

Cholangiocellular Carcinoma: Survival without symptoms with hyperthermia – A case study

Dr. Ulrich Reimnitz¹

(1) Praxis dr. Reimnitz, Germany

Cholangiocellular Carcinoma: Survival without symptoms with hyperthermia – A case study

Dr. Ulrich Reimnitz¹

(1) Praxis dr. Reimnitz, Germany

Zusammenfassung: Das intrahepatische cholangiocelluläre Carcinom gehört in Mitteleuropa zu den seltenen malignen Erkrankungen. Die Diagnose wird häufig erst in einem fortgeschrittenen Stadium gestellt. Die Behandlungsansätze sind unterschiedlich, eine Heilung kann nur selten erreicht werden. Beschrieben wird die Behandlung einer 61-jährigen Patientin mit einem intrahepatischen CCC. Es konnte gezeigt werden, dass mit der Kombination von extremer Ganzkörperhyperthermie und Regionaler Tiefenhyperthermie ein dreijähriges symptomfreies Überleben möglich ist.

Schlüsselwörter: Cholangiocelluläres Carcinom (CCC), Regionale Hyperthermie, Ganzkörperhyperthermie, Induzierte Hyperglykämie, Karnofsky-Index

Einleitung: Über den Zeitraum von drei Jahren konnte mit der Kombination aus Regionaler Hyperthermie (RHT) und Ganzkörperhyperthermie (GKH) ein symptomfreies Überleben, Karnofsky-Index 100%, bei einer Patientin mit intrahepatischem Cholangiocellulärem Carcinom erreicht werden. Das Intrahepatische Cholangiocelluläre Carcinom (CCC) ist eine maligne Erkrankung ausgehend von den Zellen des Gallengangepithels. Bei mehr als 90 % der Erkrankungen handelt es sich um Adenokarzinome.(4) Amerikanische Studien geben die Häufigkeit mit 2 bis 6 Neuerkrankungen pro Jahr auf 100000 Personen an. Der Erkrankungsgipfel liegt in der sechsten Lebensdekade.(4) In den letzten Jahrzehnten stieg die Zahl der Neuerkrankungen im Jahr an.(11,27) Cholecystolithiasis, rezidivierende Cholecystitis gelten in Mitteleuropa und im USamerikanischen Raum als wichtige Risikofaktoren für das CCC. Eine familiäre Häufung wird vermutet. (12,13,15) Es erfolgt über abdominelle Sonographie, MRT und Angio-CT die Sicherung der Diagnose. Untersuchungen von Tumormarkern insbesondere Ca 19-9 und histologische Untersuchungen ergänzen die Diagnostik. (4,14,16,19,20) Die Prognose der Erkrankung ist sehr schlecht. Die Dreijahresüberlebensrate bei inoperablen Tumoren beträgt weniger als 10 %. Die Überlebenszeit über alle Stadien beträgt 6 Monate. (4,23) Die einzige kurative Behandlungsmöglichkeit besteht in der frühzeitigen Operation. (7,17,21,22,24) Andere Therapieansätze wie radikale operative Therapie, Strahlentherapie, Chemotherapie oder Photodynamische Therapie können Überlebenszeit und Lebensqualität nicht verbessern.(2,3,1,5,6,7,8,9,10,18) Die Überprüfung anderer Behandlungskonzepte sollte in den Mittelpunkt der onkologischen Forschung gestellt werden.(25,8)

Falldarstellung: Beschrieben wird der Fall einer 1944 geborenen Patientin. Aus der Anamnese bekannt sind ein Colonkarzinom der Mutter und ein Gallenblasenkarzinom der Schwester der Patientin. Bekannt und sonographisch gesichert ist eine Cholecystolithiasis seit 2000. Weitere Erkrankungen in der Vorgeschichte der Patientin ist eine arterielle Hypertonie seit 2002. Die Patientin wurde erstmals 2005 in Zusammenhang mit rezidivierenden Oberbauchbeschwerden zur weiteren Diagnostik vorgestellt. Sonographisch wurde die Cholecystolithiasis bestätigt, eine operative Therapie jedoch abgelehnt. Ab Januar 2006 massive persistierende auch nahrungsunabhängige Oberbauchbeschwerden führten zunächst über abdominelle Sonographie und 2/2006 durch MRT zur Verdachtsdiagnose Intrahepatisches Cholangiocelluläres Carzinom (CCC). Mittels Angio-CT und dem erhöhten Tumormarker Ca19-9 wurde der Verdacht bestätigt. Anhand der vorliegenden Befundkonstellation konnte ein Hepatocelluläres Carcinom (HCC) ausgeschlossen werden. Zusätzlich durchgeführte Untersuchungen (MRT Becken, CT Thorax, Gastroskopie, Coloskopie, Mammographie) konnten andere maligne Prozesse ausschließen. Eine histologische Sicherung der Diagnose lehnte die Patientin ab. Diagnose: Intrahepatisches Cholangiocelluläres Carzinom mit bilobulärer Metastasierung. Metastasen im zentralen rechten Leberlappen, den Lebervenenstern infiltrierend und multiple bis 3mm große Metastasen im Lebersegment VIII und im Bereich des Leberhilus. Unter Berücksichtigung aller Befunde konnte eine operative Therapie nicht empfohlen werden. Chemotherapeutische Behandlungsansätze lehnte die Patientin ab. Therapie: Wir führten eine Kombination aus Regionaler Tiefenhyperthermie (RHT) und extremer Ganzkörperhyperthermie (GKH) unter Tumorübersäuerung und relativer Hyperoxygenierung durch. Behandlungsprinzip extreme Ganzkörperhyperthermie: Erhöhung der Körperkerntemperatur auf 42,0°C bis 42,4°C für 90 Minuten mittels wassergefilterter Infrarot-A-Strahlung. Eingesetzt wurden hier die Geräte IRATHERM 2000 und IRATHERM 1000 der Firma "von Ardenne" Dresden. Simultan wurde eine Hyperglykämie induziert. Blutzuckermaximum 25 mmol/l. Ziel der Hyperglykämie ist eine Tumorübersäuerung und damit eine höhere Thermosensibilität der Tumorzellen, Laktatmaximum hier 4,3 mmol/l während des Temperaturplateaus. (Anlage 1) Behandlungsprinzip Regionale Tiefenhyperthermie: Elektromagnetische Wellen mit einer Frequenz von 13,56 MHz erzeugen durch kapazitive Kopplung einen Temperaturgradienten zwischen intrazellulärer und extrazellulärer Flüssigkeit im Tumorgewebe, der über eine Zeit von 60 Minuten zur Zellzerstörung führen kann. Die Fokussierung auf das Tumorgewebe erfolgt durch dessen geringere Impedanz. Eingesetzt wurde hier das Gerät EHY-2000 plus der Firma "Oncotherm Troisdorf". (Anlage 2) Behandlungsplan: Es wurden mehrere Behandlungszyklen durchgeführt. Ein Zyklus bestand aus einer Serie von mindestens 7 RHT- Behandlungen und einer extremen Ganzkörperhyperthermie. Der Abstand der Behandlungszyklen wurde nach der Tumorprogression festgelegt. Hier wurde der Tumormarker Ca 19-9 als zuverlässiger Indikator für eine Tumorprogression ausgewählt.

Zusatzbehandlungen und Prinzip: Parallel zu jedem Behandlungszyklus erfolgte eine Sauerstofftherapie nach dem Prinzip der Sauerstoffmehrschritttherapie von Prof. M. v. Ardenne. Über 18 Tage wird nach vorheriger oraler Gabe von 1000 mg Vitamin C und 250 mg Magnesiumorotat jeweils täglich für 2 Stunden reiner Sauerstoff zur Inhalation gegeben, Sauerstoffzufuhr 4l/min. Eine körperliche Belastung mit einer Belastungsherzfrequenz von in diesem Fall 80 bpm für eine Stunde wird täglich

angeschlossen. Medikamentös wurde die Behandlung durch orale Gaben von Zink, Selen und Mutaflor vor dem Behandlungszyklus, durch parenterale Gaben von Vitamin C während des Behandlungszyklus und durch orale Gabe von Artischocke und Ursafalk nach dem Behandlungszyklus unterstützt. Dosierungsplan in Anlage 3. Behandlungsverlauf und Ergebnis: In der Zeit von 02/2006 bis 2/2009 wurden insgesamt 16 Behandlungszyklen mit einer Kombination aus GKH und RHT durchgeführt. Zwischen den Behandlungszyklen wurden regelmäßige Kontrollen der Laborparameter Ca19-9, ASAT, ALAT und γ -GT durchgeführt. Bei Anstieg des Tumormarkers wurde ein erneuter Behandlungszyklus begonnen. Während der Behandlungszyklen und im behandlungsfreien Intervall wurde der klinische Zustand der Patientin, das subjektive Befinden und die Laborparameter kontrolliert und dokumentiert. Eine regelmäßige bildgebende Diagnostik wurde patientenseitig abgelehnt und war zur Behandlungsplanung und Durchführung auch nicht erforderlich. Während bei Diagnosestellung von der Patientin rezidivierende Oberbauchbeschwerden, Appetitlosigkeit und reduzierte Leistungsfähigkeit beschrieben wurden (Karnofsky-Index 80-90%), konnte in der Zeit von Februar 2006 bis Februar 2009 eine vollkommene Beschwerdefreiheit festgestellt werden (Karnofsky-Index 100%). Dieser Zustand konnte auch in der dokumentierten Labordiagnostik nachvollzogen werden. Die jeweils vor Behandlungszyklus angestiegenen Laborparameter Transaminasen, γ -GT und Ca19-9 remittierten nach Hyperthermie. Während des gesamten Behandlungszeitraumes wurde lediglich einmalig eine Verbrennung 2 Grades als Nebenwirkung dokumentiert. Im März 2009 kam es ohne Behandlungseinwirkung zu einem plötzlichen Anstieg der Transaminasen und der γ -GT bei gleichzeitigem deutlichen Anstieg des Tumormarkers Ca19-9. In direktem zeitlichen Zusammenhang entwickelte sich eine bisher nicht festgestellte Tumoranämie und ein Ikterus. Hier bestand eine Kontraindikation für einen erneuten Behandlungszyklus. Im Zeitraum von März 2009 bis zum Tode der Patientin im August 2009 wurden keine Hyperthermiebehandlungen durchgeführt.

Diskussion: Im vorliegenden Fall wurden Behandlungsverfahren eingesetzt, deren Wirksamkeit durch medizinische Studien nicht nachgewiesen ist. Da die Behandlung dieser Tumorentität wirksame und erfolgreiche Standards vermissen lässt (4), konnte in diesem Fall, bei einer aufgeklärten und in jedem Punkt complianten Patientin dieser Behandlungsversuch vertreten werden. Einzig die Arbeiten von Prof. M. von Ardenne in seinem Buch "Systemische Krebs- Mehrschritt-Therapie" dienen als grobe Orientierung.

Vorteile dieses Behandlungskonzeptes liegen hauptsächlich

1. in seiner Verträglichkeit,
2. in der geringen Zahl der Nebenwirkungen
3. in der geringen Hospitalisierungszeit und vor allen Dingen
4. in der nachgewiesenen Wirksamkeit, nämlich dem langen symptomfreien Überleben einer Patientin mit einem Cholangiocellulärem Carcinom (CCC).

Die Nachteile sind

1. auch hier die nicht erreichte komplette und dauerhafte Remission und
2. die Notwendigkeit der Wiederholung der Behandlungszyklen.

Wird in Betracht gezogen, dass bei Vorliegen eines intrahepatischen CCC eine mittlere Überlebenszeit von durchschnittlich 6 Monaten angenommen werden kann (4,23), bietet das hier angewendete komplexe Behandlungsschema eine interessante Option für die Behandlung von fortgeschrittenen malignen Erkrankungen ohne bisher wirksame Therapie.

Es kann eindeutig

1. ein Lebenszeitgewinn bei
2. sehr guter Lebensqualität und
3. vertretbarer Patientenbelastung postuliert werden.

Schlussfolgerung: Das vorliegende Behandlungskonzept bietet eine Option für die Therapie des intrahepatischen CCC. Ohne chemotherapeutische Behandlung kann eine Tumorprogression, zumindest zeitlich begrenzt, verhindert werden. Eine Wirkungsverbesserung des Behandlungskonzeptes bei dieser Tumorentität durch den Einsatz bestimmter chemotherapeutischer Behandlungsansätze oder immunologischer Behandlungsverfahren kann nur vermutet werden. Ausblick: Gegebenenfalls steht mit dieser Therapievariante auch eine mögliche Option zur Behandlung anderer maligner Erkrankungen zur Verfügung. Gegenwärtig wird ein vergleichbares Konzept zur Behandlung des Pankreaskarzinoms geprüft.

Literatur:

1. Choi CW, Choi IK, et al.: Effects of 5-fluorouracil and leucovorin in the treatment of pancreaticobiliary tract adenocarcinomas. Am. J. Clin. Oncol. 2000 Aug; 23(4):425-428
2. Nakagohri T. et al.: Aggressiv surgical resection for hilar-invasive and peripheral intrahepatic cholangiocarcinoma. World J Surg. 2003 Mar; 27(3):289-293
3. Bhargava P. et al.: Gemcitabine and irinotecan in locally advanced or metastatic biliary cancer: preliminary report. Oncology (Williston Park) 2003 Sep; 17(9Suppl 8):23-26
4. Darwin P et al.: Cholangiocarcinoma Web MD newsletter; 2009 Jan.
5. Philip PA, Mahoney MR et al. Phase II study of erlotinib in patients with advanced biliary cancer. J Clin Oncol. 2006 Jul 1; 24(19):3069-3074
6. Park JS, Oh SY: Single-agent gemcitabine in the treatment of advanced biliary tract cancers: a Phase II study. Jpn J Clin Oncol. 2005 Feb; 35(2):68-73
7. Lieser MJ et al.: Surgical management of intrahepatic cholangiocarcinoma: a 31-year experience. J Hepatobiliary Pancreatic Surg. 1998; 5(1):41-47
8. Ortner ME et al.: Successful photodynamic therapy for nonresectable cholangiocarcinoma: a randomized prospective study. Gastroenterology 2003 Nov; 125(5):1355-1363
9. Alden ME: The impact of radiation dose in combined external beam and intraluminal Ir-192 brachytherapy for bile duct cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1994 Mar 1; 28(4):945-951

10. Nakeeb A: Cholangiocarcinoma. A Spektrum of intrahepatic, perihilar, and distal Tumors. *Ann Surg.* 1996 Oct.;224(4):463-473
11. Patel T.: Increasing incidence and mortality of primary intrahepatic cholangiocarcinoma in tue United States.*Hepatology.* 2001 Jun; 33(6):1353-1357
12. Chapmann RW: Risk Faktors for biliary tract carcinogenesis. *Ann Oncol.* 1999; 10 Suppl 4: 308-311
13. Shaib YH et al: Risk Faktors of intrahepatic cholangiocarcinoma in tue United States: a case-control Study. *Gastroenterology* 2005 Mar; 128(3):620-626
14. Lee MG et al.: Preoperative Evaluation of hilar cholangiocarcinoma wich kontrast-enhanced threedimensional fast imaging wich stady-state Prozeption Magnetik resonance angiographie: comparison with intraarterial digital Subtraktion angiographie. *World j Surg.* 2003 Mar; 27(3):278-283
15. Lee CC et al.: What is the impact of coexistence of hepatolithiasis on cholangiocarcinoma? *J Gastroenterol Hepatol.* 2002 Sep; 17(9):1015-1020
16. Tillich M et al.: Multiphasic helical CT in diagnosis and staging of hilar cholangiocarcinoma. *AJR Am J Roentgenol.* 1998 Sep; 171(3):651-658
17. Farley DR et al.: "Natural history" of unresected cholangiocarcinoma: patient outcome after noncurative Intervention. *Mayo Clin Proc.* 1995 May; 70(5):425-429
18. Takada T et al.: Is postoperative adjuvante chomotherapie useful for gallbladder Carcinom? A Phase III multicenter prospektive randomized controlled Trial in patients wich resected pancreaticobiliary Carcinoma. *Cancer.* 2002 Oct 15;95(8):1685-1695
19. Valls C et al.: Intrahepatic peripheral cholangiocarcinoma: CT Evaluation. *Abdom Imaging.* 2000 Sep-Oct; 25(5): 490-496
20. Zhang Y et al.: Intrahepatic peripheral cholangiocarcinoma: comparison of Dynamik CT and Dynamik MRI. *J Comput Assist Tomogr.* 1999 Sept-Oct; 23(5):670-677
21. Burke EC et al.: Hilar Cholangiocarcinoma: patterns of spread, tue importance of hepatic Resektion for curative Operation, and a presurgical clinical staging system. *Ann Surg.* 1998 Seo; 228(3):385-394
22. Chamberlain RS, Blumgart LH: Hilar cholangiocarcinoma: a review and commentary. *Ann Surg Onc.* 2000 Jan-Feb; 7(1): 55-56
23. Henson DE et al.: Carcinoma of tue extrahepatic bilde ducts. Histologic types, stage of desease, grade, and survival rates. *Cancer.* 1992 Sep 15; 70(6):1498-1501
24. Nakagohri T et al.: Aggressive surgical Resektion for hilar-invasive and peripheral intrahepatic cholangiocarcinoma. *World J Surg.* 2003 Mar; 27(3):289-293
25. Sirica AE: Cholangiocarcinoma: molekular targeting strategies for chemoprevention and therapie. *Hepatology.* 2005 Jan; 41(1):5-15
26. Pate T: Worldwide Trends in mortality from biliary tract malignancies. *BMC Cancer.* 2002 May 3;2:10