S3-Leitlinie – Diagnostik und Therapie biliärer Karzinome

Langversion 2.0 – Juni 2021 – AWMF-Registernummer: 032-053OL

Autoren

M. Bitzer¹, S. Voesch¹, J. Albert², P. Bartenstein³, W. Bechstein⁴, S. Blödt⁵, T. Brunner⁶, F. Dombrowski⁷, M. Evert⁸, M. Follmann⁹, C. La Fougère¹⁰, P. Freudenberger¹¹, A. Geier¹², E. Gkika¹³, M. Götz¹⁴, E. Hammes¹⁵, T. Helmberger¹⁶, R. T. Hoffmann¹⁷, W. P. Hofmann¹⁸, P. Huppert¹⁹, A. Kautz²⁰, G. Knötgen²¹, J. Körber²², D. Krug²³, F. Lammert²⁴, H. Lang²⁵, T. Langer²⁶, P. Lenz²⁷, A. Mahnen²⁸, A. Meining²⁹, O. Mücke³⁰, S. Nadalin³¹, H. P. Nguyen³², J. Ockenga³³, K. Oldhafer³⁴, P. Paprottka³⁵, K. Paradies³⁶, P. Pereira³⁷, T. Persigehl³⁸, M. Plauth³⁹, R. Plentz⁴⁰, J. Pohl⁴¹, J. Riemer⁴², P. Reimer⁴³, J. Ringwald⁴⁴, U. Ritterbusch⁴⁵, E. Roeb⁴⁶, B. Schellhaas⁴⁷, P. Schirmacher⁴⁸, I. Schmid⁴⁹, A. Schuler⁵⁰, D. von Schweinitz⁵¹, D. Seehofer⁵², M. Sinn⁵³, A. Stein⁵⁴, A. Stengel⁵⁵, N. Steubesand⁵⁶, C. Stoll⁵⁷, A. Tannapfel⁵⁸, A. Taubert⁵⁹, J. Trojan⁶⁰, I. van Thiel⁶¹, R. Tholen⁶², A. Vogel⁶³, T. Vogl⁶⁴, H. Vorwerk⁶⁵, F. Wacker⁶⁶, O. Waidmann⁶⁷, H. Wedemeyer⁶⁸, H. Wege⁶⁹, D. Wildner⁷⁰, C. Wittekind⁷¹, M. A. Wörns⁷², P. Galle⁷², N. Malek⁷³

Institute

- 1 Medizinische Klinik I, Universitätsklinikum Tübingen
- 2 Abteilung für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, Robert-Bosch-Krankenhaus, Stuttgart
- 3 Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin, LMU Klinikum, München
- 4 Klinik für Allgemein-, Viszeral-, Transplantations- und Thoraxchirurgie, Universitätsklinikum Frankfurt
- 5 AWMF-Geschäftsstelle, Berlin
- 6 Klinik für Strahlentherapie, Universitätsklinikum Magdeburg
- 7 Institut für Pathologie, Universitätsmedizin Greifswald
- 8 Institut für Pathologie, Regensburg
- 9 Office des Leitlinienprogrammes Onkologie, c/o Deutsche Krebsgesellschaft e.V., Berlin
- 10 Nuklearmedizin und Klinische Molekulare Bildgebung, Tübingen
- 11 Clinical Guideline Services GmbH, Berlin
- 12 Medizinische Klinik und Poliklinik II, Universitätsklinikum Würzburg
- 13 Klinik für Strahlenheilkunde, Department für Radiologische Diagnostik und Therapie, Universitätsklinikum Freiburg
- 14 Kliniken Böblingen
- 15 Lebertransplantierte Deutschland e. V., Ansbach
- 16 Institut für Radiologie, Neuroradiologie und minimal-invasive Therapie, München Klinik Bogenhausen, München
- 17 Institut und Poliklinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Dresden
- 18 Gastroenterologie am Bayerischen Platz, medizinisches Versorgungszentrum, Berlin
- 19 Radiologisches Zentrum, Max Grundig Klinik, Bülh
- 20 Deutsche Leberhilfe e.V., Köln
- 21 Konferenz onkologischer Kranken- und Kinderkrankenpflege, Hamburg
- 22 Klinik Nahetal, Fachklinik für onkologische Rehabilitation und Anschlussrehabilitation, Bad Kreuznach
- 23 Klinik für Strahlentherapie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Kiel
- 24 Medizinische Hochschule Hannover

- 25 Klinik für Allgemein-, Viszeral und Transplantationschirurgie, Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
- 26 Office des Leitlinienprogrammes Onkologie, c/o Deutsche Krebsgesellschaft e.V., Berlin
- 27 Universitätsklinikum Münster, Zentrale Einrichtung Palliativmedizin, Münster
- 28 Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH, Marburg
- 29 Medizinische Klinik und Poliklinik II des Universitätsklinikums Würzburg
- 30 Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Franziskus Hospital Bielefeld
- 31 Universitätsklinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie, Universitätsklinikum Tübingen
- 32 Humangenetik, Ruhr-Universität, Bochum
- 33 Medizinische Klinik II, Klinikum Bremen-Mitte, Bremen
- 34 Klinik für Leber-, Gallenwegs- und Pankreaschirurgie, Semmelweis Universität, Asklepios Campus Hamburg
- 35 Abteilung für interventionelle Radiologie, Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München
- 36 Konferenz onkologischer Kranken- und Kinderkrankenpflege, Hamburg
- 37 Abteilung für interventionelle Radiologie, Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München
- 38 Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Universitätsklinikum Köln
- 39 Städtisches Klinikum Dessau
- 40 Klinikum Bremen-Nord, Innere Medizin, Bremen
- 41 Interventionelles Endoskopiezentrum und Schwerpunkt Gastrointestinale Onkologie, Asklepios Klinik Altona, Hamburg
- 42 Lebertransplantierte Deutschland e. V., Bretzfeld
- 43 Institut für diagnostische und interventionelle Radiologie, Städtisches Klinikum Karlsruhe gGmbH, Karlsruhe
- 44 Psychosomatische Medizin und Psychotherapie, Universitätsklinikum Tübingen
- 45 Hospizarbeit am Universitätsklinikum Essen

46 Medizinische Klinik II, Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH, Gießen
 47 Medizinische Klinik I, Friedrich-Alexander Universität Erlangen-Nürnberg, Erlangen
 48 Pathologisches Institut, Universitätsklinikum Heidelberg
 49 Zentrum Pädiatrische Hämatologie und Onkologie, Dr. von Haunersches Kinderspital, Klinikum der Universität München
 50 Medizinische Klinik, Alb Fils Kliniken GmbH, Göppingen
 51 SRH Wilhelm Löhe Hochschule, Fürth
 52 Klinik und Poliklinik für Viszeral-, Transplantations-, Thorax- und Gefäßchirurgie, Universitätsklinikum Leipzig
 53 Medizinische Klinik II, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
 54 Hämatologisch-Onkologischen Praxis Eppendorf, Hamburg
 55 Psychosomatische Medizin und Psychotherapie, Universitätsklinikum Tübingen
 56 Clinical Guideline Services GmbH, Kiel
 57 Klinik Herzoghöhe Bayreuth, Bayreuth
 58 Institut für Pathologie der Ruhr-Universität Bochum am Berufsgenossenschaftlichen Universitätsklinikum Bergmannsheil, Bochum
 59 Kliniksozialdienst, Universitätsklinikum Heidelberg, Bochum
 60 Medizinische Klinik I, Universitätsklinikum Frankfurt, Frankfurt am Main
 61 Deutsche Leberhilfe e.V., Köln
 62 Deutscher Verband für Physiotherapie e. V., Köln
 63 Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie, Endokrinologie der Medizinischen Hochschule Hannover, Hannover
 64 Universitätsklinikum Frankfurt, Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Frankfurt
 65 Klinik für Strahlentherapie, Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH, Marburg

66 Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie der Medizinischen Hochschule Hannover, Hannover
 67 Medizinische Klinik I, Universitätsklinikum Frankfurt, Frankfurt am Main
 68 Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie Medizinische Hochschule Hannover, Hannover
 69 Medizinische Klinik und Poliklinik, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg
 70 Innere Medizin, Krankenhäuser Nürnberger Land GmbH, Lauf an der Pegnitz
 71 Institut für Pathologie, Universitätsklinikum Leipzig, Leipzig
 72 Medizinische Klinik und Poliklinik, Universitätsklinikum Mainz, Mainz
 73 Medizinische Klinik I, Universitätsklinikum Tübingen, Tübingen

Bibliografie

Z Gastroenterol 2022; 60: e186–e227

DOI 10.1055/a-1589-7854

ISSN 0044-2771

© 2022. Thieme. All rights reserved.

Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14, 70469 Stuttgart, Germany

Korrespondenzadresse

Sabrina Voesch

Medizinische Klinik I

Universitätsklinikum Tübingen, Otfried-Müller-Str. 10, 72076 Tübingen, Deutschland

Sabrina.Voesch@med.uni-tuebingen.de

Nisar Malek

Medizinische Klinik I

Universitätsklinikum Tübingen, Otfried-Müller-Str. 10, 72076 Tübingen, Deutschland

Inhaltsverzeichnis		Seite
1.9.	Zusammensetzung der Leitliniengruppe	e189
1.9.1.	Koordination und Redaktion	e189
1.9.2.	Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen	e189
1.9.3.	Patientenbeteiligung	e190
1.9.4.	Methodische Begleitung	e190
1.10.	Verwendete Abkürzungen	e190
2.	Einführung	e193
2.1.	Geltungsbereich und Zweck	e193
2.1.1.	Zielsetzung und Fragestellung	e193
2.1.2.	Adressaten	e194
2.1.3.	Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren	e194
2.1.4.	Grundlagen der Methodik	e194

Inhaltsverzeichnis		Seite
2.1.5.	Schema der Evidenzgraduierung nach Oxford (Version 2011)	e194
2.1.6.	Schema der Empfehlungsgraduierung	e194
2.1.7.	Statements	e194
2.1.8.	Expertenkonsens (EK)	e194
2.1.9.	Klug entscheiden	e194
2.1.10.	Unabhängigkeit und Darlegung möglicher Interessenkonflikte	e194
3.	Diagnostik und Therapie des Hepatozellulären Karzinoms	e196
4.	Diagnostik und Therapie der biliären Karzinome	e197
4.1.	Risikofaktoren, Prävention und Früherkennung	e197
4.1.1.	Risikofaktoren	e197

Inhaltsverzeichnis	Seite
4.1.2. Prophylaktische und therapeutische Maßnahmen zur Reduktion des Risikos der Entstehung von biliären Karzinomen	e198
4.1.3. Früherkennung	e198
4.2. Histopathologische und molekulare Diagnostik	e199
4.2.1. Typisierung und Staging von biliären Karzinomen	e199
4.2.2. Zytologische und histopathologische Untersuchungen zur Diagnostik eines CCA oder eines Gallenblasenkarzinoms	e201
4.2.3. Molekulare Diagnostik	e202
4.3. Bildgebende und endoskopische Diagnostik	e203
4.3.1. Bildgebende und/oder endoskopische Untersuchungen zum Staging und zur Diagnosestellung eines biliären Karzinoms	e203
4.3.2. Untersuchungsmethoden zur Darstellung der maximalen Ausbreitung des Tumors	e205
4.3.3. Diagnostikalgorithmus	e205
4.3.4. Endoskopische Diagnostik	e205
4.4. Operative und interventionelle Therapieverfahren	e207
4.4.1. Resektion	e207
4.4.2. Lebertransplantation	e209
4.4.3. Interventionelle Therapieverfahren	e210
4.4.3.1. Perkutane Ablation	e210
4.4.3.2. Intraarterielle Therapieverfahren	e210
4.4.4. Endoskopische Therapieverfahren	e211
4.4.4.1. Präoperative biliäre Drainagen	e211
4.4.4.2. Palliative biliäre Drainage	e212
4.4.4.3. Intraduktale lokoregionäre Therapieverfahren	e213
4.4.5. Stereotaxie	e213
4.4.6. Nachsorge	e214
4.5. Systemtherapie	e214
4.5.1. Adjuvante Therapie	e214
4.5.2. Neoadjuvante Therapie primär resektabler Tumoren	e215
4.5.3. Systemtherapie lokal fortgeschrittener Tumoren	e215
4.5.4. Palliative Systemtherapie	e215
4.5.4.1. Erstlinientherapie	e215
4.5.4.2. Therapie nach Versagen der Erstlinientherapie	e216
4.5.5. Verlaufskontrollen unter Systemtherapie	e217
4.6. Supportivtherapie des Hepatozellulären Karzinoms und der biliären Karzinome	e217
5. Qualitätsindikatoren	e217
6. Anhang	e218
6.1. Literaturübersichten	e218

Inhaltsverzeichnis	Seite
6.1.2. Kapitel 4.4. Operative und Interventionelle Therapie der biliären Karzinome	e218
7. Abbildungsverzeichnis	e220
8. Tabellenverzeichnis	e220
Literaturverzeichnis	e220

1. Informationen zu dieser Leitlinie

1.1. Herausgeber

Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF), der Deutschen Krebsgesellschaft e. V. (DKG) und der Deutschen Krebshilfe (DKH).

1.2. Federführende Fachgesellschaft(en)

Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten

1.3. Finanzierung der Leitlinie

Diese Leitlinie wurde von der Deutschen Krebshilfe im Rahmen des Leitlinienprogramms Onkologie gefördert.

1.4. Kontakt

Office Leitlinienprogramm Onkologie
c/o Deutsche Krebsgesellschaft e. V.
Kuno-Fischer-Straße 8
14057 Berlin
leitlinienprogramm@krebsgesellschaft.de
www.leitlinienprogramm-onkologie.de

1.5. Zitierweise

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Diagnostik und Therapie des Hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome, Langversion 2.0, Juni 2021, AWMF Registernummer: 032/-053OL, <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/hepatozellulaeres-karzinom-hcc/> (Zugriff am: TT.MM.JJJJ)

1.6. Besonderer Hinweis

Die Medizin unterliegt einem fortwährenden Entwicklungsprozess, sodass alle Angaben, insbesondere zu diagnostischen und therapeutischen Verfahren, immer nur dem Wissensstand zur Zeit der Drucklegung der Leitlinie entsprechen können. Hinsichtlich der angegebenen Empfehlungen zur Therapie und der Auswahl sowie Dosierung von Medikamenten wurde die größtmögliche Sorgfalt beachtet. Gleichwohl werden die Benutzer aufgefordert, die Beipackzettel und Fachinformationen der Hersteller zur Kontrolle heranzuziehen und im Zweifelsfall einen Spezialisten zu konsultieren. Fragliche Unstimmigkeiten sollen bitte im allgemeinen Interesse der OL-Redaktion mitgeteilt werden.

Der Benutzer selbst bleibt verantwortlich für jede diagnostische und therapeutische Applikation, Medikation und Dosierung.

In dieser Leitlinie sind eingetragene Warenzeichen (geschützte Warennamen) nicht besonders kenntlich gemacht. Es kann also aus dem Fehlen eines entsprechenden Hinweises nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handelt.

Das Werk ist in allen seinen Teilen urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der Bestimmung des Urhebergesetzes ist ohne schriftliche Zustimmung der OL-Redaktion unzulässig und strafbar. Kein Teil des Werks darf in irgendeiner Form ohne schriftliche Genehmigung der OL-Redaktion reproduziert werden. Dies gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung, Nutzung und Verwertung in elektronischen Systemen, Intranets und dem Internet.

In dieser Leitlinie wird aus Gründen der Lesbarkeit die männliche Form verwendet, dessenungeachtet beziehen sich die Angaben auf Angehörige aller Geschlechter.

1.7. Ziele des Leitlinienprogramms Onkologie

Die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V., die Deutsche Krebsgesellschaft e. V. und die Deutsche Krebshilfe haben sich mit dem Leitlinienprogramm Onkologie (OL) das Ziel gesetzt, gemeinsam die Entwicklung und Fortschreibung und den Einsatz wissenschaftlich begründeter und praktikabler Leitlinien in der Onkologie zu fördern und zu unterstützen. Die Basis dieses Programms beruht auf den medizinisch-wissenschaftlichen Erkenntnissen der Fachgesellschaften und der DKG, dem Konsens der medizinischen Fachexperten, Anwender und Patienten sowie auf dem Regelwerk für die Leitlinienerstellung der AWMF und der fachlichen Unterstützung und Finanzierung durch die Deutsche Krebshilfe. Um den aktuellen Stand des medizinischen Wissens abzubilden und den medizinischen Fortschritt zu berücksichtigen, müssen Leitlinien regelmäßig überprüft und fortgeschrieben werden. Die Anwendung des AWMF-Regelwerks soll dabei Grundlage zur Entwicklung qualitativ hochwertiger onkologischer Leitlinien sein. Da Leitlinien ein wichtiges Instrument der Qualitätssicherung und des Qualitätsmanagements in der Onkologie darstellen, sollten sie gezielt und nachhaltig in den Versorgungsalltag eingebracht werden. So sind aktive Implementierungsmaßnahmen und auch Evaluationsprogramme ein wichtiger Bestandteil der Förderung des Leitlinienprogramms Onkologie. Ziel des Programms ist es, in Deutschland professionelle und mittelfristig finanziell gesicherte Vorausset-

zungen für die Entwicklung und Bereitstellung hochwertiger Leitlinien zu schaffen. Diese hochwertigen Leitlinien dienen nicht nur dem strukturierten Wissenstransfer, sondern können auch in der Gestaltung der Strukturen des Gesundheitssystems ihren Platz finden. Zu erwähnen sind in diesem Zusammenhang evidenzbasierte Leitlinien als Grundlage zum Erstellen und Aktualisieren von Disease-Management-Programmen oder die Verwendung von aus Leitlinien extrahierten Qualitätsindikatoren im Rahmen der Zertifizierung von Organumorzentren.

1.8. Weitere Dokumente zu dieser Leitlinie

Bei diesem Dokument handelt es sich um die Langversion der S3-Leitlinie „Diagnostik und Therapie des Hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome“. Neben der Langversion wird es folgende ergänzende Dokumente zu dieser Leitlinie geben:

- Kurzversion der Leitlinie
- Laienversion (Patientenleitlinie)
- Leitlinienreport zum Erstellungsprozess der Leitlinie
- Evidenztabelle

Diese Leitlinie und alle Zusatzdokumente sind über die folgenden Seiten zugänglich.

- Leitlinienprogramm Onkologie (<https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/hepatozellulaeres-karzinom-hcc/>)
- AWMF (www.leitlinien.net)
- Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (www.dgvs.de)
- Guidelines International Network (www.g-i-n.net)

Die Leitlinie ist außerdem in der App des Leitlinienprogramms Onkologie enthalten.

Weitere Informationen unter: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/app/>

1.9. Zusammensetzung der Leitliniengruppe

1.9.1. Koordination und Redaktion

Prof. Dr. Nisar P. Malek
 Ärztlicher Direktor Medizinische Klinik Universitätsklinikum Tübingen
 Prof. Dr. Michael Bitzer
 Stellvertreter Ärztlicher Direktor Medizinische Klinik Universitätsklinikum Tübingen
 Prof. Dr. Peter R. Galle
 Ärztlicher Direktor Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
 Sabrina Voesch
 Ärztin in Weiterbildung Medizinische Klinik Universitätsklinikum Tübingen

1.9.2. Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen

In ► **Tab. 1** sind die an der Leitlinienerstellung beteiligten medizinischen Fachgesellschaften und sonstigen Organisationen sowie deren mandatierte Vertreter aufgeführt.

Außerdem wurden folgende Fachgesellschaften für den Leitlinienprozess angeschrieben, diese haben jedoch keinen Mandatsträger benannt:

- Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin
- Deutsche Gesellschaft für Pflegewissenschaft e. V.
- Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Onkologie
- Arbeitsgemeinschaft Onkologische Thoraxchirurgie
- Deutsche Gesellschaft für Ernährung e. V.
- Deutsche Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin ► **Tab. 2, 3)**

Die Zuordnung der beteiligten Mandatsträger und Experten finden Sie in den ► **Tab. 2, 3.**

1.9.3. Patientenbeteiligung

Die Leitlinie wurde unter direkter Beteiligung von 4 Patientenvertretern erstellt.

Herr Ingo van Thiel, Herr Achim Kautz und Frau Elke Hammes waren von Beginn an in die Erstellung der Leitlinie eingebunden und nahmen mit eigenem Stimmrecht an der Konsensuskonferenz teil. Herr Kautz war der Stellvertreter von Herrn Thiel und hat daher nicht abgestimmt. Frau Riemei ersetzte Frau Hammes ab der Videokonsensuskonferenz 08/2020.

1.9.4. Methodische Begleitung

1. Durch das Leitlinienprogramm Onkologie:
 - a) Dr. med. Markus Follmann, MPH, MSc (OL Office c/o Deutsche Krebsgesellschaft)
 - b) Thomas Langer, Dipl.-Soz.-Wiss. (OL Office c/o Deutsche Krebsgesellschaft)
2. Durch die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V.:
 - a) Dr. rer. medic. Susanne Blödt, MScPH (AWMF-IMWI)
3. Durch die Firma Clinical Guideline Service – User Group:
 - a) Dr. Nadine Steubesand
 - b) Dr. Paul Freudenberger
4. Durch die DGVS
 - a) Pia Lorenz
 - b) PD Dr. med. Petra Lynen Jansen

1.10. Verwendete Abkürzungen

Abkürzung	Erläuterung
3D-CRT	Three-dimensional Conformal Radiation Therapy
5-FU	5-Fluorouracil
AASLD	American Association for the Study of Liver Diseases
ACG	American College of Gastroenterology
AFIP	Armed Forces Institute of Pathology
AFP	Alpha-Fetoprotein
AFP-L3	Lektin reaktives Alpha-Fetoprotein
AG	Arbeitsgruppe
ALT	Alanin-Aminotransferase
APASL	Asian Pacific Association for the Study of the Liver

Abkürzung	Erläuterung
APRI	AST/Thrombozyten-Ratio-Index
ARFI	Acoustic Radiation Force Impulse Imaging
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATG	Antithymozytenglobulin
AUC	Area under the Curve
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V.
ÄZQ	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin
BÄK	Bundesärztekammer
BCLC	Barcelona Clinic Liver Cancer
Bds	Beiderseits
BilIN	Biliäre intraepitheliale Neoplasie
BMI	Body-Mass-Index
BSC	Best Supportive Care
BSG	British Society of Gastroenterology
CA 19-9	Carbohydrate-Antigen 19-9
CCA	Cholangiokarzinom
iCCA	Intrahepatisches Cholangiokarzinom
dCCA	Distales Cholangiokarzinom
eCCA	Extrahepatisches Cholangiokarzinom
pCCA	Perihiläres Cholangiokarzinom
CD	Cluster of Differentiation
CEUS	Kontrastmittel-Ultraschall
CI	Konfidenzintervall
CIPN	Chemotherapie-induzierte periphere Neuropathie
CLIP	Cancer of the Liver Italian Program
CNI	Calcineurininhibitor
CR	Complete Remission
CT	Computertomografie
CTCEA	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTLA-4	Cytotoxic T-lymphocyte-associated Protein 4
CU-HCC	Chinese University-HCC (Risikoscore)
CUP	Cancer of Unknown Primary
DAAD	Direct-acting antiviral Drugs
DCP	des-Gamma-Carboxyprothrombin
DGCH	Deutsche Gesellschaft für Chirurgie
DGEM	Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin
DGVS	Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten
DHC	Ductus Choledochus
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft e. V.
DKH	Deutsche Krebshilfe e. V.
EASL	European Association for the Study of the Liver
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EG	Empfehlungsgrad, A = starke Empfehlung, B = Empfehlung, 0 = offene Empfehlung

Abkürzung	Erläuterung
EK	Expertenkonsens
ELTR	European Liver Transplant Registry
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EORTIC-QLQ	European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire
EQD2	Äquivalenzdosis von 2 Gy
ERC(P)	Endoskopische retrograde Cholangio(pankreatik)ografie
ESCALAP	Erlanger Synopsis for Contrast-enhanced Ultrasound for Liver Lesion Assessment in Patients at Risk
ESMO	European Society of Medical Oncology
ETC	Extended Toronto Criteria
EUS-(FNA)	Endosonografischer Ultraschall – (Feinnadelaspiration)
FACT-H	Functional Assessment of Cancer Therapy-Hepatobiliary
FDG-PET	Fluorodeoxyglukose-Positronen-Emissionstomografie
FIB-4	Fibrosis-4
GAG-HCC	Guide with Age, Gender, HBV DNA, Core Promoter Mutations and Cirrhosis-HCC
GB-CA	Gallenblasenkarzinom
Gd-DTPA	Gadolinium-Diethylene-Triamine Pentaacetic Acid
Gd-EOB-DTPA	Gadolinium-Ethoxybenzyl-Diethylentriamin-Penta-Essigsäure
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V.
G-I-N	Guidelines International Network
GLOBOCAN	Global Cancer Incidence, Mortality and Prevalence
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
HAI	Hepatische arterielle Infusion
HBsAg	Hepatitis-B-surface-Antigen
HBeAg	Hepatitis-B-envelope-Antigen
HBV	Hepatitis B
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
HCV	Hepatitis C
HepPar1	Hepatocyte Paraffin 1
HR	Hazard Ratio
HSP70	Hitzeschockprotein 70
hTERT	Human Telomerase Reverse Transcriptase
ICCR	International Collaboration on Cancer Reporting
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
IGRT	Image Guided Radiotherapy
ILCA	International Liver Cancer Association
IPMN	Intraduktale papillär-muzinösen Neoplasie
IRE	Irreversible Elektroporation

Abkürzung	Erläuterung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to Treat
JIS	Japan Integrated Staging Score
KASL	Korean Association for the Study of the Liver
LA	Leitlinienadaptation
LAASL	Latin American Association for the Study of the Liver (LAASL)
LiMax	Maximum liver function capacity
LIRADS	Liver Imaging Reporting and Data System
LL	Leitlinie
LoE	Level of Evidence
LTx	Lebertransplantation
MARS	Molecular-Adsorbent-Recirculating-System
MCN	Muzinös-zystische Neoplasie
MRCP	Magnetresonanztomographie-Cholangiopankreatikografie
MR(T)	Magnetresonanztomografie
MWA	Mikrowellenablation
NAFLD	Non-alcoholic fatty Liver Disease
NASH	Nichtalkoholische Steatohepatitis
NCI	National Cancer Institute
NCCN	The National Comprehensive Cancer Network
NGC	National Guideline Clearinghouse
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence
NRS	Nutrition Risk Screening
NT	Nicht transplantabel
OL	Leitlinienprogramm Onkologie
OP	Operation
ORN	Osteoradionekrose
OS	Overall Survival
PBC	Primär biliäre Zirrhose
PBD	Präoperative biliäre Drainage
PD	Progressive Disease
PDT	Photodynamische Therapie
PEI/PAI	Perkutane Ethanol Injektion
PET	Positronen-Emissions-Tomografie
PFS	Progression Free Survival
PICO	Population Intervention Comparison Outcome
PR	Partial Remission
PS	Progressive Disease
PSC	Primär sklerosierende Cholangitis
PV	Portalvene
PZK	Patientenzentrierte Kommunikation
QI	Qualitätsindikatoren
QoL	Quality of Life
RFA	Radiofrequenzablation

Abkürzung	Erläuterung
iRFA	Intraduktale Radiofrequenzablation
RILD	Radiation induced Liver Disease
RR	Relatives Risiko
SBRT	Stereotactic Body Radiotherapy
SD	Stable Disease
SEOM	Spanish Society of Medical Oncology
SEMS	Selbstexpandierender Metallstent
SGA	Subjective Global Assessment
SGB	Sozialgesetzbuch
SR	Systematische Recherche
STIKO	Ständige Impfkommission
SVR	Substained Virological Response

Abkürzung	Erläuterung
TACE	Transarterielle Chemoembolisation
DEB-TACE	Drug-eluting Bead TACE
TARE	Transarterielle Radioembolisation
TNM	Tumor Nodus Metastase
TTD	Time to Deterioration
TTP	Time to Progression
UICC	Union for International Cancer Control
UCSF	University of California, San Francisco
UNOS	United Network of Organ Sharing
US	Ultraschall
VEGF(R)	Vascular Endothelial Growth Factor (Receptor)
WHO	World Health Organisation

► **Tab. 1** Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen.

Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen	Mandatsträger
Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie (DGAV)	Oldhafer K., Seehofer D. (Stellv.)
Deutsche Gesellschaft für Chirurgie (DGCH)	Lang H.
Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM)	Plauth M., Ockenga J. (Stellv.)
Deutsche Gesellschaft für Endoskopie und bildgebende Verfahren (DGE-BV)	Meining A.
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO)	Sinn M.
Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)	Bitzer M., Trojan J.
Deutsche Gesellschaft für interventionelle Radiologie und minimalinvasive Therapie (DeGIR)	Pereira P., Mahnen A. (Stellv.), Huppert P. (Stellv.)
Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN)	Bartenstein P., La Fougère Ch. (Stellv.)
Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH)	Schmid I., v. Schweinitz D. (Stellv.)
Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin (DGPall)	Lenz P.
Deutsche Gesellschaft für Pathologie (DGP)	Schirmacher P., Evert M.
Berufsverband deutscher Pathologen (BDP)	Schirmacher P., Evert M.
Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO)	Vorwerk, H., Krug D. (Stellv.)
Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin (DEGUM)	Schuler, A., Wildner D. (Stellv.)
Deutscher Verband für Physiotherapie (ZKV)	Tholen, R.
Deutsche Röntgengesellschaft e. V. (DRG)	Vogl, T., Paprottka P., Wacker F., Helmberger T.
Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)	Malek N., Galle P., Götz M., Lammert F., Plentz R.
Deutsche Transplantationsgesellschaft (DTG)	Nadalin S.
Deutsche Gesellschaft für Humangenetik (GfH)	Nguyen H. P.
Deutsche Leberhilfe e. V.	van Thiel I., Kautz A. (Stellv.)
Deutsche Leberstiftung	Schirmacher P.
Lebertransplantierte Deutschland e. V.	Hammes E. bis 10.08.2020 Riemer J. ab 11.08.2020
Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO)	Vogel A., Wege H.
Arbeitsgemeinschaft Onkologische Pathologie	Dombrowski F.
Arbeitsgemeinschaft Radiologische Onkologie (ARO)	Brunner T., Gkika E. (Stellv.)
Arbeitsgemeinschaft Tumorklassifikation in der Onkologie (ATO)	Tannapfel A., Wittekind Ch. (Stellv.)

► **Tab. 1** (Fortsetzung)

Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen	Mandatsträger
Arbeitsgemeinschaft Supportive Maßnahmen in der Onkologie (AGSMO)	Stein A.
Arbeitsgemeinschaft Onkologische Rehabilitation und Sozialmedizin (AGORS)	Körber J.
Chirurgische Arbeitsgemeinschaft Onkologie (CAO-V)	Bechstein W.
Arbeitsgemeinschaft Psychoonkologie (PSO)	Stengel, A., Ringwald J. (Stellv.)
Konferenz Onkologischer Kranken- und Kinderkrankenpflege (KOK)	Knötgen G., Paradies K. (Stellv.)
Arbeitsgemeinschaft Palliativmedizin (APM)	Ritterbusch U.
Arbeitsgemeinschaft Bildgebung in der Onkologie (ABO)	Persigehl Th.
Arbeitsgemeinschaft Prävention und Integrative Medizin in der Onkologie (AG PRIO)	Stoll Ch., Micke O. (Stellv.)
Arbeitsgemeinschaft Soziale Arbeit in der Onkologie (ASO)	Taubert A.

► **Tab. 2** Arbeitsgruppen und deren Mitglieder.

Arbeitsgruppe	Mitglieder der Arbeitsgruppe (AG-Leiter hervorgehoben)
AG I. Risikofaktoren, Prävention und Früherkennung	Trojan J. , Schuler A., van Thiel I., Kautz A., Wedemeyer H., Lammert F., Roeb E., Geier A., Wildner D., Hofmann, W. P., Schmid I.
AG II.I Histopathologische und molekulare Diagnostik	Schirmacher P. , Nguyen H. P., Dombrowski F., Evert M., Tannapfel A.
AG II.II Bildgebende Diagnostik	Götz M. , Paprottka P. , Persigehl T., Vogl T.J., Meining A., Wacker F., Pohl J., Reimer P., Schellhaas B.
AG III.I Operative und Interventionelle Therapieverfahren	Nadalin S. , Pereira P. , Bechstein W., Oldhafer K., Lang H., Bartenstein P., Vorwerk H., Brunner T., Hammes E., Vogel A., Helmberger T., Seehofer D., La Fougère Ch., Albert J., Hoffmann R.-T., Mahnken A., Huppert P., Gkika E., Krug D.
AG III.II Systemtherapie	Bitzer M. , Galle P. , Sinn M., Stein A., Plentz R., Schmid I., Wörns M.-A., Wege H.
AG IV Supportivtherapie	Lenz P. , Ritterbusch U., Tholen R., Körber J., Stoll Ch., Taubert A., Stengel A., Knötgen G., Plauth M., Waidmann O.

► **Tab. 3** Beteiligte Experten.

Beteiligte Experten	Arbeitsgruppe
Wedemeyer, H.	AG I Risikofaktoren, Prävention und Früherkennung
Roeb, E.	AG I Risikofaktoren, Prävention und Früherkennung
Geier, A.	AG I Risikofaktoren, Prävention und Früherkennung
Pohl, J.	AG II. II Bildgebende Diagnostik
Reimer, P.	AG II. II Bildgebende Diagnostik
Schellhaas, B.	AG II. II Bildgebende Diagnostik
Albert, J.	AG III.I. Operative und Interventionelle Therapieverfahren
Hoffmann, R.-T.	AG III.I. Operative und Interventionelle Therapieverfahren
Hofmann, W. P.	AG I Risikofaktoren, Prävention und Früherkennung
Wörns, M.-A.	AG III.II. Systemtherapie
Waidmann, O.	AG IV. Supportivtherapie

behandeln, sollen durch die Leitlinie unterstützt werden. Die Leitlinie soll dazu beitragen, eine angemessene Gesundheitsversorgung dieser Patientengruppen sicherzustellen. Es ist weiterhin die Aufgabe der Leitlinie, betroffenen Patienten angemessene, wissenschaftlich begründete und aktuelle Verfahren in der Diagnostik, Therapie und Rehabilitation anzubieten. Dies gilt sowohl für lokal begrenzte oder lokal fortgeschrittene Erkrankungen als auch bei Vorliegen eines Rezidivs oder von Fernmetastasen. Die Leitlinie soll neben dem Beitrag für eine angemessene Gesundheitsversorgung auch die Basis für eine individuell zugeschnittene, qualitativ hochwertige und kosteneffiziente Therapie bieten. Mittel- und langfristig sollen so die Morbidität und die Mortalität von Patienten mit hepatobiliären Tumoren gesenkt und die Lebensqualität erhöht werden.

2. Einführung

2.1. Geltungsbereich und Zweck

2.1.1. Zielsetzung und Fragestellung

Die interdisziplinäre S3-Leitlinie ist ein Instrument, um die Diagnostik und Therapie des Hepatozellulären Karzinoms (HCC), des Cholangiokarzinoms (CCA) und des Gallenblasenkarzinoms zu verbessern. Fachgruppen aller Disziplinen, die Patienten mit chronischen Lebererkrankungen, Verdacht auf oder bereits diagnostizierten hepatobiliären Tumoren ambulant und/oder stationär

2.1.2. Adressaten

Die Anwenderzielgruppe sind Ärztinnen und Ärzte aller Versorgungsbereiche (insbesondere Fachärztinnen und Fachärzte), die Patienten mit chronischen Lebererkrankungen, Verdacht auf sowie diagnostizierten hepatobiliären Tumoren ambulant und/oder stationär behandeln. Dazu gehören unter anderem Allgemeinmediziner, Internisten, Gastroenterologen und Hepatologen, Onkologen, Radiologen, Chirurgen, Palliativmediziner, Pathologen, Nuklearmediziner und Strahlentherapeuten, Psychoonkologen, onkologisch tätige Pflegekräfte und Physiotherapeuten sowie alle an einem HCC oder einem biliären Karzinom erkrankten Patienten und deren Angehörige. Weitere Adressaten dieser Leitlinie sind übergeordnete Organisationen (z. B. Krankenkassen). Sie soll entsprechend der Definition einer Leitlinie Entscheidungshilfen geben, jedoch keine Richtlinie sein. Der behandelnde Arzt ist weiterhin verpflichtet, unter Würdigung der Gesamtsituation des Patienten und mit diesem gemeinsam die für die individuelle Situation angemessene Vorgehensweise zu finden.

2.1.3. Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren

Die S3-Leitlinie ist bis zur nächsten Aktualisierung gültig, die Gültigkeitsdauer wird auf 3 Jahre geschätzt. Vorgesehen sind regelmäßige Aktualisierungen, bei dringendem Änderungsbedarf werden diese gesondert publiziert. Kommentare und Hinweise für den Aktualisierungsprozess sind ausdrücklich erwünscht und können an die folgende Adresse gesendet werden: hcc@leitlinienprogramm-onkologie.de

2.1.4. Grundlagen der Methodik

Die methodische Vorgehensweise bei der Erstellung der Leitlinie ist im Leitlinienreport dargelegt. Dieser ist im Internet z. B. auf den Seiten des Leitlinienprogramms Onkologie (<http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Leitlinien.7.0.html>) und den Seiten der AWMF (<http://www.awmf.org/>) frei verfügbar.

2.1.5. Schema der Evidenzgraduierung nach Oxford (Version 2011)

Zur Klassifikation des Verzerrungsrisikos der identifizierten Studien wurde in dieser Leitlinie das in ► **Tab. 4** aufgeführte System des Oxford Center for Evidence-based Medicine in der Version von 2011 verwendet. Dieses System sieht die Klassifikation der Studien für verschiedene klinische Fragestellungen (Nutzen von Therapie, prognostische Aussagekraft, diagnostische Wertigkeit) vor.

2.1.6. Schema der Empfehlungsgraduierung

Die Methodik des Leitlinienprogramms Onkologie sieht eine Vergabe von Empfehlungsgraden durch die Leitlinienautoren im Rahmen eines formalen Konsensusverfahrens vor. Dementsprechend wurden durch die AWMF moderierte, nominale Gruppenprozesse bzw. strukturierte Konsensuskonferenzen durchgeführt [2]. Im Rahmen dieser Prozesse wurden die Empfehlungen von den stimmberechtigten Mandatsträgern (siehe Kapitel 1.9.2) formal abgestimmt. Die Ergebnisse der jeweiligen Abstimmungen (Kon-

sensstärke) sind entsprechend den Kategorien in ► **Tab. 6** den Empfehlungen zugeordnet.

In der Leitlinie werden zu allen evidenzbasierten Statements (siehe Kapitel 2.2.3) und Empfehlungen das Evidenzlevel der zugrunde liegenden Studien sowie bei Empfehlungen zusätzlich die Stärke der Empfehlung (Empfehlungsgrad) ausgewiesen. Hinsichtlich der Stärke der Empfehlung werden in dieser Leitlinie 3 Empfehlungsgrade unterschieden (siehe ► **Tab. 5**), die sich auch in der Formulierung der Empfehlungen jeweils widerspiegeln.

Die Entscheidungskriterien für die Festlegung der Empfehlungsgrade werden im Leitlinienreport zu dieser Leitlinie erläutert.

2.1.7. Statements

Als Statements werden Darlegungen oder Erläuterungen von spezifischen Sachverhalten oder Fragestellungen ohne unmittelbare Handlungsaufforderung bezeichnet. Sie werden entsprechend der Vorgehensweise bei den Empfehlungen im Rahmen eines formalen Konsensusverfahrens verabschiedet und können entweder auf Studienergebnissen oder auf Expertenmeinungen beruhen.

2.1.8. Expertenkonsens (EK)

Statements/Empfehlungen, für die eine Bearbeitung auf der Grundlage von Expertenkonsens der Leitliniengruppe beschlossen wurde, sind als Expertenkonsens ausgewiesen. Für diese Empfehlungen wurde keine systematische Literaturrecherche durchgeführt (die in den Hintergrundtexten ggf. angeführten Studien wurden von den beteiligten Fachexperten ausgewählt). Bei Empfehlungen, die auf einem Expertenkonsens basieren, werden keine Symbole bzw. Buchstaben verwendet, um die Empfehlungsstärke und die Qualität der Evidenz darzustellen. Die Stärke der Empfehlung ergibt sich dann allein aus der verwendeten Formulierung (soll/sollte/kann) entsprechend der Abstufung in ► **Tab. 5**.

2.1.9. Klug entscheiden

Empfehlungen, die mit „Klug entscheiden“ gekennzeichnet sind, wurden für die „Klug entscheiden“-Initiative der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin ausgewählt. Diese Empfehlungen sollen als konkrete Hilfestellung bei der Indikationsstellung zu diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen dienen, um eine Unter- bzw. Überversorgung zu vermeiden. Weitere Informationen finden Sie unter <https://www.klug-entscheiden.com/>.

2.1.10. Unabhängigkeit und Darlegung möglicher Interessenkonflikte

Die Deutsche Krebshilfe stellte die finanziellen Mittel über das Leitlinienprogramm Onkologie (OL) zur Verfügung. Diese Mittel wurden eingesetzt für Personalkosten, Büromaterial, Literaturbeschaffung und die Konsensuskonferenzen (Raummieten, Technik, Verpflegung, Moderatorenhonorare, Reisekosten der Teilnehmer). Die Erarbeitung der Leitlinie erfolgte in redaktioneller Unabhängigkeit von der finanzierenden Organisation. Alle Mitglieder legten während des Leitlinienprozesses mittels des AWMF-Formblatts eine schriftliche Erklärung zu eventuell bestehenden Interessenkonflikten (zu Beginn, Aktualisierung vor der Konsenskon-

► **Tab. 4** Schema der Evidenzgraduierung nach Oxford (Version 2011) [1].

Frage	Level 1*	Level 2*	Level 3*	Level 4*	Level 5
Wie verbreitet ist das Problem?	Lokale und aktuelle Zufallsstichprobe oder Zählung (Vollerhebung)	Systematische Übersichtsarbeit von Erhebungen, die auf die lokalen Umstände übertragen werden können**	Lokale Erhebung, die nicht auf einer Zufallsstichprobe basiert**	Fallserie**	Nicht anwendbar
Ist dieser diagnostische oder kontrollierende Test genau? (Diagnose)	Systematische Übersichtsarbeit von Querschnittstudien mit durchgehend angewandtem Referenzstandard und Verblindung	Einzelne Querschnittstudie mit durchgehend angewandtem Referenzstandard und Verblindung	Nicht konsekutive*** Studie oder Studie ohne angewandten Referenzstandard**	Fall-Kontroll-Studie oder Studie mit ungeeignetem oder nicht unabhängigem Referenzstandard**	Expertenmeinung basierend auf pathophysiologischen Überlegungen
Was würde passieren, wenn wir keine Therapie anwenden würden? (Prognose)	Systematische Übersichtsarbeit von Kohortenstudien, die Patienten im Anfangsstadium der Erkrankung beobachten (Inception cohort study)	Einzelne Kohortenstudie von Patienten im Anfangsstadium der Erkrankung (Inception cohort study)	Kohortenstudie oder Kontroll-arm einer randomisierten Studie*	Fallserie oder Fall-Kontroll-Studie oder eine prognostische Kohortenstudie mit niedriger methodischer Qualität1, **	Nicht anwendbar
Hilft dieses Vorgehen? (Nutzen der Intervention)	Systematische Übersichtsarbeit von randomisierten Studien oder N-von-1-Studien2	Randomisierte Studie oder Beobachtungsstudie mit dramatischen Effekten	Kontrollierte Kohortenstudie/ Follow-up-Studie2, **	Fallserien oder Fall-Kontroll-Studien oder Studien mit historischen Kontrollen	Expertenmeinung basierend auf pathophysiologischen Überlegungen
Was sind häufige Nebenwirkungen? (Schaden der Intervention)	Systematische Übersichtsarbeit von entweder randomisierten Studien oder eingebetteten Fall-Kontroll-Studien4 oder N-von-1-Studie mit zur Fragestellung passenden Patienten oder beobachtende Studie mit dramatischen Effekten	Randomisierte Studie oder (ausnahmsweise) Beobachtungsstudie mit dramatischen Effekten	Kontrollierte Kohortenstudie/ Follow-up-Studie (Post-Marketing-Überwachung), mit ausreichender Fallzahl, um eine häufige Nebenwirkung zu identifizieren. Sollen Langzeitnebenwirkungen erfasst werden, muss das Follow-up ausreichend sein**		
Was sind seltene Nebenwirkungen? (Schaden der Intervention)	Systematischer Überblick über randomisierte Studien oder N-von-1-Studien	Randomisierte Studie oder (ausnahmsweise) Beobachtungsstudie mit dramatischen Effekten	Kontrollierte Kohortenstudie/ Follow-up-Studie**		
Ist dieser Früherkennungstest sinnvoll? (Screening)	Systematische Übersichtsarbeit von randomisierten Studien	Randomisierte Studie	Kontrollierte Kohortenstudie/ Follow-up-Studie**		

Übersetzung des englischen Originaltextes von Dr. M. Nothacker, MPH (AWMF); Dr. M. Follmann, MPH, MSc (OL) und Dipl.-Soz.Wiss. T. Langer (OL).

* Level kann ggf. wegen der Studienqualität, wegen ausgedehnter Konfidenzintervalle (unpräzise Effektschätzer), Inkonsistenzen zwischen Studien, oder weil der absolute Effektwert sehr klein ist, sowie wegen mangelnder Übertragbarkeit (Fragestellung der Studie entspricht nicht der klinischen relevanten Frage) abgewertet werden. Eine Aufwertung des Evidenzlevels ist möglich bei großen oder sehr großen Effekten.

** Grundsätzlich gilt: Ein systematischer Überblick ist immer besser als eine Einzelstudie.

*** Konsekutiver Einschluss = Patienten werden fortlaufend rekrutiert.

1 Zur Qualitätsbeurteilung kann u. a. das STROBE-Statement verwendet werden: <http://www.strobe-statement.org/index.php?id=strobe-aims>.

2 Einzelpatientenstudien, bei denen die Patienten abwechselnd Intervention und Kontrollintervention erhalten.

3 Nachbeobachtungsstudie einer Population aus einem abgeschlossenen RCT.

4 Studie, bei der aus einer laufenden Kohortenstudie Fälle und Kontrollen gezogen werden.

ferenz) vor. Die Interessenerklärungen sind im Leitlinienreport zu dieser Leitlinie (<https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/hepatozellulaeres-karzinom-hcc/>) aufgeführt.

Der Umgang mit Interessenkonflikten wurde analog den Vorgaben der AWMF gemeinsam in unserem Steuergruppentreffen vom 18.07.2019 konsentiert. Zusätzlich wurde dieses Vorgehen mit Vertretern der DKG und der AWMF besprochen. Dabei wurde folgendes Vorgehen festgehalten:

- Es wurden alle direkten finanziellen und indirekten sekundären Interessen der letzten 3 Jahre im Formular der Interessenkonflikte angegeben. Unmittelbar vor den beiden Konsensuskonferenzen erfolgte eine Aktualisierung der Erklärung.
- Entscheidend für die Bewertung war der thematische Bezug zur Leitlinie.
- Die Erklärungen zu den Interessenkonflikten werden im Leitlinienreport aufgeführt.

Umgang mit direkten finanziellen Interessenkonflikten:

- Es wurde bei finanziellen Vergütungen durch Ad-Board, Bertätigkeit, Vortragstätigkeit und Industriedrittmitteln in verantwortlicher Position ein finanzieller Rahmen von 5000 €/Jahr und Firma festgesetzt. Oberhalb dieser Grenze kam es zur Feststellung eines moderaten Interessenkonflikts.
- Wurde ein moderater Interessenkonflikt festgestellt, enthielt sich der Mandatsträger bei einzelnen Fragen oder Themenbereichen, je nach festgestelltem Interessenkonflikt.
- Im Hinblick auf die AG-Leiter wurde darauf geachtet, dass einem Mitglied der Steuergruppe mit einem moderateren Interessenkonflikt ein weiteres Mitglied der Steuergruppe mit keinem oder lediglich geringem Interessenkonflikt zur Seite gestellt wurde.
- Bei 2 Mandatsträgern wurden Patente festgestellt. Diese haben jedoch weder einen thematischen Bezug zur Leitlinie, noch sind diese kommerzialisiert. Es erfolgte daher kein Ausschluss von der Leitlinienarbeit.
- Ein Aktienbesitz lag bei keinem Mandatsträger vor.

Umgang mit indirekten sekundären Interessenkonflikten:

- Mitgliedschaften in Fachgesellschaften und Beteiligung an Fortbildungen und Ausbildungsinstituten wurden nicht als Interessenkonflikt für diese Leitlinie bewertet, da diese ein essenzieller Teil der wissenschaftlichen und klinischen Arbeit sind.
- Ebenso wurde der Schwerpunkt der wissenschaftlichen und klinischen Tätigkeit in diesem Feld erwartet, um eine wissenschaftliche und praktikable Leitlinie zu erstellen.
- Eine persönliche Beziehung (Partner oder Verwandter 1. Grades) zu einem Vertretungsberechtigten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft lag bei keinem Mandatsträger vor.

► **Tab. 5** Schema der Empfehlungsgraduierung.

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Ausdrucksweise
A	Starke Empfehlung	soll
B	Empfehlung	sollte
0	Empfehlung offen	kann

► **Tab. 6** Konsensstärke

Konsensstärke	Prozentuale Zustimmung
Starker Konsens	> 95 % der Stimmberechtigten
Konsens	> 75–95 % der Stimmberechtigten
Mehrheitliche Zustimmung	50–75 % der Stimmberechtigten
Dissens	< 50 % der Stimmberechtigten

Der Vorschlag der Steuergruppe zum Management wurde zu Beginn der Konsensuskonferenz diskutiert und umgesetzt.

Als protektive Faktoren gegen eine Verzerrung durch Interessenkonflikte können die systematische Evidenzaufbereitung, die pluralistische Zusammensetzung der Leitliniengruppe, die neutrale Moderation, die Diskussion der Bewertung der Interessen und des Umgangs mit Interessenkonflikten zu Beginn der Konsensuskonferenz sowie die öffentliche Konsultation gewertet werden.

An dieser Stelle möchten wir allen Mitarbeitern für ihre abschließend ehrenamtliche Mitarbeit an dem Projekt danken.

3. Diagnostik und Therapie des Hepatozellulären Karzinoms

Die S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie des Hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome umfasst 2 Tumorentitäten. Zur Vereinfachung sind die Tumorentitäten hier getrennt veröffentlicht. An dieser Stelle verweisen wir daher auf die S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie des Hepatozellulären Karzinoms.

4. Diagnostik und Therapie der biliären Karzinome

4.1. Risikofaktoren, Prävention und Früherkennung

4.1.1. Risikofaktoren

4.1)	Evidenzbasiertes Statement	Neu 2021
Level of Evidence 2–3	<p>Risikofaktoren für die Entwicklung eines intra- oder extrahepatischen Cholangiokarzinoms sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> Adipositas Alkoholabusus Choledochus-Zysten Cholelithiasis Chronisch bakterielle Cholangitis Chronisch entzündliche Darmerkrankungen Chronische Hepatitis-B-Virusinfektion Chronische Hepatitis-C-Virusinfektion Diabetes mellitus Leberegel Leberzirrhose Nichtalkoholische Fettlebererkrankung Parasitäre Cholangitiden Primär sklerosierende Cholangitis Rauchen Rezidivierende pyogene Cholangitiden 	
	Primärrecherche: Atchison 2011 [3]; de Valle 2012 [4]; El-Serag 2009 [5]; Huang 2017 [6]; Jing 2012 [7]; Palmer 2012 [8]; Wongjarupong 2017 [9]	
	starker Konsens	

4.2)	Evidenzbasiertes Statement	Neu 2021
Level of Evidence 2–3	<p>Risikofaktoren für die Entwicklung eines Gallenblasenkarzinoms sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> Anatomische Anomalien der intra- und extrahepatischen Gallenwege Cholelithiasis Chronisch bakterielle und parasitäre Cholangitis Diabetes mellitus Gallenblasenpolypen Porzellangallenblase Primär sklerosierende Cholangitis 	
	Primärrecherche: Atchison 2011 [3]; Jing 2012 [7]; Palmer 2012 [8]; de Valle 2012 [4]; Park 2009 [10]; Nagaraja 2014 [11];	
	starker Konsens	

Cholangiokarzinome (CCA, synonym maligne biliäre Tumoren) sind eine heterogene Gruppe epithelialer Neoplasien, die meistens eine cholangiozytentypische Differenzierung aufweisen [12]. Je nach anatomischer Lokalisation des Primärtumors werden intrahepatische (iCCA) von extrahepatischen (eCCA) CCA und vom Gallenblasenkarzinom unterschieden. Extrahepatische Tumoren werden weiter in perihiläre (synonym Klatskin-Tumor, pCCA) und distale CCA (dCCA) aufgeteilt. Diese Unterscheidung ist aufgrund unterschiedlicher Risikofaktoren, Unterschieden in

Bezug auf molekulare und klinische Charakteristika und unterschiedlicher Therapieansätze relevant [13, 14].

In Deutschland wurden im Jahr 2016 etwa 5290 Menschen mit einem eCCA (etwa 68%; darunter etwa 11% pCCA) oder einem Gallenblasenkarzinom (etwa 32%) diagnostiziert. Hinzu kommen etwa 2000 Patienten mit einem iCCA, die aufgrund der ICD-Kodierung als primäre maligne Lebertumoren erfasst werden. Somit liegt die Gesamtinzidenz in Deutschland bei mehr als 7000 Neuerkrankungen/Jahr (<http://krebsdaten.de>). Die Inzidenz in Deutschland ist in den letzten 20 Jahren aufgrund der Zunahme des iCCA angestiegen. Mit zunehmendem Lebensalter steigt das Risiko kontinuierlich an. In den letzten 20 Jahren ist die Inzidenz des CCA bei Frauen, insbesondere aufgrund der sinkenden Gallenblasenkarzinom-Inzidenz, leicht rückläufig.

Die Inzidenz der verschiedenen anatomischen Tumorlokalisationen variiert weltweit erheblich, vermutlich aufgrund unterschiedlicher Prävalenzen von Risikofaktoren [15]. In Südostasien ist die CCA-Inzidenz höher als in anderen Ländern. Ein wichtiger Risikofaktor dort sind parasitäre Infektionen mit Leberegeln wie *Opisthorchis viverrini* oder *Clonorchis sinensis*, die zu chronischen Cholangitiden führen [16, 17]. Infektionen mit *Opisthorchis viverrini* oder *Clonorchis sinensis* sind endemisch in Südostasien und sind mutmaßlich jährlich für mehr als 7000 CCA-Neuerkrankungen in dieser Region verantwortlich [18]. In westlichen Ländern spielen Leberegel-Infektionen als CCA-Risikofaktor keine nennenswerte Rolle. Weitere etablierte Risikofaktoren mit deutlich höherer Inzidenz in Südostasien sind eine Cholelithiasis, Choledochus-Zysten, ein Caroli-Syndrom und rezidivierende pyogene Cholangitiden [15, 19]. Kongenitale Anomalien, z. B. Choledochuszysten oder ein Caroli-Syndrom, weisen ein hohes CCA-Risiko mit einer Prävalenz von bis zu 11% auf [20, 21].

Die primäre sklerosierende Cholangitis (PSC) ist in westlichen Ländern ein relevanter Risikofaktor sowohl für intra- und extrahepatische Cholangiokarzinome als auch für Gallenblasenkarzinome. Das kumulative 10-Jahresrisiko für ein Cholangiokarzinom bei PSC liegt bei 9% und ist damit deutlich höher als in der Allgemeinbevölkerung [22]. Ob bei PSC-Patienten Alkoholkonsum und Nikotin weitere Ko-Risikofaktoren darstellen, ist weiter unklar. Ebenso bleibt unklar, ob eine chronisch entzündliche Darmerkrankung ohne Vorhandensein einer PSC einen relevanten Risikofaktor darstellt [23]. Eine Leberzirrhose, eine chronische Hepatitis-C- oder Hepatitis-B-Virusinfektion, Alkoholkonsum und Diabetes sind in westlichen Ländern wichtige Risikofaktoren für die Entwicklung eines iCCA [8, 15, 24]. Insbesondere ist das Risiko für das iCCA bei Diabetes und/oder Adipositas erhöht [25]. Bei nicht-alkoholischer Fettlebererkrankung (NAFLD) ist das iCCA-Risiko leicht erhöht [9]. Ebenso weisen Raucher ein gering erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines intra- und extrahepatischen CCAs, jedoch nicht für ein Gallenblasenkarzinom auf [24]. Weitere etablierte Risikofaktoren sind eine Cholelithiasis und biliäre Zysten. Das höchste Risiko sowohl für die Entwicklung eines iCCA als auch eines eCCA weisen Patienten mit Choledochuszysten auf (relatives Risiko 26,7 bzw. 34,9) [26].

Frauen erkranken häufiger als Männer an einem Gallenblasenkarzinom. Der wichtigste Risikofaktor für die Entwicklung eines Gallenblasenkarzinoms jedoch sind Gallensteine. Etwa 70–90% aller Patienten mit einem Gallenblasenkarzinom weisen eine Cho-

lelithiasis auf. Insbesondere findet sich eine hohe Gallblasenkarzinom-Inzidenz in der indigenen Bevölkerung Nord- und Lateinamerikas und Neuseelands. Weitere wichtige Risikofaktoren für die Entwicklung eines Gallblasenkarzinoms sind ein höheres Alter, Adipositas, eine familiäre Häufung und Gallblasenpolypen [27, 28]. Gallblasenpolypen können eine Wachstumstendenz aufweisen und so schließlich entarten. Genaue Daten dazu sind jedoch aufgrund des langsamen Wachstums – oftmals über Dekaden – schwer zu interpretieren [28]. In einer großen Kohortenstudie mit Langzeitverlauf zeigte sich eine Detektionsrate neoplastischer Polypen (Adenom oder Gallblasenkarzinom) von 1,7 % nach einem Jahr, von 2,8 % nach 5 Jahren und von 4 % nach 8 Jahren nach erstmaliger Diagnosestellung eines Gallblasenpolypen [10]. Die Prävalenz von Gallblasenpolypen in Deutschland beträgt bis zu 6 %. Die Adenom-Prävalenz liegt unter 5 % [29]. Als Risikofaktoren für einen neoplastischen Polypen zeigten sich das gleichzeitige Vorhandensein einer Cholelithiasis und die Polypengröße. Polypen mit ≥ 10 mm weisen ein 24-fach erhöhtes Risiko für eine Malignität auf [10].

Ein weiterer Risikofaktor für ein Gallblasenkarzinom ist eine chronische Entzündung, verursacht durch *Salmonella typhi* bzw. *paratyphi* oder *Helicobacter bilis* [11]. Eine Besiedelung der Gallenblase mit *Salmonella typhi* bei Dauerausscheidern ist mit einem 12-fach erhöhten Risiko für die Entwicklung eines Gallblasenkarzinoms assoziiert [28].

Die als klassische Präkanzerose angesehene Kalzifizierung der Gallenblasenwand, die sogenannte Porzellangallenblase, wird in der jüngeren Literatur als Risikofaktor für ein Gallblasenkarzinom differenzierter betrachtet [30, 31]. Das relative Risiko für ein Gallblasenkarzinom liegt bei 4,6 [32] und ist niedriger als in älteren Arbeiten angegeben [33].

4.1.2. Prophylaktische und therapeutische Maßnahmen zur Reduktion des Risikos der Entstehung von biliären Karzinomen

4.3)	Konsensbasierte Empfehlung	Neu 2021
EK	Gallenblasenpolypen bei Patienten mit PSC sollten regelmäßig sonografisch überwacht werden. In allen Fällen sollte die Indikation zur Cholezystektomie diskutiert werden, bei Polypen über 8 mm oder Größenprogression sollte aufgrund des erhöhten Karzinomrisikos unter Berücksichtigung der Leberfunktion eine Cholezystektomie erfolgen.	
	starker Konsens	

Für die asymptomatische Bevölkerung ist eine CCA-Früherkennung aufgrund der niedrigen Inzidenz nicht sinnvoll.

Gallenblasenpolypen treten bei bis zu 13,7 % der PSC-Patienten auf, das Risiko für ein Gallblasenkarzinom ist hoch und steigt mit zunehmender Größe. Die Empfehlung zur Cholezystektomie ab einer Größe von 8 mm basiert auf einer retrospektiven Kohortenstudie mit 57 PSC-Patienten [34]. Eine frühzeitige Cholezystektomie kann auch bei kleineren Polypen diskutiert werden. Für detaillierte Empfehlungen zum Management von Patienten mit

PSC wird auf die aktuelle S2-Leitlinie „Autoimmune Lebererkrankungen“ verwiesen [35].

4.4)	Konsensbasierte Empfehlung	Neu 2021
EK	Patienten mit Gallblasenpolypen ≥ 10 mm sollte unabhängig von der Symptomatik eine Cholezystektomie angeboten werden.	
	starker Konsens	

Die Indikationsstellung zur Therapie bei Cholezystolithiasis und Gallblasenpolypen erfolgt gemäß der aktuellen S3-Leitlinie zur Prävention, Diagnostik und Behandlung von Gallensteinen [33]. Aufgrund des deutlich erhöhten Malignitätsrisikos bei Polypen ≥ 1 cm Durchmesser bei gleichzeitig vorhandener Cholezystolithiasis als weiterem Risikofaktor wird eine Cholezystektomie unabhängig von der Symptomatik empfohlen. Bei fehlender Indikation für eine Cholezystektomie wird ein individuelles Vorgehen basierend auf dem Vorhandensein von Risikofaktoren für neoplastische Gallenblasenpolypen (Alter > 50 Jahre, bekannte PSC, Zugehörigkeit zu einer indigenen Population oder Vorhandensein eines sessilen Polypen) in Analogie zu einem Delphi-Methode-basierten Expertenkonsens empfohlen [36].

4.5)	Konsensbasierte Empfehlung	Neu 2021
EK	Bei Patienten ohne Risikofaktoren* für ein Gallblasenkarzinom mit Nachweis eines Gallenblasenpolypen von < 9 mm sollte eine sonografische Kontrolle in 6 Monaten (Polyp 6–9 mm) bzw. 12 Monaten (Polyp < 6 mm) erfolgen. * Risikofaktoren für neoplastische Polypen: Alter > 50 Jahre, bekannte PSC, Zugehörigkeit zu einer indigenen Population oder Vorhandensein eines sessilen Polypen [36]	
	Konsens	

4.1.3. Früherkennung

4.6)	Konsensbasierte Empfehlung	Neu 2021
EK	Bei Patienten mit PSC sollte halbjährlich eine Bildgebung im Rahmen der Cholangiokarzinom-Früherkennung durchgeführt werden.	
	starker Konsens	

Im Gegensatz dazu besteht aufgrund des deutlich erhöhten CCA-Risikos bei Patienten mit einer PSC ein großer Bedarf für eine effektive Früherkennung. Daten, die einen Überlebensvorteil einer CCA-Früherkennung bei Patienten mit PSC zeigen, fehlen jedoch [35]. In vielen Zentren erfolgen heute bei Patienten mit gesicherter PSC eine CCA-Früherkennung mittels Magnetresonanztomografie (MRT) und Magnetresonanzzholangiopankreati-

kografie (MRCP) in 6- bis 12-monatlichem Abstand und zusätzlich die serielle Bestimmung des Tumormarkers CA19-9 [37]. Für eine MRT/MRCP-basierte Früherkennung spricht eine hohe Sensitivität von 89 % bei einer Spezifität von 75 %. Die Sensitivität des Ultraschalls ist niedriger, aufgrund der Verfügbarkeit, der niedrigeren Kosten und der großen Akzeptanz findet die Sonografie jedoch breite Anwendung bei der Überwachung von PSC-Patienten [38].

Im Rahmen der Konsensuskonferenz wurde festgehalten, dass aufgrund der höheren Sensitivität eine Abdomensonografie im Wechsel mit einem nativen MRT inklusive MRCP erfolgen sollte. Dabei soll sowohl die Leber als auch die Gallenblase mitbeurteilt werden.

4.2. Histopathologische und molekulare Diagnostik

4.2.1. Typisierung und Staging von biliären Karzinomen

4.7)	Konsensbasierte Empfehlung	Neu 2021
EK	Vor oder im Rahmen einer Tumorthherapie sollen Tumoren der Gallenwege und Gallenblase histologisch oder ggf. zytologisch gesichert werden	
	Konsens	

Aufgrund des Fehlens beweisender positiver bildgebender diagnostischer Kriterien ist die histologische Sicherung der intrahepatischen Cholangiokarzinome grundsätzlich erforderlich (siehe ► **Abb. 1** Diagnosealgorithmus eines Patienten mit einem Verdacht auf ein Cholangiokarzinom S. 200). Dies ist besonders relevant, da der Mehrzahl der Cholangiokarzinome keine spezifische chronische Vorerkrankung zugrunde liegt, sodass deren positive prädiktive Aussagekraft, anders als z. B. beim HCC, nicht mit in Betracht gezogen werden kann. Dennoch treten intrahepatische Cholangiokarzinome auch bei den zum HCC prädisponierenden chronischen Lebererkrankungen und der Zirrhose vermehrt auf, sodass die Möglichkeit eines intrahepatischen Cholangiokarzinoms, auch bei bildgebendem Verdacht auf ein HCC, differenzialdiagnostisch zu berücksichtigen ist. Grund dafür sind v. a. Fälle intrahepatischer Cholangiokarzinome, die die bildgebenden Kriterien eines HCC zeigen können. Umgekehrt können bei einzelnen HCCs, insbesondere vom sklerotischen Subtyp, die bildgebenden Kriterien eines HCC fehlen und zum Verdacht auf ein iCCA führen.

Bei Tumoren der extrahepatischen Gallenwege kann die Sicherung eines invasiven Karzinoms in Abgrenzung von entzündlich bedingten Veränderungen und nichtinvasiven prämaligen Veränderungen problematisch sein; dies gilt besonders auch für die Abklärung dominanter Stenosen bei der PSC. Die Sensitivität histologischer und zytologischer Verfahren in der Detektion invasiver Karzinome der distalen Gallenwege ist derzeit noch begrenzt und überschreitet auch im kombinierten Einsatz gemäß der meisten Untersuchungen nicht 60–70 % [39, 40]. Zusätzliche Verfahren wie FISH-Analysen und auch molekulare Analysen am Gallesekret mögen in Einzelfällen unterstützende Informationen liefern, können aber weder die histologische oder zytologische Diagnostik ersetzen, noch kann mangels entsprechender Validierung ihr diagnostischer Einsatz derzeit generell empfohlen werden.

In Fällen einer anstehenden Resektion bei hochgradigem Verdacht auf ein Karzinom der extrahepatischen Gallenwege kann angesichts der eingeschränkten Sensitivität zytologischer und biotischer Nachweise auf eine präoperative biotische Sicherung zugunsten einer umfassenden Aufarbeitung des Resektionspräparats verzichtet werden, wenn die Abwägung der möglichen Vor- und Nachteile keine Verbesserung für den Patienten erwarten lässt. Die Entscheidungsfindung sollte durch ein interdisziplinäres Tumorboard abgesichert sein.

Bei nichtoperablen intra- und extrahepatischen Cholangiokarzinomen und Karzinomen der Gallenblase soll vor Einleitung einer Therapie eine histologische Sicherung erfolgen, wobei das dabei gewonnene Gewebe in der Regel zusätzlich auch für eventuelle weiterführende, z. B. molekularpathologische Untersuchungen ausreichen sollte und dafür bei Bedarf einzusetzen ist.

4.8)	Konsensbasierte Empfehlung	Neu 2021
EK	Die Typisierung der Karzinome der Gallenwege und der Gallenblase soll nach der anatomischen Lokalisation (intrahepatisch, perihilär, distale Gallenwege, Gallenblase) und gemäß der histologischen Differenzierung nach der aktuellen WHO-Klassifikation erfolgen. Bei intrahepatischen Cholangiokarzinomen sollte eine Unterscheidung von „Small duct“- und „Large duct“-Typ erfolgen.	
	starker Konsens	

Klinisch, bildgebend und beim Staging werden die Karzinome der Gallenwege und der Gallenblase gemäß der anatomischen Lokalisation des Ausgangstumors beschrieben [41, 42]. Karzinome des distalen extrahepatischen Gallengangs liegen distal der Mündung des D. cysticus in den D. choledochus. Karzinome der Gallenblase umfassen die Tumoren der Gallenblase und des D. cysticus. Karzinome der perihilären Gallenwege umfassen Tumoren des D. hepaticus dexter und sinister sowie des D. hepaticus communis. Intrahepatische Cholangiokarzinome (iCCA) haben ihren Ausgang von den intrahepatischen Gallenwegen proximal des D. hepaticus dexter bzw. sinister.

Gemäß der WHO-Klassifikation (5. Auflage) ist bei iCCA ein phänotypisch den kleinen Gallengängen ähnlicher „Small duct“-Typ von einem den Karzinomen der extrahepatischen Gallengänge vergleichbaren „Large duct“-Typ zu unterscheiden [42]. Beide Tumortypen sind ätiologisch, molekular, histologisch, bildgebend und klinisch in ihrer typischen Ausprägung verschieden, sodass ihre Unterscheidung von prognostischer und zunehmend auch therapeutischer Bedeutung ist (► **Tab. 7**: Typische Merkmale der CCA-Subtypen [42–45]). Diagnostisch können beide Tumortypen histologisch und ggf. immunhistologisch oder aufgrund ihrer molekularen Eigenschaften unterschieden werden.

Differenzialdiagnostisch müssen iCCAs vor allem von Metastasen extrahepatischer Karzinome in der Leber unterschieden werden. Metastasen sind in der Summe erheblich häufiger als iCCAs, sodass die möglichst sichere Unterscheidung wichtig ist. Vor allem Metastasen eines Pankreaskarzinoms, aber auch anderer Karzinome (besonders Lunge, Magen, Mamma) und seltener Metastasen neuroendokriner Neoplasien sind zu berücksichtigen.

► **Abb. 1** Diagnosealgorithmus eines Patienten mit einem Verdacht auf ein Cholangiokarzinom.

► **Tab. 7** Typische Merkmale der CCA-Subtypen [42–45].

Kriterien	Small-duct Type iCCA	Large-duct Type iCCA, distales CCA
Prädisponierende Erkrankungen	Chronische Hepatitis B/C, NASH, andere chronische Lebererkrankungen (Zirrhose)	PSC, biliäre Helminthosen (<i>C. sinensis</i> , <i>O. viverrini</i>), Konkremente
Prämaligne Läsionen	unbekannt	BillIN, IPNB, MCN
Makroskopie	Primär knotenbildend („mass forming“)	Primär periduktal infiltrierend
Histologie	Zellreicher, weniger Stroma, kein Muzin, kohärenter wachsend	Tumorzellärmer, stromareich, (extrazelluläre) Muzinbildung; verstreutes Wachstum
Molekulare Veränderungen	FGFR2-TL, IDH1/2, BAP1, p53, KRAS ARID1A	KRAS, p53, ARID1B, SMAD4
Systemtherapeutische Zielstrukturen	Ergiebig; v. a. IDH1/2-Mut; FGFR-2-TLs, andere TLs (incl. NTRK), BRAF-Mut; MSIhigh	Weniger; BRCA-1/2-Mut; Her-2-Amp; MSIhigh

Eine definitive Unterscheidung einer Lebermetastase eines exokrinen Pankreaskarzinoms (oder eines Karzinoms der extrahepatischen Gallenwege oder Gallenblase) von einem iCCA (v. a. „Large duct“-Typ) ist an der Biopsie in den meisten Fällen weder histologisch noch immunhistologisch sicher möglich, sodass die Diagnose im Kontext des klinisch-bildgebenden Befundes zu stellen ist.

Ferner sollten bei gesicherter intrahepatischer Tumorlokalisation seltenere gemischte Tumorformen (gemischt neuroendokrine/nicht neuroendokrine Neoplasien (MINEN) und kombinierte Hepato-Cholangiokarzinome (combined HCC/CCA)) vom iCCA unterschieden werden. Das früher dem cHCC/CCA zugeschlagene Cholangiokarzinom wird aufgrund neuer molekularer Befunde [46] heute als Sonderform des iCCA klassifiziert. Solide wachsende iCCA sind insbesondere vom sklerotisierten Subtyp des HCC zu unterscheiden; dafür sind in der Regel zusätzliche immunhistologische Untersuchungen erforderlich (s. u.). Diese Unterscheidung ist auch deshalb wichtig, da HCCs vom sklerotisierten Subtyp auch bildgebend meist nicht als HCCs erkannt werden. Seltener stellen die meist als Zufallsbefunde bei Laparotomien erfassten Gallengangsadenome eine Differenzialdiagnose zu kleinen hochdifferenzierten iCCA dar.

Karzinometastasen in die distalen Gallenwege oder die Gallenblase sind extrem selten und treten nicht isoliert und nur im terminalen Krankheitsstadium auf, sodass sich diagnostisch bei gesicherter Lokalisation diese differenzialdiagnostische Frage nicht stellt. Dann müssen die Karzinome ggf. von seltenen neuroendokrinen Neoplasien, mesenchymalen und neuroektodermalen Tumoren unterschieden werden [47].

4.2.2. Zytologische und histopathologische Untersuchungen zur Diagnostik eines CCA oder eines Gallenblasenkarzinoms

4.9)	Konsensbasierte Empfehlung	Neu 2021
EK	Die Bearbeitung und Befundung eines Resektats soll die Ausdehnung des Tumors (Staging) gemäß der aktuellen TNM-Klassifikation, seinen Typ (Typing) und Differenzierungsgrad (Grading) und den Status des Resektatrandes (R-Klassifikation) sowie bei intrahepatischen Cholangiokarzinomen den Status der nichttumorösen Leber ermitteln. Bei Präparaten mit prämaligen Läsionen soll durch genaue Aufarbeitung ein möglicher Übergang in ein invasives Karzinom abgeklärt werden.	
	starker Konsens	

Das pathohistologische Staging eines Karzinoms der Gallenwege hat unabhängige prognostische Bedeutung und erfolgt gemäß der geltenden TNM-Klassifikation (derzeit 8. Auflage), wobei für alle 4 anatomischen Lokalisationen (intrahepatisch, perihilär, distal, Gallenblase) eigene TNM-Klassifikationen existieren [48]. Zusätzlich zu den Hauptkriterien sollten auch die Nebenkriterien Lymphgefäßeinbruch (L), Veneneinbruch (V) und vor allem bei perihilären und distalen Cholangiokarzinomen auch die Nervenscheideninfiltration (Pn) beurteilt werden. Bezüglich des Typings sollte die aktuelle WHO-Klassifikation Berücksichtigung finden [41, 42]. Das Typing hat prognostische und in einem Teil der Fälle (s. z. B. molekulare Diagnostik und gezielte Therapieansätze) prädiktive Bedeutung. Die prognostische Bedeutung des Gradings ist nach bisherigen Daten gering; es existiert kein uniform akzeptiertes, spezifisches Gradingsschema für die einzelnen Cholangiokarzinomtypen und -lo-

kalisationen, sodass das allgemeine UICC-Gradingschema [48], ggf. gemäß den Anweisungen der ADT [49], angewandt werden sollte. Insbesondere extrahepatische Cholangiokarzinome neigen, vergleichbar mit exokrinen Pankreaskarzinomen zu periduktaler, lymphangischer, perineuraler und vereinzelt auch diskontinuierlich erscheinender Ausbreitung, sodass an eine In-sano-Resektion und die entsprechende histologische Aufarbeitung der gesamten Resektionsränder eine hohe Anforderung besteht. Es wird daher wegen der Bedeutung für die Tumorrekurrenz empfohlen, den genauen Abstand zum Resektionsrand (in mm) anzugeben und dabei die „R0 wide“-Definition (1 mm) zu beachten.

Biliäre intraepitheliale Neoplasien (BillN), intraduktale papilläre Neoplasien der Gallenwege (IPNB), Muzinös-zystische Neoplasien (MCN) und Adenofibrome sind benigne Läsionen, die ein unterschiedlich hohes, jedoch signifikantes, malignes Entartungspotenzial in ein Cholangiokarzinom aufweisen. Bei Vorliegen einer derartigen prämaligen Läsion ist der Dysplasiegrad (niedrig, hoch) anzugeben und durch eine entsprechend ausreichende makroskopische und histologische Aufarbeitung der Übergang in ein invasives Karzinom auszuschließen.

Auch wenn sich bei der Mehrzahl der Cholangiokarzinome keine prädisponierende Grunderkrankung eruieren lässt, bedingen chronische Lebererkrankungen und die Zirrhose, vergleichbar dem HCC, ein erhöhtes Risiko, auch an einem iCCA zu erkranken. Ferner kann der Status der nichttumorösen Leber ggf. Prognose und Therapie beeinflussen und sollte daher, wenn immer er ausreichend beurteilbar ist, diagnostisch festgehalten werden.

4.10)	Konsensbasierte Empfehlung	Neu 2021
EK	Die Diagnose eines Cholangiokarzinoms kann bei klarer Konstellation durch die konventionelle Histologie gestellt werden. In unklaren Fällen, insbesondere bei intrahepatischen Tumoren, soll die Diagnose durch geeignete immunhistologische und oder molekularpathologische Untersuchungen abgesichert werden.	
	starker Konsens	

In der Regel weisen Cholangiokarzinome ein duktales Wachstumsmuster und eine typischerweise ausgeprägte tumorassoziierte Stromareaktion auf, wobei letztere beim iCCA vom „Small-duct“-Typ geringer ausgebildet ist. Sowohl beim intra- als auch beim extrahepatischen Cholangiokarzinom sind jedoch seltenere histologische Subtypen bekannt, die ein davon abweichendes histologisches oder zytologisches Erscheinungsbild aufweisen. Die sichere Einordnung dieser Sonderformen als Cholangiokarzinom und ggf. Unterscheidung von Tumoren anderer Primärlokalisation kann zusätzliche Untersuchungen einschließlich des klinisch-bildgebenden Ausschlusses eines extrabiliären Primärtumors erfordern.

Die Immunhistologie kann die Diagnose eines Cholangiokarzinoms unterstützen, wobei es keine beweisende (liniendefinieren-

de) immunhistologische Markerkonstellation gibt. Die Positivität für K7, K19 und Ca19-9 legt eine pankreato-biliäre (d. h. eine dem exokrinen Pankreas und den Gallenwegen entsprechende) Differenzierung in der Unterscheidung von Metastasen anderer extrahepatischer Primärtumoren nahe. Ansonsten sollten die entsprechenden immunhistologischen linientypischen Nachweise der infrage kommenden Differenzialdiagnosen (bei HCC z. B. Hep-Par1, Arginase 1; bei anderen Adenokarzinomen die für sie typischen immunhistologischen Marker) eingesetzt werden. Sollte bei einem iCCA die Unterscheidung eines „Large duct“-Subtyps von einem „Small duct“-Subtyp histologisch nicht mit der gebotenen Sicherheit möglich sein, können Spezialfärbungen (Muzin-Produktion), Immunhistologie und in Ausnahmefällen auch die Molekularpathologie eine definitive Zuordnung ermöglichen.

Eine relevante klinische Fragestellung ist das sog. Adenokarzinom-Carcinoma of Unknown Primary (Adeno-CUP) der Leber [47]; darunter versteht man ein für eine Metastasenleber typisches Bild, ohne dass sich ein extrahepatischer Primärtumor definieren lässt. Tatsächlich kann sich neben verschiedenen, nicht detektierten, extrahepatischen Primärtumoren (v. a. Pankreas, Gastrointestinaltrakt, Lunge, Mamma) hinter einem Adeno-CUP auch ein unerkanntes iCCA verbergen. Da CUPs, die sekundär einer definitiven Typisierung zugeführt werden können, wohl auch dank zunehmend erweiterter Therapieoptionen, gegenüber CUPs, die eine Standard-Chemotherapie erhalten, eine bessere Prognose aufweisen, sollte bei klinischer Relevanz die notwendige histologische, immunhistologische und ggf. molekularpathologische Differenzialdiagnostik durchgeführt werden.

4.2.3. Molekulare Diagnostik

4.11)	Konsensbasierte Empfehlung	Neu 2021
EK	Cholangiokarzinome weisen potenzielle Zielstrukturen für eine molekular gesteuerte Systemtherapie auf, die im geeigneten Kontext getestet werden sollten.	
	starker Konsens	

Karzinome der Gallenwege und der Gallenblase können molekulare Veränderungen aufweisen, die Angriffspunkte für neue, teils zugelassene, teils in Zulassungsstudien befindliche, gezielte Therapeutika darstellen. Art und Häufigkeit der Veränderungen unterscheiden sich erheblich zwischen den verschiedenen Typen, sodass der präzisen morphologischen Typisierung auch Bedeutung für die Ausrichtung einer evtl. molekularen Testung und ggf. daraus abgeleiteten, therapeutischen Zielstruktur zukommt. Insbesondere das iCCA vom „Small duct“-Subtyp zeigt derartige molekulare Veränderungen in besonders hoher Frequenz. Vor allem an spezialisierten Zentren wird zunehmend eine umfassende Testung eingesetzt, um primär therapeutisch angehbare und studiengängige Zielstrukturen zu erfassen. ► **Tab. 8** fasst die wichtigsten Zielstrukturen zusammen.

► **Tab. 8** Molekulare Alterationen beim small duct iCCA.

Molekulare Alteration	Häufigkeit (%)	Zulassung
RAS-Mutation	10–20	
TP53-Mutation	20–30	
FGFR2-Translokation	15–30	Zulassung
IDH1/2	10–20	Zulassung außerhalb der EU
ARID1A	5–15	
BAP1	5–15	
BRAF V600E	3–6	Zulassung bei anderer Entität
ERBB2	2–3	Zulassung bei anderer Entität
MSI-H (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2)	1–2	Zulassung außerhalb der EU
NTRK1–3	< 1	Zulassung
NRG1	< 1	Zulassung bei anderer Entität

4.3. Bildgebende und endoskopische Diagnostik

4.3.1. Bildgebende und/oder endoskopische Untersuchungen zum Staging und zur Diagnosestellung eines biliären Karzinoms

4.12)	Konsensbasiertes Statement	Neu 2021
EK	Die Sonografie wird häufig zur initialen Einschätzung bei V. a. auf ein biliäres Karzinom verwendet.	
	starker Konsens	

Die abdominelle Sonografie wird meist initial eingesetzt zur Abklärung erhöhter Leberwerte und ist in Endemiegebieten Südostasiens Methode der Wahl zum jährlichen Screening auf biliäre Karzinome [50]. Das intrahepatische CCA ist meist iso- bis hypoechogen, gelegentlich ist zusätzlich oder bei periduktal infiltrierendem Tumorwachstum als alleiniges Merkmal eine umschriebene Gangdilatation stromaufwärts des iCCA darstellbar. In der Kontrastmittelsonografie (CEUS) ist das Hyperenhancement uneinheitlich und abhängig von Tumorzelldichte und Fibrose des Tumors sowie Entzündung und Fibrose in der umgebenden Leber [51, 52]. In einer DEGUM-Multizenterstudie zeigte sich eine in der Tumorpheripherie betonte initiale Kontrastmittelanflutung bei 75 % der iCCA, mit früh-portalvenöser Auswaschung vor allem im Tumorzentrum bei 85,8 % und Auswaschung in der Spätphase bei 92,9 % [53]. Das iCCA zeigt im Unterschied zum HCC häufig ein früh (< 60 Sekunden) beginnendes, deutlich ausgeprägtes Auswaschen. In älteren Studien war die Pfortaderinfiltration mit hoher

Genauigkeit darstellbar [54]. Die Darstellung von Gallenblasenpolypen gelingt mit dem Ultraschall mit relativ hoher Genauigkeit, die Differenzierung maligner von nicht malignen Polypen wird in einem 2018 publiziertem Cochrane-Review mit einer Sensitivität von 0,79 und einer Spezifität von 0,89 angegeben [55].

Neben der mittels Ultraschalls geäußerten Verdachtsdiagnose auf ein iCCA handelt es sich auch oft um einen Zufallsbefund in aus anderen Gründen durchgeführten bildgebenden Untersuchungen. Die bildgebenden Merkmale der iCCA sind oft suggestiv für die Diagnose, aber nicht definitiv genug, um eine Biopsie überflüssig zu machen (siehe ► **Abb. 1** Diagnosealgorithmus eines Patienten mit einem Verdacht auf ein Cholangiokarzinom S. 200).

Ein typisches kontrastverstärktes CT-Protokoll für die Diagnose und das initiale Staging eines Cholangiokarzinoms umfasst eine arterielle (20–30 Sekunden nach der Injektion), eine portalvenöse (60 Sekunden nach der Injektion) und eine Spätphase (mindestens 3 Minuten nach der Injektion) [56–58]. CT-morphologisch ist das typische Erscheinungsbild eine hypodense Leber Raumforderung mit unregelmäßigen Rändern in der nativen Phase, einem hypervaskulären Saum in der arteriellen Phase und ein zunehmendes Enhancement in der venösen Phase und den Spätphasen [59]. Mittels CT kann auch der Grad der biliären Obstruktion, der Kapselretraktion oder der hepatischen Atrophie erkannt werden. Die dynamische CT-Untersuchung kann bei der Unterscheidung zwischen iCCA und HCC helfen. Bis zu 81 % der iCCA sind durch eine progressive Kontrastmittelaufnahme von der arteriellen zur venösen Phase und insbesondere in der Spätphase gekennzeichnet. Dieser Effekt kann auf eine Fibrose zurückzuführen sein, die das intravenöse Kontrastmittel zurückhält. Im Gegensatz dazu ist das HCC durch eine arterielle Hypervaskularisation während der arteriellen Phase und ein Auswaschen in der venösen Phase oder in der Spätphase charakterisiert. Einige kleine iCCA können aber auch eine arterielle Hypervaskularisation aufweisen und können dadurch ein Hepatozelluläres Karzinom imitieren [60, 61]. Die arterielle Phase hilft nicht nur bei der diagnostischen Unterscheidung zwischen einem HCC und einem iCCA, sondern auch bei der klareren Abgrenzung der vaskulären Anatomie vor der chirurgischen Resektion [56–58].

Im Vergleich zur MRT ist die kontrastverstärkte CT nur begrenzt in der Lage, die Ausbreitung des Tumors entlang der Gallengänge zu erkennen [62]. Die MRT zeichnet sich bei dieser Aufgabe durch ihren überlegenen Weichteilkontrast aus und gilt daher als das bildgebende Verfahren der Wahl für die Diagnose und das Staging des Cholangiokarzinoms. Ihre Genauigkeit ist vergleichbar mit der Genauigkeit der kontrastverstärkten CT und der direkten Cholangiografie in Kombination [62]. Ein optimales Protokoll für die Beurteilung von Cholangiokarzinomen sollte MRCP, konventionelle T1- und T2-gewichtete abdominelle MRT-Sequenzen (einschließlich T1 „In- und Out-of-phase“-Bildgebung), diffusionsgewichtete Bildgebung (DWI) und mehrphasige kontrastverstärkte Sequenzen in der arteriellen, portalen, venösen und verzögerten Phasen umfassen [58, 62]. Die dynamischen Sequenzen können zu vorher festgelegten Zeitpunkten oder mittels Bolus-Tracking-Technik angefertigt werden [58]. Im MRT erscheinen iCCA in nativen T1-gewichteten

Sequenzen hypointens und auf T2-gewichteten Sequenzen hyperintens [63–65]. In T2-gewichteten Bildern kann sich auch eine zentrale Hypointensität zeigen, die einem Fibrosegebiet entspricht. Dynamische kontrastverstärkte Sequenzen zeigen eine periphere Hyperintensität in der arteriellen Phase, gefolgt von einer progressiven und konzentrischen Auffüllung des Tumors mit Kontrastmittel. Das Kontrastmittelpooling in der Spätphase ist ein Hinweis auf eine Fibrose und deutet auf eine iCCA hin.

Die Magnetresonanztomografie mit Cholangio-Pankreatografie (MRT/MRCP) ist hilfreich, um das Gallengangsystem und die Gefäßstrukturen zu visualisieren und dadurch die anatomische Ausdehnung des Tumors genauer zu bestimmen. Die MRCP ist eine kontrastfreie MR-Technik. Dabei wird der T2-gewichtete Kontrast zwischen Galle (langes T2) und angrenzendem Gewebe (kurzes T2) durch die Verwendung stark T2-gewichteter Sequenzen akzentuiert. Die dünne Multi-Slice-MRCP ermöglicht eine hochauflösende Visualisierung über dreidimensionale Bilddatensätze [62]. Im Gegensatz zur endoskopischen retrograden Cholangiopankreatografie ist die MRCP nichtinvasiv und erlaubt die Visualisierung der Gallenwege proximal einer Obstruktion [58]. In Vorbereitung auf die MRCP sollen die Patienten mindestens 4 Stunden lang fasten, um Darmperistaltik und Magensekretion zu minimieren und die Gallenblasenauffüllung zu maximieren. Negative Kontrastmittel können hinzugefügt werden, um das Flüssigkeitssignal in Magen und Zwölffingerdarm zu reduzieren. Die DWI kann die MRCP bei der Erkennung von Tumoren in erweiterten oder verschlossenen Gallengängen unterstützen, wenn eine Kontrastmittelinjektion nicht möglich ist [62]. Es ist gut dokumentiert, dass die DWI die diagnostische Sensitivität der MRT für das Cholangiokarzinom erhöht. Frühere Studien haben eine Überlappung der dynamischen Kontrastverstärkungsmuster von kleinen raumfordernden intrahepatischen Cholangiokarzinomen (<3 cm) und Hepatozellulären Karzinomen dokumentiert [40, 50, 66, 67]. In solchen Fällen kann eine diffusionsgewichtete Bildgebung, die bei einer Zahl verschiedener b-Werte im Bereich von 0–800 s/mm² durchgeführt wird, helfen, das iCCA von HCC zu unterscheiden [68–71]. In ähnlicher Weise kann die DW-MRT helfen, benigne von malignen Strikturen zu unterscheiden, was für die Diagnose periduktal infiltrierender Subtypen des iCCAs von entscheidender Bedeutung ist [58, 72]. Im Allgemeinen tendieren die ADC-Werte von iCCAs dazu, signifikant niedriger zu sein als die des benachbarten normalen Leberparenchyms, wie es bei den meisten bösartigen Lebertumoren der Fall ist. Die Dokumentation einer Reihe von ADC-Werten, die spezifisch für iCCAs sind, wurde durch die große Variabilität der berichteten ADC-Werte eingeschränkt. Diese Variabilität, die weitgehend auf technische Unterschiede der Bildakquirierung zurückzuführen ist, hat Forscher veranlasst, sich für die Verwendung normalisierter ADC-Werte zur optimalen quantitativen Charakterisierung von Leberläsionen, einschließlich des iCCA, einzusetzen. Studien haben dennoch gezeigt, dass die DW-MRI im Vergleich zu anderen MRT-Sequenzen trotz der hohen Varianz der b-Werte eine hohe diagnostische Genauigkeit für iCCAs aufweist. In einer Studie waren alle Cholangiokarzinome bei b = 0 s/mm² sichtbar, und die Mehrheit blieb bei der DW-MRT bei steigenden b-Werten hyperintens, was darauf hindeutet,

dass die Verwendung des früheren b-Werts in MR-Protokollen zur Erkennung von Cholangiokarzinomen in Betracht gezogen werden sollte. Dieselbe Studie legte nahe, dass die Normalisierung auf das Leber-Hintergrundparenchym zu einer minimalen Variabilität der ADC-Werte im Vergleich zu anderen Indexorganen wie der Milz führte [69, 70]. Der Grad der Diffusionsbeschränkung im DW-MRI kann somit als unabhängiger präoperativer prognostischer Marker bei Patienten mit iCCA dienen. In einer anderen Studie zeigten Patienten, bei denen weniger als ein Drittel des Tumors eine Diffusionsrestriktion aufwies, im Vergleich zu Patienten, bei denen mehr als ein Drittel des Tumors eine Diffusionsrestriktion aufwies, ein fortgeschritteneres Baseline-TNM-Stadium, eine häufigere lymphatische Invasion und Lymphknotenmetastasen sowie eine häufigere stromale Metaplasie. Sowohl das krankheitsfreie als auch das Gesamtüberleben waren in der ersten Patientengruppe im Vergleich zur zweiten Gruppe signifikant niedriger [58, 73, 74].

4.13)	Evidenzbasierte Empfehlung	Neu 2021
Empfehlungsgrad A	Zur initialen Diagnostik und zum Staging bei kurativer Intention eines Cholangiokarzinoms sollen eine mehrphasische hepatische MRT-Untersuchung sowie ein kontrastverstärktes CT des Thorax und des Abdomens* vorliegen. * Wenn komplettes MRT-Abdomen vorliegt, muss kein CT des Abdomens ergänzt werden.	
Level of Evidence 1	Primärrecherche: Zhang 2015[75]	
	Konsens	

Die Rolle der 18F-FDG-PET bei der Diagnose und dem Staging von Patienten von ICCAs wurde bis dato kontrovers diskutiert. In einer neuen Metaanalyse wurde die Rolle der 18F-FDG-PET für Staging und Re-Staging bei insgesamt 2125 Patienten aus 47 Studien untersucht [76]. Sensitivität (Se) und Spezifität (Sp) der 18F-FDG-PET in der Initialdiagnose betrugen je 91,7 % (95 %-KI 89,8; 93,2) bzw. 51,3 % (95 %-KI 46,4; 56,2), für einen Lymphknotenbefall Se 88,4 % (95 %-KI 82,6; 92,8) und Sp 69,1 % (95 %-KI 63,8; 74,1), für das Vorliegen von Fernmetastasen Se 85,4 % (95 %-KI 79,5; 90,2) und Sp 89,7 % (95 %-KI 86,0; 92,7). Bei einem Verdacht auf ein Rezidiv betrug die Se 90,1 % (95 %-KI 84,4; 94,3) und die Sp 83,5 % (95 %-KI 74,4; 90,4). Somit weisen diese aktualisierten Daten darauf hin, dass der Einsatz von 18F-FDG-PET für das Staging (Lymphknoten und Fernmetastasen) und die Identifizierung von Rezidiven bei selektierten Patienten mit CCA für die Therapie-stratifizierung sinnvoll sein kann, insbesondere wenn die Identifizierung okkulten Krankheitsherde das therapeutische Vorgehen verändern würde oder wenn die Diagnose eines Rezidivs nach der Standardbildgebung weiterhin unklar bleibt. Insofern kann der Einsatz der 18F-FDG-PET bei CCA nach interdisziplinärer Tumorboardempfehlung für Staging und Re-Staging indiziert sein.

4.3.2. Untersuchungsmethoden zur Darstellung der maximalen Ausbreitung des Tumors

4.14)	Konsensbasiertes Statement	Neu 2021
EK	Für die Erfassung der maximalen Ausbreitung des Tumors inklusive Gefäßinvasion soll, wenn eine kurative Behandlungsoption besteht, mindestens ein dynamisches kontrastverstärktes MRT eingesetzt werden.	
	starker Konsens	

Insbesondere vor kurativen Resektionen oder minimalinvasiven interventionellen Therapien ist eine exakte Erfassung der maximalen Ausbreitung des Tumors sowie des Bezugs zu allen anatomisch wichtigen Strukturen unabdingbar.

Die MRT zeichnet sich bei dieser Aufgabe durch ihren überlegenen Weichteilkontrast aus und gilt daher als das bildgebende Verfahren der Wahl für die Diagnose der maximalen Ausdehnung des Cholangiokarzinoms [62]. Ein optimales Protokoll für die Beurteilung der maximalen Ausdehnung des Cholangiokarzinoms sollte MRCP, konventionelle T1- und T2-gewichtete abdominelle MRT-Sequenzen (einschließlich T1 „In- und Out-of-phase“-Bildgebung), diffusionsgewichtete Bildgebung (DWI) und mehrphasige kontrastverstärkte Sequenzen in der arteriellen, portalen, venösen und verzögerten Phase umfassen [58, 62]. Für die weiteren Details siehe bitte auch das Kapitel „Bildgebende und/oder endoskopische Untersuchungen zum Staging und zur Diagnosestellung eines biliären Karzinoms“, S. 203. Neben dem Einsatz der MRCP und diffusionsgewichteter MRT-Sequenzen kann die Nachkontrastdarstellung mit traditionellen, extrazellulären Kontrastmitteln auf Gadoliniumbasis (Gd-DTPA) oder Derivaten wie Gadoliniummethoxybenzyl-diethylentriamin-Penta-Essigsäure (Gd-EOB-DTPA) genauere Informationen bezüglich der Tumorausdehnung liefern.

Gd-EOB-DTPA kombiniert die Eigenschaften eines herkömmlichen extrazellulären Kontrastmittels auf Gadoliniumbasis mit denen von hepatozytenspezifischen Kontrastmitteln. Frühere Studien haben die Überlegenheit von Gd-EOB-DTPA beim Nachweis und bei der Charakterisierung von Leberläsionen bei Patienten mit diffusen Lebererkrankungen dokumentiert. Da die Nachkontrastsignalintensität der Leber bei Verwendung hepatozytenspezifischer Kontrastmittel wie Gd-EOB-DTPA im Vergleich zu herkömmlichen extrazellulären Kontrastmitteln auf Gadoliniumbasis höher ist, werden Cholangiokarzinome sowohl bei frühen als auch bei verzögerten Phasensequenzen als hypointens sichtbar [77]. Dadurch entsteht ein scharfer Kontrast zwischen der Läsion und dem Leberhintergrund, was eine genauere Beurteilung der Tumorausdehnung sowie des Vorhandenseins assoziierter Satellitenläsionen ermöglicht, die in 10–20 % der Fälle von metastasiertem CCA gesehen werden [77]. Die erhöhte Sichtbarkeit von Cholangiokarzinomen in dieser Umgebung ist besonders hilfreich für Patienten mit einem Hintergrund diffuser Lebererkrankungen, bei denen metastasierte CCA nach Verabreichung traditioneller extrazellulärer Kontrastmittel auf Gadoliniumbasis atypische Enhancementmuster aufweisen können [58, 78]. Bei der Gd-EOB-DTPA können auch die relative Signalintensität der Leber und die Sichtbarkeit der Gallenwege auf der hepatobiliären Phase als quantifi-

zierbare Surrogatmarker der Gallenfunktion dienen. Gd-EOB-DTPA wird von Hepatozyten aufgenommen und in das Gallensystem ausgeschieden. Eine verminderte Signalintensität der Hintergrundleber und eine verringerte Sichtbarkeit der Gallenwege in der hepatobiliären Phase weisen auf eine gestörte Gallenfunktion hin und korrelieren quantitativ mit dem Gesamtbilirubinspiegel und könnten somit ein ergänzender Leberfunktionsparameter vor ausgedehnten Resektionen sein [77].

4.3.3. Diagnostikalgorithmus

4.15)	Evidenzbasierte Empfehlung	Neu 2021
Empfehlungsgrad A	Bei Verdachtsdiagnose auf ein Cholangiokarzinom soll eine Schnittbildgebung zur Beurteilung der Tumorausdehnung verwendet werden.	
Level of Evidence 1	Primärrecherche: Zhang 2015 [75]	
	starker Konsens	

Die Diagnose eines Cholangiokarzinoms basiert auf kontrastverstärkten bildgebenden Untersuchungen und histologischen Analysen. Der Diagnosealgorithmus eines Patienten mit Verdacht auf ein Cholangiokarzinom ist in der ► **Abb. 1** dargestellt. Aufgrund der erhöhten Ansprüche bezüglich der lokalen Tumorausdehnung wird nach dem Staging des Thorax sowie Abdomens mittels CT ein je nach Subtyp spezifiziertes MRT präoperativ empfohlen.

4.3.4. Endoskopische Diagnostik

4.16)	Evidenzbasierte Empfehlung	Neu 2021
Empfehlungsgrad 0	Der endoskopische Ultraschall kann zu Diagnose, lokalem Staging und Gewebegewinnung beim biliären Karzinom verwendet werden.	
Level of Evidence 1	Primärrecherche: De Moura 2018 [79]	
	starker Konsens	

Die endosonografiegestützte Feinnadelaspirationszytologie (EUS-FNA) hatte in einer Metaanalyse von 6 Studien, die z. T. auch PSC-Patienten einschlossen, eine Sensitivität von 66 % und eine Spezifität von 100 % für die Diagnose eines CCA [70]. Auch bei Fehlen einer Läsion in der Schnittbildgebung konnte noch eine Sensitivität von 45 % erreicht werden. Bei Patienten mit negativer Bürstenzytologie konnte aus 3 Studien eine Sensitivität von 59 % (Spezifität 100 %) errechnet werden. Damit ist die EUS-FNA eine valide Methode auch und insbesondere dann, wenn eine histologische Bestätigung erforderlich ist. Einschränkend sei eine Studie erwähnt, bei der von 191 Patienten i. R. eines neoadjuvanten Therapieprotokolls vor Lebertransplantation bei 16 eine perkutane (n = 13) oder EUS-gesteuerte (n = 3) Gewebegewinnung erfolgte [80]. Bei 5 von 6 Patienten mit definitiv maligner Histologie traten peritoneale (Stichkanal-)Metastasen auf (die Verteilung

perkutan vs. EUS-FNA ist nicht aufgeführt, vs. 14/175 ohne Biopsie). Dies konnte in einer jüngeren Studie an 150 Patienten, von denen 61 präoperativ EUS-gesteuert biopsiert worden waren, nicht nachvollzogen werden [81].

4.17)	Konsensbasierte Empfehlung	Neu 2021
EK	Wenn im Rahmen einer ERCP der V. a. ein extrahepatisches Cholangiokarzinom gestellt wird, sollte im Rahmen einer ERCP eine Zangenbiopsie oder eine Bürstenzytologie entnommen werden.	
	starker Konsens	

Die endoskopische Bürstenzytologie während der ERC hat in verschiedenen Studien eine Sensitivität von 30–78 % [82–84] (Anm: Review, höchste und niedrigste Sensitivität, bei gleichen Werten jeweils neueste) und eine Spezifität von 90–100 % [85, 86]. Der positive Prädiktivwert lag bei 94–100 %, der negative Prädiktivwert jedoch nur bei 8–62 % [86, 87]. In einer Metaanalyse zu Studien, die die Bürstenzytologie und die transpapilläre Biopsie verglichen, betrug die kombinierte Sensitivität und Spezifität der Bürstenzytologie zur Diagnose einer malignen Gallengangsstenose 45 % (95 %-KI 40–50 %) und 99 % (98–100 %) [40]. Bei Patienten mit PSC war in einer Metaanalyse zu 11 retrospektiven und prospektiven Studien mit insgesamt 747 Patienten die Sensitivität der Bürstenzytologie für ein CCA 43 % (35–52 %), die Spezifität 97 % (95–98 %) [88]. Damit sichert die Bürstenzytologie im Falle eines Nachweises die Diagnose eines biliären Karzinoms, ist jedoch bei negativer Histologie nicht zum Ausschluss eines biliären Karzinoms geeignet.

Die endobiliäre, transpapilläre Zangenbiopsie während der ERC hat in verschiedenen Studien eine Sensitivität von 29–81 % [82, 89, 90] und eine Spezifität von 90–100 % [91, 92]. Der positive Prädiktivwert lag bei 94–100 % [91, 92], der negative Prädiktivwert jedoch nur bei 31–81 % [91, 92].

In der bereits oben aufgeführten Metaanalyse [40] war die kombinierte Sensitivität und Spezifität der transpapillären Biopsie zur Diagnose einer malignen Gallengangstenose 48,1 % (95 %-KI 42,8–53,4 %) und 99,2 % (97,6–99,8 %), lag somit geringgradig höher als die der Bürstenzytologie. Die diagnostische Genauigkeit ist für CCAs etwas höher als für das Pankreaskarzinom, am ehesten aufgrund des oberflächlicheren, somit besser zugänglichen Tumorwachstums des CCA. Ähnlich wie für die Bürstenzytologie gilt für die Zangenbiopsie, dass bei positiver Histologie die Diagnose eines biliären Karzinoms zwar gesichert ist, bei negativer Histologie jedoch nicht ausgeschlossen werden kann. Gallengangperforationen durch die Zangenbiopsien wurden beschrieben [93, 94], jedoch insgesamt nur selten berichtet.

Die Kombination von Bürstenzytologie und transpapillärer endobiliärer Zangenbiopsie wurde in 6 Studien untersucht [40]. Sie kann die Sensitivität der Diagnose einer malignen Strikturen mit einer kombinierten Sensitivität von 59,4 % (53,7–64,8 %) erreichen, die Spezifität bleibt hoch (100 % (98,8–100,0 %)). Somit wird die diagnostische Genauigkeit durch die Kombination beider Verfahren zur Histologiegewinnung gesteigert, jedoch nicht in

dem Maße, dass ein Ausschluss eines Karzinoms durch die Histologie in sicherer Weise möglich ist.

4.18)	Evidenzbasiertes Statement	Neu 2021
Level of Evidence 1	Bei V. a. ein extrahepatisches Cholangiokarzinom kann durch Einsatz der Cholangioskopie in Kombination mit visuell gezielter Biopsie die Sensitivität der Diagnose gesteigert werden.	
	Primärrecherche: Navaneethan 2015 [95]	
	starker Konsens	

Die meisten Studien zum Einsatz der Cholangioskopie verwendeten die Single-Operator-Cholangioskopie (mit SpyGlass®). In einer systematischen Übersicht [95] wurden insgesamt 10 Studien identifiziert, die die Cholangioskopie mit visuell-endoskopisch gezielter Biopsieentnahme bei Gallengangsstrikturen evaluierten. Die kombinierte Sensitivität der so gewonnenen Histologie zur Diagnose maligner Strikturen war 60,1 % (95 %-KI 54,9–65,2 %) bei einer Spezifität von 98,0 % (96,0–99,0 %). Etwas bessere Werte ergaben sich, wenn nur die Biopsien bei CCA ausgewertet wurden (Sensitivität 66,2 % (59,7–72,3 %), Spezifität 97,0 % (94,0–99,0 %)).

Die Hinzunahme des visuell-endoskopischen Eindrucks konnte die Sensitivität erheblich steigern (84,5 % (79,2–88,9 %)), allerdings zulasten der Spezifität (82,6 % (77,1–87,3 %)). Letztlich sind die endoskopischen Kriterien für Malignität nicht abschließend evaluiert, insbesondere vor dem Hintergrund entzündlicher Veränderungen (z. B. bei PSC). Interessant ist der Einsatz der Cholangioskopie bei Strikturen mit zuvor nicht eindeutiger Histologie durch Bürste u./o. Biopsie: Damit konnte dennoch mit einer Sensitivität von 67,3 % (52,5–80,1 %) und einer Spezifität von 93,3 % (83,1–98,7 %) ein CCA diagnostiziert werden. Bei direktem Vergleich zwischen Bürstenzytologie, Zangenbiopsie und Cholangioskopie mit Biopsieentnahme war die Cholangioskopie den beiden anderen Verfahren in Sensitivität, Genauigkeit und negativem Prädiktivwert signifikant überlegen [89].

Der Einsatz der nächsten Gerätegeneration oder die Verwendung der direkten peroralen Cholangioskopie könnte theoretisch sowohl die endoskopische Visualisierung als auch Größe und Zahl der Biopsien verbessern. Dazu liegen noch keine vergleichenden Studien mit älteren Cholangioskopen vor. Eine 2019 publizierte Studie hat randomisiert die konventionelle Bürstenzytologie-Entnahme mit der digitalen Cholangioskopie mit visuell gestützter Biopsie verglichen. Dabei war die Sensitivität der cholangioskopie-gesteuerten Biopsie signifikant höher als die der Bürstenzytologie (68,2 % vs. 21,4 %), ebenfalls die Sensitivität der visuellen Einschätzung (95,5 % vs. 66,7 %) und die Genauigkeit insgesamt (87,1 % vs. 65,5 %), bei allerdings nicht gesteigertem PPV (positiv predictive value) und NPV (negativ predictive value) [96]. Zusätzliche Methoden zur Verbesserung der Visualisierung biliärer Veränderungen wie die Chromoendoskopie, virtuelle Chromoendoskopie oder die Verwendung sondenbasierter Endomikroskopiesystem sind in Einzelstudien gut evaluiert, jedoch nicht in der Routinediagnostik verfügbar. Grundsätzlich sind all die genannten Verfahren der

Bürstenzytologie, Biopsie und Cholangioskopie auch perkutan, z. B. über einen PTC-D-Zugang, einsetzbar.

4.19)	Konsensbasierte Empfehlung	Neu 2021
EK	Patienten mit primär sklerosierender Cholangitis und Erstmanifestation einer dominanten Stenose sollen mittels MRT/MRCP und ERCP/Histologie weiter abgeklärt werden. Bei weiterbestehendem Verdacht auf ein CCA trotz negativer Diagnostik sollte eine kurzfristige erneute Reevaluation, ggf. mit Wiederholung der Untersuchungen, oder bei therapeutischer Relevanz eine Klärung im Rahmen einer explorativen Laparotomie erfolgen.	
	Konsens	

Zur Überwachung von Patienten mit PSC darf auf die „S2k-LL Autoimmune Lebererkrankungen“ [35] der DGVS verwiesen werden, die schreibt: „Die Unterscheidung der benignen von der malignen Stenose ist eines der klinisch relevantesten Probleme bei Patienten mit PSC. Es sollten möglichst verschiedene Verfahren angewendet werden, um den Verdacht eines CCA weitestgehend zu bestätigen oder auszuschließen. Eine Cholangioskopie wird von einigen Zentren insbesondere zur gezielten Gewebeentnahme favorisiert. Auch eine Wiederholung bereits erfolgter Untersuchungen erzielt in manchen Fällen eine Diagnosesicherung.“ Eine ausführliche Aufstellung zur Genauigkeit der Bürstenzytologie zur Diagnose des CCA bei Patienten mit PSC in Einzelstudien und in Reviews findet sich außerdem in der ESGE-Leitlinie „Role of Endoscopy in Primary Sclerosing Cholangitis“ [97] (► **Tab. 7, 8**), zusammenfassend s. u. Kapitel Bürstenzytologie. Interessant ist, dass in einer kürzlich publizierten deutschen Studie unter Patienten mit PSC diejenigen Patienten, die eine regelmäßige Dilatation dominanter Stenosen erhielten, mit 5,3 % (n = 7) zwar nicht signifikant (p = 0,1), aber möglicherweise doch relevant seltener ein CCA entwickelten als die Patienten, die nur bei Beschwerden dilatiert wurden, mit 9,8 % (n = 15) [74]. Ob dies ein Effekt der verminderten Zahl von Cholangitis-Episoden ist (i. S. einer Unterbrechung der Inflammations-Karzinom-Sequenz), muss abgewartet werden.

Bei hochgradigem Verdacht auf ein biliäres Karzinom (iCCA, pCCA, dCCA) und als resektabel eingeschätztem Befund muss eine histologische Sicherung nicht regelhaft präoperativ erfolgen, da ein fehlender Tumornachweis in der Histologie/Zytologie aufgrund der niedrigen Sensitivität das therapeutische Vorgehen nicht verändert. Häufig wird die Erstdiagnose eines pCCA oder dCCA bei der ERC zur Ableitung bei Cholestase gestellt, dann kann ggf. eine Bürstenzytologie u./o. Zangenbiopsie zur Histologiegewinnung eingesetzt werden. Sensitivität und Spezifität der Verfahren zur histologischen Sicherung in Studien war in hohem Maße abhängig von der Prätestwahrscheinlichkeit der Studienpopulation (z. B. PSC- vs. Non-PSC-Patienten, Patienten mit unklarer Strikture vs. Patienten mit jeglicher Strikture, symptomatische vs. asymptomatische Strikture, nur dCCA vs. dCCA und Papillen- und Pankreaskarzinom). Bei unklaren Befunden kann die Cholangio-

skopie mit endoskopisch-visuell gezielter Biopsieentnahme eingesetzt werden, die die diagnostische Ausbeute erhöht (s. u.).

Bei Verdacht auf IgG4-assoziierte Cholangitis kann die biopsische Sicherung die probatorische Einleitung einer spezifischen Therapie begründen. Bei Patienten mit Primär Sklerosierender Cholangitis (PSC) empfiehlt die DGVS-Leitlinie „Autoimmune Lebererkrankungen“ bei dominanter Stenose eine histologische Sicherung, bei weiterhin bestehendem Verdacht auf ein CCA trotz negativer Histologie eine kurzfristige Reevaluation [35]. Vor Einleitung einer palliativen Chemotherapie ist die histologische Sicherung der Tumorentität erforderlich, die im Rahmen einer ERC oder durch perkutane oder endosonografische Punktion erfolgen kann (s. u.). Ob in Zukunft der Einsatz neoadjuvanter (Chemo-)Therapieansätze häufiger eine histologische Sicherung auch bei resektablem Befund erforderlich machen wird, bleibt aktuell ebenso spekulativ wie das Potenzial repetitiver Biopsien zur Identifikation eines molekular gestützten Therapieansatzes in der palliativen Situation.

Hinsichtlich der histopathologischen Sicherung s. auch das Kapitel „Histopathologische und molekulare Diagnostik“, S. 199.

4.4. Operative und interventionelle Therapieverfahren

4.4.1. Resektion

4.20)	Konsensbasierte Empfehlung	Neu 2021
EK	Eine Resektion eines pCCA, dCCA oder iCCA soll erfolgen, wenn eine komplette Resektion (R0-Resektion) möglich erscheint.	
	starker Konsens	

Die radikale chirurgische Entfernung allen Tumorgewebes stellt gegenwärtig die einzige kurative Behandlung des nicht fernmetastasierten iCCA und pCCA dar. Multifokalität (bei iCCA), Lymphknotenmetastasen (N1) und eine Gefäßinvasion sind die wichtigsten prognoserelevanten Faktoren, stellen jedoch keine Kontraindikation dar, sofern eine R0-Resektion erreichbar scheint [98–104]. Häufig erfordert die chirurgische Behandlung von iCCA und pCCA ausgedehnte Leberresektionen [105–107]. Postoperativ sollte eine adjuvante Therapie erfolgen (siehe BILCAP-Studie (Capecitabine compared with observation in resected biliary tract cancer)) [108]. Bei initial irresektablem oder sogenanntem borderline-resektablem iCCA kann nach einer Downsizing-Therapie eine Resektion erwogen werden [109].

4.21)	Konsensbasierte Empfehlung	Neu 2021
EK	Eine Resektion eines Gallenblasenkarzinoms soll erfolgen, wenn klinisch keine Fernmetastasen vorliegen (cM0) und eine komplette Resektion (R0-Resektion) möglich erscheint.	
	starker Konsens	

Die langfristige Prognose des Gallenblasenkarzinoms ist insgesamt sehr schlecht, mit einer 5-Jahre-Überlebensrate von 5–15 %. Wenn der Krebs jedoch in einem frühen Stadium erkannt und angemessen behandelt wird, können 5-Jahres-Überlebensraten von 75 % erreicht werden [110, 111]. Es besteht ein internationaler Konsens darüber, dass die R0-Resektion der stärkste prognostische Faktor für das Langzeitergebnis und die Heilungschancen bei Patienten mit Gallenblasenkarzinom ist [111]. In diesem Zusammenhang bestimmt die Tiefe der Invasion durch die Gallenblasenwand die chirurgische Standardbehandlung des Gallenblasenkarzinoms [110–112].

Bei Tis- und T1a-Tumoren ist eine Cholezystektomie ohne weitere Resektion erforderlich [111]. Beim Gallenblasenkarzinom der Kategorie $\geq$ T1b ist eine zusätzliche Leberresektion mit systematischer Lymphadenektomie indiziert, sofern der Patient für die Operation geeignet ist. Sowohl die Gallenblasenbettektomie als auch die Segmentresektion IVb und V ist ein onkologisch akzeptables Verfahren, vorausgesetzt, es wird eine R0-Resektion durchgeführt. Eine erweiterte Hepatektomie ist in der Regel bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem Tumor mit biliärer und vaskulärer Beteiligung erforderlich, um eine R0-Resektion zu erreichen [110, 111].

Eine routinemäßige Resektion der Hauptgallengänge ist weder indiziert noch empfohlen, da sie die postoperative Morbidität erhöht, die Zahl der entfernten Lymphknoten nicht erhöht und nicht mit einer Verbesserung des Gesamtüberlebens assoziiert ist. Eine Gallengangresektion ist nur in Fällen indiziert, in denen ein positiver zystischer Ductusrand zum Zeitpunkt der ursprünglichen Resektion beseitigt werden muss, bei Gallenblasenkrebs mit direkter Infiltration des hepatoduodenalen Ligaments und in Fällen mit intensiver postoperativer Fibrose mit signifikanter Lymphadenopathie des hepatoduodenalen Ligaments, um eine adäquate Lymphadenektomie zu ermöglichen [111].

Beim Gallenblasenkarzinom der Kategorie $\geq$ T1b erfordert die „Standard“-Lymphknotendisektion die Entnahme von mindestens 6 Lymphknoten und umfasst N1 (zystische 12c, pericholedochale 12b, Hilusknoten 12 h, Knoten der eigentlichen Leberarterie 12a) und N2 (peripankreatische 13a, periportale 12 p, periduktale und gemeinsame Leberarterie). Eine Skelettierung der Leberarterie, der Pfortader und des Gallengangs wird empfohlen. Das Befallen von Lymphknoten aus Truncus coeliacus und para-aortal sollte als M1-Krankheit betrachtet werden, und die Entnahme dieser Lymphknoten ist nicht mit einem verbesserten Überleben assoziiert [111].

4.22)	Konsensbasierte Empfehlung	Neu 2021
EK	Wird bei einer Cholezystektomie intra- oder postoperativ ein Carcinoma in situ (Tis) oder ein Mukosakarzinom (T1a) festgestellt, sollte bei Vorliegen einer R0-Situation (D. cysticus) keine Nachresektion erfolgen.	
	starker Konsens	

Das inzidentelle Gallenblasenkarzinom ist definiert als ein Karzinom, das bei der histologischen Untersuchung der Probe nach Standard-Cholezystektomie entdeckt wird, da frühe Gallenblasenkarzinome keine spezifischen Symptome aufweisen. Das inzidentelle Gallenblasenkarzinom repräsentiert etwa 70 % der Gallenblasenkarzinome in nicht endemischen Gebieten und tritt bei 0,2–3 % der Patienten auf, die sich einer Cholezystektomie unterziehen.

Ein Gallenblasenkarzinom der Kategorie T1a ist definiert als Karzinom, das auf die Schleimhaut beschränkt ist, und T1b als Karzinom, das auf die Muscularis-Schleimhaut beschränkt ist. Patienten mit einem auf die Schleimhaut beschränkten Karzinom (T1a oder weniger) zeigten 5-Jahres-Überlebensraten von bis zu 100 % nach alleiniger Cholezystektomie. Deshalb wird bei Patienten mit inzidentellem Gallenblasenkarzinom der Kategorie Tis und T1a eine einfache Cholezystektomie empfohlen. Eine erweiterte Resektion ist nicht erforderlich. [110, 111, 113]

4.23)	Konsensbasierte Empfehlung	Neu 2021
EK	Bei intra- oder postoperativem Nachweis eines Gallenblasenkarzinoms der Kategorie $\geq$ T1b soll bei kurativem Ansatz eine onkologische Resektion oder Nachresektion erfolgen.	
	starker Konsens	

Aktuelle Leitlinien für die Behandlung von inzidentellen Gallenblasenkarzinomen empfehlen eine Nachresektion bei T1b-, T2- und T3-Läsionen, es sei denn, dies ist aufgrund einer fortgeschrittenen Erkrankung oder eines schlechten Allgemeinzustands des Patienten kontraindiziert [111, 114].

Es besteht Konsens, dass die R0-Resektion der stärkste prognostische Faktor für das Langzeitergebnis und die Heilungschancen bei Patienten mit Gallenblasenkarzinom ist [111, 115]. Diesbezüglich zeigten Lee et al. in einer multivariaten Analyse bei Patienten mit einem T1b-Tumor, dass die R1/R2-Resektion und die Lymphknotenmetastasierung eine schlechte Prognose signifikant vorhersagten, wobei die 1-Jahres-Überlebensrate bei T1b-Tumoren, die sich keiner radikalen Exzision unterziehen, auf 50 % sank [116].

Die Reoperation sollte so früh wie möglich durchgeführt werden, sobald das endgültige histopathologische Staging vorliegt, die Metastasenaufarbeitung abgeschlossen ist und der Patient für die Reoperation geeignet ist, die je nach Überweisungszeitpunkt und Krankheitsstadium 2–4 Wochen nach der Cholezystektomie erfolgen kann. Eine radikale Reoperation wird für Patienten mit der Krankheit $\geq$ pT1b empfohlen [111].

Eine radikale Cholezystektomie mit Lymphadenektomie sollte bei Patienten mit T1b-GBCA empfohlen werden, bei denen kein erhöhtes Risiko für postoperative Komplikationen besteht [113, 115].

Die Resektion der extrahepatischen Gallenwege ist die Standardoperation bei Gallenblasenkarzinomen, die (makroskopisch oder mikroskopisch) den Hals der Gallenblase und/oder den D. cysticus betreffen [111].

4.24)	Konsensbasierte Empfehlung	Neu 2021
EK	Bei einem isolierten intrahepatischen Rezidiv eines CCA kann eine erneute Resektion durchgeführt werden, wenn eine komplette Resektion (R0-Resektion) möglich erscheint.	
	Konsens	

Nach Resektion eines iCCA kann bei einem auf die Leber beschränkten Tumorrezidiv ein erneuter Resektionsversuch unternommen werden. Die Überlebensraten sind denen nach Primäroperation vergleichbar [117, 118]. Isolierte Rezidive eines perihilären Cholangiokarzinoms sind nur selten einer chirurgischen Therapie zugänglich.

4.25)	Konsensbasierte Empfehlung	Neu 2021
EK	Wenn Rezidive nach einer vorangegangenen Operation nicht erneut operativ versorgt werden können, können diese mit thermischer Ablation behandelt werden, wenn dadurch eine komplette Ablation möglich erscheint.	
	starker Konsens	

Für die thermische Ablation bei iCCA Rezidiven nach Resektion konnten in mehreren Studien gute Ergebnisse gezeigt werden [119–127]. So konnte in 2 kontrollierten Studien bei insgesamt 230 Patienten [120, 121] bei vergleichbaren Patientencharakteristiken ein vergleichbares progressionsfreies Gesamtüberleben von 31,3 Monaten für die Resektion versus 29,4 Monaten für die Ablation [120] bei deutlich höherer Komplikationsrate für die Resektion im Vergleich zur Ablation (13,8 %, vs. 5,3 % in [120] und 46,9 % vs. 3,9 % in [121] erreicht werden. In einer weiteren Studie von Kim JH et al. [128] wurden insgesamt 20 Patienten mit 29 rezidivierenden iCCAs einer perkutanen RFA unterzogen. Alle Patienten hatten sich einer kurativen Resektion des primären iCCA unterzogen. Die Tumorgöße lag zwischen 0,7 cm und 4,4 cm in der maximalen Größe (Mittelwert 1,9 cm; Median 1,5 cm). Die technische Effektivität von der Ablation betrug 97 % (28/29) der rezidivierenden iCCAs. Das mittlere progressionsfreie Überleben des lokalen Tumors betrug 39,8 Monate, und die kumulative progressionsfreie 6-Monate- und 1-, 2- und 4-Jahres-Überlebensrate betrug 93 %, 74 %, 74 % und 74 %. Das mediane Gesamtüberleben nach Ablation betrug 27,4 Monate und die kumulative Gesamtüberlebensrate von 6 Monaten und 1, 2 und 4 Jahren betrug 95 %, 70 %, 60 % und 21 %. Es gab in dieser Fallserie 2 Komplikationen (einen Leberabszess und eine biliäre Strikture, somit 7 % pro Behandlung) während des Follow-ups, aber keine Todesfälle.

4.4.2. Lebertransplantation

4.26)	Konsensbasierte Empfehlung	Neu 2021
EK	Eine Lebertransplantation für das iCCA soll außerhalb von Studien nicht erfolgen.	
	starker Konsens	

Derzeit stellt das iCCA eine Kontraindikation für eine Lebertransplantation in den meisten Ländern weltweit aufgrund früher Tumorrezidive und schlechter Überlebensraten (5-Jahres-Gesamtüberleben zwischen 35 % und 47 %) dar [12, 61, 129].

Zu beachten ist, dass dies nicht immer Intention-to-Treat-Analysen sind, sondern die Diagnose eines iCCA vielfach erst nach der Lebertransplantation im finalen histologischen Befund der Explantate gestellt wird, die Lebertransplantation jedoch ursprünglich mit der Indikation eines HCCs durchgeführt wurde [130, 131].

Im Fall eines iCCA < 2 cm (d. h. „sehr frühes“ iCCA) scheint die Lebertransplantation jedoch mit ähnlichen Ergebnissen wie bei einem HCC innerhalb der Mailand-Kriterien einherzugehen [132]. Dieses Konzept wurde durch eine weitere Studie validiert [133].

Lunsford et al. haben vor Kurzem ein Protokoll für die Lebertransplantation bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem iCCA nach neoadjuvanter Chemotherapie erstellt. Voraussetzung war eine dauerhafte Regression oder zumindest kein Tumorprogress unter Chemotherapie. Sechs von 21 rekrutierten Patienten wurden transplantiert und hatten eine Gesamtüberlebensrate nach 5 Jahren von 83 % (5 der 6 Patienten), 3 davon ohne Rezidiv [134].

4.27)	Evidenzbasierte Empfehlung	Neu 2021
Empfehlungsgrad 0	Bei irresektablem, nichtmetastasiertem pCCA, das die Mayo-Kriterien erfüllt, kann eine Lebertransplantation unter Studienbedingungen erwogen werden.	
Level of Evidence 3	Primärrecherche: Becker 2008 [135], Darwish 2012 [136]	
	starker Konsens	

Mayo-Kriterien

Irresektables pCCA oder pCCA in PSC-Zirrhose
Tumordurchmesser < 3 cm
keine LK-Metastasen (obligate chirurgische Exploration)
keine extrahepatische Tumormanifestation
histologisch/zytologisch bestätigtes pCCA oder CA19-9 > 1000 kU/L mit Vorliegen radiologischer Zeichen einer malignen Stenose

Die Lebertransplantation scheint bei irresektablen, nichtmetastasierten pCCA eine valide Option mit vielversprechenden Ergebnissen (Gesamtüberlebensrate > 50 % nach 5 Jahren). Die Rolle der neoadjuvanten Therapie ist bislang nicht geklärt.

Die meisten Daten zur Lebertransplantation stammen aus den USA, u. a. aus dem Zentrum mit der größten Erfahrung, der Mayo Klinik in Rochester [137]. In diesem Zentrum wurde ein neoadjuvantes Protokoll etabliert, das auf einer Kombination aus Strahlentherapie (45 Gy external beam radiation mit ggf. intraluminaler Brachytherapie) und Chemotherapie (5-FU über 3 Wochen, gefolgt von Capecitabin) basiert. Lymphknotenmetastasen stellen eine absolute Kontraindikation dar. Sie sollen im Rahmen einer explorativen Laparotomie vor Lebertransplantation ausgeschlossen werden. Bis dato wurden mehr als 160 Patienten gemäß diesem Protokoll transplantiert mit einem 5-Jahres-Gesamtüberleben zwischen 50 % und 80 %, abhängig von verschiedenen Unter- und Risikogruppen [135, 136, 138, 139]. Eine prospektive, randomisierte Studie zum Vergleich Lebertransplantation versus palliative Therapie existiert bislang nicht.

In einer Analyse von Mantel et al. von ELTR-Daten (105 Patienten mit pCCA) konnte kein Nutzen durch eine neoadjuvante Therapie gefunden werden [140]. In einer Subgruppe von allerdings nur 28 Patienten, die die Mayo-Auswahlkriterien erfüllten (d. h. Tumordurchmesser < 3 cm, keine LK-Metastasen, keine extrahepatische Erkrankung, histologisch bestätigtes pCCA oder CA19-9 > 100 kU/L mit Vorliegen radiologischer Zeichen einer malignen Stenose), wurde keine neoadjuvante Therapie durchgeführt. Dennoch wies diese Subgruppe eine 5-Jahres-Überlebensrate von 59 % auf. Die übrigen 77 Patienten, die die Mayo-Kriterien nicht erfüllten, zeigten schlechte Ergebnisse mit einem 5-Jahres-Gesamtüberleben < 20 % [140].

4.4.3. Interventionelle Therapieverfahren

4.4.3.1. Perkutane Ablation

4.28)	Konsensbasierte Empfehlung	Neu 2021
EK	Lokale Verfahren (RFA/MWA) können nach Beschluss des Tumorboards durchgeführt werden, falls keine Resektion möglich ist.	
	starker Konsens	

Grundsätzlich ist die thermische Ablation beim iCCA bis 3 cm Durchmesser möglich und klinisch effektiv [141–150]. Mit modernen, effektiveren Ablationstechniken und in Kombination mit selektiver Embolisierung ist eine Ablation beim iCCA auch bis 5 cm Durchmesser in Analogie zum Vorgehen beim HCC möglich [151]. Die thermische Ablation wird in den EASL Guidelines mit einer Empfehlung C2 als „Kann-Option“ für „kleine Läsionen, die nicht chirurgisch zugänglich sind“ aufgeführt [152]. Es wird empfohlen, weitere klinische Studien durchzuführen. Auch in den NCCN Guidelines V3–2019 ist die thermische Ablation als Therapie des irresektablen iCCA explizit genannt [153].

Mehrere retrospektive Studien liegen vor, die den Wert der thermischen Ablation im historischen Vergleich mit akzeptablen Überlebensraten zeigen. In der bisher größten Single-Center-Studie mit 107 Patienten und 171 Tumoren [150] zeigte die Ablation bei primärem iCCA ein PFS nach 6, 12, 18 und 24 Monaten von 67,4 %; 41,5 %; 18,2 % und 8,7 % und ein OS nach 1, 3 und 5 Jahren von 93,5 %, 39,6 % und 7,9 %. In einer Metaanalyse [143] betrugen die gepoolten 1-Jahres-, 3-Jahres- und 5-Jahres-Überlebensraten 82 % (95 %-KI 72 %; 90 %), 47 % (95 %-KI 28 %; 65 %) und 24 % (95 %-KI 11 %; 40 %).

4.4.3.2. Intraarterielle Therapieverfahren

4.29)	Konsensbasierte Empfehlung	Neu 2021
EK	Beim fortgeschrittenen iCCA ohne extrahepatischen Befall können intraarterielle Verfahren ab der Zweitlinie oder additiv zur Chemotherapie, nach Vorstellung im Tumorboard, erfolgen.	
	starker Konsens	

Die arteriellen Verfahren sind in zahlreichen Studien evaluiert. Aufgrund der geringen Patientenzahl des seltenen Tumors gibt es bisher weder für eine primäre noch für eine sekundäre lokale Therapie randomisierte Studien, allerdings zahlreiche Kohortenstudien, Metaanalysen und systematische Reviews.

Als primäre Therapie werden selektive transarterielle Verfahren erwogen, falls bei Patienten eine Kontraindikation für eine systemische Chemotherapie vorliegt bzw. eine systemische Chemotherapie abgelehnt wird. Als sekundäre Therapie werden TACE, TARE und HAI allein bei Nichtansprechen oder kombiniert mit systemischer Therapie in Einzelfällen diskutiert. In den von Bridgewater publizierten „Guidelines for the diagnosis and management of intrahepatic cholangiocarcinoma“, der International Liver Cancer Association (ILCA) aus dem Jahr 2014 [61] wurde folgende Einschätzung getroffen: TACE und TARE zeigen in Einzelfällen ein gutes Ansprechen mit vertretbarer Toxizität bei Patienten mit iCCA. Allerdings schließen die Autoren zum damaligen Zeitpunkt, dass aufgrund einer unzureichenden Studienlage noch keine allgemeine Empfehlung für diese Therapien ausgesprochen werden kann. Eine Phase-III-Studie zu dieser Fragestellung ist nach wie vor nicht berichtet worden, somit bleiben TACE und TARE derzeit Einzelfällen vorbehalten nach Besprechung im interdisziplinären Tumorbord.

Die lokoregionäre Therapie wird in mehreren Metaanalysen als wirksam hervorgehoben. Die TACE erreicht beim irresektablen iCCA allein ein medianes Gesamtüberleben von 12–17 Monaten und in Kombination mit systemischer Therapie einen zusätzlichen Überlebensvorteil von 2–12 Monaten [143, 145–148, 154]. Cuchetti et al. [149] konnten in einer Metaanalyse bei Patienten mit „mass-forming“ iCCA (OS: 19,9 Monate), bei TARE-naiven Patienten (OS: 24 Monate) und in Kombination mit systemischer Chemotherapie (OS: 19,5 Monate) die besten Überlebensraten

erreichen. Solitäre Tumoren haben nach TARE ein höheres OS als multifokale Tumoren [150] (25 vs. 6,1 Monate [151]). Ähnliche Unterschiede zeigen sich zwischen gut und gering differenzierter Histologie [151] (18,6 vs. 9,7 Monate [152]).

Yang et al. fassen in einem systematischen Review 20 Arbeiten zusammen, allerdings konnte aufgrund der Datenheterogenität keine Metaanalyse durchgeführt werden. Dennoch zeigt diese Arbeit, dass transarterielle Verfahren sicher und effektiv sein können mit einem medianen Überleben von 12,4 Monaten nach TARE, interessanterweise trotz 33 % der Patienten mit extrahepatischen Manifestationen [153]. Aufgrund der Daten einer gepoolten Analyse von 12 Studien mit einem medianen Überleben von 15,5 Monaten und einer Ansprechrate von 28 % erwähnt die 2016 erschienene ESMO-Leitlinie [14] explizit auch die Möglichkeit einer TARE nach Versagen der Systemtherapie. In einer multi-zentrischen Auswertung [155] in 5 Krankenhäusern zeigte sich kein OS-Unterschied zwischen cTACE (13,4 Monate), DEB TACE (10,5 Monate), alleiniger Embolisation (TAE; 14,3 Monate) oder TARE (11,3 Monate) ($p = 0,46$). Vergleichbare Daten zum OS bei TACE und TARE haben auch Boehm et al. [146] in einer Metaanalyse berichtet, wobei darin die HAI zwar eine höhere Toxizität aber auch ein signifikant längeres OS aufwies.

Ein interessantes neues interventionell-radiologisches Konzept stellt die Chemosaturation mit einer Erhöhung der lokalen Dosis und Reduktion der Toxizität dar. Dieser Ansatz wird derzeit in Studien evaluiert und könnte in Zukunft einen Fortschritt für Patienten mit iCCA zeigen [156].

Sowohl mit TARE als auch mit HAI wurde in Studien [151, 157, 158] über Downstaging berichtet, das bei einigen Patienten eine R0-Resektion ermöglichte. [159]. Dies bestätigt die Notwendigkeit der erneuten Beurteilung der Patienten nach intraarteriellen Therapien in einem multidisziplinären Team bei gutem Ansprechen.

4.4.4. Endoskopische Therapieverfahren

4.4.4.1. Präoperative biliäre Drainagen

4.30)	Konsensbasierte Empfehlung	Neu 2021
EK	Die Indikation für eine präoperative biliäre Drainage sollte interdisziplinär getroffen werden.	
	starker Konsens, Klug entscheiden	

4.31)	Konsensbasierte Empfehlung	Neu 2021
EK	Bei Vorliegen einer Cholangitis sollte eine präoperative biliäre Drainage umgehend erfolgen.	
	starker Konsens, Klug entscheiden	

Die Indikation zur biliären Drainage stellt sich entsprechend dem Behandlungsziel, dabei kann eine präoperative biliäre Drainage

(PBD) bei kurativ intendierter Resektion oder eine palliative Drainage infrage kommen. Darüber hinaus hängt die Behandlungsstrategie von der Lokalisation des Gallenwegverschlusses (intrahepatisch, hilär, extrahepatisch) ab. Ein weiterer Aspekt ist der Zugangsweg: Die BD kann grundsätzlich perkutan-transhepatisch, transpapillär oder transgastrisch/transduodenal erfolgen.

Wenn eine kurativ intendierte Resektion möglich ist, ist diese die bevorzugte Behandlung für Patienten mit hilärem oder extrahepatischem Cholangiokarzinom. Etwa 25–35 % dieser Patienten sind Kandidaten für eine PBD beim hilären CCA. Die Frage der Indikationsstellung zu einer PBD ist allerdings nicht abschließend beantwortet. Die Evidenz ist beschränkt und fußt überwiegend auf retrospektiven Analysen und nur vereinzelt auf prospektiven, randomisierten Studien. Die Hyperbilirubinämie wurde in einer kürzlich veröffentlichte Single-Center-Studie als wichtigster modifizierbarer Risikofaktor für das negative, frühe postoperative Outcome des Patienten beobachtet [160]. Es werden dabei unterschiedliche cut-off levels (orientierend an unterschiedlichen Resektionsausmaßen) angegeben, eine ausreichende Evidenz für einen entsprechenden Wert gibt es nicht. Andererseits kann eine PBD selbst das frühe postoperative Outcome des Patienten negativ beeinflussen, bspw. durch Komplikationen der interventionellen Therapie. Es wird zudem eine erhöhte Morbidität auch bei erfolgreicher Drainage gefunden und bspw. eine Ursache im möglichen Einschleppen von Keimen in das Gallenwegsystem durch die interventionelle Therapie vermutet. Unstrittig ist aber die Notwendigkeit einer PBD, wenn eine Cholangitis primär vorliegt.

Die PBD muss für das intrahepatische Gallengangkarzinom und das perihiläre Gallengangkarzinom getrennt betrachtet werden. Intrahepatische Gallengangkarzinome gehen nur selten mit einer Kompression der zentralen Gallenwegstrukturen und einem Ikterus einher. Eine präoperative Gallengangdekompression ist in diesen Fällen daher nur vor ausgedehnten Resektionen und Beteiligung der Gallenwege des „Future Liver Remnant“ erforderlich. Auch die Frage nach dem technischen Vorgehen bei der präoperativen Drainage ist nicht abschließend geklärt. Abgesehen von der lokalen Expertise im endoskopischen oder perkutanen Vorgehen, liegen auch im Studiensetting widersprüchliche Ergebnisse vor. Dies betrifft sowohl das Auftreten von Komplikationen durch die jeweilige Prozedur als auch die Erfolgsraten, wobei diese bei der PTCD etwas höher zu sein scheinen.

Es liegen 2 Metaanalysen mit bis zu 4 retrospektiven, nicht randomisierten Studien vor [161, 162]. In diesen wird eine vergleichbare bzw. etwas höhere Morbidität nach ERCP im Vergleich zur PTCD gefunden. Eine randomisierte Studie (Einschlusskriterien: Bilirubin $> 2,9$ mg/dl, geplante erweiterte Leberresektion) wurde vorzeitig beendet, da in der PTCD-Gruppe eine signifikant höhere (Gesamt-)Mortalität (41 % von 27 Patienten) als in der endoskopisch gelegten Drainage-Gruppe (11 % von 27 Patienten) ($p = 0,03$) vorlag. Allerdings war bei 56 % der Patienten zusätzlich zur endoskopisch gelegten Drainage eine perkutan gelegte Drainage erforderlich. Zudem entwickelten 16 (59 %) Patienten nach PTCD eine Cholangitis vs. 10 (37 %) nach ERCP [163].

Wahrscheinlich hat auch die jeweilige Expertise im Zentrum einen Einfluss auf das Outcome bei PBD. In einer multizentrischen, retrospektiven Analyse aus China zeigte sich im Vergleich einer ERCP vs. PTCD eine höhere periinterventionelle Morbidität in der ERCP-Gruppe [164]: Nach ERCP hatten 37 % der Patienten eine Cholangitis und 17 % eine Pankreatitis gegenüber von 22 % mit Cholangitis und 2 % mit Pankreatitis nach PTCD-Anlage.

Die in Japan bevorzugt gelegte nasobiliäre Drainage erscheint in westlichen Ländern wenig praktikabel [165], zudem scheint sie keinen Vorteil gegenüber einer Plastikstentanlage zu bieten [166].

Das Risiko einer Tumorzellverschleppung durch den Zugangsweg der Drainage ist zwar selten, wird nach PTCD aber beobachtet – nicht aber nach endoskopischer Therapie [167, 168].

Vor Augmentationsverfahren der Leber (z. B. Pfortaderembolisation) sollte zumindest eine biliäre Drainage des zukünftigen Restlebergewebes (Future Liver Remnant) erfolgen [169]. Die Drainage des zu entfernenden Lebergewebes hat nur einen geringen Einfluss auf die Hypertrophieinduktion [170].

Zusammenfassend sollte die Indikation zu einer PBD in einem hepatobiliären Zentrum erfolgen; dort ist eine interdisziplinäre Planung der Behandlung unter Einschluss des chirurgischen, des interventionellen/endoskopischen und radiologischen Behandlers möglich. Die interventionelle Therapie muss dabei auch durch alternative Drainagewege möglich sein, da eine primär insuffiziente Drainage nicht selten ist und dann eine alternative Therapiestrategie ergriffen werden muss.

Ergänzende Literaturübersicht s. Anhang ► **Tab. 10:** Übersicht über Literatur zur präoperativen biliären Drainage (PBD), S. 218)

4.4.4.2. Palliative biliäre Drainage

4.32)	Konsensbasierte Empfehlung	Neu 2021
EK	Eine palliative biliäre Drainage soll Patienten mit symptomatischem Gallenwegverschluss angeboten werden.	
	starker Konsens	

4.33)	Konsensbasierte Empfehlung	Neu 2021
EK	Eine palliative Drainage sollte in einem erfahrenen Zentrum durchgeführt werden, da dort auch alternative Drainageverfahren zur Verfügung stehen.	
	starker Konsens	

Die interventionelle Drainage des Gallenwegsystems bei malignem Gallenwegverschluss ermöglicht eine Symptomverbesserung, eine Verbesserung der Leberfunktion und die Behandlung einer Cholangitis. Mit einem dieser Therapieziele ist eine palliative biliäre Drainage bei biliären Karzinomen angezeigt. Die interventionelle Vorgehensweise ist dabei abhängig von der Lokalisation des Verschlusses bzw. dem vorliegenden biliären Tumor (intrahepatisches vs. perihiläres vs. distales Cholangiokarzinom). Das

Vorgehen wird darüber hinaus von der verfügbaren Technik mitbeeinflusst (ERCP, PTCD, EUS-gesteuertes biliäres Drainageverfahren). Eine detaillierte präinterventionelle Behandlungsplanung auf der Basis aussagekräftiger Bildbefunde (in der Regel MRCP) ist dabei unabdingbar [171]. Die Behandlungsintention sollte vor der Intervention definiert und dokumentiert werden und muss das Ziel einer kompletten vs. inkompletten Drainage einschließen.

Grundsätzlich kann die Lebensqualität bei Hyperbilirubinämie durch eine erfolgreiche Drainage verbessert werden [172]. Für ein verlängertes Überleben durch eine erfolgreiche Drainage in der Palliation gibt es zahlreiche Hinweise [173]. Es wird eine 30-Tages-Mortalität bei der distalen biliären Stenose von 2–20 % und von 9–20 % in der perihilären Stenose berichtet [174–177].

Randomisierte Studien fokussieren überwiegend auf den distalen, periampullären malignen Gallenwegverschluss [178, 179]. Bei ihm kann eine primär retrograde endoskopische Drainage in der Regel empfohlen werden. Ein selbstexpandierender Metallstent (SEMS) sollte als primäre Drainageoption gewählt werden und scheint einer Plastikendoprothese überlegen [180]. Bei palliativer Indikation kann ein ummantelter, entfernbarer oder nicht ummantelter SEMS eingesetzt werden. Die Durchführung einer EUS-gesteuerten Drainage kann dann einer PTCD nach frustrem ERCP-Versuch überlegen sein [181, 182]. Erste randomisierte Studien sehen bereits im primären Drainageversuch die EUS-gesteuerte Technik der ERCP ebenbürtig [183, 184].

Beim perihilärem, symptomatischem Gallenwegverschluss werden PTCD oder ERCP mit unilateraler oder bi-/trilateralen Drainage eingesetzt. Eine EUS-gesteuerte Drainage kommt nur in Ausnahmefällen (z. B. transgastrische Drainage der linken Leber) infrage. Eine Drainage von mindestens 50 % des (mutmaßlich funktionalen) Leberanteils wird empfohlen, wobei eine Kontrastierung von nicht drainierten Gangsegmenten vermieden werden sollte [185].

Randomisierte Studien berichten von höherem Erfolg und niedrigeren Komplikationen der PTCD vs. ERCP beim perihilären Gallenwegverschluss [173, 174, 186, 187], aber die Lebensqualität könnte bei dem inneren Drainageverfahren größer sein [188].

Einige frühere randomisierte Daten sprechen für eine unilaterale Drainage, indem auch nur dieser Gangabschnitt dargestellt und intubiert wird [171, 189]. Um eine Cholangitis durch abhängige Gangareale zu vermeiden, ist allerdings eine effektive Drainage aller dargestellten Gänge hilfreich [190, 191]. Das weist auch auf die für die klinische Situation unzureichende Vereinfachung bei Studien und der einzelnen Patientenbehandlung hin, die im uni- vs. bilateralen Drainageansatz zu sehen ist. Da das Gallenwegsystem zumindest 3 Doppelsegmente umfasst, kann eine komplette Drainage in fortgeschrittenen perihilären Obstruktionen erst mit einem Dreifach-Stenting erreicht werden. Ein uni- vs. bilateralen Ansatz in Studien sollte daher zukünftig für die Zielbestimmung einer kompletten vs. inkompletten Drainage verlassen werden. Dies wird in der Studienkonzeption wie auch in der Behandlungsplanung in der Klinik nicht immer berücksichtigt. Randomisierte Studien konnten die effektive Drainage mittels – in der Regel bilateralen – SEMS zeigen [173, 181, 192]. Dabei

scheint eine ‚SEMS-neben-SEMS-‘ einer ‚SEMS-in-SEMS-‘ Technik gleichgestellt zu sein [181]. Es kommen nur nicht ummantelte, damit nicht entfernbare SEMs infrage, damit Seitenäste durch die Maschen des Stents drainiert werden können. Eine komplette Drainage muss als Ziel erreichbar sein. Das Outcome im weiteren Verlauf nach SEMs-Einlage im Vergleich zu Plastikstents ist nicht belegt. Eine Reintervention bei Komplikationen oder erneuter Symptomatik scheint nach Implantation von permanenten SEMs erschwert. Eine primäre Therapie mit multisegmentaler Plastikstenteinlage kann beim perihilären biliären Verschluss damit auch weiterhin als vorrangiger Therapieansatz gesehen werden.

Die Drainage eines Gangabschnitts, bei dem bereits eine Atrophie der abhängigen Lebersegmente eingetreten ist, sollte nicht erfolgen, da erhöhte Komplikationsraten und keine wesentliche Verbesserung des Patienten-Outcomes zu erwarten sind [193].

Da ein Drainageversuch mit einer Technik – bspw. der ERCP – frustriert verlaufen kann, sollte zumindest eine alternative Technik – bspw. PTCd und/oder EUS-gesteuerte biliäre Drainage – verfügbar sein. Die Häufigkeit, mit der eine biliäre Drainage im Zentrum vorgenommen wird, scheint einen wesentlichen Einfluss auf den Erfolg des Eingriffs und das Outcome beim Patienten zu haben [176, 194]. Beides spricht für eine Behandlung dieser Patienten im erfahrenen Zentrum.

Literaturübersicht s. Anhang (► **Tab. 11:** Übersicht über Literatur zur biliären Drainage (BD) bei Cholangiokarzinom. S. 219)

4.4.4.3. Intraduktales lokoregionäre Therapieverfahren

4.34)	Konsensbasierte Empfehlung	Neu 2021
EK	Intraduktales, lokal ablatives Verfahren (Photodynamische Therapie und intraduktales RFA) können nach Beschluss des Tumorboards durchgeführt werden, um eine effektive Palliation zu ermöglichen.	
	starker Konsens	

Intraduktales, lokal ablatives Verfahren können bei einem lokal begrenzten Tumor in Betracht gezogen werden. Es handelt sich dabei um eine palliative Behandlungsform. Für eine Outcome-Verbesserung mit einer lokal ablativen Therapie bei einem metastasierten Tumor finden sich keine Belege. Es stehen die Photodynamische Therapie (PDT) und die intraduktales Radiofrequenzablation (iRFA) zur Verfügung, wobei Letztere sich von der perkutanen RFA wesentlich unterscheidet. Die lokal ablativen Therapien werden in aller Regel mit einer endoskopischen Stenttherapie kombiniert und sind nur in dieser Kombination durch Studien geprüft. Dadurch ist eine lokale Tumordestruktion über wenige Millimeter zu erreichen. Die iRFA wird nach Heranführen einer bipolaren Sonde mittels ERCP in den tumorös stenosierte Gallenwegabschnitt durch Anwendung von hochfrequentem Wechselstrom durchgeführt [195]. Mit der PDT wird ebenfalls eine lokale Tumordestruktion über wenige Millimeter Eindringtiefe erreicht. Dafür muss allerdings einige Zeit vor einer lokalen Lichtbestra-

hlung des Tumorareals in einer ERCP ein Photosensitizer intravenös appliziert werden, der die Tumorzellen besonders lichtempfindlich werden lässt und diese sowie Zellen der Neovaskularisation zerstört [196]. Bei der PDT werden unterschiedliche Photosensitizer eingesetzt. Porfimer-Natrium (Photofrin) ist der am häufigsten genutzte Sensitizer, Temoporfin (Foscan) und Dihematoporphin Ether (Photosan-3) sind weitere Produkte. Photofrin ist zugelassen für die Behandlung von Patienten mit nicht resezierbarem perihilärem Cholangiokarzinom. 5-Aminolävulinsäure scheint beim Gallenwegkarzinom nicht wirksam [197]. Vergleiche einer Effektivität der Sensitizer liegen nicht vor.

Eine randomisierte Studie zeigte ein verbessertes Überleben im Vergleich zu einer alleinigen Stenttherapie für die iRFA [198] und 2 randomisierte Studien einen Überlebensvorteil für die PDT [199, 200]. Eine randomisierte Studie zeigte ein schlechteres Outcome für die PDT im Vergleich zum Stent bei Patienten mit lokal fortgeschrittenen und metastasierten perihilären Tumoren [201]. In einer gepoolten Analyse wird ein Überleben von 413 Tage vs. 183 Tage für die PDT gegenüber der alleinigen Stenttherapie gefunden [196]. In der Kombination mit einer systemischen Chemotherapie zeigte sich die PDT der PDT + Stent-Gruppe und der „Stent-allein“-Gruppe in retrospektiver Analyse überlegen [202, 203].

Die Auswahl einer PDT gegenüber einer iRFA ist durch direkte Vergleichsstudien nicht abgesichert [204, 205]. Die iRFA scheint technisch einfacher und mit hoher primärer Erfolgsrate verbunden; ob die Komplikationsrate der iRFA gegenüber der PDT vergleichbar ist, ist nicht klar [195]. Für die PDT sprechen die breitere Erfahrung und die größere Zahl an in Studien eingeschlossenen Patienten [206] sowie retrospektive Daten für die Kombination mit der systemischen Chemotherapie.

Literaturübersicht s. Anhang (► **Tab. 12:** Übersicht über Literatur zu intraduktales, lokal ablativen Verfahren (PBD). S. 220)

4.4.5. Stereotaxie

4.35)	Konsensbasierte Empfehlung	Neu 2021
EK	Eine Hochpräzisionsradiotherapie (Stereotactic Body Radiotherapy; SBRT) kann nach Beschluss in einer Tumorkonferenz bei fehlenden alternativen Therapieoptionen angeboten werden.	
	starker Konsens	

Eine Reihe von Autoren hat in den vergangenen Jahren berichtet, dass nach einer definitiven Radiotherapie die Höhe der Dosis mit einer hohen Lokalkontrollrate und auch mit dem Überleben der Patienten korreliert [207–209]. Obwohl das zunächst mit einer konventionell fraktionierten Radio(chemo)therapie beobachtet wurde [207, 209], hat die Mehrzahl der Studien der letzten Jahre eine SBRT dafür eingesetzt, die typischerweise eine Dosiseskala- tion im Zentrum der Bestrahlungsvolumina verwendet [208, 210, 211]. Die Dosisabhängigkeit gilt sowohl für intrahepatische als

auch für perihiläre CCA. Darüber hinaus ist eine sequenzielle Chemotherapie vor und/oder nach der Radiotherapie ein weiterer Faktor für die Verlängerung des Überlebens, und einige Studien haben eine Kombination der Radiotherapie mit einer sequenziellen Chemotherapie durchgeführt [209, 210].

Die Erfahrungen mit SBRT zur Behandlung von Cholangiokarzinomen sind begrenzt. Eine Metaanalyse fasst 226 Patienten in 4 prospektiven [212–215] und 7 retrospektiven Studien zusammen [210]. Die gepoolte 1-Jahres-Lokalkontrollrate war 81,8 % (95 %-KI 69,4; 89,9 %), wenn die 2-Gy-Äquivalenzdosis (EQD2) $\geq 71,3$ Gy war und darunter bei 74,7 % (95 %-KI 57,1 %; 86,7 %). Das mediane Überleben lag bei 13,6 Monaten (10–35,5 Monate). Die berichteten Toxizitäten waren moderat mit < 10 % Akuttoxizität ≥ 3 und 10–20 % Spättoxizität, v. a. als duodenale und gastrale Ulzera.

Die Protonenstrahlbestrahlung ist eine weitere Methode zur Anwendung einer hochdosierten Radiotherapie. Die meisten Daten beschränken sich auf retrospektive Studien mit nur einer Institution. Eine prospektive, multi-institutionelle Phase-II-Studie untersuchte die Wirksamkeit und Sicherheit einer hochdosierten hypofraktionierten Protonentherapie bei intrahepatischen Cholangiokarzinomen ($n = 37$; daneben auch bei 44 Patienten mit HCC). Eine Dosis von 67,5-Gray-Äquivalenten wurde in 15 Fraktionen angewendet. Die 2-Jahres-Lokalkontroll- und Gesamtüberlebensrate betrug in der Cholangiokarzinom-Kohorte 94,1 % bzw. 46,5 % [216].

Zur interstitiellen Brachytherapie von Cholangiokarzinomen ist die Evidenzlage niedrig. In einer monozentrischen, retrospektiven Serie wurden 15 Patienten mit histologisch gesicherten Tumoren an insgesamt 27 Läsionen mit einer interstitiellen Brachytherapie behandelt. Die mediane Dauer der lokalen Tumorkontrolle betrug 10 Monate und die mediane Überlebenszeit 14 Monate nach der Behandlung [217].

4.4.6. Nachsorge

4.36)	Konsensbasierte Empfehlung	Neu 2021
EK	Nach Resektion/Ablation eines CCA sollte nach 4–12 Wochen erstmals, im ersten Jahr alle 3 Monate und im zweiten Jahr alle 3–6 Monate ein biphasisches CT oder ein dynamisches MRT durchgeführt werden.	
	starker Konsens	

Es liegt keine Evidenz hinsichtlich des genauen Vorgehens bei der Nachsorge vor. Beim praktischen Vorgehen wird nach einer Resektion und Ablation eines Cholangiokarzinoms nach 4–12 Wochen ein biphasisches CT oder dynamisches MRT empfohlen. Im weiteren ersten Jahr alle 3 Monate, im zweiten Jahr alle 3–6 Monate. Die Nachsorge sollte für insgesamt 5 Jahre durchgeführt werden und ab dem dritten Jahr eine jährliche Schnittbildgebung umfassen. Dieses Vorgehen erfolgt analog der NCCN Guideline 2019 [142].

4.5. Systemtherapie

4.5.1. Adjuvante Therapie

4.37)	Konsensbasiertes Statement	Neu 2021
EK	Nach chirurgischer Tumorentfernung besteht ein Rezidivrisiko von 40–80 %. Insbesondere Patienten mit Lymphknotenmetastasen (N1), positiven Resektionsrändern (R1) oder niedrigem Differenzierungsgrad (G3) haben ein hohes Rezidivrisiko.	
	starker Konsens	

4.38)	Evidenzbasierte Empfehlung	Neu 2021
Empfehlungsgrad B	Aufgrund des hohen Rezidivrisikos sollte Patienten nach chirurgischer Tumorentfernung (R0, R1) eine adjuvante Systemtherapie mit Capecitabin angeboten werden.	
Level of Evidence 2	Primärrecherche: Primrose 2019 [108]	
	starker Konsens	

Aufgrund des subendothelialen Wachstums entlang der Perineuralscheiden beträgt das Rezidivrisiko nach radikaler chirurgischer Tumorentfernung für ein perihiläres Cholangiokarzinom (CCA) 40–80 % (Auflistung der Studienergebnisse siehe [218]). Auch für andere Lokalisationen des CCA und für Gallenblasenkarzinome (GB-CA) ist das Rezidivrisiko ähnlich hoch. Risikofaktoren für ein frühes Rezidiv sind vor allem Lymphknotenmetastasen (N1), R1-Status und ein niedriger Differenzierungsgrad (G3). Eine Metaanalyse retrospektiver und einarmiger Studien mit mehr als 6000 Patienten mit CCA oder GB-CA ergab für Patienten mit einem dieser Risikofaktoren einen Vorteil für eine adjuvante Therapie [219]. Zusätzlich liegen mit den Ergebnissen der BILCAP-Studie jetzt auch erstmals Daten einer randomisierten Phase-III-Studie vor, die den Nutzen einer adjuvanten Chemotherapie zeigen [108]. In dieser Studie wurde bei 447 Patienten mit CCA oder muskelinvasivem GB-CA sowie vollständiger makroskopischer Tumorentfernung (R0 oder R1) die Gabe von Capecitabin (1250 mg/m² zweimal täglich an Tag 1–14 bei einer Zyklusdauer von 21 Tagen, insgesamt 8 Zyklen) mit der alleinigen Nachsorge verglichen. Der Therapiebeginn sollte innerhalb von 12 Wochen postoperativ bei Patienten mit ECOG 0–1 erfolgen, erlaubt war eine Ausdehnung des Zeitraums bis auf 16 Wochen.

In der Per-Protokoll-Analyse ergab sich ein signifikanter Unterschied im medianen Gesamtüberleben von 53 versus 36 Monaten (HR: 0,75; 95 %-KI 0,58; 0,97, $p = 0,028$). In der Intention-to-Treat-Analyse war der Unterschied zwischen beiden Gruppen vergleichbar mit 51 versus 36 Monate (HR: 0,81; 95 %-KI 0,63; 1,04, $p = 0,097$), allerdings nicht signifikant. Die mediane Zeit von der OP bis zum Therapiebeginn lag bei 10,3 Wochen. Die französische

PRODIGE-12-Studie konnte ebenfalls durch Gemcitabin und Oxaliplatin im Vergleich zur alleinigen Nachsorge keine signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens erzielen [220]. Zurzeit wird in der internationalen ACTICCA-1-Studie unter Beteiligung fast aller universitären Zentren in Deutschland die Wirksamkeit einer adjuvanten Chemotherapie mit Gemcitabin und Cisplatin gegen Capecitabin getestet [221].

Auf der Basis der zitierten Metaanalyse und der BILCAP-Daten sollte allen Patienten und insbesondere denjenigen mit einem der genannten Risikofaktoren (N1, R1 oder G3) eine adjuvante Therapie mit Capecitabin oder ein Einschluss in die ACTICCA-1-Studie angeboten werden. Aufgrund fehlender Evidenz besteht außerhalb von klinischen Studien zurzeit keine Indikation für eine adjuvante Strahlentherapie.

4.5.2. Neoadjuvante Therapie primär resektabler Tumoren

4.39)	Konsensbasierte Empfehlung	Neu 2021
EK	Eine neoadjuvante Chemotherapie soll bei primär resektablen Tumoren nicht außerhalb von klinischen Studien erfolgen.	
	starker Konsens	

4.5.3. Systemtherapie lokal fortgeschrittener Tumoren

4.40)	Konsensbasierte Empfehlung	Neu 2021
EK	Bei primär irresektablen Tumoren sollte unter einer Tumorthherapie eine erneute Vorstellung im Tumorboard mit der Frage einer sekundären Resektabilität erfolgen.	
	starker Konsens	

Bei Patienten mit grenzwertig resektablen Tumoren kann als individuelles Konzept eine Chemotherapie mit kurzfristiger erneuter Evaluation der Operabilität durchgeführt werden. Dabei liegen weder Daten zu einer standardisierten Definition der Resektabilität noch zur systemischen palliativen Therapie vor. Die Chemotherapie sollte in Analogie zur palliativen Chemotherapie erfolgen. In der Phase-III-Studie von Valle et al. lagen allerdings die objektiven Ansprechraten für Gallenwegkarzinome bei lediglich 19 % und für Gallenblasenkarzinome bei 38 % [222]. In einer neueren einarmigen Phase-II-Studie mit 60 inoperablen oder metastasierten Patienten (39 mit intrahepatischem, 9 mit extrahepatischem CCA und 13 mit GB-CA) wurde das Ansprechen auf eine Dreifachtherapie mit Gemcitabin, Cisplatin und nab-Paclitaxel untersucht [223]. 45 % der Patienten erreichten eine partielle Remission und 12 Patienten konnten einer sekundären Operation zugeführt werden. Daher kann in ausgewählten Einzelfällen eine intensiviertere Chemotherapie bei lokal fortgeschrittenen Tumoren mit dem Ziel einer sekundären Operation durchgeführt werden.

Prinzipiell gilt jedoch auch für alle anderen eingesetzten Systemtherapien, z. B. in klinischen Studien, dass bei gutem Ansprechen die Resektabilität nach 2–3 Monaten erneut evaluiert werden sollte.

4.5.4. Palliative Systemtherapie

4.41)	Evidenzbasierte Empfehlung	Neu 2021
Empfehlungsgrad A	Allen Patienten mit Cholangio- oder Gallenblasenkarzinom soll bei adäquatem Allgemeinzustand in der inoperablen lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Situation eine palliative Systemtherapie angeboten werden.	
Level of Evidence 2	Primärrecherche: Valle 2010 [222], Okusaka 2010 [224], Valle 2014 [225], Park 2015 [226]	
	Konsens	

Bei der Indikationsstellung zur Chemotherapie sind der Allgemeinzustand des Patienten, die Komorbiditäten, die Patientenpräferenzen sowie die Toxizität der geplanten Schemata zu berücksichtigen [61, 227]. In der ABC-02-Studie (s. u.) zeigte sich ein Überlebensvorteil für alle Tumorlokalisationen. Der Vorteil war am deutlichsten für Patienten mit einem ECOG-Performance-Status (PS) 0 oder 1.

4.5.4.1. Erstlinientherapie

4.42)	Evidenzbasierte Empfehlung	Neu 2021
Empfehlungsgrad A	Als Systemtherapie soll in der Erstlinie die Kombination Gemcitabin und Cisplatin angeboten werden.	
Level of Evidence 2	Primärrecherche: Valle 2010 [222], Okusaka 2010 [224], Valle 2014 [225], Park 2015 [226]	
	Konsens	

Zwei Studien, die britische ABC-02-Studie [222] und die japanische BT22-Studie [224], haben in einer gemeinsamen Auswertung bei insgesamt fast 500 Patienten die Überlegenheit einer Kombinationstherapie bestehend aus Gemcitabin und Cisplatin gegenüber einer Monotherapie mit Gemcitabin gezeigt. In der im Vorfeld geplanten gemeinsamen Auswertung beider Studien [225] konnte das mediane Gesamtüberleben von 8,0 auf 11,6 Monate (HR = 0,65, 95 %-KI 0,54; 0,78, $p < 0,001$) gesteigert werden. Die beiden Studien führten auch separat zu einer signifikanten Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens im Therapiearm mit Gemcitabin und Cisplatin. Dabei ist besonders zu berücksichtigen, dass mit der Applikation von Gemcitabin 1000 mg/m² und Cisplatin 25 mg/m² an den Tagen 1 und 8 bei einer Zyklusdauer von 21 Tagen ein gut verträgliches Therapie-schemata implementiert wurde. So zeigten sich keine Unterschiede

in beiden Therapiegruppen in Bezug auf das Auftreten von schwergradigen (CTCAE Grad 3 und 4) Nierenfunktionsstörungen (Gemcitabin und Cisplatin versus Gemcitabin: 1,5 % vs. 1 %, $p = 0,83$) sowie von Übelkeit (4,0 % versus 3,5 %, $p = 0,78$) und Erbrechen (5,1 vs. 5,5 %, $p = 0,65$). Eine Metaanalyse aus 2015 bestätigte Gemcitabin und Cisplatin als wirksame Therapie bei diesen Tumoren [226].

Bei Patienten mit ECOG 2 kann alternativ eine Monotherapie mit Gemcitabin erfolgen, und bei eingeschränkter Nierenfunktion kann Oxaliplatin statt Cisplatin eingesetzt werden [227]. Die Lebenserwartung bei symptomorientierter Therapie beträgt nach historischen Daten dagegen nur ca. 2,5 bis 4,5 Monate [225].

Alternativ zu dieser Erstlinientherapie wird die Teilnahme an klinischen Studien empfohlen.

4.5.4.2. Therapie nach Versagen der Erstlinientherapie

4.43)	Konsensbasierte Empfehlung	Neu 2021
EK	Nach Versagen oder Unverträglichkeit der Erstlinientherapie soll Patienten mit adäquatem Allgemeinzustand eine weitere Therapie angeboten werden.	
	Konsens	

4.44)	Konsensbasierte Empfehlung	Neu 2021
EK	Als medikamentöse Zweitlinientherapie kann eine Therapie mit FOLFOX angeboten werden.	
	Konsens	

4.45)	Konsensbasierte Empfehlung	Neu 2021
EK	In einer palliativen Situation bei Patienten mit ECOG 0–1 sollten eine molekulare Charakterisierung des Tumors und eine Vorstellung in einem Interdisziplinären/ Molekularen Tumorboard erfolgen.	
	Konsens, Klug entscheiden	

Für den Nutzen einer Zweitlinientherapie bei radiologisch progredienter Tumorerkrankung unter der Erstlinientherapie liegen Daten aus der ABC-06-Studie vor [228], die jedoch noch nicht als vollständige Publikation vorgelegt worden sind. Zusätzlich erfolgte im April 2021 die Zulassung für Pemigatinib für Tumoren mit einer Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-2(FGFR2)-Fusion oder einem FGFR2-Rearrangement, die nach mindestens einer Systemtherapie progredient sind (s. u.).

In der randomisierten Phase-III-Studie ABC-06 wurde ein modifiziertes FOLFOX-Regime gegen eine alleinige symptomorientierte Therapie verglichen und eine moderate Verbesserung des medianen Gesamtüberlebens von 5,3 Monate auf 6,2 Monate

mit Chemotherapie erreicht (HR: 0,69 (95 %-KI 0,50; 0,97; $p = 0,032$)) [228]. Grundsätzlich wurde der mögliche Nutzen einer Zweitlinientherapie im Vergleich zu einer alleinigen symptomorientierten Therapie auch in einer Metaanalyse mit mehr als 700 Patienten gezeigt [229]. Für Patienten mit Zweitlinientherapie betrug das mediane Gesamtüberleben 7 Monate bei einer Ansprechrate von 8 %. In einer retrospektiven kanadischen Fallserie erhielten von 378 Patienten allerdings nur 25 % eine Zweitlinientherapie. Als positive prognostische Faktoren ergaben sich in dieser Auswertung eine Kombinationschemotherapie sowie ein ECOG PS 0–1 [230]. Aus weiteren retrospektiven Fallserien ergibt sich auch ein Signal für eine Monotherapie mit 5-Fluorouracil oder Capecitabin sowie einer Kombination dieser Substanzen mit Irinotecan oder Oxaliplatin [231]. Zusammengefasst zeigen jedoch alle diese Ergebnisse nur einen geringen Vorteil einer Systemtherapie für das Gesamtüberleben, sodass möglichst über klinische Studien dringend neue Therapieoptionen evaluiert werden sollten.

Die Zulassung von Pemigatinib beruht auf der einarmigen Phase-II-Studie FIGHT-202 [232]. Als primärer Endpunkt zeigten 38 von 107 Patienten (36 %) ein Ansprechen auf die Tumorthherapie, davon 35 Patienten mit einer partiellen und 3 Patienten mit einer kompletten Remission. Die mediane Dauer des Therapieansprechens war 7,5 Monate (95 %-KI 5,7; 14,5) [232].

Als Beispiel zeigen die Daten zu Tumoren mit FGFR2-Fusionsgenen, dass molekulargenetische Marker eine immer größere Rolle für die Therapieauswahl spielen. Die molekulare Charakterisierung von Cholangiokarzinomen deutet darauf hin, dass diese Tumorentität sich in besonderem Maße für eine molekular gerichtete Therapie eignet [233] und dass diese Patienten bei gutem Allgemeinzustand (ECOG 0–1) nach einem Versagen von verfügbaren Therapien in einem molekularen Tumorboard vorgestellt werden sollten. Beispiele für molekulare Veränderungen, die therapeutisch genutzt werden können, sind neben FGFR2 insbesondere die Untersuchung auf Mikrosatelliteninstabilität, NTRK-Fusionsgene, Amplifikationen von HER2, die BRAF-V600E-Mutation oder Mutationen im IDH1-Gen.

- Die Bestimmung auf **Mikrosatelliteninstabilität** soll Tumoren mit funktionsgestörten DNA-Reparatursystemen (sog. MSI-high-Tumoren) identifizieren, die von einer Immuntherapie mit PD-1/PD-L1-Checkpoint-Inhibitoren profitieren [234–236]. Diese machen in frühen Krankheitsstadien bis zu 1 % und bei fortgeschrittenen Tumoren bis zu 2 % aller biliären Karzinome aus [235, 237]. Zum Einsatz immunonkologischer Substanzen auch bei Patienten ohne MSI-high-Status laufen derzeit Studien.
- Genetische Veränderungen des **Fibroblast Growth Factor Rezeptor (FGFR)** werden gehäuft bei Cholangiokarzinomen beschrieben [238], insbesondere Fusionsgene mit FGFR2 wurden zwischen 13 % und 17 % bei intrahepatischen CCA beschrieben [239, 240]. In einer einarmigen Phase-II-Studie mit 61 Patienten mit dem spezifischen FGFR-Inhibitor Infigratinib (BGJ398) konnte bei fortgeschrittener Erkrankung ein objektives Ansprechen bei 19 % der Patienten mit FGFR2-

Fusionen erreicht werden [241]. Weitere vielversprechende erste klinische Daten wurden z. B. auch für die Substanzen Derazantinib [242] oder Erdafitinib [243] vorgestellt. Pemigatinib wurde im April 2020 basierend auf den Ergebnissen der Phase-II-Studie FIGHT-202 für Patienten mit CCA und FGFR2-Fusion zur Therapie in den USA bereits zugelassen [244]. Die Zulassung in Europa folgte im April 2021. Weitere Studien mit Medikamenten aus dieser Substanzgruppe rekrutieren derzeit Patienten in unterschiedlichen Therapielinien des CCA.

- Fusionsgene mit dem Neurotrophin-Rezeptoren TRKA, TRKB und TRKC, sog. **NTRK-Genfusionen** [245], sind seltene Veränderungen bei CCA, die in Einzelfällen beschrieben worden sind [246, 247]. Die große Relevanz dieser Veränderungen liegt allerdings in der hohen Ansprechrate solcher Tumoren [248], die zur tumorunabhängigen Zulassung von Larotrectinib geführt hat.
- **Amplifikationen von HER2** (ERBB2) finden sich bei 5–15 % aller Gallenwegstumoren, am häufigsten bei Karzinomen der Gallenblase [249]. Erste vielversprechende Fallberichte zur Therapierelevanz dieser Veränderungen liegen vor [250–252].
- Für Patienten mit der **BRAF-Mutation V600E** wurde ein Ansprechen auf den BRAF-Inhibitor Vemurafenib in Einzelfällen beschrieben [253]. Inzwischen gibt es weitere Daten für ein gutes Ansprechen mit einer Kombination aus dem BRAF-Inhibitor Dabrafenib und dem MEK-Inhibitor Trametinib in einem frühen Bericht aus der „NCI-MATCH“-Studie [254] und weiteren Fallberichten [255–257].
- Für Patienten mit einer **Mutation im Isocitrat-Dehydrogenase-1 (IDH1)-Gen** zeigen Ergebnisse der Phase-III-ClarIDHy-Studie ein signifikant längeres medianes PFS mit 2,7 unter Ivosidenib vs. 1,4 Monaten mit Placebo, allerdings separieren sich die Kurven deutlich im längerfristigen Verlauf [258]. Das mediane Gesamtüberleben in der Studie war nicht signifikant unterschiedlich mit 10,8 Monaten mit Ivosidenib vs. 9,7 Monaten mit Placebo, allerdings wurden aus dem Placeboarm mehr als die Hälfte der Patienten nach Progress mit Ivosidenib behandelt (Cross-over-Studiendesign). Somit scheint eine Subgruppe der Patienten deutlich von der Therapie zu profitieren. Die „Disease Control Rate“, d. h. der Anteil an Patienten mit mindestens stabiler Erkrankung oder partieller Remission, lag für Ivosidenib bei 53 % und für Placebo bei 28 %.

4.5.5. Verlaufskontrollen unter Systemtherapie

4.46)	Konsensbasierte Empfehlung	Neu 2021
EK	Bei biliären Karzinomen unter Systemtherapie sollte alle 6–12 Wochen die diagnostisch am besten geeignete Schnittbildgebung durchgeführt werden. Die Interpretation im klinischen Alltag sollte sich an den Auswerteprinzipien von RECIST 1.1 orientieren.	
	Konsens	

4.6. Supportivtherapie des Hepatozellulären Karzinoms und der biliären Karzinome

Die S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie des Hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome umfasst 2 Tumorentitäten, und das Kapitel der Supportivtherapie wurde für beide Entitäten gemeinsam verfasst. An dieser Stelle verweisen wir daher auf die S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie des Hepatozellulären Karzinoms.

5. Qualitätsindikatoren

Qualitätsindikatoren sind Messgrößen, deren Erhebung der Beurteilung der Qualität der zugrunde liegenden Strukturen, Prozesse bzw. Ergebnisse dient. Qualitätsindikatoren sind ein wichtiges Instrument des Qualitätsmanagements. Ziel ihres Einsatzes ist die stetige Verbesserung der Versorgung, indem die Ergebnisse der Versorgung dargestellt, kritisch reflektiert und wenn nötig verbessert werden. Die vorliegende Auswahl von Qualitätsindikatoren wurde gemäß der Methodik des Leitlinienprogramms Onkologie erstellt [259]. Für den Ableitungsprozess konstituierte sich eine „Arbeitsgruppe Qualitätsindikatoren“ (AG QI). Diese erstellte das finale Set der Qualitätsindikatoren auf der Grundlage der bereits bestehenden Qualitätsindikatoren der Leitlinie HCC 2013, der neuen starken Empfehlungen („soll“) der aktualisierten Leitlinie HCC/CCA, der Ergebnisse der bestehenden Qualitätsindikatoren aus den zertifizierten Leberkrebszentren (nur HCC) der Deutschen Krebsgesellschaft sowie der Ergebnisse der Recherche nach bestehenden nationalen und internationalen Qualitätsindikatoren. Die genaue Vorgehensweise und die Zusammensetzung der AG QI sind im Leitlinienreport dargelegt.

Nach 2 Onlinesitzungen dieser AG wurden 3 neue Qualitätsindikatoren (QI) angenommen, von denen 2 (QI 8 und 9) das bestehende Set ergänzen und ein QI (Typisierung CCA nach WHO-Klassifikation) den bestehenden QI 1 ergänzt. Zwei QI aus dem vorbestehenden Set (QI 3 Ausbreitungsdiagnostik, QI 5 Nachsorge nach kurativem Verfahren) wurden gestrichen.

► **Tab. 9** Qualitätsindikatoren.**Der Zähler ist stets eine Teilmenge des Nenners.****Die Qualitätsindikatoren 1, 4 und 6 sind mit dem onkologischen Basisdatensatz der Krebsregister zu dokumentieren (Stand: 11/2020).**

Qualitätsindikator	Zugrunde liegende Empfehlung	
QI 9: Inhalt Befundberichte CCA (neu 2020)		
<p>Z: Patienten des Nenners, bei denen ein histopathologischer Befundbericht mit folgenden Angaben vorliegt:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Staging (TNM-Klassifikation) ▪ Typing (WHO-Klassifikation) ▪ Grading ▪ Resektionsrand (R-Klassifikation) ▪ Bei intrahepatischen Cholangiokarzinomen (C22.1): Status der nicht tumorösen Leber <p>N: Alle Patienten mit CCA und Resektion oder Explantation</p>	<p>4.0</p> <p>Die Bearbeitung und Befundung eines Resektats soll die Ausdehnung des Tumors (Staging) gemäß der aktuellen TNM-Klassifikation, seinen Typ (Typing) und Differenzierungsgrad (Grading) und den Status des Resektatrandes (R-Klassifikation) sowie bei intrahepatischen Cholangiokarzinomen den Status der nicht tumorösen Leber ermitteln. Bei Präparaten mit präinvasiven Läsionen soll durch genaue Aufarbeitung ein möglicher Übergang in ein invasives Karzinom abgeklärt werden.</p>	<p>EK</p> <p>Qualitätsziel: Möglichst häufig vollständige Befundberichte</p>

6. Anhang

6.1. Literaturübersichten

6.1.2. Kapitel 4.4. Operative und Interventionelle Therapie der biliären Karzinome

► **Tab. 10** Übersicht über Literatur zur präoperativen biliären Drainage (PBD).

Autor	Design	Methode	Ergebnis
Coelen 2018 [163]	Randomisiert, multizentrisch	ERCP vs. PTCD für die voraussichtlich verbleibende Leberseite bei geplanter Hemihepatektomie	Höhere Mortalität in der PTBD-Gruppe (41 % von 27 Patienten) als in endoskopischer BD-Gruppe (11 % von 27 Patienten) mit einem relativen Risiko von 3,7 (p = 0,03).
Celotti 2017 [260]	Metaanalyse	PBD vs. keine PBD	Gleiche Mortalität, erhöhte Morbidität bei PBD
Ba 2020 [164]	Retrospektiv	PTCD vs ERCP	ERCP-Gruppe hatte im Vergleich zur PTBD-Gruppe eine höhere Inzidenz einer postprozeduralen Cholangitis (37 [37,37 %] vs. 18 [22,22 %], p = 0,028) und Pankreatitis (17 [17,17 %] vs. 2 [2,47 %], P = 0,001); diese Gruppe benötigte häufiger eine salvaged biliary drainage (18 [18,18 %] vs. 5 [6,17 %], P = 0,029), und erzeugte höhere Kosten (P < 0,05)
Ramanathan 2018 [261]	Retrospektiv	ERCP	Mehr postoperative Komplikationen bei PBD
Cai 2017 [262]	Retrospektiv, Single-Center		PBD empfohlen, falls Bilirubin > 12,4 mg/dL
Farges 2013 [263]	Retrospektiv, Multi-Center	ERCP	Erniedrigte postoperative Mortalität im Falle einer PBD, falls Hemihepatektomie rechts erfolgt ist
Xiong 2013 [264]	Retrospektiv, Single-Center		
Wang 2019 [265]	Retrospektiv	„seeding metastasis“: ERCP vs. PTCD	ERCP besser als PTCD in Bezug auf Metastasenaussaat bei (10,5 % vs. 22,0 %, OR = 0,35, 95 %-KI 0,23; 0,53)
Wronka 2019 [160]	Retrospektiv, Single-Center	PBD vs. keine PBD	Erhöhte postop. Mortalität bei Bili > 6,2; erhöhte Morbidität bei Bili > 2,5 mg/dl
Kishi 2016 [266]	Retrospektiv		
Nakai 2018 [166]	Retrospektiv	Nasobiliäre Sonde vs. Plastikstent transpapillär	Vergleichbar

► **Tab. 10** (Fortsetzung)

Autor	Design	Methode	Ergebnis
Komaya 2017 [167]	Retrospektiv	PTCD vs. endoskopische Drainage	Das OS ist bei der PTBD signifikant niedriger als in der endoskopischen Drainage-Gruppe (37,0 % vs. 44,3 % at 5 years, $p = 0,019$). Die PTBD stellte einen Risikofaktor für Stichkanalmetastasen ($p = 0,005$) dar.
Kim 2015 [168]	Retrospektiv	PTCD vs. endoskopische Drainage	Höhere Morbidität nach PTCD; in 2 von 62 Fällen Tumorzellverschleppung (seeding metastasis) nach PTCD.

PTBD = perkutane transhepatische biliäre Drainage, PBD = (präoperative) biliäre Drainage.

► **Tab. 11** Übersicht über Literatur zur biliären Drainage (BD) bei Cholangiokarzinom.

Autor	Design	Methode	Ergebnis
Abraham 2002 [172]	Retrospektiv		„Quality of Life“ bei Hyperbilirubinämie schlechter und durch erfolgreiche Drainage zu verbessern
Paik 2009 [173]	Retrospektiv	PTCD vs. ERCP	Überleben nach erfolgreicher Drainage besser als keine Drainage
Smith 1994 [178]	RCT	Distaler maligner Gallenwegverschluss: Chirurgie/bilio-dig. Anastomose vs. Endoskopische Drainage	Endoskopie mit weniger (frühen) Komplikationen
Speer 1987 [179]	RCT	Palliative Drainage, PTCD vs. ERCP	PLASTIK UNI-lateral
			Ikterus behoben 81 % 61 % $p = 0,017$
			30-d Mortalität 15 % 33 % $p = 0,016$
De Palma 2001 [189]	RCT	Uni- vs. bilateral	<ul style="list-style-type: none"> Unilateral kann genügen! Hinweis auf Cholangitis durch Intervention
Saluja 2008 [174]	RCT	PTCD vs. ERCP bei hilär einwachsendem Gallenblasenkarzinom	<ul style="list-style-type: none"> PTCD erfolgreicher, PTCD mit weniger Cholangitis
Sangchan 2012 [267]		SEMS vs. PLASTIK	<ul style="list-style-type: none"> SEMS bessere primäre Drainage Aber: Plastik: 66 % 7Fr
Cheng 2002 [192]	Retrospektiv	SEMS vs. Plastik vs. PTCD	SEMS, Bihilär, 69 % ohne erneute Intervention
Lee 2019 [181]	RANDOMISIERTE STUDIE	Malignant hilar stricture: side-byside vs. stent in stent SEMS	Similar Efficacy
Uberoi 2012 [177]	Retrospektiv	Registerstudie Großbritannien	Krankenhausmortalität 19,8 % bei maligner Stenose
Paik 2018 [183]	RCT	EUS vs. ERCP bei distalem biliären Verschluss	Ebenbürtig
Bang 2018 [184]	RCT	EUS vs. ERCP bei distalem biliären Verschluss	Ebenbürtig

► **Tab. 12** Übersicht über Literatur zu intraduktalen, lokal ablativen Verfahren (PBD).

Autor	Design	Methode	Ergebnis
Ortner 2003 [199]	Randomisiert	PDT+ Stent vs Stent	Überlebensvorteil PDT
Zoepf 2001 [197]	Kohortenstudie	PDT mit 5-ALA	Nicht effektiv
Zoepf 2005 [200]	Randomisiert	PDT+ Stent vs. Stent	Überlebensvorteil PDT
Pereira 2018 [201]	Randomisiert	PDT+ Stent vs. Stent	Schlechteres Outcome bei Patienten mit lokal fortgeschrittenen und metastasierten perihilären Tumoren
Kahaleh 2008 [206]	Retrospektiv	PDT+ Stent vs. Stent	Überlebensvorteil PDT
Gonzalez-Carmona 2019 [202]	Retrospektiv	PDT + Ctx + Stent vs. Ctx + Stent	Überlebensvorteil PDT
Strand 2014 [204]	Retrospektiv	PDT vs. RFA	Überleben nach ERCP-geführter RFA und PDT ergab keinen signifikanten Unterschied bei Patienten mit einem irresektablen CCA.
Yang 2018 [198]	Randomisiert	RFA + stent vs. stent/ Bismuth 1 + 2 perihiläres CCA	Überlebensvorteil RFA
Wentrup 2016 [203]	Retrospektiv	PDT+CTx vs. PDT alone	1-Jahres-Überlebensrate war signifikant höher in der PDT-CT-Gruppe verglichen mit der PDT-alone-Gruppe (88 % vs. 58 %, p = 0,001).
Dolak 2017 [205]	Retrospektiv	PDT	PDT mit Polyhematoporphyrin war durchführbar und sicher.
Tal 2014 [195]	Retrospektiv	Endoskopische RFA	Endoskopische RFA ist einfach und sicher. Hyperbilirubinämie war eine Nebenwirkung bei 3 Patienten. Größere Studienpopulationen sind notwendig zur weiteren Untersuchung der Sicherheit und Effizienz.

7. Abbildungsverzeichnis

► Abb. 1 Diagnosealgorithmus eines Patienten mit einem Verdacht auf ein Cholangiokarzinom	200
--	-----

► Tab. 11 Übersicht über Literatur zur biliären Drainage (BD) bei Cholangiokarzinom	219
--	-----

► Tab. 12 Übersicht über Literatur zu intraduktalen, lokal ablativen Verfahren (PBD)	220
---	-----

8. Tabellenverzeichnis

► Tab. 1 Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen	192
► Tab. 2 Arbeitsgruppen und deren Mitglieder	193
► Tab. 3 Beteiligte Experten	193
► Tab. 4 Schema der Evidenzgraduierung nach Oxford (Version 2011) [1]	195
► Tab. 5 Schema der Empfehlungsgraduierung	196
► Tab. 6 Konsensstärke	196
► Tab. 7 Typische Merkmale der CCA-Subtypen [42–45]	201
► Tab. 8 Molekulare Alterationen beim small duct iCCA	203
► Tab. 9 Qualitätsindikatoren	218
► Tab. 10 Übersicht über Literatur zur präoperativen biliären Drainage (PBD)	218

Interessenkonflikt

Die Übersicht über die Interessenkonflikte der Autorinnen und Autoren sind im Leitlinienreport veröffentlicht.

Literatur

- [1] Howick J et al. The 2011 Oxford CEBM Evidence Levels of Evidence (Introductory Document). Available from: 2011 <http://www.cebm.net/index.aspx?o=5653>
- [2] Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften – Ständige Kommission L. AWMF-Regelwerk „Leitlinien“. 2012. [cited 09.12.2013; Available from: 1. Auflage: <http://www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk/awmf-regelwerk.html>
- [3] Atchison EA et al. Risk of cancer in a large cohort of U.S. veterans with diabetes. *Int J Cancer* 2011; 128 (3): 635–643
- [4] de Valle MB, Björnsson E, Lindkvist B. Mortality and cancer risk related to primary sclerosing cholangitis in a Swedish population-based cohort. *Liver Int* 2012; 32 (3): 441–448

- [5] El-Serag HB et al. Risk of hepatobiliary and pancreatic cancers after hepatitis C virus infection: A population-based study of U.S. veterans. *Hepatology* 2009; 49 (1): 116–123
- [6] Huang Y et al. Smoking and risk of cholangiocarcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget* 2017; 8 (59): 100570–100581
- [7] Jing W et al. Diabetes mellitus and increased risk of cholangiocarcinoma: a meta-analysis. *Eur J Cancer Prev* 2012; 21 (1): 24–31
- [8] Palmer WC, Patel T. Are common factors involved in the pathogenesis of primary liver cancers? A meta-analysis of risk factors for intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Hepatol* 2012; 57 (1): 69–76
- [9] Wongjarupong N et al. Non-alcoholic fatty liver disease as a risk factor for cholangiocarcinoma: a systematic review and meta-analysis. *BMC Gastroenterol* 2017; 17 (1): 149
- [10] Park JY et al. Long-term follow up of gallbladder polyps. *J Gastroenterol Hepatol* 2009; 24 (2): 219–222
- [11] Nagaraja V, Eslick GD. Systematic review with meta-analysis: the relationship between chronic Salmonella typhi carrier status and gall-bladder cancer. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 39 (8): 745–750
- [12] Razumilava N, Gores GJ. Cholangiocarcinoma. *Lancet* 2014; 383: 2168–2179
- [13] Rizvi S et al. Cholangiocarcinoma – evolving concepts and therapeutic strategies. *Nat Rev Clin Oncol* 2018; 15 (2): 95–111
- [14] Valle JW et al. Biliary cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2016; 27 (Suppl. 5): v28–v37
- [15] Rizvi S, Gores GJ. Pathogenesis, diagnosis, and management of cholangiocarcinoma. *Gastroenterology* 2013; 145 (6): 1215–1229
- [16] Kamsa-ard S et al. Risk Factors for Cholangiocarcinoma in Thailand: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Asian Pac J Cancer Prev* 2018; 19 (3): 605–614
- [17] Qian MB et al. Clonorchiasis. *Lancet* 2016; 387: 800–810
- [18] Qian MB, Zhou XN. Global burden of cancers attributable to liver flukes. *Lancet Glob Health* 2017; 5 (2): e139
- [19] You MS et al. Natural Course and Risk of Cholangiocarcinoma in Patients with Recurrent Pyogenic Cholangitis: A Retrospective Cohort Study. *Gut Liver* 2019; 13 (3): 373–379
- [20] Ten Hove A et al. Meta-analysis of risk of developing malignancy in congenital choledochal malformation. *Br J Surg* 2018; 105 (5): 482–490
- [21] Fahrner R, Dennler SG, Inderbitzin D. Risk of malignancy in Caroli disease and syndrome: A systematic review. *World J Gastroenterol* 2020; 26 (31): 4718–4728
- [22] Claessen MM et al. High lifetime risk of cancer in primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 2009; 50 (1): 158–164
- [23] Tyson GL, El-Serag HB. Risk factors for cholangiocarcinoma. *Hepatology* 2011; 54 (1): 173–184
- [24] McGee EE et al. Smoking, Alcohol, and Biliary Tract Cancer Risk: A Pooling Project of 26 Prospective Studies. *J Natl Cancer Inst* 2019; 111 (12): 1263–1278
- [25] Petrick JL et al. Body Mass Index, Diabetes and Intrahepatic Cholangiocarcinoma Risk: The Liver Cancer Pooling Project and Meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2018; 113 (10): 1494–1505
- [26] Clements O et al. Risk factors for intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma: A systematic review and meta-analysis. *J Hepatol* 2020; 72 (1): 95–103
- [27] Schmidt MA, Marcano-Bonilla L, Roberts LR. Gallbladder cancer: epidemiology and genetic risk associations. *Chin Clin Oncol* 2019; 8 (4): 31
- [28] Rawla P et al. Epidemiology of gallbladder cancer. *Clin Exp Hepatol* 2019; 5 (2): 93–102
- [29] Kratzner W et al. [Gallbladder polyps: prevalence and risk factors]. *Ultraschall Med* 2011; 32 (Suppl. 1): S68–S73
- [30] Schnellendorfer T. Porcelain gallbladder: a benign process or concern for malignancy? *J Gastrointest Surg* 2013; 17 (6): 1161–1168
- [31] Desjardins H et al. Porcelain Gallbladder: Is Observation a Safe Option in Select Populations? *J Am Coll Surg* 2018; 226 (6): 1064–1069
- [32] Patel S et al. Hyalinizing cholecystitis and associated carcinomas: clinicopathologic analysis of a distinctive variant of cholecystitis with porcelain-like features and accompanying diagnostically challenging carcinomas. *Am J Surg Pathol* 2011; 35 (8): 1104–1113
- [33] Gutt C et al. [Updated S3-Guideline for Prophylaxis, Diagnosis and Treatment of Gallstones. German Society for Digestive and Metabolic Diseases (DGVS) and German Society for Surgery of the Alimentary Tract (DGAV) – AWMF Registry 021/008]. *Z Gastroenterol* 2018; 56 (8): 912–966
- [34] Eaton JE, Thackeray EW, Lindor KD. Likelihood of malignancy in gallbladder polyps and outcomes following cholecystectomy in primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol* 2012; 107 (3): 431–439
- [35] [Practice guideline autoimmune liver diseases – AWMF-Reg. No. 021-27]. *Z Gastroenterol* 2017; 55 (11): 1135–1226
- [36] Wiles R et al. Management and follow-up of gallbladder polyps: Joint guidelines between the European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology (ESGAR), European Association for Endoscopic Surgery and other Interventional Techniques (EAES), International Society of Digestive Surgery - European Federation (EFISDS) and European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE). *Eur Radiol* 2017; 27 (9): 3856–3866
- [37] Fung BM, Lindor KD, Tabibian JH. Cancer risk in primary sclerosing cholangitis: Epidemiology, prevention, and surveillance strategies. *World J Gastroenterol* 2019; 25 (6): 659–671
- [38] Charatcharoenwithaya P et al. Utility of serum tumor markers, imaging, and biliary cytology for detecting cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2008; 48 (4): 1106–1117
- [39] Naitoh I et al. Predictive factors for positive diagnosis of malignant biliary strictures by transpapillary brush cytology and forceps biopsy. *J Dig Dis* 2016; 17 (1): 44–51
- [40] Navaneethan U et al. Comparative effectiveness of biliary brush cytology and intraductal biopsy for detection of malignant biliary strictures: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2015; 81 (1): 168–176
- [41] Klimstra DS, Paradis V, Schirmacher P. Tumors of the gallbladder and extrahepatic bile ducts. In: WHO Classification of Tumours Editorial Board WHO-Classification of Tumours (5th ed.) Digestive System Tumours. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2019: 265–294
- [42] Paradis V, Park FM, Schirmacher P. Tumors of the liver and intrahepatic bile ducts. In: WHO Classification of Tumours Editorial Board WHO-Classification of Tumours (5th ed.) Digestive System Tumours. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2019: 215–264
- [43] Liao JY et al. Morphological subclassification of intrahepatic cholangiocarcinoma: etiological, clinicopathological, and molecular features. *Mod Pathol* 2014; 27 (8): 1163–1173
- [44] Nakamura H et al. Genomic spectra of biliary tract cancer. *Nat Genet* 2015; 47 (9): 1003–1010
- [45] Sasaki A et al. Intrahepatic peripheral cholangiocarcinoma: mode of spread and choice of surgical treatment. *Br J Surg* 1998; 85 (9): 1206–1209
- [46] Moeini A et al. Mixed hepatocellular cholangiocarcinoma tumors: Cholangiolocellular carcinoma is a distinct molecular entity. *J Hepatol* 2017; 66 (5): 952–961
- [47] Paradis V, Singh SP. Other tumours of the digestive system. In: WHO Classification of Tumours Editorial Board WHO-Classification of Tumours (5th ed.) Digestive System Tumours. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2019: 499–510
- [48] Wittekind C. TNM-Klassifikation maligner Tumoren. (8. Auflage, korrigierter Nachdruck). Weinheim: Wiley-VCH; 2020

- [49] Wagner GHP. Organspezifische Tumordokumentation – Prinzipien und Verschlüsselungsanweisungen für Klinik und Praxis. Online-version: deutsche Krebsgesellschaft. Frankfurt (Main), 1995
- [50] Khuntikeo N et al. Cohort profile: cholangiocarcinoma screening and care program (CASCAP). *BMC Cancer* 2015; 15: 459
- [51] Li R et al. Dynamic enhancing vascular pattern of intrahepatic peripheral cholangiocarcinoma on contrast-enhanced ultrasound: the influence of chronic hepatitis and cirrhosis. *Abdom Imaging* 2013; 38 (1): 112–119
- [52] Xu HX et al. Contrast-enhanced ultrasound of intrahepatic cholangiocarcinoma: correlation with pathological examination. *Br J Radiol* 2012; 85: 1029–1037
- [53] Wildner D et al. CEUS in hepatocellular carcinoma and intrahepatic cholangiocellular carcinoma in 320 patients – early or late washout matters: a subanalysis of the DEGUM multicenter trial. *Ultraschall Med* 2015; 36 (2): 132–139
- [54] Bach AM et al. Portal vein evaluation with US: comparison to angiography combined with CT arterial portography. *Radiology* 1996; 201 (1): 149–154
- [55] Wennmacker SZ et al. Transabdominal ultrasound and endoscopic ultrasound for diagnosis of gallbladder polyps. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 8: CD012233
- [56] Zhang Y et al. Intrahepatic peripheral cholangiocarcinoma: comparison of dynamic CT and dynamic MRI. *J Comput Assist Tomogr* 1999; 23 (5): 670–677
- [57] Johnson PT, Fishman EK. Routine use of precontrast and delayed acquisitions in abdominal CT: time for change. *Abdom Imaging* 2013; 38 (2): 215–223
- [58] Fabrega-Foster K et al. Multimodality imaging of intrahepatic cholangiocarcinoma. *Hepatobiliary Surg Nutr* 2017; 6 (2): 67–78
- [59] Valls C et al. Intrahepatic peripheral cholangiocarcinoma: CT evaluation. *Abdom Imaging* 2000; 25 (5): 490–496
- [60] Kim JH et al. Radiofrequency ablation for the treatment of primary intrahepatic cholangiocarcinoma. *Am J Roentgenol* 2011; 196 (2): W205–W209
- [61] Bridgewater J et al. Guidelines for the diagnosis and management of intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Hepatol* 2014; 60 (6): 1268–1289
- [62] Jhaveri KS, Hosseini-Nik H. MRI of cholangiocarcinoma. *J Magn Reson Imaging* 2015; 42 (5): 1165–1179
- [63] Murakami T et al. Contrast-enhanced MR imaging of intrahepatic cholangiocarcinoma: pathologic correlation study. *J Magn Reson Imaging* 1995; 5 (2): 165–170
- [64] Hamrick-Turner J, Abbott PL, Ros PR. Intrahepatic cholangiocarcinoma: MR appearance. *Am J Roentgenol* 1992; 158 (1): 77–79
- [65] Fan ZM et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma: spin-echo and contrast-enhanced dynamic MR imaging. *Am J Roentgenol* 1993; 161 (2): 313–317
- [66] Sheng RF et al. MRI of small intrahepatic mass-forming cholangiocarcinoma and atypical small hepatocellular carcinoma (≤ 3 cm) with cirrhosis and chronic viral hepatitis: a comparative study. *Clin Imaging* 2014; 38 (3): 265–272
- [67] Chung YE et al. Varying appearances of cholangiocarcinoma: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics* 2009; 29 (3): 683–700
- [68] Park HJ et al. Small intrahepatic mass-forming cholangiocarcinoma: target sign on diffusion-weighted imaging for differentiation from hepatocellular carcinoma. *Abdom Imaging* 2013; 38 (4): 793–801
- [69] Fattach HE et al. Intrahepatic and hilar mass-forming cholangiocarcinoma: Qualitative and quantitative evaluation with diffusion-weighted MR imaging. *Eur J Radiol* 2015; 84 (8): 1444–1451
- [70] Navaneethan U et al. Endoscopic ultrasound in the diagnosis of cholangiocarcinoma as the etiology of biliary strictures: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterol Rep (Oxf)* 2015; 3 (3): 209–215
- [71] Pahade JK et al. Is there an added value of a hepatobiliary phase with gadoxetate disodium following conventional MRI with an extracellular gadolinium agent in a single imaging session for detection of primary hepatic malignancies? *Abdom Radiol (NY)* 2016; 41 (7): 1270–1284
- [72] Park HJ et al. The role of diffusion-weighted MR imaging for differentiating benign from malignant bile duct strictures. *Eur Radiol* 2014; 24 (4): 947–958
- [73] Lee J et al. Mass-forming Intrahepatic Cholangiocarcinoma: Diffusion-weighted Imaging as a Preoperative Prognostic Marker. *Radiology* 2016; 281 (1): 119–128
- [74] Rupp C et al. Effect of scheduled endoscopic dilatation of dominant strictures on outcome in patients with primary sclerosing cholangitis. *Gut* 2019; 68 (12): 2170–2178
- [75] Zhang H et al. Radiological Imaging for Assessing the Respectability of Hilar Cholangiocarcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Bio-med Res Int* 2015; 2015: 497942
- [76] Lamarca A et al. (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography ((18)FDG-PET) for patients with biliary tract cancer: Systematic review and meta-analysis. *J Hepatol* 2019; 71 (1): 115–129
- [77] Feng ST et al. Cholangiocarcinoma: spectrum of appearances on Gd-EOB-DTPA-enhanced MR imaging and the effect of biliary function on signal intensity. *BMC Cancer* 2015; 15: 38
- [78] Kim SH et al. Typical and atypical imaging findings of intrahepatic cholangiocarcinoma using gadolinium ethoxybenzyl diethylenetriamine pentaacetic acid-enhanced magnetic resonance imaging. *J Comput Assist Tomogr* 2012; 36 (6): 704–709
- [79] De Moura DTH et al. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography versus endoscopic ultrasound for tissue diagnosis of malignant biliary stricture: Systematic review and meta-analysis. *Endosc Ultrasound* 2018; 7 (1): 10–19
- [80] Heimbach JK et al. Trans-peritoneal fine needle aspiration biopsy of hilar cholangiocarcinoma is associated with disease dissemination. *HPB (Oxford)* 2011; 13 (5): 356–360
- [81] El Chafic AH et al. Impact of preoperative endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration on postoperative recurrence and survival in cholangiocarcinoma patients. *Endoscopy* 2013; 45 (11): 883–889
- [82] Korc P, Sherman S. ERCP tissue sampling. *Gastrointest Endosc* 2016; 84 (4): 557–571
- [83] Fogel EL et al. Effectiveness of a new long cytology brush in the evaluation of malignant biliary obstruction: a prospective study. *Gastrointest Endosc* 2006; 63 (1): 71–77
- [84] Shieh FK et al. Improved endoscopic retrograde cholangiopancreatography brush increases diagnostic yield of malignant biliary strictures. *World J Gastrointest Endosc* 2014; 6 (7): 312–317
- [85] Glasbrenner B et al. Prospective evaluation of brush cytology of biliary strictures during endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Endoscopy* 1999; 31 (9): 712–717
- [86] Macken E et al. Brush cytology of ductal strictures during ERCP. *Acta Gastroenterol Belg* 2000; 63 (3): 254–259
- [87] Mansfield JC et al. A prospective evaluation of cytology from biliary strictures. *Gut* 1997; 40 (5): 671–677
- [88] Trikudanathan G et al. Diagnostic yield of bile duct brushings for cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2014; 79 (5): 783–789
- [89] Draganov PV et al. Diagnostic accuracy of conventional and cholangioscopy-guided sampling of indeterminate biliary lesions at the time of ERCP: a prospective, long-term follow-up study. *Gastrointest Endosc* 2012; 75 (2): 347–353
- [90] Sugiyama M et al. Endoscopic transpapillary bile duct biopsy without sphincterotomy for diagnosing biliary strictures: a prospective comparative study with bile and brush cytology. *Am J Gastroenterol* 1996; 91 (3): 465–467

- [91] Jailwala J et al. Triple-tissue sampling at ERCP in malignant biliary obstruction. *Gastrointest Endosc* 2000; 51 (4): 383–390
- [92] Hartman DJ et al. Tissue yield and diagnostic efficacy of fluoroscopic and cholangioscopic techniques to assess indeterminate biliary strictures. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10 (9): 1042–1046
- [93] Pugliese V et al. Endoscopic retrograde forceps biopsy and brush cytology of biliary strictures: a prospective study. *Gastrointest Endosc* 1995; 42 (6): 520–526
- [94] Kitajima Y et al. Usefulness of transpapillary bile duct brushing cytology and forceps biopsy for improved diagnosis in patients with biliary strictures. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22 (10): 1615–1620
- [95] Navaneethan U et al. Single-operator cholangioscopy and targeted biopsies in the diagnosis of indeterminate biliary strictures: a systematic review. *Gastrointest Endosc* 2015; 82 (4): 608–614 e2
- [96] Gerges C et al. Digital single-operator peroral cholangioscopy-guided biopsy versus ERCP-guided brushing for indeterminate biliary strictures: a prospective, randomized multicenter trial (with video). *Gastrointest Endosc* 2019; 91: 1105–1113
- [97] Aabakken L et al. Role of endoscopy in primary sclerosing cholangitis: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) and European Association for the Study of the Liver (EASL) Clinical Guideline. *Endoscopy* 2017; 49 (6): 588–608
- [98] Bagante F et al. Assessment of the Lymph Node Status in Patients Undergoing Liver Resection for Intrahepatic Cholangiocarcinoma: the New Eighth Edition AJCC Staging System. *J Gastrointest Surg* 2018; 22 (1): 52–59
- [99] Bagante F et al. Surgical Management of Intrahepatic Cholangiocarcinoma in Patients with Cirrhosis: Impact of Lymphadenectomy on Peri-Operative Outcomes. *World J Surg* 2018; 42 (8): 2551–2560
- [100] Ebata T et al. Surgical resection for Bismuth type IV perihilar cholangiocarcinoma. *Br J Surg* 2018; 105 (7): 829–838
- [101] El-Diwany R, Pawlik TM, Ejaz A. Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *Surg Oncol Clin N Am* 2019; 28 (4): 587–599
- [102] Lang H et al. Operations for intrahepatic cholangiocarcinoma: single-institution experience of 158 patients. *J Am Coll Surg* 2009; 208 (2): 218–228
- [103] Schnitzbauer AA et al. The MEGNA Score and Preoperative Anemia are Major Prognostic Factors After Resection in the German Intrahepatic Cholangiocarcinoma Cohort. *Ann Surg Oncol* 2020; 27 (4): 1147–1155
- [104] Zhang XF et al. Perioperative and Long-Term Outcome for Intrahepatic Cholangiocarcinoma: Impact of Major Versus Minor Hepatectomy. *J Gastrointest Surg* 2017; 21 (11): 1841–1850
- [105] Bartsch F et al. Extended resection of intrahepatic cholangiocarcinoma: A retrospective single-center cohort study. *Int J Surg* 2019; 67: 62–69
- [106] Mizuno T, Ebata T, Nagino M. Advanced hilar cholangiocarcinoma: An aggressive surgical approach for the treatment of advanced hilar cholangiocarcinoma: Perioperative management, extended procedures, and multidisciplinary approaches. *Surg Oncol* 2020; 33: 201–206
- [107] Rassam F et al. Modern work-up and extended resection in perihilar cholangiocarcinoma: the AMC experience. *Langenbecks Arch Surg* 2018; 403 (3): 289–307
- [108] Primrose JN et al. Capecitabine compared with observation in resected biliary tract cancer (BILCAP): a randomised, controlled, multicentre, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2019; 20 (5): 663–673
- [109] Le Roy B et al. Neoadjuvant chemotherapy for initially unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma. *Br J Surg* 2018; 105 (7): 839–847
- [110] Chang Y et al. Impact of surgical strategies on the survival of gallbladder cancer patients: analysis of 715 cases. *World J Surg Oncol* 2020; 18 (1): 142
- [111] Coimbra FJF et al. BRAZILIAN CONSENSUS ON INCIDENTAL GALLBLADDER CARCINOMA. *Arq Bras Cir Dig* 2020; 33 (1): e1496
- [112] Sikora SS, Singh RK. Surgical strategies in patients with gallbladder cancer: nihilism to optimism. *J Surg Oncol* 2006; 93 (8): 670–681
- [113] Søreide K et al. Systematic review of management of incidental gallbladder cancer after cholecystectomy. *Br J Surg* 2019; 106 (1): 32–45
- [114] Benson AB 3rd et al. NCCN clinical practice guidelines in oncology: hepatobiliary cancers. *J Natl Compr Canc Netw* 2009; 7 (4): 350–391
- [115] Yuza K et al. Long-term outcomes of surgical resection for T1b gallbladder cancer: an institutional evaluation. *BMC Cancer* 2020; 20 (1): 20
- [116] Lee SE et al. Surgical strategy for T1 gallbladder cancer: a nationwide multicenter survey in South Korea. *Ann Surg Oncol* 2014; 21 (11): 3654–3660
- [117] Bartsch F et al. Surgical Resection for Recurrent Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *World J Surg* 2019; 43 (4): 1105–1116
- [118] Spolverato G et al. Management and Outcomes of Patients with Recurrent Intrahepatic Cholangiocarcinoma Following Previous Curative-Intent Surgical Resection. *Ann Surg Oncol* 2016; 23 (1): 235–243
- [119] Seidensticker R et al. Extensive Use of Interventional Therapies Improves Survival in Unresectable or Recurrent Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *Gastroenterol Res Pract* 2016; 2016: 8732521
- [120] Xu C et al. Ultrasound-guided percutaneous microwave ablation versus surgical resection for recurrent intrahepatic cholangiocarcinoma: intermediate-term results. *Int J Hyperthermia* 2019; 36 (1): 351–358
- [121] Zhang SJ et al. Thermal ablation versus repeated hepatic resection for recurrent intrahepatic cholangiocarcinoma. *Ann Surg Oncol* 2013; 20 (11): 3596–3602
- [122] Amini N et al. Temporal trends in liver-directed therapy of patients with intrahepatic cholangiocarcinoma in the United States: a population-based analysis. *J Surg Oncol* 2014; 110 (2): 163–170
- [123] Butros SR et al. Radiofrequency ablation of intrahepatic cholangiocarcinoma: feasibility, local tumor control, and long-term outcome. *Clin Imaging* 2014; 38 (4): 490–494
- [124] Fu Y et al. Radiofrequency ablation in the management of unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Vasc Interv Radiol* 2012; 23 (5): 642–649
- [125] Han K et al. Radiofrequency ablation in the treatment of unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma: systematic review and meta-analysis. *J Vasc Interv Radiol* 2015; 26 (7): 943–948
- [126] Kolarich AR et al. Non-surgical management of patients with intrahepatic cholangiocarcinoma in the United States, 2004-2015: an NCDB analysis. *J Gastrointest Oncol* 2018; 9 (3): 536–545
- [127] Takahashi EA et al. Thermal ablation of intrahepatic cholangiocarcinoma: Safety, efficacy, and factors affecting local tumor progression. *Abdom Radiol (NY)* 2018; 43 (12): 3487–3492
- [128] Kim JH et al. Radiofrequency ablation for recurrent intrahepatic cholangiocarcinoma after curative resection. *Eur J Radiol* 2011; 80 (3): e221–e225
- [129] Goldaracena N, Gorgen A, Sapisochin G. Current status of liver transplantation for cholangiocarcinoma. *Liver Transpl* 2018; 24 (2): 294–303
- [130] Facciuto ME et al. Tumors with intrahepatic bile duct differentiation in cirrhosis: implications on outcomes after liver transplantation. *Transplantation* 2015; 99 (1): 151–157
- [131] Vilchez V et al. Long-term outcome of patients undergoing liver transplantation for mixed hepatocellular carcinoma and cholangiocarcinoma: an analysis of the UNOS database. *HPB (Oxford)* 2016; 18 (1): 29–34
- [132] Sapisochin G et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma or mixed hepatocellular-cholangiocarcinoma in patients undergoing liver transplantation: a Spanish matched cohort multicenter study. *Ann Surg* 2014; 259 (5): 944–952

- [133] Sapisochin G et al. Liver transplantation for “very early” intrahepatic cholangiocarcinoma: International retrospective study supporting a prospective assessment. *Hepatology* 2016; 64 (4): 1178–1188
- [134] Lunsford KE et al. Liver transplantation for locally advanced intrahepatic cholangiocarcinoma treated with neoadjuvant therapy: a prospective case-series. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2018; 3 (5): 337–348
- [135] Becker NS et al. Outcomes analysis for 280 patients with cholangiocarcinoma treated with liver transplantation over an 18-year period. *J Gastrointest Surg* 2008; 12 (1): 117–122
- [136] Darwish Murad S et al. Efficacy of neoadjuvant chemoradiation, followed by liver transplantation, for perihilar cholangiocarcinoma at 12 US centers. *Gastroenterology* 2012; 143 (1): 88–98.e3; quiz e14
- [137] Rosen CB, Heimbach JK, Gores GJ. Surgery for cholangiocarcinoma: the role of liver transplantation. *HPB (Oxford)* 2008; 10 (3): 186–189
- [138] Gulamhusein AF, Sanchez W. Liver transplantation in the management of perihilar cholangiocarcinoma. *Hepat Oncol* 2015; 2 (4): 409–421
- [139] Ethun CG et al. Transplantation Versus Resection for Hilar Cholangiocarcinoma: An Argument for Shifting Treatment Paradigms for Resectable Disease. *Ann Surg* 2018; 267 (5): 797–805
- [140] Mantel HT et al. Strict Selection Alone of Patients Undergoing Liver Transplantation for Hilar Cholangiocarcinoma Is Associated with Improved Survival. *PLoS One* 2016; 11 (6): e0156127
- [141] Weber SM et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma: expert consensus statement. *HPB (Oxford)* 2015; 17 (8): 669–680
- [142] NCCN Guidelines® for Hepatobiliary Cancers Version 3. 2019
- [143] Ray CE Jr et al. Metaanalysis of survival, complications, and imaging response following chemotherapy-based transarterial therapy in patients with unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Vasc Interv Radiol* 2013; 24 (8): 1218–1226
- [144] Koch C et al. Poor Prognosis of Advanced Cholangiocarcinoma: Real-World Data from a Tertiary Referral Center. *Digestion* 2019; 101: 458–465
- [145] Gusani NJ et al. Treatment of unresectable cholangiocarcinoma with gemcitabine-based transcatheter arterial chemoembolization (TACE): a single-institution experience. *J Gastrointest Surg* 2008; 12 (1): 129–137
- [146] Boehm LM et al. Comparative effectiveness of hepatic artery based therapies for unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Surg Oncol* 2015; 111 (2): 213–220
- [147] Kiefer MV et al. Chemoembolization of intrahepatic cholangiocarcinoma with cisplatin, doxorubicin, mitomycin C, ethiodol, and polyvinyl alcohol: a 2-center study. *Cancer* 2011; 117 (7): 1498–1505
- [148] Vogl TJ et al. Transarterial chemoembolization in the treatment of patients with unresectable cholangiocarcinoma: Results and prognostic factors governing treatment success. *Int J Cancer* 2012; 131 (3): 733–740
- [149] Cucchetti A et al. Improving patient selection for selective internal radiation therapy of intra-hepatic cholangiocarcinoma: A meta-regression study. *Liver Int* 2017; 37 (7): 1056–1064
- [150] Gangi A et al. Intrahepatic Cholangiocarcinoma Treated with Transarterial Yttrium-90 Glass Microsphere Radioembolization: Results of a Single Institution Retrospective Study. *J Vasc Interv Radiol* 2018; 29 (8): 1101–1108
- [151] Manceau V et al. A MAA-based dosimetric study in patients with intrahepatic cholangiocarcinoma treated with a combination of chemotherapy and (90)Y-loaded glass microsphere selective internal radiation therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2018; 45 (10): 1731–1741
- [152] Reimer P et al. Prognostic Factors in Overall Survival of Patients with Unresectable Intrahepatic Cholangiocarcinoma Treated by Means of Yttrium-90 Radioembolization: Results in Therapy-Naïve Patients. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2018; 41 (5): 744–752
- [153] Yang L et al. Trans-arterial embolisation therapies for unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma: a systematic review. *J Gastrointest Oncol* 2015; 6 (5): 570–88
- [154] Koch C et al. Poor Prognosis of Advanced Cholangiocarcinoma: Real-World Data from a Tertiary Referral Center. *Digestion* 2020; 101 (4): 458–465
- [155] Hyder O et al. Intra-arterial therapy for advanced intrahepatic cholangiocarcinoma: a multi-institutional analysis. *Ann Surg Oncol* 2013; 20 (12): 3779–3786
- [156] Marquardt S et al. Percutaneous hepatic perfusion (chemosaturation) with melphalan in patients with intrahepatic cholangiocarcinoma: European multicentre study on safety, short-term effects and survival. *Eur Radiol* 2019; 29 (4): 1882–1892
- [157] Edeline J et al. Radioembolization Plus Chemotherapy for First-line Treatment of Locally Advanced Intrahepatic Cholangiocarcinoma: A Phase 2 Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2019; 6 (1): 51–59
- [158] Konstantinidis IT et al. Unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma: Systemic plus hepatic arterial infusion chemotherapy is associated with longer survival in comparison with systemic chemotherapy alone. *Cancer* 2016; 122 (5): 758–765
- [159] Al-Adra DP et al. Treatment of unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma with yttrium-90 radioembolization: a systematic review and pooled analysis. *Eur J Surg Oncol* 2015; 41 (1): 120–127
- [160] Wronka KM et al. Relevance of Preoperative Hyperbilirubinemia in Patients Undergoing Hepatobiliary Resection for Hilar Cholangiocarcinoma. *J Clin Med* 2019; 8 (4): 458
- [161] Al Mahjoub A et al. Preoperative Biliary Drainage in Patients with Resectable Perihilar Cholangiocarcinoma: Is Percutaneous Transhepatic Biliary Drainage Safer and More Effective than Endoscopic Biliary Drainage? A Meta-Analysis. *J Vasc Interv Radiol* 2017; 28 (4): 576–582
- [162] Hameed A et al. Percutaneous vs. endoscopic pre-operative biliary drainage in hilar cholangiocarcinoma – a systematic review and meta-analysis. *HPB (Oxford)* 2016; 18 (5): 400–410
- [163] Coelen RJS et al. Endoscopic versus percutaneous biliary drainage in patients with resectable perihilar cholangiocarcinoma: a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2018; 3 (10): 681–690
- [164] Ba Y et al. Percutaneous transhepatic biliary drainage may be the preferred preoperative drainage method in hilar cholangiocarcinoma. *Endosc Int Open* 2020; 8 (2): E203–E210
- [165] Maeda T et al. Preoperative course of patients undergoing endoscopic nasobiliary drainage during the management of resectable perihilar cholangiocarcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2019; 26 (8): 341–347
- [166] Nakai Y et al. Multicenter study of endoscopic preoperative biliary drainage for malignant hilar biliary obstruction: E-POD hilar study. *J Gastroenterol Hepatol* 2018; 33 (5): 1146–1153
- [167] Komaya K et al. Verification of the oncologic inferiority of percutaneous biliary drainage to endoscopic drainage: A propensity score matching analysis of resectable perihilar cholangiocarcinoma. *Surgery* 2017; 161 (2): 394–404
- [168] Kim KM et al. A Comparison of Preoperative Biliary Drainage Methods for Perihilar Cholangiocarcinoma: Endoscopic versus Percutaneous Transhepatic Biliary Drainage. *Gut Liver* 2015; 9 (6): 791–799
- [169] Kennedy TJ et al. Role of preoperative biliary drainage of liver remnant prior to extended liver resection for hilar cholangiocarcinoma. *HPB (Oxford)* 2009; 11 (5): 445–451
- [170] Miura S et al. Preoperative biliary drainage of the hepatic lobe to be resected does not affect liver hypertrophy after percutaneous transhepatic portal vein embolization. *Surg Endosc* 2020; 34 (2): 667–674
- [171] Hintze RE et al. Magnetic resonance cholangiopancreatography-guided unilateral endoscopic stent placement for Klatskin tumors. *Gastrointest Endosc* 2001; 53 (1): 40–46

- [172] Abraham NS, Barkun JS, Barkun AN. Palliation of malignant biliary obstruction: a prospective trial examining impact on quality of life. *Gastrointest Endosc* 2002; 56 (6): 835–841
- [173] Paik WH et al. Palliative treatment with self-expandable metallic stents in patients with advanced type III or IV hilar cholangiocarcinoma: a percutaneous versus endoscopic approach. *Gastrointest Endosc* 2009; 69 (1): 55–62
- [174] Saluja SS et al. Endoscopic or percutaneous biliary drainage for gallbladder cancer: a randomized trial and quality of life assessment. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6 (8): 944–950.e3
- [175] Schima W et al. Biliary Wallstent endoprosthesis in malignant hilar obstruction: long-term results with regard to the type of obstruction. *Clin Radiol* 1997; 52 (3): 213–219
- [176] Rees J et al. The outcomes of biliary drainage by percutaneous transhepatic cholangiography for the palliation of malignant biliary obstruction in England between 2001 and 2014: a retrospective cohort study. *BMJ Open* 2020; 10 (1): e033576
- [177] Ubero R et al. British Society of Interventional Radiology: Biliary Drainage and Stenting Registry (BDSR). *Cardiovasc Intervent Radiol* 2012; 35 (1): 127–138
- [178] Smith AC et al. Randomised trial of endoscopic stenting versus surgical bypass in malignant low bileduct obstruction. *Lancet* 1994; 344: 1655–1660
- [179] Speer AG et al. Randomised trial of endoscopic versus percutaneous stent insertion in malignant obstructive jaundice. *Lancet* 1987; 2: 57–62
- [180] Almadi MA, Barkun A, Martel M. Plastic vs. Self-Expandable Metal Stents for Palliation in Malignant Biliary Obstruction: A Series of Meta-Analyses. *Am J Gastroenterol* 2017; 112 (2): 260–273
- [181] Lee TH et al. Prospective comparison of endoscopic bilateral stent-in-stent versus stent-by-stent deployment for inoperable advanced malignant hilar biliary stricture. *Gastrointest Endosc* 2019; 90 (2): 222–230
- [182] Sharaiha RZ et al. Endoscopic ultrasound-guided biliary drainage versus percutaneous transhepatic biliary drainage: predictors of successful outcome in patients who fail endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Surg Endosc* 2016; 30 (12): 5500–5505
- [183] Paik WH et al. EUS-Guided Biliary Drainage Versus ERCP for the Primary Palliation of Malignant Biliary Obstruction: A Multicenter Randomized Clinical Trial. *Am J Gastroenterol* 2018; 113 (7): 987–997
- [184] Bang JY et al. Stent placement by EUS or ERCP for primary biliary decompression in pancreatic cancer: a randomized trial (with videos). *Gastrointest Endosc* 2018; 88 (1): 9–17
- [185] Dumonceau JM et al. Endoscopic biliary stenting: indications, choice of stents, and results: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline – Updated October 2017. *Endoscopy* 2018; 50 (9): 910–930
- [186] Moole H et al. Endoscopic versus Percutaneous Biliary Drainage in Palliation of Advanced Malignant Hilar Obstruction: A Meta-Analysis and Systematic Review. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2016; 2016: 4726078
- [187] Zhao XQ et al. Comparison of percutaneous transhepatic biliary drainage and endoscopic biliary drainage in the management of malignant biliary tract obstruction: a meta-analysis. *Dig Endosc* 2015; 27 (1): 137–145
- [188] Born P et al. Long-term results of percutaneous transhepatic biliary drainage for benign and malignant bile duct strictures. *Scand J Gastroenterol* 1998; 33 (5): 544–549
- [189] De Palma GD et al. Unilateral versus bilateral endoscopic hepatic duct drainage in patients with malignant hilar biliary obstruction: results of a prospective, randomized, and controlled study. *Gastrointest Endosc* 2001; 53 (6): 547–553
- [190] Chang WH, Kortan P, Haber GB. Outcome in patients with bifurcation tumors who undergo unilateral versus bilateral hepatic duct drainage. *Gastrointest Endosc* 1998; 47 (5): 354–362
- [191] Bulajic M et al. Clinical outcome in patients with hilar malignant strictures type II Bismuth-Corlette treated by minimally invasive unilateral versus bilateral endoscopic biliary drainage. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2012; 11 (2): 209–214
- [192] Cheng JL et al. Endoscopic palliation of patients with biliary obstruction caused by nonresectable hilar cholangiocarcinoma: efficacy of self-expandable metallic Wallstents. *Gastrointest Endosc* 2002; 56 (1): 33–39
- [193] Vienne A et al. Prediction of drainage effectiveness during endoscopic stenting of malignant hilar strictures: the role of liver volume assessment. *Gastrointest Endosc* 2010; 72 (4): 728–735
- [194] Harvey PR et al. Higher volume providers are associated with improved outcomes following ERCP for the palliation of malignant biliary obstruction. *EclinicalMedicine* 2020; 18: 100212
- [195] Tal AO et al. Intraductal endoscopic radiofrequency ablation for the treatment of hilar non-resectable malignant bile duct obstruction. *World J Gastrointest Endosc* 2014; 6 (1): 13–19
- [196] Moole H et al. Success of photodynamic therapy in palliating patients with nonresectable cholangiocarcinoma: A systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2017; 23 (7): 1278–1288
- [197] Zoepf T et al. Photodynamic therapy with 5-aminolevulinic acid is not effective in bile duct cancer. *Gastrointest Endosc* 2001; 54 (6): 763–766
- [198] Yang J et al. Efficacy and safety of endoscopic radiofrequency ablation for unresectable extrahepatic cholangiocarcinoma: a randomized trial. *Endoscopy* 2018; 50 (8): 751–760
- [199] Ortner ME et al. Successful photodynamic therapy for nonresectable cholangiocarcinoma: a randomized prospective study. *Gastroenterology* 2003; 125 (5): 1355–1363
- [200] Zoepf T et al. Palliation of nonresectable bile duct cancer: improved survival after photodynamic therapy. *Am J Gastroenterol* 2005; 100 (11): 2426–2430
- [201] Pereira SP et al. PHOTOSTENT-02: porfimer sodium photodynamic therapy plus stenting versus stenting alone in patients with locally advanced or metastatic biliary tract cancer. *ESMO Open* 2018; 3 (5): e000379
- [202] Gonzalez-Carmona MA et al. Combined photodynamic therapy with systemic chemotherapy for unresectable cholangiocarcinoma. *Aliment Pharmacol Ther* 2019; 49 (4): 437–447
- [203] Wentrup R et al. Photodynamic Therapy Plus Chemotherapy Compared with Photodynamic Therapy Alone in Hilar Nonresectable Cholangiocarcinoma. *Gut Liver* 2016; 10 (3): 470–475
- [204] Strand DS et al. ERCP-directed radiofrequency ablation and photodynamic therapy are associated with comparable survival in the treatment of unresectable cholangiocarcinoma. *Gastrointest Endosc* 2014; 80 (5): 794–804
- [205] Dolak W et al. Photodynamic therapy with polyhematoporphyrin for malignant biliary obstruction: A nationwide retrospective study of 150 consecutive applications. *United European Gastroenterol J* 2017; 5 (1): 104–110
- [206] Kahaleh M et al. Unresectable cholangiocarcinoma: comparison of survival in biliary stenting alone versus stenting with photodynamic therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6 (3): 290–297
- [207] Ben-Josef E et al. Phase II trial of high-dose conformal radiation therapy with concurrent hepatic artery floxuridine for unresectable intrahepatic malignancies. *J Clin Oncol* 2005; 23 (34): 8739–8747
- [208] Brunner TB et al. Stereotactic body radiotherapy dose and its impact on local control and overall survival of patients for locally advanced intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma. *Radiother Oncol* 2019; 132: 42–47
- [209] Tao R et al. Ablative Radiotherapy Doses Lead to a Substantial Prolongation of Survival in Patients With Inoperable Intrahepatic Cholangio-

- carcinoma: A Retrospective Dose Response Analysis. *J Clin Oncol* 2016; 34 (3): 219–226
- [210] Lee J et al. Efficacy of stereotactic body radiotherapy for unresectable or recurrent cholangiocarcinoma: a meta-analysis and systematic review. *Strahlenther Onkol* 2019; 195 (2): 93–102
- [211] Frakulli R et al. Stereotactic body radiation therapy in cholangiocarcinoma: a systematic review. *Br J Radiol* 2019; 92: 20180688
- [212] Barney BM et al. Clinical outcomes and toxicity using stereotactic body radiotherapy (SBRT) for advanced cholangiocarcinoma. *Radiat Oncol* 2012; 7: 67
- [213] Tse RV et al. Phase I study of individualized stereotactic body radiotherapy for hepatocellular carcinoma and intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Clin Oncol* 2008; 26 (4): 657–664
- [214] Weiner AA et al. Stereotactic body radiotherapy for primary hepatic malignancies – Report of a phase I/II institutional study. *Radiother Oncol* 2016; 121 (1): 79–85
- [215] Kopeck N et al. Stereotactic body radiotherapy for unresectable cholangiocarcinoma. *Radiother Oncol* 2010; 94 (1): 47–52
- [216] Hong TS et al. Multi-Institutional Phase II Study of High-Dose Hypofractionated Proton Beam Therapy in Patients With Localized, Unresectable Hepatocellular Carcinoma and Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *J Clin Oncol* 2016; 34 (5): 460–468
- [217] Schnapauff D et al. Computed tomography-guided interstitial HDR brachytherapy (CT-HDRBT) of the liver in patients with irresectable intrahepatic cholangiocarcinoma. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2012; 35 (3): 581–587
- [218] Vogel A et al. The diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma. *Dtsch Arztebl Int* 2014; 111 (44): 748–754
- [219] Horgan AM et al. Adjuvant therapy in the treatment of biliary tract cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol* 2012; 30 (16): 1934–1940
- [220] Edeline J et al. Gemox versus surveillance following surgery of localized biliary tract cancer: Results of the PRODIGE 12-ACCORD 18 (UNICANCER GI) phase III trial. *Journal of Clinical Oncology* 2017; 35 (4): 225–225
- [221] Stein A et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine and cisplatin compared to observation after curative intent resection of cholangiocarcinoma and muscle invasive gallbladder carcinoma (ACTICCA-1 trial) – a randomized, multidisciplinary, multinational phase III trial. *BMC Cancer* 2015; 15: 564
- [222] Valle J et al. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. *N Engl J Med* 2010; 362 (14): 1273–1281
- [223] Shroff RT et al. Gemcitabine, Cisplatin, and nab-Paclitaxel for the Treatment of Advanced Biliary Tract Cancers: A Phase 2 Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2019; 5 (6): 824–830
- [224] Okusaka T et al. Gemcitabine alone or in combination with cisplatin in patients with biliary tract cancer: a comparative multicentre study in Japan. *Br J Cancer* 2010; 103 (4): 469–474
- [225] Valle JW et al. Cisplatin and gemcitabine for advanced biliary tract cancer: a meta-analysis of two randomised trials. *Ann Oncol* 2014; 25 (2): 391–398
- [226] Park JO et al. Gemcitabine Plus Cisplatin for Advanced Biliary Tract Cancer: A Systematic Review. *Cancer Res Treat* 2015; 47 (3): 343–361
- [227] Valle JW et al. Biliary cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2016; 27 (Suppl. 5): v28–v37
- [228] Lamarca A et al. ABC-06 | A randomised phase III, multi-centre, 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. *Journal of Clinical Oncology* 2019; 37 (15): 4003–4003
- [229] Lamarca A et al. Second-line chemotherapy in advanced biliary cancer: a systematic review. *Ann Oncol* 2014; 25 (12): 2328–2338
- [230] Walter T et al. Feasibility and benefits of second-line chemotherapy in advanced biliary tract cancer: a large retrospective study. *Eur J Cancer* 2013; 49 (2): 329–335
- [231] 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): 3290–3297
- [232] Abou-Alfa GK et al. Pemigatinib for previously treated, locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma: a multicentre, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2020; 21 (5): 671–684
- [233] Valle JW et al. New Horizons for Precision Medicine in Biliary Tract Cancers. *Cancer Discov* 2017; 7 (9): 943–962
- [234] Marabelle A et al. Efficacy of Pembrolizumab in Patients With Noncolorectal High Microsatellite Instability/Mismatch Repair-Deficient Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study. *Journal of Clinical Oncology* 0 (): JCO.19.02105
- [235] Le DT et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science* 2017; 357: 409–413
- [236] Le DT et al. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. *N Engl J Med* 2015; 372 (26): 2509–2520
- [237] Goeppert B et al. Mismatch repair deficiency is a rare but putative therapeutically relevant finding in non-liver fluke associated cholangiocarcinoma. *Br J Cancer* 2019; 120 (1): 109–114
- [238] Katoh M. Fibroblast growth factor receptors as treatment targets in clinical oncology. *Nat Rev Clin Oncol* 2018; 16: 105–122
- [239] Jain A et al. Cholangiocarcinoma With FGFR Genetic Aberrations: A Unique Clinical Phenotype. *JCO Precision Oncology* 2018; (2): 1–12
- [240] Sia D et al. Massive parallel sequencing uncovers actionable FGFR2-PPHLN1 fusion and ARAF mutations in intrahepatic cholangiocarcinoma. *Nat Commun* 2015; 6: 6087
- [241] Javle M et al. Phase II Study of BGJ398 in Patients With FGFR-Altered Advanced Cholangiocarcinoma. *J Clin Oncol* 2018; 36 (3): 276–282
- [242] Mazzaferro V et al. Derazantinib (ARQ 087) in advanced or inoperable FGFR2 gene fusion-positive intrahepatic cholangiocarcinoma. *Br J Cancer* 2019; 120 (2): 165–171
- [243] Bahleda R et al. Multicenter Phase I Study of Erdafitinib (JNJ-42756493), Oral Pan-Fibroblast Growth Factor Receptor Inhibitor, in Patients with Advanced or Refractory Solid Tumors. *Clin Cancer Res* 2019; 25 (16): 4888–4897
- [244] Abou-Alfa GK et al. Pemigatinib for previously treated, locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma: a multicentre, open-label, phase 2 study. *The Lancet Oncology* 2020; 21 (5): 671–684
- [245] Cocco E, Scaltriti M, Drilon A. NTRK fusion-positive cancers and TRK inhibitor therapy. *Nat Rev Clin Oncol* 2018; 15 (12): 731–747
- [246] Solomon JP et al. NTRK fusion detection across multiple assays and 33997 cases: diagnostic implications and pitfalls. *Mod Pathol* 2019; 33: 38–46
- [247] Ross JS et al. New routes to targeted therapy of intrahepatic cholangiocarcinomas revealed by next-generation sequencing. *Oncologist* 2014; 19 (3): 235–242
- [248] Drilon A et al. Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion-Positive Cancers in Adults and Children. *N Engl J Med* 2018; 378 (8): 731–739
- [249] Oh DY, Bang YJ. HER2-targeted therapies – a role beyond breast cancer. *Nat Rev Clin Oncol* 2019; 17: 33–48
- [250] Neyaz A et al. Investigation of targetable predictive and prognostic markers in gallbladder carcinoma. *J Gastrointest Oncol* 2018; 9 (1): 111–125
- [251] Javle M et al. HER2/neu-directed therapy for biliary tract cancer. *J Hematol Oncol* 2015; 8: 58

- [252] Czink E et al. [Durable remission under dual HER2 blockade with Trastuzumab and Pertuzumab in a patient with metastatic gallbladder cancer]. *Z Gastroenterol* 2016; 54 (5): 426–430
- [253] Hyman DM et al. Vemurafenib in Multiple Nonmelanoma Cancers with BRAF V600 Mutations. *N Engl J Med* 2015; 373 (8): 726–736
- [254] Salama AKS et al. Dabrafenib and trametinib in patients with tumors with BRAF V600E/K mutations: Results from the molecular analysis for therapy choice (MATCH) Arm H. *Journal of Clinical Oncology* 2019; 37 (15): 3002
- [255] Lavingia V, Fakhri M. Impressive response to dual BRAF and MEK inhibition in patients with BRAF mutant intrahepatic cholangiocarcinoma-2 case reports and a brief review. *J Gastrointest Oncol* 2016; 7 (6): E98–E102
- [256] Kocsis J et al. Combined dabrafenib and trametinib treatment in a case of chemotherapy-refractory extrahepatic BRAF V600E mutant cholangiocarcinoma: dramatic clinical and radiological response with a confusing synchronic new liver lesion. *J Gastrointest Oncol* 2017; 8 (2): E32–E38
- [257] Bunyatov T et al. Personalised approach in combined treatment of cholangiocarcinoma: a case report of healing from cholangiocellular carcinoma at stage IV. *J Gastrointest Oncol* 2019; 10 (4): 815–820
- [258] Abou-Alfa GK et al. Ivosidenib in IDH1-mutant, chemotherapy-refractory cholangiocarcinoma (ClarIDHy): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *The Lancet Oncology* 2020; 21 (6): 796–807
- [259] Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, D.K., AWMF). Entwicklung von leitlinienbasierten Qualitätsindikatoren. Methodenpapier für das Leitlinienprogramm Onkologie, Version 2.1. 2017. Available from: <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/methodik/informationen-zur-methodik/>
- [260] Celotti A et al. Preoperative biliary drainage in hilar cholangiocarcinoma: Systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol* 2017; 43 (9): 1628–1635
- [261] Ramanathan R et al. Preoperative Biliary Drainage Is Associated with Increased Complications After Liver Resection for Proximal Cholangiocarcinoma. *J Gastrointest Surg* 2018; 22 (11): 1950–1957
- [262] Cai Y et al. Preoperative biliary drainage versus direct surgery for perihilar cholangiocarcinoma: A retrospective study at a single center. *Biosci Trends* 2017; 11 (3): 319–325
- [263] Farges O et al. Multicentre European study of preoperative biliary drainage for hilar cholangiocarcinoma. *Br J Surg* 2013; 100 (2): 274–283
- [264] Xiong JJ et al. Preoperative biliary drainage in patients with hilar cholangiocarcinoma undergoing major hepatectomy. *World J Gastroenterol* 2013; 19 (46): 8731–8739
- [265] Wang L et al. A systematic review of the comparison of the incidence of seeding metastasis between endoscopic biliary drainage and percutaneous transhepatic biliary drainage for resectable malignant biliary obstruction. *World J Surg Oncol* 2019; 17 (1): 116
- [266] Kishi Y et al. The type of preoperative biliary drainage predicts short-term outcome after major hepatectomy. *Langenbecks Arch Surg* 2016; 401 (4): 503–511
- [267] Sangchan A et al. Efficacy of metal and plastic stents in unresectable complex hilar cholangiocarcinoma: a randomized controlled trial. *Gastrointest Endosc* 2012; 76 (1): 93–99