

Tumore des biliären Trakts

Häufigkeit, Diagnostik und Therapie

Die malignen Tumoren des biliären Trakts, unterteilt in Gallenblasen- und Gallengangskarzinome, sind eher selten. Dennoch wurden in den vergangenen Jahren Fortschritte in Diagnostik und Therapie erzielt. Neben Verbesserung der operativen Techniken als einzige kurative Option konnte auch ein chemotherapeutischer Standard bei fortgeschrittenen Tumoren etabliert werden. Multimodale Konzepte stehen im Fokus des Forschungsinteresses.

PANAGIOTIS SAMARAS¹, ANDREAS GEIER², OLIVER RIESTERER³, PHILIPP DUTKOWSKI⁴



Panagiotis Samaras



Andreas Geier



Oliver Riesterer

Die Inzidenz des Gallenblasen- und des extrahepatischen Gallengangskarzinoms hat sich in den vergangenen Dekaden nicht wesentlich verändert und liegt in Europa bei 3,2/100 000 für Männer und 5,4/100 000 für Frauen. Dagegen ist die Inzidenz des intrahepatischen Gallengangskarzinoms kontinuierlich gestiegen und wird derzeit mit 0,4 bis 1,3/100 000 angegeben (1). Als Risikofaktoren für die Entwicklung biliärer Tumoren gelten eine zugrunde liegende primär sklerosierende Cholangitis, Choledochuszysten und Thorotrastanwendungen, in geringerem Masse auch eine Leberzirrhose, virale Hepatitiden, Steinleiden sowie verschiedene parasitäre Erkrankungen (2). Gallengangskarzinome werden entsprechend ihrer anatomischen Lokalisation in intrahepatische, hiläre (sog. Klatskin-Tumore) und distale Cholangiokarzinome unterteilt.

Diagnostik und Stadieneinteilung

Zur Diagnostik biliärer Tumoren stehen derzeit verschiedene laborchemische und bildgebende Verfahren zur Verfügung.

Laborchemische Verfahren

Das Carbohydratantigen 19-9 (CA19-9) ist ein Glykoprotein, welches eine hohe Sensitivität beim Pankreaskarzinom aufweist. In Analogie wird es auch zur Diagnose sowie für den klinischen Verlauf von biliären Tumoren verwendet, da das Anliegen in bis zu 75% der Fälle bei diesen Tumoren erhöht sein kann. Eine geringere Sensitivität weist das Karzinoembryonale Antigen (CEA) für biliäre Tumoren mit zirka 50% auf (3). Grundsätzlich ist kein breit verfügbarer serologischer Marker verlässlich genug, um exklusiv für die Diagnostik verwendet zu werden. Dementsprechend haben serologische Marker zurzeit in internationalen Richtlinien keinen Stellenwert.

Golgi-Phosphoprotein 2 (GOLPH2), ein Protein, wel-

ches mit dem Golgi-Apparat assoziiert ist, wird derzeit als möglicher Serummarker für hepatozelluläre und biliäre Karzinome evaluiert. In spezialisierten Zellen kann GOLPH2 durch Prozessierung ins Serum gelangen (sGOLPH2). In serologischen Untersuchungen (ELISA) war sGOLPH2 bei Patienten mit biliären Tumoren im Vergleich zu gesunden Probanden signifikant erhöht. Sollten sich diese Daten auch im Rahmen prospektiver Studien reproduzieren lassen, könnte mit sGOLPH2 erstmals ein Marker sowohl für die Früherkennung als auch für das Therapiemonitoring biliärer Tumoren zur Verfügung stehen (4).

Bildgebende Verfahren

Zur Klärung der Ursache und Lokalisation einer Cholestase können verschiedene bildgebende Verfahren beitragen. Mittels Ultraschall gelingt es in der Mehrzahl der Fälle, die Obstruktion zu lokalisieren, wenn auch sehr häufig nur durch die Gallengangserweiterung als indirektes Zeichen und nicht durch einen direkten Tumornachweis. Auch eine darauf folgende Atrophie des Lebergewebes kommt zur Darstellung. Die Computertomografie (CT) kommt aufgrund ihrer Verfügbarkeit ebenfalls weitverbreitet zum Einsatz und kann zur Lokalisation des Tumors und der Obstruktionshöhe beitragen. Die Lagebeziehung zu den umgebenden Gefässen und Organen wird sehr gut dargestellt. Allerdings können intraduktale Tumorausbreitung und damit auch Resektabilität nur unzureichend beurteilt werden (5). Die Magnetresonanztomografie (MRT) erlaubt dagegen im Rahmen der MR-Cholangio-Pankreatikografie (MRCP) die dreidimensionale Darstellung des Gallenwegsystems, sodass auch die Gallenwege proximal einer Stenose dargestellt werden. In der Beurteilung der Tumorausbreitung und der Obstruktionsursache sind MRCP und die endoskopische Cholangio-Pankreatikografie (ERCP) vergleichbar (6). Die Indikation zur

Durchführung der invasiveren ERCP liegt vor allem in der Darstellung distaler Stenosen und in der präoperativen Drainage des Gallenwegssystems. Die Wertigkeit einer präoperativen Drainage wird bis heute kontrovers diskutiert. Bei proximalen hochgradigen respektive kompletten Stenosen ist die ERCP technisch schwierig bis unmöglich, eine perkutane transhepatische Cholangiografie (PTC) ist dagegen hilfreich. Beide Verfahren bieten diagnostisch den Vorteil, dass mittels Bürstenabstrich Zytologien gewonnen werden können. Diese haben jedoch nur eine Sensitivität von etwa 30%, die auch durch ergänzende Biopsieentnahme nur unwesentlich erhöht werden kann. Wiederholte Bürstenzytologien erhöhen jedoch die Wahrscheinlichkeit des erfolgreichen Tumornachweises (7).

Die Nutzung molekularer Methoden wie der Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) verspricht eine weitere Verbesserung der Sensitivität für die Zukunft. Eine gezielte Feinnadelbiopsie vergrößerter Lymphknoten mittels endoskopischen Ultraschalls (EUS) kann die Sensitivität des Tumornachweises ebenfalls erhöhen.

Zur Abgrenzung benigner Strikturen kann auch der endoskopische intradukale Ultraschall beitragen (8).

In den letzten Jahren konnte das diagnostische Spektrum für biliäre Tumoren durch die Positronen-Emissions-Tomografie (PET) erweitert werden. In zwei Studien, in welchen PET-Aufnahmen mit einer CT korreliert wurden (PET-CT), konnte eine hohe Sensitivität und Spezifität für die Detektion von Fernmetastasen ermittelt werden (9, 10). Diese zusätzliche Untersuchung ist insbesondere für die Therapieplanung derjenigen Patienten wichtig, welche für eine Tumorsektion infrage kommen und für die daher ein Ausschluss von Fernmetastasen essenziell ist.

Aktuelle Therapiestrategien

Stellenwert lokaler Therapien

Der Stellenwert einer endoskopischen Drainage bei resektablen Cholangiokarzinomen ist nicht endgültig geklärt. Bei irresektablen Tumoren ist die endoskopische Drainage mittels Plastik- oder Metallstent dagegen zur Sicherung des Galleabflusses etabliert und gelingt bei der Mehrzahl der Patienten (11). Metallstents stellen aufgrund der längeren Durchgän-

gigkeit die Drainage der Wahl dar. Initial werden zumeist Plastikstents appliziert, auch wenn dies bei hilären Tumoren technisch schwierig sein kann. Dabei bieten 11.5 Fr-Stents gegenüber 10 Fr-Plastikstents keine längere Durchgängigkeit, sodass diese üblicherweise aufgrund der einfacheren Applikation bevorzugt werden. Gecoverte Metallstents bieten ebenso keine Vorteile gegenüber nicht gecoverten, sodass insbesondere bei hilären Stenosen Letztere zur Vermeidung der Okklusion des kontralateralen Gallengangssystems verwendet werden. Soweit technisch durchführbar wird üblicherweise der endoskopische Drainageweg gegenüber der PTCD bevorzugt. In den meisten Fällen ist eine unilaterale Drainage ausreichend, da bereits eine Drainage von 25 bis 30% der Leber ausreicht, um die Cholestase zu beheben (12).

Eine prophylaktische *Antibiotikatherapie mit Ciprofloxacin* nach Einlage des Plastikstents kann das Auftreten von Cholangitiden signifikant reduzieren (13).

Zur langfristigen Gewährleistung des Galleabflusses kann die endoskopische Drainage mit einer lokalen Tumorabletion mittels photodynamischer Therapie (PDT) kombiniert werden. Diese basiert auf einer intravenösen Injektion eines Photosensitizers (Delta-Aminolävulinsäure, Photophrin) in Kombination mit einer endoskopischen lokalen Applikation von UV-Licht zur Aktivierung der Tumordestruktion im Bereich des Tumorbetts. Zwei randomisierte prospektive Studien konnten einen Überlebensvorteil bei nicht resektablen Gallengangstumoren belegen (14, 15). Dabei dürfte der Vorteil weniger in der Reduktion der Tumormasse, sondern mehr in der Gewährleistung eines längerfristig freien Galleabflusses liegen. Bei der Indikationsstellung müssen Cholangitiden und Leberabszesse als potenzielle Komplikationen berücksichtigt werden. Das Verfahren wird derzeit nur an wenigen Zentren durchgeführt.

Stellenwert der Chirurgie

Die Chirurgie bietet Patienten mit Gallenblasen- und Gallengangskarzinomen die einzige echte Chance auf eine Heilung und ist daher auch die primäre Therapieoption bei Patienten mit resektablen Tumoren.

Cholangiokarzinom

Die *kurative (R0-)Resektion des hilären Cholangiokarzinoms* (67% der Gallengangskarzinome) weist derzeit Fünf-Jahres-Überlebensraten von 40 bis 60% auf (16) und wird entweder kombiniert mit Leberresektionen oder auch als alleinige zentrale Gallengangresektion durchgeführt. Verbliebene Tumoranteile an den Resektionsrändern verschlechtern jedoch die Prognose dramatisch (Fünf-Jahres-Überlebensraten von 9 bis 18%). Technisch gesehen erfordert eine Tumorklassifikation an der Gallengangsbifurkation (Bismuth II) oder weiter proximal (Bismuth III–IV) meist eine Hemihepatektomie (rechts oder links), um freie Absetzungsflächen zu erreichen. Eine zusätzliche En-bloc-Resektion von Segment I (Lobus caudatus) ist heutzutage obligatorisch, da Tumoren an der Bifurkation häufig den Gallengang infiltrieren. Entscheidend für die Beurteilung der Resektabilität (in 20–50% der Fälle) ist das Ausmass der Infiltration benachbarter Gefäßstrukturen (Pfortader, A. hepatica). Während die Tumordinvasion in beide Pfortaderäste im Einzelfall resektabel ist, erscheint eine gleichzeitige Infiltration der rechten und linken Leberarterie derzeit als nicht resektabel. Die Gallengangskonstruktion nach Tumorentfernung wird durch eine hiläre biliodigestive Anastomose gewährleistet.

Die *Lebertransplantation* als radikalste Form der Tumorentfernung wurde bereits vor 20 Jahren beim nicht resektablen hilären Cholangiokarzinom eingesetzt. Die Ergebnisse waren damals mit Fünf-Jahres-Überlebensraten zwischen 17 und 28% enttäuschend (17). In den letzten Jahren ist jedoch durch ein multidisziplinäres Vorgehen mit neoadjuvanter Bestrahlung und gleichzeitiger Chemotherapie sowie anschliessender Lebertransplantation eine markante Verbesserung des Überlebens erreicht worden. Kernpunkt dieses in der Mayo-Klinik entwickelten Protokolls ist jedoch vor allem die Patientenselektion. Nur Patienten mit einem Tumordurchmesser von bis zu 3 cm (horizontal), ohne intrahepatische oder extrahepatische Metastasen sowie ohne Lymphknotenachweis im Lig. hepatoduodenale, sind für ein solches Vorgehen geeignet. Eine Tumordinfiltration in die hilären Gefässe ist jedoch keine Kontraindikation zur Transplantation.

Distale Cholangiokarzinome sind seltener als hiläre Cholangiokarzinome (27% der Gallengangskarzinome). Nach der Durchtrennung des Choledochus proximal des Tumors erfolgt hier meistens eine partielle Duodenopankreatektomie (Whipple-Prozedur).

Intrahepatische Cholangiokarzinome haben die schlechteste Prognose und eine Inzidenz von 6% aller Cholangiokarzinome (Fünf-Jahres-Überlebensrate ca. 30%) (18). Ein Ikterus tritt erst spät auf, daher besteht häufig ein fortgeschrittenes Stadium zum Zeitpunkt der Diagnosestellung. Nur 15 bis 50% der intrahepatischen Cholangiokarzinome sind kurativ resektabel, dann meistens mittels einer Hemihepatektomie.

Gallenblasenkarzinom

Lediglich 10 bis 30% der Gallenblasenkarzinome sind zum Zeitpunkt der Diagnose kurativ resektabel. Ein tumorbezogenes differenziertes Vorgehen ist erforderlich:

Wenn ein Gallenblasenkarzinom zufällig während einer Cholezystektomie festgestellt wurde, ist bei Carcinoma in situ (Tis) oder Tumorwachstum bis in die Mucosa (T1a) die alleinige Cholezystektomie ausreichend (bei tumorfreiem Ductus cysticus), da die Inzidenz von Lymphknotenmetastasen in diesen Situationen nur 2,5% beträgt.

Nach laparoskopischer Cholezystektomie sollten jedoch die Portzugangsstellen zur Vermeidung von Satellitenmetastasen (in 14 bis 16% der Fälle) ausgeschnitten werden.

Bei Tumorwachstum bis zur Mucosa (Carcinoma in situ) besteht damit eine exzellente Prognose.

Liegt ein Tumorwachstum in die Muscularis (T1b) oder bis zur Subserosa (T2) vor, sollte eine Lymphknotendisektion im Lig. hepatoduodenale sowie eine Wedge-Resektion (3 cm) der Leber im Gallenblasenbett erfolgen. Der Resektionsrand muss überprüft und gegebenenfalls nachreseziert werden (Leber, Ductus cysticus). Die Fünf-Jahres-Überlebensraten variieren zwischen 59 und 75%.

Eine Tumorausbreitung durch die Serosa (T3, T4) erfordert in der Regel eine Hemihepatektomie oder auch eine zentrale Leberresektion mit Choledochusresektion und Lymphknotendisektion, um

Tabelle:
Phase-II-Studien mit zielgerichteten Therapien in der Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenen biliären Karzinomen

Medikament	n	RR (%)	Mediane Zeit (Monate)		
			PFS/TTP	OS	Autor
Erlotinib	42	8	2,6	7,5 (57% 2. Linie)	Philip 2006
Lapatinib	19	0	1,8	5,2 (65% 2. Linie)	Ramanathan 2009
Sorafenib	46	2	2,3	4,4 (56% 2. Linie)	Bengala 2010
Bevacizumab + GEMOX	35	45	7,0	13,2 (9% 2. Linie)	Zhu 2010
Bevacizumab + Erlotinib	53	12	4,4	9,9 (9% 2. Linie)	Lubner 2010
Cetuximab + GEMOX	30	63	8,8	15,2	Grünberger 2010

Abkürzungen: RR: response rate; PFS: progression free survival; TTP: time to progression; OS: overall survival

freie Absetzungsränder zu erreichen. Die Fünf-Jahres-Überlebensraten sind in diesen Situationen trotz kurativer Resektion (21–44%) deutlich schlechter.

Stellenwert der Chemotherapie

Bis vor Kurzem war für die onkologische Behandlung von Patienten mit inoperablen oder bereits metastasierten biliären Karzinomen keine Standardtherapie verfügbar, da keine aussagekräftigen Studien mit ausreichend grossen Patientenzahlen existierten. Patienten mit Tumoren des biliären Trakts erhielten zumeist Gemcitabin in Analogie zu dessen moderater Wirksamkeit beim Pankreaskarzinom (19). Vor einigen Jahren wurde eine Metaanalyse mit allen verfügbaren Studien zu dieser Frage durchgeführt. Diese suggerierte, dass eine Kombination von Gemcitabin mit einem Platinderivat die besten Ergebnisse bezüglich Ansprechen und Überleben erzielen kann (20). Diese Hypothese konnte vor zwei Jahren im Rahmen der ersten randomisierten Phase-III-Studie bestätigt werden. Im sogenannten ABC-02-Trial, einer britischen Studie, wurden Patienten mit lokal fortgeschrittenen oder metastasierten biliären Karzinomen entweder mit Gemcitabin allein oder mit einer Kombination von Gemcitabin und Cisplatin behandelt. Patienten mit allen Formen von biliären Tumoren wurden eingeschlossen, einschliesslich Gallenblasenkarzinomen und ampullären Karzinomen. Die Studie konnte zeigen, dass durch die Kombi-

nationstherapie das progressionsfreie Überleben um drei Monate und das Gesamtüberleben um knapp vier Monate verbessert werden konnte. Dabei profitierten alle Patientensubgruppen von der Kombination, mit Ausnahme von Patienten, deren Allgemeinzustand mit ECOG > 1 angegeben wurde. Erstaunlicherweise traten keine vermehrten Toxizitäten mit Ausnahme von leicht stärkerer Hämatoxizität auf. Die Ergebnisse dieser Studie haben die Kombination aus Gemcitabin und Cisplatin als neuen Therapiestandard für biliäre Karzinome definiert (21).

In den letzten Jahren wurden auch zielgerichtete Therapien im Rahmen klinischer Studien getestet. Da es sich bei biliären Karzinomen um gut vaskularisierte Tumoren handelt und in Zelllinien eine EGFR-Überexpression festgestellt werden konnte, ist der Einsatz von zielgerichteten Therapien gegen EGFR respektive VEGF(R) von besonderem Interesse. Hierzu gibt es aber bislang nur Phase-II-Daten, wobei meistens auch nicht zwischen erster und zweiter Therapielinie bei den Patienten unterschieden wurde. Dementsprechend kann man aus diesen Ergebnissen keine Schlüsse für die tägliche Praxis ziehen. Eine Übersicht über hierzu publizierte Studien gibt die Tabelle.

Stellenwert der Radiotherapie

Es gibt keine grösseren randomisierten Studien zur alleinigen Radiotherapie oder Radiochemotherapie bei biliären

Karzinomen. Auch sind die publizierten Studien in der Regel retrospektiv, haben kleine Patientenzahlen und sind wegen alter Radiotherapiemethoden wenig aussagekräftig. Eine Ausnahme bildet eine laufende französische Studie mit 170 Patienten. Die Patienten mit inoperablen biliären Karzinomen werden entweder zu einer Radiochemotherapie (RT plus Fluorouracil/Cisplatin) oder zu einer alleinigen Chemotherapie mit Gemcitabin und Oxaliplatin (NCT00304135) randomisiert.

Die technische Herausforderung bei der Radiotherapie biliärer Karzinome liegt darin, eine wirksame Dosis in der Tumorregion zu deponieren und gleichzeitig den angrenzenden Dünndarm und die Leber zu schonen. Neue Techniken, wie zum Beispiel die intensitätsmodulierte Radiotherapie (IMRT), die extrakranielle stereotaktische Bestrahlung sowie die Methoden der bildgerichteten (image-guided) und atemkorrigierten Bestrahlung, erlauben seit wenigen Jahren eine zielgenaue Bestrahlung bei gleichzeitig verbesserter Schonung des Normalgewebes und ermöglichen zudem, dass die Dosis erhöht werden kann.

In einer Studie wurden 24 Patienten mit biliären Karzinomen mittels *bildgesteuerter IMRT* und einer mittleren Gesamtdosis von 59 Gy, aufgeteilt in Fraktionen von 1,8 bis 2 Gy, behandelt. Höhergradige (RTOG > Grad 2) Nebenwirkungen traten bei weniger als 10% der Patienten auf. Das mediane Überleben der mit IMRT und hoher Dosis behandelten Patienten war signifikant länger (18 vs. 9 Monate) als das Überleben der in einer früheren Zeitperiode mit alter Technik und «nur» 48 Gy behandelten Patienten (22).

Im Gegensatz zu einer intensitätsmodulierten Radiotherapie kann mittels *stereotaktischer Radiotherapie* die Dosis in hohen Einzelfraktionen und noch gezielter und schonender verabreicht werden. Durch die hohen Einzelfraktionen und die Verkürzung der Behandlungszeit wird der biologische Wert der Bestrahlung erhöht. In einer Behandlungsserie mit 13 Patienten mit inoperablen Klatskin-Tumoren wurde den Patienten eine Hochpräzisionsbestrahlung (32 bis 56 Gy aufgeteilt in Fraktionen von 4 Gy) verabreicht. Der biologische Wert dieser Behandlung, umgerechnet in 2-Gy-Einzeldosen, beträgt 55

bis 90 Gy. Das mittlere progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben der Patienten betragen 32,5 und 33,5 Monate (23).

Die Ergebnisse der modernen Radiotherapie bei biliären Karzinomen sind Erfolg versprechend. Die neuen Techniken werden deshalb in der klinischen Routine bei sorgfältig ausgewählten Patienten mit biliären Karzinomen auch angewendet. Der Nutzen für die Patienten muss jedoch noch in prospektiven Studien bewiesen werden.

Multimodale Therapiekonzepte

Da die Prognose von Patienten mit biliären Tumoren auch nach kompletter Tumorresektion schlecht ist, sind multimodale Therapiekonzepte von besonderem Interesse. Leider stehen aufgrund der Seltenheit der Erkrankung keine grösseren Studien zur Verfügung.

Adjuvante Chemotherapie

Zur adjuvanten Chemotherapie und Radiochemotherapie gibt es meist nur retrospektive Analysen. Eine negative prospektive Studie ist veröffentlicht worden, welche jedoch mit einer heute nicht mehr zeitgemässen Kombination von 5-Fluorouracil und Mitomycin durchgeführt wurde. Es zeigte sich nur für die Subgruppe der Patienten mit inkompletter Resektion eines Gallenblasenkarzinoms ein Überlebensvorteil (24). Aufgrund der spärlichen Datenlage besteht derzeit kein allgemein akzeptierter Therapiestandard für die adjuvante Situation; gemäss NCCN kann aber bei Patienten mit inkompletter Resektion eines biliären Tumors oder zusätzlich befallenen Lymphknoten die additive Behandlung mit einer auf 5-Fluorouracil oder Gemcitabin basierten Chemotherapie erwogen werden. Derzeit wird am Universitätsspital Zürich die adjuvante Therapie mit Cisplatin und Gemcitabin für Patienten nach Resektion eines Gallenblasen- oder Gallengangskarzinoms im Rahmen einer prospektiven Studie angeboten.

Neoadjuvante Chemotherapie

Da Tumoren des biliären Trakts mitunter sehr chemosensitiv sein können, bieten sich auch *neoadjuvante Therapiekonzepte* für klinische Prüfungen an. Es wurden Einzelfälle beschrieben, bei welchen

primär nicht resektable intrahepatische Gallengangskarzinome nach gutem Ansprechen auf eine Chemotherapie schliesslich sekundär operiert werden konnten. Vor Kurzem wurde eine Studie publiziert, in welcher Patienten mit lokal fortgeschrittenen intrahepatischen Gallengangskarzinomen eine regionale Chemotherapie mit Floxuridin erhalten hatten. Ansprechraten von über 50% und Tumorkontrollraten von über 95% konnten dokumentiert werden (25). Es ist anzunehmen, dass eine Kombination von regionaler mit systemischer Therapie die Ansprechraten weiter verbessern kann.

Postoperative Radiotherapie

Trotz bisher fehlender aussagekräftiger Daten kann die postoperative Radiotherapie nach inkompletter Resektion bei sorgfältig ausgewählten Patienten, bei denen das lokale Rezidivrisiko im Vordergrund steht, diskutiert werden. In einer retrospektiven Analyse von 177 Patienten, die am Memorial Sloan-Kettering Cancer Center aufgrund biliärer Karzinome mit alleiniger Chirurgie behandelt wurden, traten bei 97 Patienten mit Gallenblasenkarzinomen mehrheitlich lokoregionäre und Fernmetastasen zeitgleich auf, während bei 80 Patienten mit hilären Cholangiokarzinomen in 59% der Fälle isolierte lokoregionäre Rezidive auftraten (26). Die Autoren schlossen aus diesen Daten, dass insbesondere beim hilären Cholangiokarzinom eine intensive lokoregionäre Behandlung, zum Beispiel in Form einer Chirurgie mit adjuvanter Radiotherapie, Erfolg versprechend sein könnte. Diese Schlussfolgerung wird durch eine kürzlich publizierte populationsbasierte Analyse unterstützt. In dieser sogenannten SEER-Analyse von über 1500 Patienten mit extrahepatischen Cholangiokarzinomen hatten insbesondere Patienten mit inkompletter Resektion einen Überlebensvorteil durch die adjuvante Radiotherapie (mittleres Überleben 25 vs. 21 Monate) (27). Eine Analyse von über 3800 Patienten mit intrahepatischen Cholangiokarzinomen zeigte ebenfalls einen Überlebensvorteil für die adjuvante Radiotherapie nach Chirurgie (9 vs. 6 Monate) (28). Eine nordamerikanische Phase-II-Studie untersucht zurzeit die Wertigkeit einer intensiven postoperativen Behandlung mit ad-

Das Mayo-Protokoll

Von grossem Interesse sind Daten des erwähnten neoadjuvanten multimodalen Protokolls, das in der Mayo-Klinik entwickelt wurde. Patienten mit nicht-resektablen hilären Gallengangskarzinomen wurden mit kombinierter perkutaner Strahlentherapie (45 Gy) plus 5-Fluorouracil und intraluminaler Brachytherapie (20-30 Gy) behandelt. Nach Abschluss der Bestrahlung erhielten die Patienten Chemotherapie mit 5-Fluorouracil oder Capecitabin. Anschliessend erfolgte, wenn möglich, eine Lebertransplantation.

Durch dieses multimodale Konzept konnte eine Fünf-Jahres-Überlebensrate von 82% erzielt werden, was deutlich besser war als die aktuellen Überlebensdaten von Patienten mit resektablen hilären Tumoren, die operiert wurden (29). Diese hervorragenden Daten werden nun in weiteren hepatobiliären Zentren weltweit evaluiert.

Konzept am UniversitätsSpital Zürich

In unserem Zentrum erfolgt eine Behandlung mit Radiochemotherapie und konkomitierender Gabe von Capecitabine als Radiosensitizer. Die Radiotherapie wird als intensitätsmodulierte Radiotherapie verabreicht. Die Gesamtdosis beträgt 55,1 Gy (1,9 Gy-Fraktionen), und der elektive Lymphabfluss im Bereich der Leberpforte bis Truncus coeliacus wird mit 50 Gy (1,7 Gy-Fraktionen) bedient. Da der biläre Trakt nach der neoadjuvanten Radiochemotherapie chirurgisch entfernt wird und es keinen Beweis für die Notwendigkeit einer intraluminalen Brachytherapie als Zusatz zur externen Bestrahlung des Lymphabflusses gibt, wird auf die Brachytherapie verzichtet, und stattdessen wird ein IMRT-Boost (von 50 auf 55,1 Gy) verabreicht. Im Anschluss an die kombinierte Radiochemotherapie wird die Chemotherapie mit Capecitabine unverändert fortgesetzt bis wenige Wochen vor der geplanten Transplantation.

Transplantation

Im Falle eines Lebend-Leberspenders kann die Transplantation elektiv geplant werden mit vorheriger Staging-Lymphadenektomie im Leberhilus. Bei negativen Lymphknoten erfolgt dann die Lebend-Lebertransplantation am Folgetag. Wenn kein Lebendspender zur Verfügung steht, muss die Probelaparotomie auf die bestehenden Allokationsrichtlinien angepasst werden. In der Schweiz (MELD-Allokation seit Juli 2007) liegt der mediane MELD bei Lebertransplantation derzeit zwischen 20 und 25, sodass in der Regel bei Erreichen dieses Wertes (14 Extrapunkte durch Tumor, pro Monat Wartezeit 1 Punkt zusätzlich) die Laparotomie zum Staging erfolgt, in der Annahme einer hohen Wahrscheinlichkeit einer anschliessenden Organzuteilung.

juvanter Chemotherapie (Capecitabin plus Gemcitabin) und anschliessender kombinierter Radiochemotherapie (RT plus Capecitabin) an 80 Patienten mit R0- oder R1-resezierten extrahepatischen Cholangiokarzinomen (NCT00789958). Für sorgfältig ausgewählte Patienten mit hohem Lokalrezidivrisiko ist deshalb die postoperative Radiotherapie nach inkompletter Resektion eine Option. Wenn möglich sollte sie mit moderner Radiotherapie-technik durchgeführt werden.

Zusammenfassung

In den vergangenen Jahren sind wichtige Fortschritte in der Behandlung von Tumoren des biliären Trakts erzielt worden. Neben einer Verbesserung der operativen Techniken, welche nach wie vor die einzige kurative Option darstellen, konnte nun auch ein chemotherapeutischer Standard für Patienten mit lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Tumoren etabliert werden. Neben ziel-

gerichteten Therapien stehen derzeit aufgrund der hohen Rezidivgefahr der biliären Tumoren auch multimodale neoadjuvante sowie adjuvante Therapiekonzepte im Fokus klinischer Forschungen. Insbesondere die Kombination von neoadjuvanter Radiochemotherapie und Chemotherapie mit anschliessender Lebertransplantation stellt eine vielversprechende Option für Patienten mit Klatskin-Tumoren dar. ▲

Dr. med. Panagiotis Samaras¹

(Korrespondenzadresse)

¹Klinik und Poliklinik für Onkologie

UniversitätsSpital Zürich

8091 Zürich

E-Mail: Panagiotis.Samaras@usz.ch

sowie

PD Dr. med. Andreas Geier², Dr. med. Oliver Riesterer³, Prof. Dr. med. Philipp Dutkowski⁴

¹Klinik für Onkologie, ²Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie, ³Klinik für Radio-Onkologie, ⁴Klinik für Viszeral- und Transplantationschirurgie, UniversitätsSpital Zürich, 8091 Zürich.

Quellen:

1. Eckel F, Brunner T. et al.: Biliary cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010; 21 Suppl 5: v65-69.
2. Shaib Y, El-Serag H.B.: The epidemiology of cholangiocarcinoma. *Semin Liver Dis* 2004; 24: 115-125.
3. Nehls O., Gregor M., Klump B.: Serum and bile markers for cholangiocarcinoma. *Semin Liver Dis* 2004; 24: 139-54.
4. Riener M.O., Stenner F.H. et al.: Golgi phosphoprotein 2 (GOLPH2) expression in liver tumors and its value as a serum marker in hepatocellular carcinomas. *Hepatology* 2009; 49: 1602-09.
5. Tillich M., Mischinger H.J. et al.: Multiphasic helical CT in diagnosis and staging of hilar cholangiocarcinoma. *AJR Am J Roentgenol* 1998; 171: 651-58.
6. Yeh T.S., Jan Y.Y. et al.: Malignant perihilar biliary obstruction: magnetic resonance cholangiopancreatographic findings. *Am J Gastroenterol* 200; 95: 432-40.
7. de Bellis M., Fogel EL., et al.: Influence of stricture dilation and repeat brushing on the cancer detection rate of brush cytology in the evaluation of malignant biliary obstruction. *Gastrointest Endosc* 2003; 58: 176-82.
8. Domagk D., Wessling J. et al.: Endoscopic retrograde cholangiopancreatography, intraductal ultrasonography, and magnetic resonance cholangiopancreatography in bile duct strictures: a prospective comparison of imaging diagnostics with histopathological correlation. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 1684-89.
9. Kim J.Y., Kim M.H. et al.: Clinical role of 18F-FDG PET-CT in suspected and potentially operable cholangiocarcinoma: a prospective study compared with conventional imaging. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 1145-51.
10. Petrowsky H., Wildbrett P. et al.: Impact of integrated positron emission tomography and computed tomography on staging and management of gallbladder cancer and cholangiocarcinoma. *J Hepatol* 2006; 45: 43-50.
11. Brugge W.R.: Endoscopic techniques to diagnose and manage biliary tumors. *J Clin Oncol* 2005; 23: 4561-65.
12. Wagner H.J., Knyrim K. et al.: Plastic endoprotheses versus metal stents in the palliative treatment of malignant hilar biliary obstruction. A prospective and randomized trial. *Endoscopy* 1993; 25: 213-18.
13. Chan G., Barkun J. et al.: The role of ciprofloxacin in prolonging polyethylene biliary stent patency: a multicenter, double-blinded effectiveness study. *J Gastrointest Surg* 2005; 9: 481-88.
14. Zoepf T., Jakobs R. et al.: Palliation of nonresectable bile duct cancer: improved survival after photodynamic therapy. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 2426-30.

15. Ortner M.E., Caca K. et al.: Successful photodynamic therapy for nonresectable cholangiocarcinoma: a randomized prospective study. *Gastroenterology* 2003; 125: 1355–63.
16. Jonas S., Benckert C. et al.: Radical surgery for hilar cholangiocarcinoma. *Eur J Surg Oncol* 2008; 34: 263–71.
17. Rosen C.B., Heimbach J.K., Gores G.J.: Liver transplantation for cholangiocarcinoma. *Transpl Int* 2010; 23: 692–97.
18. Jonas S., Thelen A. et al.: Extended liver resection for intrahepatic cholangiocarcinoma: A comparison of the prognostic accuracy of the fifth and sixth editions of the TNM classification. *Ann Surg* 2009; 249: 303–09.
19. Burris H.A., Moore M.J. et al.: Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreatic cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol* 1997; 15: 2403–13.
20. Eckel F., Schmid R.M.: Chemotherapy in advanced biliary tract carcinoma: a pooled analysis of clinical trials. *Br J Cancer* 2007; 96: 896–902.
21. Valle J., Wasan H. et al.: Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. *N Engl J Med* 2010; 362: 1273–81.
22. Fuller C.D., Dang N.D. et al.: Image-guided intensity-modulated radiotherapy (IG-IMRT) for biliary adenocarcinomas: Initial clinical results. *Radiother Oncol* 2009; 92: 249–54.
23. Momm F., Schubert E. et al.: Stereotactic fractionated radiotherapy for Klatskin tumours. *Radiother Oncol* 2010; 95: 99–102.
24. Takada T., Amano H. et al.: Is postoperative adjuvant chemotherapy useful for gallbladder carcinoma? A phase III multicenter prospective randomized controlled trial in patients with resected pancreaticobiliary carcinoma. *Cancer* 2002; 95: 1685–95.
25. Jarnagin W.R., Schwartz L.H. et al.: Regional chemotherapy for unresectable primary liver cancer: results of a phase II clinical trial and assessment of DCE-MRI as a biomarker of survival. *Ann Oncol* 2009; 20: 1589–95.
26. Jarnagin W.R., Ruo L. et al.: Patterns of initial disease recurrence after resection of gallbladder carcinoma and hilar cholangiocarcinoma: implications for adjuvant therapeutic strategies. *Cancer* 2003; 98: 1689–1700.
27. Fuller C.D., Wang S.J. et al.: Multimodality therapy for locoregional extrahepatic cholangiocarcinoma: a population-based analysis. *Cancer* 2009; 115: 5175–83.
28. Shinohara E.T., Mitra N. et al.: Radiation therapy is associated with improved survival in the adjuvant and definitive treatment of intrahepatic cholangiocarcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 72: 1495–1501.
29. Rea D.J., Heimbach J.K. et al.: Liver transplantation with neoadjuvant chemoradiation is more effective than resection for hilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg* 2005; 242: 451–58; discussion 458–61.

Merkpunkte

- ▲ **Eine komplette Tumorresektion** ist die einzige kurative Strategie.
- ▲ **Die endoskopische Therapie** zur Gewährleistung des Galleabflusses im Rahmen eines palliativen Konzepts umfasst die (Metall-)Stenteinlage sowie die Möglichkeit einer lokalen Tumorabletion mittels photodynamischer Therapie.
- ▲ **Eine Chemotherapie mit Cisplatin und Gemcitabin** ist wirksam bei lokal fortgeschrittenen und metastasierten biliären Tumoren und kann derzeit als Standardtherapie angesehen werden.
- ▲ **Eine (Radio-)Chemotherapie als (neo-)adjuvante Strategie** ist nach wie vor experimentell, nach Möglichkeit sollten Patienten in klinische Studien eingeschlossen werden.
- ▲ **Neue Radiotherapietechniken** erlauben eine gezielte und schonende Bestrahlung mit hoher Dosis und kommen bisher nur bei sorgfältig ausgewählten Patienten zum Einsatz.
- ▲ **Eine Lebertransplantation** nach durchgeführter neoadjuvanter Behandlung ist eine kurative Option bei ausgewählten Patienten mit nicht resektablem hilärem Gallengangskarzinom.
- ▲ **Das Management** dieser Patienten benötigt ein erfahrenes multidisziplinäres Team.