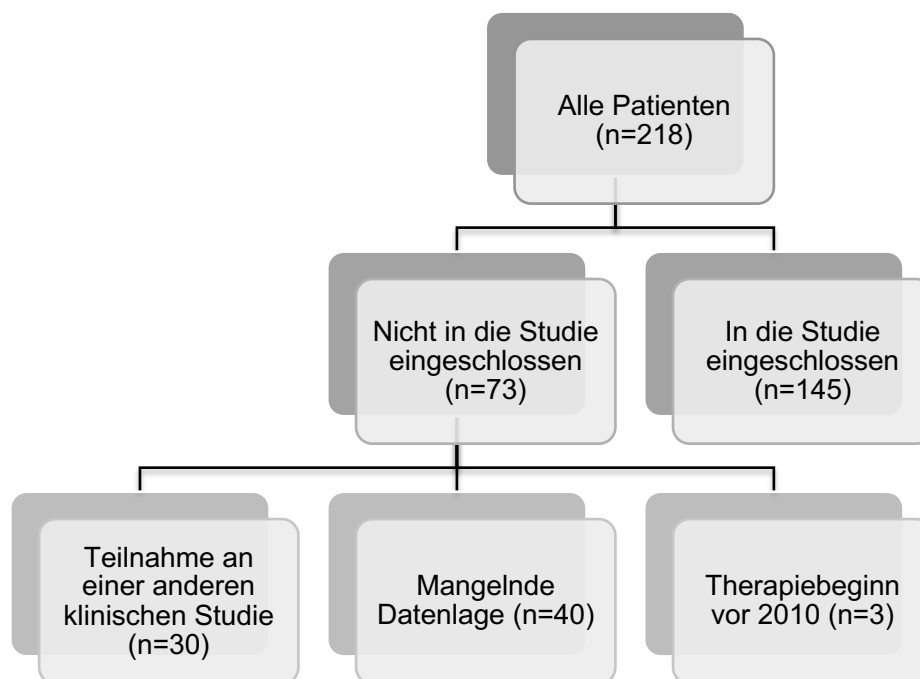


Abbildung 1: Selektion des Patientenkollektivs

Tabelle 6: Basischarakteristika der Patienten

Basischarakteristika (N=Anzahl auswertbarer Patienten)	Patienten
Männlich (N=145)	77 (53,1%)
Alter bei ED (Jahre) (N=145)	64,5 (55,1–73,3)
Alter bei ED > 65 (N=145)	72 (49,7%)
Alter bei palliativer Erstlinientherapie (N=145)	65,8 (56–73,7)
CCA-Subtyp (N=145)	
iCCA	72 (49,7%)
pCCA	22 (15,2%)
dCCA	12 (8,3%)
GB-CA	32 (22,1%)
Ampulla vateri-CA	4 (2,8%)
Gemischt	3 (2,1%)
T-Stadium (N=128)	
T1	15 (11,7%)
T2	72 (56,3%)
T3	34 (26,6%)

Ergebnisse

T4	7 (5,5%)
Lymphknotenmetastasen (N=105)	58 (55,2%)
Fernmetastasen (N=121)	57 (47,1%)
UICC-Stadium (N=143)	
I	9 (6,3%)
II	36 (25,2%)
III	39 (27,3%)
IV	59 (41,3%)
Histologisches Grading (N=100)	
G1	3 (3%)
G2	56 (56%)
G3	41 (41%)
ECOG PS zum Beginn der Erstlinie (N=123)	
ECOG 0	64 (52%)
ECOG 1	51 (41,5%)
ECOG 2 oder 3	8 (6,5%)
BMI (kg/m²) vor Therapiebeginn (N=138)	25,1 (22,4–29,1)
Untergewicht (< 18,5)	3 (2,2%)
Normalgewicht (18,5–24,9)	65 (47,1%)
Übergewicht (25–29,9)	39 (28,3%)
Fettleibig (≥ 30)	31 (22,5%)
NGS-Untersuchung durchgeführt (N=145)	46 (31,7%)
Befund vorliegend (N=46)	29 (63%)
Patienten mit PSC (N=145)	7 (4,8%)

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

Das mediane Alter zum Zeitpunkt der ED lag bei 64,5 Jahren. Fast die Hälfte (49,7%) der Patienten war bei Diagnosestellung älter als 65 Jahre. Zum Start der palliativen Erstlinientherapie betrug das mediane Alter 65,8 Jahre und lag damit geringfügig über dem Wert bei ED. Der Anteil männlicher Patienten belief sich auf 53,1%, womit Männer geringfügig häufiger vertreten waren als Frauen. Mit Blick auf die Tumorlokalisation dominierte das iCCA mit 49,7% der Fälle. Karzinome der Gallenblase machten 22,1% aus, gefolgt von pCCA mit 15,2%. Distales CCA, Tumoren der Ampulla Vateri und gemischte Entitäten machten zusammen 13,2% der Fälle aus. Weiterhin wurde die Tumorausbreitung zum Zeitpunkt der ED analysiert. Bei 128 Patienten konnte das T-Stadium bestimmt werden. Die Mehrheit befand sich im Stadium T2 (56,3%), gefolgt von T3 (26,6%), T1 (11,7%) und T4 (5,5%). Lymphknotenmetastasen wurden bei 55,2% der auswertbaren Fälle festgestellt, Fernmetastasen bei 47,1%. Die Einordnung in UICC-Stadien erfolgte gemäß der 8. Auflage der AJCC-TNM-Klassifikation und basierte auf den zuvor erhobenen TNM-Daten. Der größte Anteil der Patienten befand sich im Stadium IV (41,3%), gefolgt von Stadium III (27,3%) und II (25,2%). Ein Stadium I wurde lediglich bei 6,3% der Fälle dokumentiert. Das histologische Grading war bei 100 Patienten verfügbar. Mäßig differenzierte Tumoren (G2) dominierten mit 56%, während schlecht differenzierte Karzinome (G3) bei 41% der Fälle vorlagen. Gut differenzierte

Tumoren (G1) waren mit nur 3% eher selten. Der BMI wurde als Quotient aus dem Körpergewicht in Kilogramm und dem Quadrat der Körpergröße in Metern berechnet (kg/m^2). Vor Beginn der palliativen Therapie lag der mediane BMI bei $25,1 \text{ kg/m}^2$. Der Anteil der Patienten mit einem BMI über 25 kg/m^2 , entsprechend Übergewicht oder Adipositas, betrug somit leicht über 50%. Untergewichtige Patienten waren in der Kohorte mit einem Anteil von lediglich 2,2% selten vertreten. Der ECOG PS wurde vor Therapiebeginn bei 123 Patienten erhoben. Ein ECOG 0, der eine uneingeschränkte Alltagsaktivität kennzeichnet, wurde bei 52% der Patienten festgestellt. Weitere 41,5% wiesen einen ECOG 1 auf, was leichte Einschränkungen bei körperlicher Belastung bedeutet, jedoch keine Beeinträchtigung der Selbstversorgung. Bei 6,5% der Patienten lag ein $\text{ECOG} \geq 2$ vor, was eine deutlich reduzierte funktionelle Kapazität mit pflegerischem sowie gegebenenfalls ärztlichem Unterstützungsbedarf impliziert. Zudem wurde erfasst, ob eine molekulargenetische Untersuchung mittels NGS durchgeführt wurde. Eine solche Untersuchung erfolgte bei 31,7% der Patienten. Bei 63% dieser Patienten lag ein auswertbarer Befund vor. Eine Übersicht der detektierten Mutationen findet sich in Tabelle 7.

Tabelle 7: Mutationen, die mittels NGS identifiziert wurden

Mutationen	Anzahl (Häufigkeit in %)
TP53-Mutation	6 (21,4%)
KRAS-Mutation	4 (14,2%)
IDH1-Mutation	3 (10,7%)
FGFR-Mutation	3 (10,7%)
PIK3CA-Mutation	2 (7,1%)
PTEN-Mutation	2 (7,1%)
POLE-Mutation	1 (3,6%)
NOTCH4-Mutation	1 (3,6%)
LRP1B-Mutation	1 (3,6%)
PRKN-Mutation	1 (3,6%)
NCOA3-Mutation	1 (3,6%)
TFRC-Mutation	1 (3,6%)
CCNE1-Mutation	1 (3,6%)
CD74-Mutation	1 (3,6%)
Gesamtanzahl	28

4.2 Therapiecharakteristika und Verläufe

Dieses Kapitel beschreibt zunächst die Charakteristika aller in der Kohorte eingesetzten Behandlungsformen. Die Darstellung erfolgt in Form einer Übersichtstabelle sowie einer zusammenfassenden Beschreibung der wichtigsten Inhalte. Im weiteren Verlauf des Kapitels werden in separaten Unterkapiteln die Verläufe unter Erst- und Zweitlinientherapie detaillierter analysiert. Dabei werden insbesondere das Gesamtüberleben seit Beginn der jeweiligen Therapielinie sowie mögliche Unterschiede im OS in Abhängigkeit vom eingesetzten

Systemtherapieregime dargestellt. Die vertiefte Betrachtung dieser beiden Therapiephasen erfolgt bewusst, da die prognostischen Scores in dieser Arbeit zum jeweiligen Beginn der Erst- und Zweitlinientherapie berechnet und hinsichtlich ihrer prognostischen Aussagekraft untersucht wurden. Vor diesem Hintergrund erscheint eine differenzierte Darstellung der Erst- und Zweitlinientherapie methodisch konsequent und inhaltlich notwendig.

Eine umfassende Analyse der Therapieverläufe unter kurativen, systemischen, zielgerichteten und lokoregionären Verfahren wurde bereits in der Arbeit von Thol et al. (26) durchgeführt. Diese basiert auf einem sehr ähnlichen Patientenkollektiv mit zahlreichen gemeinsamen Patienten und bietet eine breite Übersicht über die therapeutischen Modalitäten sowie deren unterschiedlichen Überlebensdaten. Obwohl die vorliegenden Daten auch eine erneute Analyse der Therapieverläufe ermöglichen würden, werden diese Aspekte in der vorliegenden Arbeit nicht erneut dargestellt. Zum einen, um Redundanz zu vermeiden. Zum anderen liegt der Schwerpunkt auf der Bedeutung ausgewählter prognostischer Scores bei Patienten mit fortgeschrittenem CCA unter Systemtherapie, konkret auf deren Aussagekraft zum Beginn der Erst- und Zweitlinientherapie.

Tabelle 8: Therapiecharakteristika und -verläufe der Patienten

Therapiecharakteristika (N=Anzahl auswertbarer Patienten)	Patienten
Verstorben (N=141)	139 (98,6%)
Lost to follow-up	4
Kurative Therapie (N=je 145)	
Initial resektabel	59 (40,7%)
Rezidiv nach Resektion	59 (40,7%)
Adjuvante Chemotherapie	13 (9%)
Neoadjuvante Chemotherapie	4 (2,8%)
Rezidivlokalisierung (N=59)	
Intrahepatisch	38 (64,4%)
Lymphknoten	8 (13,6%)
Fernmetastasen	7 (11,9%)
Peritonealkarzinose	6 (10,2%)
Resektables Rezidiv	6 (10,2%)
Palliative Therapie	
Anzahl der erhaltenen Systemtherapielinien (N=145)	
1	64 (44,1%)
2	42 (29%)
3	23 (15,9%)
≥ 4	16 (11%)
Erhaltene Therapieregime in der Erstlinie (N=145)	
GEMCIS/GEMOX	86 (59,3%)
Gemcitabin Mono	19 (13,1%)
Andere	17 (11,7%)
FOLFOX/XELOX	15 (10,3%)
FOLFIRINOX	8 (5,5%)

Andere Systemtherapeutika in der Erstlinie (N=17)	
Capecitabin	4 (23,5%)
RCTX mit 5-FU + Cisplatin	2 (11,7%)
Gemcitabin + Capecitabin	2 (11,7%)
FOLFIRI + Cetuximab	1 (5,9%)
Pemigatinib	1 (5,9%)
S1 + Irinotecan	1 (5,9%)
GEMCIS + Panitumumab	1 (5,9%)
Paclitaxel + Carboplatin	1 (5,9%)
Gemcitabin + nab-Paclitaxel	1 (5,9%)
S1	1 (5,9%)
GEMCIS + Pembrolizumab	1 (5,9%)
Nivolumab	1 (5,9%)
Erhaltene Therapieregime in der Zweitlinie (N=81)	
FOLFOX/XELOX	27 (33,3%)
Andere	27 (33,3%)
Gemcitabin Mono	14 (17,3%)
GEMCIS/GEMOX	9 (11,1%)
FOLFIRNIOX	4 (4,9%)
Andere Systemtherapeutika in der Zweitlinie (N=27)	
FOLFIRI	6 (22,2%)
Capecitabin	4 (14,8%)
Gemcitabin + nab-Paclitaxel	3 (11,1%)
S1	2 (7,4%)
Gemcitabin + Capecitabin	1 (3,7%)
GEMOX + nab-Paclitaxel	1 (3,7%)
Radiatio mit Gemcitabin	1 (3,7%)
GEMCIS + Durvalumab	1 (3,7%)
Pembrolizumab + Lenvatinib	1 (3,7%)
Capecitabin + Docetaxel	1 (3,7%)
Capecitabin + Irinotecan	1 (3,7%)
Gemcitabin + Irinotecan	1 (3,7%)
5-FU + Nanoliposomales Irinotecan	1 (3,7%)
Pemigatinib	1 (3,7%)
S1 + Pembrolizumab	1 (3,7%)
Nivolumab + Lenvatinib	1 (3,7%)
Zusätzliche palliative onkologische Therapien (N=je 145)	
Radiotherapie	23 (15,9%)
Therapie mit TACE	17 (11,7%)
Therapie mit SIRT	13 (9%)
Zielgerichtete Therapie	11 (7,6%)
Erhaltene zielgerichtete Therapeutika in allen Therapielinien (N=19)	
Pemigatinib	4 (21%)
Pembrolizumab	3 (16%)
Cetuximab	3 (16%)

Ergebnisse

Futibatinib	2 (11%)
Lenvatinib	2 (11%)
Durvalumab	1 (5%)
Panitumumab	1 (5%)
Nivolumab	1 (5%)
Erlotinib	1 (5%)
Ivosidenib	1 (5%)
Andauernde onkologische Systemtherapie am Ende der Nachbeobachtungszeit	0 (0%)
Überlebenszeiten in Monaten	
Medianes OS seit ED (N=145)	17,8 (8,1–32,4)
Medianes OS seit Resektion (im Falle einer Resektabilität) (N=59)	27,2 (17,5–44,2)
Rezidivfreies Überleben (N=59)	10,0 (4,5–17,3)
Medianes OS seit Irresektabilität (N=145)	14,5 (6,3–23,5)
Dauer vom Zeitpunkt der Irresektabilität bis zum Start Erstlinie (N=145)	1,1 (0,7–2)
Medianes OS seit Beginn der Erstlinie (N=145)	11,3 (4,6–21,7)
Medianes OS seit Beginn der Zweitlinie (N=81)	7,9 (4,2–17,2)
Medianes OS seit der letzten Systemtherapie-Applikation (N=144)	2,1 (1,3–4,7)

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

Zum Ende der Nachbeobachtungszeit am 31. Dezember 2024 waren 98,6% der Patienten verstorben. Insgesamt konnten 141 Patienten vollständig nachverfolgt werden, während bei vier Patienten eine abschließende Nachverfolgung nicht möglich war; sie stellen somit die LFU-Fälle der Studie dar. Rund 41% der Patienten der Gesamtkohorte galten zum Zeitpunkt der Diagnose als primär operabel. Eine neoadjuvante Therapie wurde nur einem kleinen Anteil dieser Gruppe zugeführt (6,8%), während adjuvante Ansätze etwas häufiger zum Einsatz kamen (22%); dabei erhielten die Patienten überwiegend eine Chemotherapie mit Capecitabin-Monotherapie oder GEMCIS. Im weiteren Verlauf entwickelten alle primär resezierten Patienten ein Tumorrezidiv, das mehrheitlich intrahepatisch lokalisiert war. Nur rund 10% dieser Rezidive waren erneut resektabel. Im palliativen Setting stellte die Systemtherapie die zentrale Behandlungsform dar. Alle Patienten erhielten mindestens eine Therapielinie, und mehr als die Hälfte wurde einer Zweitlinie zugeführt (59,9%). Über ein Viertel (26,9%) erhielt eine Drittlinie, und bei 11% konnte sogar eine vierte oder fünfte Linie durchgeführt werden. Eine eingehendere Betrachtung der Erst- und Zweitlinientherapie, einschließlich der dabei eingesetzten Systemtherapeutika, erfolgt in den folgenden Unterkapiteln. Ergänzend zu den klassischen Regimen kamen zielgerichtete Substanzen zum Einsatz, die bei etwa 8% der Patienten verabreicht wurden; am häufigsten handelte es sich dabei um Pemigatinib, Pembrolizumab und Cetuximab. Darüber hinaus wurden lokoregionäre Verfahren als weitere palliative Therapieansätze angewandt, dabei erhielten etwa 16% der Patienten eine Radiotherapie, 12% eine TACE und 9% eine SIRT. Zum Ende der Nachbeobachtungszeit befand sich kein Patient mehr unter laufender Systemtherapie.

4.2.1 Erstlinientherapie

Das OS nach Beginn der Erstlinientherapie erreichte innerhalb des Patientenkollektiv unabhängig von der verabreichten Systemtherapie ein Median von 11,3 Monaten (95%-KI 8,2–14,5 Monate; Abbildung 2).

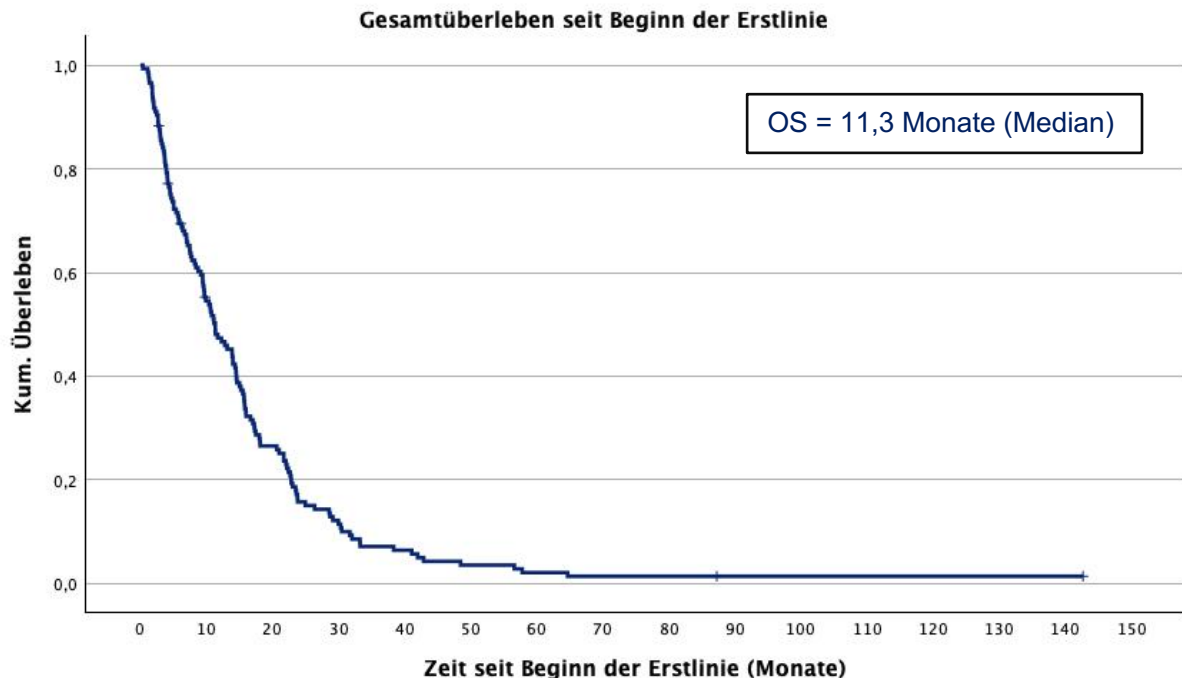


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Analyse des Gesamtüberlebens der gesamten Kohorte nach Beginn der Erstlinientherapie

In der Erstlinie kamen unterschiedliche Therapieregime zur Anwendung, die bereits in Tabelle 8 dargestellt sind. Den größten Anteil bildeten Kombinationstherapien auf Basis von Gemcitabin mit einem Platinderivat (GEMCIS bzw. GEMOX), die bei 59,3% der Patienten eingesetzt wurden. Eine Gemcitabin-Monotherapie wurde bei 13,1% der Patienten durchgeführt. Fluoropyrimidinhaltige Kombinationen mit Oxaliplatin (FOLFOX bzw. XELOX) stellten mit 10,3% die dritthäufigste Gruppe dar. Am seltensten wurde das FOLFIRINOX-Regime verabreicht (5,5%). Weitere, heterogene Regime wurden unter der Kategorie „Andere“ zusammengefasst; eine detaillierte Auflistung dieser Subgruppe findet sich ebenfalls in Tabelle 8.

Beim Vergleich des OS zwischen den verschiedenen Systemtherapiegruppen in der Erstlinie ergaben sich deutliche Unterschiede, die jedoch im Log-Rank-Test statistisch nicht signifikant waren ($p = 0,130$). Das längste mediane OS nach Beginn der Erstlinientherapie zeigte sich in der Gruppe „Andere“ mit 22,8 Monaten (95%-KI 0,0–48,4 Monate), gefolgt von Patienten unter FOLFIRINOX mit 15,7 Monaten (95%-KI 12,6–18,7 Monate). GEMCIS/GEMOX erzielten ein medianes OS von 11,3 Monaten (95%-KI 8,9–13,7 Monate), während die Gemcitabin-Monotherapie bei 9,5 Monaten lag (95%-KI 7,8–11,2 Monate). Das kürzeste mediane OS fand sich in der Gruppe FOLFOX/XELOX mit 5,8 Monaten (95%-KI 0,0–12,2 Monate). Eine graphische Darstellung dieser Unterschiede findet sich in Abbildung 3.

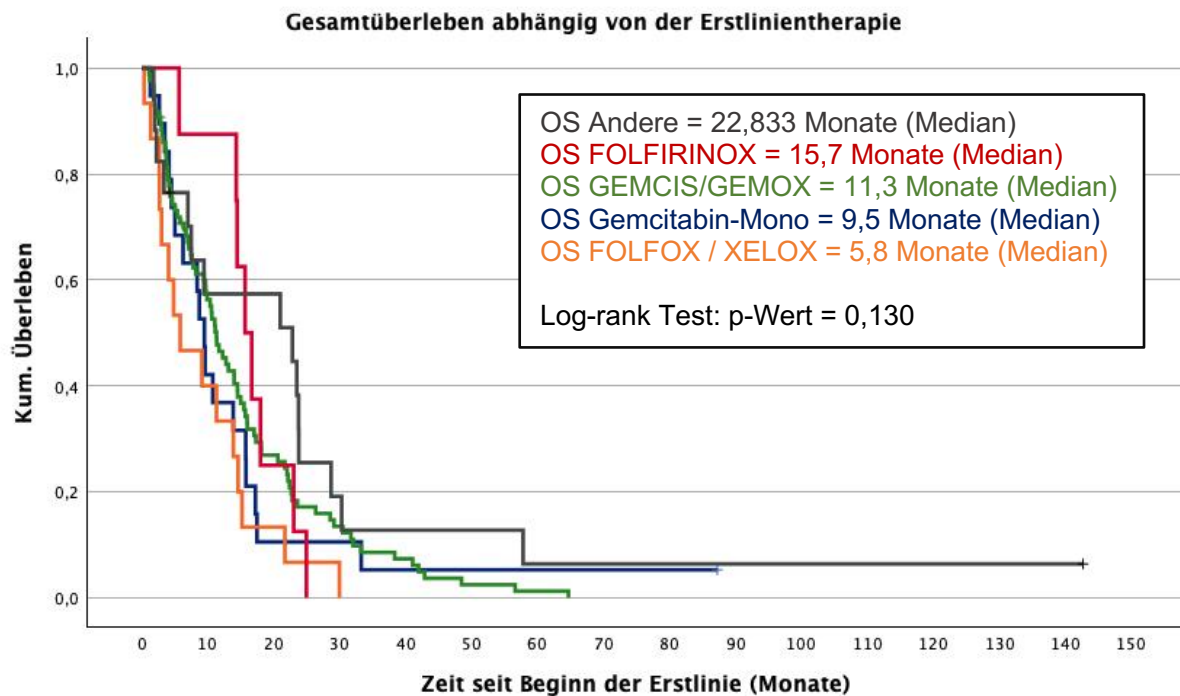


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Analyse des Gesamtüberlebens nach Beginn der Erstlinientherapie in Abhängigkeit vom verabreichten Systemtherapeutikum

4.2.2 Zweitlinientherapie

Im Hinblick auf das OS nach Beginn der Zweitlinientherapie ergab sich im Patientenkollektiv unabhängig von der eingesetzten Systemtherapie ein Median von 7,9 Monaten (95%-KI 4,9–10,9 Monate; Abbildung 4).

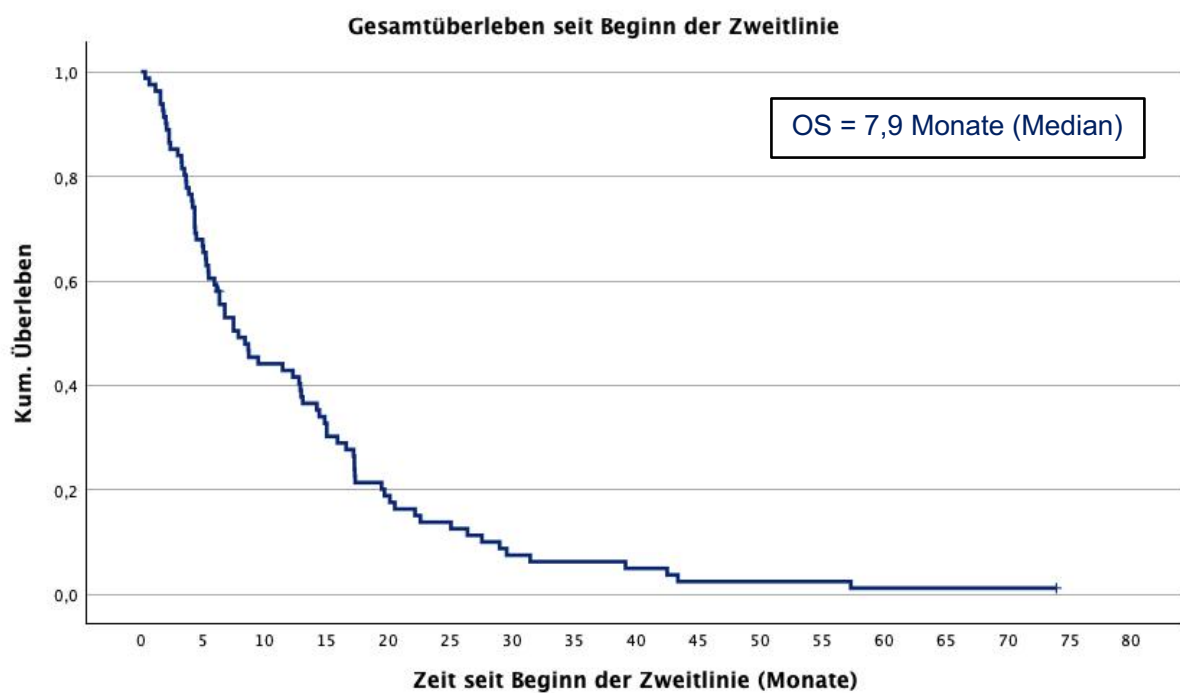


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Analyse des Gesamtüberlebens der gesamten Kohorte nach Beginn der Zweitlinientherapie

Die in der Zweitlinie eingesetzten Systemtherapieregime sind in Tabelle 8 dargestellt. Mit jeweils 33,3% stellten FOLFOX/XELOX sowie die heterogene Gruppe „Andere“ die größten Subgruppen dar; eine detaillierte Auflistung der Gruppe „Andere“ findet sich ebenfalls in Tabelle 8. Eine Gemcitabin-Monotherapie wurde bei 17,3% der Patienten durchgeführt, während GEMCIS/GEMOX mit 11,1% deutlich seltener zum Einsatz kamen. Am seltensten wurde das FOLFIRINOX-Regime verabreicht (4,9%).

Die Analyse des medianen OS zwischen den verschiedenen Therapieregimen in der Zweitlinientherapie zeigte deutliche Unterschiede, die im Log-Rank-Test statistisch signifikant waren ($p = 0,043$). Das längste mediane OS nach Beginn der Zweitlinientherapie wurde unter GEMCIS/GEMOX mit 17,2 Monaten (95%-KI 15,3–19,1 Monate) erreicht. Patienten, die ein Regime aus der Kategorie „Andere“ erhielten, wiesen ein medianes OS von 12,9 Monaten auf (95%-KI 6,1–19,8 Monate). FOLFIRINOX erzielte ein medianes OS von 8,7 Monaten (95%-KI 0,0–22,9 Monate), während die Gemcitabin-Monotherapie bei 7,9 Monaten lag (95%-KI 0,0–23,0 Monate). Das kürzeste mediane OS zeigte sich in der Gruppe FOLFOX/XELOX mit 5,3 Monaten (95%-KI 4,6–5,9 Monate). Eine graphische Darstellung aller OS-Daten findet sich in Abbildung 5.

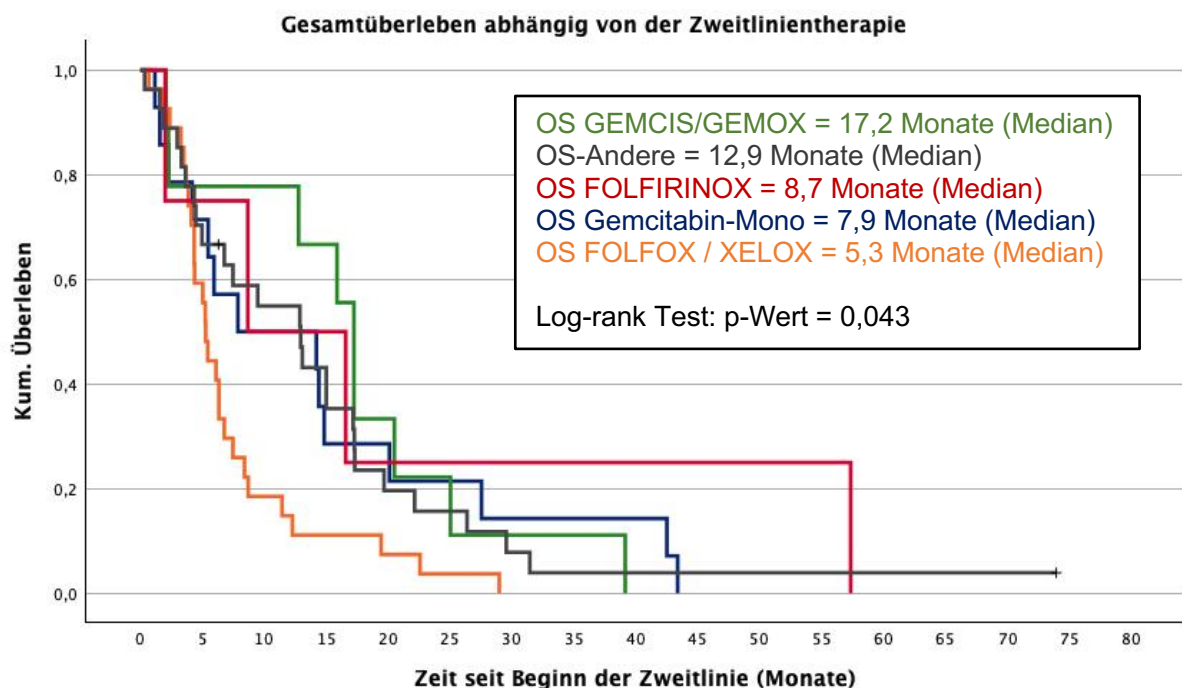


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Analyse des Gesamtüberlebens nach Beginn der Zweitlinientherapie in Abhängigkeit vom verabreichten Systemtherapeutikum

4.3 Prognostische Scores

Die Darstellung der prognostischen Scores zum Beginn der Erst- und Zweitlinientherapie ist in zwei großen Kapiteln gegliedert und folgt einem einheitlichen Aufbau, der der besseren Übersicht dient. Zu Beginn jedes Kapitels werden drei Tabellen präsentiert, welche die deskriptive Statistik, die Ergebnisse der Kaplan-Meier-Analysen sowie der univariaten COX-Regressionsanalysen zusammenfassen. Diese strukturierte Vorgehensweise ermöglicht eine schnelle Orientierung über die wesentlichen Ergebnisse. Im Anschluss gliedert sich jedes Kapitel in fünf Unterkapitel, die jeweils einem der untersuchten Scores gewidmet sind. Dort werden die zentralen Inhalte der Tabellen vertieft und durch Kaplan-Meier-Kurven veranschaulicht, sodass die prognostische Bedeutung der einzelnen Scores klar herausgearbeitet wird. Zur zusätzlichen Veranschaulichung der Ergebnisse der univariaten COX-Regressionsanalysen werden am Ende des Kapitels „Ergebnisse“ zwei Forest-Plots gezeigt, die die Hazard Ratios der untersuchten prognostischen Scores zum Beginn der Erst- bzw. Zweitlinientherapie grafisch zusammenfassen.

4.3.1 Prognostische Scores zum Beginn der Erstlinientherapie

Tabelle 9: Deskriptive Statistik der prognostischen Scores zum Beginn der Erstlinientherapie

Prognostische Scores (N=Anzahl auswertbarer Patienten)	Patienten
ALBI (N=105)	-2,09 (-2,48 – -1,49)
ALBI	
Grad 1 ($\leq -2,60$)	14 (13,3%)
Grad 2 ($> -2,60 - \leq -1,39$)	70 (66,7%)
Grad 3 ($> -1,39$)	21 (20%)
PNI (N=97)	40,045 (33,800–44,828)
PNI $> 37,585$	56 (57,7%)
CALLY (N=97)	0,124 (0,052–0,534)
CALLY ≥ 1	17 (17,5%)
ALBI-PNI (N=97)	
Grad 1	13 (13,4%)
Grad 2	43 (44,3%)
Grad 3	21 (21,6%)
Grad 4	20 (20,6%)
ALBILY (N=97)	
Grad 1	10 (10,3%)
Grad 2	52 (53,6%)
Grad 3	26 (26,8%)
Grad 4	9 (9,3%)

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

Ergebnisse

Tabelle 10: Analyse des Überlebens in den nach den prognostischen Scores gebildeten Subgruppen zum Beginn der Erstlinientherapie

Prognostische Scores	Medianes OS in Monaten (95%-KI)	Log-rank Test: p-Wert
ALBI		
Grad 1	22,7 (5,3–40,1)	< 0,001
Grad 2	11,3 (9,2–13,5)	
Grad 3	4,1 (2,3–5,8)	
PNI		
> 37,585	12,8 (8,7–16,8)	< 0,001
≤ 37,585	5,8 (2,0–9,6)	
CALLY		
≥ 1	21,7 (5,1–38,3)	0,007
< 1	9,1 (6,1–12,2)	
ALBI-PNI		
Grad 1	23,5 (6,4–40,6)	< 0,001
Grad 2	11,3 (8,5–14,1)	
Grad 3	9,5 (2,6–16,4)	
Grad 4	4,1 (1,7–6,4)	
ALBILY		
Grad 1	28,6 (0,1–57,1)	< 0,001
Grad 2	11,7 (8,8–14,6)	
Grad 3	4,5 (3,3–5,6)	
Grad 4	8,7 (0,3–17,2)	

Tabelle 11: Univariate COX-Regressionsanalysen der prognostischen Aussagekraft der prognostischen Scores zum Beginn der Erstlinientherapie

Prognostische Scores	HR (95%-KI)	p-Wert
ALBI		
Grad 1	Referenz	-
Grad 2	1,722 (0,954–3,108)	0,071
Grad 3	3,738 (1,845–7,576)	< 0,001
PNI		
≤ 37,585 vs. > 37,585	2,115 (1,370–3,264)	< 0,001
CALLY		
< 1 vs. ≥ 1	2,134 (1,215–3,749)	0,008
ALBI-PNI		
Grad 1	Referenz	-
Grad 2	1,824 (0,960–3,465)	0,067
Grad 3	2,765 (1,323–5,779)	0,007
Grad 4	4,131 (1,970–8,661)	< 0,001
ALBILY		
Grad 1	Referenz	-
Grad 2	2,165 (1,066–4,396)	0,033
Grad 3	5,058 (2,282–11,209)	< 0,001
Grad 4	3,403 (1,331–8,706)	0,011

4.3.1.1 ALBI

Zum Beginn der Erstlinientherapie lag der ALBI-Score im untersuchten Patientenkollektiv bei einem Median von $-2,09$. Etwa zwei Drittel der Patienten (66,7%) wiesen einen ALBI-Grad 2 auf, während 20% einen Grad 3 und 13,3% einen Grad 1 zeigten. In der Kaplan-Meier-Analyse ergaben sich deutliche Unterschiede im medianen OS nach Beginn der Erstlinientherapie. Patienten mit ALBI-Grad 1 überlebten im Median 22,7 Monate, im Vergleich zu 11,3 Monaten bei Grad 2 und 4,1 Monaten bei Grad 3 ($p < 0,001$; Abbildung 6). In der univariaten COX-Regressionsanalyse zeigte sich für Patienten mit Grad 2 im Vergleich zur Referenzgruppe (Grad 1) ein 1,72-fach erhöhtes Mortalitätsrisiko (HR 1,722; 95%-KI 0,954–3,108; $p = 0,071$). Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant und deutete lediglich auf einen Trend zu einem erhöhten Mortalitätsrisiko hin. Patienten mit Grad 3 hatten hingegen ein statistisch signifikant erhöhtes Mortalitätsrisiko mit einer HR von 3,738 (95%-KI 1,845–7,576; $p < 0,001$). Die Ergebnisse der Kaplan-Meier-Analyse und der COX-Regressionsanalyse sind in Tabellen 10 und 11 zusammengefasst.

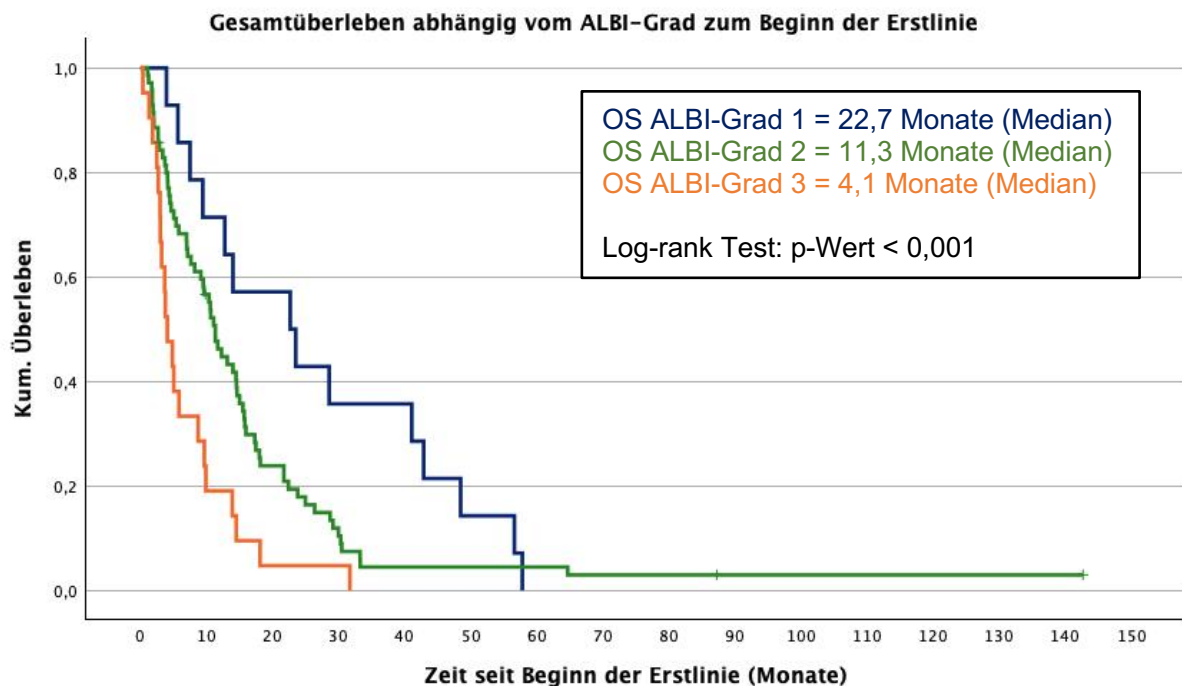


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Analyse des Gesamtüberlebens nach Beginn der Erstlinientherapie in Abhängigkeit vom ALBI-Grad

4.3.1.2 PNI

Der PNI lag zum Beginn der Erstlinientherapie im untersuchten Patientenkollektiv bei einem Median von 40,045. Mehr als die Hälfte der Patienten (57,7%) wiesen einen PNI über dem Cut-off von 37,585 auf. Diese Patientengruppe hatte in der Kaplan-Meier-Analyse ein deutlich längeres medianes OS nach Beginn der Erstlinientherapie im Vergleich zu Patienten mit einem PNI $\leq 37,585$ (12,8 vs. 5,8 Monate; $p < 0,001$; Abbildung 7). In der univariaten COX-Regressionsanalyse zeigte sich für Patienten mit einem PNI $\leq 37,585$ im Vergleich zur Referenzgruppe (PNI $> 37,585$) ein statistisch signifikant erhöhtes Mortalitätsrisiko mit einer HR von 2,115 (95%-KI 1,370–3,264; $p < 0,001$). Eine Zusammenfassung der Ergebnisse der Kaplan-Meier-Analyse sowie der COX-Regressionsanalyse ist in den Tabellen 10 und 11 zu finden.

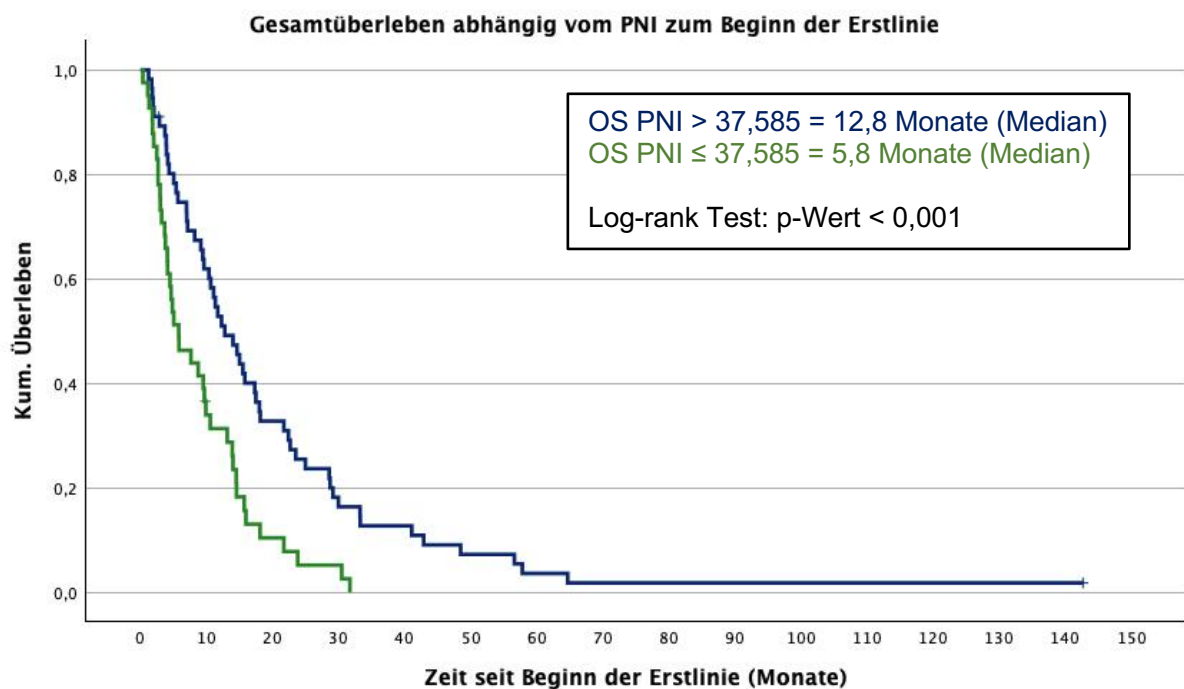


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Analyse des Gesamtüberlebens nach Beginn der Erstlinientherapie in Abhängigkeit vom PNI

4.3.1.3 CALLY

Zum Beginn der Erstlinientherapie lag der CALLY-Index im untersuchten Patientenkollektiv bei einem Median von 0,124. Nur 17,5% der Patienten wiesen einen CALLY ≥ 1 (Cut-off) auf. Diese Patientengruppe hatte in der Kaplan-Meier-Analyse nach Beginn der Erstlinientherapie ein deutlich längeres medianes OS von 21,7 Monaten, während Patienten mit einem CALLY < 1 nur 9,1 Monate erreichten ($p = 0,007$; Abbildung 8). In der univariaten COX-Regressionsanalyse zeigte sich für Patienten mit einem CALLY < 1 im Vergleich zur Referenzgruppe (CALLY ≥ 1) ein statistisch signifikant erhöhtes Mortalitätsrisiko mit einer HR von 2,134 (95%-KI 1,215–3,749; $p = 0,008$). Eine Übersicht der Ergebnisse der Kaplan-Meier-Analyse sowie der COX-Regressionsanalyse findet sich in den Tabellen 10 und 11.

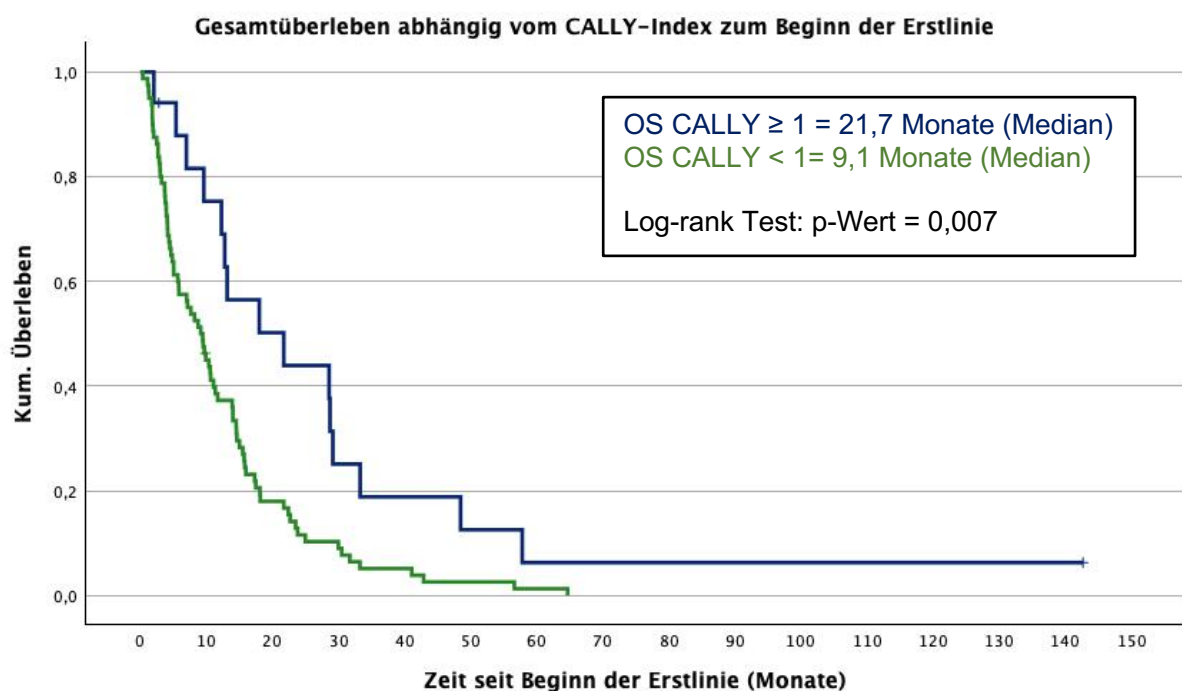


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Analyse des Gesamtüberlebens nach Beginn der Erstlinientherapie in Abhängigkeit vom CALLY-Index

4.3.1.4 ALBI-PNI

Bei Betrachtung des ALBI-PNI-Scores zum Beginn der Erstlinientherapie ergab sich im untersuchten Patientenkollektiv, dass 44,3% der Patienten einen ALBI-PNI-Grad 2 aufwiesen, während 21,6% Grad 3, 20,6% Grad 4 und lediglich 13,4% Grad 1 hatten. In der Kaplan-Meier-Analyse zeigte sich das längste mediane OS nach Beginn der Erstlinientherapie bei Patienten mit Grad 1 mit 23,5 Monaten, gefolgt von Patienten mit Grad 2 mit 11,3 Monaten, Patienten mit Grad 3 mit 9,5 Monaten und schließlich Patienten mit Grad 4 mit 4,1 Monaten ($p < 0,001$; Abbildung 9). In der univariaten COX-Regressionsanalyse resultierte für Patienten mit Grad 2 im Vergleich zur Referenzgruppe (Grad 1) ein 1,82-fach erhöhtes Mortalitätsrisiko (HR 1,824; 95%-KI 0,960–3,465; $p = 0,067$), das statistisch nicht signifikant war, sodass lediglich ein Trend zu einem erhöhten Mortalitätsrisiko erkennbar war. Patienten mit Grad 3 und Grad 4 zeigten hingegen statistisch signifikant erhöhte Mortalitätsrisiken: für Grad 3 mit einer HR von 2,765 (95%-KI 1,323–5,779; $p = 0,007$) und für Grad 4 mit einer HR von 4,131 (95 %-KI 1,970–8,661; $p < 0,001$). Eine Zusammenfassung der Ergebnisse der Kaplan-Meier-Analyse sowie der COX-Regressionsanalyse findet sich in den Tabellen 10 und 11.

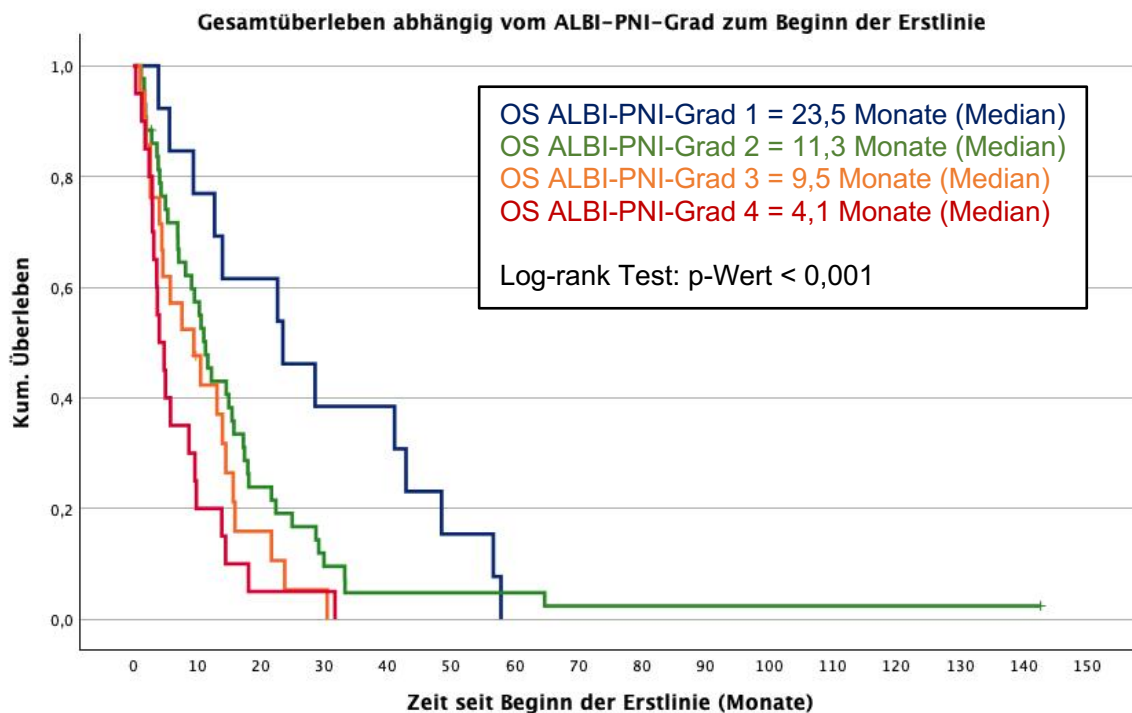


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Analyse des Gesamtüberlebens nach Beginn der Erstlinientherapie in Abhängigkeit vom ALBI-PNI-Grad

4.3.1.5 ALBILY

Im Hinblick auf den ALBILY-Score zum Beginn der Erstlinientherapie fand sich im untersuchten Patientenkollektiv, dass mehr als die Hälfte (53,6%) der Patienten einen Grad 2 und ein Viertel (26,8%) einen Grad 3 aufwiesen. Grad 1 und 4 waren mit 10,3% und 9,3% eher selten vertreten. In der Kaplan-Meier-Analyse zeigte sich das längste mediane OS nach Beginn der Erstlinientherapie bei Patienten mit Grad 1 mit 28,6 Monaten, gefolgt von Grad 2 mit 11,7 Monaten, Grad 4 mit 8,7 Monaten und schließlich Grad 3 mit 4,5 Monaten ($p < 0,001$; Abbildung 10). In der univariaten COX-Regressionsanalyse zeigte sich für alle Grade im Vergleich zur Referenzgruppe (Grad 1) ein statistisch signifikant erhöhtes Mortalitätsrisiko: für Grad 2 mit einer HR von 2,165 (95%-KI 1,066–4,396; $p = 0,033$), für Grad 3 mit einer HR von 5,058 (95 %-KI 2,282–11,209; $p < 0,001$) und für Grad 4 mit einer HR von 3,403 (95 %-KI 1,331–8,706; $p = 0,011$). Die Ergebnisse der Kaplan-Meier-Analyse und der COX-Regressionsanalyse sind in den Tabellen 10 und 11 zusammenfassend dargestellt.

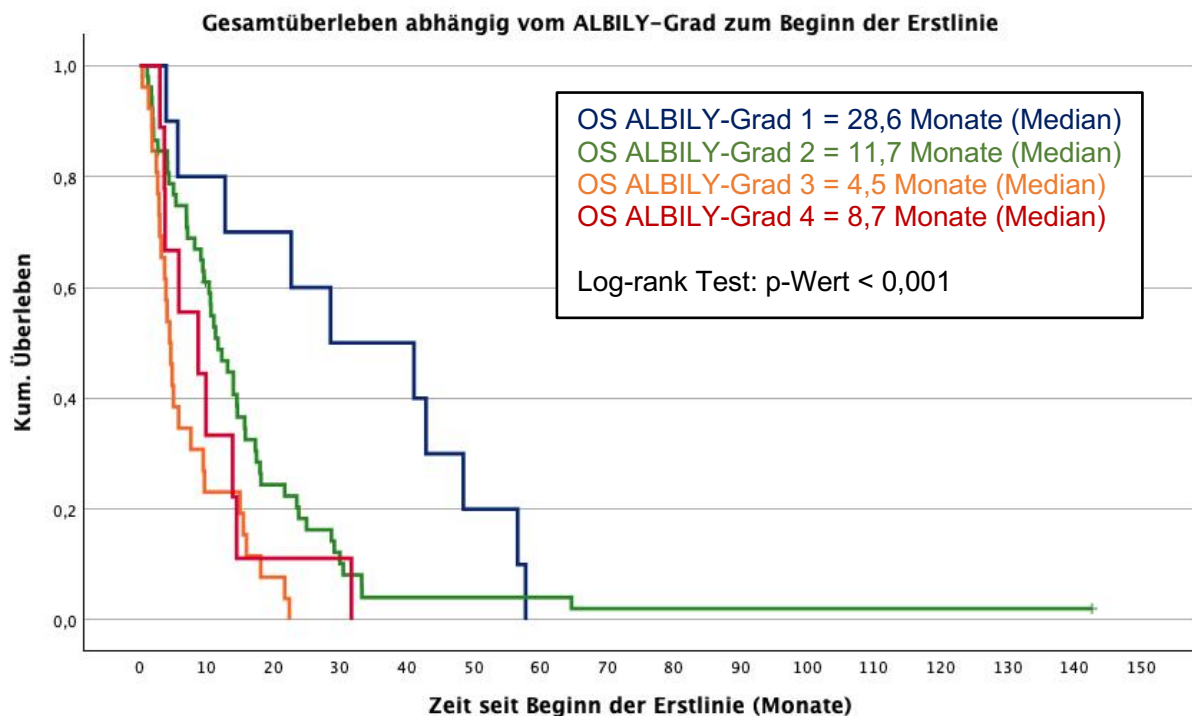


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Analyse des Gesamtüberlebens nach Beginn der Erstlinientherapie in Abhängigkeit vom ALBILY-Grad

4.3.2 Prognostische Scores zum Beginn der Zweitlinientherapie

Tabelle 12: Deskriptive Statistik der prognostischen Scores zum Beginn der Zweitlinientherapie

Prognostische Scores (N=Anzahl auswertbarer Patienten)	Patienten
ALBI (N=35)	-1,92 (-2,53 – -1,26)
ALBI	
Grad 1 ($\leq -2,60$)	4 (11,4%)
Grad 2 ($> -2,60 - \leq -1,39$)	22 (62,9%)
Grad 3 ($> -1,39$)	9 (25,7%)
PNI (N=35)	38,264 (30,700–44,644)
PNI $> 37,585$	18 (51,4%)
CALLY (N=35)	0,174 (0,036–0,849)
CALLY ≥ 1	8 (22,9%)
ALBI-PNI (N=35)	
Grad 1	4 (11,4%)
Grad 2	14 (40%)
Grad 3	8 (22,9%)
Grad 4	9 (25,7%)
ALBILY (N=35)	
Grad 1	2 (5,7%)
Grad 2	18 (51,4%)
Grad 3	10 (28,6%)
Grad 4	5 (14,3%)

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

Tabelle 13: Analyse des Überlebens in den nach den prognostischen Scores gebildeten Subgruppen zum Beginn der Zweitlinientherapie

Prognostische Scores	Medianes OS in Monaten (95%-KI)	Log-rank Test: p-Wert
ALBI		
Grad 1	4,3 (0,0–8,7)	< 0,001
Grad 2	8,7 (2,8–14,5)	
Grad 3	1,8 (1,6–2,0)	
PNI		
$> 37,585$	8,7 (2,4–14,9)	0,007
$\leq 37,585$	3,5 (0,6–6,4)	
CALLY		
≥ 1	12,3 (10,3–14,3)	0,046
< 1	4,4 (2,9–5,8)	
ALBI-PNI		
Grad 1	4,3 (0,0–8,7)	< 0,001
Grad 2	11,4 (4,8–18,0)	
Grad 3	5,0 (3,5–6,6)	
Grad 4	1,8 (1,6–2,0)	
ALBILY		
Grad 1	4,3 (nicht bestimmbar)	< 0,001

Ergebnisse

Grad 2	8,7 (2,4–14,9)
Grad 3	5,0 (3,3–6,7)
Grad 4	1,8 (0,0–4,1)

Tabelle 14: Univariate COX-Regressionsanalysen der prognostischen Aussagekraft der prognostischen Scores zum Beginn der Zweitlinientherapie

Prognostische Scores	HR (95%-KI)	p-Wert
ALBI		
Grad 1	Referenz	-
Grad 2	1,364 (0,394–4,718)	0,624
Grad 3	10,441 (2,446–44,580)	0,002
PNI		
≤ 37,585 vs. > 37,585	2,520 (1,254–5,062)	0,009
CALLY		
< 1 vs. ≥ 1	2,306 (0,993–5,356)	0,052
ALBI-PNI		
Grad 1	Referenz	-
Grad 2	1,208 (0,335–4,354)	0,772
Grad 3	1,782 (0,453–7,008)	0,408
Grad 4	10,621 (2,478–45,526)	0,001
ALBILY		
Grad 1	Referenz	-
Grad 2	3,500 (0,446–27,461)	0,233
Grad 3	7,267 (0,849–62,232)	0,070
Grad 4	47,506 (4,452–506,954)	0,001

4.3.2.1 ALBI

Betrachtet man den ALBI-Score zum Beginn der Zweitlinientherapie im untersuchten Patientenkollektiv, so lag der Median bei $-1,92$. Fast zwei Drittel (62,9%) der Patienten wiesen einen Grad 2 und ein Viertel (25,7%) einen Grad 3 auf, während Grad 1 mit 11,4% vergleichsweise selten war. In der Kaplan-Meier-Analyse wurde das längste mediane OS nach Beginn der Zweitlinientherapie bei Patienten mit Grad 2 mit 8,7 Monaten beobachtet, gefolgt von Grad 1 mit 4,3 Monaten und schließlich Grad 3 mit 1,8 Monaten ($p < 0,001$; Abbildung 11). In der univariaten COX-Regressionsanalyse resultierte für Patienten mit Grad 2 im Vergleich zur Referenzgruppe (Grad 1) ein 1,36-fach erhöhtes Mortalitätsrisiko (HR 1,364; 95%-KI 0,394–4,718; $p = 0,624$). Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant und ließ somit nur eine Tendenz zu einem erhöhten Mortalitätsrisiko erkennen. Patienten mit Grad 3 hatten hingegen ein statistisch signifikant erhöhtes Mortalitätsrisiko mit einer HR von 10,441 (95%-KI 2,446–44,580; $p = 0,002$). Eine Übersicht der Ergebnisse der Kaplan-Meier-Analyse sowie der COX-Regressionsanalyse ist in den Tabellen 13 und 14 zusammengefasst.

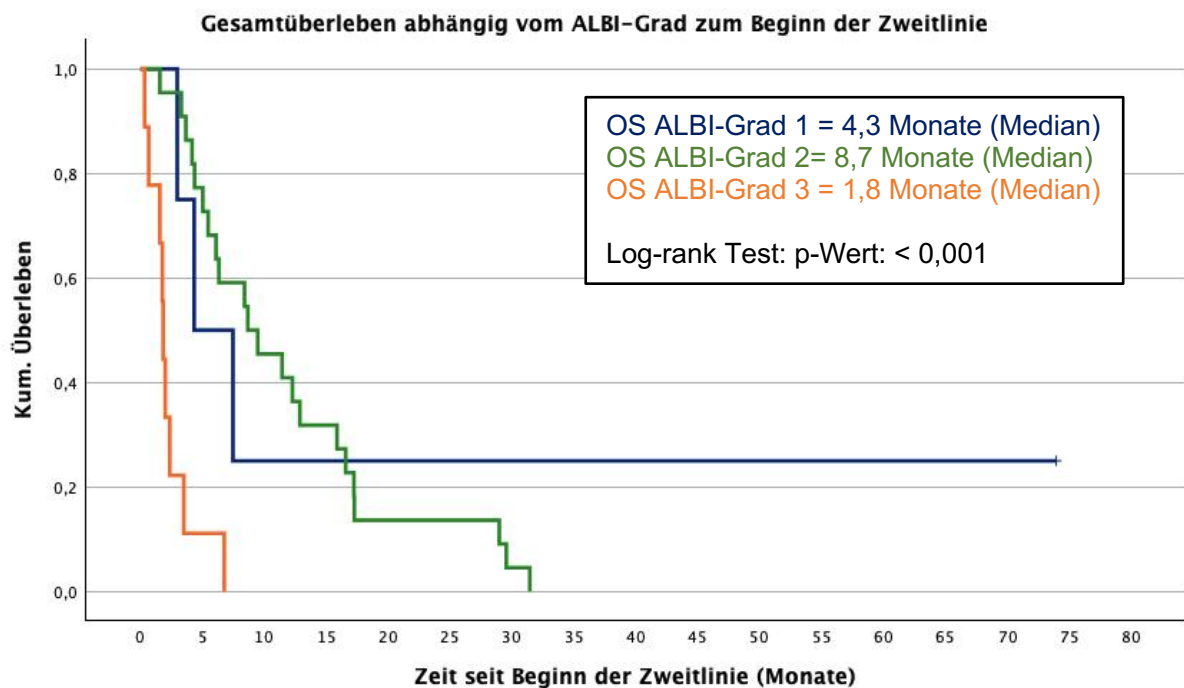


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Analyse des Gesamtüberlebens nach Beginn der Zweitlinientherapie in Abhängigkeit vom ALBI-Grad

4.3.2.2 PNI

Zum Beginn der Zweitlinientherapie zeigte sich der PNI im untersuchten Patientenkollektiv mit einem Median von 38,264. Etwa die Hälfte der Patienten (51,4%) hatte einen PNI über dem Cut-off von 37,585. Diese Patientengruppe wies in der Kaplan-Meier-Analyse ein deutlich längeres medianes OS nach Beginn der Zweitlinientherapie im Vergleich zu Patienten mit einem $\text{PNI} \leq 37,585$ auf (8,7 vs. 3,5 Monate; $p = 0,007$; Abbildung 12). In der univariaten COX-Regressionsanalyse zeigte sich für Patienten mit einem $\text{PNI} \leq 37,585$ im Vergleich zur Referenzgruppe ($\text{PNI} > 37,585$) ein statistisch signifikant erhöhtes Mortalitätsrisiko (HR 2,520; 95%-KI 1,254–5,062; $p = 0,009$). Die Ergebnisse der Kaplan-Meier-Analyse sowie der COX-Regressionsanalyse sind in den Tabellen 13 und 14 zusammenfassend dargestellt.

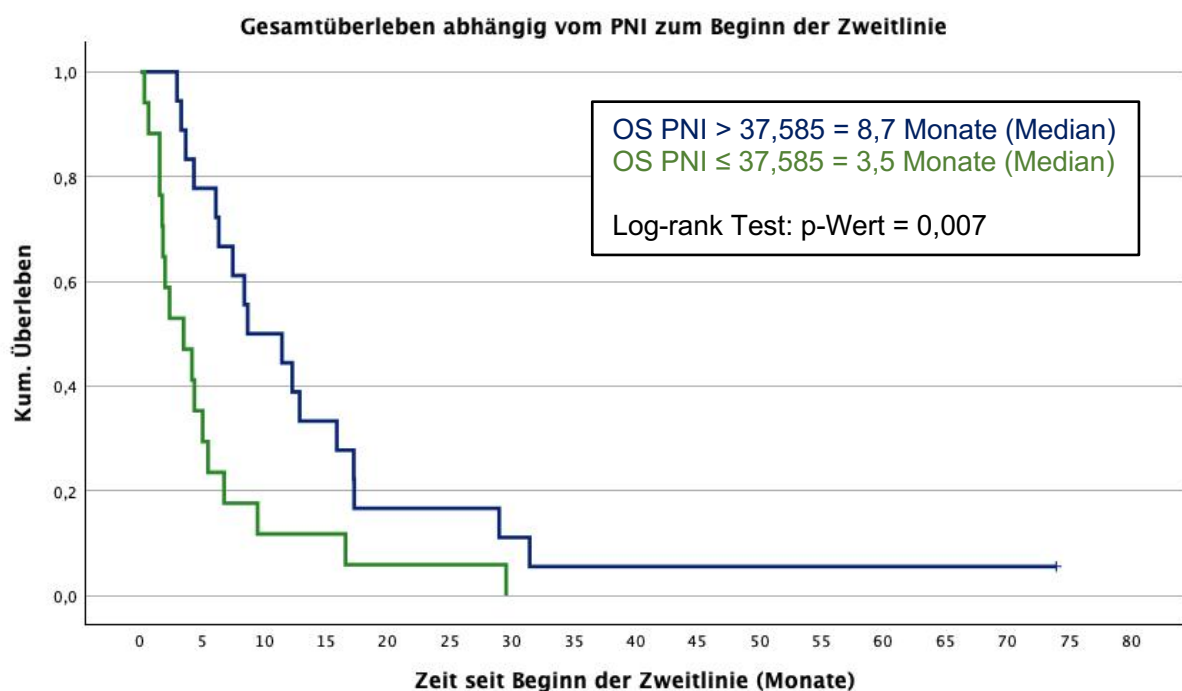


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Analyse des Gesamtüberlebens nach Beginn der Zweitlinientherapie in Abhängigkeit vom PNI

4.3.2.3 CALLY

Der CALLY-Index lag zum Start der Zweitlinientherapie im untersuchten Patientenkollektiv bei einem Median von 0,174. 22,9% der Patienten wiesen einen CALLY ≥ 1 (Cut-off) auf. Patienten dieser Gruppe zeigten in der Kaplan-Meier-Analyse nach Beginn der Zweitlinientherapie ein deutlich verlängertes medianes OS von 12,3 Monaten, während Patienten mit einem CALLY < 1 lediglich 4,4 Monate erreichten ($p = 0,046$; Abbildung 13). In der univariaten COX-Regressionsanalyse ergab sich für Patienten mit einem CALLY < 1 im Vergleich zur Referenzgruppe (CALLY ≥ 1) ein 2,31-fach erhöhtes Mortalitätsrisiko (HR 2,306; 95%-KI 0,993–5,356, $p = 0,052$). Dieser Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant und ließ daher lediglich auf eine mögliche Risikoerhöhung hinweisen. Eine Übersicht der Ergebnisse der Kaplan-Meier-Analyse und COX-Regressionsanalyse ist in den Tabellen 13 und 14 dargestellt.

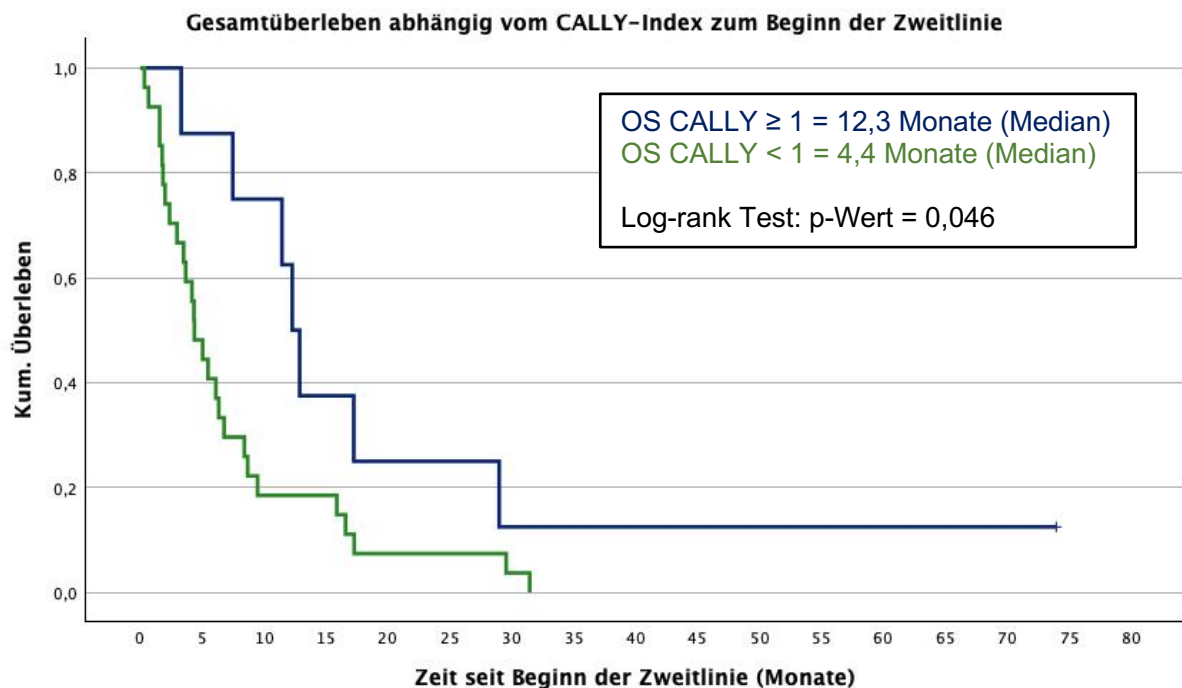


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Analyse des Gesamtüberlebens nach Beginn der Zweitlinientherapie in Abhängigkeit vom CALLY-Index

4.3.2.4 ALBI-PNI

Betrachtet man den ALBI-PNI-Score zum Beginn der Zweitlinientherapie, so hatten 40% des untersuchten Patientenkollektivs einen Grad 2, gefolgt von 25,7% mit Grad 4, 22,9% mit Grad 3 und schließlich 11,4% mit Grad 1. In der Kaplan-Meier-Analyse wurde das längste mediane OS nach Beginn der Zweitlinientherapie bei Patienten mit einem Grad 2 beobachtet mit 11,4 Monaten, gefolgt von Grad 3 mit 5,0 Monaten, Grad 1 mit 4,3 Monaten und zuletzt Grad 4 mit lediglich 1,8 Monaten ($p < 0,001$; Abbildung 14). In der univariaten COX-Regressionsanalyse zeigte sich für Patienten mit Grad 2 im Vergleich zur Referenzgruppe (Grad 1) ein 1,21-fach erhöhtes Mortalitätsrisiko (HR 1,208; 95%-KI 0,335–4,354; $p = 0,772$). Patienten mit Grad 3 hatten ein 1,78-fach erhöhtes Mortalitätsrisiko (HR 1,782; 95%-KI 0,453–7,008; $p = 0,408$). Diese beiden Befunde waren statistisch nicht signifikant, sodass der beobachtete Unterschied lediglich eine Tendenz zu einem erhöhten Risiko erkennen ließ. Hingegen wiesen Patienten mit Grad 4 ein statistisch signifikant erhöhtes Mortalitätsrisiko auf (HR 10,621; 95%-KI 2,478–45,526; $p = 0,001$). Die Ergebnisse der Kaplan-Meier-Analyse und COX-Regressionsanalyse sind in den Tabellen 13 und 14 zusammengefasst.

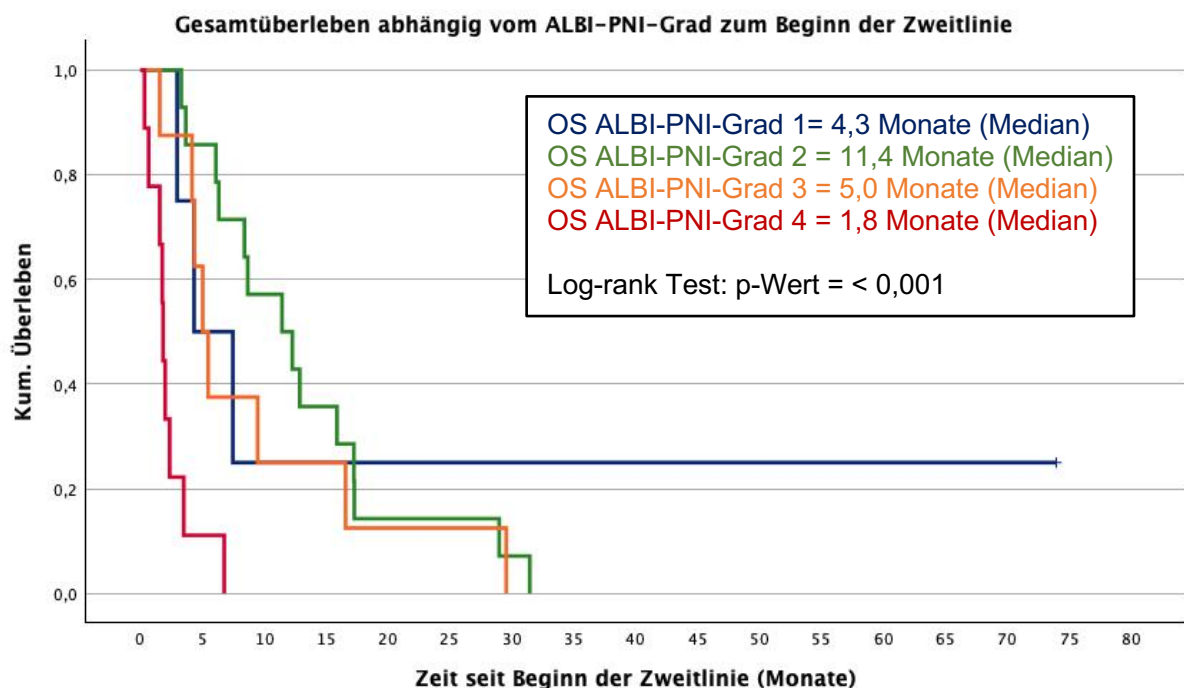


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Analyse des Gesamtüberlebens nach Beginn der Zweitlinientherapie in Abhängigkeit vom ALBI-PNI-Grad

4.3.2.5 ALBILY

Für den ALBILY-Score zum Beginn der Zweitlinientherapie zeigte sich, dass etwas mehr als die Hälfte des untersuchten Patientenkollektivs (51,4%) einen Grad 2 aufwiesen, während 28,6% Grad 3, 14,3% Grad 4 und lediglich 5,7% Grad 1 hatten. In der Kaplan-Meier-Analyse resultierte das längste mediane OS nach Beginn der Zweitlinientherapie bei Patienten mit einem Grad 2 mit 8,7 Monaten, gefolgt von Grad 3 mit 5,0 Monaten, Grad 1 mit 4,3 Monaten und zuletzt Grad 4 mit 1,8 Monaten ($p < 0,001$; Abbildung 15). In der univariaten COX-Regressionsanalyse zeigte sich für Patienten mit Grad 2 im Vergleich zur Referenzgruppe (Grad 1) ein 3,5-fach erhöhtes Mortalitätsrisiko (HR 3,500; 95%-KI 0,446–27,461; $p = 0,233$). Patienten mit Grad 3 hatten ebenfalls ein erhöhtes Mortalitätsrisiko (HR 7,267; 95%-KI 0,849–62,232; $p = 0,070$). Für beide Grade war der Unterschied allerdings statistisch nicht signifikant, sodass er lediglich einen Trend zu einer Risikoerhöhung erkennen ließ. Hingegen hatten Patienten mit Grad 4 ein statistisch signifikant erhöhtes Mortalitätsrisiko (HR 47,506; 95%-KI 4,452–506,954; $p = 0,001$). Die Ergebnisse der Kaplan-Meier-Analyse und COX-Regressionsanalyse sind in den Tabellen 13 und 14 dargestellt.

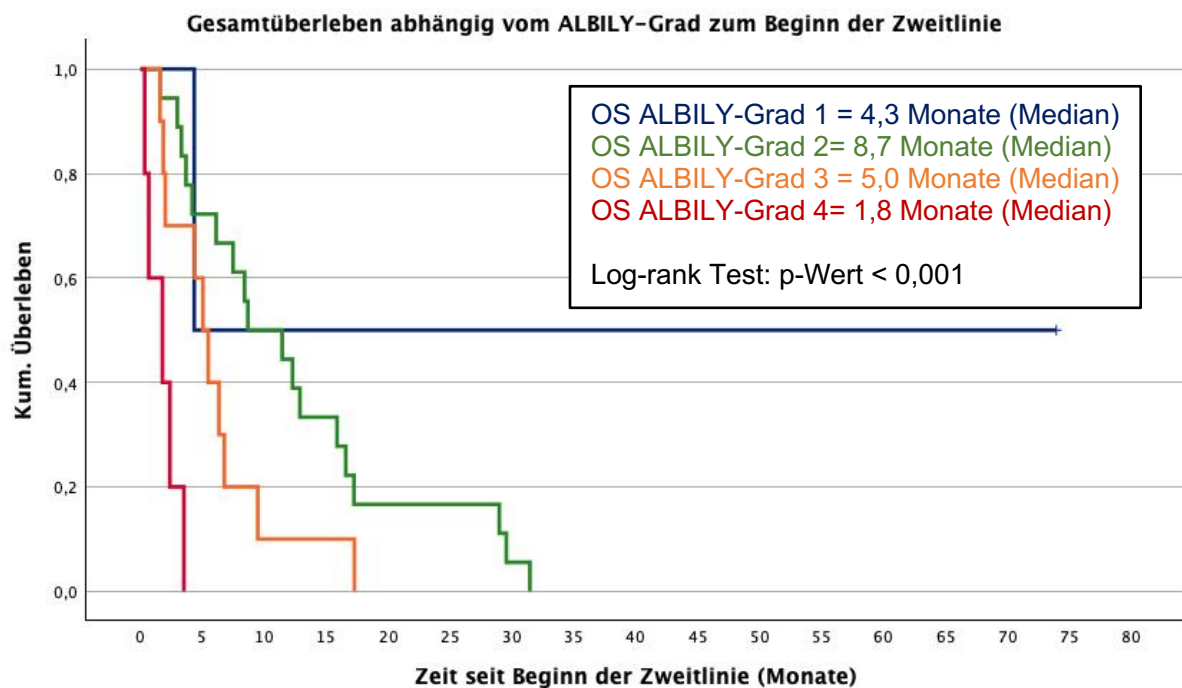


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Analyse des Gesamtüberlebens nach Beginn der Zweitlinientherapie in Abhängigkeit vom ALBILY-Grad

4.4 Tumormarker

Zusätzlich zu den prognostischen Scores wurde in dieser Arbeit die prognostische Relevanz der Tumormarker CA19-9 und CEA zum Beginn der Erst- und Zweitlinientherapie untersucht. In mehreren Studien wurde bereits ein Zusammenhang zwischen erhöhten Tumormarkerkonzentrationen und einem verkürzten OS von CCA-Patienten beschrieben. Als pathologisch erhöht gelten Werte oberhalb der etablierten Referenzwerte (CA19-9 > 37 U/ml, CEA > 4,5 ng/ml). Da eine erhöhte CA19-9-Konzentration auch durch benigne Erkrankungen bedingt sein kann, wurde zur Risikostratifizierung ein in der Literatur etablierter Grenzwert von 1000 U/ml gewählt, da oberhalb dieses Wertes eine benigne Genese weitestgehend ausgeschlossen ist und erhöhte Konzentrationen somit ausschließlich auf maligne Prozesse zurückgeführt werden können. Da das CEA hinsichtlich seiner prognostischen Bedeutung beim CCA bislang nur in wenigen Studien untersucht wurde, wurde hier zur Risikostratifizierung der etablierte obere Referenzwert von 4,5 ng/ml herangezogen. Eine Übersicht der Ergebnisse der deskriptiven Statistik, der Kaplan-Meier-Analysen sowie der univariaten COX-Regressionsanalysen findet sich in den Tabellen 15–17. Im weiteren Verlauf des Kapitels wird auf beide Tumormarker zum Beginn der Erst- bzw. Zweitlinientherapie eingegangen, und es werden die Ergebnisse durch Kaplan-Meier-Kurven veranschaulicht. Da sowohl die Kaplan-Meier-Analysen als auch die univariaten COX-Regressionsanalysen keine statistisch signifikanten Unterschiede zeigten, wird im Fließtext aus Gründen der Übersichtlichkeit auf eine erneute Signifikanzbewertung verzichtet. Stattdessen werden die beobachteten Unterschiede sowie die anhand der statistischen Analysen erkennbaren Trends zusammenfassend dargestellt, während die detaillierten Ergebnisse in den Tabellen 15–17 aufgeführt sind.

Tabelle 15: Deskriptive Statistik der Tumormarker zum Beginn der Erst- bzw. Zweitlinientherapie

Tumormarker (N=Anzahl auswertbarer Patienten)	Patienten
CA19-9 zum Beginn der Erstlinie (N=122)	115 (15–1731,1)
CA19-9 zum Beginn der Erstlinie > 1000 U/ml (N=122)	41 (33,6%)
CEA zum Beginn der Erstlinie (N=114)	2,4 (1,7–5,9)
CEA zum Beginn der Erstlinie > 4,5 ng/ml (N=114)	37 (32,5)
CA19-9 zum Beginn der Zweitlinie (N=40)	64 (9,7–897,5)
CA19-9 zum Beginn der Zweitlinie > 1000 U/ml (N=40)	9 (22,5%)
CEA zum Beginn der Zweitlinie (N=40)	2,6 (1,7–5,3)
CEA zum Beginn der Zweitlinie > 4,5 ng/ml (N=40)	11 (27,5%)

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

Ergebnisse

Tabelle 16: Analyse des Überlebens in den mit Hilfe der Tumormarker CA 19-9 und CEA gebildeten Subgruppen zum Beginn der Erst- bzw. Zweitlinientherapie

Tumormarker	Medianes OS in Monaten (95%-KI)	Log-rank-Test: p-Wert
CA19-9 zum Beginn der Erstlinie		
≤ 1000 U/ml	11,7 (8,5–14,9)	0,073
> 1000 U/ml	10,4 (8,2–12,5)	
CEA zum Beginn der Erstlinie		
≤ 4,5 ng/ml	13,9 (10,5–17,3)	0,09
> 4,5 ng/ml	9,1 (6,3–11,9)	
CA19-9 zum Beginn der Zweitlinie		
≤ 1000 U/ml	9,5 (4,3–14,7)	0,347
> 1000 U/ml	7,5 (4,2–10,8)	
CEA zum Beginn der Zweitlinie		
≤ 4,5 ng/ml	11,4 (3,7–19,1)	0,649
> 4,5 ng/ml	7,5 (4,9–9,9)	

Tabelle 17: Univariate COX-Regressionsanalysen der prognostischen Aussagekraft der Tumormarker CA 19-9 und CEA zum Beginn der Erst- bzw. Zweitlinientherapie

Tumormarker	HR (95%-KI)	p-Wert
CA19-9 zum Beginn der Erstlinie		
> 1000 vs. ≤ 1000 U/ml	1,422 (0,965–2,095)	0,075
CEA zum Beginn der Erstlinie		
> 4,5 vs. ≤ 4,5 ng/ml	1,414 (0,946–2,116)	0,092
CA19-9 zum Beginn der Zweitlinie		
> 1000 vs. ≤ 1000 U/ml	1,442 (0,667–3,116)	0,352
CEA zum Beginn der Zweitlinie		
> 4,5 vs. ≤ 4,5 ng/ml	0,847 (0,412–1,739)	0,651

Zum Beginn der Erstlinientherapie lag das CA19-9 im auswertbaren Patientenkollektiv bei einem Median von 115 U/ml, wobei etwa 34% der Patienten ein CA19-9 > 1000 U/ml aufwiesen. Diese Patientengruppe zeigte in der Kaplan-Meier-Analyse ein geringfügig kürzeres medianes OS nach Beginn der Erstlinientherapie im Vergleich zu Patienten mit CA19-9 $\leq$ 1000 U/ml (10,4 vs. 11,7 Monate; $p = 0,073$; Abbildung 16). In der univariaten COX-Regressionsanalyse ließ sich für Patienten mit CA19-9 > 1000 U/ml im Vergleich zur Referenzgruppe (CA19-9 $\leq$ 1000 U/ml) ein Trend zum erhöhten Mortalitätsrisiko erkennen (HR 1,422; 95%-KI 0,965–2,095; $p = 0,075$).

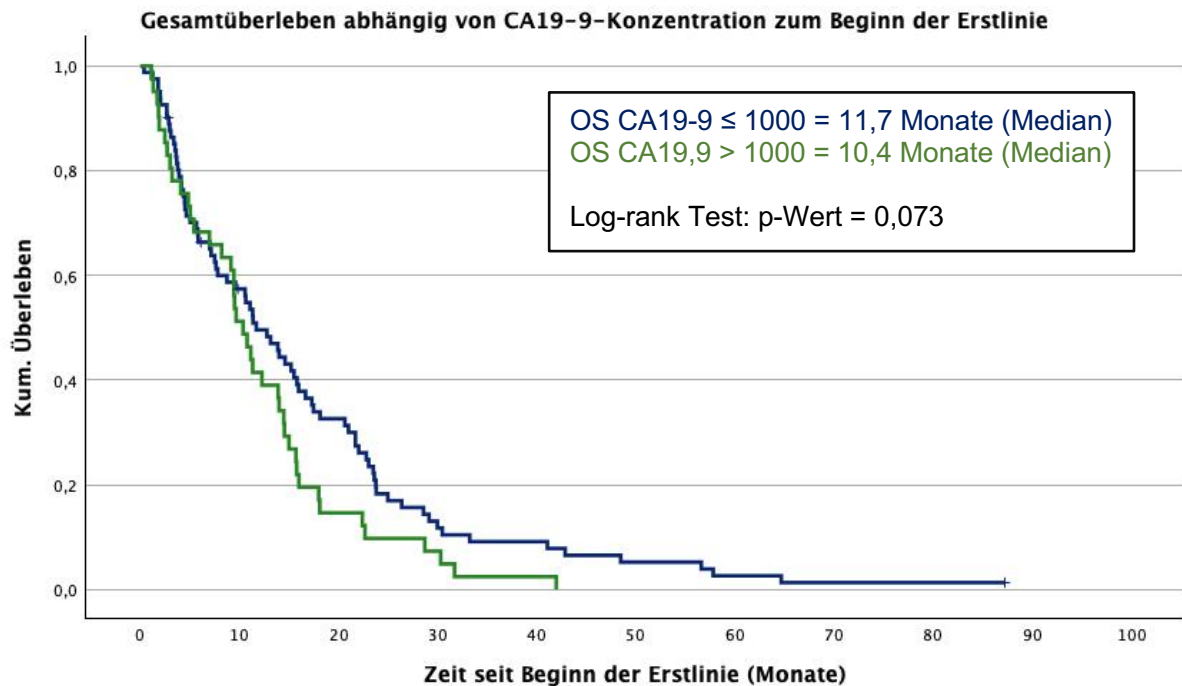


Abbildung 16: Kaplan-Meier-Analyse des Gesamtüberlebens nach Beginn der Erstlinientherapie in Abhängigkeit von der CA19-9-Konzentration

Das CEA lag im auswertbaren Patientenkollektiv zum Start der Erstlinientherapie bei einem Median von 2,4 ng/ml. Rund ein Drittel der Patienten (33%) überschritt den Referenzwert von 4,5 ng/ml. In der Kaplan-Meier-Analyse zeigte sich für diese Gruppe nach Beginn der Erstlinientherapie ein kürzeres medianes OS von 9,1 Monaten im Vergleich zu 13,9 Monaten bei Patienten mit $\text{CEA} \leq 4,5 \text{ ng/ml}$ ($p = 0,09$; Abbildung 17). In der univariaten COX-Regressionsanalyse ergab sich für $\text{CEA} > 4,5 \text{ ng/ml}$ im Vergleich zur Referenzgruppe ($\text{CEA} \leq 4,5 \text{ ng/ml}$) lediglich ein Hinweis auf ein erhöhtes Mortalitätsrisiko (HR 1,414; 95%-KI: 0,946–2,116; $p = 0,092$).

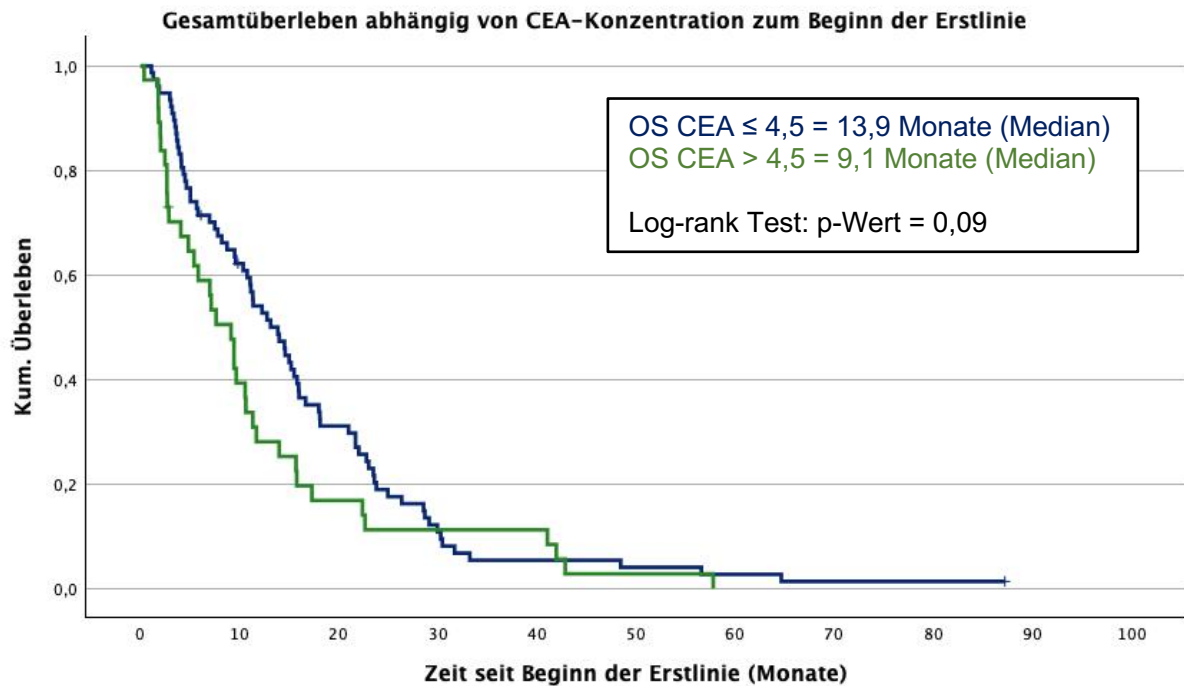


Abbildung 17: Kaplan-Meier-Analyse des Gesamtüberlebens nach Beginn der Erstlinientherapie in Abhängigkeit von der CEA-Konzentration

Bei Betrachtung des CA19-9 zum Beginn der Zweitlinientherapie zeigte sich im auswertbaren Patientenkollektiv ein Median von 64 U/ml. Rund ein Viertel der Patienten (22,5%) wies einen Wert > 1000 U/ml auf. In der Kaplan-Meier-Analyse zeigte sich für diese Gruppe nach Beginn der Zweitlinientherapie ein kürzeres medianes OS von 7,5 Monaten gegenüber 9,5 Monaten bei Patienten mit $\text{CA19-9} \leq 1000$ U/ml ($p = 0,347$; Abbildung 18). In der univariaten COX-Regressionsanalyse ließ sich für Patienten mit $\text{CA19-9} > 1000$ U/ml im Vergleich zur Referenzgruppe ($\text{CA19-9} \leq 1000$ U/ml) lediglich eine Tendenz zu einem erhöhten Mortalitätsrisiko beobachten (HR 1,442; 95%-KI: 0,667–3,116; $p = 0,352$).

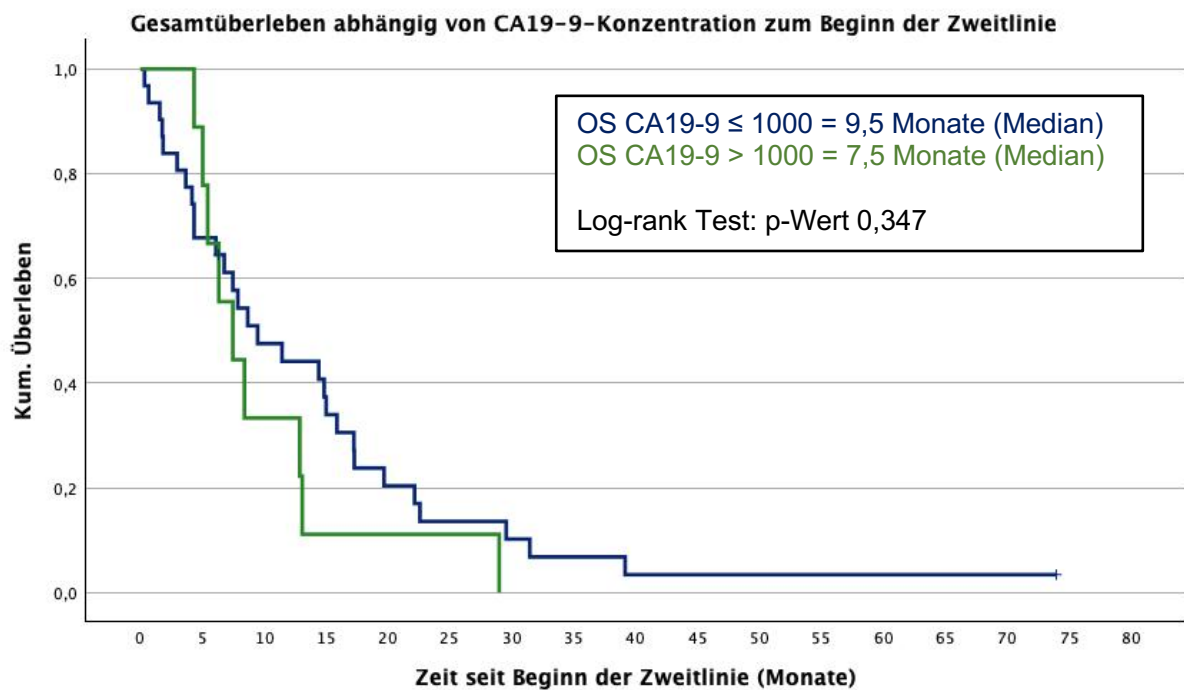


Abbildung 18: Kaplan-Meier-Analyse des Gesamtüberlebens nach Beginn der Zweitlinientherapie in Abhängigkeit von der CA19-9-Konzentration

Das CEA lag zum Beginn der Zweitlinientherapie im auswertbaren Patientenkollektiv bei einem Median von 2,6 ng/ml. 27,5% der Patienten wiesen einen Wert $> 4,5$ ng/ml auf. In der Kaplan-Meier-Analyse zeigte sich für diese Gruppe nach Beginn der Zweitlinientherapie ein kürzeres medianes OS von 7,5 Monaten gegenüber 11,4 Monaten bei Patienten mit $\text{CEA} \leq 4,5$ ng/ml ($p = 0,649$; Abbildung 19). Die univariate COX-Regressionsanalyse deutete für $\text{CEA} > 4,5$ ng/ml im Vergleich zur Referenzgruppe ($\text{CEA} \leq 4,5$) lediglich auf ein vermindertes Mortalitätsrisiko hin (HR 0,847; 95%-KI: 0,412–1,739; $p = 0,651$).

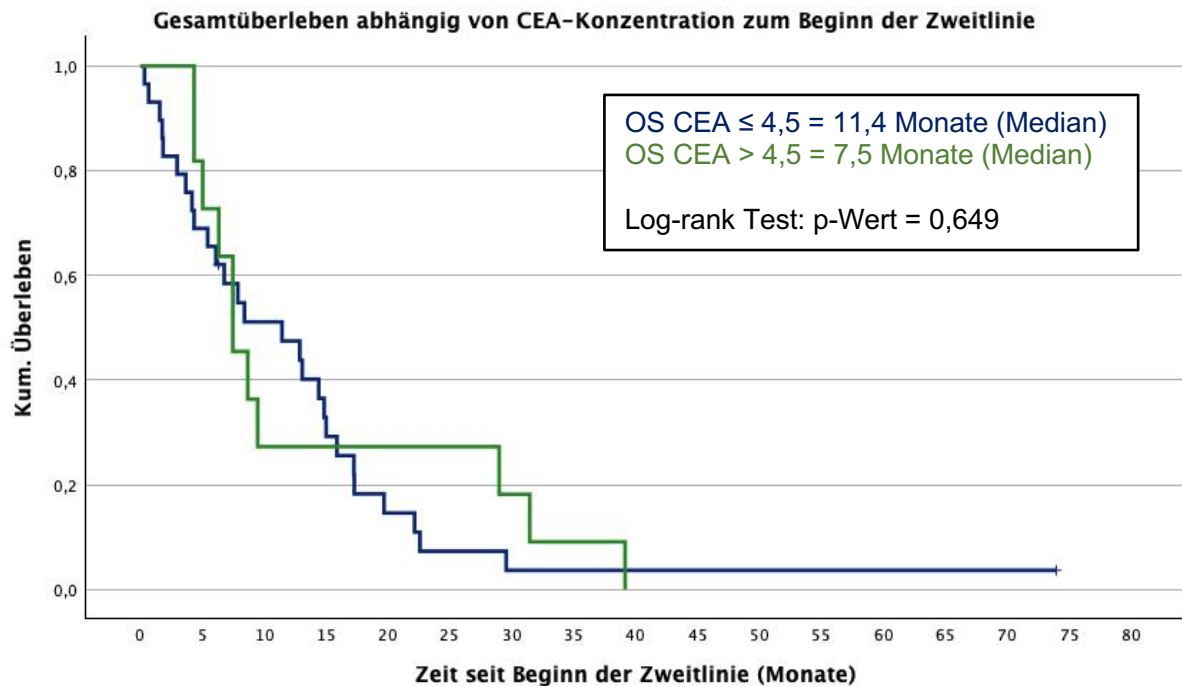


Abbildung 19: Kaplan-Meier-Analyse des Gesamtüberlebens nach Beginn der Zweitlinientherapie in Abhängigkeit von der CEA-Konzentration

Zur zusätzlichen Veranschaulichung der Ergebnisse der univariaten COX-Regressionsanalysen werden im Folgenden zwei Forest-Plots gezeigt (Abbildungen 20, 21), die die Hazard Ratios der untersuchten prognostischen Scores sowie Tumormarker zum Beginn der Erst- bzw. Zweitlinientherapie grafisch zusammenfassen. Die jeweils verwendete Referenzgruppe ist durch die vertikale Linie bei HR = 1 dargestellt und wird im Plot nicht separat aufgeführt. Die Skalierung der X-Achse wurde so angepasst, dass die HRs möglichst vollständig dargestellt werden können. Bei sehr großen Werten wurde die Darstellung der Konfidenzintervalle zur besseren Übersichtlichkeit teilweise begrenzt. Einzelne Konfidenzintervalle reichen jedoch über die dargestellte Achse hinaus. Sämtliche Details zu den Konfidenzintervallen finden sich in den oben dargestellten Übersichtstabellen.

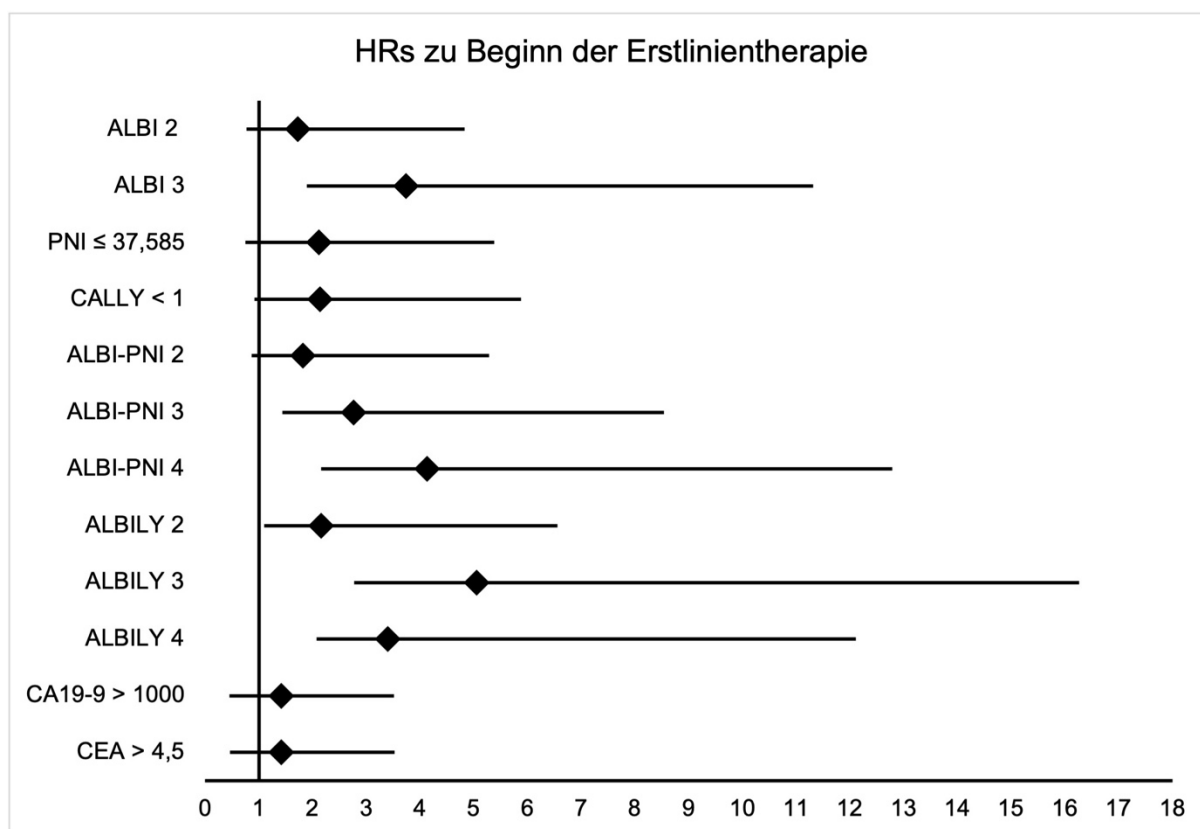


Abbildung 20: Hazard Ratios der prognostischen Scores und Tumormarker zum Beginn der Erstlinientherapie

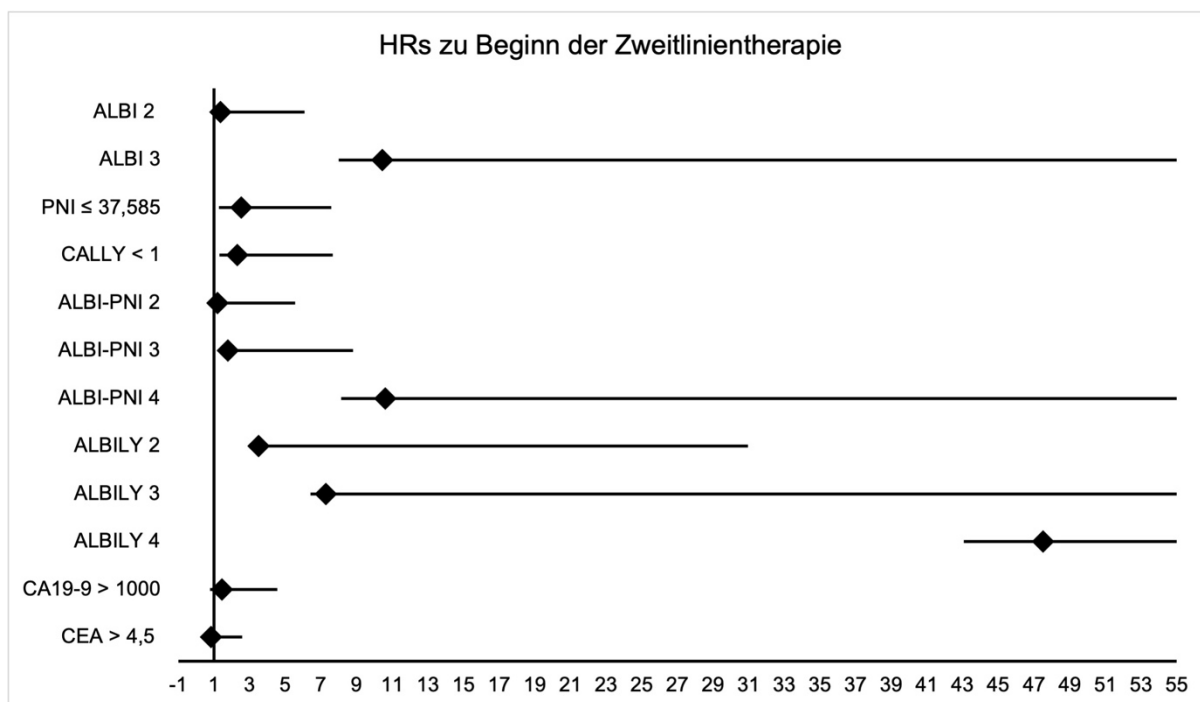


Abbildung 21: Hazard Ratios der prognostischen Scores und Tumormarker zum Beginn der Zweitlinientherapie

5 Diskussion

Die Diskussion der Ergebnisse dieser Arbeit folgt einer klaren Gliederung, die sich bewusst an der Struktur des Ergebniskapitels orientiert: Patientencharakteristika, Therapiecharakteristika und Verläufe, die untersuchten prognostischen Scores sowie Tumormarker. Ergänzend werden die Stärken und Limitationen der Studie sowie abschließend ein Ausblick dargestellt. Für die Interpretation der Patientencharakteristika werden zwei komplementäre Vergleichsebenen berücksichtigt. Zum einen erfolgt der Abgleich mit klinisch repräsentativen Studien zum CCA. Dieser Vergleich ermöglicht die Einordnung der Kohorte, die Einschätzung ihrer Repräsentativität und damit die Übertragbarkeit der Befunde. Zum anderen werden die Charakteristika mit denen in publizierten Studien zu prognostischen Scores (Score-Studien) kontrastiert. Diese Ebene gewährleistet methodische Konsistenz und schafft die Grundlage für den anschließenden Vergleich sowie die Interpretation der Ergebnisse dieser Arbeit im Kontext bestehender Evidenz.

5.1 Patientencharakteristika

Im untersuchten Patientenkollektiv entsprachen sowohl Alters- als auch Geschlechterverteilung weitgehend den Angaben aus früheren klinischen Arbeiten sowie Score-Studien (10, 16, 191, 192). Auch die Daten zur TNM-Klassifikation und der darauf basierenden Stadieneinteilung (UICC) zeigen eine deutliche Übereinstimmung mit publizierten klinischen Kohorten. So berichteten Möhring et al., dass der überwiegende Teil der Patienten ein metastasiertes (71%) oder lokal fortgeschrittenes Stadium (29%) aufwies (193). Ein Muster, das sich auch in der vorliegenden Kohorte widerspiegelt. Im Gegensatz dazu unterscheiden sich diese Ergebnisse von den meisten Score-Studien, die primär resektable CCA-Patienten einschlossen und daher häufiger frühe Krankheitsstadien abbildeten (184). Ein ähnliches Bild ergibt sich beim histologischen Grading: Die Mehrzahl der Tumoren war mäßig bis schlecht differenziert, was mit repräsentativen klinischen Studien übereinstimmt (10). In Score-Studien hingegen fand sich ein höherer Anteil an gut bis mäßig differenzierten Tumoren, sodass hier eine gewisse Diskrepanz besteht (194).

Bezüglich der Subtypverteilung zeigte sich in der untersuchten Kohorte das iCCA mit knapp 50% am häufigsten, während das pCCA mit 15% und das dCCA mit 8% deutlich seltener vertreten waren. Diese Verteilung stimmt mit mehreren publizierten Arbeiten überein, etwa den klinischen Studien von Koch et al. (195) und Inzquirdo-Sanchez et al. (10) sowie der Score-Studie von Salati et al. (28). Abweichend davon berichteten DeOliveira et al. in ihrer Studie eine Dominanz des pCCA (50%), während dCCA mit 42% und iCCA mit ca. 8% deutlich seltener vorkamen (6). Eine mögliche Erklärung für solche Unterschiede liegt im biologischen Verhalten der Tumoren: pCCA können bei fortschreitendem Wachstum in die Leber infiltrieren, wodurch die genaue Zuordnung des Ursprungsortes erschwert wird und es zu einer fehlerhaften Klassifikation als iCCA kommen kann (196). Dies könnte die divergierenden Subtypverteilungen zwischen den Studien erklären. Bei Betrachtung des ECOG PS wies die Mehrheit der Patienten eine uneingeschränkte oder nur geringfügig eingeschränkte Alltagsaktivität (ECOG 0–1) auf, was mit den Angaben in der Literatur

übereinstimmt (28, 197). Der Body-Mass-Index lag mit einem Median von 25,1 kg/m² ebenfalls im Bereich bereits publizierter Daten (23, 198).

Zusammenfassend weist das untersuchte Patientenkollektiv eine hohe Übereinstimmung mit den Charakteristika anderer klinischer Arbeiten und Score-Studien auf. Diese Vergleichbarkeit unterstreicht die Übertragbarkeit der Ergebnisse und könnte die Etablierung der in dieser Arbeit untersuchten prognostischen, laborchemisch basierten und einfach zu bestimmenden Scores im klinischen Alltag bei der Behandlung des fortgeschrittenen CCA erleichtern. Darüber hinaus liegt ein Vorteil dieser Arbeit darin, dass das Kollektiv nicht durch strenge Einschlusskriterien selektiert wurde und somit das typische Patientenaufkommen in spezialisierten Therapiezentren widerspiegelt. Die daraus gewonnenen Ergebnisse besitzen daher eine besondere Relevanz für vergleichbare klinische Settings.

5.2 Therapiecharakteristika und Verläufe

Zum Ende der Nachbeobachtungszeit dieser Studie waren nahezu alle Patienten (98,6%) verstorben, ein Anteil, der etwas höher lag als in der Arbeit von Thol et al (26). Dies lässt sich am plausibelsten durch die längere Nachbeobachtungsperiode dieser Untersuchung erklären (3 Jahre vs. 1 Jahr). Der Anteil der Patienten, die initial in kurativer Absicht operiert wurden, betrug rund 40% und entsprach damit den Ergebnissen anderer klinischer Studien (199). Auch die Häufigkeit einer adjuvanten Therapie nach kurativer Resektion lag im Bereich bereits publizierter Daten. So wurde in der Studie von Izquierdo-Sanchez et al. ein Anteil von etwa 28% berichtet (10), während er in der vorliegenden Kohorte bei rund 22% lag. Am häufigsten wurde eine sechsmonatige Behandlung mit Capecitabin durchgeführt, basierend auf der randomisierten kontrollierten Studie von Primrose et al. (12), die zur Aufnahme dieser Therapie in die Leitlinien führte (18). Der Anteil der Patienten mit neoadjuvanter Therapie war im untersuchten Kollektiv, ähnlich wie in anderen klinischen Arbeiten (195), sehr gering. Zielgerichtete Therapien kamen mit etwa 8% insgesamt selten zum Einsatz. Ein möglicher Grund hierfür liegt darin, dass die meisten Patienten eine solche Behandlung im Rahmen klinischer Studien erhielten und diese Teilnehmer zu Beginn aus der Analyse ausgeschlossen wurden. Lokoregionäre Therapiekonzepte wurden im Verlauf der Behandlung in einem vergleichbaren Umfang wie in der Literatur beschrieben angewandt (195). Dies steht auch im Einklang mit den aktuellen Leitlinien, die den Einsatz dieser Verfahren nur in ausgewählten Fällen empfehlen (18).

Während die Patientencharakteristika sowohl mit klinischen Arbeiten als auch mit Score-Studien verglichen werden konnten, beschränkt sich der Vergleich bei den Therapiecharakteristika im Wesentlichen auf klinische Arbeiten. Dies liegt darin begründet, dass die meisten Score-Studien resektable Patientenkollektive untersuchten und die wenigen Studien bei fortgeschrittenen palliativen Patienten die eingesetzten Therapien in der Regel nicht systematisch erfassten.

5.2.1 Erstlinientherapie

Das mediane OS nach Beginn der Erstlinientherapie betrug im betrachteten Kollektiv 11,3 Monate und entsprach damit den Ergebnissen der Studie von Valle et al. (14), die die Grundlage der langjährigen Standardtherapie mit der Kombination GEMCIS bildet. Dieses Ergebnis ist wenig überraschend, da die Kombination aus Gemcitabin und einem Platinderivat das im vorliegenden Kollektiv am häufigsten eingesetzte Regime darstellte und bei knapp 60% der Patienten zur Anwendung kam. Die Verteilung der eingesetzten Systemtherapien in der Erstlinie zeigte sich in dieser Arbeit insgesamt vergleichbar mit anderen Studien. So wurde bei Unverträglichkeit oder zunehmender Organtoxizität durch das Platinderivat überwiegend eine Gemcitabin-Monotherapie als Alternative eingesetzt (28, 200).

5.2.2 Zweitlinientherapie

Das mediane OS nach Beginn der Zweitlinientherapie fiel im untersuchten Kollektiv etwas geringer aus als in anderen klinischen Studien. Arbeiten, die die Zweitlinientherapie untersucht haben, sind in der Literatur jedoch nur begrenzt verfügbar; am ehesten bietet die Arbeit von Schweitzer et al. einen direkten Vergleich (201). In der vorliegenden Analyse betrug nach Beginn der Zweitlinientherapie das mediane OS 7,9 Monate und lag somit rund zwei Monate unter dem Wert von Schweitzer et al., obwohl die Verteilung der eingesetzten Systemtherapeutika zwischen den beiden Arbeiten weitgehend vergleichbar war. Eine mögliche Erklärung hierfür könnte darin liegen, dass im vorliegenden Kollektiv die Kombinationstherapien FOLFOX oder XELOX am häufigsten bei Patienten mit Gallenstauung und Hyperbilirubinämie eingesetzt wurden, sodass die Indikation bereits eine prognostisch ungünstige Ausgangssituation widerspiegelte. Da diese Regime den größten Anteil der Zweitlinientherapie ausmachten, dürften sie das OS der gesamten Kohorte maßgeblich negativ beeinflusst haben. Darüber hinaus zeigte sich in der Studie von Schweitzer et al., dass das mediane OS von Patienten mit fluoropyrimidinhaltiger Therapie in der Zweitlinie vergleichbar war mit jenem unter Gemcitabin-basierten Regimen. In der vorliegenden Analyse hingegen wiesen Patienten mit fluoropyrimidinhaltiger Therapie ein deutlich kürzeres medianes OS auf als jene mit Gemcitabin-basierten Schemata. Auch dieser Unterschied lässt sich plausibel durch die oben genannte Indikationsstellung im untersuchten Kollektiv erklären.

Vor dem Beginn der Diskussion der Ergebnisse zu den prognostischen Scores und Tumormarkern erscheint es sinnvoll zu erläutern, warum die univariaten COX-Regressionsanalysen für alle Variablen unabhängig von der Signifikanz der Kaplan-Meier-Analysen durchgeführt und dargestellt wurden. Beide Verfahren beleuchten unterschiedliche Aspekte des Überlebens: Während die Kaplan-Meier-Methode die Überlebenswahrscheinlichkeit zwischen Gruppen deskriptiv darstellt, ermöglicht die COX-Regression eine modellbasierte Schätzung der Hazard Ratios und damit eine quantitative Bewertung der Stärke und Richtung des Zusammenhangs zwischen der untersuchten Variable und dem Sterberisiko. Vor diesem Hintergrund ist die einheitliche Darstellung beider

Verfahren für alle Variablen sinnvoller als eine Beschränkung der COX-Regressionsanalysen auf signifikante Parameter.

5.3 Prognostische Scores

Die Diskussion der prognostischen Scores folgt einer klaren, scorebasierten Gliederung. Jeder Score wird in einem eigenen Unterkapitel interpretiert, wobei die Ergebnisse zum Beginn der Erst- und Zweitlinientherapie gemeinsam betrachtet und im Kontext der bestehenden Evidenz diskutiert werden. Dieses Vorgehen gewährleistet eine saubere Struktur und erleichtert zugleich den Vergleich sowohl zwischen den Scores zu beiden Zeitpunkten als auch mit den publizierten Daten anderer Studien.

5.3.1 ALBI

Sowohl zum Beginn der Erst- als auch der Zweitlinientherapie zeigte sich im untersuchten Kollektiv eine vergleichbare Verteilung der ALBI-Grade: Rund zwei Drittel der Patienten befanden sich in Grad 2, gefolgt von Grad 3, während Grad 1 nur selten vertreten war. Im Vergleich zur publizierten Literatur ergaben sich deutliche Unterschiede. So berichteten Tsilimigras et al., dass bei resektablen Patienten etwa zwei Drittel einen Grad 1 aufwiesen, während Grad 2 mit rund einem Viertel vertreten war und Grad 3 am seltensten vorkam (27). Diese Diskrepanz erklärt sich plausibel durch die unterschiedliche Patientenselektion: Tsilimigras et al. untersuchten ausschließlich resektable Fälle in frühen Krankheitsstadien, wohingegen die vorliegende Analyse ausschließlich Patienten im palliativen Stadium einschließt. Wang et al. wiederum fanden einen deutlich höheren Anteil an Grad-3-Patienten (165), was sich durch die Fokussierung auf fortgeschrittene eCCAs erklären lässt. Das typische Tumorverhalten des eCCA mit aggressivem Wachstum und häufiger Obstruktion der ableitenden Gallenwege führt zu einer schlechteren Leberfunktion, die sich unmittelbar im ALBI-Score widerspiegelt. In der vorliegenden Kohorte machten eCCA-Patienten hingegen nur etwa ein Viertel der Fälle aus.

Hinsichtlich des OS nach Beginn der Erstlinientherapie zeigte sich in dieser Analyse das erwartete Muster: Patienten mit Grad 1 hatten das längste mediane OS, gefolgt von Grad 2 und schließlich Grad 3. Diese Tendenz deckt sich mit den Ergebnissen von Hahn et al. (164) und Tsilimigras et al. (27), die ebenfalls eine klare Abstufung der Prognose nach ALBI-Grad beschrieben. Auffällig waren jedoch Unterschiede in der absoluten Höhe der Überlebenszeiten. Tsilimigras et al. berichteten deutlich längere Überlebenszeiten, was sich durch die Selektion resektabler Patienten erklären lässt, die naturgemäß eine günstigere Prognose haben. Im Gegensatz dazu lagen die Überlebensdaten in der Studie von Hahn et al. niedriger als in der vorliegenden Analyse. Die eingeschlossenen iCCA-Patienten stammten dort aus dem Zeitraum zwischen 1997 und 2018, sodass ein erheblicher Anteil noch vor Einführung der langjährig etablierten Standardtherapie mit GEMCIS behandelt wurde, die maßgeblich zur Verbesserung des Überlebens von CCA-Patienten beigetragen hat. In der vorliegenden Kohorte stellte GEMCIS jedoch den größten Anteil der eingesetzten Erstlinientherapien dar. Bei Betrachtung der Überlebensverläufe nach Beginn der Zweitlinientherapie zeigte

sich in der Kaplan-Meier-Analyse ein unerwarteter Befund: Patienten mit Grad 2 hatten ein höheres medianes OS als Patienten mit Grad 1. Diese Beobachtung ist jedoch aufgrund der geringen Fallzahl, insbesondere der sehr kleinen Gruppe von Grad-1-Patienten, mit Vorsicht zu interpretieren und spiegelt eher eine statistische Verzerrung als einen biologischen Effekt wider. Die univariaten COX-Regressionsanalysen bestätigten das in der Literatur beschriebene Muster: Mit zunehmendem ALBI-Grad stieg das Mortalitätsrisiko, wobei sich sowohl zum Beginn der Erst- als auch der Zweitlinientherapie entweder signifikante Unterschiede oder zumindest klare Trends erkennen ließen. Damit stehen die Ergebnisse im Einklang mit der bestehenden Evidenz, die den ALBI-Score als robusten prognostischen Marker beschreibt (27, 164, 165).

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass der ALBI-Score nicht nur im resektablen Setting, wie vielfach in der Literatur gezeigt, sondern auch im palliativen Setting bei fortgeschrittenen CCA-Patienten eine relevante prognostische Aussagekraft besitzt. Aufgrund seiner einfachen Berechnung und hohen klinischen Praktikabilität kann er als verlässliches Instrument zur Risikostratifizierung dienen und bietet behandelnden Onkologen eine wertvolle Unterstützung sowohl bei Therapieentscheidungen als auch bei der Einschätzung der Prognose ihrer Patienten.

5.3.2 PNI

In der Literatur zeigt sich eine erhebliche Heterogenität der für den PNI verwendeten Cut-off-Werte. Diese Variabilität lässt sich vor allem auf die unterschiedlichen Studienpopulationen und methodischen Ansätze zurückführen – etwa die Einbeziehung verschiedener Patientenkollektive (gesamte BTC-Population vs. bestimmte CCA-Subgruppen), divergierender Krankheitsstadien (resektabel vs. fortgeschritten) sowie variierender Therapieformen (Systemtherapie, lokoregionäre Verfahren oder chirurgische Resektion). Da diese Charakteristika das OS maßgeblich beeinflussen und in den meisten Arbeiten das OS als Endpunkt zur Bestimmung des optimalen Cut-offs herangezogen wurde, resultierte daraus eine breite Spannweite an Grenzwerten. Vor dem Hintergrund dieser Heterogenität wurde in der vorliegenden Analyse der in einer Studie der Universitätsmedizin Mainz etablierte Grenzwert von 37,585 übernommen (32). Dieser Wert basiert zwar auf einem Kollektiv von HCC-Patienten, wurde jedoch an westlichen, nicht-resektablen Patienten entwickelt und erschien daher im Vergleich zu den überwiegend aus asiatischen oder resektablen Populationen abgeleiteten Cut-offs besser auf die untersuchte Patientengruppe übertragbar. Bestätigend konnte eine multizentrische Studie von Salati et al., die PNI bei westlichen, nicht-resektablen BTC-Patienten unter Erstlinientherapie untersuchte, einen Cut-off-Wert von 36,7 bestimmen (28). Ein Ergebnis, das die Wahl des in dieser Arbeit verwendeten Grenzwertes untermauert. Andere Arbeiten bei resektablen Patienten berichteten hingegen höhere Werte, was sich am ehesten durch die günstigere Prognose kurativ resezierter Patienten erklären lässt, wie etwa die Studie von Utsumi et al., die einen Cut-off von 42 bestimmte (33). Trotz dieser Unterschiede konnte in einer Meta-Analyse gezeigt werden, dass die prognostische Aussagekraft des PNI über verschiedene Studien hinweg konsistent erhalten blieb, was die klinische Relevanz dieses Scores unterstreicht (175).

Zum Beginn der Erstlinientherapie befanden sich knapp 58% des untersuchten Kollektivs oberhalb des gewählten Grenzwertes. Ein vergleichbarer Anteil (51%) lag auch zum Beginn der Zweitlinientherapie oberhalb des Cut-offs, sodass eine ausgewogene und gleichmäßige Verteilung der Patienten in zwei Gruppen (oberhalb vs. unterhalb des Grenzwertes) erzielt werden konnte. Diese Verteilung entsprach zudem den Ergebnissen anderer Studien (28). In beiden Therapiezeitpunkten zeigten Patienten mit einem PNI $> 37,585$ ein deutlich längeres medianes OS nach Beginn der jeweiligen Therapielinie als Patienten mit einem PNI $\leq 37,585$. Dieser Unterschied deckte sich mit den Beobachtungen mehrerer Arbeiten (28, 176, 177, 202). Auch die univariaten COX-Regressionsanalysen ergaben Ergebnisse, die mit der bestehenden Evidenz übereinstimmen (28, 176, 191). Patienten mit einem PNI $\leq 37,585$ wiesen sowohl zum Beginn der Erst- als auch der Zweitlinientherapie ein signifikant erhöhtes Mortalitätsrisiko auf.

Zusammenfassend zeigt sich die vorliegende Analyse konsistent mit bestehender Evidenz hinsichtlich der prognostischen Aussagekraft des PNI und zeigt dessen Bedeutung bei fortgeschrittenen CCA-Patienten zum Beginn der Erst- bzw. Zweitlinientherapie. Aufgrund seiner einfachen Bestimmung, geringen Kosten und klaren klinischen Anwendbarkeit kann dieser Score den behandelnden Ärzten sowohl bei der Therapieentscheidung als auch bei der Einschätzung der Prognose ihrer Patienten als praktikables und nützliches Instrument dienen.

5.3.3 CALLY

Da der CALLY-Index ein vergleichsweise neuer Marker ist, liegen bislang nur wenige Arbeiten vor, die dessen prognostische Aussagekraft bei CCA-Patienten untersucht haben. Ähnlich wie beim PNI zeigt sich auch hier eine deutliche Heterogenität hinsichtlich der in den verfügbaren Studien verwendeten Cut-off-Werte zur Stratifizierung der Patienten. Wie im vorherigen Unterkapitel erläutert, hängt die Festlegung eines Grenzwertes von zahlreichen studienspezifischen Faktoren ab. In der vorliegenden Analyse wurde ein Cut-off von 1 verwendet. Dieser Wert stammt aus einer Studie der Universitätsmedizin Mainz, in der CALLY bei HCC-Patienten unter TACE untersucht wurde (182). Da er an westlichen, nicht-resektablen Patienten bestimmt wurde, erschien er, trotz seines Ursprungs in einem HCC-Kollektiv, im Vergleich zu den überwiegend aus asiatischen oder resektablen Populationen abgeleiteten Grenzwerten besser auf das hier untersuchte Patientenkollektiv übertragbar. Demgegenüber bestimmten Lang et al. (23) sowie Tsunematsu et al. (184) höhere Cut-off-Werte, was sich am ehesten dadurch erklären lässt, dass beide Studien resektable CCA-Patienten einschlossen, die erwartungsgemäß ein günstigeres OS aufweisen.

Zum Beginn der Erstlinientherapie befanden sich knapp 18% des untersuchten Kollektivs oberhalb des gewählten Grenzwertes. Dieser Anteil lag zum Beginn der Zweitlinientherapie mit 23% etwas höher. Im Vergleich zu Studien mit resektablen Patienten war der Anteil oberhalb des Grenzwertes in dieser Analyse jedoch geringer (23, 184). Dies lässt sich plausibel darauf zurückführen, dass in der vorliegenden Analyse ausschließlich fortgeschrittene palliative CCA-Patienten berücksichtigt wurden, die sich häufiger in einem schlechteren systemischen Zustand befinden. Dieser klinische Unterschied spiegelt sich in der Verteilung um den Grenzwert wider: Bei resektablen Patienten mit

meist besserem systemischem Zustand ist ein größerer Anteil oberhalb des Cut-offs zu erwarten. Trotz dieser Unterschiede in der Verteilung zeigte die vorliegende Analyse, dass Patienten mit einem CALLY ≥ 1 sowohl nach Beginn der Erstlinien- als auch der Zweitlinientherapie ein deutlich längeres medianes OS als Patienten mit einem CALLY < 1 hatten. Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit den Befunden aus Studien bei resektablen Patienten (23, 184, 185). Die absoluten Überlebenszeiten waren dort erwartungsgemäß höher, was sich ebenfalls durch die günstigere Prognose resektabler Kollektive erklären lässt. So berichteten Lang et al. von einem medianen OS nach der Resektion von 50 Monaten bei Patienten oberhalb des Grenzwertes und 12 Monaten bei Patienten unterhalb (23), während in der vorliegenden Analyse Werte von 21,7 vs. 9,1 Monaten nach Beginn der Erstlinientherapie sowie 12,3 vs. 4,4 Monaten nach Beginn der Zweitlinientherapie beobachtet wurden.

Auch die Ergebnisse der univariaten COX-Regressionsanalysen entsprachen den in der Literatur bekannten Erkenntnissen (23, 184, 185). Zu beiden Therapiezeitpunkten war ein CALLY unterhalb des Grenzwertes mit einem deutlich erhöhten Mortalitätsrisiko verbunden.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass der CALLY-Index auch bei fortgeschrittenen palliativen CCA-Patienten eine relevante prognostische Aussagekraft besitzt. Da bislang keine Studie seine Bedeutung in diesem spezifischen Setting untersucht hat, liefert die vorliegende Arbeit wichtige neue Erkenntnisse und stellt den Klinikern ein weiteres verlässliches Instrument zur Verfügung, das sie sowohl bei der Behandlung als auch bei der prognostischen Einschätzung ihrer Patienten nutzen können.

5.3.4 ALBI-PNI

Der ALBI-PNI-Score als Kombinationsmarker ist ein vergleichsweise neues Konzept, sodass bislang nur wenige Studien seine prognostische Aussagekraft untersucht haben. Verfügbare Arbeiten unterscheiden sich zudem deutlich in der Art der Betrachtung und der Definition der ALBI-PNI-Grade. Die Originalstudie von Pan et al. fasste die aus der Kombination von ALBI und PNI entstehenden vier Grade zu lediglich zwei Gruppen zusammen (Low-ALBI-PNI vs. High-ALBI-PNI) (186). Demgegenüber behielt eine Studie der Universitätsmedizin Mainz von Müller et al. die vier Grade bei und analysierte sie differenziert (32). Dieses Vorgehen erscheint sinnvoller, da es dem eigentlichen Zweck der Kombination entspricht, nämlich eine feinere und präzisere Risikostratifizierung durch das Behalten der durch die Zusammenführung des etablierten ALBI-Scores und des PNI entstehenden vier Risikogruppen. Li et al. untersuchten die Kombination von ALBI und PNI bei iCCA-Patienten nach Resektion, betrachteten den ALBI-Score jedoch als kontinuierlichen Marker mit einem Grenzwert und bildeten daraus lediglich zwei Gruppen (187). Vor diesem Hintergrund wurde in der vorliegenden Analyse der Ansatz von Müller et al. übernommen. Hinzu kommt, dass die übrigen Studien asiatische Patienten in frühen Krankheitsstadien berücksichtigten, während Müller et al. westliche, nicht-resektable Patienten untersuchte. Zum Beginn sowohl der Erst- als auch der Zweitlinientherapie zeigte sich im untersuchten Kollektiv eine ähnliche Verteilung der vier Grade wie in der Studie von Müller et al. (32). Bei der Analyse

des medianen OS nach Beginn der Erstlinientherapie ergab sich eine klare und signifikante Abstufung mit zunehmendem ALBI-PNI-Grad. Auffällig war jedoch, dass der Unterschied zwischen Grad 2 und 3 mit knapp zwei Monaten relativ gering ausfiel. In der Studie von Müller et al. zeigten sich hingegen deutlichere Unterschiede zwischen den Graden (39,0 vs. 20,1 vs. 10,3 vs. 5,4 Monate für Grad 1, 2, 3 und 4) (32). Dies könnte zum einen durch die dort größere Patientenzahl erklärt werden, die eine präzisere Schätzung des OS erlauben würde. Zum anderen wurden HCC-Patienten in einem früheren Krankheitsstadium untersucht, die erwartungsgemäß höhere absolute Überlebenszeiten aufweisen, wodurch Unterschiede zwischen den Graden deutlicher zutage treten könnten. Dass in der vorliegenden Analyse der Unterschied zwischen Grad 2 und 3 weniger ausgeprägt war, widerspricht nicht der prognostischen Aussagekraft des ALBI-PNI bei CCA, sondern verdeutlicht die Notwendigkeit weiterer Studien mit größeren Patientenkollektiven. Diese Schlussfolgerung stützt sich auch auf die bereits nachgewiesene prognostische Relevanz von ALBI und PNI separat, die die Bedeutung des kombinierten Scores plausibel macht. Nach Beginn der Zweitlinientherapie zeigte sich zudem, dass das mediane OS der Patienten mit Grad 1 niedriger lag als das von Patienten mit Grad 2 und 3. Dies ist am ehesten auf die geringe Zahl von Patienten mit Grad 1 in diesem Setting zurückzuführen, die eine statistische Verzerrung begünstigen kann. Die univariaten COX-Regressionsanalysen ergaben Ergebnisse im Einklang mit der bestehenden Evidenz: Mit zunehmendem ALBI-PNI-Grad stieg das Mortalitätsrisiko. Dass einzelne Ergebnisse statistisch nicht signifikant waren, lässt sich am ehesten ebenfalls auf die geringe Patientenzahl innerhalb der Gruppen zurückführen.

Zusammenfassend zeigt die vorliegende Analyse, dass der ALBI-PNI auch bei fortgeschrittenen CCA-Patienten eine relevante prognostische Aussagekraft besitzt. Um diese Bedeutung konsistent zu belegen und Unterschiede zwischen den Graden deutlicher herauszuarbeiten, sind jedoch weitere Untersuchungen in größeren Kollektiven erforderlich. Nur so lässt sich die Überlegenheit der Kombination gegenüber den einzelnen Komponenten – ALBI und PNI – bei fortgeschrittenem CCA überzeugend belegen.

5.3.5 ALBILY

ALBILY wurde im Rahmen dieser Arbeit erstmals konzipiert. Die Rationale ergibt sich aus der Verknüpfung dreier klinisch relevanter Parameter: Albumin und Bilirubin als Marker der hepatischen Funktion, wobei Albumin zusätzlich den Ernährungszustand widerspiegelt, sowie die absolute Lymphozytenzahl im peripheren Blut als Surrogatmarker der antitumoralen Immunfunktion. Durch diese Kombination könnte eine umfassende Einschätzung des systemischen Zustands von Tumorpatienten ermöglicht werden. Da dieser Score bislang in der wissenschaftlichen Literatur nicht untersucht wurde, erfolgt der Vergleich mit konzeptionell verwandten Kombinationsscores. Ein Beispiel hierfür ist der ALBI-PNI (186), der auf denselben Parametern beruht, jedoch Albumin durch seine doppelte Berücksichtigung in ALBI und PNI stärker gewichtet. ALBILY hingegen verleiht seinen Komponenten eine gleichmäßige Gewichtung und könnte damit als alternativer Marker zur Einschätzung des systemischen Zustands und der

Prognose von Tumorpatienten dienen. Darüber hinaus existieren Studien, die ALBI mit inflammatorischen oder immunologischen Markern wie NLR oder PLR kombiniert und untersucht haben (188, 189). Der NLR reflektiert das Verhältnis zwischen protumoraler Inflammation, vermittelt durch neutrophile Granulozyten, und antitumoraler Immunfunktion, repräsentiert durch Lymphozyten (188). Der PLR wiederum bildet das Verhältnis zwischen aktivierten Thrombozyten, die über verschiedene Mechanismen zur Tumorprogression beitragen können, und der lymphozytären Immunabwehr ab (189). Im Gegensatz dazu fokussiert ALBILY ausschließlich auf die Lymphozytenzahl und betont damit die prognostische Bedeutung der lymphozytären Immunfunktion in Verbindung mit Leberfunktion und Ernährungsstatus. Ob dieser Ansatz gegenüber anderen etablierten Scores tatsächlich eine differenziertere Einschätzung erlaubt, muss in weiteren Studien überprüft werden. In der vorliegenden Arbeit wird ALBILY explorativ eingeführt und erstmals hinsichtlich seiner prognostischen Aussagekraft bei Patienten mit fortgeschrittenem CCA untersucht.

Zum Beginn der Erstlinientherapie befanden sich rund 80% der Patienten in den Graden 2 oder 3, während Grad 1 und Grad 4 deutlich seltener waren. Eine ähnliche Verteilung zeigte sich auch zum Beginn der Zweitlinientherapie. Überlebenszeitanalysen der zum Beginn der Erstlinientherapie erhobenen Grade ergaben das längste mediane OS nach Beginn der Erstlinientherapie für Patienten mit Grad 1. Auffällig war hingegen, dass Grad 4 ein längeres OS als Grad 3 zeigte. Ein Ergebnis, das aufgrund der Definition des Scores nicht plausibel erscheint und angesichts der geringen Fallzahl der Gruppe mit Grad 4 am ehesten als statistische Verzerrung zu interpretieren ist. Ein vergleichbares Muster zeigte sich in den Überlebenszeitanalysen der Grade zum Beginn der Zweitlinientherapie, wo Grad-1-Patienten ein kürzeres medianes OS nach Beginn der Zweitlinientherapie als Grad 2 und 3 aufwiesen. Auch hier ist die Interpretation durch die sehr kleine Patientenzahl ($n = 2$) in der Gruppe mit Grad 1 limitiert.

In den univariaten COX-Regressionsanalysen zeigte sich für alle Grade im Vergleich zu Grad 1 ein erhöhtes Mortalitätsrisiko. Ein klarer Trend zu einem kontinuierlich steigenden Risiko mit zunehmendem Grad ließ sich jedoch nicht konsistent nachweisen, was ebenfalls auf die geringe Fallzahl einzelner Gruppen zurückzuführen ist.

Insgesamt deuten die vorliegenden Ergebnisse auf ein prognostisches Potenzial des ALBILY hin. Diese prognostische Bedeutung konnte in dieser Arbeit jedoch aufgrund der niedrigen Patientenzahl in bestimmten Subgruppen nicht durchgehend und zwischen allen Graden konsistent belegt werden, was jedoch nicht gegen sein Potenzial spricht. Vielmehr unterstreichen die Ergebnisse die Notwendigkeit weiterer Untersuchungen in größeren Patientenkohorten, um die prognostische Aussagekraft von ALBILY belastbar zu prüfen und seine mögliche Rolle als klinisch hilfreiches Instrument zu klären.

5.4 Tumormarker

Die prognostische Bedeutung der Tumormarker CA19-9 und CEA ist für zahlreiche gastro-intestinale Neoplasien etabliert und wurde auch für das CCA mehrfach beschrieben. Mehrere Arbeiten konnten erhöhte Konzentrationen der Tumormarker konsistent mit einem verkürzten OS in Verbindung bringen. Für CA19-9 zeigt sich in der Literatur jedoch eine erhebliche Variabilität hinsichtlich des verwendeten Cut-off-Wertes. Während einige Studien den etablierten Grenzwert von 37 U/ml heranzogen (10), nutzten andere den jeweils bestimmten Median oder setzten bewusst den Schwellenwert von 1000 U/ml (26, 142), um den Einfluss benigner Gallengangserkrankungen zu minimieren. Trotz dieser Heterogenität ließ sich durchgehend beobachten, dass erhöhte CA19-9-Werte mit einer ungünstigen Prognose assoziiert waren (10, 26, 142). Für CEA ist die Variabilität geringer; meist wurde ein Grenzwert von 4,5–5 ng/ml verwendet. Allerdings ist die Anzahl der Studien, die die prognostische Aussagekraft von CEA bei CCA untersuchten, insgesamt begrenzt. Auch hier zeigte sich jedoch konsistent eine Assoziation erhöhter Werte mit einem schlechteren OS (10, 26, 142).

In der vorliegenden Analyse wurde für CA19-9 der Cut-off von 1000 U/ml und für CEA der Grenzwert von 4,5 ng/ml herangezogen. Analog zur bestehenden Evidenz zeigten die Kaplan-Meier-Analysen in beiden Fällen ein durchgehend verkürztes OS in den Gruppen mit erhöhten Tumormarkerkonzentrationen. Die beobachteten Unterschiede waren jedoch geringer als in anderen Arbeiten. So berichteten Sasaki et al. für Patienten mit $CA19-9 \leq 1000$ U/ml ein medianes OS von 18,7 Monaten gegenüber 8,8 Monaten bei $CA19-9 > 1000$ U/ml – ein Unterschied von rund zehn Monaten (142). In unserer Kohorte betrug die Differenz im medianen OS nach Beginn der Erstlinientherapie lediglich etwa ein Monat (11,7 vs. 10,4 Monate) und nach Beginn der Zweitlinie zwei Monate (9,5 vs. 7,5 Monate). Ein ähnliches Muster zeigte sich auch für CEA im Vergleich zu den dort publizierten Daten (142). Diese Diskrepanz lässt sich plausibel durch die unterschiedliche Zusammensetzung des von Sasaki et al. untersuchten Patientenkollektivs erklären, insbesondere durch den höheren Anteil an GB-CA sowie die geringere Fallzahl (142). Der Vergleich mit der Arbeit von Thol et al., die ein vergleichbares Patientenkollektiv untersuchte, ließ ebenfalls größere Unterschiede im OS zwischen den Gruppen erkennen. Dort überlebten Patienten mit $CA19-9 \leq 1000$ U/ml zum Beginn der Erstlinientherapie im Median 14,6 Monate gegenüber 10,8 Monaten bei $CA19-9 > 1000$ U/ml (11,7 vs. 10,4 Monate in dieser Studie). Für CEA, gemessen zum Beginn der Erstlinientherapie, ergab sich dort ein medianes OS von 16,0 Monaten bei Patienten mit Werten $\leq 4,5$ ng/ml gegenüber 9,1 Monaten bei Patienten mit höheren Konzentrationen (26). In unserer Analyse lagen die entsprechenden Werte bei 13,9 vs. 9,1 Monaten. Dass die Unterschiede in unserer Kohorte geringer ausfielen, dürfte auf Stichprobenvariabilität und das Vorkommen zusätzlicher Ereignisse sowie weniger Zensierungen in der Gruppe mit $CA19-9 \leq 1000$ zurückzuführen sein – am ehesten bedingt durch eine längere Nachbeobachtungszeit dieser Analyse. Dies führte in der Kaplan-Meier-Analyse zum früheren Überschreiten der 50%-Schwelle, wodurch sich die Überlebenskurven annäherten und die Effektgröße kleiner ausfiel, mit einem entsprechend geringeren Median in der Gruppe mit Tumormarker unter dem Grenzwert.

Die Ergebnisse der univariaten COX-Regressionsanalysen stützten ebenfalls die Erkenntnisse vergangener Studien (26, 142). Für CA19-9 zu beiden Messzeitpunkten sowie für CEA zum Beginn der Erstlinientherapie zeigte sich ein Trend zu einem erhöhten Mortalitätsrisiko bei erhöhten Tumormarkerkonzentrationen. Für CEA zum Beginn der Zweitlinientherapie ergab sich hingegen ein scheinbar vermindertes Risiko in der Gruppe mit erhöhter CEA-Konzentration, das jedoch aufgrund der geringen Fallzahl in dieser Gruppe als statistisches Artefakt zu werten ist. Dass die Ergebnisse im Vergleich zu Thol et al. nicht signifikant waren, lässt sich am plausibelsten durch die oben genannten Unterschiede in Beobachtungszeitraum und Ereignisverteilung erklären.

Zusammenfassend bestätigen die vorliegenden Daten, trotz der geringeren Effektgrößen, die Erkenntnisse der bestehenden Literatur, dass erhöhte Tumormarkerkonzentrationen mit einem verkürzten OS und einem erhöhten Mortalitätsrisiko verbunden sind. Neben der prognostischen Bedeutung behalten CA19-9 und CEA ihren hohen klinischen Stellenwert für die Einschätzung der Tumormarkern und die Verlaufsbeurteilung unter Therapie. Die zusätzliche Analyse dieser Marker zum Beginn der Zweitlinientherapie im Rahmen dieser Arbeit stellt einen innovativen Ansatz dar, da die meisten bisherigen Studien ausschließlich prätherapeutische Werte berücksichtigt haben. Die hier gewonnenen Ergebnisse unterstreichen die Notwendigkeit weiterer Untersuchungen in größeren Patientenkollektiven, um die prognostische Bedeutung der Tumormarker über die Erstlinientherapie hinaus zu validieren.

5.5 Limitationen der Studie

Die vorliegende Arbeit weist mehrere Limitationen auf, die bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden müssen. Zunächst ist das retrospektive, monozentrische Studiendesign zu nennen, das die Übertragbarkeit der Befunde auf andere Patientenkollektive einschränkt. Darüber hinaus ergibt sich durch die ausschließliche Einbeziehung von Patienten mit fortgeschrittenem CCA im palliativen Stadium die Möglichkeit einer Selektionsverzerrung. Patienten in früheren Krankheitsstadien hätten aufgrund ihres meist besseren klinischen Zustands die Verteilung innerhalb der Score-Gruppen beeinflussen und damit auch die Ergebnisse der Überlebenszeitanalysen verändern können. Ein weiterer limitierender Faktor betrifft die teilweise geringe Fallzahl in den untersuchten Subgruppen, insbesondere bei den Scores und Tumormarkern zum Beginn der Zweitlinientherapie. Dies könnte die statistische Aussagekraft der Analysen reduziert haben. Hinzu kommt, dass für die Scores PNI und CALLY aufgrund der in der Literatur bestehenden Variabilität der Cut-off-Werte jeweils Grenzwerte aus einem HCC-Kollektiv übernommen wurden. Diese Entscheidung könnte die Gruppenzuordnung und damit die beobachteten Überlebensdaten beeinflusst haben. Andere Studien zu CCA verwendeten teils deutlich abweichende Cut-offs, mit Spannweiten von 36 bis 47 für den PNI (177, 191) und 0,7 bis 3,5 für den CALLY (184, 185). Schließlich ist zu berücksichtigen, dass der Score ALBILY im Rahmen dieser Arbeit erstmals konzipiert wurde. Seine prognostische Bedeutung muss daher in weiteren Untersuchungen bestätigt und konfirmatorisch bewertet werden.

Die Ergebnisse dieser Dissertation sollten somit stets im Lichte der genannten Limitationen und vor dem Hintergrund ihrer explorativen Zielsetzung, die prognostische Relevanz ausgewählter Scores bei fortgeschrittenem CCA zu untersuchen, interpretiert werden. Für PNI und CALLY erscheint die Festlegung einheitlicher Grenzwerte in zukünftigen Studien notwendig, um die Vergleichbarkeit zwischen unterschiedlichen Arbeiten zu verbessern. Darüber hinaus sind größere, multizentrische Studien mit höherer Datenqualität erforderlich, um die hier beobachteten Überlebensdaten zu validieren und die prognostische Bedeutung der untersuchten Scores verlässlich zu beurteilen.

5.6 Ausblick

In den letzten Jahren konnte durch die Kombination der langjährig etablierten GEMCIS-Therapie mit Immuntherapeutika eine signifikante Steigerung des medianen OS von Patienten im fortgeschrittenen palliativen Stadium des CCA erzielt werden (16, 17). Ergänzend hat die Etablierung zielgerichteter Therapeutika, wie Ivosidinib (IDH1-Inhibitor) und Pemigatinib (FGFR2-Inhibitor), bei Patienten mit entsprechenden molekularen Alterationen die Optionen in der Zweitlinie erweitert (18-20). Trotz dieser Fortschritte bleibt die Prognose der Patienten aufgrund verspäteter ED und hoher Rezidivrate weiterhin stark eingeschränkt. Vor diesem Hintergrund stellt jede Optimierung der Behandlungsergebnisse einen wichtigen Schritt auf dem Weg zu einer kontinuierlichen Verbesserung der Prognose dieser Patienten dar.

Die in dieser Arbeit untersuchten prognostischen Scores bieten behandelnden Ärzten die Möglichkeit, Patienten differenzierter zu stratifizieren. Dies wiederum ermöglicht nicht nur eine präzisere Prognoseabschätzung, sondern auch individuellere und besser patientenzugeschnittene Therapieentscheidungen, die zu günstigeren Behandlungsergebnissen führen können und damit die Prognose dieser Patienten positiv beeinflussen. Mit der stetigen Erweiterung des therapeutischen Spektrums erscheint eine präzisere Risikostratifizierung mehr denn je notwendig, um die wachsende Zahl an Therapieoptionen gezielt einzusetzen. Dabei eröffnet sich auch die Perspektive, zusätzlich zur Validierung dieser laborchemisch basierten Scores Ergebnisse des molekularen Tumorprofilings in prognostische Modelle einzubeziehen. Es könnte sich zeigen, dass diese Ansätze künftig noch stärker an Bedeutung gewinnen und intensiver untersucht werden. Eine Weiterentwicklung und Ergänzung bereits etablierter Scores könnte somit eine präzisere Risikostratifizierung ermöglichen, die eine individuellere Zuordnung von Therapien erlaubt und dadurch sowohl die Behandlungsergebnisse als auch die Prognose der Patienten mit CCA verbessern kann.

6 Zusammenfassung

Das CCA umfasst seltene und heterogene Tumorerkrankungen der Gallenwege, die nach wie vor durch eine äußerst schlechte Prognose gekennzeichnet sind. Hauptursachen hierfür sind unter anderem die verspätete ED, das aggressive Tumorverhalten und die hohe Rezidivrate. In der klinischen Realität bedeutet dies, dass die palliative Systemtherapie den zentralen Therapieansatz darstellt. Vor diesem Hintergrund sind die kontinuierliche Verbesserung und Erweiterung der verfügbaren palliativen Behandlungsmöglichkeiten unerlässlich. Ebenso entscheidend ist eine präzise Risikostratifizierung, um den Patienten eine individuell zugeschnittene Therapie sowie eine verlässliche Prognoseabschätzung anbieten zu können. Ziel dieser Arbeit war daher die Analyse der prognostischen Bedeutung ausgewählter, laborchemisch basierter und einfach zu bestimmender Scores bei Patienten mit fortgeschrittenem CCA, die bislang überwiegend nur im resektablen Setting untersucht wurden. Mit ALBILY wurde darüber hinaus ein neuer Score eingeführt, dessen prognostische Bedeutung in dieser Arbeit erstmals explorativ analysiert wurde. Analysiert wurden 145 Patienten, die zwischen Januar 2010 und Dezember 2021 an der I. Medizinischen Klinik der Universitätsmedizin Mainz eine palliative Systemtherapie begonnen hatten. Die Gegenüberstellung des hier analysierten Patientenkollektivs mit repräsentativen klinischen Studien zeigte eine hohe Vergleichbarkeit und gewährleistet damit eine gute Übertragbarkeit der Ergebnisse. Therapeutisch dominierten in der Erstlinie Kombinationen aus Gemcitabin und Platinderivaten (GEMCIS/GEMOX), die ein medianes OS von 11,3 Monaten erzielten und damit die Ergebnisse der langjährigen Standardtherapie bestätigten. In der Zweitlinie lag das mediane OS bei 7,9 Monaten, etwas niedriger als in vergleichbaren Studien, was plausibel durch die häufige Indikationsstellung für fluoropyrimidinhaltige Regime bei prognostisch ungünstigen Ausgangsbedingungen erklärbar ist. Zielgerichtete und lokoregionäre Therapien kamen nur in Einzelfällen zum Einsatz.

Die Analyse der prognostischen Scores zum Beginn der Erst- und Zweitlinientherapie ergab klinisch relevante Resultate. Der ALBI-Score zeigte eine klare Abstufung des Überlebens mit zunehmendem Grad und deutete auch im palliativen Setting auf eine prognostische Relevanz hin. Der PNI erwies sich ebenfalls als prognostisch relevanter Marker, wobei Patienten oberhalb des Cut-offs durchgehend ein längeres OS hatten. Der CALLY-Index, bislang ausschließlich bei resektablen CCA-Patienten untersucht, zeigte auch bei palliativen Patienten eine deutliche prognostische Relevanz und erweitert damit den bisherigen Wissensstand. Der kombinierte ALBI-PNI-Score bestätigte die additive Aussagekraft beider Parameter, wenngleich die Unterschiede zwischen einzelnen Graden weniger ausgeprägt waren als in publizierten Arbeiten. Mit dem neu entwickelten ALBILY-Score wurde ein alternativer Marker eingeführt, der hepatische Funktion, Ernährungsstatus und Immunfunktion integriert. Erste Ergebnisse deuten auf ein prognostisches Potenzial hin, das jedoch aufgrund kleiner Subgruppen weiterer Validierung bedarf. Auch die Tumormarker CA19-9 und CEA wiesen prognostische Relevanz auf; Unterschiede im OS zwischen den anhand der Grenzwerte definierten Gruppen waren jedoch kleiner als in publizierten Daten. Zusammenfassend zeigt diese Arbeit, dass einfache, laborchemisch basierte Scores auch bei

fortgeschrittenen CCA-Patienten unter palliativer Systemtherapie eine relevante prognostische Aussagekraft besitzen. Die Ergebnisse erweitern den bisherigen Wissensstand, der bislang überwiegend auf resektable Patientenkollektive fokussierte, und unterstreichen die klinische Praktikabilität dieser Marker im palliativen Setting. Damit leisten sie einen Beitrag zur verbesserten, präziseren Risikostratifizierung und können behandelnden Ärzten eine wertvolle Unterstützung bei Therapieentscheidungen und Prognoseeinschätzungen bieten.

7 Literaturverzeichnis

1. Valle JW, Kelley RK, Nervi B, Oh DY, Zhu AX. Biliary tract cancer. *Lancet*. 2021;397(10272):428-44.
2. 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.
3. 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.
4. Vogel A, Bridgewater J, Edeline J, Kelley RK, Klumpen HJ, Malka D, et al. Biliary tract cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2023;34(2):127-40.
5. 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.
6. 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.
7. Ronckers C, Spix C, Trübenbach C, Katalinic A, Christ M, Cicero A, et al. Krebs in Deutschland für 2019/2020. Robert Koch-Institut; 2023. p. 164.
8. Walter D, Ferstl P, Waidmann O, Trojan J, Hartmann S, Schnitzbauer AA, et al. Cholangiocarcinoma in Germany: Epidemiologic trends and impact of misclassification. *Liver Int*. 2019;39(2):316-23.
9. Schöning W, Haber PK, Pratschke J. [Cholangiocarcinomas]. *Chirurgie (Heidelb)*. 2025;96(1):77-86.
10. Izquierdo-Sanchez L, Lamarca A, La Casta A, Buettner S, Utpatel K, Klumpen HJ, et al. Cholangiocarcinoma landscape in Europe: Diagnostic, prognostic and therapeutic insights from the ENSCCA Registry. *J Hepatol*. 2022;76(5):1109-21.
11. Macias RIR, Kornek M, Rodrigues PM, Paiva NA, Castro RE, Urban S, et al. Diagnostic and prognostic biomarkers in cholangiocarcinoma. *Liver Int*. 2019;39 Suppl 1:108-22.
12. 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. *Lancet Oncol*. 2019;20(5):663-73.
13. Zanuso V, Tesini G, Valenzi E, Rimassa L. New systemic treatment options for advanced cholangiocarcinoma. *J Liver Cancer*. 2024;24(2):155-70.
14. 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.
15. 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.
16. Oh DY, Ruth He A, Qin S, Chen LT, Okusaka T, Vogel A, et al. Durvalumab plus Gemcitabine and Cisplatin in Advanced Biliary Tract Cancer. *NEJM Evid*. 2022;1(8):EVIDoa2200015.
17. Kelley RK, Ueno M, Yoo C, Finn RS, Furuse J, Ren Z, et al. Pembrolizumab in combination with gemcitabine and cisplatin compared with gemcitabine and cisplatin alone for patients with advanced biliary tract cancer (KEYNOTE-966): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2023;401(10391):1853-65.
18. Groß S, Bitzer M, Albert J, Blödt S, Boda-Heggemann J, Borucki K, et al. S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie biliärer Karzinome – Langversion. *Z Gastroenterol*. 2025;63(2):e82-e158.
19. 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. *Lancet Oncol*. 2020;21(6):796-807.
20. 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. *Lancet Oncol*. 2020;21(5):671-84.
21. Goyal L, Meric-Bernstam F, Hollebecque A, Valle JW, Morizane C, Karasic TB, et al. Futibatinib for FGFR2-Rearranged Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *N Engl J Med*. 2023;388(3):228-39.
22. Akgül Ö, Bagante F, Olsen G, Cloyd JM, Weiss M, Merath K, et al. Preoperative prognostic nutritional index predicts survival of patients with intrahepatic cholangiocarcinoma after curative resection. *J Surg Oncol*. 2018;118(3):422-30.

23. Lang SQ, Kong JJ, Li GB, Liu J. Prognostic value of CRP-albumin-lymphocyte index in patients with intrahepatic cholangiocarcinoma after radical resection. *Front Med (Lausanne)*. 2025;12:1543665.
24. Amit U, Shagun M, Plastaras JP, Metz JM, Karasic TB, Lubas MJ, et al. Clinical outcomes and risk stratification in unresectable biliary tract cancers undergoing radiation therapy. *Radiat Oncol*. 2024;19(1):102.
25. Zhao H, Yin B, Li XR, Liu XY, Bu ZT, Shi HP. The CRP-albumin-lymphocyte index provides enhanced prognostic value in liver cancer compared to the TNM staging system. *Sci Rep*. 2025;15(1):20090.
26. Thol F, Gairing SJ, Czauderna C, Thomaidis T, Gamstätter T, Huber Y, et al. Outcomes in patients receiving palliative chemotherapy for advanced biliary tract cancer. *JHEP Rep*. 2022;4(3):100417.
27. Tsilimigras DI, Hyer JM, Moris D, Sahara K, Bagante F, Guglielmi A, et al. Prognostic utility of albumin-bilirubin grade for short- and long-term outcomes following hepatic resection for intrahepatic cholangiocarcinoma: A multi-institutional analysis of 706 patients. *J Surg Oncol*. 2019;120(2):206-13.
28. Salati M, Filippi R, Vivaldi C, Caputo F, Leone F, Salani F, et al. The prognostic nutritional index predicts survival and response to first-line chemotherapy in advanced biliary cancer. *Liver Int*. 2020;40(3):704-11.
29. Johnson PJ, Berhane S, Kagebayashi C, Satomura S, Teng M, Reeves HL, et al. Assessment of liver function in patients with hepatocellular carcinoma: a new evidence-based approach-the ALBI grade. *J Clin Oncol*. 2015;33(6):550-8.
30. Onodera T, Goseki N, Kosaki G. [Prognostic nutritional index in gastrointestinal surgery of malnourished cancer patients]. *Nihon Geka Gakkai Zasshi*. 1984;85(9):1001-5.
31. Iida H, Tani M, Komeda K, Nomi T, Matsushima H, Tanaka S, et al. Superiority of CRP-albumin-lymphocyte index (CALLY index) as a non-invasive prognostic biomarker after hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *HPB (Oxford)*. 2022;24(1):101-15.
32. Müller L, Hahn F, Mähringer-Kunz A, Stoehr F, Gairing SJ, Foerster F, et al. Refining Prognosis in Chemoembolization for Hepatocellular Carcinoma: Immunonutrition and Liver Function. *Cancers (Basel)*. 2021;13(16).
33. Utsumi M, Kitada K, Tokunaga N, Kato T, Narusaka T, Hamano R, et al. A combined prediction model for biliary tract cancer using the prognostic nutritional index and pathological findings: a single-center retrospective study. *BMC Gastroenterol*. 2021;21(1):375.
34. Ravasco P. Nutrition in Cancer Patients. *J Clin Med*. 2019;8(8).
35. Li H, Mo Z, Tong G. Value of CRP, albumin, and lymphocyte index in predicting survival of patients with gastrointestinal malignancies: a systematic review and meta-analysis. *Front Oncol*. 2025;15:1592794.
36. Goeppert B. [Cholangiocarcinoma : Histopathological diagnosis, classification and molecular diagnostics-an update]. *Pathologie (Heidelb)*. 2025.
37. Nakanuma Y, Kakuda Y. Pathologic classification of cholangiocarcinoma: New concepts. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2015;29(2):277-93.
38. Goeppert B. [Cholangiocarcinoma-diagnosis, classification, and molecular alterations]. *Pathologe*. 2020;41(5):488-94.
39. Joo I, Lee JM, Yoon JH. Imaging Diagnosis of Intrahepatic and Perihilar Cholangiocarcinoma: Recent Advances and Challenges. *Radiology*. 2018;288(1):7-13.
40. Kendall T, Verheij J, Gaudio E, Evert M, Guido M, Goeppert B, et al. Anatomical, histomorphological and molecular classification of cholangiocarcinoma. *Liver Int*. 2019;39 Suppl 1:7-18.
41. Lendvai G, Szekerczés T, Illyés I, Dóra R, Kontsek E, Gógl A, et al. Cholangiocarcinoma: Classification, Histopathology and Molecular Carcinogenesis. *Pathol Oncol Res*. 2020;26(1):3-15.
42. Roos E, Soer EC, Klompaker S, Meijer LL, Besselink MG, Giovannetti E, et al. Crossing borders: A systematic review with quantitative analysis of genetic mutations of carcinomas of the biliary tract. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2019;140:8-16.
43. Galdy S, Lamarca A, McNamara MG, Hubner RA, Cella CA, Fazio N, et al. HER2/HER3 pathway in biliary tract malignancies; systematic review and meta-analysis: a potential therapeutic target? *Cancer Metastasis Rev*. 2017;36(1):141-57.
44. Zhang H, Yang T, Wu M, Shen F. Intrahepatic cholangiocarcinoma: Epidemiology, risk factors, diagnosis and surgical management. *Cancer Lett*. 2016;379(2):198-205.
45. Khan SA, Tavolari S, Brandi G. Cholangiocarcinoma: Epidemiology and risk factors. *Liver Int*. 2019;39 Suppl 1:19-31.
46. Patel T. Increasing incidence and mortality of primary intrahepatic cholangiocarcinoma in the United States. *Hepatology*. 2001;33(6):1353-7.
47. Clements O, Eliahoo J, Kim JU, Taylor-Robinson SD, Khan SA. Risk factors for intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma: A systematic review and meta-analysis. *J Hepatol*. 2020;72(1):95-103.

48. 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.
49. Vithayathil M, Khan SA. Current epidemiology of cholangiocarcinoma in Western countries. *J Hepatol.* 2022;77(6):1690-8.
50. Khan SA, Emadossady 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.
51. World Health Organisation (WHO). International classification of diseases for mortality and morbidity statistics, 11th Revision (ICD-11) [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2019 [cited 03.12.2025]. Available from: <https://icd.who.int/browse/2025-01/mms/en>.
52. Bertuccio P, Malvezzi M, Carioli G, Hashim D, Boffetta P, El-Serag HB, et al. Global trends in mortality from intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma. *J Hepatol.* 2019;71(1):104-14.
53. Wheless M, Agarwal R, Goff L, Lockney N, Padmanabhan C, Heumann T. Current Standards, Multidisciplinary Approaches, and Future Directions in the Management of Extrahepatic Cholangiocarcinoma. *Curr Treat Options Oncol.* 2024;25(1):127-60.
54. Alvaro D, Bragazzi MC, Benedetti A, Fabris L, Fava G, Invernizzi P, et al. Cholangiocarcinoma in Italy: A national survey on clinical characteristics, diagnostic modalities and treatment. Results from the "Cholangiocarcinoma" committee of the Italian Association for the Study of Liver disease. *Dig Liver Dis.* 2011;43(1):60-5.
55. Vogel A, Saborowski A. Cholangiocellular Carcinoma. *Digestion.* 2017;95(3):181-5.
56. Ben-Menachem T. Risk factors for cholangiocarcinoma. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2007;19(8):615-7.
57. Palmer WC, Patel T. Are common factors involved in the pathogenesis of primary liver cancers? A meta-analysis of risk factors for intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Hepatol.* 2012;57(1):69-76.
58. Petrick JL, Thistle JE, Zeleniuch-Jacquotte A, Zhang X, Wactawski-Wende J, Van Dyke AL, et al. Body Mass Index, Diabetes and Intrahepatic Cholangiocarcinoma Risk: The Liver Cancer Pooling Project and Meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2018;113(10):1494-505.
59. Rustagi T, Dasanu CA. Risk factors for gallbladder cancer and cholangiocarcinoma: similarities, differences and updates. *J Gastrointest Cancer.* 2012;43(2):137-47.
60. Labib PL, Goodchild G, Pereira SP. Molecular Pathogenesis of Cholangiocarcinoma. *BMC Cancer.* 2019;19(1):185.
61. Blechacz B, Komuta M, Roskams T, Gores GJ. Clinical diagnosis and staging of cholangiocarcinoma. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2011;8(9):512-22.
62. Doherty B, Nambudiri VE, Palmer WC. Update on the Diagnosis and Treatment of Cholangiocarcinoma. *Curr Gastroenterol Rep.* 2017;19(1):2.
63. 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.
64. Normanno N, Martinelli E, Melisi D, Pinto C, Rimassa L, Santini D, et al. Role of molecular genetics in the clinical management of cholangiocarcinoma. *ESMO Open.* 2022;7(3):100505.
65. Tsen A, Barbara M, Rosenkranz L. Dilemma of elevated CA 19-9 in biliary pathology. *Pancreatol.* 2018;18(8):862-7.
66. 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. *Lancet Oncol.* 2015;16(8):967-78.
67. Esnaola NF, Meyer JE, Karachristos A, Maranki JL, Camp ER, Denlinger CS. Evaluation and management of intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma. *Cancer.* 2016;122(9):1349-69.
68. Slattery JM, Sahani DV. What is the current state-of-the-art imaging for detection and staging of cholangiocarcinoma? *Oncologist.* 2006;11(8):913-22.
69. Hennemige TP, Neo WT, Venkatesh SK. Imaging of malignancies of the biliary tract- an update. *Cancer Imaging.* 2014;14(1):14.
70. Jeon TY, Choi MH, Yoon SB, Soh JS, Moon SH. Systematic review and meta-analysis of percutaneous transluminal forceps biopsy for diagnosing malignant biliary strictures. *Eur Radiol.* 2022;32(3):1747-56.
71. Cillo U, Fondevila C, Donadon M, Gringeri E, Mocchegiani F, Schlitt HJ, et al. Surgery for cholangiocarcinoma. *Liver Int.* 2019;39 Suppl 1(Suppl Suppl 1):143-55.
72. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of extrahepatic cholangiocarcinoma. *J Hepatol.* 2025;83(1):211-38.
73. Amin MB, Greene FL, Edge SB, Compton CC, Gershengwald 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.

74. Wittekind C, Herausgeber. TNM Klassifikation maligner Tumoren. 8. Auflage, korrigierter Nachdruck 2020 mit allen Ergänzungen der UICC aus den Jahren 2017 bis 2019 ed. Weinheim: Wiley-VCH; 2020.
75. UICC. 9th Edition of the UICC TNM classification of Malignant Tumours now available [Internet]. Geneva: UICC; 2025 [cited 11.09.2025]. Available from: <https://www.uicc.org/news-and-updates/25-7-announcements/9th-edition-uicc-tnm-classification-malignant-tumours-now-available>.
76. Brierley JD, Giuliani M, O'Sullivan B, Rous B, Eycken EV, editors. TNM Classification of Malignant Tumours. 9th ed. Hoboken (NJ): Wiley; 2025.
77. Sarkhampee P, Ouransatien W, Lertsawatvicha N, Chansitthichock S, Wattanarath P. Resectability and survival outcome in real world practice of 720 cholangiocarcinoma patients: intrahepatic, perihilar and distal cholangiocarcinoma. *World J Surg Oncol*. 2024;22(1):314.
78. Groot Koerkamp B, Fong Y. Outcomes in biliary malignancy. *J Surg Oncol*. 2014;110(5):585-91.
79. Choi SB, Kim KS, Choi JY, Park SW, Choi JS, Lee WJ, et al. The prognosis and survival outcome of intrahepatic cholangiocarcinoma following surgical resection: association of lymph node metastasis and lymph node dissection with survival. *Ann Surg Oncol*. 2009;16(11):3048-56.
80. Lamarca A, Edeline J, McNamara MG, Hubner RA, Nagino M, Bridgewater J, et al. Current standards and future perspectives in adjuvant treatment for biliary tract cancers. *Cancer Treat Rev*. 2020;84:101936.
81. Breuer E, Mueller M, Doyle MB, Yang L, Darwish Murad S, Anwar IJ, et al. Liver Transplantation as a New Standard of Care in Patients With Perihilar Cholangiocarcinoma? Results From an International Benchmark Study. *Ann Surg*. 2022;276(5):846-53.
82. Cambridge WA, Fairfield C, Powell JJ, Harrison EM, Søreide K, Wigmore SJ, et al. Meta-analysis and Meta-regression of Survival After Liver Transplantation for Unresectable Perihilar Cholangiocarcinoma. *Ann Surg*. 2021;273(2):240-50.
83. 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.
84. Becker NS, Rodriguez JA, Barshes NR, O'Mahony CA, Goss JA, Aloia TA. Outcomes analysis for 280 patients with cholangiocarcinoma treated with liver transplantation over an 18-year period. *J Gastrointest Surg*. 2008;12(1):117-22.
85. Darwish Murad S, Kim WR, Harnois DM, Douglas DD, Burton J, Kulik LM, et al. Efficacy of neoadjuvant chemoradiation, followed by liver transplantation, for perihilar cholangiocarcinoma at 12 US centers. *Gastroenterology*. 2012;143(1):88-98.e3; quiz e14.
86. Sapisochin G, Rodríguez de Lope C, Gastaca M, Ortiz de Urbina J, Suarez MA, Santoyo J, et al. "Very early" intrahepatic cholangiocarcinoma in cirrhotic patients: should liver transplantation be reconsidered in these patients? *Am J Transplant*. 2014;14(3):660-7.
87. Bundesärztekammer. Richtlinie gem. § 16 Abs. 1 S. 1 Nrn. 2 und 5 TPG für die Wartelistenführung und Organvermittlung zur Lebertransplantation. Berlin: BÄK; 2024 [cited 08.02.2026]. Available from: https://www.bundesaeztekammer.de/fileadmin/user_upload/BAEK/Ueber_uns/Richtlinien_Leitlinien_Empfehlungen/RiliOrgaWIOvLeberTx20250325.pdf.
88. Luvira V, Satitkarnmanee E, Pugkhem A, Kietpeerakool C, Lumbiganon P, Pattanittum P. Postoperative adjuvant chemotherapy for resectable cholangiocarcinoma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;9(9):Cd012814.
89. Le Roy B, Gelli M, Pittau G, Allard MA, Pereira B, Serji B, et al. Neoadjuvant chemotherapy for initially unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma. *Br J Surg*. 2018;105(7):839-47.
90. 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.
91. Goetze TO, Vogel A, Pratschke J, Behrend M, Reim D, Schnitzbauer AA, et al. Neoadjuvant chemotherapy with gemcitabine plus cisplatin followed by radical liver resection versus immediate radical liver resection alone followed adjuvant therapy in biliary tract cancer: Final results from the phase III AIO/CALGP/ACO-GAIN-Trial [Internet]. ASCO GI 2025; Abstract 4008. 2025 [cited 03.12.2025]. Available from: https://ascopubs.org/doi/pdfdirect/10.1200/JCO.2025.43.16_suppl.4008.
92. Niger M, Nichetti F, Fornaro L, Pircher C, Morano F, Palermo F, et al. A phase II/III randomized clinical trial of CisPlatin pIUs Gemcitabine and Nabpaclitaxel (GAP) as pReoperative chemotherapy versus immediate resection in patlents with resecTable BiliarY Tract Cancers (BTC) at high risk for recurrence: PURITY study. *BMC Cancer*. 2024;24(1):436.
93. 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.
94. Goetze TO, Vogel A, Gonzalez-Carmona MA, Habibzada T, Reinecke J, Adler M, et al. ADJUBIL: A phase II study of immunotherapy with durvalumab and tremelimumab in combination with

- capecitabine or without capecitabine in adjuvant situation for biliary tract cancer—The IKF/AIO-ADJUBIL trial [Internet]. ASCO GI 2025; Abstract 4132. 2025 [cited 03.12.2025]. Available from: https://ascopubs.org/doi/pdfdirect/10.1200/JCO.2025.43.16_suppl.4132.
95. Stein A, Arnold D, Bridgewater J, Goldstein D, Jensen LH, Klumpen H-J, et al. Adjuvant Chemotherapy With Gemcitabine and Cisplatin Compared to Standard of Care After Curative Intent Resection of Cholangiocarcinoma and Muscle Invasive Gall Bladder Carcinoma (ACTICCA-1 Trial) [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); Last Update Posted in 03/2025. [cited 07.12.2025]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02170090>.
96. Glimelius B, Hoffman K, Sjöden PO, Jacobsson G, Sellström 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.
97. Feng L, Wang Y, Xu H, Yi F. Comparison of Different First-Line Systemic Therapies in Advanced Biliary Tract Cancer Based on Updated Random Controlled Trials: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Biomed Res Int*. 2022;2022:1720696.
98. André 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.
99. Phelip JM, 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. *J Clin Oncol*. 2022;40(3):262-71.
100. Conroy T, Desseigne F, Ychou M, Bouché O, Guimbaud R, Bécouarn Y, et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med*. 2011;364(19):1817-25.
101. Shroff RT, King G, Colby S, Scott AJ, Borad MJ, Goff L, et al. SWOG S1815: A Phase III Randomized Trial of Gemcitabine, Cisplatin, and Nab-Paclitaxel Versus Gemcitabine and Cisplatin in Newly Diagnosed, Advanced Biliary Tract Cancers. *J Clin Oncol*. 2024;Jco2401383.
102. Oh DY, He AR, Qin S, Chen LT, Okusaka T, Kim JW, et al. Durvalumab plus chemotherapy in advanced biliary tract cancer: 3-year overall survival update from the phase III TOPAZ-1 study. *J Hepatol*. 2025.
103. Kehmann L, Jördens M, Loosen SH, Luedde T, Roderburg C, Leyh C. Evolving therapeutic landscape of advanced biliary tract cancer: from chemotherapy to molecular targets. *ESMO Open*. 2024;9(10):103706.
104. 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.
105. 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-Entérologues Oncologues. *Cancer*. 2015;121(18):3290-7.
106. Khankhel ZS, Goring S, Bobiak S, Lamy FX, Nayak D, Garside J, et al. Second-line treatments in advanced biliary tract cancer: systematic literature review of efficacy, effectiveness and safety. *Future Oncol*. 2022;18(18):2321-38.
107. 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. *Lancet Oncol*. 2021;22(5):690-701.
108. Maio M, Ascierto PA, Manzyuk L, Motola-Kuba D, Penel N, Cassier PA, et al. Pembrolizumab in microsatellite instability high or mismatch repair deficient cancers: updated analysis from the phase II KEYNOTE-158 study. *Ann Oncol*. 2022;33(9):929-38.
109. Ilyas SI, Khan SA, Hallemeier CL, Kelley RK, Gores GJ. Cholangiocarcinoma - evolving concepts and therapeutic strategies. *Nat Rev Clin Oncol*. 2018;15(2):95-111.
110. Zhang D, Dorman K, Westphalen CB, Haas M, Ormanns S, Neumann J, et al. Unresectable biliary tract cancer: Current and future systemic therapy. *Eur J Cancer*. 2024;203:114046.
111. Fassan M, Angerilli V, Normanno N, Pruneri G, Marchetti A, Grillo F, et al. Practical guidelines for molecular testing of cholangiocarcinoma in clinical practice: Italian experts' position paper. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2024;194:104224.
112. 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-naïve patients with advanced biliary tract cancer: an open-label, phase I trial with an extensive biomarker program. *BMC Cancer*. 2019;19(1):55.
113. 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.

114. 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. *Lancet Oncol.* 2014;15(8):819-28.
115. Valle JW, Vogel A, Denlinger CS, He AR, Bai LY, Orlova R, et al. Addition of ramucirumab or merestinib to standard first-line chemotherapy for locally advanced or metastatic biliary tract cancer: a randomised, double-blind, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2021;22(10):1468-82.
116. Javle M, Roychowdhury S, Kelley RK, Sadeghi S, Macarulla T, Weiss KH, et al. Infigratinib (BGJ398) in previously treated patients with advanced or metastatic cholangiocarcinoma with FGFR2 fusions or rearrangements: mature results from a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 study. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2021;6(10):803-15.
117. Makawita S, G KA-A, Roychowdhury S, Sadeghi S, Borbath I, Goyal L, et al. Infigratinib in patients with advanced cholangiocarcinoma with FGFR2 gene fusions/translocations: the PROOF 301 trial. *Future Oncol.* 2020;16(30):2375-84.
118. Makawita S, G KA-A, Roychowdhury S, Sadeghi S, Borbath I, Goyal L, et al. Phase 3 Study of BGJ398 (Oral Infigratinib) in First Line Cholangiocarcinoma With FGFR2 Gene Fusions/Translocations (PROOF 301) [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); Last Update posted in 2024. [cited 15.09.2025]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03773302>.
119. European Medicines Agency. Febseltiq, European Public Assessment Report (EPAR) [Internet]. Amsterdam (NL): EMA; 2022 [04.12.2025]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/febseltiq>.
120. U.S. Food and Drug Administration. Withdrawn: FDA grants accelerated approval to infigratinib for metastatic cholangiocarcinoma [Internet]. Silver Spring (MD): FDA; 2024 [cited 15.09.2025]. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/withdrawn-fda-grants-accelerated-approval-infigratinib-metastatic-cholangiocarcinoma>.
121. Borad MJ, Bridgewater JA, Morizane C, Shroff RT, Oh D-Y, Moehler MH, et al. Futibatinib Versus Gemcitabine-Cisplatin Chemotherapy as First-Line Treatment of Patients With Advanced Cholangiocarcinoma Harboring FGFR2 Gene Rearrangements (FOENIX-CCA3) [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); Last Update posted in 2025. [cited 15.09.2025]. Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04093362>.
122. Bekaii-Saab TS, Valle JW, Van Cutsem E, Rimassa L, Furuse J, Ioka T, et al. FIGHT-302: first-line pemigatinib vs gemcitabine plus cisplatin for advanced cholangiocarcinoma with FGFR2 rearrangements. *Future Oncol.* 2020;16(30):2385-99.
123. Bekaii-Saab TS, Valle JW, Van Cutsem E, Rimassa L, Furuse J, Ioka T, et al. A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Pemigatinib Versus Chemotherapy in Unresectable or Metastatic Cholangiocarcinoma (FIGHT-302) [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); Last Update posted 2025 [cited 15.09.2025]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03656536>.
124. Harding JJ, Fan J, Oh DY, Choi HJ, Kim JW, Chang HM, et al. Zanidatamab for HER2-amplified, unresectable, locally advanced or metastatic biliary tract cancer (HERIZON-BTC-01): a multicentre, single-arm, phase 2b study. *Lancet Oncol.* 2023;24(7):772-82.
125. Pant S, Fan J, Oh D-Y, Choi HJ, Kim JW, Chang H-M, et al. Zanidatamab in Previously Treated HER2-Positive (HER2+) Biliary Tract Cancer (BTC): Overall survival (OS) and Longer Follow-Up From the Phase 2b HERIZON-BTC-01 Study [Internet]. ASCO GI 2024; Abstract 4091. 2024 [cited 03.12.2025]. Available from: https://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.4091.
126. European Medicines Agency. Ziihera, European Public Assessment Report (EPAR) [Internet]. Amsterdam (NL): EMA; 2025 [cited 15.09.2025]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ziihera>.
127. U.S. Food and Drug Administration. FDA grants accelerated approval to zanidatamab-hrii for previously treated unresectable or metastatic HER2-positive biliary tract cancer [Internet]. Silver Spring (MD): FDA; 2024 [cited 15.09.2025]. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-grants-accelerated-approval-zanidatamab-hrii-previously-treated-unresectable-or-metastatic-her2>.
128. Harding JJ, Macarulla T, Pant S, Wu X, Garfin PM, Okusaka T. HERIZON-BTC-302: A phase 3 study of zanidatamab with standard-of-care (SOC) therapy vs SOC alone for first-line treatment of human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-positive advanced/metastatic biliary tract cancer (BTC) [Internet]. ASCO GI 2025; Abstract TPS648. 2025 [cited 03.12.2025]. Available from: https://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO.2025.43.4_suppl.TPS648.
129. Idris R, Chaijaroenkul W, Na-Bangchang K. Molecular Targets and Signaling Pathways in Cholangiocarcinoma: A Systematic Review. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2023;24(3):741-51.
130. Gangi A, Shah J, Hatfield N, Smith J, Sweeney J, Choi J, et al. Intrahepatic Cholangiocarcinoma Treated with Transarterial Yttrium-90 Glass Microsphere Radioembolization: Results of a Single Institution Retrospective Study. *J Vasc Interv Radiol.* 2018;29(8):1101-8.

131. Edeline J, Lamarca A, McNamara MG, Jacobs T, Hubner RA, Palmer D, et al. Locoregional therapies in patients with intrahepatic cholangiocarcinoma: A systematic review and pooled analysis. *Cancer Treat Rev.* 2021;99:102258.
132. Moris D, Palta M, Kim C, Allen PJ, Morse MA, Lidsky ME. Advances in the treatment of intrahepatic cholangiocarcinoma: An overview of the current and future therapeutic landscape for clinicians. *CA Cancer J Clin.* 2023;73(2):198-222.
133. Wacker F, Dewald C. [Local and locoregional treatment of intrahepatic cholangiocarcinoma]. *Radiologe.* 2022;62(3):247-52.
134. Mosconi C, Solaini L, Vara G, Brandi N, Cappelli A, Modestino F, et al. Transarterial Chemoembolization and Radioembolization for Unresectable Intrahepatic Cholangiocarcinoma-a Systemic Review and Meta-Analysis. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2021;44(5):728-38.
135. 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.
136. Edeline J, Toucheffeu Y, Guiu B, Farge O, Tougeron D, Baumgaertner I, et al. Radioembolization Plus Chemotherapy for First-line Treatment of Locally Advanced Intrahepatic Cholangiocarcinoma: A Phase 2 Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2020;6(1):51-9.
137. Gairing SJ, Thol F, Müller 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).
138. Kuhlmann JB, Blum HE. Locoregional therapy for cholangiocarcinoma. *Curr Opin Gastroenterol.* 2013;29(3):324-8.
139. Kim JH, Won HJ, Shin YM, Kim KA, Kim PN. Radiofrequency ablation for the treatment of primary intrahepatic cholangiocarcinoma. *AJR Am J Roentgenol.* 2011;196(2):W205-9.
140. Tariq NU, McNamara MG, Valle JW. Biliary tract cancers: current knowledge, clinical candidates and future challenges. *Cancer Manag Res.* 2019;11:2623-42.
141. 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.
142. 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.
143. Kawashima J, Akabane M, Tsilimigras DI, Woldesenbet S, Khalil M, Endo Y, et al. Oncologic impact of perineural invasion in perihilar cholangiocarcinoma: an international multicenter study. *HPB (Oxford).* 2025.
144. 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.
145. 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.
146. Lin ZY, Liang ZX, Zhuang PL, Chen JW, Cao Y, Yan LX, et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma prognostic determination using pre-operative serum C-reactive protein levels. *BMC Cancer.* 2016;16(1):792.
147. 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.
148. Smith RA, Bosonnet L, Raraty M, Sutton R, Neoptolemos JP, Campbell F, et al. Preoperative platelet-lymphocyte ratio is an independent significant prognostic marker in resected pancreatic ductal adenocarcinoma. *Am J Surg.* 2009;197(4):466-72.
149. Templeton AJ, McNamara MG, Šeruga B, Vera-Badillo FE, Aneja P, Ocaña A, et al. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in solid tumors: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2014;106(6):dju124.
150. Utsumi M, Inagaki M, Kitada K, Tokunaga N, Kondo M, Yunoki K, et al. Preoperative C-reactive protein-to-albumin ratio as a prognostic factor in biliary tract cancer: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2023;102(22):e33656.
151. 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.
152. Müller L, Mähringer-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.

153. Liu Z, Zhou H, Zhou Y, Yu M, Cheng Y, Li J. Prognostic impact of the Controlling Nutritional Status Score in patients with biliary tract cancer: a systematic review and meta-analysis. *Front Oncol.* 2023;13:1240008.
154. Liu D, Heij LR, Czigany Z, Dahl E, Dulk MD, Lang SA, et al. The prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in cholangiocarcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2022;12(1):12691.
155. Child CG, Turcotte JG. Surgery and portal hypertension. *Major Probl Clin Surg.* 1964;1:1-85.
156. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg.* 1973;60(8):646-9.
157. Dayyan F, Zamani F, Ajdarkosh H, Khoonsari M, Faraji A, Nikkhah M, et al. The prognostic role of albumin-bilirubin grade in the mortality of extrahepatic cholangiocarcinoma patients. *BMC Gastroenterol.* 2025;25(1):383.
158. Pang Q, Zhou S, Liu S, Liu H, Lu Z. Prognostic role of preoperative albumin-bilirubin score in posthepatectomy liver failure and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Updates Surg.* 2022;74(3):821-31.
159. Koca T, Hasdemir B, Aksoy RA, Korcum AF. Predictive Value of GINI and ALBI Grades in Esophageal Cancer Receiving Chemoradiotherapy. *Curr Oncol.* 2024;31(11):6829-39.
160. Kut E, Menekse S. Prognostic significance of pretreatment albumin-bilirubin (ALBI) grade and platelet-albumin-bilirubin (PALBI) grade in patients with small cell lung cancer. *Sci Rep.* 2024;14(1):1371.
161. Zhang L, Zhang X, Wu B, Han X, Guo C, Li B, et al. Prognostic value of albumin-bilirubin score in pancreatic cancer patients after pancreatoduodenectomy with liver metastasis following radiofrequency ablation. *Pathol Oncol Res.* 2023;29:1611175.
162. Ni JY, An C, Zhang TQ, Huang ZM, Jiang XY, Huang JH. Predictive value of the albumin-bilirubin grade on long-term outcomes of CT-guided percutaneous microwave ablation in intrahepatic cholangiocarcinoma. *Int J Hyperthermia.* 2019;36(1):328-36.
163. Deng M, Li SH, Wang QX, Zhao R, Zou JW, Lin WP, et al. Real-world outcomes of patients with advanced intrahepatic cholangiocarcinoma treated with programmed cell death protein-1-targeted immunotherapy. *Annals of Medicine.* 2022;54(1):803-11.
164. Hahn F, Müller L, Düber C, Weinmann A, Kloeckner R, Mähringer-Kunz A. Extending the reach of the ALBI score for primary hepatic malignancies: Does ALBI work for cholangiocarcinoma? *Z Gastroenterol.* 2020;58(01):2.23.
165. Wang Y, Pang Q, Jin H, Zhou L, Hu X, Qian Z, et al. Albumin-Bilirubin Grade as a Novel Predictor of Survival in Advanced Extrahepatic Cholangiocarcinoma. *Gastroenterol Res Pract.* 2018;2018:8902146.
166. Müller L, Hahn F, Mähringer-Kunz A, Stoeck F, Gairing SJ, Foerster F, et al. Immunonutritive Scoring in Patients With Hepatocellular Carcinoma Undergoing Transarterial Chemoembolization: Prognostic Nutritional Index or Controlling Nutritional Status Score? *Front Oncol.* 2021;11:696183.
167. Hofbauer SL, Pantuck AJ, de Martino M, Lucca I, Haitel A, Shariat SF, et al. The preoperative prognostic nutritional index is an independent predictor of survival in patients with renal cell carcinoma. *Urol Oncol.* 2015;33(2):68.e1-7.
168. Hong S, Zhou T, Fang W, Xue C, Hu Z, Qin T, et al. The prognostic nutritional index (PNI) predicts overall survival of small-cell lung cancer patients. *Tumour Biol.* 2015;36(5):3389-97.
169. Kanda M, Fujii T, Kodera Y, Nagai S, Takeda S, Nakao A. Nutritional predictors of postoperative outcome in pancreatic cancer. *Br J Surg.* 2011;98(2):268-74.
170. Okadome K, Baba Y, Yagi T, Kiyozumi Y, Ishimoto T, Iwatsuki M, et al. Prognostic Nutritional Index, Tumor-infiltrating Lymphocytes, and Prognosis in Patients with Esophageal Cancer. *Ann Surg.* 2020;271(4):693-700.
171. Paccagnella A, Morassutti I, Rosti G. Nutritional intervention for improving treatment tolerance in cancer patients. *Curr Opin Oncol.* 2011;23(4):322-30.
172. Chen KJ, Zhou L, Xie HY, Ahmed TE, Feng XW, Zheng SS. Intratumoral regulatory T cells alone or in combination with cytotoxic T cells predict prognosis of hepatocellular carcinoma after resection. *Med Oncol.* 2012;29(3):1817-26.
173. Zikos TA, Donnenberg AD, Landreneau RJ, Luketich JD, Donnenberg VS. Lung T-cell subset composition at the time of surgical resection is a prognostic indicator in non-small cell lung cancer. *Cancer Immunol Immunother.* 2011;60(6):819-27.
174. Lin G, Liu Y, Li S, Mao Y, Wang J, Shuang Z, et al. Elevated neutrophil-to-lymphocyte ratio is an independent poor prognostic factor in patients with intrahepatic cholangiocarcinoma. *Oncotarget.* 2016;7(32):50963-71.
175. Lv X, Zhang Z, Yuan W. Pretreatment Prognostic Nutritional Index (PNI) as a Prognostic Factor in Patients with Biliary Tract Cancer: A Meta-Analysis. *Nutr Cancer.* 2021;73(10):1872-81.

176. Deliktaş Onur İ, Firat HG, Serteser Çamöz E, Yıldız F. Is the Prognostic Nutritional Index a Novel Prognostic Factor in Patients With Unresectable/Metastatic Gallbladder and Cholangiocarcinoma Receiving Chemotherapy? *Cureus*. 2024;16(7):e65003.
177. Zhang C, Wang H, Ning Z, Xu L, Zhuang L, Wang P, et al. Prognostic nutritional index serves as a predictive marker of survival and associates with systemic inflammatory response in metastatic intrahepatic cholangiocarcinoma. *Onco Targets Ther*. 2016;9:6417-23.
178. Diakos CI, Charles KA, McMillan DC, Clarke SJ. Cancer-related inflammation and treatment effectiveness. *Lancet Oncol*. 2014;15(11):e493-503.
179. Rook GA, Dalgleish A. Infection, immunoregulation, and cancer. *Immunol Rev*. 2011;240(1):141-59.
180. Liu XY, Zhang X, Zhang Q, Ruan GT, Liu T, Xie HL, et al. The value of CRP-albumin-lymphocyte index (CALLY index) as a prognostic biomarker in patients with non-small cell lung cancer. *Support Care Cancer*. 2023;31(9):533.
181. Takeda Y, Sugano H, Okamoto A, Nakano T, Shimoyama Y, Takada N, et al. Prognostic usefulness of the C-reactive protein-albumin-lymphocyte (CALLY) index as a novel biomarker in patients undergoing colorectal cancer surgery. *Asian J Surg*. 2024;47(8):3492-8.
182. Müller L, Hahn F, Mähringer-Kunz A, Stoeckl F, Gairing SJ, Michel M, et al. Immunonutritive Scoring for Patients with Hepatocellular Carcinoma Undergoing Transarterial Chemoembolization: Evaluation of the CALLY Index. *Cancers (Basel)*. 2021;13(19).
183. Zhu D, Lin YD, Yao YZ, Qi XJ, Qian K, Lin LZ. Negative association of C-reactive protein-albumin-lymphocyte index (CALLY index) with all-cause and cause-specific mortality in patients with cancer: results from NHANES 1999-2018. *BMC Cancer*. 2024;24(1):1499.
184. Tsunematsu M, Haruki K, Taniat T, Tanji Y, Shirai Y, Furukawa K, et al. The impact of C-reactive protein-albumin-lymphocyte (CALLY) index on the prognosis of patients with distal cholangiocarcinoma following pancreaticoduodenectomy. *Ann Gastroenterol Surg*. 2023;7(3):503-11.
185. Xi P, Huang G, Huang K, Qin D, Yao Z, Jiang L, et al. The Prognostic Significance of the CALLY Index in Ampullary Carcinoma: An Inflammation-Nutrition Retrospective Analysis. *J Inflamm Res*. 2025;18:621-35.
186. Pan J, Chen S, Tian G, Jiang T. Preoperative Albumin-Bilirubin Grade With Prognostic Nutritional Index Predicts the Outcome of Patients With Early-Stage Hepatocellular Carcinoma After Percutaneous Radiofrequency Ablation. *Front Med (Lausanne)*. 2020;7:584871.
187. Li Q, Chen C, Zhang J, Wu H, Qiu Y, Song T, et al. Prediction Efficacy of Prognostic Nutritional Index and Albumin-Bilirubin Grade in Patients With Intrahepatic Cholangiocarcinoma After Radical Resection: A Multi-Institutional Analysis of 535 Patients. *Front Oncol*. 2021;11:769696.
188. Luo H, Huang C, Meng M, Zhang M, Li Z, Huang J. Combination of neutrophil/lymphocyte ratio and albumin/bilirubin grade as a prognostic predictor for hepatocellular carcinoma patients undergoing curative hepatectomy. *BMC Gastroenterol*. 2023;23(1):162.
189. Li C, Zhang XY, Peng W, Wen TF, Yan LN, Li B, et al. Preoperative albumin-bilirubin grade plus platelet-to-lymphocyte ratio predict the outcomes of patients with BCLC stage A hepatocellular carcinoma after liver resection. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(29):e11599.
190. MSD Manual Professional Edition. Lymphocytopenia [Internet]. Rahway, NJ: Merck & Co., Inc.; 2025 [cited 17.10.2025]. Available from: <https://www.msdmanuals.com/professional/hematology-and-oncology/leukopenias/lymphocytopenia>.
191. Ogul A, Kidi MM, Buyuksimsek M. Advanced Biliary Tract Cancer Treated with Gemcitabine plus Cisplatin (GEMCIS) and Novel Inflammatory Markers. *J Gastrointest Cancer*. 2021;52(1):294-9.
192. Huang JC, Ma YW, Wang HX, Lang R, Jiang T. Prognostic impact of albumin-bilirubin score in predicting the long-term survival of distal cholangiocarcinoma after radical surgery. *World J Surg Oncol*. 2025;23(1):160.
193. Möhring C, Feder J, Mohr RU, Sadeghlar F, Bartels A, Mahn R, et al. First Line and Second Line Chemotherapy in Advanced Cholangiocarcinoma and Impact of Dose Reduction of Chemotherapy: A Retrospective Analysis. *Front Oncol*. 2021;11:717397.
194. Conci S, Campagnaro T, Danese E, Lombardo E, Isa G, Vitali A, et al. Role of Inflammatory and Immune-Nutritional Prognostic Markers in Patients Undergoing Surgical Resection for Biliary Tract Cancers. *Cancers (Basel)*. 2021;13(14).
195. Koch C, Franzke C, Bechstein WO, Schnitzbauer AA, Filmann N, Vogl T, et al. Poor Prognosis of Advanced Cholangiocarcinoma: Real-World Data from a Tertiary Referral Center. *Digestion*. 2020;101(4):458-65.
196. 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.

197. 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.
198. Schweitzer N, Fischer M, Kirstein MM, Berhane S, Kottas M, Sinn M, et al. Risk estimation for biliary tract cancer: Development and validation of a prognostic score. *Liver Int.* 2017;37(12):1852-60.
199. Strijker M, Belkouz A, van der Geest LG, van Gulik TM, van Hooft JE, de Meijer VE, et al. Treatment and survival of resected and unresected distal cholangiocarcinoma: a nationwide study. *Acta Oncol.* 2019;58(7):1048-55.
200. Ottaiano A, Santorsola M, Diana A, Belli A, Lentini Graziano ML, Orefice J, et al. Treatments, prognostic factors, and genetic heterogeneity in advanced cholangiocarcinoma: A multicenter real-world study. *Cancer Med.* 2024;13(4):e6892.
201. Schweitzer N, Kirstein MM, Kratzel AM, Mederacke YS, Fischer M, Manns MP, et al. Second-line chemotherapy in biliary tract cancer: Outcome and prognostic factors. *Liver Int.* 2019;39(5):914-23.
202. Yang Z, Zhang D, Zeng H, Fu Y, Hu Z, Pan Y, et al. Inflammation-Based Scores Predict Responses to PD-1 Inhibitor Treatment in Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *J Inflamm Res.* 2022;15:5721-31.

8 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater für seine kompetente Betreuung meiner Dissertation. Bei allen Fragen und Unklarheiten während der gesamten Entstehung dieser Arbeit hat er mich stets geduldig und freundlich begleitet, wodurch die Zusammenarbeit mit ihm jederzeit angenehm und von konstruktiver Unterstützung geprägt war. Außerdem danke ich meinen Eltern, die stets an mich geglaubt und trotz der räumlichen Entfernung mich geduldig und tatkräftig auf meinem Weg durch diese Dissertation begleitet haben. Ebenso danke ich meiner Freundin, deren beständige Unterstützung, Geduld und Rückhalt mir während der gesamten Zeit eine große Hilfe waren.