

25. April 2017

Chirurgische Behandlung des Klatskin-Tumors

Das Cholangiokarzinom (engl. cholangiocarcinoma, CC) geht vom Epithel der Gallenwege aus und wird nach der makroskopisch-anatomischen Lokalisation in das intrahepatische (iCC), extrahepatische perihiläre (pCC) und extrahepatische distale (dCC) Cholangiokarzinom eingeteilt. Makro- und histopathologisch werden bezüglich Vorläuferläsionen und Morphologie mehrere Subtypen unterschieden, zu denen z.T. deutliche Parallelen zu Neoplasien des Pankreas bestehen. Die chirurgische Resektion stellt die einzige kurative Therapie dar und richtet sich nach der Lokalisation. Insbesondere die pCC (sog. Klatskin-Tumore) erfordern ein differenziertes operatives Vorgehen und eine präoperative Konditionierung. Bei R0-Resektion und Fehlen von Lymphknotenmetastasen kann ein relativ gutes Überleben erreicht werden. Die Datenlage zur adjuvanten und neoadjuvanten Therapie ist limitiert.

Anatomie und Pathologie

Die Gallenwege werden in intrahepatische und extrahepatische aufgeteilt. Die Grenze liegt an der zweiten Aufteilung der Ductus hepaticus dexter et sinister. Von hier nach distal bis zum Abgang des Ductus cysticus wird die Bezeichnung perihiläre extrahepatische Gallenwege verwendet, danach folgen die distalen extrahepatischen Gallenwege (1). Im makroskopisch-pathologischen Wachstumsmuster werden der masseformende (MF), der periduktal infiltrierende (PD) und der intraduktal wachsende (ID) Typ unterschieden. Intrahepatische CC sind meist vom masseformenden Typ, während extrahepatische eher periduktal wachsen. Eine Sonderform stellt das intraduktale Wachstum in dilatierten Gallenwegen dar. Des Weiteren werden mehrere histopathologische Kategorien unterschieden, deren häufigste das sog. konventionelle CC ist (2).

Vorläuferläsionen

Als Vorläuferläsion für den periduktal infiltrierenden Typ gilt die (flache) biliäre intraepitheliale Neoplasie (BillN), für den intraduktal wachsenden Typ die (zystische) intraduktale papilläre Neoplasie der Gallenwege (IPNB). Eine seltene Präkanzerose ist die muzinös zystische Neoplasie, welche durch fehlende Kommunikation mit dem Gallenwegssystem und ein sog. Ovar-ähnliches Stroma gekennzeichnet ist (2).

Pathologische Parallelen zum exokrinen Pankreas

Somit ergeben sich deutliche Parallelen zu Vorläuferläsionen und Karzinomen des exokrinen

Pankreas: Auch hier unterscheidet man z.B. die pankreatische intraepitheliale Neoplasie (PanIN), die intraduktale papillär-muzinöse Neoplasie (IPMN) und die muzinös-zystische Neoplasie (MCN). Histomorphologisch sowie immunhistochemisch ähnelt auch das duktales Adenokarzinom des Pankreas stark dem konventionellen Typ des CC. Eine Rationale für diese Beobachtungen stellt die enge ontogenetische Verwandtschaft zwischen exokrinem Pankreas- und Gallengangsepithel dar (2).

Risikofaktoren

Als Risikofaktoren für das CC wurden identifiziert: chronisch entzündliche Erkrankungen der Gallenwege (primär sklerosierende Cholangitis, rezidivierende infektiöse Cholangitis) und Leber (Leberzirrhose), kongenitale Malformationen (Choledochuszyste), Morbus Caroli, sowie in Asien die Infestation durch Leberegel (*Fasciola hepatica*) (1).

Präoperative Diagnostik

Wesentliche Schwierigkeiten bestehen in der oft nicht zu erlangenden präoperativen histologischen Sicherung sowie in der auch mit modernen Methoden relativ unzuverlässigen lokalen Ausbreitungsdiagnostik. Als Tumormarker wird CA19-9 empfohlen (3).

Histologische Sicherung

Eine histologische Sicherung durch perkutane oder laparoskopische Biopsie ist in der Regel nur bei größeren masseformenden intrahepatischen CC möglich. Auch bei distalen CC besteht unter Umständen die Möglichkeit einer endoskopischen Zangen- oder endosonografisch gestützten Feinnadelbiopsie. Dies stellt jedoch die Ausnahme dar. Auch die Gallengangs(Bürsten)-Zytologie ist oft nicht aussagekräftig (3). Die Cholangioskopie mit Biopsie wird nur in sehr wenigen Zentren durchgeführt. Somit besteht aktuell im internationalen Konsens keine zwingende Notwendigkeit der präoperativen histologischen Sicherung (3). Andererseits führt dies in seltenen Fällen zur onkologischen Resektion benignen Läsionen, die in der Literatur als sog. Pseudo-Klatskin- oder Klatskin-like-Lesion bezeichnet werden (4).

Lokale Ausbreitungsdiagnostik

Das meist periduktale Invasionsmuster kann auch mit moderner Schnittbildgebung oft nicht befriedigend erfasst werden. Hinzu kommen radiomorphologische Artefakte durch Cholestase und cholestatische Cholangitis, prä-operativ eingelegte Gallengangsendoprothesen oder Stents, sowie eventuell stattgefundenen Versuche der Biopsie oder biliären Drainage. Auch die Lymphknotenmetastasierung kann nach wie vor mittels (Endo-)Sonografie, CT, MRT oder 18FDG-PET nicht sicher diagnostiziert werden (5). In der Konsequenz wird im internationalen Konsens empfohlen: a) die Ausbreitungsdiagnostik präferenziell vor einer eventuellen biliären Drainage oder Biopsie durchzuführen sowie b) im Zweifel immer eine chirurgische Exploration vorzunehmen (3).

Resektabilitätskriterien

Die Resektabilität ist gegeben, wenn beim gewählten Verfahren mit hoher Wahrscheinlichkeit eine R0-Resektion erreicht werden kann. Fernmetastasen sowie unzureichendes funktionelles Leberrestvolumen (< 25-30%) sind Kontraindikationen. Auch interaortocavale Lymphknotenmetastasen werden in der Regel als Kontraindikation gesehen (siehe Abschnitt Lymphadenektomie).

Chirurgische Behandlung

Intrahepatisches CC

Aufgrund der intrahepatischen Lage besteht oft die Möglichkeit der anatomischen Leberresektion. Das Resektionsausmaß richtet sich nach der Ausbreitung. Oft sind bei zentraler Lage Major-Resektionen (≥ 4 Segmente) nötig.

Perihiläres Cholangiokarzinom

Perihiläre CC (Klatskin-Tumore) betreffen die Gallenwege zwischen Abgang des Ductus cysticus und zweiter Aufzweigung von Ductus hepaticus dexter und sinister. Bismuth et al. entwickelten die anatomische Unterteilung in die Typen I bis IV (Abb. 1 und 2) (6). Eine limitierte Resektion mit Beschränkung auf die extrahepatischen Gallenwege kann nur bei Bismuth-Typ-I-Tumoren, welche die Gallengangsbifurkation nicht erreichen, empfohlen werden.

Abb. 1: Einteilung der perihilären Tumore (Klatskin-Tumore) nach Bismuth in die Typen I-IV. I: Tumor erreicht die Gallengangsbifurkation nicht, II: Tumor bezieht die Bifurkation ein, IIIA/B: Tumor erreicht die erste Aufzweigung des Ductus hepaticus dexter/sinister, IV: die erste Aufzweigung von Ductus hepaticus dexter und sinister sind vom Tumor betroffen.

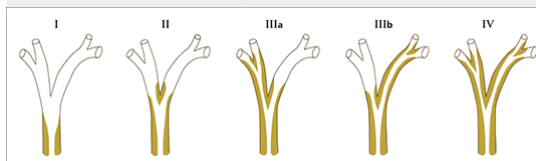
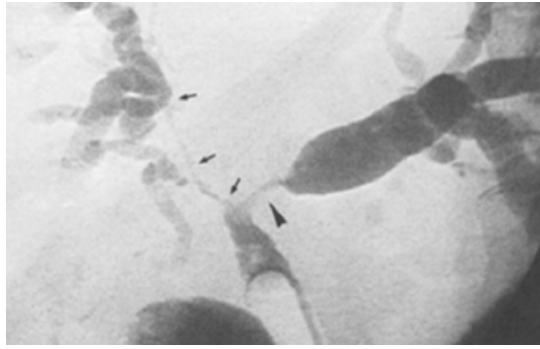
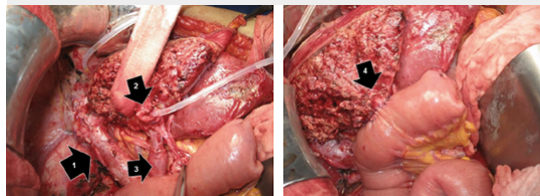


Abb. 2: Klatskin-Tumor vom Bismuth Typ IIIA in der ERCP-Darstellung. Deutliche prästenotische Dilatation der intrahepatischen Gallenwege bei filiformer Stenose von Ductus hepaticus dexter et sinister, sowie deutlich längerer Verlauf des Ductus hepaticus sinister bis zur ersten Aufzweigung.



Aufgrund der häufig positiven Schnittränder bei limitierter Resektion ist das Standardverfahren für Bismuth-Typ-II- bis -IV-Tumor heutzutage die radikale Resektion nach dem Nagoya-Schema (nach der gleichnamigen japanischen Universität) (7). Diese beinhaltet die Trisektorektomie rechts (Lebersegmente 4-8) mit Segment 1 und den Gallenwegen bis zum Oberrand des Duodenums (Abb. 3). Außerdem wird von vielen Autoren eine en-bloc-Resektion der Pfortadergabel durchgeführt. Hiermit konnten beachtliche R0-Resektionsraten von über 70% und 5-Jahres-Überlebensraten von über 60% bei Tumoren ohne Lymphknotenmetastasen (ca. 50% der resezierten Tumore) erzielt werden. Kleinere Fallserien berichten außerdem über zusätzliche arterielle Resektionen im Hilus-gebiet. Aufgrund der hohen Morbidität und Mortalität sollte sie jedoch nur bei selektierten Patienten erfolgen.

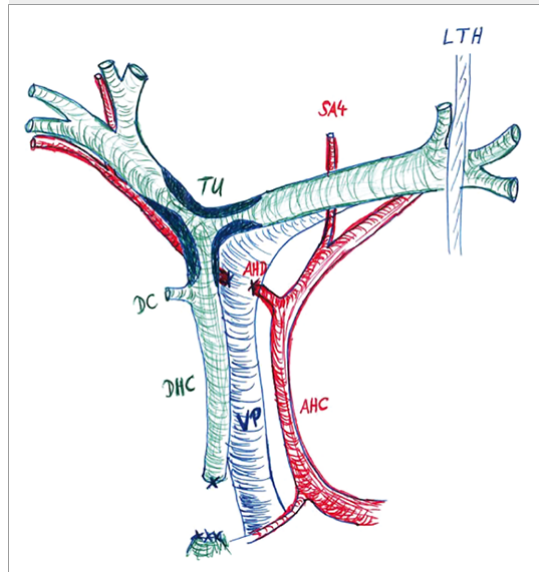
Abb. 3: Situs nach Trisektorektomie rechts bei Klatskin-Tumor und Rekonstruktion. 1: Vena cava, 2: abgesetzter Ductus hepaticus sinister, 3: Vena portae und Arteria hepatica sinistra, 4: Hepaticojejunostomie.



Die Rationale für diese Resektionsform beinhaltet mehrere Aspekte (Abb. 4): Die Lebersegmente 2 und 3 besitzen durch die sog. umbilikale Platte der Leber quasi einen eigenen Hilus mit portaler Trias und werden durch die linke Lebervene separat drainiert. Der linke Ductus hepaticus bietet einen längeren extrahepatischen Verlauf als der rechte, wodurch hier ein weiterer Resektionsabstand von der Hepaticusgabel erreicht werden kann und die biliodigestive Anastomose technisch erleichtert wird. Außerdem drainieren die Gallenwege von Segment 1 oft durch kleine akzessorische kaudale Äste direkt in den Bereich der Hepaticusgabel, so dass in einem hohen Prozentsatz (40-100%) eine Tumorausbreitung nach Segment 1 vorliegt.

Abb. 4: Schematische Darstellung der Anatomie des Leberhilus. TU: Tumor (hier Klatskin Bismuth Typ II), DC: Ductus cysticus, DHC: Ductus hepatocholedochus (Absetzung oberhalb des Duodenums), VP: Vena portae, AHC: Arteria hepatica communis, AHD: Arteria hepatica dextra (abgesetzt), S4A: Segmentast zu Lebersegment 4, LTH: Ligamentum teres hepatis. Zu beachten: Im Vergleich zur

rechten Seite deutlich längerer Verlauf des Ductus hepaticus sinister vor der Aufzweigung in die Segmentäste II und III, sowie die Bildung eines „eigenen Hilus“ durch die umbilikale Platte.



Voraussetzung für dieses extensive Resektionsverfahren ist ein funktionelles Leberrestvolumen von 25-30%. Da die verbleibenden Segmente 2 und 3 dies primär oft nicht bieten, wird meist eine präoperative Hypertrophieinduktion notwendig. Dies geschieht durch interventionelle portalvenöse Embolisation (Abb. 5) der Segmente 5 bis 8 sowie Segment 4 (separater Ast). Bei unzureichender Hypertrophie kann zusätzlich noch die Embolisation der Arteria hepatica dextra erfolgen. Bedingung für Hypertrophie ist darüber hinaus die Beseitigung der Cholestase zumindest im Bereich der Restlebersegmente 2 und 3. Dies kann durch gezielte endoskopische retrograde oder perkutane transhepatische Drainage erreicht werden. Eine korrekte Volumetrie der Lebersegmente wird außerdem durch die Beseitigung der Cholestase (dilatierte Gallenwege) erleichtert (Abb. 6). Das sog. ALPPS-Verfahren (Associating liver partitioning and portal vein ligation for staged hepatectomy) zur Hypertrophieinduktion ist bei funktionell derangierter Leber und Cholestase mit stark erhöhter Morbidität und Mortalität behaftet, weshalb es beim Klatskin-Tumor von den meisten Autoren nicht empfohlen wird (8).

Abb. 5: Angiografischer Aspekt bei portalvenöser Embolisation rechts.

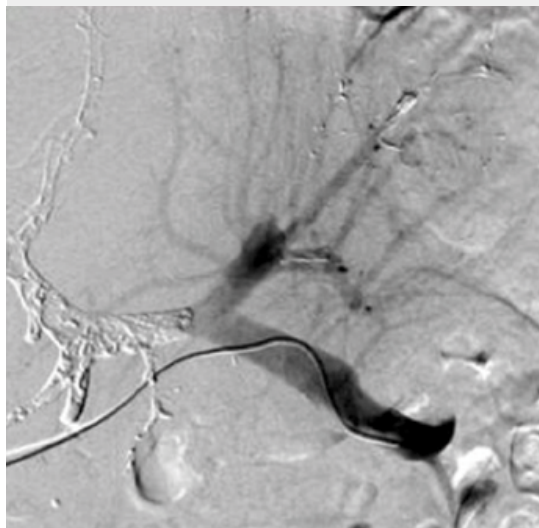
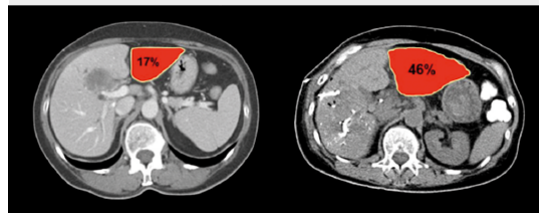


Abb. 6: Erfolgreiche Hypertrophie der Lebersegmente II und III nach portalvenöser Embolisation rechts.



Distales Cholangiokarzinom

Hier ist die Pylorus-erhaltende Pankreatoduodenektomie das Standardverfahren. Hierbei werden der Ductus choledochus mit Ductus cysticus und Gallenblase, der Pankreaskopf und das Duodenum en bloc entfernt. Bei proximaler Ausdehnung oberhalb der Bifurkation des Ductus hepaticus communis kann auch eine kombinierte Hemihepat-ektomie rechts/links erfolgen (Hepato-Pankreato-Duodenektomie). Diese ist jedoch auch in erfahrenen Händen mit einer deutlich erhöhten perioperativen Mortalität behaftet und sollte hochselektionierten Patienten vorbehalten sein (9).

Lymphadenektomie

Hinsichtlich der Notwendigkeit und des Ausmaßes der Lymphadenektomie (LAD) besteht kein universell akzeptierter Konsens (13). Befürworter der LAD verweisen auf die deutliche prognostische Relevanz von Lymphknotenmetastasen, z.B. als stärkster, unabhängiger prognostischer Faktor nach Resektion von Klatskin-Tumoren (7). Schon Lymphknoten-Mikrometastasen verschlechtern die Prognose signifikant (10). Andererseits birgt die LAD im Bereich von Leberhilus und Ligament das Risiko einer Beeinträchtigung der Durchblutung der zu anastomosierenden Gallenwege und eine ausgedehnte LAD im Bereich der Mesenterial-wurzel und interaortocaval führt oft zu chronischer Diarrhoe und Malnutrition (11).

Die LAD in der hepato-pankreato-biliären Chirurgie wird in der Regel nach den Lymphknotenstationen der japanischen Lymphknoten-Klassifikation (12) beschrieben. Als ein von vielen Zentren akzeptierter Standard beim intrahepatischen und perihilären CC kann die LAD der Lymphknoten vom Leberhilus und im gesamten Ligamentum hepatoduodenale, entlang der Arteria hepatica communis und oberhalb des Pankreaskopfes bis zum Truncus coeliacus gelten (Stationen 12a/b/c/h/p, 13a, 8a/p, 9) (13). Seltener werden auch die Lymphknoten entlang der Arteria mesenterica superior (Station 14) einbezogen. Neuere Untersuchungen haben weniger die Anatomie der LAD als die empfohlene Gesamtmenge an Lymphknoten untersucht. Eine aktuelle systematische Übersichtsarbeit legt eine Gesamtzahl von 7-15 Lymphknoten nahe (13). Im Rahmen der Pankreatoduodenektomie gilt die von der ISGPS empfohlene Standard-LAD der Stationen 5, 6, 13a/b, 17a/b, 12a/b/c, 8a und 14a/b (11).

Als „extended“ LAD wird gemeinhin eine Erweiterung auf die interaorto-cavalen Lymphknoten (Station 16) angesehen. Diese wird von den meisten Autoren nicht befürwortet, und ein Nachweis

von Lymphknotenmetastasen in dieser Region gilt in der Regel als Kontraindikation zur kurativ intendierten Resektion.

Lebertransplantation

Die Lebertransplantation beim CC konnte in historischen Untersuchungen das Überleben der Patienten nicht entscheidend verbessern. Wenige Autoren berichten heute über Lebertransplantationen nach neoadjuvanter Therapie bei hochselektionierten Patienten (14, 15). Eine Empfehlung hierzu besteht in Deutschland aktuell nicht.

Adjuvante Therapie

Die Datenlage zur adjuvanten Therapie beim Cholangiokarzinom ist begrenzt. Meta-Analysen legen einen Benefit insbesondere für Patienten mit Lymphknotenmetasen und R1-Resektion nahe (16). Als ein Standard gilt aktuell die Chemotherapie mit Gemcitabin und Cisplatin. Zur neoadjuvanten Therapie liegen keine belastbaren Daten vor.

Zusammenfassung

Die chirurgische Resektion ist die Therapie der Wahl beim Cholangiokarzinom. Der Erfolg hängt vor allem vom Erreichen einer R0-Situation ab. Die prä-operative Ausbreitungsdiagnostik sollte möglichst vor biliärer Drainage oder Biopsieversuchen erfolgen. Eine prä-operative Histologie wird nicht zwingend gefordert. Da sämtliche Staging-Untersuchungen nur begrenzt aussagekräftig sind, sollte im Zweifelsfall immer eine chirurgische Exploration erfolgen. Klat-skin-Tumore erfordern in der Regel die Nagoya-Operation. Hier-zu ist eine präoperative Hypertrophie-induktion mit Beseitigung der Cholestase in der prospektiven Rest-leber notwendig. Bei R0-Resektion wurden von spezialisierten Zentren 5-Jahres-Überlebensraten von über 50% berichtet. Eine adjuvante Therapie mit Gemcitabin und Cisplatin wird empfohlen, zur neoadjuvanten Behandlung liegen jedoch kaum Daten vor.

Prof. Dr. med. Tobias Keck



Campus Lübeck
Klinik für Chirurgie
Ratzeburger Allee 160
23538 Lübeck

Tel.: 0451/500 40101

Fax: 0451/500 40104

E-Mail: tobias.keck@uksh.de

ABSTRACT

U. F. Wellner, T. Keck, Klinik für Chirurgie, UKSH Campus Lübeck

Cholangiocarcinoma (CC) originates from the epithelium of the bile ducts and is categorized by macroscopic-anatomical localization into intrahepatic (iCC), extrahepatic perihilary (pCC), and extrahepatic distal (dCC) cholangiocarcinoma. Macro- and histopathologically, several subtypes are distinguished with regard to precursor lesions and morphology. Clear parallels exist to neoplasia of the exocrine pancreas. Surgical resection is the only curative therapy. Especially the pCC (so-called Klatskin tumors) require a sophisticated surgical strategy including appropriate preoperative liver conditioning. With margin-negative resection and in the absence of lymph node metastases, a good survival can be achieved. Data on adjuvant and neoadjuvant therapy remains limited.

Keywords: *cholangiocarcinoma, iCC, pCC, dCC, Klatskin tumor, surgical resection*