

Aus der
Medizinischen Universitätsklinik und Poliklinik
Innere Medizin I

**Auswertung von palliativen Zweitlinienchemotherapien des
cholangiozellulären Karzinoms im Zeitraum 2005-2015**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

vorgelegt von

Langer, Konrad Paul Gustav

2020

Dekan:	Professor Dr. B. Pichler
1. Berichterstatter:	Professor Dr. R. Plentz
2. Berichterstatter:	Privatdozentin Dr. M. Döring
Tag der Disputation:	02.09.2020

Hiermit erkläre ich, die Dissertation mit dem Titel „Auswertung von palliativen Zweitlinienchemotherapien des cholangiozellulären Karzinoms im Zeitraum 2005-2015“ eigenständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Hamburg, den

(Unterschrift)

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	7
1.1 Das cholangiozelluläre Karzinom	8
1.1.1 Definition und Klassifikation	8
1.1.2. Epidemiologie	10
1.1.3 Ätiologie und Risikofaktoren	11
1.2 Diagnostik	13
1.2.1 Klinik	13
1.2.2 Bildgebende Verfahren.....	14
1.2.3 Tumormarker CA 19-9 und CEA.....	14
1.3 Therapie	15
1.3.1 Kurative Therapie – Operation	15
1.3.2 Adjuvante Therapie	16
1.3.3 Lokoregionale Interventionen	17
1.3.4 Symptomatische Therapie	18
1.3.5 Palliative Systemtherapie.....	18
1.3.5.1 Erstlinientherapie.....	18
1.3.5.2 Zweitlinientherapie	20
1.3.5.3 Molekulare Therapieansätze.....	22
2. Zielsetzung	25
3. Patienten/Patientinnen und Methoden	26
3.1 Datenerhebung	26
3.2 Patienten/Patientinnendaten	26
3.3 Tumordaten	27
3.4 Therapie	29
3.4.1 Therapiedaten	29
3.4.2 Medikamente der Chemotherapie regime.....	30
5-Fluorouracil und Folsäure	30
Gemcitabin	32
Platinderivate.....	33
Erlotinib.....	33
Irinotecan	34
Weitere Chemotherapie regime	35
3.5 Endpunkte	36
3.6 Statistik	37
4. Ergebnisse	39
4.1 Patienten/Patientinnen	39
4.1.1 Geschlecht und Alter.....	39
4.1.2 Body Mass Index.....	40
4.1.3 Allgemeinzustand.....	40

4.2 Tumor	41
4.2.1 Tumorlokalisation	41
4.2.2 Tumorstadium	42
4.2.3 Tumordifferenzierung	43
4.2.4 Metastasen	44
4.2.5 Laborparameter	45
CA19-9	46
CEA	46
LDH	47
4.3 Therapie	47
4.3.1 Palliative Chemotherapie	47
4.3.1.1 Erstlinientherapie	47
4.3.1.2 Zweitlinientherapie	49
4.3.1.3 Folgetherapie	54
4.3.1.4 Interventionen	55
4.3.2 Endpunkte	56
4.3.2.1 Gesamtüberleben	56
4.3.2.2 Progressionsfreies Überleben	59
4.3.2.3 Tumorkontrollrate	62
4.3.2.4 Nebenwirkungen	63
4.3.2.5 Einfluss der Erstlinientherapie	65
5. Diskussion	72
5.1 Studienrahmen	73
5.2 Gesamtüberleben	74
5.3 Progressionsfreies Überleben	77
5.4 Tumorkontrolle	78
5.5 Nebenwirkungen	79
5.6 Einfluss der Erstlinientherapie	80
5.7 Schlussfolgerung	80
6. Zusammenfassung	82
7. Literaturverzeichnis	84
8. Erklärung zum Eigenanteil	92
9. Danksagung	93

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Einteilung der cholangiozellulären Karzinome [70].....	8
Abb. 2: Bismuth-Klassifikation des Klatskin-Tumors (1992) [71].....	10
Abb. 3: Altersspezifisches Patienten/Patientinnenverteilung.....	39
Abb. 4: ECOG-Performance-Status.....	41
Abb. 5: Tumorlokalisation.....	42
Abb. 6: UICC-Stadium.....	43
Abb. 7: Tumordifferenzierung.....	44
Abb. 8: Gesamtüberleben.....	56
Abb. 9: Gesamtüberleben unter Zweitlinientherapien.....	58
Abb. 10: Gesamtüberleben unter FOLFIRI, FOLFOX, XELOX.....	59
Abb. 11: Progressionsfreies Überleben.....	60
Abb. 12: Progressionsfreies Überleben unter Zweitlinientherapien.....	62
Abb. 13: Einfluss der Erstlinientherapie auf das Gesamtüberleben.....	67
Abb. 14: Einfluss der Erst- und Zweitlinientherapieabfolge auf das Gesamtüberleben.....	68
Abb. 15: Einfluss der Dauer der Erstlinientherapie auf das Gesamtüberleben.....	69
Abb. 16: Einfluss der Dauer der Erstlinientherapie der FOLFIRI-Gruppe auf das Gesamtüberleben.....	70
Abb. 17: Einfluss der Dauer der Erstlinientherapie der FOLFOX-Gruppe auf das Gesamtüberleben.....	71

Tabellenverzeichnis

Tab. 1: ECOG-Performance-Status [72].....	27
Tab. 2: TNM-Klassifikation des Gallenwegskarzinoms (UICC 2010)	29
Tab. 3: Stadieneinteilung des Gallenwegskarzinoms (UICC 2010).....	29
Tab. 4: FOLFOX-Protokoll	31
Tab. 5: XELOX-Protokoll	32
Tab. 6: Gemcitabin/ Capecitabin-Protokoll.....	32
Tab. 7: Gemcitabin-Protokoll.....	32
Tab. 8: Gemcitabin/ Cisplatin-Protokoll.....	33
Tab. 9: Erlotinib-Protokoll.....	34
Tab. 10: FOLFIRI-Protokoll	34
Tab. 11: RECIST-Kriterien (Eisenhauer et al. 2009) [80]	37
Tab. 12: Fernmetastasierung vor Zweitlinientherapie.....	45
Tab. 13: Übersicht Laborparameter CA 19-9, CEA und LDH	45
Tab. 14: Patienten/Patientinnenverteilung anhand von CA 19-9.....	46
Tab. 15: Patienten/Patientinnenverteilung anhand von CEA	46
Tab. 16: Patienten/Patientinnenverteilung anhand von LDH	47
Tab. 17: Erstlinientherapieprotokolle	49
Tab. 18: Erst- und Zweitlinientherapieprotokolle.....	50
Tab. 19: Zyklen der Zweitlinientherapie	51
Tab. 20: Abbruchgründe während der Zweitlinientherapie	54
Tab. 21: Interventionen während Zweitlinientherapie	55
Tab. 22: Gesamtüberleben unter Zweitlinientherapien.....	58
Tab. 23: Progressionsfreies Überleben unter Zweitlinien	61
Tab. 24: Disease Control Rate	63
Tab. 25: Hämatologische Nebenwirkungen unter Zweitlinientherapie.....	64
Tab. 26: Nicht-hämatologische Nebenwirkungen unter Zweitlinientherapie	65
Tab. 27: Einfluss der Erstlinientherapie auf das Gesamtüberleben.....	66

Tab. 28: Einfluss der Erst- und Zweitlinientherapieabfolge auf das Gesamtüberleben..	68
Tab. 29: Einfluss der Dauer der Erstlinientherapie auf das Gesamtüberleben	69
Tab. 30: Einfluss der Dauer der Erstlinientherapie der FOLFIRI-Gruppe auf das Gesamtüberleben	70
Tab. 31: Einfluss der Dauer der Erstlinientherapie der FOLFOX-Gruppe auf das Gesamtüberleben	71

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ABC	Advanced Biliary Cancer
ASCO	American Society of Clinical Oncology
BMI	Body Mass Index
CA-19-9	Carbohydrat-Antigen 19-9
CCC	Cholangiozelluläres Karzinom
CEA	Carcino-Embryonales Antigen
dCCC	Distales cholangiozelluläres Karzinom
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
ESMO	European Society for Medical Oncology
FGFR	Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor
HR	Hazard Ratio
iCCC	Intrahepatisches cholangiozelluläres Karzinom
IDH	Isocitrat Dehydrogenase
LDH	Lactatdehydrogenase
NCI	National Cancer Institute (USA)
NW	Nebenwirkung
pCCC	Perihiläres cholangiozelluläres Karzinom
PD	Programmed Death
PDT	Photodynamische Therapie
PSC	Primär Sklerosierende Cholangitis
PFS	Progression Free Survival/ Progressionsfreies Überleben
SD	Standardabweichung
SE	Standard Error of Mean
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
5-FU	5-Fluorouracil

1. Einleitung

In den zurückliegenden Jahren konnten für viele Krebserkrankungen Therapierfolge durch Einsatz neuer Chemotherapeutika erzielt werden. Auch auf dem Gebiet der onkologischen Diagnostik und einschlägiger Operationstechniken wurden nachhaltige Fortschritte erzielt mit dem Resultat, dass in frühen Krankheitsstadien nicht selten eine Heilung und in fortgeschrittenen Stadien eine bedeutsame Lebensverlängerung erreicht werden kann.

Für die Therapie des cholangiozellulären Karzinoms (CCC) gilt dies jedoch nicht. Auch durch Einsatz und Kombination neuer onkologischer Medikamente mit verschiedenen Wirkprinzipien, die sich bei anderen Krebserkrankungen als effektiv erwiesen haben, hat sich die Prognose des CCC bislang nicht wesentlich verbessern lassen.

Mit einer Inzidenz von 2-4/100.000 Einwohner pro Jahr stellt das CCC in Deutschland zwar eine sehr seltene, aber in hohem Maße ausgesprochen aggressive, früh metastasierende Erkrankung dar [1]. Der Tumor wird zumeist erst in einem fortgeschrittenem Stadium diagnostiziert und eine kurative Operation ist nur in einem geringen Prozentsatz möglich. Auch nach radikaler chirurgischer Resektion liegt die Rezidivrate in den ersten drei Jahren noch bei 85% [2, 69].

In der Erstlinientherapie gilt die Kombination von Cisplatin plus Gemcitabin seit rund 10 Jahren als Standard [49, 50, 122]. Bislang fehlte eine analog evidenzbasierte Vorgabe für die Zweittherapie. Auf der Jahrestagung der American Society of Clinical Oncology (ASCO) im Jahr 2019 wurde eine randomisierte, prospektive ABC-06 Studie vorgestellt, die erstmals einen neuen Standard für die zweite Therapielinie aufzeigen konnte. In Gegenüberstellung von alleiniger aktiver Symptomkontrolle verlängert modifiziertes FOLFOX - bestehend aus Oxaliplatin/5-Fluoruracil - die Gesamtüberlebenszeit signifikant [1].

In dieser Arbeit werden unter dem Thema „Auswertung von palliativen Zweitlinienchemotherapien des cholangiozellulären Karzinoms“ verschiedene Zweitlinientherapieprotokolle miteinander verglichen, indem spezielle Zielkriterien wie Rezidivfreiheit, Verringerung der Tumorgröße, Nebenwirkungsrate und vor allem die Gesamtüberlebensrate analysiert werden. Es wurden Patienten/Patientinnen untersucht, die bereits eine erste Chemotherapie erhalten hatten und bei denen eine Zweitlinien-

chemotherapie durchgeführt worden war. Grundlage bildeten die Daten aus den Krankenunterlagen des Universitätsklinikums Tübingen jener Patienten/Patientinnen, die sich im Zeitraum von 2005 - 2015 einer entsprechenden Zweitlinienchemotherapie in der Abteilung der Medizinischen Klinik I unterzogen hatten.

1.1 Das cholangiozelluläre Karzinom

1.1.1 Definition und Klassifikation

Das CCC ist eine maligne epitheliale Neoplasie, die sich in den Gallengängen ausbreitet. Nach dem hepatozellulären Karzinom (HCC) stellt das CCC den zweithäufigsten Lebertumor dar und ist mit 10-20% an den primären Lebertumoren beteiligt. Einteilen lässt sich das CCC in das intrahepatische (iCCA), perihiläre (pCCA (z.B. Klatskin-Tumor)) und distale Karzinom (dCCA), wobei sich die beiden letzteren unter dem Begriff des extrahepatischen Gallengangskarzinom zusammenfassen lassen. Das extrahepatische Gallengangskarzinom stellt mit 80-90% die Mehrheit des CCCs dar, unter diesem ist wiederum das pCCA häufiger als das dCCA [3].

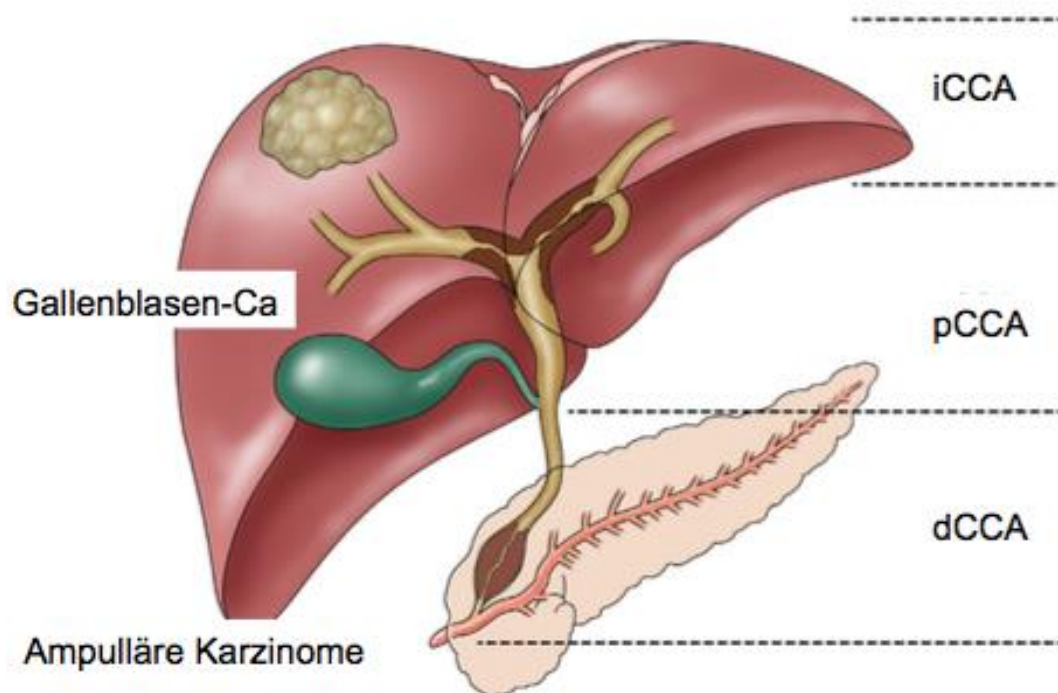


Abb. 1: Einteilung der cholangiozellulären Karzinome [70]

Das perihiläre CCC lässt sich weiter unterteilen. Hier wurde der Begriff des Klatskin-Tumors geprägt, zurückzuführen auf den amerikanischen Gastroenterologen Gerald Klatskin. Dieser teilte 1965 das perihiläre CCC mit seiner Symptomatik, zunehmender Ikterus, Cholangitis und progredientem Leberversagen, als eigene Tumorentität ein [14]. Diese Klassifikation umfasst die Entartung der Zellen der Hepatikusgabel und deren Umfeld. Weiterführend teilt man das perihiläre CCC nach der Klassifikation durch Bismuth ein. Diese Klassifikation umfasst vier Typen (I - IV), wobei der Klatskin-Tumor dem Typ II - IV der Bismuthklassifikation entspricht [9, 15, 16]. Klatskin- und Bismuthklassifikation werden in Abbildung 2 dargestellt.

Abzugrenzen vom CCC ist das Karzinom der Gallenblase, welches zumeist eine noch schlechtere Prognose aufweist.

- Typ I: Tumor betrifft den Ductus hepaticus communis, jedoch nicht die Hepaticusgabel (streng genommen kein Klatskin-Tumor)
- Typ II: Tumor befällt zusätzlich die Hepaticusgabel
- Typ III: Tumor befällt Hepaticusgabel sowie nur den rechten Hauptast (Typ IIIa) oder nur den linken Hauptast (Typ IIIb)
- Typ IV: Karzinom befällt Hepaticusgabel und beide Hauptäste

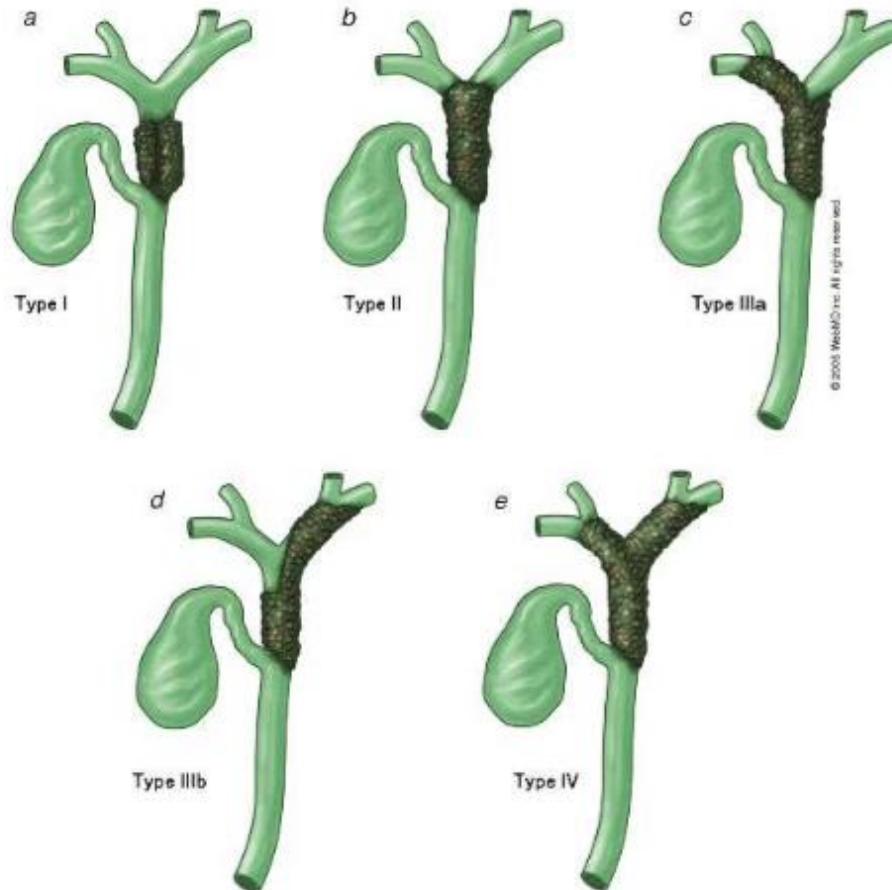


Abb. 2: Bismuth-Klassifikation des Klatskin-Tumors (1992) [71]

1.1.2. Epidemiologie

Der Altersgipfel zum Zeitpunkt der Diagnosestellung liegt zwischen dem 60. und 80. Lebensjahr, mit einer Verteilung von 2:1 Männer zu Frauen. Das mediane Erkrankungsalter liegt bei Frauen bei 71 Jahren, das der Männer bei 76 Jahren [5, 6]. Epidemiologische Studien zeigen, dass die Inzidenz in vielen Ländern zunimmt, obwohl er nur 3% der gastrointestinalen Tumore umfasst [4]. Weltweit findet sich die höchste Inzidenz des CCC in Südostasien, was auf einen Befall der Gallenwege mit kanzerogenen Lebererregern zurückzuführen ist [7].

In Deutschland traten im Jahr 2014 ca. 5300 Neuerkrankungen des Gallenblasenkarzinoms und des Gallenwegskarzinoms auf. Davon waren 46% der Gallenblase zuzuordnen und 54% den Gallenwegen. Bei Männern trat mit 79% der Fälle ein extrahepatisches Karzinom sehr viel häufiger auf als bei Frauen. Klatskin-Tumore machten 12% der Tumorerkrankungen aus. Insgesamt wurden in Deutschland 2014 fast 500.000 Patienten/Patientinnen mit einer neu aufgetretenen Krebserkrankung diagnostiziert [8]. Die steigende Inzidenz in Deutschland wird vor allem mit dem demografischen Wandel in Zusammenhang gebracht.

Histologisch gesehen handelt es sich über 95% um ein Adenokarzinom, sehr viel seltener um ein Plattenepithelkarzinom oder eine Mischform. Im Kindesalter ist das embryonale Rhabdomyosarkom ebenfalls vorzufinden [8, 9, 10, 11]. Das Erkrankungsrisiko steigt ähnlich wie beim Leberkrebs kontinuierlich an. Eine von 170 Frauen und etwa einer von 200 Männer erkrankt in ihrem bzw. seinem Leben an diesem Tumor. Die absolute 5-Jahre-Überlebensrate beim CCC ist sehr gering und beträgt nur 17% bei Männern und 15% bei Frauen [8].

1.1.3 Ätiologie und Risikofaktoren

Häufig entsteht das CCC sporadisch und spontan, d.h. eine spezifische Ursache zumeist kann nicht gefunden werden. Hinsichtlich der Pathogenese des CCCs werden verschiedene Faktoren diskutiert. Adipositas wird als ein wichtiger, jedoch wenig spezifischer Faktor eingeschätzt. Einer der ätiologisch wichtigsten Faktoren in der westlichen Welt sind chronisch-entzündliche Erkrankungen der Gallenwege, insbesondere erhöht die primär sklerosierende Cholangitis (PSC) das Erkrankungsrisiko signifikant, aber auch Entzündungen der Leber und erhöhte Cholestase-Parameter zählen zu den Risikofaktoren. Schätzungsweise 5 – 10 % der Patienten/Patientinnen mit PSC entwickeln ein CCC mit einem jährlichen Transformationsrisiko von 0,5 - 1,5 % [12, 13, 23]. Eine chronische Entzündung der Gallenwege trägt wiederum ungefähr in 10 % der Fälle zur Entstehung bei [18]. Im Vergleich zum sporadischen Entstehen des CCC erkranken Patienten/Patientinnen mit PSC früher, zumeist in der 5 Lebensdekade [19]. Angeborene Anomalien der Gallenwege, hier vor allem das Caroli-Syndrom sowie Gallengangssteine in der Leber werden ebenfalls als ätiologisch bedeutsam angesehen.

Die Suche nach einer molekularen Pathogenese, welche genauen Onkogene aktiviert und wiederum welche Tumorsuppressorgene inaktiviert werden, ist momentan noch Gegenstand der Forschung. Diverse genetische Alterationen sind bekannt, konnten jedoch noch nicht spezifisch genutzt und ausgewertet werden. Am häufigsten finden sich Veränderungen an den Genen K-Ras, C.Myc, C-erbB₂, c-Met, Bcl₂ und p₅₃ vor [15]. Ebenfalls sind unterschiedliche Signalwege und deren molekulare Mechanismen, die für die Entstehung des CCC verantwortlich gemacht werden, entschlüsselt worden. So ist bei immunhistologischen Untersuchungen aufgefallen, dass der insulinähnliche Wachstumsfaktor 1 Rezeptor (eng. Insulin-like growth factor receptor I (IGF-IR)) häufig exprimiert wird ebenso wie das Protein mechanistic Target of Rapamycin (mTOR) und die Proteinkinase rapidly accelerated fibrosarcoma-1 (Raf-1). Ziel der Forschung ist es zu analysieren, ob IGF-IR, mTOR, Raf-1 und andere Faktoren Einfluss auf die histologische Differenzierung, den pathologischen Status und auf das Gesamtüberleben haben. In einer Studie aus dem Jahr 2015 wurde ein erheblich kürzeres Gesamtüberleben bei den Patienten/Patientinnen festgestellt, die IGF-IR positiv waren [103].

Ebenfalls interessant erscheint der Zusammenhang zwischen malignen Gallenwegsobstruktionen und einer Serumerhöhung von IGF zu sein, welcher für diagnostische Zwecke verwendet werden könnte [104]. Ergänzend ist der Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor (FGFR) zu nennen. FGFR ist entscheidend für Zellwachstum und Differenzierung von Zellen bei Säugetieren. Änderungen der Aktivität des FGFR werden in Verbindung mit der Entstehung und Progression vom CCC und anderen Tumoren gebracht. Molekulardiagnostisch und therapeutisch spielt diese Erkenntnis heutzutage eine entscheidende Rolle [105]. Weitere Studien sind erforderlich, um den Stellenwert dieser molekularen Mechanismen bei der Entstehung des CCC zu analysieren und neue Therapiekonzepte zu entwickeln.

Nicht zu vernachlässigen sind Umweltschadstoffe und Tabakkonsum, die ebenfalls eine relevante Rolle in der Pathogenese des CCC zu spielen scheinen. Gleichzeitig werden Diabetes mellitus und ein erhöhter BMI in Verbindung mit einem gesteigerten Risiko für das Auftreten eines CCC gebracht [121].

Des Weiteren werden chronische Lebererkrankungen durch übermäßigen Alkoholkonsum (z.B. Leberzirrhose), Hepatitis B und C-Virusinfektionen und Choledochuszysten als Risikofaktoren eingestuft. Chronisch entzündliche

Darmerkrankungen, die ebenfalls in enger Verbindung mit einer PSC stehen, werden als ätiologisch relevant bewertet, gleichfalls gilt dies für die Faktoren Rauchen, Hypercholesterinämie und Diabetes mellitus [8,17]. Vor allem in Asien wird der Verzehr von rohem Fisch, der parasitär kanzerogene Leberegel enthalten kann, als hoch risikobehaftet angesehen, hierzu zählen unter anderem der Trematoda *Opisthorcis viverrini* und der chinesische Leberegel *Clonorchis sinensis* [6, 20-22].

Nicht zuletzt werden medikamentös-toxische Schädigungen in der Ätiopathogenese des CCC diskutiert. Speziell betrifft dies Substanzen wie Isoniazid und Methyldopa. In Tierversuchen konnte gezeigt werden, dass Nitrosamine z.B. in verunreinigenden Chargen von Valsartan ein hohes kanzerogenes Potential besitzen. Dies gilt ebenso für die Substanz Dioxin [24, 73, 74].

1.2 Diagnostik

1.2.1 Klinik

Die spät einsetzende Symptomatik des CCC verschlechtert die Prognose und hat einen großen Anteil an der Inoperabilität. Der Tumor wird häufig erst in einem fortgeschrittenem Stadium diagnostiziert. So ist die Prognose zum Zeitpunkt der Diagnosestellung meist infaust, da die radikale Resektion als einzig kurative Therapieoption nicht mehr möglich ist. Klinische Erfahrungen haben gezeigt, dass das intrahepatische CCC primär durch lokale Symptome wie abdominale Beschwerden oder Metastasen klinisch auffällig wird, wohingegen das perihiläre und das distale CCC sich meist durch einen schmerzlosen Ikterus bemerkbar machen. Das Courvoisier-Zeichen, d.h. das gleichzeitige Auftreten von schmerzlosem Ikterus und tastbar vergrößerter Gallenblase kann vor allem bei distalen Tumoren auftreten.

Unspezifische Symptome wie Nachtschweiß, Gewichtsabnahme, Übelkeit, Appetitlosigkeit, Fatigue und Abgeschlagenheit können früh auftreten und den weiteren Krankheitsverlauf bestimmen. Eine Cholangitis liegt bei Erstdiagnose nur in etwa 10% der Fälle vor. Differentialdiagnostisch muss bei Vorliegen dieser Symptome primär ein Gallenblasenkarzinom bzw. ein Pankreaskarzinom ausgeschlossen werden [25 - 28].

Erhöhte Laborwerte wie ALT, AST, GGT, AP und Bilirubin werden ebenfalls häufig erst im fortgeschrittenen Stadium gefunden. Bedingt durch eine Stenose der Gallenwege können zunächst nur die Cholestaseparameter wie GGT, Bilirubin und AP erhöht sein.

1.2.2 Bildgebende Verfahren

Die Schnittbildgebung sollte als Mittel der Wahl angewandt werden, um ein genaueres Staging zu ermöglichen, die Tumorlast zu bestimmen und die anatomischen Strukturen vor Resektion klar abgrenzen zu können. Bis dato stellt die Magnetresonanz-Cholangiopankreatikographie (MRCP) das beste nicht-invasive Verfahren dar. Im Hinblick auf Sensitivität und Spezifität ist sie der endoskopischen retrograden Cholangiographie (ERC) und der perkutanen transhepatischen Cholangiographie (PTC) mindestens ebenbürtig. Zur Beurteilung der Resektabilität dient die Magnetresonanztomographie (MRT) mit MRCP, zugleich ermöglicht diese eine ausreichend diagnostische Planung für ein weiteres Vorgehen z.B. in Form einer endoskopischen Drainage [29].

Die Tumordinfiltration der umliegenden Arterien und Venen sowie der Lymphknotenstatus und ein thorakales und abdominales Staging lassen sich mit guter Sensitivität mit Hilfe der Computertomographie bestimmen [30, 31]. Die multimodale Schnittbildgebung einschließlich der Sonographie im ambulanten und stationären Bereich, dem endoskopischen Ultraschall (EUS) sowie die Positronen-Emissionstomographie zum Ausschluss einer peritonealen Aussaat spielen ebenfalls eine wichtige Rolle [33].

Über eine perkutane Biopsie kann bei dem intrahepatischen CCC eine histopathologische Sicherung erfolgen. Die ERC kann beim perihilären und distalen CCC zur Biopsieentnahme herangezogen werden und gleichzeitig als therapeutische Intervention dienen. Jedoch ist die histologische Diagnosesicherung mit einer Sensitivität von nur bis zu 70% bei einer fast 100%igen Spezifität nur von untergeordneter Bedeutung bei gleichzeitigem bildgebenden Verdacht auf ein CCC. In diesem Fall ist eine chirurgische Exploration indiziert. Direkte Biopsieentnahmen mittels Cholangioskopie oder präzise molekularbiologische Methoden könnten in Zukunft zur Verbesserung der Sensitivität beitragen [32].

1.2.3 Tumormarker CA 19-9 und CEA

Tumormarker können bei der Diagnose eines CCC helfen. Allerdings sind Sensitivität und Spezifität von Carbohydrat-Antigen 19-9 (CA 19-9) mit nur 40-70 bzw. mit 50-80% beim intrahepatischen CCC gering. Zudem können erhöhte Werte auch bei gutartigen Erkrankungen wie der Cholangitis oder der Choledocholithiasis mit

Cholestase und bei anderen malignen Erkrankungen im Gastrointestinaltrakt nachgewiesen werden. Bei Patienten/Patientinnen mit Werten über 1000 U/L allerdings ist dies häufig ein Indiz für eine Metastasierung [34].

Außerdem kann bei Verdacht auf ein CCC das Carcino-Embryonale Antigen (CEA) bestimmt werden. Dieser Tumormarker ist ebenfalls unspezifisch, da er auch bei anderen gastrointestinalen Tumoren erhöht sein kann. Studien haben gezeigt, dass bei Betrachtung beider Werte im Fall einer gesicherten PSC-Erkrankung eine 100%ige Sensitivität vorliegt, die Spezifität hingegen nur 78,4% beträgt [35].

Nach R0-Resektion haben beide Tumormarker jedoch einen großen Stellenwert im Rahmen der fortführenden Diagnostik eines Rezidivs. In Zukunft werden möglicherweise spezielle Analysen durch Proteomanalysen aus Urin bzw. Gallensaft weiterführende diagnostische Beurteilungen ermöglichen [36].

1.3 Therapie

1.3.1 Kurative Therapie – Operation

Die einzig kurative Therapie besteht in der radikalen Tumoresektion (R0). Dies ist allerdings nur in 30% der Fälle möglich, da die meisten Patienten/Patientinnen sich bei Diagnosestellung schon in einem späten Stadium befinden und der Tumor entweder schon umliegende Strukturen infiltriert hat oder metastasiert ist. Wichtige Determinanten für eine Resektion sind die Ausdehnung des Tumors in Bezug auf die intrahepatischen und extrahepatischen Gallenwege, die mögliche Infiltration zur hepatischen Gefäßversorgung, eine vorliegende lobäre Leberparenchymatrophie und letztlich der Nachweis einer regionalen bzw. überregionalen Metastasierung. Bei Letzteren konnte bei 30-50 % der Patienten/Patientinnen ein Lymphknotenbefall und bei 10 – 20 % eine Fernmetastasierung zum Zeitpunkt der ersten Diagnosestellung des CCC nachgewiesen werden [37, 38, 39].

Es stehen verschiedene operative Verfahren zur Verfügung, deren Auswahl primär von der Lokalisation und Größe des Tumors abhängig ist. Bei einem intrahepatischen CCC wird eine Leberteilesektion angestrebt. Im Rahmen der Planung des operativen Vorgehens ist vor allem auf ein vorgeschädigtes Leberparenchym zu achten. Bei eher distal gelegenen Tumoren wird in der Regel die Wipple'sche Methode (Duodenopankreatektomie) bevorzugt [40]. Nicht selten ist beim perihilären CCC eine

Teilresektion der Pfortader oder auch der Arteria hepatica nötig, um einen ausreichenden Sicherheitsabstand zu garantieren. Im Gegensatz zum intrahepatischen CCC ist hier immer eine komplette Entfernung der extrahepatischen Gallenwege mit Lymphadenektomie und anschließender, technisch oft anspruchsvoller biliodigestiver Anastomose durchzuführen [41].

Des Weiteren besteht beim intrahepatisch gelegenen CCC die Möglichkeit einer Kombination aus resezierenden Verfahren und interventionellen Verfahren wie etwa der Bestrahlung oder der thermischen Dekonstruktion. Studien haben gezeigt, dass die 5-Jahres-Überlebensrate nach R0-Resektion stark von der primären Lokalisation des Tumors abhängig ist. Beim intrahepatischen CCC lag die Rate bei 63%, beim perihilären bei 30% und beim distalen CCC bei 27% [25]. Leider muss man vermerken, dass die Tumorrezidivrate (lokales Rezidiv an den Resektionsränder oder in Form von Fernmetastasen) trotz Resektion bei 51 – 62 % liegt [37, 43].

Bei einem gewissen Anteil an Patienten/Patientinnen ist trotz immenser Fortschritte im operativen Bereich in den letzten Jahren aus funktionellen oder anatomischen Gründen eine Resektion nicht möglich. Hier besteht in einzelnen Fällen bei negativem Lymphknotenstatus die Chance auf eine Lebertransplantation (LTX). Wissenschaftliche Studien aus den USA zeigen eine 5-Jahres-Überlebensrate von über 50% nach neoadjuvanter Radiochemotherapie [42]. Die Strategie, verschiedene Therapieverfahren, wie etwa die Chemoradiotherapie mit einer nachfolgenden orthotopen LTX zu kombinieren, scheinen erfolgsversprechend zu sein, obgleich hier ein größeres Spektrum an potentiellen Risikofaktoren zu berücksichtigen ist [82].

Des Weiteren spielen bestimmte prognostische Parameter hinsichtlich der Operabilität eine wichtige Rolle. Hierzu zählen das Alter des Patienten/Patientin, die Infiltrationstiefe des Tumors, der Resektionsrand (en-bloc/R0-2), das Serum Hämoglobin und das Serum LDH. Erhöhte LDH-Werte sind bei operablen Patienten/Patientinnen mit einer geringeren Überlebensrate nach Resektion in Verbindung zu bringen [83].

1.3.2 Adjuvante Therapie

In den letzten Jahren hat sich trotz verstärkter interdisziplinärer Zusammenarbeit und neuer Therapiekonzepte die Überlebensrate des CCC kaum verbessert. Die 5-Jahres-

Überlebensrate nach kurativer Resektion liegt im Durchschnitt weiterhin nur bei 8 - 40% [81]. In der BILCAP-Studie wurde untersucht, wie sich das Gesamtüberleben von Patienten/Patientinnen nach Resektion mit konsekutiver Capecitabin-Therapie und ohne adjuvante Chemotherapie verhält. Das Ergebnis der Studie weist ein verlängertes Überleben von 15 Monaten unter 6-monatiger adjuvanter Capecitabingabe nach Tumorresektion im Vergleich zur Kontrollgruppe ohne nachfolgende Chemotherapie auf [56]. 2009 und 2011 wurden an einem japanischen Tumorzentrum große retrospektive Studien durchgeführt, die eine adjuvante Gemcitabin- oder S-1 Chemotherapie nach kurativer Resektion untersuchten. Es wurden in beiden Studien jeweils zwei Gruppen gebildet. Eine Gruppe erhielt nach Resektion zusätzlich eine Chemotherapie, während man sich bei der anderen Patienten/Patientinnengruppe auf das operative Vorgehen beschränkte. Eine Überlegenheit des 5-Jahres-Gesamtüberlebens wurde jeweils in den Gruppen festgestellt, die eine adjuvante Chemotherapie erhielten [86, 87]. Mehrere Studien wie z.B. die ACTICCA-Studie werden momentan mit dem Ziel, weitere spezifische Substanzen hinsichtlich ihrer potentiell fördernden Wirkung zu analysieren, durchgeführt [44, 84].

Für die adjuvante Radiatio existieren bislang keine validen prospektiven klinischen Studien.

1.3.3 Lokoregionale Interventionen

Bei nicht R0-resektablen Tumorbefall und keiner oder nur sehr geringer extrahepatischer Metastasierung werden nicht selten lokale Verfahren eingesetzt wie etwa die transarterielle Chemoembolisation (TACE), photodynamische Therapie (PDT), Radiofrequenzablation (RFA), High-Dose-Rate-Brachytherapie (HDR-BT), selektive interne Radiotherapie (SIRT) und Radiochirurgie. Zumeist erfolgt dies im Rahmen eines Gesamttherapiekonzeptes. Durch die Kombination der verschiedenen Strategien wird versucht, die lokale Tumorkontrolle zu begünstigen. Leider sind bislang nur vereinzelt Studien zumal mit kleiner Fallzahl publiziert worden, ein spezifischer Behandlungspfad existiert nicht. Erste Studien bestätigen die Hypothese, dass bestimmte Verfahren wie die PDT durchaus positiv zum medianen Überleben und zur Lebensqualität beitragen könnten [45, 79]. In einer weiteren Studie aus dem Jahr 2016 wurde ein verlängertes progressionsfreies Überleben bei Patienten/Patientinnen festgestellt, die ein PDT (mit Temoporfin) in Kombination mit einer Chemotherapie

erhalten verglichen zu jenen, die sich nur einer Chemotherapie unterzogen. In dieser Studie wurden akute, besonders gravierende Nebenwirkungen der PDT nicht vermehrt beobachtet [88].

Bei der RFA handelt es sich um ein weiteres lokoregionales Verfahren, welches häufig unterstützend zu einem gängigen Therapieplan angewandt wird. So konnten Studien belegen, dass die Durchlässigkeit von Gallenwegsstenosen beim Vorliegen eines obstruktiven extrahepatischen CCC mittels der perkutanen intraductalen RFA verbessert wurde. Sogleich führt diese Intervention zu einer Verbesserung des klinischen Allgemeinzustandes sowie zu einer erhöhten Lebensqualität [85]. Weitere Studien sind angezeigt, die zu einer Verbesserung des Gesamtüberlebens wie auch der Lebensqualität führen können.

1.3.4 Symptomatische Therapie

Eine weitere lokal anwendbare symptomorientierte Therapie stellt die endoskopische Gallenwegsdrainage mittels Stent dar. Hier werden spezielle Plastik- bzw. Metallendoprothesen implantiert mit dem Ziel, den häufig auftretenden obstruktiven Ikterus bzw. eine nachfolgende Cholangitis zu vermeiden [52, 53].

1.3.5 Palliative Systemtherapie

1.3.5.1 Erstlinientherapie

Ziel palliativer Therapieansätze ist es, die Symptome des Patienten/Patientin zu lindern, die Lebenszeit zu verlängern und vor allem die Lebensqualität zu verbessern. Zeigt sich diagnostisch ein histologisch gesicherter, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Tumor, wird im palliativen Setting die Chemotherapie als Goldstandard angesehen. Grundvoraussetzung zur Durchführung einer palliativen Therapie ist, dass sich der Patient/Patientin in einem guten Allgemeinzustand befindet. Für die Einschätzung des Allgemeinzustandes kann u.a. der ECOG-Performance-Score (Tab. 1) oder der Karnofsky-Index herangezogen werden. Bei letzterem handelt es sich um eine 11-stufige Skala, mit Hilfe derer die symptombezogene Einschränkung der Variablen Aktivität, Selbstversorgung und Selbstbestimmung der tumor Erkrankten Patienten/Patientinnen beschrieben werden kann.

Ebenfalls von Bedeutung für die Durchführung einer Chemotherapie ist, dass noch eine suffiziente Gallenablenkung erfolgen kann. Dies kann in bestimmten Fällen mit Hilfe einer gesonderten Gallenwegsdrainage erreicht werden. Eine Erstlinientherapie sollte aus naheliegenden Gründen möglichst zeitnah nach Diagnosestellung begonnen werden.

Im Jahr 1996 wurde erstmals in einer Studie gezeigt, dass mit Verabreichung von 5 - Fluorouracil(5-FU)/LV eine signifikante Besserung des Überlebens und der Lebensqualität erzielt werden konnte [47]. 2007 wurde eine Metanalyse publiziert, die insgesamt 104 Studien im Zeitraum von 1985 bis Juli 2006 umfasste, wobei allerdings auch Studien mit kleiner Fallzahl eingeschlossen worden waren. In dieser Auswertung konnte u.a. gezeigt werden, dass die Ansprechrate bei einer Kombinationstherapie aus zwei Substanzen deutlich höher war als im Vergleich zur Monotherapie oder zur Therapie mit mehr als zwei Substanzen (Mono vs. 2 vs. ≥ 3 : 15,3 % vs. 28 % vs. 19,1 %). Des Weiteren stellte sich in einer Subgruppenanalyse über die Wirksamkeit verschiedener Substanzen heraus, dass Ansprechrate und Tumorkontrollrate signifikant höher bei jenen Patienten/Patientinnen waren, die eine Therapie erhielten, die Gemcitabin oder auch Platin beinhaltete. Weiter konnte belegt werden, dass die Kombination von Gemcitabin und einer platinhaltigen Substanz ebenfalls zu einer erhöhten Ansprechrate und einer verbesserten Tumorkontrollrate führte als eine Monotherapie [48].

2009 wurde der ABC-02 Trial vorgestellt: Hier handelt es sich um eine prospektiv-randomisierte Phase-III-Studie, in der die Monotherapie mittels Gemcitabin mit der Kombinationstherapie Gemcitabin/Cisplatin verglichen wurde. Die Daten dieser und weiterer Untersuchungen bestätigten die Hypothese einer besseren Wirksamkeit der Kombinationstherapie mit Gemcitabin/Cisplatin (Gesamtüberlebenszeit: Monotherapie vs. Kombinationstherapie, 8,1 Monate vs. 11,7 Monate) [49, 107]. Seither hat sich als Erstlinientherapie das Regime Cisplatin in der Dosierung von 25mg/m^2 gefolgt von Gemcitabin 1000mg/m^2 am Tag 1 und 8 alle 3 Wochen für 8 Zyklen als Standard etabliert. Nach 2009 wurden weitere Studien veröffentlicht, die u.a. Kombinationstherapien mit Antikörpern (Panitumumab) oder Tyrosinkinaseinhibitoren (Erlotinib) betrafen. Die mediane Überlebenszeit bzw. das mediane progressionsfreie Überleben konnte allerdings in allen Studienprotokollen nicht signifikant verlängert werden [49, 50, 77].

In einer Studie mit 25 Patienten/Patientinnen aus dem Jahr 2016 wurde die Zweifach-Kombination Gemcitabin plus S-1 (Gem-S-1) mit der alleinigen Gabe von Gemcitabin Mono oder der alleinigen Gabe von S-1 verglichen. Sowohl das Gesamtüberleben (11 vs. 10 vs. 6 Monate) also auch das progressionsfreie Überleben (4,7 vs. 3,7 vs. 1,6 Monate) war in der Gem-S-1 Gruppe länger als in beiden anderen Gruppen. Die Ansprechrate war ebenfalls höher als in den beiden anderen Gruppen (36% vs. 24% vs. 8%). Ein signifikanter Unterschied zur Gemcitabin Monotherapie-Gruppe wurde in dieser Studie jedoch nicht gefunden [99]. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen weitere Auswertungen. In einer Studie wurde ein deutlich signifikanter Unterschied der Ansprechrate in der Gem-S-1 Gruppe gegenüber der Gemcitabin Monotherapiegruppe ermittelt (20% vs. 9,4%) [100, 101]. Eine andere Studie mit 96 Patienten/Patientinnen verglich die Kombinationstherapie S-1 plus Cisplatin versus Gemcitabin plus Cisplatin. Das Gesamtüberleben war in beiden Gruppen ähnlich (10,1 vs. 9,9 Monate), jedoch lag das Nebenwirkungsspektrum bei der Gemcitabin plus Cisplatin Gruppe um einiges höher [102].

2018 wurde in einer japanischen Phase III Studie die Tripple-Therapie Gemcitabin/Cisplatin/S1 (GCS) mit der Zweifach-Kombination Gemcitabin/Cisplatin (GC) verglichen. Die GCS-Therapie überwog im medianen Überleben (13,5 vs. 12,6 Monate), im 1-Jahres-Gesamtüberleben (59,4% vs. 53,7%), im progressionsfreiem Überleben (7,4 vs. 5,5 Monate) sowie in der Tumorkontrollrate (41,5% vs. 15,0%) gegenüber der GC-Therapie. Die Studie umfasste ein Kollektiv von 246 Patienten/Patientinnen [106].

1.3.5.2 Zweitlinientherapie

Im Fall eines Tumorprogresses gab es bislang keinen allgemeingültigen Standard für eine Zweitlinientherapie. Häufig sind Patienten/Patientinnen nach Versagen der Erstlinientherapie noch in einem guten Allgemeinzustand, so dass sich 25 – 50 % einer zweiten Chemotherapie unterziehen könnten [54].

Für eine Zweitlinientherapie stehen mehrere Optionen zur Verfügung. Kombinationen mit aktiven Substanzen wie z.B. FOLFOX, FOLFIRI, CAPOX, GEMOX, XELOX, SUNITINIB oder anderen hatten keine signifikanten Differenzen hinsichtlich der Überlebensrate bzw. Überlebenszeit ermitteln können [54]. Die Rolle von Biologicals ist unklar, da noch keine Studien mit ausreichender Patienten-/Patientinnenzahl

vorliegen. Eine weitere Phase-II-Studie in Hinblick auf die Zugabe eines Multikinaseinhibitors (Cediranib) zur Kombination Gemcitabin/Cisplatin ergab im Vergleich zur reinen Kombination aus Gemcitabin/Cisplatin statistisch keine Verbesserung (PFS) [55].

Dass mit einer Zweitlinientherapie längere Überlebenszeiten erzielt werden können (mediane Überlebenszeit von 7,5 Monaten) als im Vergleich zur rein supportiven Behandlung, belegt eine große retrospektive Studie [59]. Ebenfalls erscheint es nach diesen Daten sinnvoll, eine Umstellung der Therapie auf ein noch nicht verwendetes Chemotherapeutikum vorzunehmen. Häufig wird demzufolge in der Praxis nach der Standard Erstlinientherapie ein Wechsel auf eine 5-FU-basierende Chemotherapie realisiert.

Momentan werden in verschiedenen Studien spezielle Zweitlinientherapiekonzepte untersucht. So wird in der NALIRICC Studie der Stellenwert von Naliri (nanoliposomalen-Irinotecan) in Kombination mit 5-FU/Leucovorin im Vergleich zu 5-FU allein analysiert. Insgesamt werden 100 Patienten/Patientinnen evaluiert, die im Verhältnis 1:1 auf beide Therapiearme verteilt worden waren. Eine weitere Arbeit mit ähnlichem Design mit kleinerer Fallzahl vergleicht die Sicherheit und Wirksamkeit von FOLFIRI (5-FU/Folinsäure/Irinotecan) in Gegenüberstellung zu 5-FU und Folinsäure (IRIBIL Studie). Außerdem wurde kürzlich die AIO-assoziierte PIITCAP Studie abgeschlossen. Hier wurde CAP7.1, eine inaktive Vorstufe des Chemotherapeutikums Etoposid, welches durch eine Carboxylesterase präferentiell in Tumorzellen aktiviert wird, auf Wirksamkeit und Sicherheit getestet. Eine Phase III Studie ist aufgrund der positiven Datenlage aus der Phase II Studie geplant [57].

Beim ESMO-Kongress 2019 in Barcelona Ende September wurden Daten zu der Fight 202 Phase 2 Studie vorgestellt, die den FGFR 1, 2, & 3-Inhibitor Pemigatinib, als Therapie des zuvor behandelten und lokal fortgeschrittenen oder metastasierten CCCs, untersuchte. Positive Resultate mit einer verbesserten Disease Control wurden in der Kohorte erzielt, die eine FGFR2 Gen-Rekombination oder –Fusion aufwies. Molekularbiologisch mögliche Therapieoptionen mit Pemigatinib für Patienten/Patientinnen, die zuvor mit anderen Chemotherapeutika behandelt worden sind und zugleich eine Rekombination oder Fusion im FGFR2-Gen aufweisen, sind mit Spannung zu erwarten [120].

Eine grundsätzliche Veränderung der Situation dürfte in diesem Jahr der Arbeitsgruppe um Julan Valle gelungen sein. Bereits vor rund 10 Jahren publizierte diese Gruppe den Standard für die Erstlinientherapie [49]. Die auf dem ASCO-Kongress 2019 vorgestellten Ergebnisse der ABC-06 Studie haben weitreichende Konsequenzen. In dieser randomisierten, multizentrischen Phase III Studie, die insgesamt 162 Patienten/Patientinnen einschloss, konnte gezeigt werden, dass eine supportive Therapie plus Oxaliplatin/5-Fluoruracil/Leucovorin das Gesamtüberleben verlängerte und somit der alleinigen supportiven Therapie überlegen war (6,2 Monate versus 5,3 Monate). Korrespondierend waren auch die 6- und 12 Monatsüberlebensraten mit der Kombinationstherapie höher im Vergleich zur supportiven Therapie (6 Monatsrate 50,6% versus 35,5%). Die Autoren sprechen sich dafür aus, eine supportive Therapie und mFOLFOX als neues Standardregime der Zweitlinientherapie bei CCC anzusehen [1].

1.3.5.3 Molekulare Therapieansätze

Aktuell rücken zunehmend Therapieansätze in den Focus, die auf molekularer Grundlage basieren. Speziell gilt dies für die Strategie des „Next Generation Sequencing“. Nach noch unvollständiger Datenlage scheint es, dass das CCC für derartige Ansätze relativ gut zugänglich ist. Kasuistiken legen die Vermutung nahe, dass Therapien auf Basis von molekularen Veränderungen eine Alternative darstellen könnten. In diesen Fällen wäre man nicht mehr zwingend auf Histologie oder Herkunft des Tumors angewiesen. Beispielhaft sei die Behandlung mit Dabrafenib/Trametinib eines CCC mit BRAF-Mutation erwähnt.

Andere Studien untersuchen speziell den epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor Inhibitor Erlotinib [60] oder den Antikörper gegen den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor Bevacizumab [61]. Leider konnte bislang kein signifikanter Anstieg der Überlebenszeit bzw. keine bedeutsame Verbesserung der Überlebensrate erreicht werden [62]. Momentan werden mehrere weitere Studien durchgeführt, in denen gerade diese vermeintlich zugänglichen genetischen Veränderungen (ERBB2, BRAF, KRAS etc.) genutzt werden [58].

Isocitrat Dehydrogenase 1 und 2 (IDH1 und IDH2) sind Enzyme des Citratzyklus und somit wichtiger Bestandteil des Metabolismus aller Lebewesen. Sie sind Enzyme der epigenetischen Regulation, der Redoxreaktion und der DNA-Reparatur. IDH1/2

Mutationen lassen sich in vielen verschiedenen Tumoren nachweisen. In einer 2016 veröffentlichten Studie wird die IDH1 Mutation als eine der häufigsten auftretenden Veränderung im intrahepatischen CCC angegeben [89]. Vielversprechende immunologische Therapieansätze für die IDH1- oder IDH2-Mutationen und ebenfalls für die FGFR-Fusionsaberration rücken immer mehr in den Mittelpunkt. Nach Entschlüsselung der genetischen Varietät des (intrahepatischen) Tumors werden für diese Zielstrukturen präzise molekulare Medikamente entwickelt. Bei anderen Krebsleiden wie z.B. der akuten myeloischen Leukämie (AML) sind bereits wichtige Erfolge erzielt worden mit einer Ansprechrate von 40% und einer Remissionsrate von 19% [94, 95, 96].

Eine Immuntherapie stellt möglicherweise auch einen zusätzlichen Pfad in der Behandlung des CCC dar. Tumorzellen können sich vor dem Immunsystem tarnen, indem sie zelleigene Apoptosemechanismen unterdrücken. Die bösartigen Zellen können mit Checkpoints (Rezeptoren), so gesehen Kontrollpunkte auf T-Zellen, die für Wachstumshemmung, Funktionseinschränkung und Zelltod stehen, interagieren und so eine Immunantwort unterdrücken. Checkpoint-Inhibitoren (monoklonale Antikörper) trennen diese immunsupprimierende Blockade und stimulieren das Immunsystem, um fremde bösartige Zellen zu erkennen und zu eliminieren [107, 108].

Die bedeutendsten Rezeptoren sind PD1 (programmed death-1), sein Ligand PDL1 und CTLA4 (Cytotoxic T-Cell lymphocyte antigen-4).

Studien belegen, dass immunhistologisch PD1/PDL1 auf neoplastischen Zellen des intrahepatischen CCC nachzuweisen sind und diese Überregulation häufig mit einer schlechteren Prognose einhergeht [109, 110]. Hier setzt die Forschung der Checkpoint-Inhibitoren an.

Einer dieser Inhibitoren ist Pembrolizumab, der in einer kleinen Kohorte mit nachgewiesenem CCC mit gleichzeitiger Mikrosatelliteninstabilität gute Ergebnisse gezeigt hat und Bestandteil weiterführender Studien ist [111]. Am „National Cancer Institute“ (NCI) in den USA wird derzeit unter anderem eine Kombinationstherapie aus Capecitabin und Oxaliplatin mit Pembrolizumab beim fortgeschrittenen CCC in einer Phase II Studie untersucht. Erste Ergebnisse sind Ende 2019 zu erwarten [114].

Neben PD1/PDL1 Checkpoint-Inhibitoren wird an weiteren Inhibitoren für Rezeptoren, wie unter anderem den TIM3, IDO und LAG3 geforscht. Die Entwicklung solcher Immuntherapien ist in einigen Bereichen der Medizin schon sehr viel fortgeschrittener

als beim CCC. Beim bösartigen Hautkrebs, dem Melanom gibt es vielversprechende Ergebnisse mit Kombinationstherapien bestimmter Checkpointinhibitoren wie Ipilimumab (CTLA4 Inhibitor) und Nivolumab (PD1 Inhibitor) oder Duravalumab (PDL1 Inhibitor) und Tremelimumab (CTLA4 Inhibitor) [112, 113]. Diese und weitere Substanzen werden nun ebenfalls bei Patienten/Patientinnen mit diagnostiziertem CCC und anderen Tumoren auf ihre Wirksamkeit getestet.

Des Weiteren werden Impfstoffe gegen bestimmte Tumorzellen entwickelt. Diese Impfungen sollen das Immunsystem so sensibilisieren, dass spezielle Tumorantigene von diesem erkannt und bekämpft werden. Viele verschiedene Antigene wurden beim CCC wie auch bei anderen Tumoren entdeckt. Momentan werden beim CCC vor allem das Wilm's-Tumor-Protein 1 (WT1) und das Muzinprotein 1 (MUC1) ins Visier der Forschung genommen. Beide Antigene sind mit einer schlechten Prognose und hoher Therapieresistenz assoziiert [90, 91]. Obwohl bis dato die klinische Relevanz der Mutationen ungewiss ist, wurde WT1 in bis zu 80% und MUC1 in bis zu 90% der Tumoren analysiert [90, 92]. In Studien, in die allerdings nur zahlenmäßig wenig Patienten/Patientinnen einbezogen waren, wurden Kombinationstherapien mit einem Chemotherapeutikum und einer Impfung miteinander verglichen. Die Therapie wurde im Allgemeinen gut vertragen, große Therapieerfolge in Bezug auf ein verlängertes Gesamtüberleben konnten jedoch noch nicht erzielt werden [97, 98]. Weitere Studien laufen, um den Stellenwert einer Impfung als Therapieoption für das CCC zu analysieren.

Ebenfalls werden zusätzlich immunologische Optionen untersucht wie der adoptive T-Zelltransfer, der ebenfalls eine spezifische Immunreaktion im Patienten gegen Tumorzellen auslösen soll. Dieses Verfahren besteht in der Sensibilisierung von autologen Lymphozyten gegen Tumorzellen ex vivo, danach werden die Immunzellen dem Patienten/Patientin wieder injiziert [93].

Die bereits oben erwähnte, jüngst vorgestellte Fight 202 Phase 2 Studie, die den FGFR 1, 2, & 3-Inhibitor Pemigatinib untersucht, unterstreicht ebenfalls die Bedeutung der molekularbiologischen Therapie. Bei Patienten/Patientinnen, die eine FGFR2 Gen-Rekombination oder -Fusion aufwiesen und zuvor eine Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten CCC's erhielten, wurde eine verbesserte Disease Control ermittelt [120].

2. Zielsetzung

Die vorliegende Doktorarbeit hat das Ziel, genauere Aussagen über den Stellenwert der Zweitlinientherapie bei der Therapie des lokal fortgeschrittenen oder metastasiertem CCCs ableiten zu können. Hierzu werden verschiedene Zweitlinientherapieregime miteinander verglichen. So werden folgende Variablen analysiert:

- Gesamtüberleben
- Zeit des progressionsfreien Überlebens
- Tumorkontrollrate („Complete Response, Partial Response, Stable Disease“)
- hämatologische und nicht hämatologische Nebenwirkungen
- Gründe für einen Therapieabbruch
- Bedeutung und Relevanz der Wahl der Erstlinientherapie in Bezug auf den therapeutischen Erfolg der Zweitlinientherapie
- Analyse von Kriterien, die einen positiven prognostischen Einfluss auf das Gesamtüberleben haben können.

3. Patienten/Patientinnen und Methoden

3.1 Datenerhebung

Die Datenerhebung erfolgte retrospektiv für jene Patienten/Patientinnen, die im Universitätsklinikum Tübingen aufgrund eines inoperablen CCCs behandelt worden waren. Mit Hilfe des universitätseigenen EDV-Programms „i.s.h.med“ wurden die relevanten Studiendaten in eine gesonderte Rohdatenmatrix übertragen. Protokolliert wurden die gespeicherten Arztbriefe, Aufnahmebögen, Epikrisen, Behandlungsdokumente, radiologischen Befunde sowie ausgewählte Labordaten. Die Untersuchung umfasst alle Zweitlinienchemotherapien, die im Zeitraum zwischen 01.01.2005 bis 31.12.2015 durchgeführt worden waren. Grundvoraussetzung war eine umfassende Dokumentation, d.h. Patienten/Patientinnen, bei denen Angaben unvollständig waren oder fehlten, wurden ausgeschlossen. Eine Modifikation einer laufenden Erstlinientherapie wurde nicht als Zweitlinientherapie bewertet. Alter und Nebendiagnosen wurden nicht als Ausschlusskriterien gewertet.

3.2 Patienten/Patientinnendaten

Insgesamt erfüllten 73 Patienten/Patientinnen die obigen Kriterien und bildeten die Untersuchungsstichprobe. Alle Daten wurden nach Aufnahme in das Protokoll anonymisiert, d.h. eine Zuordnung von Patient/Patientin und einer bestimmten Variable wurde ausgeschlossen, indem nach dem Zufallsprinzip Patienten/Patientinnennamen und Patienten/Patientinnennummer zugeordnet wurden.

Geschlecht und Alter wurden zu Beginn der Zweitlinientherapie festgehalten. Um potentielle Risikofaktoren oder ggfs. potentielle Störfaktoren (Confounder) herauszufiltern, die Auswirkungen auf das Gesamtüberleben haben könnten, wurde der Body Mass Index (BMI) der einzelnen Patienten/Patientinnen und ebenfalls der Allgemeinzustand nach dem ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) Performance Status (s. Tabelle 1) dokumentiert. Von Interesse war auch die Entstehung von Zweitumoren als Nebenwirkung unter Zweitlinientherapie.

Tab. 1: ECOG-Performance-Status [72]

Grad ECOG-Performance-Status

0	Volle Aktivität, keine Einschränkungen der Leistungsfähigkeit gegenüber dem Zustand von der Erkrankung.
1	Ambulant, eingeschränkt in physisch anstrengender Arbeit, aber leichte oder mittlere Arbeit möglich, z.B. leichte Hausarbeit oder Büroarbeit.
2	Ambulant, Selbstversorgung möglich, aber leichte Arbeiten können nicht mehr ausgeführt werden, mehr als 50% der Wachstunden aktiv.
3	Selbstversorgung nur eingeschränkt möglich, mehr als 50% der Wachstunden an Stuhl oder Bett gebunden.
4	Komplette Behinderung, Selbstversorgung nicht mehr möglich, vollständig an Bett oder Stuhl gebunden.
5	Tod

Ein zentraler Punkt der Arbeit betrifft die Analyse des Gesamtüberlebens der Stichprobe. Allerdings konnte nicht für jeden der Patienten/Patientinnen Tag genau das Todesdatum ermittelt werden. Es wurde in diesem Fall der letzte Vorstellungsmonat verwendet.

3.3 Tumordaten

Von großem Interesse sind die Tumordaten, um klären zu können, ob und in welchem Maße Tumorklassifikation und Therapieerfolg korrelieren.

Zu diesem Zweck wurde das UICC-Stadium notiert. Hier werden die Stadien des CCCs nach der TNM-Klassifikation zu sechs Stadiengruppierungen zusammengefasst (s. Tab. 2 und 3). Durch diese Vorgehensweise lassen sich entscheidende Merkmale der Tumorklassifikation berücksichtigen und mit einer Gewichtung versehen. Die Stadieneinteilung erfolgte retrospektiv im Tübinger Tumorboard, einem Zusammenschluss von Vertretern verschiedener Fachdisziplinen, die individuell jeden Fall erörtern und nach TNM und UICC einstufen. Auch Metastasen, die zum Zeitpunkt der Zweitlinientherapie bekannt waren, wurden in der UICC-Klassifikation berücksichtigt. Diese wurden allerdings auch einzeln in die Statistik mit einbezogen. Ebenfalls wurde die Lokalisation des Tumors festgehalten und in drei Subgruppen

aufgeteilt; das intrahepatische cholangiozelluläre Karzinom (iCCA), das sich auf die Gallenwege in der Leber beschränkt, das perihiläre cholangiozelluläre Karzinom (pCCA), auch Klatskin-Tumor genannt, das sich im Bereich der Bifurkation der Hepatikusgabel befindet und das distal gelegene cholangiozelluläre Karzinom (dCCA), das sich unterhalb der Hepatikusgabel befindet (s. Abb. 2). Auch der Grad der Differenzierung (G1: gut differenziert; G2: mäßig differenziert; G3: wenig differenziert; G4: undifferenziert) wurde vermerkt. Die Daten wurden zum Zeitpunkt der Zweitlinientherapie erhoben.

Tumormarker und vor allem deren Konzentration im Serum erlauben Rückschlüsse auf den Krankheitsfortschritt und Metastasierung des Tumors [34]. So wurden die beiden in diesem Kontext wichtigen Tumormarker (CA 19-9 und CEA) vor Beginn der Zweitlinientherapie notiert. Das Ziel bestand darin, einen Zusammenhang zwischen Tumormarker, Höhe des Laborwertes und dem Gesamtüberleben unter Zweitlinientherapie herzustellen.

Ergänzend wurde noch die Lactatdehydrogenase (LDH) erfasst, die keinen spezifischen Tumormarker darstellt, sondern einen allgemeiner Marker für eine Zelledestruktion darstellt.

Es wurden Cut-off-Werte definiert, um die Daten anschaulicher präsentieren zu können und um ggfs. diese mit anderen Studien vergleichen zu können. Diese Werte orientieren sich an den Normwerten des zugehörigen Laborparameters. Unter Bezug auf vergleichbare Arbeiten wurde bei CA 19-9 ein Cut-off-Wert von 1000 U/ml festgesetzt, bei CEA ein Wert von 5,0 µg/l und bei LDH ein Wert von 250 U/l. Für CEA und LDH stellen beide Cut-off-Werte zugleich die obere Normgrenze dar [63].

Tab. 2: TNM-Klassifikation des Gallenwegskarzinoms (UICC 2010)

Primärtumor	
TIS	Carcinoma in situ
T1	Tumor auf Gallenwege beschränkt
T2	Tumor überschreitet die Wand des Gallenwegs Tumor infiltriert Leber, Gallenblase, Pankreas und einseitig (re./li.) die
T3	Pfortader und/oder die A. hepatica
T4	Infiltration des Truncus coeliacus oder der A. mesenterica supp.
Lymphknotenmetastasen	
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Regionäre Lymphknotenmetastasen
Fernmetastasen	
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

Tab. 3: Stadieneinteilung des Gallenwegskarzinoms (UICC 2010)

UICC-Stadium	T	N	M
Stadium Ia	T1	N0	M0
Stadium Ib	T2	N0	M0
Stadium IIa	T3	N0	M0
Stadium IIb	T1, T2, T3	N1	M0
Stadium III	T4	jedes N	M0
Stadium IV	jedes T	jedes N	M1

3.4 Therapie

3.4.1 Therapiedaten

Die Therapiedaten wurden der Behandlungsdokumentation entnommen, die im interdisziplinären „Tumorboard“ beschlossen wurden. Das fächerübergreifende Tumorboard besteht aus einem Zusammenschluss von Ärzten, die individuell für jeden Patienten/Patientin ein Therapiekonzept erstellen. Wichtige Kriterien wie u.a.

Allgemeinzustand, Vorerkrankungen, Alter, aktuelle Therapieempfehlungen wurden für den Behandlungsplan berücksichtigt.

Retrospektiv fasst die Arbeit die palliative Zweitlinienchemotherapie von 73 Patienten/Patientinnen zusammen. Vorherige als auch die nachfolgende Therapie wurden ebenfalls den Patienten/Patientinnenpfaden entnommen. Wurde unter Zweitlinientherapie ein interventionelles Verfahren wie eine Stenteinlage durchgeführt, wurde dieses ebenfalls vermerkt. Sowohl für die Erstlinienchemotherapie als auch für die Zweitlinienchemotherapie wurden die wichtigsten Parameter erfasst, um den Stellenwert beider zeitlich getrennten Therapieabläufe genauer im Hinblick auf Tumorkontrolle, Progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben evaluieren zu können. Folgende Parameter wurden ausgewählt: Art und Dauer des Therapieregimes, Dosierung der unterschiedlichen Chemotherapeutika, Anzahl der Zyklen, hämatologische und nicht-hämatologische Nebenwirkungen und Komplikationen und eventuell Änderungen des Therapieregimes. Da nicht nur Daten für die Zweitlinientherapie sondern auch für die Erstlinientherapie notiert wurden, konnten beide Therapieverläufe unter sich und miteinander analysiert werden.

3.4.2 Medikamente der Chemotherapieregime

Die unterschiedlichen palliativen Chemotherapieregime, die in dieser Studie genutzt wurden, werden hier zusammenfassend beschrieben. Aufgezeigt werden die Chemotherapieprotokolle und die Pharmakologie der einzelnen Medikamente. Die Chemotherapeutika wurden in Intervallen, sogenannten Zyklen verabreicht. Ein Zyklus ist ein Behandlungsablauf, in dem Zytostatika an mehreren oder auch nur an einem Tag appliziert werden. Darauf folgt eine Unterbrechung der Behandlung von einigen Tagen, Wochen oder Monaten, bis ein weiterer Zyklus beginnt. Entnommen wurden die Protokolle vom „Chemotherapie-Schemata der Tagesklinik der Gastroenterologie (Stand 2015)“ des Universitätsklinikums Tübingen.

5-Fluorouracil und Folinsäure

Aus der Antimetabolitengruppe stammt das Pyrimidinanalogon 5-Fluorouracil (5-FU). Um es klinisch nutzen zu können, muss es mit Ribose bzw. Desoxyribose versehen und phosphoryliert werden. Es wirkt in zweierlei Hinsicht, indem es zunächst in der S-Phase

der DNA-Synthese, durch kompetitive Hemmung der Thymidilatsynthetase den Zellzyklus stört und sodann eine Störung der Proteinsynthese hervorruft. Dies geschieht durch den Einbau von 5-FU als falsches Substrat in die RNA. 5-FU wird intravenös gegeben, da es peroral nur eine Bioverfügbarkeit von 30% hat. Die Metabolisierung findet in der Leber statt, die Elimination erfolgt renal. Die Halbwertszeit liegt bei etwa 15 Minuten.

Um durch Biomodulation die zytotoxische Wirkung von 5-FU zu verstärken, wird zusätzlich Folinsäure gegeben. Folinsäure ist selbst nicht zellschädigend, erhöht jedoch das Potential von 5-FU und wird in die aktive Substanz Folsäure umgewandelt.

Wie oben erwähnt erfolgt keine orale Gabe von 5-FU, jedoch gibt es ein orales Analogon von 5-FU. Dieses Analogon ist das Capecitabin (*Xeloda®*). Nach oraler Gabe wird es fast zu 100% im Darm resorbiert und in der Leber sowie im Tumorgewebe metabolisch aktiviert. Da die Aktivierung vorzugsweise im Tumorgewebe stattfindet, lässt sich auch hier eine höhere Konzentration des Substrats als im nicht tumorösen Gewebe finden [67].

Heutzutage wird 5-FU mit Folinsäure häufig in Kombination mit verschiedenen anderen Chemotherapeutika eingesetzt, da bessere Therapieergebnisse mit einer Kombinationstherapie erzielt wurden [68]. Verwendete Medikamente sind u.a. Oxaliplatin oder Irinotecan. Ebenfalls besteht die Möglichkeit der Kombination aus Capecitabin und Gemcitabin.

In Tabelle 7, 8 und 9 sind die Protokolle für die Chemotherapieregime FOLFOX, XELOX und Gemcitabin in Kombination mit Capecitabin dargestellt.

Tab. 4: FOLFOX-Protokoll

Oxaliplatin	100 mg/m ²	i.v.	120 min	d 1	Wdh. d 15
Folinsäure	400 mg/m ²	i.v.	120 min	d 1	Wdh. d 15
5-FU	400 mg/m ²	i.v. / Bolus	i.v. / Bolus	d 1	Wdh. d 15
5-FU	2400 mg/m ²	i.v.	48 h	d 1	Wdh. d 15

Oxaliplatin und Folinsäure synchron über 120 min

Tab. 5: XELOX-Protokoll

Oxaliplatin	130 mg/m ²	i.v.	120 min	d 1	Wdh. d 22
Capecitabin	1000 mg/m ²	p.o.	2 x tgl.	d 1 - d 14	Wdh. d 22
Tagesdosis 2000 mg/m ²					

Tab. 6: Gemcitabin/ Capecitabin-Protokoll

Gemcitabin	1.000 mg/m ²	i.v.	30 min	d 1, 8	Wdh. d 22
Capecitabin	800 mg/m ³	p.o.	2 x tgl.	d 1 - 14	Wdh. d 22
Tagesdosis 1600 mg/m ²					

Gemcitabin

Das Pyrimidinnukleosidanalogen Gemcitabin ist in reiner Form ein Prodrug. Es muss erst intrazellulär phosphoryliert werden, um zytostatisch wirken zu können. Der Wirkmechanismus besteht aus dem Einbau des Gemcitabin-Triphosphats als „falsche Base“ in die DNA und ebenfalls in die RNA. So kommt es zu einem Strangbruch und folglich zum Zelltod.

Die Halbwertszeit von Gemcitabin-Triphosphat beträgt in der Zelle nahezu 12 Stunden, hingegen im Plasma nur 0,5-1,5 Stunden. Die Elimination erfolgt zu 92-98% renal, nachdem es in die inaktive Substanz Uracilderivat metabolisiert worden ist [64, 65].

Sowohl in der Erst- als auch in der Zweitlinientherapie wurde Gemcitabin als Monosubstanz als auch in Form einer Kombinationstherapie eingesetzt. Die Protokolle sind in den unten aufgelisteten Tabellen zu finden.

Tab. 7: Gemcitabin-Protokoll

Gemcitabin	1.000 mg/m ²	i.v.	30 min	d 1, 8, 15	Wdh. d 29
-------------------	-------------------------	------	--------	------------	-----------

Platinderivate

Zu den Platinderivaten zählen Cisplatin, Carboplatin und Oxaliplatin. Für den Wirkmechanismus entscheidend ist die Entstehung eines Di-Aquo-Platinintermediats. Bei Cisplatin verläuft diese schneller als bei Carboplatin und bei Oxaliplatin. Im Gegensatz zu Cisplatin und Carboplatin ist bei Oxaliplatin die Ammoniakgruppe im Komplex durch das bidentate Diaminocyclohexan ersetzt, dadurch kann das Wirkspektrum erweitert sein. Die DNA ist im Platinkomplex verborgen und kann so nicht bzw. nur falsch abgelesen werden. So lässt sich auch die mutagene Wirkung der Verbindungen erklären. Durch Quervernetzung der DNA-Stränge wird die Apoptose hervorgerufen, da eine Reparatur, Replikation und Transkription nicht mehr möglich sind.

Cisplatin hat eine Multi phasische Kinetik: Zuerst fällt die Konzentration schnell ab. Es besitzt eine Halbwertszeit von 25-50 Minuten. Die zweite Komponente besitzt eine Halbwertszeit von 60-80 Stunden und ist vergleichbar mit Oxaliplatin. Carboplatin hat die kürzeste Halbwertszeit. Alle drei Substanzen werden intravenös gegeben und renal eliminiert [64].

In den Therapieregimen wurde Cisplatin und Oxaliplatin in Kombination mit Gemcitabin eingesetzt. In Analogie zur bedeutenden ABC-02-Studie wurde als Erstlinientherapie Gemcitabin mit Cisplatin als Standardregime präferiert [48, 49]. Oxaliplatin kam als palliative Chemotherapie in Kombination mit Capecitabin zur Anwendung (XELOX) und war ebenfalls Teil des FOLFOX-Regimes. Carboplatin wurde bei einem Patienten/Patientin als Erstlinientherapie in Kombination mit Paclitaxel verabreicht.

Tab. 8: Gemcitabin/ Cisplatin-Protokoll

Gemcitabin	1.000 mg/m ²	i.v.	30 min	d 1, 8	Wdh. d 22
Cisplatin	25 mg/m ²	i.v.	30 min	d 1, 8	Wdh. d 22

Erlotinib

Die Tyrosinkinase des HER-1-Rezeptors wird durch Erlotinib (*Tarceva®*) kompetitiv gehemmt. Es verhindert die Proliferation von Zellen durch die Aufhebung der

Signalübertragung, welche intrazellulär durch Erlotinib an der ATP-Bindungsstelle der HER-1-Rezeptor-Tyrosinkinase blockiert wird. Diese Blockade bewirkt den Stopp der Proliferation oder führt damit zum Zelltod. Es wird per os gegeben und hat eine Bioverfügbarkeit von ca. 60%, mit einer Halbwertszeit von 36 Stunden und einer Plasmaproteinbindung von ungefähr 95%. Die Metabolisierung findet in der Leber über CYP3A4 statt, es wird zu 90% enteral eliminiert [66].

Tab. 9: Erlotinib-Protokoll

Erlotinib	p.o.	1 x tgl.	kontinuierlich
------------------	------	----------	----------------

Irinotecan

Der bei der Zellteilung wirkende Topoisomerase-I-Hemmer Irinotecan (*Campto®*) bewirkt irreversible Einzelstrangbrüche der DNA. So kommt es im Verlauf zum programmierten Zelltod, der Apoptose. Es wird intravenös appliziert. Die Metabolisierung der Prodrug Irinotecan geschieht durch Karboxylestrase. Im Folgenden entsteht das aktive Substrat SN-38. Zu 50% wird es über die Galle eliminiert, die Halbwertszeit von SN-38 beläuft sich auf etwa 6 Stunden [67].

Irinotecan wurde bei Teilen des hiesigen Patienten/Patientinnenkollektivs ausschließlich als Kombinationstherapie mit 5-FU und Folinsäure verabreicht.

Tab. 10: FOLFIRI-Protokoll

Irinotecan	180 mg/m ²	i.v.	90 min	d 1	Wdh. d 15
Folinsäure	400 mg/m ²	i.v.	120 min	d 1	Wdh. d 15
5-FU	400 mg/m ²	i.v.	Bolus	d 1	Wdh. d 15
5-FU	2400 mg/m ²	i.v.	48 h	d 1	Wdh. d 15

Irinotecan und Folinsäure synchron über 90 min

Weitere Chemotherapieregime

In der Erstlinientherapie wurden bei einigen Patienten/Patientinnen weitere Chemotherapeutika verwendet.

Die PICCA-Studie, die u.a. am Universitätsklinikum Tübingen durchgeführt wurde, beinhaltet neben Gemcitabin und Cisplatin auch Panitumumab. Panitumumab ist ein humaner monoklonaler Antikörper gegen ErbB1 (EGF-Rezeptor), der den Rezeptor hemmt. [75]. Die Studie von Vogel et al konnte jedoch keine Verbesserung im progressionsfreien Überleben und im Gesamtüberleben zeigen [76].

Paclitaxel - zuvor isoliert aus der pazifischen Eibe - wird heutzutage semisynthetisch hergestellt. Es gehört zu der Gruppe der Taxane. Diese binden an β -Tubulin und hemmen so die Tubulindepolymerisation. Dies hat zur Folge, dass es während der Zellproliferation zu einem Metaphasen-Arrest in der Mitose kommt. Durch diesen Arrest wird die Apoptose der Zelle eingeleitet. Paclitaxel wird intravenös appliziert. Die mittlere Halbwertszeit ist sehr variabel und liegt zwischen 3-53 Stunden. Primär wird Paclitaxel hepatisch, vor allem durch CYP2C8 abgebaut [51].

Des Weiteren kam Sorafenib, ein multimodaler Kinasehemmer zum Einsatz. Dieses Chemotherapeutikum hemmt den VEGF-Rezeptor, die RAF-Kinasen und ebenfalls den PDGF-Rezeptor- β . Die genaue orale Bioverfügbarkeit ist derzeit nicht erforscht. Sorafenib wird hepatisch über CYP3A4 verstoffwechselt und vorwiegend biliär eliminiert. Es weist eine Halbwertszeit von 48 Stunden auf [78].

In dem CISCA-Protokoll wurde Cisplatin in Kombination mit Cyclophosphamid und Doxorubicin verabreicht. Cyclophosphamid ist ein Derivat des Stickstoff-Lost. Diese Verbindungen wirken durch die Alkylierung der Purin- und weniger der Pyrimidinbasen in der DNA. Dieser DNA-Schaden führt nicht zum direkten Zelltod sondern zum Zellzyklusarrest. Wenn dieser Schaden nicht repariert wird, kommt es zur Apoptose der Zelle. Es wird oral eingenommen und hat eine Bioverfügbarkeit von 75% mit einer Halbwertszeit von ca. 7 Stunden, die wiederum von der Dosierung und dem Alter des Patienten/Patientin stark abhängig ist. Das inaktive Cyclophosphamid wird u.a. durch CYP2B6 in mehreren Schritten in das aktive Phosphorsäureamid-Lost umgewandelt. Um eine hämorrhagische Zystitis durch Abspaltungsprodukte zu verhindern, erfolgt die dosisorientierte Gabe des Zytoprotektors Mesna (Mercaptoethansulfonat als Natriumsalz).

Doxorubicin ist das Hydroxyderivat von Daunorubicin, ein Anthracyclin, das zu der Gruppe der Antibiotika gehört. Diese hemmen die Replikation, führen zu Strangbrüchen und zur Oxidation von Basen in der DNA. Doxorubicin wird intravenös verabreicht. Die Halbwertszeit beträgt ca. 30 Stunden, es wird vorwiegend biliär eliminiert [46].

3.5 Endpunkte

Das Gesamtüberleben unter Zweitlinientherapie war von vorrangigem Interesse. Weitere Endpunkte beinhalteten das Progressionsfreie Überleben, die Tumorkontrollrate und die Nebenwirkungen, die während der Chemotherapie auftraten.

Der Zeitpunkt vom Beginn der Zweitlinientherapie bis zum Tod des Patienten/Patientin oder - wie oben erwähnt - bis zum letzten Erscheinen des Patienten/Patientin im Universitätsklinikum Tübingen war als Gesamtüberleben definiert.

Das Progressionsfreie Überleben entsprach der Zeit von erster Gabe des Chemotherapeutikums bis zum Progress unter Chemotherapie oder bis zum Tod des Patienten/Patientin. In der Regel fand eine radiologische Kontrolle des Tumors alle drei Monate statt.

Die RECIST-Kriterien (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors), die zwischen „Complete Response“, „Partial Response“, „Stable Disease“ und „Progressive Disease“ unterscheiden, wurden auf die dreimonatigen radiologischen Kontrolluntersuchungen angewandt, um eine genauere Aussage über die Parameter Progressionsfreies Überleben und Tumorkontrolle treffen zu können.

Die unter der Chemotherapie aufgetretenen Nebenwirkungen (NW) wurden zwei Klassen zugeordnet (hämatologische versus nicht-hämatologische NW), wobei dies jeweils gesondert für jedes einzelne Chemotherapieregime vorgenommen wurde.

Tab. 11: RECIST-Kriterien (Eisenhauer et al. 2009) [80]

Tumor-ansprechen	RECIST*
"Complete Response" (CR)	Vollständige Rückbildung aller messbaren Tumorparameter für ≥ 4 Wochen, Verschwinden aller extranodalen Herde, alle LK-Durchmesser < 10 mm, Tumormarker im Normbereich.
"Partial Response" (PR)	Reduktion $\geq 30\%$ der Größe (Längsdurchmesser) aller Target Läsionen im Vergleich zur Baseline ≥ 4 Wochen, kein Auftreten neuer Läsionen, keine Progression von Non-Target-Läsionen. Rückgang um $< 30\%$ und keine Zunahme $> 20\%$ der Größe
"Stable Disease" (SD)	(Längsdurchmesser) aller Target-Läsionen im Vergleich zur Baseline für ≥ 4 Wochen, kein Auftreten neuer Läsionen, keine Progression von Non-Target-Läsionen. Zunahme um $\geq 20\%$ der Größe (Längsdurchmesser) aller Target-Läsionen
"Progressive Disease" (PD)	im Vergleich gegenüber dem besten Resultat und ≥ 5 mm absolut für ≥ 4 Wochen und/oder Auftreten neuer Läsionen und/oder Progression von Non-Target-Läsionen.

*Beurteilt von Längendurchmesser der Target-Läsionen, Non-Target Läsionen und neuen Metastasen

3.6 Statistik

Mithilfe von Microsoft Excel für Mac 2011 Version 14.0.0 und mit IBM Statistical Package for Social Sciences Version 24 für Mac OS X (SPSS, Chicago, ILL, USA) erfolgte die statistische Auswertung.

In einem ersten Schritt wurden die gängigen Kennwerte der deskriptiven Statistik, anhand derer eine Verteilungsfunktion beschrieben werden kann, berechnet (absolute und relative Häufigkeit, Spannweite, Median, arithmetischer Mittelwert, Standardabweichung, Varianz, Standardfehler des Mittelwertes etc.).

Die Kaplan-Meier-Methode fand Anwendung bei der Berechnung und der Darstellung des Gesamtüberlebens und des progressionsfreien Überlebens [13]. Ebenfalls wurde die Bedeutung der Erstlinienchemotherapie, deren Dauer und deren Folgetherapie auf das Gesamtüberleben mit Hilfe der Kaplan-Meier-Überlebenskurve errechnet und dargestellt.

Festzuhalten ist, dass bei der Analyse mit der Kaplan-Meier-Methode Patienten/Patientinnen und ihre Überlebenszeit zensiert wurden. Gründe hierfür waren, dass der zu analysierende Endpunkt (Progress oder Tod des Patienten/Patientin) bis zu einem festgesetzten Tag, in diesem Fall das Ende der Studie, nicht eingetroffen war.

Die Regressionsanalyse nach Cox wurde zur Berechnung der Bedeutung prognostischer Faktoren verwendet. Mit diesem Modell lässt sich die Wahrscheinlichkeit und damit das Risiko für das Eintreffen eines bestimmten Ereignisses (hier Tod des Patienten/Patientin) in Bezug auf eine oder mehrere Einflussgrößen näherungsweise analysieren. Als deskriptives Maß der momentanen Sterberate wird das Hazard Ratio (HR) bestimmt. Ein $HR > 1$ bedeutet ein erhöhtes Risiko für den Fall, dass der Tod eintritt, wiederum steht ein $HR < 1$ für ein erniedrigtes Risiko.

Ebenfalls wurden wie bei der Kaplan-Meier-Methode bei der Regressionsanalyse nach Cox aus den oben genannten Gründen zensiert. Cut-off-Werte wurden festgelegt, die eine Einteilung in Gruppen vereinfachte. Zunächst wurde die Bedeutung der einzelnen Einflussfaktoren anhand der Univariatanalyse untersucht. Stellte sich eine Signifikanz von $p \leq 0,1$ dar, wurde der Einfluss der zu untersuchenden Größen mit Hilfe der Multivariatanalyse ermittelt. Als Signifikanzniveau wurde ein p-Wert von $\leq 0,05$ festgelegt. Die Signifikanz der ermittelten Resultate wurde anhand der dafür vorgesehenen statistischen Tests kontrolliert.

4. Ergebnisse

4.1 Patienten/Patientinnen

4.1.1 Geschlecht und Alter

Insgesamt umfasste die Auswertung 73 Patienten/Patientinnen. Das Durchschnittsalter betrug zu Beginn der Zweitlinientherapie 63 Jahre mit einer Spannweite von 38 – 84 Jahren. Die Standardabweichung (SD) belief sich auf 9,8 Jahre. Der Median des Erkrankungsalters lag bei 63 Jahren. Von den 73 Patienten/Patientinnen waren 47% (34) weiblich und 53% (39) männlich. Den ersten Zyklus der Zweitlinienchemotherapie erhielten Männer im Durchschnitt mit 63 und Frauen im Durchschnitt mit 62 Jahren.

Nur ein Patient/Patientin war jünger als 40 Jahre. Sechs Patienten/Patientinnen (8,2%) waren zwischen 40 – 49 Jahre alt, als der erste Zyklus der Therapie verabreicht wurde. Die zweitgrößte Gruppe im Alter zwischen 50 – 59 Jahre umfasste 22 Patienten/Patientinnen (30,1%). Die Gruppe der 60 – 69 Jährigen war die größte mit insgesamt 24 Patienten/Patientinnen (32,9%). Im Alter zwischen 70 – 79 Jahren fanden sich 17 Patienten/Patientinnen (23,3%), 3 Patienten/Patientinnen (4,1%) waren 80 Jahre alt bzw. älter.

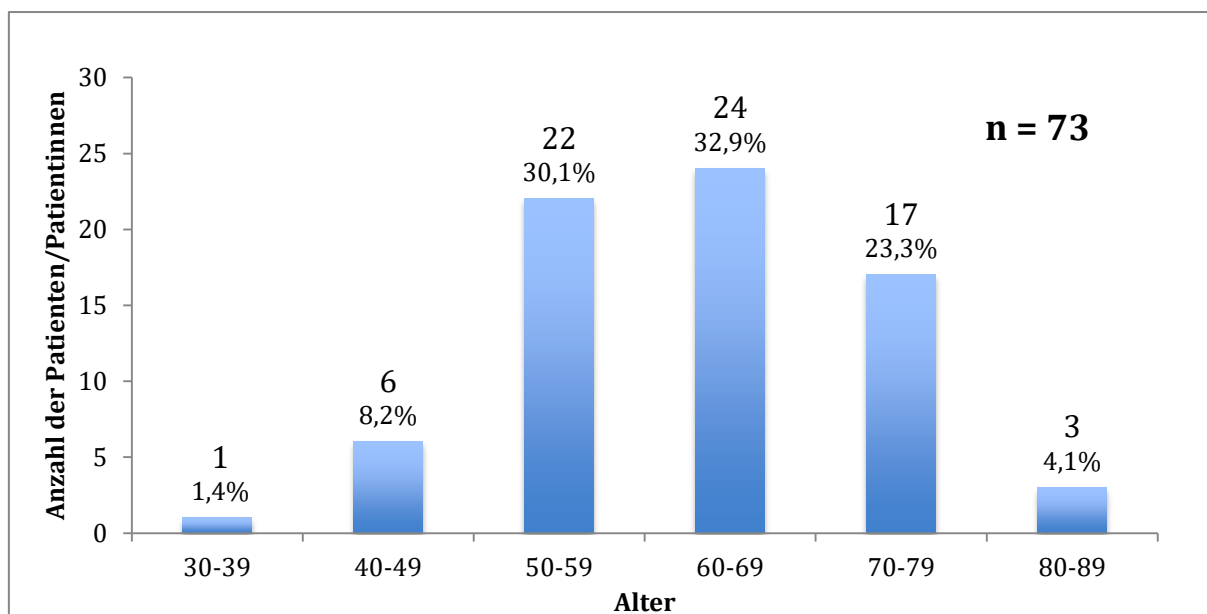


Abb. 3: Altersspezifisches Patienten/Patientinnenverteilung

4.1.2 Body Mass Index

Zu Beginn der Zweitlinienchemotherapie lag der arithmetische Mittelwert des Body Mass Indexes (BMI) bei 25,2 kg/m². Die Range betrug 16 – 41 kg/m² mit einer Standardabweichung von 5,1 kg/m². Bei insgesamt 15 Patienten/Patientinnen konnte aufgrund mangelnder Datenlage kein BMI ermittelt werden.

Die Patienten/Patientinnen wurden in zwei BMI-Subgruppen eingeteilt. Der Cut-off-Wert des BMI wurde bei 25 kg/m² festgelegt. 25 Patienten/Patientinnen (43,1%) lagen zu Beginn der Zweitlinientherapie > 25 kg/m² des BMI's und 33 Patienten/Patientinnen (56,9%) lagen im Bereich ≤ 25 kg/m².

4.1.3 Allgemeinzustand

Als geeignetes Maß, um den Allgemeinzustand und körperliche Fitness der Patienten/Patientinnen festzuhalten, kann der ECOG-Performance-Status herangezogen werden. Dieser wurde in den Patienten/Patientinnenakten zum Zeitpunkt des Starts der Zweitlinienchemotherapie dokumentiert.

Bei insgesamt 68 von 73 Patienten/Patientinnen konnte der ECOG-Performance-Status ermittelt werden. 25% der Patienten/Patientinnen (17) fielen in den Gradbereich 0. Der größte Anteil der Patienten/Patientinnen mit 55,9% (38) wies den Grad 1 auf und hatte somit eine leichte Einschränkung des Allgemeinzustands und der körperlichen Fitness. Eine erhöhte Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit wurde bei 19,1% der Patienten/Patientinnen (13) diagnostiziert, entsprechend Grad 2 des ECOG-Performance-Status. Bei keinem der Patienten/Patientinnen fand sich eine Zuordnung zum Grad 3.

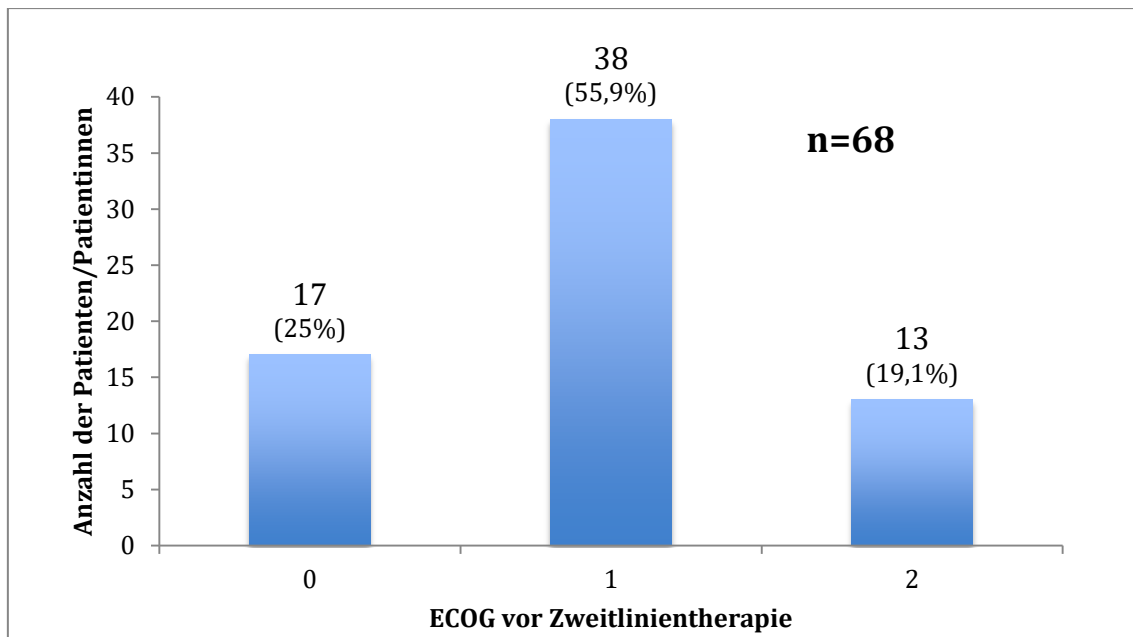


Abb. 4: ECOG-Performance-Status

4.2 Tumor

4.2.1 Tumorlokalisierung

Hinsichtlich der Lokalisation des CCC wurden vereinfachend drei Gruppen gebildet. Es konnten 65 Patienten/Patientinnen in die Klassifikation einbezogen werden. Die größte Gruppe mit insgesamt 42 Patienten/Patientinnen erkrankte an einem CCC im perihilären Bereich (pCCC), einem Prozentsatz von 64,6% entsprechend. Bei 24,6% der Patienten/Patientinnen (16) wurde ein distales CCC diagnostiziert (dCCC). Lediglich bei 10,8% (7 Patienten/Patientinnen) fand sich eine intrahepatische Lokalisation (iCCC).

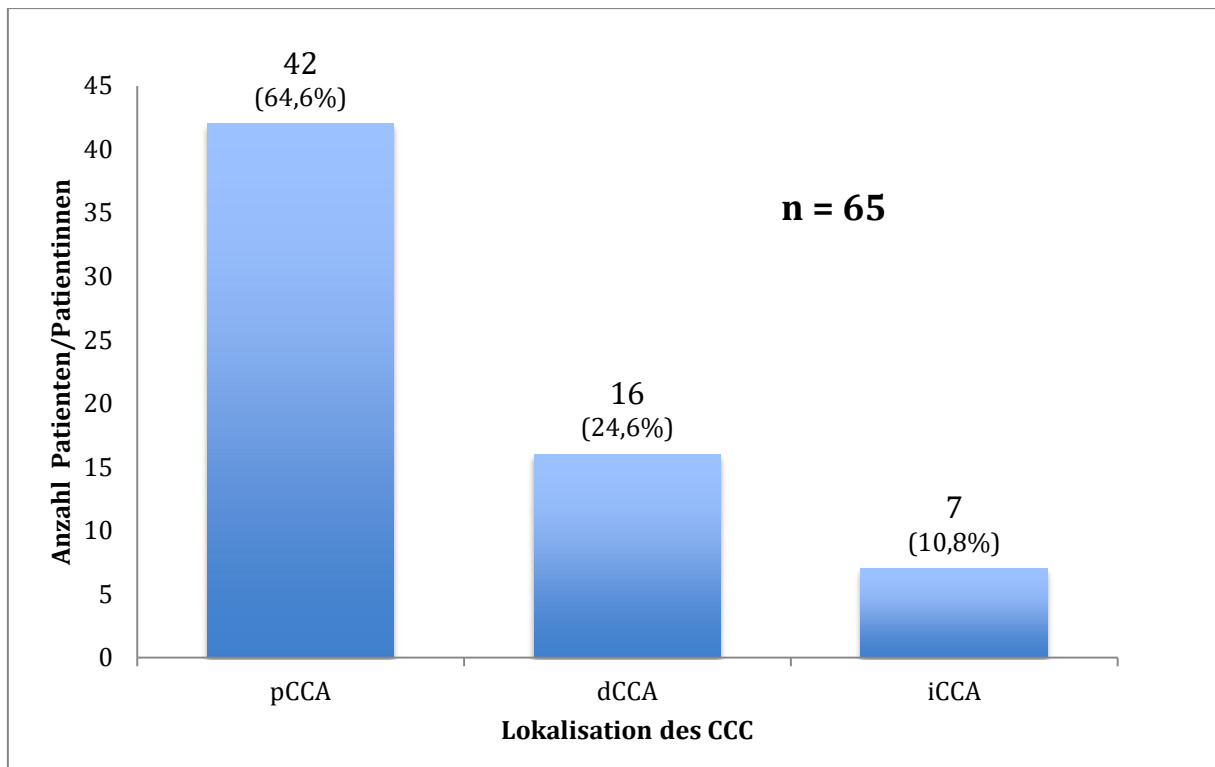


Abb. 5: Tumorlokalisierung

4.2.2 Tumorstadium

Das Tumorstadium wurde mit Hilfe der UICC-Klassifikation definiert. Bei 68 Patienten/Patientinnen konnte bei Diagnosestellung eine Stadieneinteilung erfolgen. Das Karzinom wies bei einem Patienten/Patientin (1,5%) das Stadium 1a auf und war somit auf den Gallenweg beschränkt. 6 Patienten/Patientinnen (8,8%) fielen ins Stadium 1b. Hier hat der Tumor den Gallenweg schon überschritten, allerdings noch keine umliegenden Strukturen infiltriert. Stadium 2a, welches bei 3 Patienten/Patientinnen (4,4%) diagnostiziert wurde, ist gekennzeichnet durch das Vorliegen einer Infiltration der Leber, der Gallenblase, des Pankreas, der Pfortader und/oder der Arteria hepatica. In den ersten drei Stadien hat weder eine Metastasierung noch ein Befall von regionalen Lymphknoten stattgefunden.

Bei wiederum 6 Patienten/Patientinnen (8,8%) lag das Stadium 2b vor, welches sich nun auf den Befall von regionalen Lymphknoten bezieht und Stadium 1 bis 2a miteinschließt. Wenn der Tumor den Truncus coeliacus oder die Arteria mesenterica superior infiltriert hat (mit oder ohne regionalem Lymphknotenbefall) handelt es sich um das UICC-Stadium 3. Dieses fand sich bei 11 Patienten/Patientinnen (16,2%). In der mit Abstand größte Gruppe mit insgesamt 41 Patienten/Patientinnen (60,3%) lag ein

CCC entsprechend dem Stadium 4 vor. Dieses Stadium bezieht sich allein auf die Metastasierung in andere Organe und schließt alle vorherigen Tumorstadien sowohl in Bezug auf die Infiltration als auch den regionalen Lymphknotenbefall mit ein.

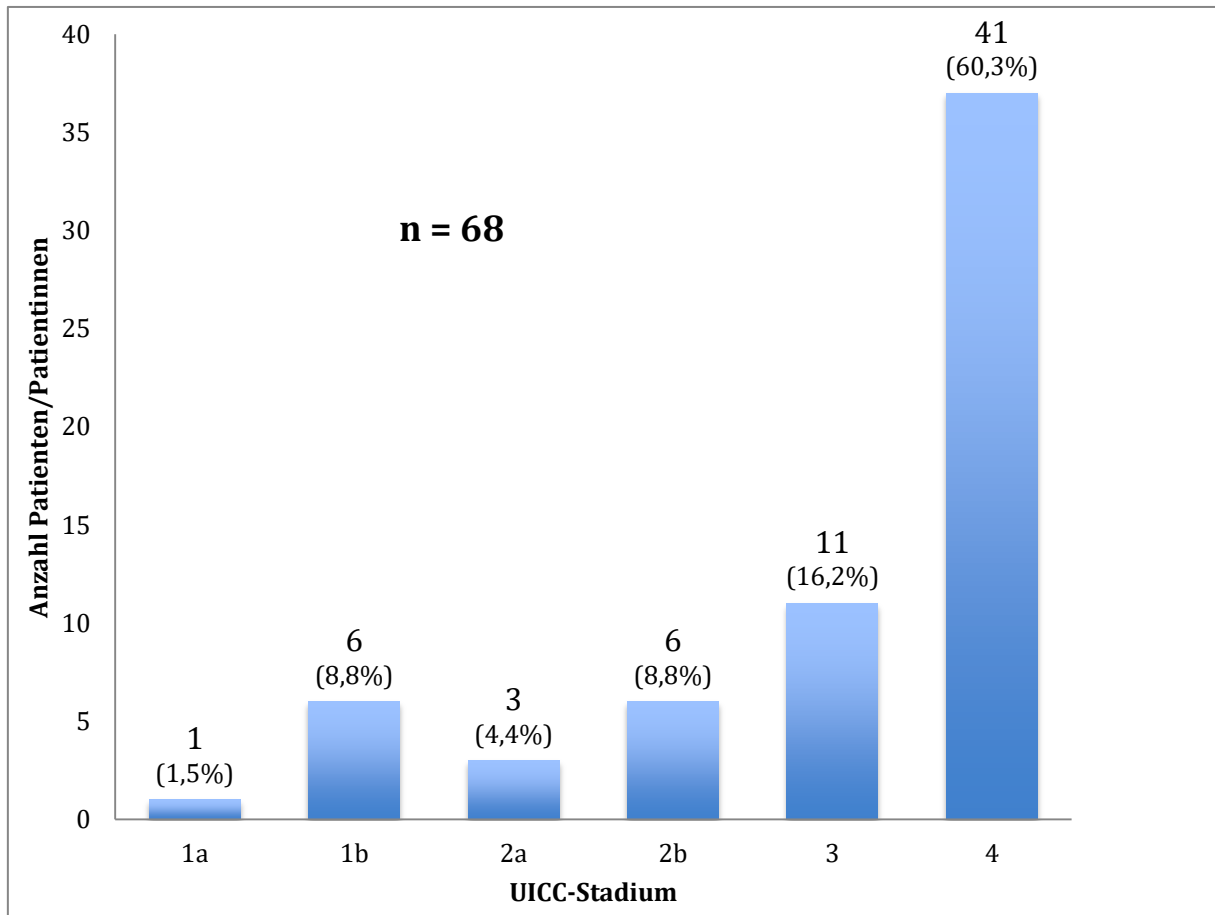


Abb. 6: UICC-Stadium

4.2.3 Tumordifferenzierung

Das histopathologische Grading konnte bei insgesamt 58 Patienten/Patientinnen bestimmt werden. Gut differenziert (G1) waren 9 Karzinome (15,5%). Die meisten Patienten/Patientinnen, 36 an der Zahl (62,1%), wiesen ein mäßig differenziertes (G2) CCC auf. 13 Patienten/Patientinnen (22,4%) hatten ein schlecht differenzierten (G3) Tumor. Ein undifferenziertes Karzinom (G4) wurde bei keinem der Patienten/Patientinnen diagnostiziert.

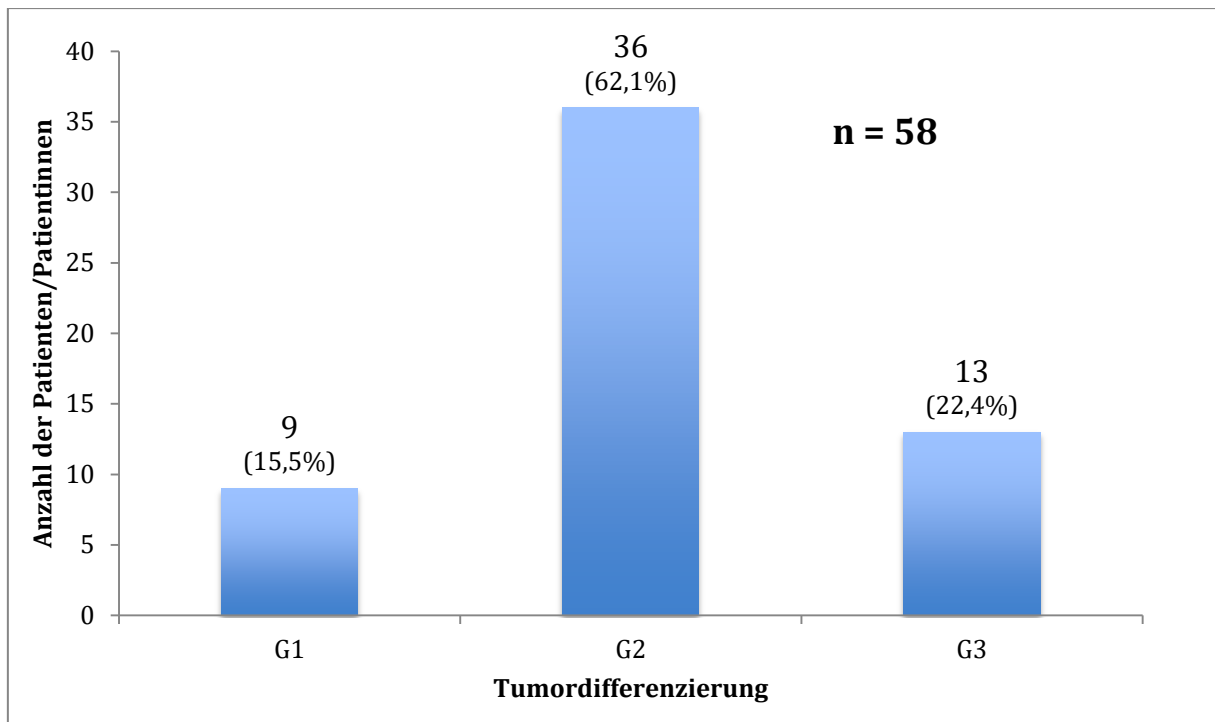


Abb. 7: Tumordifferenzierung

4.2.4 Metastasen

Zu Beginn der Zweitlinienchemotherapie wurden bei 14 Patienten/Patientinnen (19,2%) mit diagnostiziertem CCC keine Fernmetastasen gefunden. Bei wiederum 59 Patienten/Patientinnen (80,8%) lagen Fernmetastasen teilweise in mehreren unterschiedlichen Organen gleichzeitig vor. Am häufigsten war die Leber betroffen. Hier konnte bei 26 von 73 Patienten/Patientinnen (35,6%) eine Lebermetastasierung nachgewiesen werden. Das Peritoneum war am zweihäufigsten betroffen, dies traf für 21 von 73 Patienten/Patientinnen (28,8%) zu. Bei 12 von 73 Patienten/Patientinnen (16,4%) zeigte sich eine pulmonale, bei 9 von 73 Patienten/Patientinnen (12,3%) eine ossäre Metastasierung.

Tab. 12: Fernmetastasierung vor Zweitlinientherapie

Lokalisation der Fernmetastasen *	Anzahl der Patienten/Patientinnen	Patienten/Patientinnen in %
keine Fernmetastasen	14	19,2
Knochen	9	12,3
Leber	26	35,6
Lunge	12	16,4
Peritoneum	21	28,8

*Mehrfachnennung möglich

4.2.5 Laborparameter

Der Tumormarker CA 19-9 wurden ebenso wie das CEA als wichtiger Parameter zur Kennzeichnung des Krankheitsverlaufs bestimmt. Nicht nur für das CCC sondern auch bei vielen anderen malignen Erkrankungen kann die LDH als möglicher Verlaufsparemeter herangezogen werden. Dieser eher unspezifische Laborparameter ist u.a. beim Vorliegen eines Zellzerfalls erhöht.

Tab. 13: Übersicht Laborparameter CA 19-9, CEA und LDH

	CA 19-9 (U/ml)	CEA (ug/l)	LDH (U/l)
Mittelwert	8366,7	36,2	246,0
Median	92,0	2,3	221,8
Standardabweichung	34618,4	137,5	139,1
Minimum	2	1	115
Maximum	241130	817	1170
Anzahl der Patienten/Patientinnen	59	48	60

CA19-9

Bei insgesamt 59 von 73 Patienten/Patientinnen war der Tumormarker CA 19-9 vor Zweitlinientherapiebeginn bestimmt worden. Für das CA 19-9 liegt der kritische Grenzwert bei 1000 U/ml. Bei 73% der Patienten/Patientinnen (43) wurde ein Wert ≤ 1000 U/ml ermittelt. 27% der Patienten/Patientinnen (16) hatten einen Wert über 1000 U/ml.

Tab. 14: Patienten/Patientinnenverteilung anhand von CA 19-9

CA 19-9	Anzahl der Patienten/Patientinnen	Patienten/Patientinnen in Prozent
≤ 1000 U/ml	43	72,9%
> 1000 U/ml	16	27,1%

CEA

Das CEA wurde bei 48 Patienten/Patientinnen vor Zweitlinienchemotherapie ermittelt. Der Cut-off Wert betrug hier 5,0 $\mu\text{g/l}$. Für 33 Patienten/Patientinnen (68,75%) lag vor Therapiebeginn der Wert im Bereich $\leq 5,0$ $\mu\text{g/l}$. 15 Patienten/Patientinnen (31,25%) hatten einen CEA-Wert von über 5,0 $\mu\text{g/l}$.

Tab. 15: Patienten/Patientinnenverteilung anhand von CEA

CEA	Anzahl der Patienten/Patientinnen	Patienten/Patientinnen in Prozent
≤ 5 ug/l	33	68,8%
> 5 ug/l	15	31,3%

LDH

Der Cut-off-Wert der LDH betrug 250 U/l und entsprach somit der üblichen oberen Normgrenze. Der LDH-Wert war bei insgesamt 60 Patienten/Patientinnen dokumentiert worden. 37 (61,66%) der Patienten/Patientinnen hatten zum Zeitpunkt des Zweitlinientherapiebeginns eine LDH ≤ 250 U/l, dementsprechend 23 (38,3%) ein Ergebnis, das oberhalb dieses Cut-off-Wertes lag.

Tab. 16: Patienten/Patientinnenverteilung anhand von LDH

LDH	Anzahl der Patienten/Patientinnen	Patienten/Patientinnen in Prozent
≤ 250 U/l	37	61,7%
> 250 U/l	23	38,3%

4.3 Therapie

4.3.1 Palliative Chemotherapie

4.3.1.1 Erstlinientherapie

Insgesamt wurden zehn verschiedene Chemotherapieregime als Erstlinientherapie verwendet. Im Durchschnitt dauerte eine Erstlinienchemotherapie 8,3 Monate (SD 6,1 Monate) mit einem Median von 6 Monaten. Die minimale Dauer einer Erstlinientherapie betrug einen Monat und die maximale Dauer lag bei 38 Monaten. Um genauere Rückschlüsse zu ziehen, in wieweit die Dauer der Erstlinienchemotherapie auf das Gesamtüberleben einen Einfluss hat, wurden zwei Gruppen gebildet. In der ersten Gruppe mit 38 Patienten/Patientinnen (52,1%) betrug die Therapiedauer ≤ 6 Monate, entsprechend fielen in die zweite Gruppe all jene 35 Patienten/Patientinnen (47,9%), bei denen die Therapie länger als 6 Monate durchgeführt worden war.

Die Mehrzahl der Patienten/Patientinnen wurde mit Gemcitabin in Kombination mit Cisplatin behandelt. In dieser Gruppe befanden sich 35 Patienten/Patientinnen (47,9%). Die zweitgrößte Kohorte mit einer Patienten/Patientinnenanzahl von 15 (20,5%) erhielt

Gemcitabin in Kombination mit Capecitabin. 6 Patienten/Patientinnen (8,2%) waren Teil der PICCA-Studie, welche die Effizienz der Chemotherapeutika Gemcitabin & Cisplatin in Kombination mit dem monoklonalen Antikörper Panitumumab untersuchte. Bei 5 Patienten/Patientinnen (6,8%) wurde Gemcitabin mono verabreicht, ebenfalls 5 Patienten/Patientinnen (6,8%) erhielten die Erstlinientherapie nach dem CISCA-Protokoll. 5-FU mono und XELOX wurde jeweils 2 Patienten/Patientinnen (2,7%) gegeben. 1 Patient/Patientin (1,4%) wurde mit der Kombination aus Gemcitabin und Oxaliplatin behandelt, ein weiterer/weitere mit Carboplatin und Paclitaxel und bei einem weiteren Patienten/Patientin kam der multimodale Kinasehemmer Sorafenib zum Einsatz.

In Tabelle 1 findet sich eine Zusammenfassung der einzelnen Erstlinientherapien in Bezug auf deren Häufigkeit und Dauer. Eine genauere Erläuterung der einzelnen Chemotherapeutika ist im Kapitel 3.4.2 dieser Arbeit (Patienten/Patientinnen und Methoden) zu finden. Die Umstellung auf eine Zweitlinienchemotherapie erfolgte vorwiegend auf Grund eines lokalen Prozesses bzw. einer Metastasierung.

Tab. 17: Erstlinientherapieprotokolle

Erstlinientherapie	Häufigkeit	Patienten/ Patientinnen in %	Gesamte Monate	Durchschnitt
Gemcitabin Mono	5	6,8	43	8,60
Gemcitabin + Cisplatin	35	47,9	298	8,51
Gemcitabin + Oxaliplatin	1	1,4	7	7,00
Gemcitabin+ Capecitabin	15	20,5	90	6,00
PICCA-Studie	6	8,2	72	12,00
Carboplatin + Paclitaxel	1	1,4	11	11,00
Sorafenib	1	1,4	12	12,00
5 -FU Mono	2	2,7	9	4,50
CISCA-Protokoll	5	6,8	50	10,00
XELOX	2	2,7	17	8,50

4.3.1.2 Zweitlinientherapie

Insgesamt wurden acht verschiedene Regime der Zweitlinienchemotherapie bei den 73 Patienten/Patientinnen verwendet. Die durchschnittliche Dauer einer Zweitlinientherapie lag bei 6,1 Monaten (SD 3,9 Monate), der Median betrug 5 Monate. Die Therapiedauer variierte von einem Monat bis zu 21 Monaten.

FOLFIRI war mit 21mal (28,8%) das am häufigsten verabreichte Therapieregime gefolgt von FOLFOX mit 18maliger Gabe (24,7%). Als dritthäufigste Zweitlinienchemotherapie, 14malig (19,2%), wurde XELOX gegeben. Insgesamt bei neun Patienten/Patientinnen (12,3%) wurde Gemcitabin in Kombination mit Capecitabin als Regime verwendet. Erlotinib erhielten 5 Patienten/Patientinnen (6,8%) und Gemcitabin ohne eine Kombination wurde 4 Patienten/Patientinnen (5,5%) verabreicht. Zuletzt ist die Kombinationstherapie aus Gemcitabin mit Cisplatin zu nennen, die insgesamt bei 2 Patienten/Patientinnen (2,7%) appliziert wurde.

Tab. 18: Erst- und Zweitlinientherapieprotokolle

	FOLFIRI	FOLFOX	XELOX	Erlotinib	Gemcitabin	Gemcitabin + Capecitabin	Gemcitabin + Cisplatin	Gesamt
Gemcitabin Mono	0	1 (20%)	2 (40%)	0	0	2 (40%)	0	6,8%
Gemcitabin+ Cisplatin	18 (51,4%)	11 (31,4%)	3 (8,6%)	1 (2,9%)	0	2 (5,7%)	0	47,9%
Gemcitabin+ Oxaliplatin	0	0	1 (100%)	0	0	0	0	1,4%
Gemcitabin+ Capecitabin	0	3 (20%)	8 (53,3%)	4 (26,7%)	0	0	0	20,5%
PICCA-Studie	3 (50%)	3 (50%)	0	0	0	0	0	8,2%
Carboplatin+ Paclitaxel	0	0	0	0	0	0	1 (100%)	1,4%
Sorafenib	0	0	0	0	0	1 (100%)	0	1,4%
5 -FU Mono	0	0	0	0	0	1 (50%)	1 (50%)	2,7%
CISCA- Protokoll	0	0	0	0	2 (40%)	3 (60%)	0	6,8%
XELOX	0	0	0	0	2 (100%)	0	0	2,7%

Insgesamt wurden 336 Zyklen verabreicht. Die durchschnittliche Anzahl an Zyklen belief sich auf 4,6 Zyklen pro Patient/Patientin (SD 2,4 Zyklen). Der Median der applizierten Zyklen lag bei 4 Zyklen. Die minimale Zyklusanzahl belief sich auf einen Zyklus und die maximale auf 9 Zyklen.

Tab. 19: Zyklen der Zweitlinientherapie

Zweitlinientherapie	Mittelwert der Zyklen	Median der Zyklen	SD (in Zyklen)
FOLFIRI	4,7	5	2,3
FOLFOX	4,7	4,5	2,0
XELOX	4,4	4	2,8
Erlotinib	4,6	4	3,0
Gemcitabin Mono	3,5	3	1,7
Gemcitabin + Capecitabin	4,9	4	2,8
Gemcitabin + Cisplatin	5,0	5	2,8

Im Durchschnitt dauerte die Zweitlinienchemotherapie pro Patient/Patientin 6,1 Monate (SD 3,9 Monate). Der Median der Dauer belief sich auf 5 Monate. Die kürzeste Therapiedauer lag bei einem Monat und die längste bei 21 Monaten.

Tab. 20: Monate der Zweitlinientherapie

Zweitlinientherapie	Mittelwert der Monate	Median der Monate	SD (in Monaten)
FOLFIRI	6,5	5	4,5
FOLFOX	5,8	5,5	2,9
XELOX	5,7	5	3,8
Erlotinib	5,6	6	2,3
Gemcitabin Mono	4,3	3,5	1,9
Gemcitabin + Capecitabin	7,3	5	6,2
Gemcitabin + Cisplatin	6,0	6	2,8

Sofern der Allgemeinzustand eines Patienten/Patientin geschwächt war oder etwa eine chronische Organinsuffizienz bestand, wurde keine Startdosis von 100% verabreicht. Des Weiteren wurde die Dosis reduziert, falls klinisch relevante Nebenwirkungen auftraten bzw. eine Verschlechterung des Allgemeinzustandes des Patienten/Patientin diagnostiziert wurde. Insgesamt wurde 39 Patienten/Patientinnen (53,4%) von Beginn an eine Dosis von 100% appliziert und diese im Therapieverlauf nicht reduziert. Eine Startdosis von 75% oder eine Dosisreduktion auf 75% im Verlauf der Therapie erhielten 22 (30,1%) der insgesamt 73 Patienten/Patientinnen. Mit einer Dosis von 50% wurden 12 Patienten/Patientinnen (16,4%) behandelt.

Werden die drei meist verabreichten Chemotherapeutika FOLFIRI, FOLFOX und XELOX untereinander verglichen, wird deutlich, dass bei FOLFOX die geringste Dosisreduktion vorgenommen wurde. Von insgesamt 18 Patienten/Patientinnen, die FOLFOX erhielten, wurde 11 Patienten/Patientinnen (61,1%) eine Dosis von 100% über den gesamten Therapiezeitraum appliziert.

Tab. 21: Zweitlinientherapiedosierungen

Zweitlinientherapie	50%	75%	100%	Gesamt
FOLFIRI	3	7	11	21
FOLFOX	3	4	11	18
XELOX	4	5	5	14
Erlotinib	0	0	5	5
Gemcitabin Mono	0	1	3	4
Gemcitabin + Capecitabin	2	4	3	9
Gemcitabin + Cisplatin	0	1	1	2

Musste die Therapie abgebrochen werden, waren hierfür unterschiedliche Gründe verantwortlich. Nicht selten basierte die Entscheidung des Therapieabbruchs nicht auf einem, sondern auf mehreren gleichzeitig auftretenden Faktoren. Die häufigste Ursache war ein lokaler Progress des Tumors. Dieser wurde insgesamt 34 mal diagnostiziert. Unter einer FOLFOX Therapie wiesen 11 Patienten/Patientinnen einen lokalen Progress auf, was zu einem Beenden der Therapie führte. Insgesamt musste bei 17 Patienten/Patientinnen, die FOLFOX erhielten, die Therapie abgebrochen werden. Bei FOLFIRI wurde die Therapie insgesamt 19 mal beendet. 10 mal war ein lokaler Progress der Grund für den Therapieabbruch.

Bei 14 Patienten/Patientinnen wurde ein Progress der Metastasen festgestellt, was demzufolge der zweithäufigste Grund für einen Abbruch war. In acht Fällen trat ein lokaler Progress in Kombination mit dem Progress der Metastasen auf. Nebenwirkungen waren bei neun Patienten/Patientinnen so ausgeprägt, dass sie zu einem Abbruch der Therapie führten.

Hervorzuheben ist, dass sich bei einem Patienten/Patientin unter Erlotinib Hautmetastasen bildeten und bei einem weiteren Patienten/Patientin unter selbiger Therapie ein nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom als Zweittumor diagnostiziert wurde.

Tab. 20: Abbruchgründe während der Zweitlinientherapie

	FOLFIRI	FOLFOX	XELOX	Erlotinib	Mono	+Capecitabin	Gencitabin	Cisplatin	Gesamt
Abbruchgrund der Zweitlinie*	n=19	n=17	n=11	n=4	n=3	n=8	n=2		
Lokaler Progress	10	11	5	1	2	3	2		34
Progress Metastasen	3	4	4	1	1	0	1		14
AZ-Verschlechterung	2	2	2	1	1	1	0		9
Nebenwirkungen	1	3	3	1	0	1	0		9
Zweitumor	0	0	0	1	0	0	0		1
Hautmetastasen	1	0	0	0	0	0	0		1
Exitus letalis**	5	2	0	0	0	3	0		10

*Mehrfachnennungen möglich

**In der Kategorie "Exitus letalis" wurden jene Patienten/Patientinnen aufgeführt, die noch vor Beendigung des betreffenden Chemotherapieregimes verstarben. Hierunter fielen auch Patienten/Patientinnen, die zum nächsten vorgegebenen Termin nicht mehr in der Tagesklinik erschienen und von denen daher angenommen werden musste, dass sie verstorben waren.

4.3.1.3 Folgetherapie

Nachdem die Zweitlinientherapie aus den oben genannten Gründen bei einigen Patienten/Patientinnen abgebrochen werden musste, erhielten 27 Patienten/Patientinnen (37%) von den insgesamt 73 Patienten/Patientinnen eine weitere Chemotherapie. 46 Patienten/Patientinnen (63%) wurde keine Drittlinientherapie oder keine für das CCC spezifische palliative Chemotherapie verabreicht.

Die beiden am häufigsten verwendeten Chemotherapieregime für eine Folgetherapie (insgesamt 14 mal) waren FOLFIRI und FOLFOX. Eine Umstellung von Zweitlinienregime FOLFIRI auf Drittlinienregime FOLFOX wurde insgesamt 7 mal vorgenommen.

Bei einem Patienten/Patientinnen wurde ein Reexpositionsversuch als Drittlinie mit der Kombination aus Gemcitabin und Cisplatin unternommen.

Drei Patienten/Patientinnen erhielten in der Folge eine Strahlentherapie auf Grund von ossären Metastasen in der Wirbelsäule. Ein bestrahlter Patient/Patientin wies ebenfalls Metastasen im Beckenring auf.

Sieben Patienten/Patientinnen (25,92%) der insgesamt 27 Patienten/Patientinnen, die eine Drittlinientherapie erhielten, wurde im Anschluss eine Viertlinientherapie appliziert. Alle anderen Patienten/Patientinnen erhielten keine weitere palliative Therapie und galten somit als austherapiert.

4.3.1.4 Interventionen

Im Laufe der Zweitlinientherapie wurden weitere Therapiemaßnahmen eingeleitet, um tumorbedingte Leiden zu minimieren. So wurden bei insgesamt 12 Patienten/Patientinnen Interventionen vorgenommen. 8 von 12 Patienten/Patientinnen erhielten einen Stent im Bereich der Gallenwege, um einer Cholestase mit verbundener Cholangitis entgegen zu wirken. Bei 3 Patienten/Patientinnen wurde das Verfahren einer perkutanen transhepatischen Cholangiodrainage (PTCD) durchgeführt und ein Patient/Patientin erhielt einen Stent im Bereich des Duodenums nach dortiger tumorbedingter Stenose.

Tab. 21: Interventionen während Zweitlinientherapie

Interventionen	Anzahl
Stenteinlage bei Cholestase mit Cholangitis	8
Perkutane Transhepatische Cholangiodrainage (PTCD)	3
Stent bei Duodenalstenose	1
Gesamt	12

4.3.2 Endpunkte

4.3.2.1 Gesamtüberleben

Der von Beginn der Zweitlinientherapie bis zum Tod des Patienten/Patientin verstrichene Zeitraum wird als Gesamtüberleben definiert. Sofern kein exaktes Datum festgehalten wurde, an dem der Patienten/Patientin verstarb, wurde – wie oben erwähnt – das Nichterscheinen des Patienten/Patientin zum nächsten Termin in der Tübinger Tagesklinik als Todesdatum notiert. Die Mitarbeiter der Tübinger Tagesklinik bestätigten, dass das Fernbleiben des Patienten/Patientin in diesen vorliegenden Fällen den Tod des Patienten/Patientin bedeutete. Zu vermerken ist, dass bei einem Patienten/Patientin zum Zeitpunkt der Datenerhebung kein Todesdatum festgelegt wurde, da dieser nicht verstorben war. Bei der Berechnung des Gesamtüberlebens mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode wurde dieser Patienten/Patientin zensiert.

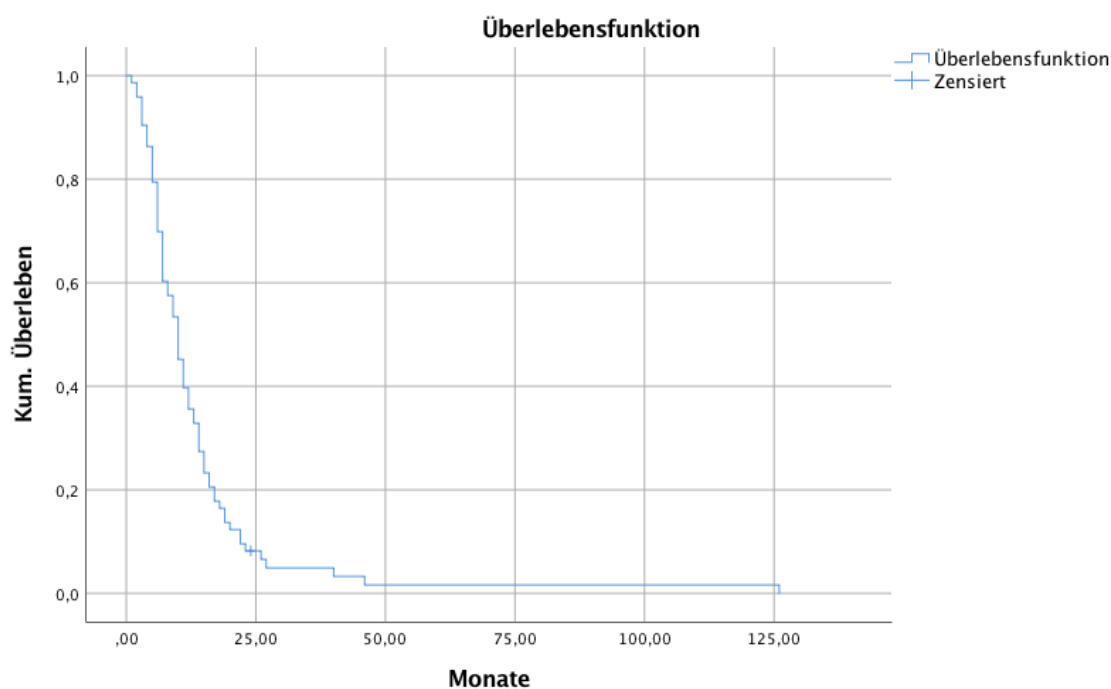


Abb. 8: Gesamtüberleben

Im Durchschnitt lag das Gesamtüberleben aller Patienten/Patientinnen bei 13,1 Monaten (Standardfehler [SE = Standard Error] = 1,8). Die mediane Überlebenszeit belief sich auf 10 Monate (SE = 2,4).

Die kürzeste durchschnittliche Überlebenszeit mit 8 Monaten (SE = 4) trat bei den Patienten/Patientinnen auf, die als Zweitlinientherapie Gemcitabin in Kombination mit

Cisplatin erhielten. Die Patienten/Patientinnen, die mit Gemcitabin mono therapiert wurden, überlebten mit 41,5 Monaten (SE = 28,6) am längsten. Bedeutend zu erwähnen ist, dass bei diesen beiden Patienten/Patientinnengruppen eine geringe Fallzahl vorlag (Gemcitabin/ Cisplatin n = 4; Gemcitabin mono n = 2). Ebenfalls muss berücksichtigt werden, dass von den Patienten/Patientinnen, die mit Gemcitabin mono behandelt wurden, bei einem Patienten/Patientin nach Erst- und Zweitlinientherapiedauer, so wörtlich „kein Nachweis des Primärtumors, kein Nachweis von hepatischen Filiae und kein Nachweis von primär suspekten Lymphknoten“ nach der Drittlinientherapie festgestellt wurde. Dieser Patient/Patientin verstarb erst Jahre später.

Werden die Gruppen betrachtet, die mehr als zehn behandelte Patienten/Patientinnen umfassten, überlebte das FOLFIRI-Kollektiv im Mittelwert mit 8,7 Monaten (SE = 1,1) am kürzesten. Patienten/Patientinnen aus der FOLFOX-Gruppe hatten die längste Überlebenszeit (14,4 Monaten (SE = 2,3)). Patienten/Patientinnen, die mit XELOX behandelt wurden, lagen mit einem Wert von 9,4 Monaten (SE = 1,6) zwischen den beiden Gruppen.

Wird der Median betrachtet, hatten die Patienten/Patientinnen aus der FOLFIRI-Gruppe und ebenfalls aus der XELOX-Gruppe die kürzeste Überlebenszeit mit jeweils 7 Monaten. Das längste mediane Überleben mit 18,5 Monaten (SE = 9,5) erreichten die Patienten/Patientinnen, die mit Gemcitabin mono als Zweitlinientherapie behandelt wurden.

Bezogen auf die drei größten Gruppen FOLFIRI, FOLFOX und XELOX überlebten Patienten/Patientinnen, die FOLFOX erhielten, mit 13 Monaten am längsten (SE = 2,7). Der numerisch große Unterschied zwischen Mittelwert und Median in der Gemcitabin-mono-Gruppe kommt durch das z.T. überdurchschnittlich lange Überleben weniger Patienten/Patientinnen zustande. Der große Unterschied zwischen den unterschiedlichen Gruppen ist auf die stark differierende Fallzahl (Minimum: 2, Maximum: 21) in den sieben Gruppen zurückzuführen.

Im Log-Rank Test unterschieden sich die Gesamtüberlebenszeiten in Abhängigkeit aller Zweitlinienchemotherapien nicht signifikant ($p = 0,078$). Im Vergleich der drei größten Gruppen wurde hingegen ein signifikanter Unterschied auf das Gesamtüberleben abhängig von der Zweitlinie festgestellt ($p = 0,039$).

Tab. 22: Gesamtüberleben unter Zweitlinientherapien

	Mittelwert	SE (Mittelwert)	Median	SE (Median)
FOLFIRI	8,7	1,1	7,0	1,9
FOLFOX	14,4	2,3	13,0	2,7
XELOX	9,4	1,6	7,0	2,3
Erlotinib	14,2	2,1	13,0	2,5
Gemcitabin Mono	41,5	28,6	18,5	9,5
Gemcitabin + Capecitabin	14,0	4,1	11,0	3,6
Gemcitabin + Cisplatin	8,0	4,0	8,0	3,5
Gesamt	13,1	1,8	10,0	2,4

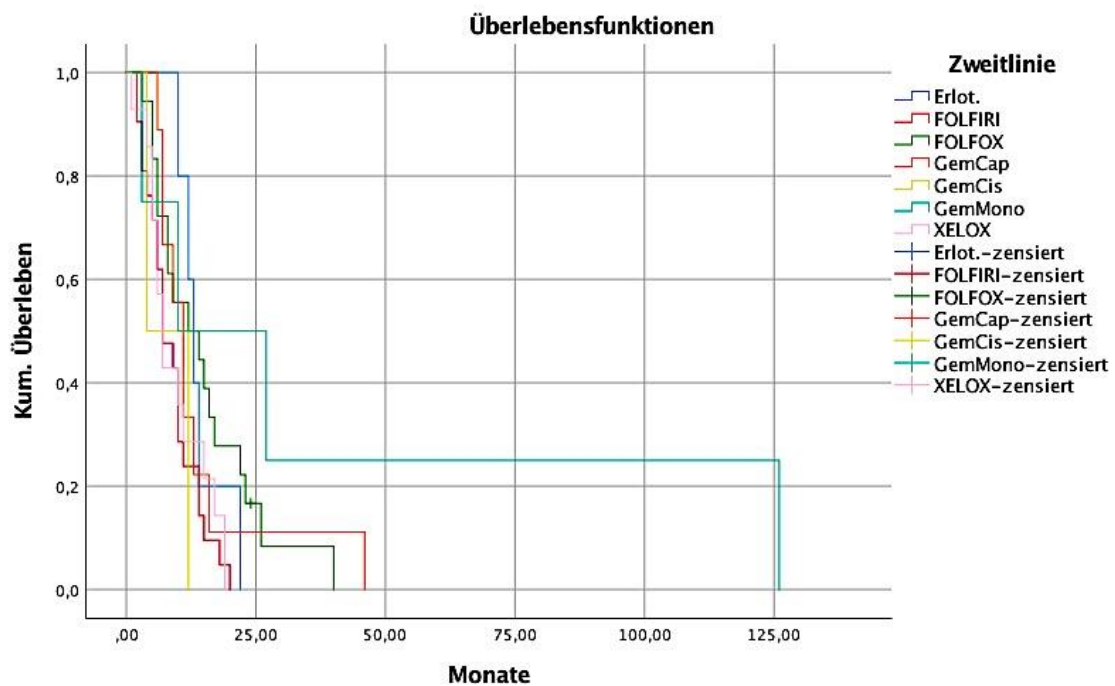


Abb. 9: Gesamtüberleben unter Zweitlinientherapien

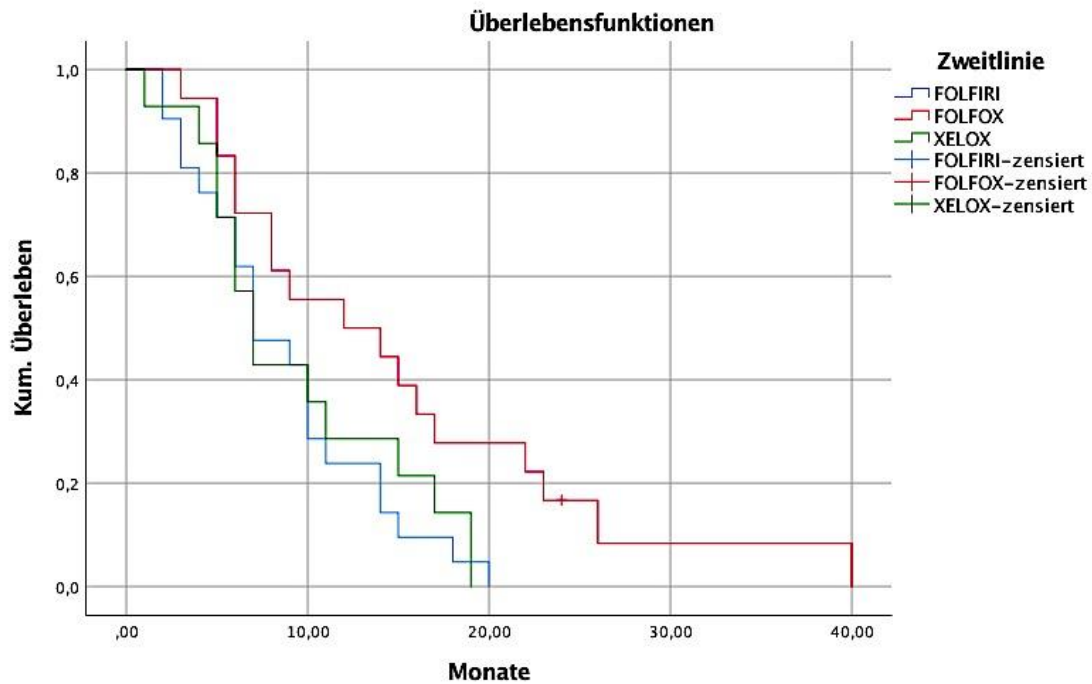


Abb. 10: Gesamtüberleben unter FOLFIRI, FOLFOX, XELOX

4.3.2.2 Progressionsfreies Überleben

Das zeitliche Intervall zwischen dem ersten Behandlungstag der Zweitlinientherapie und dem Zeitpunkt, an dem ein Progress des Tumors diagnostiziert worden war, wird als Progressionsfreies Überleben (PFS) definiert. Falls kein Progress des Tumors bis zum Eintritt des Todes festgestellt wurde, wurde der Zeitraum zwischen Behandlungsstart und Todesdatum notiert. Wie beim Gesamtüberleben wurde das Progressionsfreie Überleben mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode analysiert.

Im Durchschnitt wurde beim Gesamtkollektiv ein Progressionsfreies Intervall von insgesamt 8,9 Monaten (SE = 1,5) ermittelt. Der Median lag bei 7,5 Monaten (SE = 2,2). Da alle Patienten/Patientinnen im weiteren Geschehen einen Progress entwickelten oder verstarben, wurden die Werte nicht zensiert.

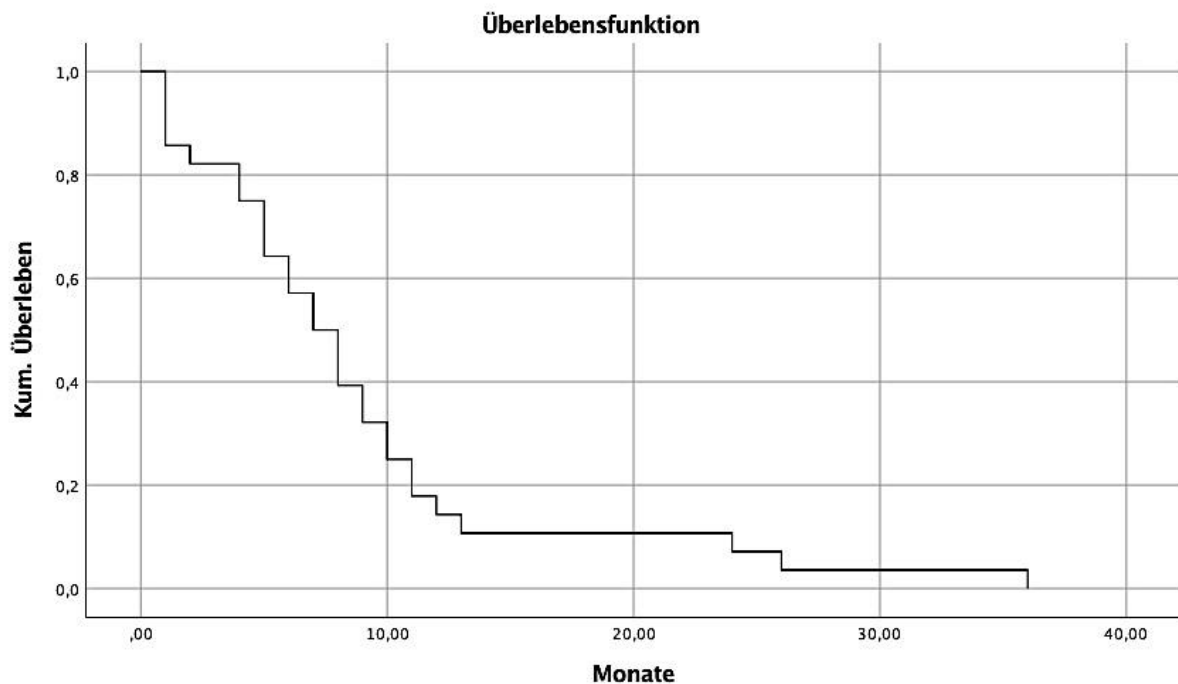


Abb. 11: Progressionsfreies Überleben

Im Hinblick auf das Gesamtüberleben ergab sich kein signifikanter Unterschied unter den verschiedenen Zweitlinientherapieregimen. Im Folgenden wird überprüft, ob eine oder mehrere Zweitlinientherapien einen positiven Effekt auf das Progressionsfreie Überleben haben.

Bei der Kombination aus Gemcitabin mit Capecitabin wurde im Durchschnitt das kürzeste Progressionsfreie Überleben mit 6 Monaten (SE = 2,7) ermittelt. Gemcitabin mono hatte im Mittelwert das längste Progressionsfreie Überleben mit 21 Monaten (SE = 15). Wird der Median betrachtet, hat auch die Gemcitabin/ Capecitabin Gruppe die minimalste Progressionsfreie Monatsanzahl mit 5,5 Monaten (SE = 2,9). Am längsten überlebten mit 21 Monaten (SE = 6,9) Patienten/Patientinnen, die nur mit Gemcitabin therapiert wurden. Kein Patient/Patientin der Gemcitabin/ Cisplatin-Gruppe hatte ein Progressionsfreies Überleben, so dass diese Gruppe in Tabelle 25 nicht gelistet ist. Die oben genannten Gründe sind für das ungewöhnlich hohe Progressionsfreie Überleben wahrscheinlich verantwortlich.

In Betracht auf die drei Gruppen mit Patienten/Patientinnenstärke über zehn, hat die XELOX-Gruppe im Durchschnitt mit 6,6 Monaten (SE = 1,9) das kürzeste Progressionsfreie Überleben.

Die Patienten/Patientinnen, die mit FOLFOX behandelt wurden hatten mit 10,8 Monaten (SE = 4,6) das längste Progressionsfreie Überleben. Die mediane Verteilung war umgekehrt. Hier wiesen die Patienten/Patientinnen die mit XELOX behandelt wurden, das längste Überleben mit 7,0 Monaten (SE = 2,4) auf. Die FOLFIRI- UND FOLFOX-Gruppe hatte jeweils ein medianes Gesamtüberleben von 6,5 Monaten (FOLFIRI SE = 1,9; FOLFOX SE = 3,8). Im Log-Rank-Test konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Zweitlinientherapien in Bezug auf das Progressionsfreie Überleben ermittelt werden ($p = 0,66$). In Tabelle 25 sind Mittelwerte und Mediane des Progressionsfreien Überlebens der unterschiedlichen Therapieregime aufgelistet. In Abbildung 12 ist das Progressionsfreie Überleben bezogen auf die einzelnen Zweitlinien anhand der Kaplan-Meier-Überlebenskurve zu finden.

Tab. 23: Progressionsfreies Überleben unter Zweitlinien

	Mittelwert	SE (Mittelwert)	Median	SE (Median)
FOLFIRI	7,4	1,1	6,5	1,9
FOLFOX	10,8	4,6	6,5	3,8
XELOX	6,6	1,9	7,0	2,4
Erlotinib	9,0	0,6	9,0	1,3
Gemcitabin Mono	21,0	15,0	21,0	6,9
Gemcitabin + Capecitabin	6,0	2,7	5,5	2,9
Gesamt	8,9	1,5	7,5	2,2

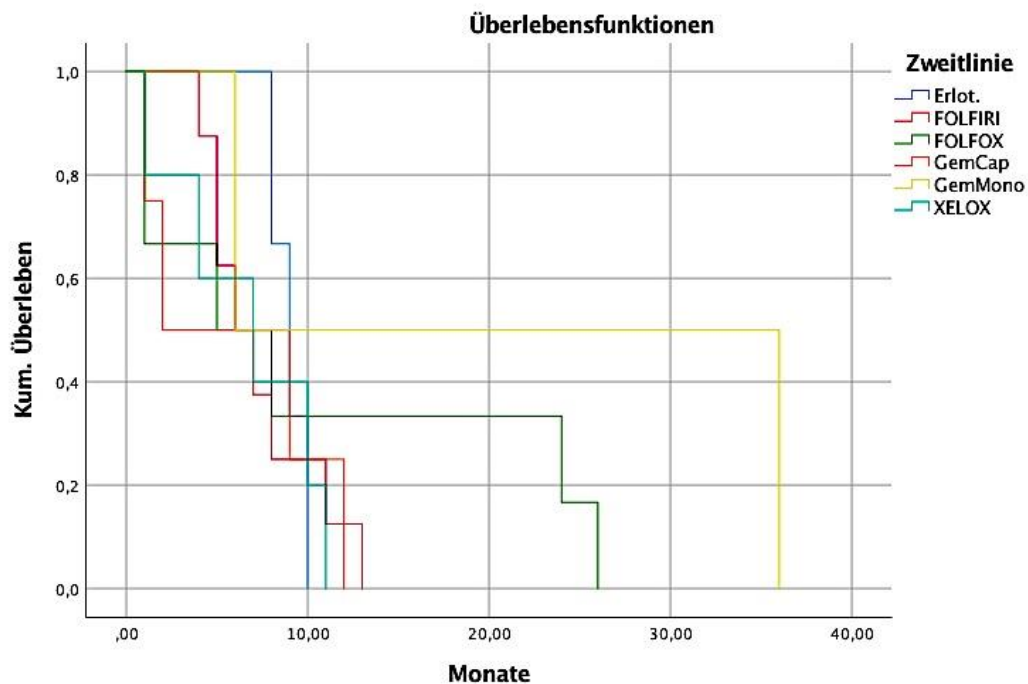


Abb. 12: Progressionsfreies Überleben unter Zweitlinientherapien

4.3.2.3 Tumorkontrollrate

Mit Hilfe der Tumorkontrollrate („Disease Control Rate“) wird ermittelt, in wieweit das Wachstum des Tumors unter Einfluss der Zweitlinientherapie begrenzt werden kann. Hierbei unterscheidet man zwischen einem kompletten Ansprechen („Complete Response“), einem partiellen Ansprechen („Partial Response“) und einer zumindest erreichten Stabilisierung der Erkrankung („Stable Disease“). Bei 71 Patienten/Patientinnen konnte eine Tumorkontrollrate ermittelt werden. Bei zwei Patienten/Patientinnen konnte retrospektiv keine Rate ermittelt werden, diese beiden Patienten/Patientinnen wurden aus den Berechnungen ausgeschlossen.

Bei keinem von den 71 Patienten/Patientinnen wurde eine „Complete Response“ erzielt. Viermal (5,6%) wurde unter Zweitlinientherapie eine „Partial Response“ erreicht und ein „Stable Disease“ wurde bei insgesamt 24 Patienten/Patientinnen (33,8%) verzeichnet. Von den Patienten/Patientinnen, die ein „Stable Disease“ aufwiesen, wurden 7 Patienten/Patientinnen (33,3%, n = 21) mit FOLFIRI behandelt, jeweils vier Patienten/Patientinnen wurden mit FOLFOX (22,2%, n = 18), Gemcitabin/ Capecitabin (50%, n = 8) oder XELOX (30,8%, n = 13) behandelt. Drei Patienten/Patientinnen (60%, n = 5) wiesen unter Erlotinib ein „Stable Disease“ auf und zwei Patienten/Patientinnen (50%, n = 4) unter Gemcitabin.

Eine „Disease Control“ wurde demzufolge bei 28 von 71 Patienten/Patientinnen (39,4%) erreicht. Der Chi-Quadrat Test nach Pearson wurde verwendet, um eine Aussage zu treffen, in wie weit die jeweilige Zweitlinientherapie einen relevanten Einfluss auf die „Disease Control Rate“ hatte. Es wurde kein signifikanter Unterschied des Einflusses der verwendeten Zweitlinientherapie auf die „Disease Control Rate“ ermittelt ($p = 0,8$).

Tab. 24: Disease Control Rate

	FOLFIRI	FOLFOX	XELOX	Erlotinib	Gemcitabin	Gemcitabin + Capecitabin	Gemcitabin + Cisplatin	Gesamt
"Disease Control Rate"	n=21	n=18	n=13	n=5	n=4	n=8	n=2	n=71
"Complete Response"	0	0	0	0	0	0	0	0
"Partial Response"	1 (4,8%)	2 (11,1%)	1 (7,7%)	0	0	0	0	4 (5,6%)
"Stable Disease"	7 (33,3%)	4 (22,2%)	4 (30,8%)	3 (60%)	2 (50%)	4 (50%)	0	24 (33,8%)
"Disease Control"	8 (38,1%)	6 (33,3%)	5 (38,5%)	3 (60%)	2 (50%)	4 (50%)	0	28 (39,4%)

4.3.2.4 Nebenwirkungen

Neben rein objektiv-medizinischen Kriterien ist der Erfolg einer Chemotherapie im besonderen Maße unter Aspekten des Erhalts der subjektiven Lebensqualität zu beurteilen. In diesem Kontext kommt der Frage, ob und in welchem Maße Nebenwirkungen der Chemotherapie auftreten, eine besondere Rolle zu. Für eine genauere Analyse dieses Punktes wurden alle Nebenwirkungen, die während der Zweitlinienchemotherapie zu registrieren waren, in zwei Gruppen aufgeteilt. Die erste Gruppe beinhaltete alle hämatologischen Nebenwirkungen. In der zweiten Gruppe wurden alle nicht-hämatologischen Nebenwirkungen dokumentiert.

Bei insgesamt 57 von 73 Patienten/Patientinnen (78,1%) konnten hämatologische Nebenwirkungen festgestellt werden. Die in dieser Rubrik am häufigsten auftretende Nebenwirkung betraf die Anämie (39 mal), gefolgt von der Thrombozytopenie, die bei 18 Patienten/Patientinnen auftrat. Das Blutbild von 13 Patienten/Patientinnen war leukozytopenisch.

Tab. 25: Hämatologische Nebenwirkungen unter Zweitlinientherapie

	FOLFIRI	FOLFOX	XELOX	Erlotinib	Gemcitabin	Capecitabin	Cisplatin	Gesamt
hämatologische NW*	n=18	n=15	n=10	n=3	n=2	n=8	n=1	n=57
Anämie	13	12	6	2	1	5	0	39
Thrombozytopenie	5	6	3	2	0	2	0	18
Leukozytose	2	6	3	1	0	1	0	13
Leukozytopenie	5	0	2	1	2	3	0	13
Panzytopenie	4	1	0	0	0	1	1	7
Hyperkaliämie	1	0	0	0	0	0	0	1
Hyponatriämie	1	0	0	0	0	0	0	1

*Mehrfachnennungen möglich

In dieser Studie fanden sich häufiger nicht-hämatologische Nebenwirkungen. Insgesamt klagten 60 von den 73 Patienten/Patientinnen (82,2%) über derartige Komplikationen. Die Mehrzahl an Patienten/Patientinnen (17) klagte über Übelkeit und Appetitlosigkeit. 16 Patienten/Patientinnen gaben an, dass sie unter einer Fatigue litten und bei 15 Patienten/Patientinnen wurde im Verlauf der Therapie ein temporärer Infekt diagnostiziert.

Zu vermerken ist, dass unter der Kategorie „thrombotische Ereignisse“ verschiedene Diagnosen zusammengefasst wurden. Hierzu zählen stattgefunden (multiple) Thrombosen einer oder mehrerer Extremitäten, Pfortaderthrombosen, Lungenarterienembolien, Schlaganfälle und Temporär Ischämische Attacken. Insgesamt

traten bei 14 Patienten/Patientinnen im Verlauf der Zweitlinientherapie thrombotische Ereignisse auf.

Tab. 26: Nicht-hämatologische Nebenwirkungen unter Zweitlinientherapie

	FOLFIRI	FOLFOX	XELOX	Erlotinib	Mono	Capecitabin	Cisplatin	Gesamt
nicht-hämatologische NW*	n=17	n=18	n=11	n=3	n=1	n=8	n=2	n=60
AZ-Verschlechterung	4	4	3	0	0	0	0	11
Diarrhoe	2	0	1	0	0	1	0	4
Gewichtsverlust	3	1	0	0	0	1	1	6
Übelkeit & Appetitlosigkeit	6	7	3	1	0	0	0	17
Fatigue	8	6	1	0	0	1	0	16
Fieber	1	5	0	0	0	0	0	6
Infekt	3	3	3	1	0	4	1	15
Stomatitis	0	3	1	0	0	0	0	4
Polyneuropathie	1	3	6	0	1	0	0	11
Hand-Fuß-Syndrom	0	0	0	0	0	1	0	1
thrombotisches Ereignis	1	3	2	2	0	6	0	14

*Mehrfachnennungen möglich

Ein signifikanter Unterschied der Nebenwirkungen zwischen den einzelnen Chemotherapieregimen konnte weder in der hämatologischen sowie in der nicht-hämatologischen Gruppe gefunden werden.

4.3.2.5 Einfluss der Erstlinientherapie

Das Gesamtüberleben wurde in den vorherigen Punkten vor allem im Hinblick auf die Zweitlinientherapie betrachtet. In diesem Teil werden Erstlinientherapien und deren Dauer mit einbezogen, um deren Bedeutung auf das Gesamtüberleben zu analysieren. Des Weiteren wird untersucht, ob bestimmte Therapieregimeabfolgen von Erst- auf Zweitlinientherapie einen potentiell positiven Effekt auf das Gesamtüberleben haben.

Um genauere Aussagen treffen zu können, wurden einige Erstlinienregime nicht in die Analyse aufgenommen, da diese eine zu geringe Patienten/Patientinnenzahl aufwiesen. Das Augenmerk wurde vor allem auf die Patienten/Patientinnen gerichtet, die zu Beginn mit Gemcitabin in Kombination mit Cisplatin, mit Gemcitabin in Kombination mit Capecitabin behandelt wurden oder Teil der PICCA-Studie waren. Bei der Beurteilung des Zusammenwirkens der Erst- und Zweitlinientherapie wurden drei Gruppen gebildet, die die stärksten Patienten/Patientinnenzahlen aufwiesen. Zu erwähnen ist, dass ein Patient/Patientin überdurchschnittlich lange überlebte (126 Monate).

Mittels der Kaplan-Meier-Methode wurde der Einfluss des Erstlinientherapieregimes auf das Gesamtüberleben ermittelt. Zu beachten ist, dass ein Patient/Patientin aus der Gruppe, die als Erstlinie Gemcitabin/Cisplatin und als Zweitlinie FOLFOX erhielten, in der Kaplan-Meier-Berechnung zensiert wurde, da dieser bei der Erhebung der Daten nicht verstorben war.

56 Patienten/Patientinnen wurden in die erste Analyse des Gesamtüberlebens nach Beginn der Zweitlinientherapie einbezogen und in drei Gruppen aufgeteilt. 35 Patienten/Patientinnen erhielten als Erstlinientherapie Gemcitabin/Cisplatin, 15 Patienten/Patientinnen Gemcitabin/Capecitabin und 8 Patienten/Patientinnen waren Teilnehmer der PICCA-Studie. Das im Durchschnitt längste Gesamtüberleben mit jeweils 10,7 Monaten wiesen die Patienten/Patientinnen der Gemcitabin/ Capecitabin- (SE = 1,5) und der Gemcitabin/ Cisplatin-Gruppe (SE = 1,1) auf. Durchschnittlich am kürzesten überlebten die Probanden der PICCA-Studie mit nur 9 Monaten (SE = 2,2). Im Hinblick auf den Median, ist das längste Gesamtüberleben mit 10 Monaten in der Gemcitabin/Cisplatin-Gruppe (SE = 1,9) sowie in der Gemcitabin/Capecitabin-Gruppe (SE = 2,2) zu finden. Die kürzeste mediane Überlebenszeit (7 Monate, SE = 2,6) wiesen die Patienten/Patientinnen der PICCA-Studie auf.

Tab. 27: Einfluss der Erstlinientherapie auf das Gesamtüberleben

Erstlinie	Mittelwert	SE (Mittelwert)	Media	SE (Median)	n
Gemcitabin + Cisplatin	10,7	1,1	10,0	1,9	35
Gemcitabin + Capecitabin	10,7	1,5	10,0	2,2	15
PICCA-Studie	9,0	2,2	7,0	2,6	6

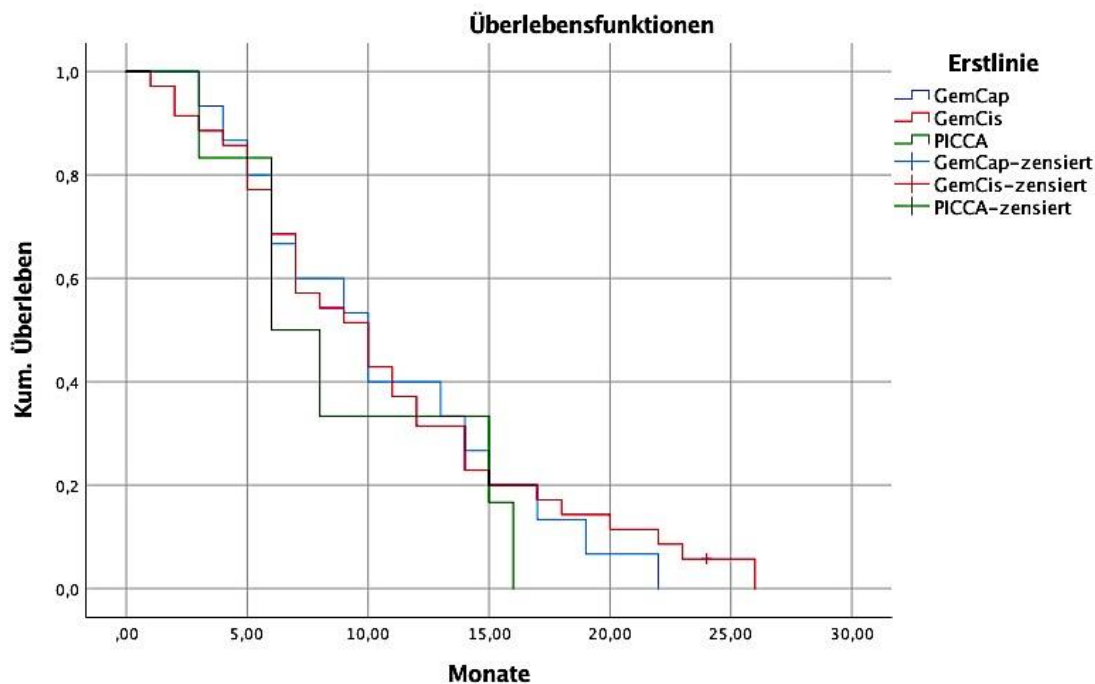


Abb. 13: Einfluss der Erstlinientherapie auf das Gesamtüberleben

Ebenfalls wurden drei Gruppen in der Analyse des Zusammenwirkens der Erst- und Zweitlinientherapie auf das Gesamtüberleben gebildet. Hier wurden insgesamt 37 Patienten/Patientinnen untersucht. 18 Patienten/Patientinnen fielen in die Gruppe, die als Erstlinie Gemcitabin/Cisplatin und als Zweitlinie FOLFIRI erhielten. Diese Patienten/Patientinnen wiesen die durchschnittlich kürzeste Überlebenszeit mit 8,8 Monaten (SE = 1,2) auf. Das mediane Gesamtüberleben war ebenfalls am kürzesten mit 8 Monaten (SE = 2). Diejenigen Patienten/Patientinnen (n = 11), denen als Erstlinie Gemcitabin/Cisplatin und als Zweitlinie FOLFOX appliziert wurde, überlebten im Durchschnitt am längsten (15,5 Monate, SE = 2,3) mit einem medianen Überleben von 15 Monaten (SE = 2,7). In Tabelle 30 sind alle Mittelwerte und Mediane der drei Gruppen zu finden. Ein signifikanter Einfluss auf das Gesamtüberleben konnte zwischen den drei Gruppen der Erstlinientherapie ($p = 0,73$) nicht ermittelt werden. Ein signifikanter Unterschied wurde jedoch in den Gruppen festgestellt, in denen der Einfluss der Erst- und Zweitlinientherapie auf das Gesamtüberleben untersucht wurde ($p = 0,02$).

Tab. 28: Einfluss der Erst- und Zweitlinientherapieabfolge auf das Gesamtüberleben

Erstlinie	Zweitlinie	SE		SE		n
		Mittelwert	(Mittelwert)	Media	(Median)	
Gemcitabin + Cisplatin	FOLFIRI	8,8	1,2	8,0	2,0	18
Gemcitabin + Cisplatin	FOLFOX	15,5	2,3	15,0	2,7	11
Gemcitabin + Capecitabin	XELOX	10,4	2,1	8,5	2,5	8

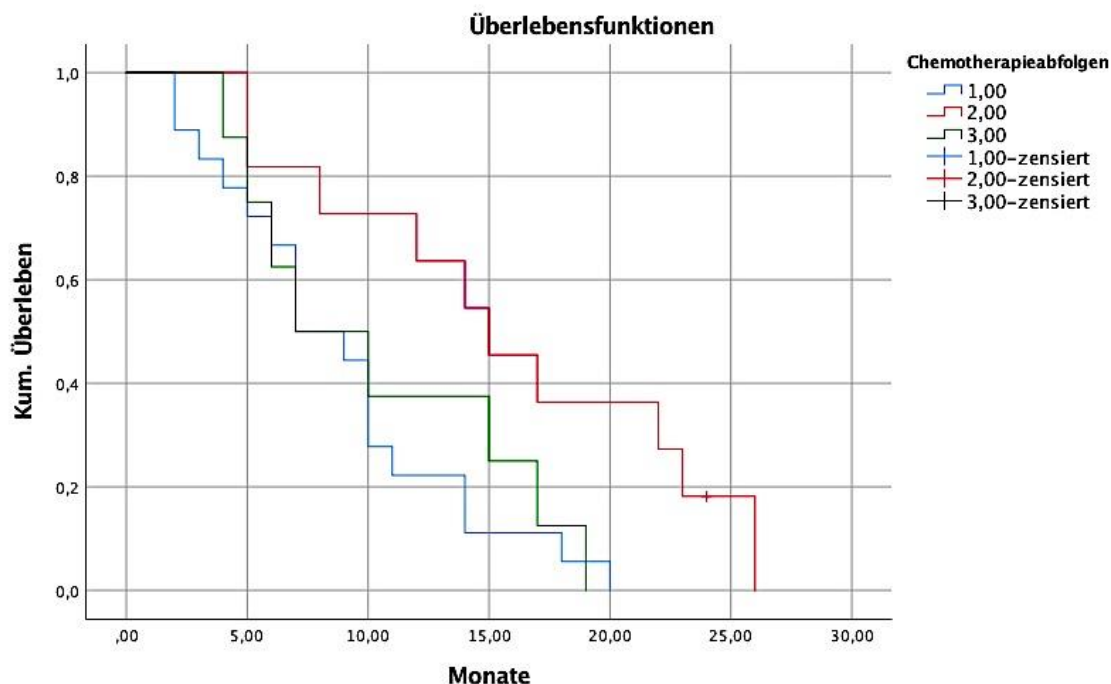


Abb. 14: Einfluss der Erst- und Zweitlinientherapieabfolge auf das Gesamtüberleben

(1 = Gem/Cis gefolgt von FOLFIR, 2 = Gem/Cis gefolgt von FOLFOX, 3 = Gem/Cap gefolgt von XELOX)

In wieweit die Dauer der Erstlinientherapie einen Einfluss auf das Gesamtüberleben hat, wurde zunächst in Hinblick auf das gesamte Patienten/Patientinnenkollektiv untersucht. Im zweiten und dritten Schritt (Tabelle 32 und 33) wurden die verabreichten Zweitlinientherapien (FOLFIRI und FOLFOX) hinzugezogen. Es wurden zwei Gruppen gebildet. Die erste Gruppe bestand aus all jenen Patienten/Patientinnen, bei denen eine Erstlinientherapie weniger oder gleich 6 Monate dauerte. Patienten/Patientinnen, deren Therapie sich über einen Zeitraum von mehr als 6 Monaten erstreckte, bildeten die zweite Gruppe.

Insgesamt 34 (47%) der 73 Patienten/Patientinnen erhielten eine Erstlinientherapie von mehr als 6 Monaten. In dieser Gruppe war das Gesamtüberleben kürzer. Allerdings lag das mediane Überleben bei 10 Monaten (SE = 1,9) und somit höher als in der Vergleichsgruppe. Bei 39 Patienten/Patientinnen war die Dauer der ersten verabreichten Chemotherapie kürzer oder gleich 6 Monate. Diese Patienten/Patientinnen überlebten im Durchschnitt mit 14,5 Monaten (SE = 3,3) länger. Das mediane Gesamtüberleben war mit 10 Monaten bei beiden Gruppen gleich (≤ 6 Monate SE = 3,3) (> 6 Monate SE = 1,1). Ein signifikanter Unterschied wurde mittels des Log-Rank Test nicht gefunden ($p = 0,8$).

Tab. 29: Einfluss der Dauer der Erstlinientherapie auf das Gesamtüberleben

Dauer	SE		SE		n
	Mittelwert	(Mittelwert)	Media	(Median)	
≤ 6 Monate	14,5	3,3	10,0	3,2	39
> 6 Monate	11,4	1,1	10,0	1,9	34

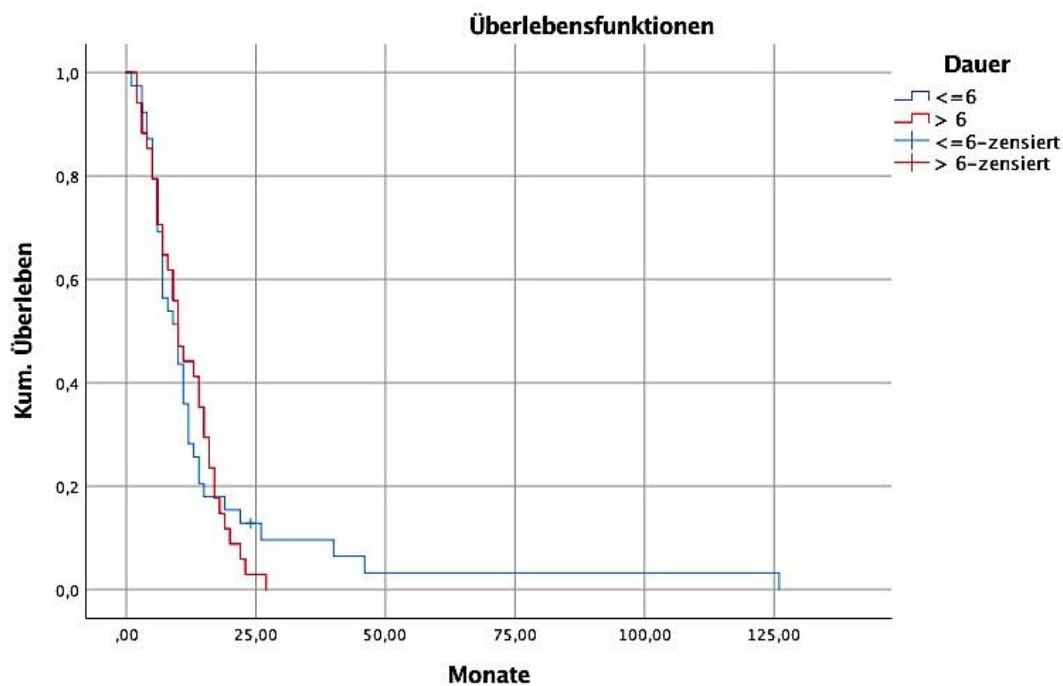


Abb. 15: Einfluss der Dauer der Erstlinientherapie auf das Gesamtüberleben

21 Patienten/Patientinnen erhielten als Zweitlinientherapie FOLFIRI. Bei 6 dieser Patienten/Patientinnen betrug die Erstlinientherapiedauer weniger bzw. gleich 6 Monate. Bei Patienten/Patientinnen war das mittlere (8,2 Monate, SE = 1,5) sowie auch im medianen (7 Monate, SE = 2,2) Gesamtüberleben kürzer als die Gruppe, der eine Erstlinientherapiedauer über sechs Monate appliziert wurde. Dieses Vergleichskollektiv lebte im Durchschnitt 8,9 Monate (SE = 1,5) und im medianen Überleben 9 Monate (SE = 2,2). Tabelle 32 zeigt alle Mittelwerte und Mediane dieser beiden Gruppen. In Abbildung 16 finden sich die zugehörigen Kaplan-Meier-Überlebenskurven. Im Log-Rank-Test wurde kein signifikanter Unterschied festgestellt ($p = 0,6$).

Tab. 30: Einfluss der Dauer der Erstlinientherapie der FOLFIRI-Gruppe auf das Gesamtüberleben

Dauer	Mittelwert	SE (Mittelwert)	Median	SE (Median)	n
≤ 6 Monate	8,2	1,5	7,0	2,2	6
> 6 Monate	8,9	1,5	9,0	2,2	15

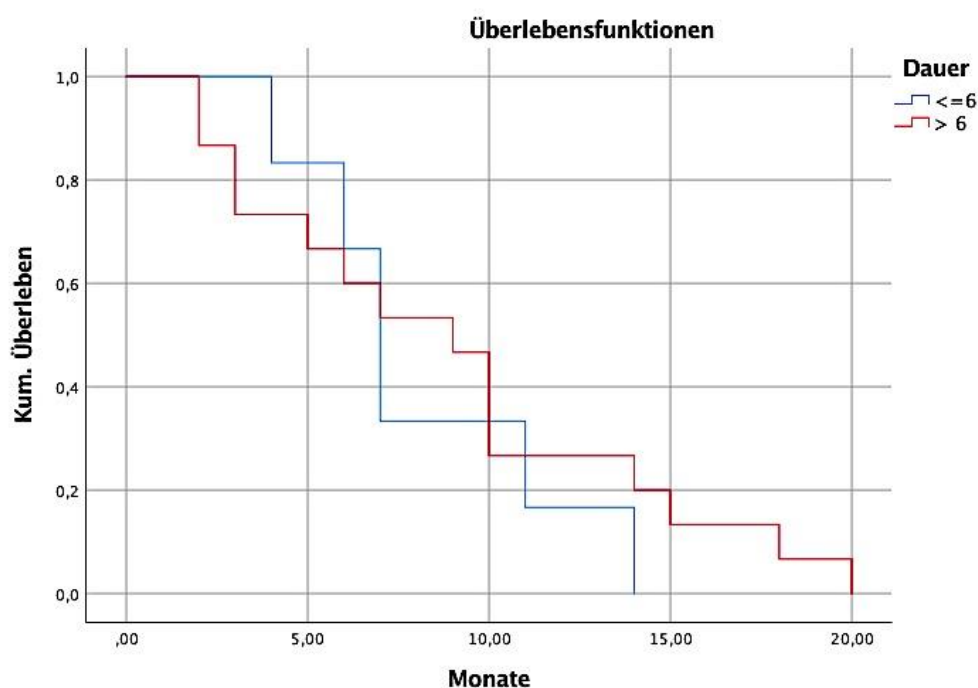


Abb. 16: Einfluss der Dauer der Erstlinientherapie der FOLFIRI-Gruppe auf das Gesamtüberleben

Aus der FOLFOX-Gruppe (n = 18) wurden 9 Patienten/Patientinnen weniger oder genau 6 Monate mit einer Erstlinientherapie behandelt. Diese Patienten/Patientinnen lebten im Durchschnitt minimal kürzer mit 13,8 Monaten (SE = 4,0). Die Vergleichsgruppe hatte ein durchschnittliches Gesamtüberleben von 13,9 Monaten (SE = 2,5). Hinsichtlich des medianen Überlebens wurde ein größerer Unterschied gefunden. Patienten/Patientinnen mit einer kürzeren Erstlinientherapiedauer (≤ 6 Monate) hatten eine mediane Überlebenszeit von 9 Monaten (SE = 3,5). Demgegenüber lag bei Patienten/Patientinnen mit einer Therapiedauer über 6 Monate das mediane Überleben bei 15 Monaten (vgl. Tab. 33). Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sind in Abbildung 17 dargestellt. Die Prüfung mittels Log-Rank-Test ergab, dass der Unterschied nicht signifikant war ($p = 0,59$).

Tab. 31: Einfluss der Dauer der Erstlinientherapie der FOLFOX-Gruppe auf das Gesamtüberleben

Dauer	Mittelwert	SE (Mittelwert)	Media	SE (Median)	n
≤ 6 Monate	14,8	3,7	10,5	3,4	10
> 6 Monate	13,9	2,5	15,0	2,8	8

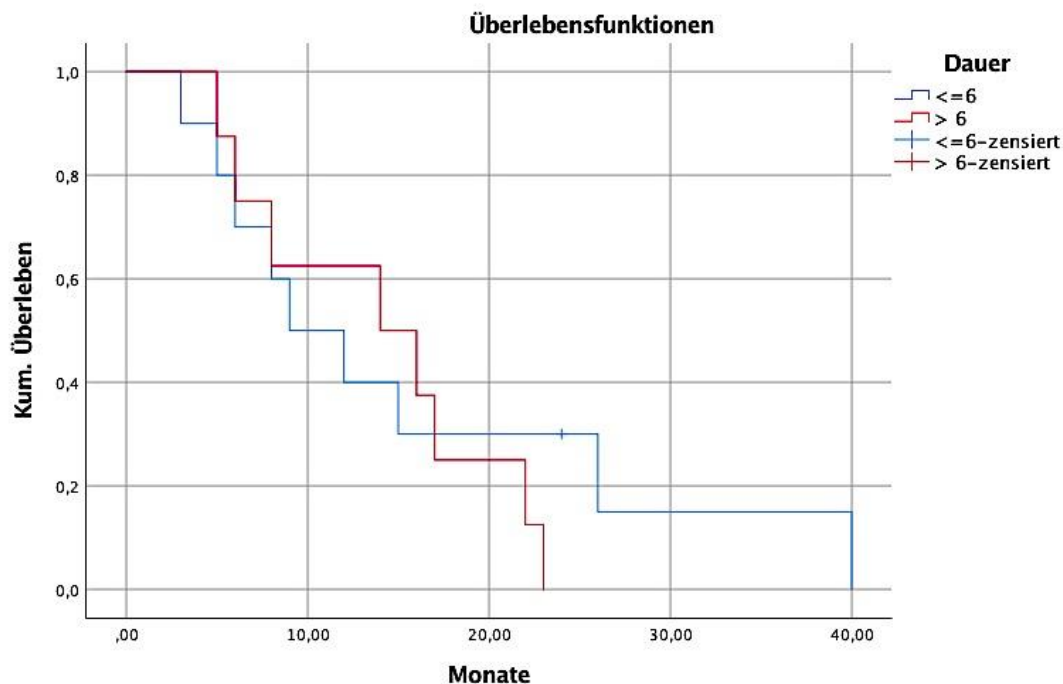


Abb. 17: Einfluss der Dauer der Erstlinientherapie der FOLFOX-Gruppe auf das Gesamtüberleben

5. Diskussion

Die späte Diagnosestellung des CCC auf Grund von fehlenden Frühsymptomen ist ausschlaggebend für die schlechte Prognose. Zumeist liegt bei Erstdiagnose ein metastasiertes, weit fortgeschrittenes CCC vor, welches inoperabel ist und eine kurative Therapie ausschließt. Gerade deshalb nimmt die palliative Chemotherapie hier einen so wichtigen Platz in der Behandlung ein.

In den letzten Jahren sind zahlreiche Versuche unternommen worden, die das Ziel verfolgen, valide Standards für Erst- und Zweitlinientherapien zu definieren. Vor allem für die Zweitlinientherapie fehlten bislang noch Kriterien. Durch einen schlechten körperlichen Allgemeinzustand der Patienten/Patientinnen ist zudem der Untersuchungszeitraum stark limitiert, da zunächst die Erstlinientherapie durchgeführt wird und in einem zweiten Schritt erst die Diagnose eines Tumorprogress erfolgt.

In retrospektiven Studien wurde gezeigt, dass Patienten/Patientinnen länger überlebten, die eine Zweitlinienchemotherapie erhielten verglichen mit jenen, die nur supportiv behandelt worden waren [59]. Zugleich schien es von Bedeutung zu sein, die Therapie auf ein noch nicht verwendetes Chemotherapeutikum umzustellen. Zumeist wurde nach standardisierter Erstlinientherapie ein Chemotherapeutikum auf Basis von 5-FU zur Zweitlinie verwendet [59].

In einer kürzlich abgeschlossenen Studie, die vielversprechende Resultate zeigte, wurde CAP7.1 untersucht, eine inaktive Vorstufe des Chemotherapeutikums Etoposid. Eine anschließende Phase III Studie ist wahrscheinlich [57]. Des Weiteren werden aktuell Studien durchgeführt, die vor allem die Wirksamkeit von 5-FU in Kombination mit anderen Chemotherapeutika prüfen [57].

Von herausragendem Interesse ist der Vergleich zu der bereits zitierten ABC-06 Studie, in der ein neuer Standard für die Zweitlinientherapie in Form der aktiven Symptomenkontrolle plus mFOLFOX formuliert wird [1]. Vergleicht man diese Ergebnisse mit den Daten dieser Arbeit, die ebenfalls eine signifikante Therapieverbesserung unter dem FOLFOX-Regime aufzeigt, wird deutlich, dass vielversprechende Resultat in der Behandlung des CCC's mit FOLFOX zu erwarten sind.

5.1 Studienrahmen

Das Ziel dieser Doktorarbeit besteht darin, unterschiedliche Zweitlinientherapieregime nach definierten Kriterien zu vergleichen. Ausgesuchte Variablen wurden zum einen herangezogen, um verschiedene Regime bewerten zu können. Insbesondere sollte die Bedeutung der Erstlinientherapie auf das Gesamtüberleben und den Einfluss dieser auf die verwendete Zweitlinientherapie genauer analysiert werden. Weiterhin wurden die Nebenwirkungen der einzelnen Zweitlinientherapien untereinander verglichen.

Die Patienten/Patientinnenstichprobe wurde gebildet aus jenen Patienten/Patientinnen, die im Universitätsklinik Tübingen im Zeitraum zwischen 2005 und 2015 behandelt worden waren. Das Einschlusskriterium war, dass eine Zweitlinienchemotherapie bei fortgeschrittenem CCC durchgeführt worden war. Insgesamt konnten 73 Patienten/Patientinnen in die Analyse aufgenommen werden.

Eine einheitliche Erstlinienchemotherapie fand bei den Patienten/Patientinnen nicht statt. So verteilten sich die 73 Patienten/Patientinnen insgesamt auf zehn verschiedene Erstlinientherapien. Ein lokaler Progress oder ein Progress der Metastasierung war der häufigste Abbruchgrund. Als Zweitlinientherapie wurden insgesamt sieben verschiedene Regime angewandt. Der Häufigkeit absteigend betraf dies die Substanzen FOLFIRI, FOLFOX, XELOX, Erlotinib, Gemcitabin Mono, Gemcitabin plus Capecitabin und Gemcitabin plus Cisplatin.

Aufgrund von zum Teil sehr unterschiedlichen Erstlinientherapien im Vergleich zur Zweitlinientherapie und deren Kombinationsmöglichkeiten war eine genauere Gegenüberstellung der Ergebnisse dieser Doktorarbeit zu anderen Studien, die nur eine einzige Erstlinientherapie betrafen, nicht unerheblich erschwert bzw. nicht sinnvoll möglich. Zur Therapie des CCCs werden verschiedene, in der Regel auf differenten Wirkprinzipien basierende Chemotherapeutika eingesetzt, die einen einfachen Vergleich nur sehr bedingt erlauben.

Ein Kritikpunkt besteht darin, dass die Dokumentation von Behandlungsabläufen und Ereignissen mitunter lückenhaft war. Wie schon erwähnt, wurde das Nichterscheinen einiger Patienten/Patientinnen in der Tagesklinik Tübingen als Todesdatum gewählt, um eine annähernde Erfassung der Überlebenszeit möglich zu machen. Dies hat zur Folge, dass in diesen, allerdings wenigen Fällen die Überlebenszeit wahrscheinlich unterschätzt wurde.

Kritisch anzumerken ist auch, dass das im Rahmen einer Chemotherapie wichtige Entscheidungskriterium, in wie weit die Lebensqualität durch das jeweilige Therapieregime beeinträchtigt wird, nicht in die Auswertung einbezogen werden konnte, da dieser Aspekt – wie in EDV-Dokumentationssystemen von Kliniken bzw. Krankenhäusern zumeist üblich – nicht gesondert erfasst worden war.

Eine Einschränkung der Beurteilungsmöglichkeit ist weiterhin darin zu sehen, dass die Variable Nebenwirkung (NW) nur nominal dokumentiert worden waren. Den Unterlagen war nicht zu entnehmen, welchen Schweregrad die Nebenwirkung besaß (Rangskalenniveau). In der konkreten klinischen Situation kann diese Information von nicht geringer Bedeutung für die Auswahl des anzuwendenden Therapieregimes sein.

Die Vergleichbarkeit dieser Doktorarbeit mit anderen in letzter Zeit veröffentlichten retrospektiven wie prospektiven Studien zum Thema der Zweitlinienchemotherapie des CCC ist ebenso teilweise durch den Umstand begrenzt, dass die Stichprobe nur Patienten/Patientinnen aus einem einzigen Krankenhaus umfasst und somit von einem gewissen Selektionseffekt auszugehen ist. Anzumerken ist noch, dass lediglich die Daten von 73 Patienten/Patientinnen analysiert werden konnten und auch von dort die Ergebnisse nur bedingt zu verallgemeinern sind.

5.2 Gesamtüberleben

Das Gesamtüberleben aller Patienten/Patientinnen lag im Durchschnitt bei 13,1 Monaten. Die mediane Überlebenszeit des Gesamtkollektivs betrug 10 Monate.

Die Patienten/Patientinnen, die als Zweitlinientherapie mit Gemcitabin mono behandelt wurden, überlebten im Durchschnitt mit 41,5 Monaten am längsten. Die kürzeste Überlebenszeit mit 8 Monaten wiesen die Patienten/Patientinnen auf, die mit Gemcitabin in Kombination mit Cisplatin therapiert wurden. Wichtig zu erwähnen ist jedoch, dass sich sowohl in der Gemcitabin mono Gruppe als auch in der Gemcitabin plus Cisplatin Gruppe nur wenige Patienten/Patientinnen befanden, was eine Interpretation erschwert.

Betrachtet man die Gruppen, die mehr als zehn Patienten/Patientinnen beinhalteten, überlebte die Stichprobe der FOLFOX-Patienten/Patientinnen mit einem Durchschnitt von 14,4 Monaten am längsten. Die Patienten/Patientinnen aus der FOLFIRI-Gruppe hingegen hatten eine durchschnittliche Überlebenszeit von 8,7 Monaten und verstarben

somit am frühesten. Die Überlebenszeit der XELOX-Gruppe lag mit 9,4 Monaten zwischen den beiden Gruppen. Der Unterschied im Gesamtüberleben zwischen den drei größten Gruppen betrug 5,7 Monate.

Bezogen auf die Größe der Gruppen, die mehr als 10 Patienten/Patientinnen umfassten, lag das mediane Gesamtüberleben bei der FOLFOX-Gruppe mit 13 Monaten am höchsten. Die FOLFIRI- und XELOX-Gruppe wiesen mit 7 Monaten das kürzeste mediane Gesamtüberleben auf. Die Differenz zwischen der längsten und kürzesten medianen Überlebenszeit betrug insgesamt 5 Monate. Der große Unterschied zwischen den jeweiligen Gruppen ist zum einen auf die stark unterschiedlichen Patienten-/Patientinnenzahlen zurückzuführen, zum anderen ist zu berücksichtigen, dass einzelne Patienten/Patientinnen überdurchschnittlich lange überlebten.

Vergleicht man alle Gruppen im Log-Rank Test, wurde kein signifikanter Unterschied ermittelt ($p = 0,078$). Betrachtet man jedoch nur die drei Gruppen mit der stärksten Fallzahl (FOLFOX, FOLFIRI und XELOX), so lässt sich ein signifikanter Unterschied auf das Gesamtüberleben abhängig von der Zweitlinientherapie feststellen ($p = 0,039$).

In anderen retrospektiven Studien konnte ein medianes Gesamtüberleben von 7,5 Monaten erreicht werden im Vergleich zu einer rein supportiven Behandlung [59]. Außerdem ergab sich aus diesen Daten, dass eine Umstellung auf ein noch nicht verwendetes Chemotherapeutikum sinnvoller war als ein weiteres Chemotherapeutikum zum ersten hinzugeben [59].

Bezogen auf die unterschiedlichen Chemotherapeutika konnte in einer großen multizentrischen Studie ein medianes Gesamtüberleben der FOLFIRI-Gruppe von 6,1 Monaten ermittelt werden. Dies Ergebnis stimmt mit den Studienergebnissen dieser Arbeit von 8,7 Monaten ansatzweise überein. In der FOLFOX-Gruppe lag das mediane Gesamtüberleben bei 7,1 Monaten, welches wiederum nicht vereinbar ist mit den Werten von 14,4 Monaten dieser Studie [54]. Zu erwähnen ist, dass sich die Erstlinientherapie der multizentrischen Studie auf eine Standardtherapie begrenzt und die Therapieregime der Zweitlinientherapie teilweise abwichen.

Eine 2018 veröffentlichte Studie aus Japan mit insgesamt 27 Patienten/Patientinnen untersuchte den Vorteil der Zweitlinienchemotherapie von Gemcitabin in Kombination mit Cisplatin nach gescheiterter Gemcitabin-S1 Kombination. Ein medianes Gesamtüberleben von 6,5 Monaten wurde ermittelt. Dieser Überlebenszeitraum stimmte

in hohem Maße überein mit denen der drei größten Patienten-/Patientinnenstichproben dieser Studie [116].

In einer kürzlich veröffentlichten Studie (2019) aus Hannover, wurden die Daten aus dem Jahr 2000 bis 2015 von insgesamt 144 Patienten/Patientinnen mit einer Zweitlinienchemotherapie analysiert. Hier betrug das Gesamtüberleben nach Zweitlinienbeginn 9,9 Monate [117].

In den letzten Jahren sind viele neue Chemotherapieregime entwickelt worden mit zum Teil neuen Medikamenten und Wirkmechanismen, die jedoch nicht oder noch nicht am Universitätsklinikum Tübingen eingesetzt wurden. Ein großes Feld dieser Forschung betrifft molekulartherapeutische Ansätze, die im Rahmen anderer Krebserkrankungen nicht selten vielversprechende Ergebnisse lieferten.

So wurde im Jahr 2016 eine Studie veröffentlicht, die IDH1- oder IDH2-Mutationen und FGFR-Fusionsaberrationen als eine der häufigsten Veränderungen im intrahepatischen CCC angaben. Zurzeit werden mehrere Studien durchgeführt, in denen mit Hilfe der Molekularforschung dieser Therapieansatz genutzt wird. Größere Erfolge sind bereits bei anderen Krebsleiden wie beispielsweise der akuten myeloischen Leukämie erzielt worden [94, 95, 96].

Des Weiteren finden sich zahlreiche Veröffentlichungen, in denen Therapieregime aus dem Bereich der Krebsimmuntherapie untersucht werden. In der Behandlung des CCC sowie bei vielen anderen Tumorleiden werden entsprechende Ansätze wahrscheinlich eine immer wichtigere Rolle spielen. Sogenannte Checkpoint-Inhibitoren, wie z.B. Pembrolizumab, die an immunhistologischen Rezeptoren (PD1/PDL1) ansetzen, haben positive Ergebnisse gezeigt [109, 110, 111].

Als wichtigste Referenz kann wiederum die aktuelle Publikation der Autoren der ABC-06 Studie gelten, in der eine neue Grundlage für die Zweitlinientherapie gelegt wurde. Das Gesamtüberleben betrug in der favorisierten Gruppe supportiven Therapie plus mFOLFOX 6,2 Monate, wohingegen in der alleinigen supportiven Therapie-Gruppe lediglich 5,3 Monate erreicht wurden. Korrespondierend lagen die 6 und 12 Monate Überlebensraten in der Kombinationstherapie höher (50,65 versus 35,5% bzw. 25,9% versus 11,4%) [1].

Ähnlich wie in der ABC-06 Studie postuliert, wurden - wie oben erwähnt - in dieser Auswertung ähnliche signifikante Ergebnisse ermittelt, die eine Therapie mit FOLFOX als Zweitlinie favorisieren. Die Patienten/Patientinnen, die mit FOLFOX behandelt

wurden, überleben im Durchschnitt mit 14,4 Monaten am längsten. Das mediane Gesamtüberleben war ebenfalls mit 13 Monaten, bezogen auf die drei größten Gruppen, am längsten.

5.3 Progressionsfreies Überleben

Im Gesamtkollektiv wurde im Durchschnitt ein Progressionsfreies Überleben von insgesamt 8,9 Monaten erreicht. Der Median lag bei 7,5 Monaten. Zwar wurde kein signifikanter Unterschied unter den verschiedenen Zweitlinienregimen in Hinsicht auf das Progressionsfreie Überleben ermittelt, dennoch ist es möglich, dass verschiedene Therapieansätze sich positiv auswirken. Betrachtet man die drei Gruppen mit dem stärksten Patienten/Patientinnenkollektiv, so hat die XELOX-Gruppe im Durchschnitt mit 6,6 Monaten das kürzeste Progressionsfreie Überleben. Die FOLFOX-Gruppe hat wiederum die längste Progressionsfreie Überlebensrate mit 10,8 Monaten. Bezüglich des medianen Progressionsfreien Überleben verhielt es sich umgekehrt. Hier lag die XELOX-Gruppe mit 7,0 Monaten vorne. Das Kollektiv der FOLFIRI- und FOLFOX-Gruppe hatte jeweils ein medianes Progressionsfreies Überleben von 6,5 Monaten.

In der oben erwähnten großen multizentrischen Studie wurde ein gesamt medianes Progressionsfreies Überleben von 3,2 Monaten erzielt. In der FOLFIRI-Gruppe lag es bei 2,6 Monaten und in der FOLFOX-Gruppe bei 3,3 Monaten. Diese Studienergebnisse weichen von den ermittelten Werten dieser Arbeit ab. Gründe hierfür könnten das in der vorliegenden Studie geringere Patienten/Patientinnenkollektiv, die sich unterscheidenden Erstlinientherapien und die verschiedenen Zweitlinientherapieregime sein [54].

In einer weiteren Studie aus dem Jahr 2018, die unter anderem das Progressionsfreie Überleben von 139 Patienten/Patientinnen aus Japan mit Zweitlinienchemotherapien und fortgeschrittenem oder wiederkehrendem CCC untersuchte, wurde ein Progressionsfreies Überleben von 2,8 Monaten ermittelt [115].

Ein medianes Progressionsfreies Überleben von ebenfalls 2,8 Monaten wurde in einer großen retrospektiven Studie aus Kanada bei 96 Patienten/Patientinnen mit fortgeschrittenem CCC beschrieben [59].

In der oben erwähnten Studie, in der als Zweitlinientherapie die Kombination aus Gemcitabin und Cisplatin nach gescheiterter Erstlinientherapie mit Cisplatin-S1-

Kombination untersucht worden war, betrug das Progressionsfreie Überleben 3,3 Monate. Diese Zeit ist wesentlich kürzer als das in dieser Arbeit ermittelte mediane Progressionsfreie Überleben von 7,5 Monaten [116].

5.4 Tumorkontrolle

Die Tumorkontrollrate ist nach dem Gesamtüberleben und dem Progressionsfreien Überleben ein weiteres Kriterium, um die Wirksamkeit einer Chemotherapie näherungsweise zu ermitteln. Die „Disease Control“ schließt die „Complete und Partial Response“ sowie das „Stable Disease“ ein. 28 von 71 Patienten/Patientinnen zeigten eine „Disease Control“, was 39,4% der Stichprobe entspricht. Trotz dieser Prozentzahl wurde jedoch kein signifikanter Unterschied festgestellt.

In der oben erwähnten großen multizentrischen Studie aus dem Jahr 2015 belief sich die „Disease Control“ auf 28,7%. Unterteilt wurde diese in zwei Gruppen. Die eine Gruppe erhielt eine Zweitlinien-Mono-Therapie („Disease Control“ 32%) und die andere ein Kombinationstherapie („Disease Control“ 21%) [54].

Die ebenfalls oben genannte große retrospektive Metastudie aus dem Jahr 2012 wies eine „Disease Control“ von 43% auf [59]. In der 2018 veröffentlichte Studie aus Japan mit insgesamt 139 Patienten/Patientinnen fand sich eine „Disease Control“ von 52% und in der ebenfalls aus Japan 2018 stammenden Studie, in die 27 Patienten/Patientinnen einbezogen waren, betrug die „Disease Control“ 63% [115, 116].

In der 2019 veröffentlichten Studie aus Hannover, die 144 Patienten/Patientinnen mit Zweitlinienchemotherapie bei fortgeschrittenem CCC untersuchte, wurde eine „Disease Control“ von 33,6% ermittelt [117].

Die verbesserte Disease Control in der jüngst veröffentlichten Fight 202 Phase 2 Studie, die den FGFR 1, 2, & 3-Inhibitor Pemigatinib untersucht, lässt ebenfalls erahnen, dass nicht nur durch Chemotherapeutika allein, sondern auch mittels molekularbiologischer Therapieansätze große Chancen bestehen, den Therapieerfolg beim fortgeschrittenen oder metastasierten CCC zu maximieren [120].

5.5 Nebenwirkungen

Die unterschiedlichen Nebenwirkungen und ihre Ausprägung können als ein entscheidender Faktor für die Auswahl wie zugleich den therapeutischen Erfolg einer Chemotherapie angesehen werden. Von dort lassen sich auch Rückschlüsse ziehen über die jeweiligen Beeinträchtigungen der Lebensqualität, deren Begriffsdefinition und empirische Erfassung zumeist nur mit einem erheblichen methodischen Aufwand möglich ist.

In dieser Arbeit wurden nicht-hämatologische und hämatologische Nebenwirkungen voneinander getrennt. Unter den nicht-hämatologischen Nebenwirkungen traten Übelkeit & Appetitlosigkeit am häufigsten auf, gefolgt von Fatigue. Bei den hämatologischen Nebenwirkungen war mit Abstand die Anämie am häufigsten vertreten. Am zweithäufigsten war eine Thrombozytopenie zu verzeichnen. Nicht-hämatologische Nebenwirkungen traten bei 82,2% der Patienten/Patientinnen auf, hämatologische Nebenwirkungen bei 78,1%. Von den drei Gruppen mit dem größten Patienten/Patientinnenkollektiv wies die XELOX-Gruppe die höchste Rate an Nebenwirkungen auf. Ein Abbruch der Therapie auf Grund starker Nebenwirkungen erfolgte in 9 Fällen (Tab. 22). Hier ist wiederum XELOX prozentual auf die Chemotherapiegaben am stärksten vertreten. Ein signifikanter Unterschied konnte jedoch nicht ermittelt werden.

In der japanischen Studie aus dem Jahr 2018, in der Gemcitabin in Kombination mit Cisplatin als Zweitlinientherapie gegeben wurde, wurde kein Abbruch auf Grund von Nebenwirkungen verzeichnet [116].

In der kürzlich veröffentlichten Studie aus Hannover mit insgesamt 144 Patienten/Patientinnen traten Nebenwirkungen von Grad 3 zu 26,1% auf. Ein Patient/Patientin verstarb an Nebenwirkungen von Gemcitabin. Das Nebenwirkungsprofil aus dieser Studie lässt sich nur schwer mit dem aus dieser Arbeit vergleichen, da in der hannoverischen Studie nur Nebenwirkungen von Grad 3 festgehalten wurden. Dennoch lässt sich daraus schließen, dass in den meisten Fällen beider Studien die Nebenwirkungen kontrollierbar waren [117].

Vergleicht man diese Daten mit der genannten Referenzarbeit (ABC-06 Studie) so ergeben sich grundsätzliche Übereinstimmungen. Naheliegender wurden im Arm ASC plus mFOLFOX mehr Nebenwirkungen beobachtet im Vergleich zur alleinigen ACS (59% versus 39%) [1].

5.6 Einfluss der Erstlinientherapie

Der Schwerpunkt dieser Studie bezieht sich auf die Relevanz einer Option der Zweitlinientherapie beim fortgeschrittenen CCC. Dennoch könnte der Effekt der Erstlinientherapie und deren Dauer auf das Gesamtüberleben und das Progressionsfreie Überleben von Bedeutung sein. Außerdem wird objektiviert, ob bestimmte Therapieregimeabfolgen von Erst- und Zweitlinientherapie einen potentiell positiven Einfluss auf die Endpunkte haben. Einige Erstlinientherapien wurden nicht in die Auswertung mit einbezogen, da die jeweilige Patienten/Patientinnenzahl zu gering war.

56 Patienten/Patientinnen wurden in die erste Analyse des Gesamtüberlebens einbezogen. Drei Gruppen wurden gebildet. 35 Patienten/Patientinnen erhielten Gemcitabin/ Cisplatin als Erstlinientherapie, 15 Patienten/Patientinnen Gemcitabin/ Capecitabin und 8 Patienten/Patientinnen waren Teil der PICCA-Studie. Die beiden erst genannten überlebten mit 10,7 Monaten (Mittelwert) am längsten, der betreffende Median betrug 10 Monate.

Drei Gruppen wurden ebenfalls in der Analyse des Zusammenwirkens der Erst- und Zweitlinientherapie gebildet. Hier wurden 37 Patienten/Patientinnen einbezogen. 18 Patienten/Patientinnen fielen in die Gruppe, die als Erstlinie Gemcitabin/ Cisplatin und als Zweitlinie FOLFIRI erhielten. Mit 8,8 Monaten wiesen diese Patienten/Patientinnen das kürzeste durchschnittliche Gesamtüberleben sowie auch das kürzeste mediane Gesamtüberleben mit 8 Monaten auf. Die Patienten/Patientinnen, die als Erstlinie Gemcitabin/ Cisplatin und als Zweitlinie FOLFX erhielten, überlebten 15,5 Monaten im Durchschnitt und im Median mit 15 Monaten am längsten. Hier wurde ein signifikanter Unterschied des Einflusses der Erst- auf die Zweitlinientherapie berechnet.

Leider konnte kein Vergleich des Einflusses der Erstlinientherapie mit anderen Studien gezogen werden, da weder die großen, multizentrischen noch die jüngst veröffentlichten Studien eine Analyse dieser Daten enthalten.

5.7 Schlussfolgerung

Hinsichtlich der wichtigen Zielkriterien wie Rezidivfreiheit, Verringerung der Tumorgröße, Nebenwirkungsrate oder Gesamtüberlebensrate werden im Vergleich der verschiedenen Protokolle der durchgeführten Zweitlinienchemotherapie keine

signifikanten Differenzen gefunden, so dass nicht zuverlässig angegeben werden kann, welche therapeutische Strategie von Vorteil sein könnte.

Erst die genauere Datenanalyse ermöglicht weitergehende Aufschlüsse. Werden spezifische Subgruppen definiert, zeigen sich signifikante Differenzen. So variierte die durchschnittliche Gesamtüberlebensrate zwischen den drei stärksten Gruppen (FOLFIRI, FOLFOX und XELOX) signifikant. Die höchste Gesamtüberlebensrate wies die FOLFOX-Gruppe auf, gefolgt von der Gruppe jener Patienten/Patientinnen, die mit dem FOLFIRI-Regime therapiert worden waren.

Ebenso lässt sich ein signifikanter Unterschied in Hinsicht des Zusammenwirkens der Erst- auf die Zweitlinientherapie finden. Vergleicht man die FOLFOX-Gruppe mit der FOLFIRI-Gruppe unter der Bedingung einer vorangegangenen Gemcitabin/Cisplatin Erstlinientherapie und vergleicht man diese beiden mit der XELOX-Gruppe mit einer vorangegangenen Gemcitabin/Capecitabin-Erstlinientherapie, so stellt sich ein signifikanter Unterschied zum Vorteil der Gemcitabin/Cisplatin mit folgender FOLFOX-Zweitlinientherapie von 15,5 Monaten im Mittelwert heraus.

Seit rund 10 Jahren wird die Kombination von Cisplatin plus Gemcitabin als Standard für die Erstlinientherapie fortgeschrittener CCC angesehen (49,50,121). Die Ergebnisse dieser Arbeit stimmen mit den Resultaten der aktuellen ABC-06 Studie in zentralen Punkten überein. Es wird die Hauptaussage unterstützt, nach der in der Zweitlinientherapie die Kombination von supportiver Therapie mit mFOLFOX vorteilhaft ist. Für die klinische Praxis ergibt sich die wichtige Schlussfolgerung, dass es nahe liegt, diese Regime als neuen Standard in der Zweitlinie zu betrachten [1].

Die konkrete Entscheidung für ein bestimmtes Regime der Zweitlinientherapie bleibt aber weiterhin individuell zu bestimmen. In Zukunft werden Marker aus Tumor und Blut, die gezielte individualisierte Therapiestrategien erlauben, an Vorteil gewinnen. Des Weiteren werden neben somatischen Kriterien wie etwa genetischer Disposition, Histologie, Tumorlokalisation und Tumorgroße, Metastasierungsgrad oder etwa Allgemeinzustand (insbesondere Begleiterkrankungen) subjektiven, „weichen“ Aspekten, die unter dem mehrdimensionalen Begriff der Lebensqualität zusammengefasst werden, eine im klinischen Alltag immer wichtigere Bedeutung zugemessen werden [114, 115, 117, 119].

6. Zusammenfassung

Das CCC gehört zu den zweithäufigsten primären Lebertumoren weltweit. In den seltensten Fällen kann eine kurative Operation durchgeführt werden und auch nach chirurgischer Resektion liegt die Rezidivrate in den ersten drei Jahren bei 85% [1, 2, 69]. Die 5-Jahres-Überlebensrate ist mit 17% bei Männern und 15% bei Frauen sehr gering. Zumeist wird der Tumor erst in einem fortgeschrittenem und damit inoperablem Stadium diagnostiziert, daher nimmt die palliative Chemotherapie einen besonderen Stellenwert in der Behandlung des CCC ein.

Nachdem 2009 der ABC-02 Trial vorgestellt wurde, in der die Überlegenheit der Kombination von Gemcitabin mit Cisplatin als Erstlinientherapie bestätigte, etablierte sich dieses Therapieverfahren zur Behandlung des CCC bis dato [49, 50,122]. In einer japanischen Studie wurde wiederum eine Verbesserung der palliativen Therapie durch eine Kombinationstherapie von Gemcitabin/Cisplatin und S1 nachgewiesen.

Im Hinblick auf die Zweitlinientherapie existierten bislang nur wenige Phase III Studien, die einen Therapiestandard hätten empfehlen können. Eine Zweitlinientherapie erscheint aber vor allem für Patienten, die sich in einem relativ guten Allgemeinzustand befinden, sinnvoll zu sein [59, 118].

Die vorliegende Arbeit verfolgt das Ziel, genauere Aussagen über den Stellenwert der Zweitlinientherapie bei der Behandlung des inoperablen CCCs treffen zu können. Hierzu wurden retrospektiv ausgewählte Daten von insgesamt 73 Patienten/Patientinnen mit fortgeschrittenem CCC analysiert, die in dem Zeitraum 01.01.2005 bis 31.12.2015 am Universitätsklinikum Tübingen nach stattgefundenener Erstlinientherapie eine palliative Zweitlinienchemotherapie erhielten.

Insgesamt wurden acht verschiedene Zweitlinientherapieregime verabreicht. Die größte Gruppe umfasste 21 Patienten/Patientinnen (28,77%), diese erhielt FOLFIRI. 18 Patienten/Patientinnen (24,66%) wurde FOLFOX verabreicht. 14 mal (19,18%) wurde XELOX gegeben. Neun Patienten/Patientinnen (12,33%) erhielten Gemcitabin/Capecitabin, 5 Patienten/Patientinnen (6,85%) Erlotinib, vier Patienten/Patientinnen (5,48%) Gemcitabin ohne Kombination und zwei Patienten/Patientinnen (2,74%) wurde Gemcitabin/Cisplatin appliziert. Die durchschnittliche Anzahl an Zyklen belief sich auf 4,6 pro Patient/Patientin (SD 2,4 Zyklen) mit einer durchschnittlichen Dauer einer Zweitlinientherapie von 6,1 Monaten (SD 3,9 Monaten). Im Durchschnitt lag das Gesamtüberleben aller

Patienten/Patientinnen bei 13,1 Monaten und die mediane Überlebenszeit bei 10 Monaten. Das mittlere Progressionsfreie Überleben belief sich auf 8,9 Monate, der Median lag bei 7,5 Monaten.

Ein signifikanter Unterschied ($p = 0,078$) wurde im isolierten Vergleich der drei größten Gruppen (FOLFIRI, FOLFOX und XELOX) bezogen auf das Gesamtüberleben ermittelt. Hier bestand eine Überlegenheit im Gesamtüberleben bei den Patienten/Patientinnen, die FOLFOX erhielten mit 14,4 Monaten im Mittelwert. Bei 28 von 71 Patienten/Patientinnen (39,4%) konnte eine Tumorkontrollrate ermittelt werden.

Sowohl hämatologische wie auch nicht-hämatologische Nebenwirkungen traten in allen Gruppen häufig auf (78,1 % bzw. 82,2%). Am häufigsten wurde eine Anämie diagnostiziert, gefolgt von einer Thrombozytopenie und einer allgemeinen Übelkeit und Appetitlosigkeit. Insgesamt musste die Zweitlinientherapie in neun Fällen auf Grund von starken Nebenwirkungen abgebrochen werden.

Kein signifikanter Unterschied wurde ermittelt hinsichtlich der Frage, ob die Erstlinientherapie einen Einfluss auf das Gesamtüberleben hat. Jedoch zeigte sich bei der Analyse des Zusammenwirkens von Erst- und Zweitlinientherapie dreier Subgruppen ein signifikanter Unterschied ($p = 0,02$). Die Patienten/Patientinnen, die als Erstlinientherapie Gemcitabin/Cisplatin erhielten gefolgt von FOLFOX als Zweitlinienchemotherapie überlebten im Mittelwert (15,5 Monate) wie auch im Median (15 Monate) signifikant am längsten (Tab. 30).

Die in dieser Arbeit ermittelten Ergebnisse unterstützen grundsätzlich die Kernaussage der multizentrischen, randomisierten Phase III Studie (ABC-06), die auf dem ASCO-Kongress im Jahr 2019 vorgestellt worden ist. Patienten/Patientinnen in einem relativ gutem Allgemeinzustand nach Versagen der Erstlinienchemotherapie sollten nach Möglichkeit eine Zweitlinientherapie erhalten. Als Hauptresultat ergibt sich, dass im Vergleich zu einer alleinigen Symptomkontrolle eine Therapie mit mFOLFOX vorteilhaft zu sein scheint und es naheliegt, dieses Regime als neuen Standard in der palliativen Zweitlinientherapie zu etablieren [1].

In der klinischen Praxis selbst besteht die Herausforderung, für den betroffenen Patienten/Patientin eine möglichst hohe Lebensqualität durch eine differenzierte, individuell adjustierte Auswahl des zur Therapie einzusetzenden Chemotherapeutikums zu erreichen.

7. Literaturverzeichnis

- [1] Lamarca A et al. ABC-06/ A randomized phase III, multicenter, open label study of Active Symptom Control (ASC) alone or ASC with oxaliplatin/5-FU chemotherapy (ASC+mFOLFOX) for patients (pts) with locally advanced/metastatic biliary tract cancers (ABC) previously-treated with cisplatin/gemcitabine (CisGem) chemotherapy. *J Clin Oncol*, 37, 2019 (suppl; abstr 4003).
- [2] Tamandl D, Herberger B, Gruenberger B, Puhalla H, Klinger M, Gruenberger T. Influence of hepatic resection margin on recurrence and survival in intrahepatic cholangiocarcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2008; 15:2787-94.
- [3] Rizvi S, Gorges GJ: Pathogenesis, diagnosis, and management of cholangiocarcinoma. *Gastroenter*. 2013; 145:1215-29.
- [4] Blechacz B, Gores GJ. Cholangiocarcinoma: advances in pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Hepatology*. 2008; 48:301-21.
- [5] Patel T. Increasing incidence and mortality of primary intrahepatic cholangiocarcinoma in the United States. *Hepatology*. 2011; 8(4):1353-1357.
- [6] Shaib Y, El-Serag HB. The epidemiology of cholangiocarcinoma. *Semin Liver Dis*. 2004; 24(2):115-25.
- [7] Parkin DM, Ohshima H, Srivatanakul P, Vatanasapt V. Cholangiocarcinoma: epidemiology, mechanisms of carcinogenesis and prevention. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1993; 537-44.
- [8] Robert Koch-Institut (Hrsg.) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg.). *Krebs in Deutschland 2013/2014*. 11. Aufl., Berlin. 2017; 16-47.
- [9] Stahl M et al. Cholangiozelluläres Karzinom. In: *Kompodium Internistische Onkologie: Standards in Diagnostik und Therapie*. H-J Schmoll, Höffken K, Possinger K. Berlin. 2006; 4027-4044.
- [10] Gatto M, Alvaro D. New insights on cholangiocarcinoma. *World J Gastrointest Oncol*. 2010; 2(3): 136-45.
- [11] Kornek G. Gallenbalsen- und Gallengangskarzinom. In: *Die Onkologie: Teil 1: Allgemeiner Teil – Epidemiologie – Pathogenese – Grundprinzipien der Therapie. Teil 2: Spezieller Teil – Solide Tumoren – Lymphome – Leukämie*. Berlin. 2004; 973-981.
- [12] Lutz H, Trautwein C, Tischendorf JW. Primary sclerosing cholangitis: diagnosis and treatment. *Dt Ärztebl*. 2013; 110:867-74.
- [13] Zwiener I, Blettner M, Hommel G. Übersichtsarbeit Überlebenszeitanalyse. *Dt Ärztebl*. 2011; 108:163-69.
- [14] Shaib YH et al. Rising incidence of intrahepatic cholangiocarcinoma in the United States: a true increase? *J Hepatol*. 2004; 40(3):472-7.
- [15] Kubicka S, Manns M. Das Gallenblasen und Gallengangskarzinom. *Der Internist*. 2000; 41(9):841-847.
- [16] Welzel TM et al. Impact of classification of hilar cholangiocarcinomas (Klatskin tumors) on the incidence of intra- and extrahepatic cholangiocarcinoma in the United States. *J Natl Cancer Inst*. 2006; 873-5.

- [17] Cardinale V, Semeraro R, Torrice A, Gatto M, Napoli C, Bragazzi MC, Gentile R, Alvaro D. Intra-hepatic and extra-hepatic cholangiocarcinoma: New insight into epidemiology and risk factors. *World J Gastrointest Oncol.* 2010; 2(11):407-16.
- [18] LaRusso NF, Schneider BL, Black D, Gones GJ, James SP, Doo E, Hoofnagle JH. Primary sclerosing cholangitis: summary of a workshop. *Hepatology.* 2006; 44(3):746-64.
- [19] Suarez-Munoz MA, Fernandez-Aguilar JL, Sanchez-Perez B, Perez-Daga JA, Garcia-Albiach B, Pulido-Roa Y, Marin-Camero N, and Santoyo-Santoyo J. Risk factors and classifications of hilar cholangiocarcinoma. *World J Gastrointest Oncol.* 2013; 5(7):132-8.
- [20] Tyson GL, El-Serag HB. Risk factors for cholangiocarcinoma. *Hepatology.* 2011; 54(1):173-84.
- [21] Watanapa P, Watanapa WB. Liver fluke-associated cholangiocarcinoma. *Br J Surg.* 2002; 89 (8):962-70.
- [22] Abdel-Rahim AY. Parasitic infections and hepatic neoplasia. *Dig Dis.* 2001; 19(4):288-91.
- [23] Razumilava N, Gores GJ. Classification, diagnosis, and management of cholangiocarcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013; 11:13-21 e1, quiz e3-4.
- [24] Schmielau J, Klempnauer J, Schmiegel W. Cholangiokarzinome. *Der Internist.* 1997; 38(10):970-976.
- [25] De Oliveira ML et al. Cholangiocarcinoma: thirty-one-year experience with 564 patients at a single institution. *Ann Surg.* 2007; 245(5):755-62.
- [26] Herold G und Mitarbeiter. *Innere Medizin. Köln.* 2013; 570.
- [27] Alvaro D 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; 42(1): 60-5.
- [28] Blechacz BR, Gores GJ. Cholangiocarcinoma. *Clin Liver Dis.* 2008, 190: 396-405.
- [29] Park HS, Lee JM, Choi JY et al. Preoperative evaluation of bile duct cancer: MRI combined with MR cholangiopancreatography versus MDCT with direct cholangiography. *Am J Roentgenol.* 2008, 190: 396-405.
- [30] Valls C et al. Intrahepatic peripheral cholangiocarcinoma: CT evaluation. *Abdom Imaging.* 2000; 25(5): 490-6.
- [31] Ruys AT, van Beem BE, Engelbrecht MR, Bipat S, Stoker J, van Gulik TM. Radiological staging in patients with hilar cholangiocarcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Br J Radiol.* 2012; 85:1255-62.
- [32] Charatcharoenwitthaya P, Enders FB, Halling KC, Lindor KD. Utility of serum tumor markers, imaging, and biliary cytology for detecting cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis. *Hepatology.* 2008; 48:1106-17.
- [33] Henedige TP, Neo WT, Venkatesh SK. Imaging of malignancies of the biliary tract an update. *Cancer Imaging.* 2014; 14:14.
- [34] Patel AH, Harnois DM, Klee GG, LaRusso NF, Gores GJ. The utility of CA 19-9 in the diagnoses of cholangiocarcinoma in patients without primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol.* 2000; 95:204-7.

- [35] Siqueria E, Schoen RE, Sivermann W, Martin J, Rabinovitz M, Weissfeld JL, Abu-Elmaagd K, Madariaga JR, Slivka A. Detecting cholangiocarcinoma in patients with primary sclerosing cholangitis. *Gastrointest Endosc.* 2002; 56(1):40-7.
- [36] Metzger J, Negm AA, Plentz RR et al. Urine proteomic analysis differentiates cholangio-carcinoma from primary sclerosing cholangitis and other benign biliary disorders. *Gut* 2013. 62:122-30.
- [37] Witzigmann H, Berr F, Ringel U, Caca K, Uhlmann D, Schoppmeyer K, Tannapfel A, Wittekind C, Mossner J, Hauss J, Wiedmann M. Surgical and palliative management and outcome in 184 patients with hilar cholangiocarcinoma: palliative photodynamic therapy plus stenting is comparable to r1/2 resection. *Ann Surg.* 2006; 244(2):230-9.
- [38] Jamagin WR, Fong F, De Matteo RP, Gonen M, Burke EC, Bodniewicz BJ, Youssef BM, Klimstra D, Blumgart L.H. Staging, sectability, and outcome in 225 patients with hilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg.* 2001, 234(4):507-17; discussion 517-9.
- [39] De Groen PC et al. Biliary Tract Cancers. *New Engl J Med.* 1999; 341(18):1368-1378.
- [40] Olnes MJ, Erlich R. A review and update on cholangiocarcinoma. *Oncol.* 2004; 66(3):167-79.
- [41] Seehofer D, Kamphues C, Neuhaus P. Resektion von Klatskin-Tumoren. *Chirurg* 2012; 210:808-14.
- [42] Darwish MS, Kim WR, Harnois DM et al. Efficacy of neoadjuvant chemoradiation, folled by liver transplantation, for perihilar cholangiocarcinoma at 12 US centers. *Gastroenterol.* 2012; 143:88-98 e3; quiz e 14.
- [43] Endo I, Gonen M et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma: rising frequency, improved survival, and determinants of outcome after resection. *Ann Surg.* 2008 Jul [cited 248 1]; 2008/06/27: [84-96].
- [44] Adjuvante Chemotherapie mit Gemcitabin und Cisplatin verglichen mit Beobachtung nach Resektion mit kurativer Intention von Gallenganzkarzinomen und muskelinvasiven Gallenblasenkarzinomen (ACTICCA-1-Studie), Studienphase 3, Studientyp: Interventionell, Studienverantwortung: Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf.
- [45] Vogel TJ, Naguib NN, Nour-Eldin NE et al. Transarterial chemoembolization in the treatment of patients with unresectable cholangiocarcinoma: results and prognostic factors governing treatment success. *Int J Cancer.* 2012; 131:733-40.
- [46] Freissmuth M, Offermanns S, Böhm S. *Pharmakologie und Toxikologie: Von den molekularen Grundlagen zur Pharmakotherapie.* Heidelberg. 2012; 729-755.
- [47] Glimelius B, Hoffman K, Sjoden PO et al. Chemotherapy improves survival and quality of life in advanced pancreatic and biliary cancer. *Ann Onco.* 1996; 7:593-600.
- [48] Eckel F, Schmid RM. Chemotherapy in advanced biliary tract carcinoma: a pooled analysis of clinical trials. *Br J Cancer.* 2007; 96:896-902.

- [49] Valle J, Wasan H, Palmer DH et al. ABC-02 Trial Investigators. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. *N Engl J Med.* 2010; 362:1273-81.
- [50] Jensen LH, Lindebjerg J, Ploen J, et al. Marker driven systemic treatment of inoperable cholangiocarcinomas: Panitumumab and combination chemotherapy. In KRAS wild-type tumors. *J Clin Onc.* 2011; 29.
- [51] Freissmuth M, Offermanns S, Böhm S. *Pharmakologie und Toxikologie: Von den molekularen Grundlagen zur Pharmakotherapie.* Berlin 2012, 743-744.
- [52] Ulrich F, Albert J, Zangos S. Diagnostics and therapy of cholangiocellular carcinoma. *Der Onkologe.* 2013; 19(7): 589-600.
- [53] Sangchan A et al. Efficacy of metal and plastic stents in unresectable complex hilar cholangiocarcinoma: a randomized controlled trial. *Gastrointest Endosc.* 2012; 76(1):93-9.
- [54] Briau B 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.
- [55] Valle JW et al. Cediranib or placebo in combination with Cisplatin and Gemcitabine chemo-therapy for patients with advanced biliary tract cancer (ABC-03): a randomized phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2015; 16:967-78.
- [56] Primrose JN, Fox R, Palmer DH, Prasad R, Mirza D, David, Anthony DA et al.: Adjuvant capecitabine for biliary tract cancer: The BILCAP randomized study. *J Clin Oncol.* 2017;35 (15_suppl):4006 .
- [57] AIO (Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der deutschen Krebsgesellschaft e.V.). Arbeitsgruppe Hepatobiliäre Tumoren – Information. <https://www.aio-portal.de/index.php/informationen-137.html> (gesehen: 27.09.2018).
- [58] Loaiza-Bonilla A et al. Dramatic response to davrafib and trametinib combination in a BRAF V600E-mutated cholangiocarcinoma: implementation of a molecular tumor board and next-generation sequencing for personalized medicine. *E cancer-medicalsc.* 2014; 8:479.
- [59] Walter T, Horgan AM, McNamara M et al. Feasibility and benefits of second-line chemo-therapy in advanced biliary tract cancer: a large retrospective study. *Eur J Cancer.* 2013; 49:329-35.
- [60] Lee J, Park SH et al. Gemcitabine and oxaliplatin with or without erlotinib in advanced biliary-tract cancer: a multicentre, open-label, randomized, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2012; 13(2):181-8.
- [61] Lubner SJ, Mahoney MR et al. Report of a multicenter phase II trial testing a combination of biweekly bevacizumab and daily erlotinib in patients with unresectable biliary cancer: a phase II Consortium study. *J Clin Oncol.* 2010; 28(21):3491-7.
- [62] Gruenberger B, Schueller J, Heubrandtner U et al. Cetuximab, gemcitabine, and oxaliplatin in patients with unresectable advanced or metastatic biliary tract cancer: a phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2010; 11(12):1142-8.

- [63] Haas M, Heinemann V, Kullmann F et al. Prognostic value of CA 19-9, CEA, CRP, LDH and bilirubin levels in locally advanced and metastatic pancreatic cancer: results from a multicenter, pooled analysis of patients receiving palliative chemotherapy. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2013; 139(4):681-689.
- [64] Freissmuth M, Offermanns S, Böhm S. *Pharmakologie und Toxikologie: Von den molekularen Grundlagen zur Pharmakotherapie*. Berlin. 2012; 723-764.
- [65] Zurborn K-H. Antineoplastische Therapie. In: Frölich JC, Kirch W (ed.). *Praktische Arzneitherapie*. 3. Aufl., Berlin. 2003; 555-632.
- [66] Estler C-J, Schmid H. *Pharmakologie und Toxikologie*. 6. Aufl., Stuttgart. 2007; 938.
- [67] Zuborn K-H. Antineoplastische Therapie. In: Frölich JC, Kirch W (ed.). *Praktische Arzneitherapie*. 3. Aufl. Berlin. 2003; 553-632.
- [68] Fuchs R, Guggenberger D, Neumann U, Trautwein C. *GI-Tumore 2011/12*. 11. Aufl. Berlin. 2011; 76-100.
- [69] Takada T, Amano H, Yasuda 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.
- [70] Chaiteerakij R, Yang JO, Harmsen WS, Slettedahl SW, Mettler TA, Fredericksen ZS, et al. Risk factors for intrahepatic cholangiocarcinoma: association between metformin use and reduced cancer risk. *Hepatology* 2013;57:648-655.
- [71] Grump V, Henß H. *Klinisches Krebsregister - Kodierhilfe - Gallenblasentumor (1)*. Universitätsklinikum Freiburg, https://www.uniklinikfreiburg.de/typo3temp/secure_downloads/8273/0/2b1ac28693898436e8c7409726eac6aa310967f5/cccf_kkr_kodierhilfe_gallenblasentumor.pdf (gesehen: 01.10.2019).
- [72] Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Hortin J, Davis TE, Mc Fadden ET, Carbone PP. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol*. 1982; 5(6):649-655.
- [73] BfArM: Pressemitteilung 5/18 vom 4. Juli 2018; <http://www.a-turl.de/?k=ockb>; (gesehen: 18.08.18).
- [74] WHO: Concise International Chemical Assessment Document 38 N-Nitrosodimethylamine. 2002. <http://www.a-turl.de/?k=oggo>; (gesehen: 18.08.18).
- [75] Freissmuth M, Offermanns S, Böhm S. *Pharmakologie und Toxikologie: Von den molekularen Grundlagen zur Pharmakotherapie*. Heidelberg. 2012; 755-756.
- [76] Vogel A., Kasper S., Bitzer M. et al.: PICCA study: panitumumab in combination with cisplatin/gemcitabin chemotherapy in KRAS wild-type patients with biliary cancer – a randomized biomarker-driven clinical phase II AIO study, *Eur J Cancer*. 2018,92:11-19. doi: 10.1016/j.ejca.2017.12.028. Epub 2018 Feb 3.
- [77] Lim HY, Lee J, Chang H, et al. Phase III study of gemcitabine/oxaliplatin (GEMOX) with or without erlotinib in unresectable, metastatic biliary tract carcinoma. *J Clin Oncol*. 2011; 29.
- [78] Freissmuth M, Offermanns S, Böhm S. *Pharmakologie und Toxikologie: Von den molekularen Grundlagen zur Pharmakotherapie*. Heidelberg. 2012; 760.

- [79] Ortner MA, Caca K, Berr F, et al. Successful photodynamic therapy for nonresectable cholangiocarcinoma: A randomized prospective study. *Gastroenter.* 2003; 125:1355-63.
- [80] Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH et al. New response evaluation criteria in solid tumors: revised RECIST guideline (Version1.1). *Eur J Cancer.* 2009; 45: 228-47.
- [81] Fearweather M., Balachandran VP., D'Angelica MI. Surgical management of biliary tract cancers. *Chin Cline Oncol.* 2016; 5: 63
- [82] Imperatori M, D'Onofrio L, Marrucci E, Pantano F, Zoccoli A, Tonini G. Neoadjuvant treatment of biliary tract cancer: state-of-the-art and new perspectives. *Hepat Oncol.* 2016; (1):93-99.
- [83] Ma L., Qiu J., Zhang Y. et al. Prognostic factors for operable biliary tract cancer: serum levels of lactate dehydrogenase, a strong association with survival. *Oncolo Targets Ther.* 2018; 11:2533-2543.
- [84] Mark K. Doherty, Jennifer J. Know: Adjuvant therapy for resected biliary tract cancer: a review, *Chin Clinic Oncol* 2016;5(5):64, doi: 10.21037/cco.2016.08.05.
- [85] Wu TT, Li WM, Li HC, Ao GK, Zheng F, Lin H. Percutaneous Intraductal Radiofrequency Ablation for Extrahepatic Distal Cholangiocarcinoma: A Method for Prolonging Stent Patency and Achieving Better Functional Status and Quality of Life.. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2017; 40(2):260-269.
- [86] Murakami Y, Uemura K, Sudo T et al. Prognostic factors after surgical resection for intrahepatic, hilar, and distal cholangiocarcinoma. *Ann Surg Oncol.* 2011; 18:651-8.
- [87] Murakami Y, Uemura K, Sudo T et al. Adjuvant gemcitabine plus S-1 chemotherapy improves survival after aggressive surgical resection for advanced biliary carcinoma. *Ann Surg.* 2009; 250:950-6.
- [88] Hauge T, Hauge PW, Warloe T, Droisum A, Johansen C, Viktil E, Aabakken L, Buanes T, Konopski Z. Randomised controlled trial of temoporfin photodynamic therapy plus chemotherapy in non resectable biliary carcinoma-PCS Nordic study. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2016; 3:330-333.
- [89] Javie M, Beaii-Saab T, Jain A, et al.: Biliary cancer: Utility of next-generation sequencing for clinical management. *Cancer* 2016; 122(24):3838-3847.
- [90] Nakatsuka S, Oji Y, Horiuchi T et al. Immunohistochemical detection of WT1 protein in a variety of cancer cells. *Mod Pathol.* 2006; 19(6):804-814.
- [91] Qi XW, Zhang F, Wu H, et al. Wilms' tumor 1 (WT1) expression and prognosis in solid cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2015; 5:8924.
- [92] Park SY, Roh SJ, Kim YN, et al. Expression of MUC1, MUC2, MUC5AC, MUC6 in cholangiocarcinoma: prognostic impact. *Oncol Rep.* 2009; 22(3):649-657.
- [93] Rosenberg SA, Restifo NP, Yang JC, Morgan RA, Dudley ME. Adoptive cell transfer: a clinical path to effective cancerimmunotherapy. *Nat Rev Cancer.* 2008; (4):299-309.

- [94] Stein EM, DiNardo CD, Pollyea DA, Fathi AT, Roboz GJ, Altman JK, et al. Enasidenib in mutant IDH2 relapsed or refractory acute myeloid leukemia. *Blood*. 2017; 130:722-31.
- [95] Amatangelo MD, Quek L, Shih A, Stein EM, Roshal M, David MD, et al. Enasidenin induces acute myeloid leukemia cell differentiation to promote clinical response. *Blood*, 2017; 130:732-41.
- [96] Yen K, Travins J, Wan F, David MD, Marin E, Straley K et al. AG-221, a first-in-class therapy targeting acute myeloid leukemia harboring oncogenic IDH2 mutations. *Cancer Discov*. 2017; 7:478-93.
- [97] Kaida M, Morita-Hoshi Y, Soeda A, et al. Phase 1 trial of Wilm tumor 1 (WT1) peptide vaccine and gemcitabine combination therapy in patients with advanced pancreatic or biliary tract cancer. *J Immunother*. 2011; 34(1):92-99.
- [98] Yamamoto K, Ueno T, Kawaoka T, et al. MUC1 peptide vaccination in patients with advanced pancreas or biliary tract cancer. *Anticancer Re*. 2005; 25(5):3575-3579.
- [99] Li H, Zhang ZY, Zhou ZQ, et al. Combined gemcitabine and S-1 chemotherapy for treating unresectable hilar cholangiocarcinoma: a randomized open-label clinical trial. *Oncotarget*. 2016; 7:26888.
- [100] Morizane C, Okusaka T, Mizusawa J et al. Randomized phase II study of gemcitabine plus S-1 versus S-1 in advanced biliary tract cancer: a Japan Clinical Oncology Group trial (JCOG 0805). *Cancer Sci*. 2013; 104:1211.
- [101] Sasaki T, Isayama H, Nakai Y et al. A randomized phase II study of gemcitabine and S-1 combination therapy versus gemcitabine monotherapy for advanced biliary tract cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2013; 71:973.
- [102] Kang MJ, Lee JL, Kim TW, et al. Randomized phase II trial of S-1 and cisplatin versus gemcitabine and cisplatin in patients with advanced biliary tract adenocarcinoma. *Acta Oncol*. 2012; 51:860.
- [103] Suzuki H, Roa JC, Kawamoto T, Ishige K, Wistuba LL, Li D, Thomas MB, Shoda J. Expression of insulin-like growth factor I receptor as a biomarker for predicting prognosis in biliary tract cancer patients. *Mol Clin Oncol*. 2015; 3:464-470.
- [104] Abdel-Razik A, ElMahdy Y, Hanafy EE, Elhelaly R, Elzehery R, M Tawfik A, Eldars W. Insulin-Like Growth Factor-1 and Vascular Endothelial Growth Factor in Malignant and Benign Biliary Obstructions. *Am J Med Sci*. 2016; 351(3):259-64.
- [105] Celina Ang: Role of the fibroblast growth factor receptor axis in cholangiocarcinoma. *J Gastroenterol Hepatol*. 30(7),1116-1122. doi.org/10.1111/jgh.12916.
- [106] D. Sakai, M. Kanai, S. Kobayashi et. al. Randomized phase III study of Gemcitabine, Cisplatin plus S-1 (GCS) versus Gemcitabine, Cisplatin (GC) for Advanced Biliary Tract Cancer. 2018 Oct; ESMO 2018 Congress, Topic: Anticancer Agents Hepatobiliary Cancer.
- [107] Valle J, Wasan H, Palmer DH, Cunningham D, Anthony A Maraveyas A et al. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. *N Engl Med*. 2010; 362:1273-81.

- [108] Guevana Patino Ja et. AI Immunity to cancer through immune recognition of altered self: studies with melanoma. *Adv Cancer Res.* 2003;90:157-77.
- [109] Sabbatino F, Villani V, Yearley JH et al. PD-L1 and HLA class I antigen expression and clinical course of the disease in intrahepatic cholangiocarcinoma. *Clin Cancer Res.* 2016; 22(2):470-478.
- [110] Fontugne J, Augustin J, Pujals A et al. PD-L1 expression in perihilar and intrahepatic cholangiocarcinoma. *Oncotarget.* 2017; 8(15):24644-24651.
- [111] Le DT, Uram JN, Wang H et al. PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. *N Engl J Med.* 2015; 372(26):2509-2520.
- [112] Larkin H, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R et al. Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. *N Engl J Med.* 2015, 373 (1):23-34.
- [113] Postow MA, Chesney J, Pavlick AC et al. Nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab in untreated melanoma. *N Engl J Med.* 2015; 372(21):2006-2007.
- [114] U.S. National Library of Medicine, ClinicalTrials.gov, Pembrolizumab, a Monoclonal Antibody Against PD-1, in Combination With Capecitabine and Oxaliplatin (CAPOX) in People With Advanced Biliary Tract Carcinoma (BTC), <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03111732> (gesehen: 25.02.19).
- [115] Takahara N, Nakai Y, Isayama H et al. Second-line chemotherapy in patients with advanced or recurrent biliary tract cancer: a single center, retrospective analysis of 294 cases. *Invest New Drugs.* 2018; 36(6):1093-1102.
- [116] Matsuyama R, Morioka D, Mori R, Giratani S, Yabushita Y, Ota Y, Kumamoto T, Taniguchi K, Endo I. Single-institution experience with gemcitabine-cisplatin combination therapy as second-line treatment for patients with unresectable biliary tract cancer after failure of gemcitabine-S-1 combination therapy: a prospective feasibility study. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2018; (5):949-955.
- [117] Schweitzer N, Kirstein MM, Kratzel AM, Mederacke YS, Fischer M, Manns MP, Vogel A. Second-line chemotherapy in biliary tract cancer: Outcome and prognostic factors. *Liver Int.* 2019; (5):914-923.
- [118] Moik F, Riedl JM, Winder T et al. Benefit of second-line systemic chemotherapy for advanced biliary tract cancer: A propensity score analysis. *Sci Rep*, 2019 Apr 3;9(1): 5548.
- [119] Adeva j Sangro B, Salati M, Edeline J, La Casta A, Bittono A, Berardi R, Bruix J, Valle JW. Medical treatment for cholangiocarcinoma. *Liver Int.* 2019; Suppl 1: 123-142.
- [120] Vogel, A. et al. Fight-202: A phase II study of pemigatinib in patients (pts) with previously treated locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma (CCA). Proffered Paper 1 – Gastrointest tumors (ID 2550), non-colorectal, Presentation Number LBA 40, Sep 27 2019, Madrid
- [121] Petrick JL, Thistle JW et al. Body Mass Index, Diabetes and Intrahepatic Cholangiocarcinoma Risk: The Liver Cancer Pooling Project and Meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2018 Oct;113(10):1494-1505. doi: 10.1038/s41395-018-0207-4. Epub 2018 Sep 3.

8. Erklärung zum Eigenanteil

Die Konzeption der Studie erfolgte in der Medizinischen Klinik I des Universitätsklinikums Tübingen in Zusammenarbeit mit Herrn Prof. Dr. med. Ruben R. Plentz, ehemaliger geschäftsführender Oberarzt der Klinik.

Die Erhebung der Daten und die statistische Auswertung erfolgte eigenständig durch mich nach Beratung der Mitarbeiter/-innen des Instituts für Biometrie der Universität Tübingen.

Ich versichere, das Manuskript selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Hamburg, den

.....

Konrad Paul Gustav Langer

9. Danksagung

Zunächst bedanke ich mich bei Herrn Univ.-Prof. Dr. N. P. Malek für die Möglichkeit, in der Abteilung für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie des Universitätsklinikums Tübingen, Medizinische Klinik I promovieren zu können.

Herrn Prof. Dr. med. Ruben R. Plentz gebührt mein besonderer Dank und meine besondere Hochachtung für die stetige und tatkräftige Unterstützung in allen Bereichen. Angefangen bei der Bereitstellung des spannenden Themas, über die zahlreichen konstruktiven Ratschläge und Inspirationen hinaus bis zu den geduldvollen Gesprächen und der klärenden Korrespondenz, die sich während der Abfassung des Textes ergeben haben. Ohne seine instruktiven Anregungen und wichtigen Kritikpunkte wäre diese Arbeit nicht zustande gekommen.

Für die konstruktive Einführung in das Statistikprogramm SPSS bedanke ich mich sehr bei den Mitarbeitern/-innen des Instituts für Biometrie der Universität Tübingen.

Zuletzt bedanke ich mich von ganzem Herzen bei meiner Familie, insbesondere bei meinem Vater für die stetig und nie versiegende Unterstützung, die nicht nur bei dieser Arbeit, sondern auch in vielen anderen Bereichen des Lebens immer eine große Hilfe war.