

Biliäre Karzinome

Karzinome der Gallengänge und Gallenblase

Leitlinie

Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen

Herausgeber

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und
Medizinische Onkologie e.V.
Bauhofstr. 12
10117 Berlin

Geschäftsführender Vorsitzender: Prof. Dr. med. Andreas Hochhaus

Telefon: +49 (0)30 27 87 60 89 - 0

info@dgho.de

www.dgho.de

Ansprechpartner

Prof. Dr. med. Bernhard Wörmann
Medizinischer Leiter

Quelle

www.onkopedia.com

Die Empfehlungen der DGHO für die Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen entbinden die verantwortliche Ärztin / den verantwortlichen Arzt nicht davon, notwendige Diagnostik, Indikationen, Kontraindikationen und Dosierungen im Einzelfall zu überprüfen! Die DGHO übernimmt für Empfehlungen keine Gewähr.

Inhaltsverzeichnis

1 Zusammenfassung	4
2 Grundlagen	4
2.1 Definition und Basisinformationen	4
2.3 Epidemiologie	5
2.4 Pathogenese	10
2.4.1 Präkanzerosen	10
2.5 Risikofaktoren	11
3 Vorbeugung und Früherkennung	12
3.1 Vorbeugung	12
3.2 Früherkennung	12
4 Klinisches Bild	12
4.1 Symptome	12
5 Diagnose	13
5.2 Diagnostik	13
5.2.1 Erstdiagnose	13
5.3 Klassifikation	15
5.3.1 Einteilung nach Lokalisation	15
5.3.1.1 Perihiläre Tumoren / Klatskintumoren: Einteilung nach Bismuth-Corlette ..	15
5.3.1.2 Perihiläre Tumoren/Klatskintumoren: Jarnagin-Blumgart/MSK-Klassifikation ..	15
5.3.2 Stadien und Stadieneinteilung/TNM	16
5.3.2.1 Intrahepatische Gallengänge C22.1	16
5.3.2.2 Gallenblase und Ductus cysticus C23.0 und C24.0	17
5.3.2.3 Perihiläre Gallengänge C24.0	18
5.3.2.4 Distale extrahepatische Gallengänge C24.0	19
5.3.2.5 Ampulla vateri C24.1	20
5.3.3 Histologische Subtypen	21
5.3.3.1 Generelle Aspekte zum biliär differenzierten Cholangiokarzinom	21
5.3.3.2 Gallenblasenkarzinome	22
5.3.3.3 Karzinome der extrahepatischen Gallengänge	22
5.3.3.4 Karzinome der intrahepatischen Gallengänge	22
5.3.3.5 Karzinome der Ampulla vateri, Papillenkarzinome	23
6 Therapie	23
6.1 Therapiestruktur	23
6.1.1 Stadium I-III	24
6.1.1.1 Resektion Stadium I-III	24

6.1.1.2	Adjuvante Therapie.....	26
6.1.1.2.1	Adjuvante Chemotherapie	26
6.1.1.2.2	Adjuvante Radio- und Radiochemotherapie.....	27
6.1.1.3	Neoadjuvante/präoperative Therapie	27
6.1.2	Stadium IV	27
6.1.2.1	Medikamentöse Tumorthherapie - Stadium IV	28
6.1.2.1.1	Erstlinientherapie	28
6.1.2.1.2	Zweitlinientherapie	29
6.1.2.1.3	Drittlinientherapie.....	30
6.1.2.1.4	Zielgerichtete Therapieansätze	30
6.1.2.1.4.1	FGFR2-Genfusionen und - Umlagerungen	30
6.1.2.1.4.2	NTRK-Alterationen.....	30
6.1.2.1.4.3	IDH1-Mutationen.....	30
6.1.2.1.4.4	BRAF-V600-Mutationen	30
6.1.2.1.4.5	HER2/neu - Überexpression, - Mutation, - Amplifikation	31
6.1.2.1.4.6	Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H/dMMR)	31
6.1.2.1.5	Immuntherapie	31
6.2	Therapiemodalitäten.....	31
6.2.1	Resektion	31
6.2.1.1	Resektion der intrahepatischen Gallengänge und Leber	31
6.2.1.2	Resektion der extrahepatischen Gallengänge und des Pankreas- kopfes ..	32
6.2.1.3	Lebertransplantation	33
6.2.1.4	Metastasenresektion.....	33
6.2.2	Strahlentherapie	33
6.2.3	Interventionelle lokale Therapieverfahren	34
6.2.4	Medikamentöse Tumorthherapie	35
6.2.4.1	Medikamentöse Tumorthherapie - Substanzen	35
6.2.4.1.1	Capecitabin.....	35
6.2.4.1.2	Cisplatin.....	35
6.2.4.1.3	-Fluorouracil.....	36
6.2.4.1.4	Gemcitabin	36
6.2.4.1.5	Irinotecan.....	36
6.2.4.1.6	Oxaliplatin	36
6.2.4.1.7	Pemigatinib.....	37
6.3	Besondere Therapiesituationen	37
6.3.1	Karzinome der Ampulla vateri	37
6.3.1.1	Nomenklatur.....	37
6.3.1.2	Diagnostik.....	37
6.3.1.3	Therapie.....	38

6.3.2 Symptomatische Cholestase.....	39
7 Rehabilitation.....	40
8 Verlaufskontrolle und Nachsorge.....	40
8.1 Verlaufskontrolle	40
8.2 Nachsorge.....	40
9 Literatur	41
15 Anschriften der Verfasser	46
16 Erklärung zu möglichen Interessenkonflikten.....	47

Biliäre Karzinome

Karzinome der Gallengänge und Gallenblase

ICD-10: C22.1, C23, C24.-

Stand: Oktober 2021

Erstellung der Leitlinie:

- [Regelwerk](#)
- [Interessenkonflikte](#)

Autoren: Marianne Sinn, Dirk Arnold, Markus Borner, Karel Caca, Thorsten Oliver Götze, Jens Ricke, Daniel Seehofer, Alexander Stein, Arndt Vogel, Henning Wege, Wilko Weichert, Thomas Winder

1 Zusammenfassung

Die vorliegende Leitlinie befasst sich mit den biliären Karzinomen, frühe „maligne biliäre Tumore“. Dieser Begriff wird in Analogie zum englischen Begriff „biliary tract cancer“ (BTC) als Oberbegriff für die Karzinome der intra- und extrahepatischen (perihiläre/Klatskin-Tumoren und distale) Gallengänge und der Gallenblase verwendet. In der internationalen Nomenklatur werden biliäre Karzinome auch als Cholangiokarzinome (cholangiocarcinoma, CCA) zusammengefasst.

Biliäre Karzinome sind selten und machen weniger als 1% der malignen Tumoren aus.

In lokal begrenzten Stadien ist die komplette chirurgische Resektion die Therapie der Wahl. Die 5-Jahres-Überlebensraten liegen dann, in Abhängigkeit vom Stadium, der Selektion der Patient*innen sowie dem Resektionsergebnis, bei 20-50%. Bei lokal fortgeschrittenen Stadien sollte die Therapie in der Regel multimodal erfolgen; insbesondere bei intrahepatischer Tumorkonlokalisierung.

Bei technisch inoperablen Tumormanifestationen und im metastasierten Stadium ist die systemische Behandlung als primäre Therapiemodalität indiziert. Neben den tumorspezifischen Therapien ist die Behandlung der tumorbedingten Cholestase wesentlicher Bestandteil der interdisziplinären Versorgung und entscheidend zur Vermeidung lebensbedrohlicher Komplikationen (Cholangiosepsis).

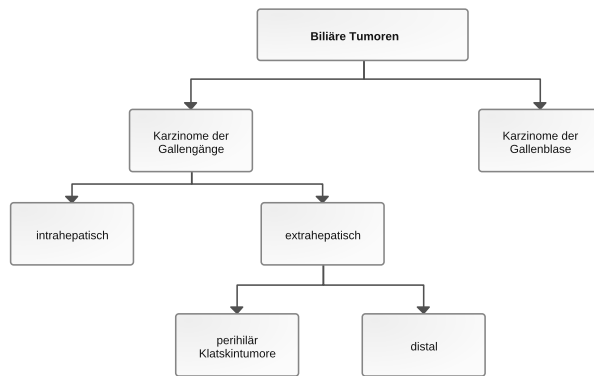
Karzinome der Ampulla vateri (Papillenkarzinome) stellen eine eigene Entitätsfamilie dar, weisen aber einige Gemeinsamkeiten zu den distalen extrahepatischen biliären Karzinomen auf und sind ebenfalls Inhalt dieser Leitlinie (siehe Kapitel [6.3.1](#))

2 Grundlagen

2.1 Definition und Basisinformationen

Biliäre Karzinome sind mit weniger als 1,7% aller malignen Tumoren eine seltene und inhomogene Tumorentität [1, 2]. Die Nomenklatur ist vielfach uneinheitlich. So wird der veraltete Begriff „cholangiozelluläres Karzinom“ oder der Begriff „Cholangiokarzinom“ teilweise als Überbegriff für alle biliären Karzinome, von vielen Autoren aber nur für die Karzinome der Gallengänge bzw. die intrahepatischen biliären Karzinomen verwendet. Einen Überblick über eine mögliche Nomenklatur gibt [Abbildung 1](#).

Abbildung 1: Nomenklatur biliärer Karzinome



Der Begriff des „cholangiozellulären Karzinoms“ ist zu vermeiden, da der rein cholangiozelluläre Ursprung dieser Tumoren nicht ausreichend belegt ist.

2.3 Epidemiologie

Es bestehen deutliche geographische Unterschiede in der allgemeinen Inzidenz von Karzinomen der Gallengänge. Sie treten in Europa, Australien und den USA selten mit einer Inzidenz von 0,3-3,5/100000 Einwohner auf. In Ländern mit häufigen Trematoden-infektionen der Leber ist die Inzidenz deutlich höher [3]. Beim extrahepatischen biliären Karzinom sind die regionalen Unterschiede nur gering, die Inzidenz liegt zwischen 0,5 (Großbritannien) und 1,1 (Manitoba, Kanada) pro 100000 Einwohner. In westlichen Ländern zeigt sich in den letzten Jahrzehnten eine zunehmende Inzidenz der intrahepatischen biliären Karzinome, bei abnehmender Inzidenz der extrahepatischen Tumoren. In asiatischen Ländern erscheint die Inzidenz im Wesentlichen unverändert.

Gallenblasenkarzinome sind in Westeuropa und den USA ebenfalls selten mit einer Inzidenz von 1,6-2/100.000 Einwohner. In Chile, Indien, Osteuropa treten sie deutlich häufiger mit Inzidenzen bis zu 35/100.000. Frauen sind ca. 4-fach häufiger betroffen als Männer. Karzinome der Gallenblase gelten laut Autopsiestudien als die häufigsten biliären Karzinome [4].

In Deutschland treten jährlich ungefähr 8.000 biliäre Karzinome auf. Dies entspricht ungefähr 1,7% aller Krebsneuerkrankungen (ohne sonstige Tumoren der Haut), wobei der Anteil bei Männern bei 1,6% und der bei Frauen bei 1,9% liegt.

Nachfolgend wird unterschieden zwischen:

- intrahepatischen Gallengangskarzinomen: ICD-10: C22.1 zusammen mit sonstigen näher bezeichneten Karzinomen der Leber C22.7 und Malignomen der Leber, nicht näher bezeichnet C22.9
- bösartigen epithelialen Neubildungen der Gallenblase: ICD-10: C23
- extrahepatischen Gallengangskarzinomen: ICD-10: C24 – Extrahepatischer Gallengang, Ampulla hepatopancreatica, Gallenwege, mehrere Teilbereiche überlappend sowie Gallenwege, nicht näher bezeichnet

Hinsichtlich der altersstandardisierten Erkrankungsraten unterscheiden sich die drei Entitäten. Es zeigen sich steigende Raten bei den intrahepatischen Gallengängen, sinkende Raten bei Malignomen der Gallenblase und ein konstanter Verlauf bei den extrahepatischen Gallengängen, [Abbildung 2](#), [3](#) und [4](#). Die altersstandardisierten Mortalitätsraten zeigen bei den intra- und extrahepatischen biliären Karzinomen bei beiden Geschlechtern einen konstanten Verlauf. Die

Mortalitätsraten der Malignome der Gallenblase hingegen sinken deutlich – bei Männern um durchschnittlich mehr als 3% pro Jahr, bei Frauen sogar um fast 6% jährlich.

Abbildung 2: Inzidenz und Mortalität biliärer Karzinome in Deutschland - Altersstandardisierte Raten (alter Europastandard) im zeitlichen Verlauf [5] - intrahepatische Cholangiokarzinome

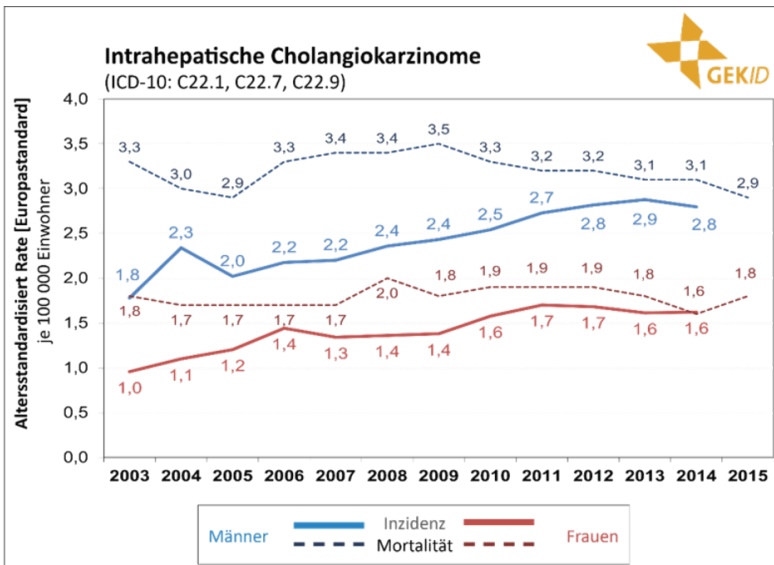


Abbildung 3: Inzidenz und Mortalität biliärer Karzinome in Deutschland - Altersstandardisierte Raten (alter Europastandard) im zeitlichen Verlauf [5] - Malignome der Gallenblase

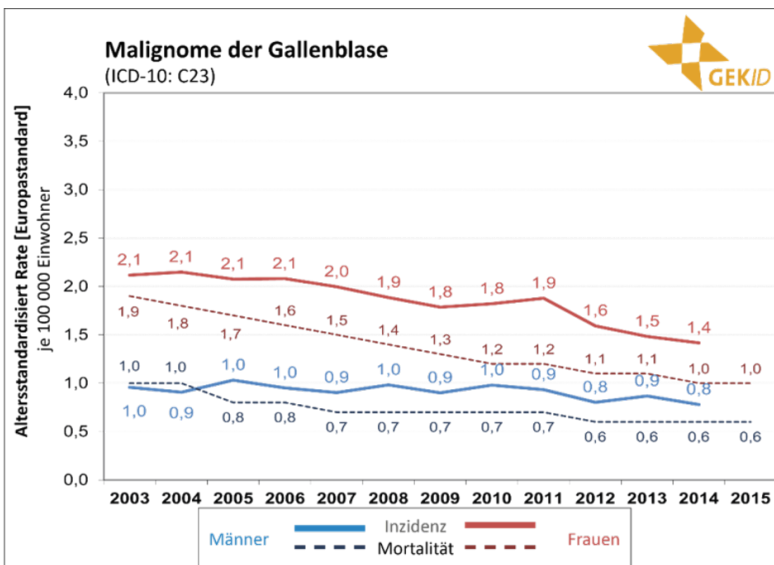
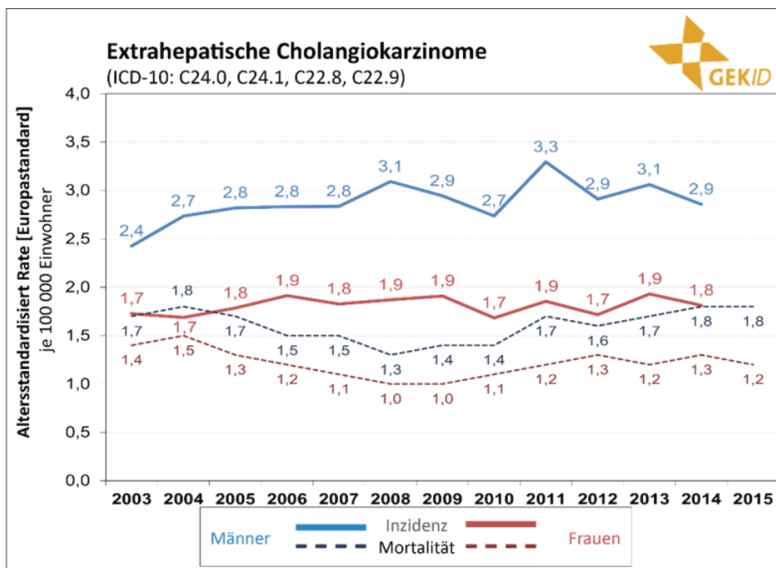


Abbildung 4: Inzidenz und Mortalität biliärer Karzinome in Deutschland - Altersstandardisierte Raten (alter Europastandard) im zeitlichen Verlauf [5] - extrahepatische Cholangiokarzinome



Der Anstieg der Fallzahlen ist stärker als der Anstieg der Erkrankungs-/Sterberaten. Die Zahl der Neuerkrankungen von biliären Karzinomen der intrahepatischen Gallengänge hat bei Männern in den letzten Jahren um durchschnittlich 5,5% pro Jahr zugenommen, [Abbildung 5](#), [6](#) und [7](#). Dies ist unter anderen auf die Verschiebung der Altersstruktur zu einer älteren Gesellschaft und des Erreichens der erkrankungswahrscheinlichen Altersjahrgänge der geburtenstarken Jahrgänge zurückzuführen.

Während sowohl bei den intra- als auch bei den extrahepatischen biliären Karzinomen die Erkrankungswahrscheinlichkeiten (Raten) und aufgrund der demografischen Situation auch die Neuerkrankungszahlen steigen, ist der Trend bei den Malignomen der Gallenblase rückläufig. Hier führt der derzeitige Bevölkerungsaufbau dazu, dass der Rückgang der Neuerkrankungs- und Sterbezahlen geringer ausfällt als die altersstandardisierten Raten anzeigen.

Abbildung 5: Inzidenz und Mortalität biliärer Karzinome in Deutschland - Zahl der Neuerkrankungen und der Sterbefälle im zeitlichen Verlauf [5] -intrahepatische Cholangiokarzinome

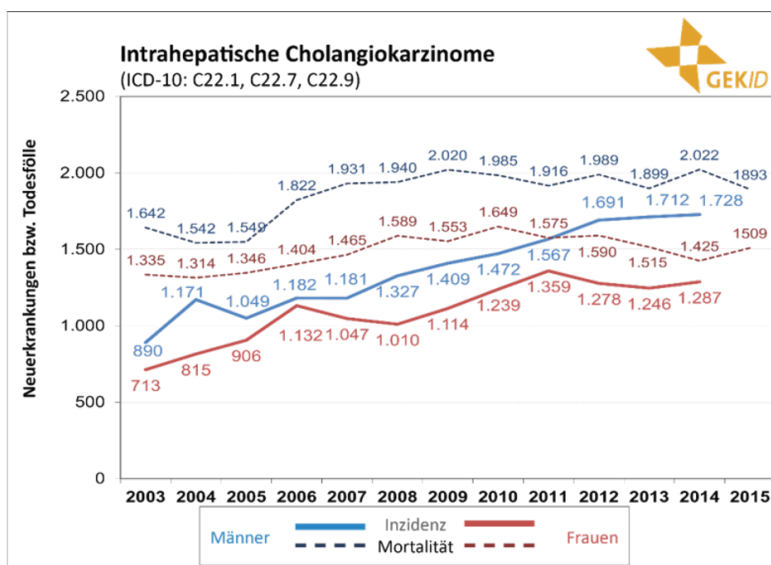


Abbildung 6: Inzidenz und Mortalität biliärer Karzinome in Deutschland - Zahl der Neuerkrankungen und der Sterbefälle im zeitlichen Verlauf [5] -Malignome der Gallenblase

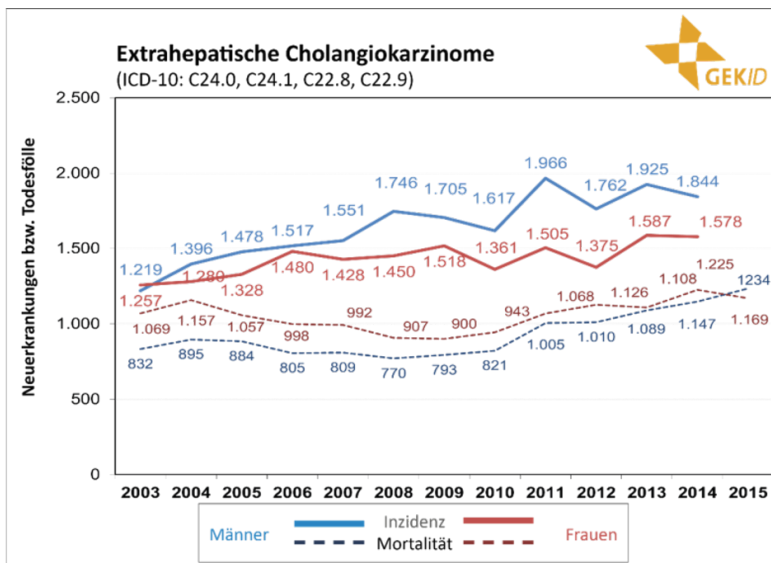
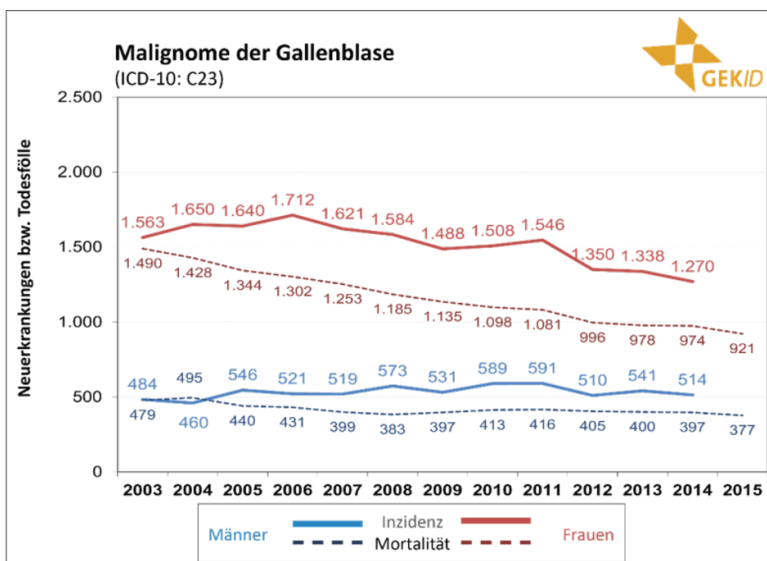


Abbildung 7: Inzidenz und Mortalität biliärer Karzinome in Deutschland - Zahl der Neuerkrankungen und der Sterbefälle im zeitlichen Verlauf [5] - extrahepatische Cholangiokarzinome



Die biliären Karzinome weisen ein hohes Erkrankungsalter auf, wenn man das mediane Erkrankungsalter für Krebs insgesamt mit 70 Jahren für Männer und 69 Jahren für Frauen berücksichtigt. Hierbei liegen die biliären Karzinome zwischen zwei (Männer, intrahepatische biliären Karzinome, 72 Jahre) und neun Jahren (Frauen, Gallenblase, 78 Jahre) über dem mittleren Erkrankungsalter von Krebs gesamt [6].

Die Verteilung der Neuerkrankungen nach Alter zeigt [Abbildung 8](#), [9](#), [10](#), wobei zwischen der registrierten Erkrankungszahl [Abbildung 8](#), [9](#), [10](#) (Balken) sowie den Erkrankungen bezogen auf die zugrundeliegende Bevölkerung, also die altersspezifischen Erkrankungsraten [Abbildung 8](#), [9](#), [10](#) (Linien) unterschieden wird. Mit zunehmendem Alter nimmt auch der Unterschied zwischen den Geschlechtern zu.

Abbildung 8: Altersverteilung der Inzidenz biliärer Karzinome in Deutschland (Diagnosejahre 2012-2014) [7] - intrahepatische Cholangiokarzinome

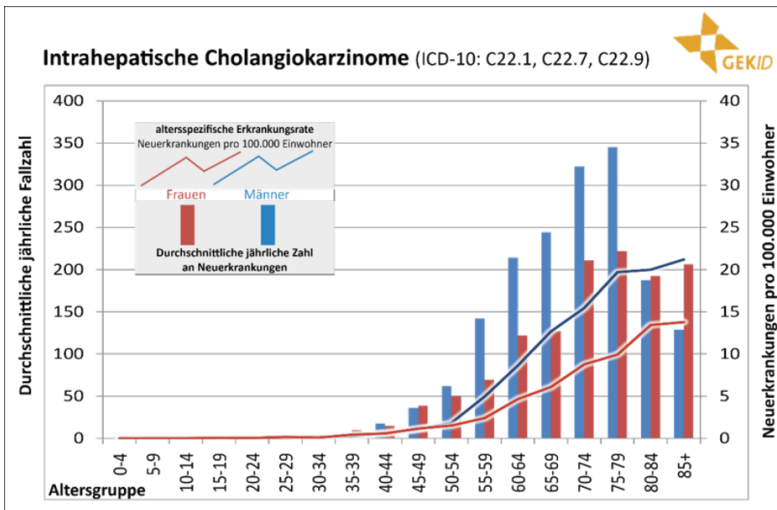


Abbildung 9: Altersverteilung der Inzidenz maligner biliärer Tumoren in Deutschland (Diagnosejahre 2012-2014) [6] - Malignome der Gallenblase

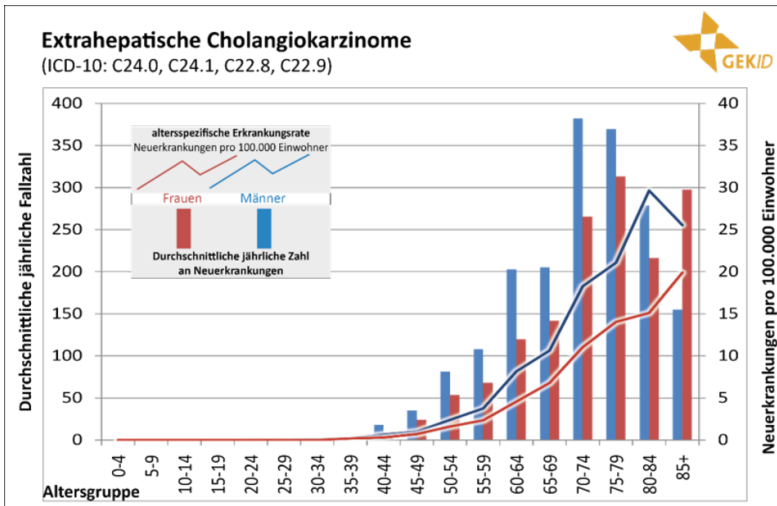
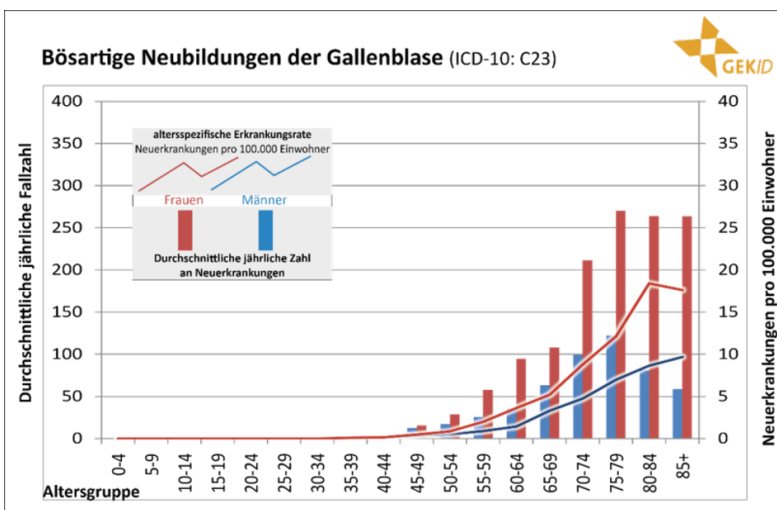


Abbildung 10: Altersverteilung der Inzidenz maligner biliärer Tumoren in Deutschland (Diagnosejahre 2012-2014) [6] - extrahepatische Cholangiokarzinome



Die Prognose biliärer Malignome ist ungünstig. Die absolute 5-Jahres-Überlebensrate liegt zwischen 10% (C22, Frauen) und 17% (C23+C24, Männer), die relative 5-Jahres-Überlebensrate, die die Sterblichkeit in der Allgemeinbevölkerung berücksichtigt, liegt zwischen 11% (C22,

Frauen) bzw. 21% (C23+C24, Männer), [Tabelle 1](#). Die obere Zeile in der [Tabelle 1](#) schließt die Leberzellkarzinome mit ein – detailliertere Angaben für Deutschland stehen nicht zur Verfügung.

Eine Auswertung des Tumorregisters München zeigt, dass sich die Überlebensraten für die Karzinome der intrahepatischen Gallengänge nicht unterscheiden [7]. Die relativen 10-Jahres-Überlebensraten liegen für Lebertumoren und Malignomen der intrahepatischen Gallengänge in Deutschland bei 10% (Männer) bzw. 9% (Frauen), bei den Malignomen der Gallenblase und der extrahepatischen Gallengänge bei 17% (Männer) bzw. 16% (Frauen).

Tabelle 1: Absolutes und relatives Überleben nach Diagnose (Angaben in %)

	absolute 5-Jahres-Überlebensrate		relative 5-Jahres-Überlebensrate	
	Männer	Frauen	Männer	Frauen
Leber inklusive intrahepatische Gallengänge (ICD-10: C22) [5]	12	10	14	11
nur Intrahepatische Gallengänge (ICD-10: C22.1) [7]	12		13	
Gallenblase und extrahepatische Gallengänge (ICD-10: C23 und C24) [5]	17	15	21	18

Legt man die aktuelle Erkrankungshäufigkeit und die 13. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes (V1) zugrunde, kann in den nächsten 25 Jahren, allein aufgrund der Verschiebung der Altersstrukturen in der Bevölkerung, mit einem Anwachsen der Fallzahlen um mehr als 30% von heute (2014) rund 8.200 auf etwa 10.700 (2040) Neuerkrankungsfälle gerechnet werden. Der demographiebedingte Anstieg unterscheidet sich dabei nach den Entitäten. Aufgrund des höheren Erkrankungsalters ist der relative Anstieg bei den Malignomen der Gallenblase am höchsten [8].

2.4 Pathogenese

Die Pathogenese von biliären Karzinomen ist komplex, auch abhängig von der jeweiligen Lokalisation. Beteiligt an Karzinogenese, Wachstum und Metastasierung sind extrazelluläre Faktoren wie proinflammatorische Zytokine, Wachstumsfaktoren, infektiöse Agentien oder Gallensäure sowie genetische Aberrationen mit Deregulation der intrazellulären Signalübertragungswege [3]. Charakteristisch für intrahepatische Cholangiokarzinome sind Mutationen von *IDH1/2*, *EPHA2* oder *BAP1*, sowie Genumlagerungen oder -fusionen von *FGFR2*. Mutationen von *ARID1B*, *PRKACA* und *BRAF* wurden bei extrahepatischen Cholangiokarzinomen beschrieben, während Mutationen von *TP53* oder in den *RAS*-Genen nicht lokalisationspezifisch auftreten [9].

2.4.1 Präkanzerosen

Als Vorläuferläsionen von large-duct-Type intrahepatischen Cholangiokarzinomen, extrahepatischen Cholangiokarzinomen und von Gallenblasenkarzinomen gelten die biliären intraepithelialen Neoplasien (BillIN), die heute in eine low-grade und eine high-grade (mit hohem Progressionsrisiko) Kategorie unterschieden werden [10].

Für die extrahepatischen Gallengängen sowie für den large-duct-Type der intrahepatischen Cholangiokarzinome werden zudem die intraduktalen papillären Neoplasien des biliären Systems (IPNB) als Präneoplasien angesehen. Auf der Basis des prädominanten Zelltyps (gemischte Formen sind häufig) werden biliäre von intestinalen, gastrischen und onkozytischen IPNB unterschieden, zudem erfolgt eine Unterteilung in low-grade und high-grade Formen, je nach Konstellation unterscheiden sich Progressionsrisiko und bei assoziiertem Karzinom auch die Prognose. Unscharf abgegrenzt von diesen Läsionen werden die intraduktalen tubulopapillären

ren Neoplasien der Gallengänge, die in Analogie zu den entsprechend benannten und gut definierten Läsionen des Pankreas auch in den Gallengängen vorkommen, hier ist die Datenlage zu diesen Neoplasien aber noch sehr dünn.

Als weitere Präkanzerosen der Gallenblase gelten die intracholezystische papilläre Neoplasien (ICPN, diverse Subtypen), aber nicht andere benigne Polypen der Gallenblase wie Fibrome, Lipome, Hämangiome oder die einfachen Cholesteropolypen. Bei ICPN-Läsionen mit einem sessilen Wachstumsmuster und einer Größe von mehr als 1 cm wird eine maligne Transformation wahrscheinlich. [11, 12].

Für den small-duct-Type der intrahepatischen Cholangiokarzinome sind keine präkanzerösen Läsionen bekannt.

2.5 Risikofaktoren

Die Risikofaktoren unterscheiden sich in Abhängigkeit von der Lokalisation. Grundsätzlich bleibt ein erhöhtes Lebensalter in Deutschland der Hauptrisikofaktor, um an einem biliären Karzinom zu erkranken.

Die Hauptrisikofaktoren für die intrahepatischen Karzinome der Gallengänge entsprechen denen des hepatozellulären Karzinoms, d.h. vor allem Leberzirrhose sowie Hepatitis B- oder C-Infektionen. Für das extrahepatische Karzinom der Gallengänge sind chronische Entzündungen der Gallengänge als Risikoerkrankungen identifiziert, insbesondere die primär sklerosierende Cholangitis und (andere) Strikturen der Gallenwege bei Gallenwegsysten und Caroli-Syndrom, sowie in Südostasien die u.g. parasitären Infektionen.

Das Risiko, an einem Karzinom der Gallengänge zu erkranken, ist mit folgenden Faktoren assoziiert [13]:

- Chronische Infektionen, Parasitenbefall (*Opisthorchis viverrini*, *Clonorchis sinensis*)
- Primär sklerosierende Cholangitis: jährliches Risiko 0,5-1,5%, Lebenszeitrisiko 5-10%
- Hepatolithiasis, Choledocholithiasis
- Choledochuszysten
- Caroli-Syndrom
- Thorotrast als Röntgenkontrastmittel (heute nicht mehr im Einsatz)

Als mögliche Risikofaktoren für intrahepatisches Karzinome der Gallengänge gelten zusätzlich Hepatitis B- und C-Infektionen, Leberzirrhose, Alkohol- und Nikotinkonsum, Steatosis hepatis sowie Diabetes mellitus.

Das Risiko, an einem Gallenblasenkarzinom zu erkranken, wird durch folgende Faktoren erhöht [14]:

- Cholezystolithiasis (deutlich erhöhtes Risiko ab einer Steingröße von > 3 cm, bei cholesterinhaltigen Steinen ggf. schon ab > 1,5 cm)
- Porzellangallenblase
- Polypen der Gallenblase (ab ≥ 1 cm)
- Primäre sklerosierende Cholangitis
- Chronische Infektionen wie Salmonellen-Dauerausscheider
- Malformationen der Gallenwege (z.B. Mirizzi-Syndrom)
- Übergewicht

3 Vorbeugung und Früherkennung

3.1 Vorbeugung

Die Empfehlungen zur Vorbeugung eines biliären Karzinoms beziehen sich auf die bisher identifizierten erworbenen Risikofaktoren.

3.2 Früherkennung

Für die asymptomatische Bevölkerung sind in Deutschland keine Früherkennungsmaßnahmen etabliert.

Eine Porzellangallenblase und auch ein Caroli-Syndrom stellen als definierte Präkanzerosen anerkannte Indikationen für prophylaktische chirurgische Resektionen dar.

Bei Patient*innen mit einer primär sklerosierenden Cholangitis kann eine Screeningstrategie mit CA 19-9 Bestimmung und MRT/MRCP alle 6-12 Monate erwogen werden [15].

Bei Patient*innen mit Gallenblasenpolypen mit einer Größe von 6 bis 9 mm sollte mindestens eine jährliche sonographische Kontrolle durchgeführt werden. In der Leitlinie „Biliary Cancer: ESMO Clinical Practice Guideline“ wird ab einer Größe von 10 mm und bei einer Größenzunahme eine prophylaktische Cholezystektomie empfohlen, prospektive Studiendaten liegen dazu nicht vor [1].

Bei Gallensteinen empfiehlt die S3- Leitlinie zur Therapie von Gallensteinen [16] folgendes Procedere:

- asymptomatische Patient*innen mit Porzellangallenblase: Cholezystektomie
- asymptomatische Patient*innen mit Gallenblasensteinen > 3 cm Durchmesser: Cholezystektomie erwägen
- Patient*innen mit Gallenblasensteinen und Gallenblasenpolypen \geq 1 cm: Cholezystektomie unabhängig von der Symptomatik.

4 Klinisches Bild

4.1 Symptome

Insbesondere intrahepatische biliäre Karzinome bleiben lange symptomlos, die folgenden Symptome treten häufig erst bei lokal fortgeschrittenen Tumoren und/oder metastasierten Karzinomen auf:

- Ikterus, Cholangitis
- Erbrechen, Übelkeit, Inappetenz
- Oberbauchschmerzen, häufig rechtsseitig
- Tastbare Raumforderung im rechten Oberbauch (Courvoisier Zeichen)
- Gewichtsverlust, Asthenie, Fatigue
- Aszites

Extrahepatische biliäre Karzinome verursachen frühzeitig eine Galleabflussstörung, hier führt häufig ein schmerzloser Ikterus zur Diagnosestellung.

5 Diagnose

5.2 Diagnostik

5.2.1 Erstdiagnose

Die kontrastmittelgestützte Schnittbilddiagnostik (MRT und/oder CT) ist die Methode der ersten Wahl zur (weiteren) Abklärung eines klinischen Verdachts und ermöglicht häufig auch bereits das Staging bzw. die Ausbreitungsdiagnostik [1], siehe [Tabelle 2](#).

Eine invasive Diagnostik mittels ERC sowie Zangen- und Bürstenzytologie oder endoskopische Ultraschalluntersuchung (EUS) mit Feinnadelaspirationszytologie bleibt nicht eindeutigen Fällen oder Patient*innen mit Cholestase und Cholangitis und dadurch erforderlicher Dekompression der Gallenwege vorbehalten. Allerdings sollte bei nicht fernmetastasierten perihilären Tumoren eine invasive Diagnostik mittels ERC erst nach chirurgischer Vorstellung und Festlegung der gesamten interdisziplinären, hier dann vorwiegend operativen Therapiestrategie erfolgen.

Bei Patient*innen ohne relevante Cholestase und mit hochgradigem Verdacht auf ein biliäres Karzinom in der Schnittbilddiagnostik sollte auf diese invasiven Maßnahmen verzichtet und die Indikation zur chirurgischen Exploration großzügig gestellt werden.

Bei prinzipiell operablen Tumoren sollte in Abhängigkeit vom Tumorausmaß und den jeweiligen Vorerkrankungen die Leberfunktion weiter abgeklärt werden. Bei einer intrahepatischen Tumorkomplexion mit geplanter partieller Hepatektomie ist dies obligat.

Bei inoperablen biliären Karzinomen ist eine histologische Sicherung vor Therapieeinleitung obligat.

Einen Überblick über die diagnostischen Verfahren gibt [Tabelle 2](#).

Tabelle 2: Diagnostik und Staging

Untersuchung	Anmerkung
Körperliche Untersuchung	
Labor (Blut)	<ul style="list-style-type: none"> • Blutbild, Leber- und Nierenfunktionsparameter, Gerinnung, TSH • Tumormarker CA 19-9, CEA • IgG4 zur Differentialdiagnose einer Autoimmunen Cholangitis
Endoskopische retrograde Cholangio (Pankreatiko-) graphie (ERCP) + Bürstenzytologie/Feinnadelpunktion	<ul style="list-style-type: none"> • Ggf. diagnostisch zur Klärung des Ausbreitungsmusters und ggf. zytologischen Sicherung • Therapeutisch bei Cholestase/Cholangitis • Bei nicht fernmetastasierten Fällen ohne Cholangitis erst nach Rücksprache mit einem hepatobiliären Chirurgen
CT Thorax, Abdomen mit Kontrastmittel	<ul style="list-style-type: none"> • Methode der ersten Wahl • Erhebung intra-/extrahepatischer Tumormanifestationen • Vor geplanter Resektion zu Gefäßdarstellung
Sonographie Abdomen	<ul style="list-style-type: none"> • Ergänzend zur CT und MRT, häufig primäres Diagnoseverfahren
EUS, Endosonographie	<ul style="list-style-type: none"> • Fakultativ zur Bestimmung des Lymphknotenstatus • Ggf. diagnostisch bei abgrenzbarer Raumforderung entlang der extrahepatischen Gallenwege zur gezielten Biopsie.
Cholangioskopie	<ul style="list-style-type: none"> • In Einzelfällen zur diagnostischen/histologischen Sicherung
MRT Abdomen (ggf. + leberspezifisches Kontrastmittel)	<ul style="list-style-type: none"> • Methode der ersten Wahl zur Darstellung der Gallenwege sowie zur Erfassung der Tumorausbreitung
MRCP	<ul style="list-style-type: none"> • Fakultativ als Ergänzung zur MRT und ERCP • V.a. bei Klatskintumoren • Bei perihilären Tumoren während der Evaluierung einer chirurgischen Therapie vor Durchführung einer ERCP
PET-CT	<ul style="list-style-type: none"> • In Einzelfällen zur Diagnosesicherung und Staging
Laparoskopie mit Histologie/Zytologie	<ul style="list-style-type: none"> • Fakultativ zur Therapieplanung bei resektabler Erkrankung und V.a. Peritonealkarzinose • Fakultativ zur Beurteilung der Leber (insbesondere bei intrahepatischem biliären Karzinomen oder PSC)
Limax, Elastographie (Fibroscan®) der Leber	<ul style="list-style-type: none"> • Zur Abklärung der Leberfunktion bzw. einer Leberfibrose/-zirrhose gemeinsam mit Lebersyntheseparametern
Volumetrie der Leber	<ul style="list-style-type: none"> • Zur Abschätzung der Restleber nach Resektion
Gastroskopie / Koloskopie	<ul style="list-style-type: none"> • Bei intrahepatischen biliären Karzinomen zum Ausschluss der Differentialdiagnose „Lebermetastase bei gastrointestinalem Primarius“

Legende:

CT - Computertomographie; ERCP - Endoskopische retrograde Cholangio -Pankreatikographie; EUS - Endoskopische Ultraschalluntersuchung; MRT - Magnetresonanztomographie; MRCP - Magnetresonanzt-Cholangiopankreatikographie; PET-CT - Positronen-Emissions-Tomographie-Computertomographie

Bei potentiell resektablen biliären Karzinomen kann eine weitere Abklärung der Leberfunktion mittels Spezialverfahren wie Volumetrie, Limax®-Test und Elastographie (Fibroscan®) für die Operationsplanung erforderlich sein.

Bei den intrahepatischen Karzinomen ist in der Bildgebung eine progressive Kontrastmittel-Aufnahme typisch. Diese ermöglicht eine bildmorphologische Unterscheidung zum HCC, für das

eine frühe arterielle Kontrastmittelaufnahme und „wash out“ in der venösen Kontrastmittel-Phase typisch sind.

5.3 Klassifikation

5.3.1 Einteilung nach Lokalisation

Die aktuelle TNM-Klassifikation 8. Auflage [17] unterscheidet in Abhängigkeit von der Lokalisation in Karzinome der

- Intrahepatischen Gallengänge
- Karzinome der Gallenblase und des Ductus cysticus
- Karzinome der perihilären Gallengänge (Klatskintumoren)
- Karzinome der distalen extrahepatischen Gallengänge
- Karzinome der Ampulla vateri (siehe Kapitel 6.3.1)

5.3.1.1 Perihiläre Tumoren / Klatskintumoren: Einteilung nach Bismuth-Corlette

Diese Einteilung wurde zur Beurteilung des Ausmaßes der Infiltration der Hepatikusgabel und damit der Resektabilität entwickelt. Sie bezieht sich allerdings nur auf die Längsausdehnung der Manifestation im Gallenwegssystem, siehe [Tabelle 3](#). Diese Angabe reicht aber für die Beurteilung der Resektabilität nicht aus, so dass die Resektabilität nur in Kombination mit einer kontrastmittelbasierten Schnittbildgebung (CT / MRT) eingeschätzt werden kann.

Mit den aktuell verfügbaren diagnostischen Methoden (MRCP und ERC) ist das Tumorausmaß häufig unter-, aber auch überschätzt (je 20-30%). Daher ist auch ein Typ IV bei unsicheren und grenzwertigen Befunden per se keine Kontraindikation für eine Exploration mit ggf. anschließender Resektion. Darüber hinaus können durch moderne Operationsverfahren heute auch Bismuth Typ IV Tumoren in vielen Fällen R0-reseziert werden, so dass das Stadium Bismuth-Corlette IV keine zwingende Kontraindikation zur Operation darstellt. Lokale Kontraindikationen ergeben sich am häufigsten aus einer Beteiligung von arteriellen Gefäßen.

Tabelle 3: Perihiläre/Klatskintumoren: Einteilung nach Bismuth-Corlette

Typ	Beschreibung
I	Tumor betrifft den Ductus hepaticus communis, jedoch nicht die Hepatikusgabel
II	Tumor befällt zusätzlich die Hepatikusgabel
IIIa IIIb	Tumor befällt Hepatikusgabel sowie den rechten Hauptast
	Tumor befällt Hepatikusgabel sowie den linken Hauptast
IV	Tumor befällt Hepatikusgabel und beide Hauptäste

5.3.1.2 Perihiläre Tumoren/Klatskintumoren: Jarnagin-Blumgart/MSK-Klassifikation

Weder die TNM/UICC-Klassifikation noch die Bismuth-Corlette-Klassifikation sind ausreichend geeignet, um die Resektabilität der extrahepatischen Gallengänge abschließend beurteilen zu können. Hier ist die von Jarnagin-Blumgart entwickelte Memorial-Sloan-Kettering-Klassifikation (MSK) der extrahepatischen Gallengangstumoren praktikabler. In dieser gelten MSK T3 Tumoren als nicht mehr resektabel, siehe [Tabelle 4](#).

Tabelle 4: Perihiläre/Klatskintumoren: Jarnagin-Blumgart Klassifikation [18]

Tumor	
T1	Ausbreitung unilateral bis in die Gallengänge 2. Ordnung
T2	Ausbreitung unilateral bis in die Gallengänge 2. Ordnung und ipsilaterale Pfortaderbeteiligung oder Atrophie
T3	Ausbreitung bilateral bis in die Gallengänge 2. Ordnung oder Ausbreitung unilateral bis in die Gallengänge 2. Ordnung und kontralaterale Pfortaderbeteiligung oder Atrophie oder Beteiligung de Pfortaderhauptstamms

5.3.2 Stadien und Stadieneinteilung/TNM

Die Klassifikation der Ausdehnung des Primärtumors und der Metastasierung erfolgt auf der Basis der UICC/AJCC-TNM Kriterien [18]. Die TNM-Kriterien sind in [Tabelle 5, 7, 9, 11, 13](#) die Stadieneinteilung in [Tabelle 6, 8, 10, 12, 14](#) zusammengefasst.

5.3.2.1 Intrahepatische Gallengänge C22.1

Als regionäre Lymphknoten gelten

- für die rechte Leberseite: hiläre Lymphknoten entlang Ductus choledochus, A. hepatica communis, V. portae und Ductus cysticus, periduodenale und peripankreatische Lymphknoten
- für die linke Leberseite: hiläre und gastrohepatische Lymphknoten

Lymphknoten-Metastasen zöliakal und/oder paraaortal und paracaval gelten als Fernmetastasen.

Tabelle 5: TNM Klassifikation -Karzinome der intrahepatischen Gallengänge [Wittekind, TNM 8. Auflage]

Klassifikation	Tumor
T	Primärtumor
Tis	Carcinoma <i>in situ</i> (intraduktaler Tumor)
T1a	Solitärer Tumor ≤ 5 cm in größter Ausdehnung ohne Gefäßinvasion
T1b	Solitärer Tumor > 5 cm in größter Ausdehnung ohne Gefäßinvasion
T2	Solitärer Tumor mit intrahepatischer Gefäßinvasion oder multiple Tumoren mit oder ohne Gefäßinvasion
T3	Tumor(en) mit Perforation des viszeralen Peritoneums
T4	Tumor mit direkter Invasion extrahepatischer Strukturen
N	Regionäre Lymphknoten
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Regionäre Lymphknotenmetastasen
M	Fernmetastasen
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

Legende:

Regionäre Lymphadenektomie und histologische Sicherung erfolgt üblicherweise von 6 oder mehr Lymphknoten

Tabelle 6: klinische Stadieneinteilung nach UICC - Karzinome der intrahepatischen Gallengänge

Stadium	T	N	M
I	T1	N0	M0
Ia	T1a	N0	M0
Ib	T1b	N0	M0
II	T2	N0	M0
IIIa	T3	N0	M0
IIIb	T4	N0	M0
	jedes T	N1	M0
IV	Jedes T	Jedes N	M1

5.3.2.2 Gallenblase und Ductus cysticus C23.0 und C24.0

Als regionale Lymphknoten gelten

- hiläre Lymphknoten entlang des Ductus choledochus, des Ductus cysticus, der A. hepatica, der V. portae
- zöliakale Lymphknoten
- Lymphknoten entlang der A. mesenterica superior

Tabelle 7: TNM Klassifikation -Karzinome der Gallenblase und Ductus cysticus

Klassifikation	Tumor
T	Primärtumor
Tis	Carcinoma <i>in situ</i>
T1a	Tumor infiltriert Schleimhaut
T1b	Tumor infiltriert muskuläre Wandschicht
T2a	Tumor infiltriert perimuskuläres Bindegewebe auf der peritonealen Seite, aber keine Ausbreitung jenseits der Serosa
T2b	Tumor infiltriert perimuskuläres Bindegewebe auf der Leberseite, aber keine Ausbreitung in die Leber
T3	Tumor perforiert Serosa (viszerales Peritoneum) und/oder infiltriert direkt die Leber und/oder ein(e) Nachbarorgan/-struktur, z.B. Magen, Duodenum, Kolon, Pankreas, Netz, extrahepatische Gallengänge
T4	Tumor infiltriert Stamm der V. portae oder A. hepatica oder infiltriert 2 oder mehr Nachbarorgane/-strukturen.
N	Regionäre Lymphknoten
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastasen in 1-3 regionären Lymphknoten
N2	Metastasen in 4 oder mehr regionären Lymphknoten
M	Fernmetastasen
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

Legende:

Regionäre Lymphadenektomie und histologische Sicherung erfolgt üblicherweise von 6 oder mehr Lymphknoten

Tabelle 8: klinische Stadieneinteilung nach UICC - Karzinome der Gallenblase und Ductus cysticus

Stadium	T	N	M
Ia	T1a	N0	M0
Ib	T1b	N0	M0
IIa	T2a	N0	M0
IIb	T2b	N0	M0
IIIa	T3	N0	M0
IIIb	T1, T2, T3	N1	M0
Iva	T4	N0, N1	M0
IVB	Jedes T	N2	M0
	Jedes T	Jedes N	M1

5.3.2.3 Perihiläre Gallengänge C24.0

Perihiläre Karzinome der Gallengänge sind in den extrahepatischen Gallengängen bis zur Einmündung des Ductus cysticus lokalisiert.

Als regionale Lymphknoten gelten

- hiläre Lymphknoten
- pericholedochale Lymphknoten im Ligamentum hepatoduodenale

Tabelle 9: TNM Klassifikation -Karzinome der perihilären Gallengänge

Klassifikation	Tumor
T	Primärtumor
Tis	Carcinoma <i>in situ</i>
T1	Tumor auf Gallengang beschränkt mit Ausdehnung bis in die muskuläre Wandschicht oder fibröse Schicht.
T2a	Tumor infiltriert jenseits des Gallengangs in das benachbarte Weichgewebe
T2b	Tumor infiltriert das benachbarte Leberparenchym
T3	Tumor infiltriert unilaterale Äste der V. portae oder A. hepatica
T4	Tumor infiltriert den Hauptast der V. portae oder bilaterale Äste; oder die A. hepatica communis oder Äste 2. Ordnung bilateral; oder unilaterale Äste 2. Ordnung des Gallengangs mit Infiltration von kontralateralen Ästen der V. portae oder A. hepatica
N	Regionäre Lymphknoten
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastasen in 1-3 regionären Lymphknoten
N2	Metastasen in 4 oder mehr regionären Lymphknoten
M	Fernmetastasen
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

Legende:

Regionäre Lymphadenektomie und histologische Sicherung erfolgt üblicherweise von 15 oder mehr Lymphknoten

Tabelle 10: klinische Stadieneinteilung nach UICC - Karzinome der perihilären Gallengänge

Stadium	T	N	M
I	T1a	N0	M0
II	T2a, T2b	N0	M0
IIIa	T3	N0	M0
IIIb	T4	N0	M0
IIIc	Jedes T	N1	M0
Iva	Jedes T	N2	M0
IVB	Jedes T	Jedes N	M1

5.3.2.4 Distale extrahepatische Gallengänge C24.0

Hierzu zählen die Karzinome der Gallengänge, die distal der Einmündung des Ductus cysticus lokalisiert sind. Die Karzinome des Ductus cysticus werden unter den Gallenblasenkarzinomen klassifiziert.

Als regionäre Lymphknoten gelten

- Lymphknoten entlang des Ductus choledochus und der A. hepatica,
- Lymphknoten in Richtung des Truncus coeliacus
- anteriore und posteriore pankreatoduodenale Lymphknoten
- Lymphknoten entlang der V. und A. mesenterica superior

Tabelle 11: TNM Klassifikation -Karzinome der distalen extrahepatischen Gallengänge

Klassifikation	Tumor
T	Primärtumor
Tis	Carcinoma <i>in situ</i>
T1	Tumor infiltriert die Wand des Gallengangs ≤ 5 mm
T2	Tumor infiltriert die Wand des Gallengangs 6-12 mm
T3	Tumor infiltriert die Wand des Gallengangs >12 mm
T4	Tumor infiltriert Truncus coeliacus, A. mesenterica sup. und/oder A. hepatica communis
N	Regionäre Lymphknoten
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastasen in 1-3 regionären Lymphknoten
N2	Metastasen in 4 oder mehr regionären Lymphknoten
M	Fernmetastasen
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

Legende:

Regionäre Lymphadenektomie und histologische Sicherung erfolgt üblicherweise von 12 oder mehr Lymphknoten

Tabelle 12: klinische Stadieneinteilung nach UICC - Karzinome der distalen extrahepatischen Gallengänge

Stadium	T	N	M
Ia	T1	N0	M0
IIa	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
IIb	T2	N1	M0
	T3	N0, N1	M0
IIIa	T1, T2, T3	N2	M0
IIIb	T4	Jedes N	M0
IV	Jedes T	Jedes N	M1

5.3.2.5 Ampulla Vateri C24.1

Die regionären Lymphknoten entsprechen denen des Pankreaskopfs, gelegen an

- Ductus choledochus
- A. hepatica communis und V. portae
- pylorisch, infrapylorisch, subpylorisch
- proximal mesenterial, zöliakal
- posterior und anterior pankreaticoduodenal
- V. mesenterica superior
- rechter lateraler Wand der A. mesenterica superior

Lymphknoten des Milzhilus und am Pankreasschwanz gelten nicht als regionär und werden als Fernmetastasen klassifiziert.

Tabelle 13: TNM Klassifikation –Karzinome der Ampulla Vateri

Klassifikation		Tumor
T		Primärtumor
	Tis	Carcinoma <i>in situ</i>
	T1a	Tumor begrenzt auf Ampulla Vateri oder Oddi-Sphincter
	T1b	Tumor infiltriert jenseits des Oddi-Sphincter (perisphinkterische Invasion) und/oder in die Submucosa des Duodenum
	T2	Tumor infiltriert in die Muscularis propria des Duodenum
	T3a	Tumor infiltriert in Pankreas ≤ 0,5 cm
	T3b	Tumor infiltriert in Pankreas > 0,5 cm oder infiltriert das peripankreatische Weichgewebe ohne Beteiligung des Truncus coeliacus oder der A. mes. sup.
	T4	Tumor mit Beteiligung der Gefäßwände des Truncus coeliacus oder der A. mes. sup. oder A. hep. communis
N		Regionäre Lymphknoten
	N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
	N1	Metastasen in 1-2 regionären Lymphknoten
	N2	Metastasen in 3 oder mehr regionären Lymphknoten
M		Fernmetastasen
	M0	Keine Fernmetastasen
	M1	Fernmetastasen

Legende:

Regionäre Lymphadenektomie und histologische Sicherung erfolgt üblicherweise von 12 oder mehr Lymphknoten

Tabelle 14: klinische Stadieneinteilung nach UICC - Karzinome der Ampulla Vateri

Stadium	T	N	M
Ia	T1a	N0	M0
Ib	T1b, T2	N0	M0
IIa	T3a	N0	M0
IIb	T3b	N0	M0
IIIa	T1a, T1b, T2, T3	N1	M0
IIIb	Jedes T	N2	M0
	T4	Jedes N	M0
IV	Jedes T	Jedes N	M1

5.3.3 Histologische Subtypen

5.3.3.1 Generelle Aspekte zum biliär differenzierten Cholangiokarzinom

Der häufigste histologische Subtyp des Cholangiokarzinoms ist in allen Lokalisationen das Adenokarzinom mit biliärer Differenzierung („biliary-type Cholangiocarcinoma“). Diese Tumoren zeigen in der Regel ein duktal-tubuläres Wachstumsmuster mit variablen Durchmessern der neoplastischen Drüsen (vergleiche auch weiter unten) und häufig erheblicher Stromadesmoplasie. Immunhistologisch exprimieren diese Tumoren in der Regel MUC1 (EMA), CK7, CK19 und

CA19-9. Diese Tumoren werden - allerdings nach nicht exakt definierten Kriterien je nach morphologischer Nähe zu normalen cholangiolären Zellen/Gängen - als gut, moderat oder schlecht differenzierte Cholangiokarzinome graduiert.

5.3.3.2 Gallenblasenkarzinome

Histologisch handelt es sich bei den Gallenblasenkarzinomen mit großer Mehrheit um Adenokarzinome, der häufigste Subtyp und das typische Gallenblasenkarzinom im engeren Sinne ist das biliär-differenzierte Adenokarzinom mit seiner charakteristischen kleinduktalen „pankreatobiliären“ Morphologie. Daneben sind intestinal-differenzierte (mit intestinal imponierendem Zellbesatz, selten), muzinöse (mehr als 50% der Tumoranteile bilden extrazelluläres Muzin), klarzellige, und das schlecht kohäsive mit Siegelringzellen assoziierte Adenokarzinom sowie das sehr seltene hepatoide Karzinom beschrieben. Die unterschiedlichen Morphologien haben teilweise prognostische Relevanz und sind mit unterschiedlicher Aggressivität assoziiert (Beispielsweise sind schlecht kohäsive und muzinöse Tumoren prognostisch ungünstig).

In der Gallenblase kommen zudem Mischtumoren wie das Adenosquamöse Karzinom vor. Fokale squamöse Differenzierung ist bei Adenokarzinomen der Gallenblase recht häufig, ein Adenosquamöses Karzinom wird jedoch erst bei 25% plattenepithelialem Anteil diagnostiziert. Ebenfalls beschrieben sind extrem seltene gemischte neuroendokrin-nicht neuroendokrine Tumoren (MiNEN) die ein breites Aggressivitätsspektrum je nach Differenzierung zeigen.

Neben einer Adenokarzinomdifferenzierung werden zudem extrem selten auch reine Plattenepithelkarzinome und - ebenfalls sehr selten - „reine“ neuroendokrine Neoplasien gesehen. Und schließlich sind hier noch die undifferenzierten Karzinome (ohne Linienzuordnung) sowie die Spindelzellkarzinome als ebenfalls außerordentlich infrequente Tumortypen der Gallenblase zu nennen.

Der Vollständigkeit halber sei noch erwähnt, dass an dieser Lokalisation auch mesenchymale Tumoren sowie Lymphome als Primärtumoren vorkommen können. Diese Tumoren sind - ebenso wie die neuroendokrinen Neoplasien - jedoch nicht Gegenstand dieser Leitlinie.

5.3.3.3 Karzinome der extrahepatischen Gallengänge

Extrahepatisch ist die große Mehrheit der epithelialen Tumoren den Adenokarzinomen zuzuordnen, auch hier ist der biliär differenzierte Subtyp, als das klassische extrahepatische Cholangiokarzinom weit führend. Varianten existieren als intestinale, foveoläre, muzinöse, siegelringzellige, klarzellige, pylorisch-drüsenartige, hepatoide und mikropapilläre Adenokarzinome, jeweils selten bis sehr selten.

Auch hier sind Mischtumoren insbesondere im Sinne von Adenosquamösen Karzinomen sowie undifferenzierte und sarkomatoide Varianten beschrieben. Nicht-epitheliale Tumoren sowie neuroendokrine Neoplasien (siehe Gallenblase) kommen ebenfalls vor.

5.3.3.4 Karzinome der intrahepatischen Gallengänge

Unter die Karzinome der intrahepatischen Gallengänge fallen definitionsgemäß nur die „reinen“ Cholangiokarzinome. Alle weiteren intrahepatischen Karzinome inklusive Mischtumoren mit cholangiozellulär-hepatozellulärer Differenzierung, undifferenzierte Karzinome und neuroendokrine Neoplasien stellen eigenständige Entitäten dar.

Intrahepatische Cholangiokarzinome gehören zu den Adenokarzinomen mit duktalem „pankreatobiliärem“ Phänotyp. Grundsätzlich werden zwei Typen unterschieden.

Der large-duct-Typ des intrahepatischen Cholangiokarzinoms manifestiert sich in der Regel hilusnah, geht von den größeren Gallengängen und peribiliären Drüsen aus und zeigt ein eher etwas großglandulärereres duktal-tubuläres Wachstumsmuster. Diese Tumoren sind häufig mit BillNs oder IPNBs assoziiert (siehe Kapitel 2.4.1., Präkanzerosen), zeigen nicht selten ein periduktales Infiltrationsmuster und enthalten bisweilen Muzin. Für diese Tumoren besteht eine Assoziation mit parasitären Gallengangserkrankungen, Hepatolithiasis und Primär Sklerosierender Cholangitis. In diesem Subtyp kommen zudem histologische Varianten wie für die extrahepatischen Gallengänge beschrieben vor.

Demgegenüber steht der small-duct-Typ des intrahepatischen Cholangiokarzinoms, der sich in der Peripherie manifestiert und in der Regel eine kohärente Tumormasse ausbildet. Diese Tumoren gehen – so wird zumindest vermutet – von duktulären hepatischen Strukturen oder hepatischen Progenitorzellen aus, zeigen ein kleinduktales und duktuläres Wachstumsmuster, bilden kein Muzin aus und sind nicht mit den gängigen Vorläuferläsionen für Cholangiokarzinome assoziiert. Assoziationen mit nicht-biliärer Zirrhose und viraler Hepatitis können vorliegen. Subtypen des small-duct-Typ stellen das Cholangiolokarzinom und das intrahepatische Cholangiokarzinom mit „ductal plate malformation pattern“ dar. Mischformen kommen vor. IDH1/2 und BRAF Mutationen sowie FGFR2-Fusionen sind typisch für den small-duct-Typ.

5.3.3.5 Karzinome der Ampulla vateri, Papillenkarcinome

Zu den Karzinomen der Ampulla vateri vergleiche Kapitel 6.3.1.

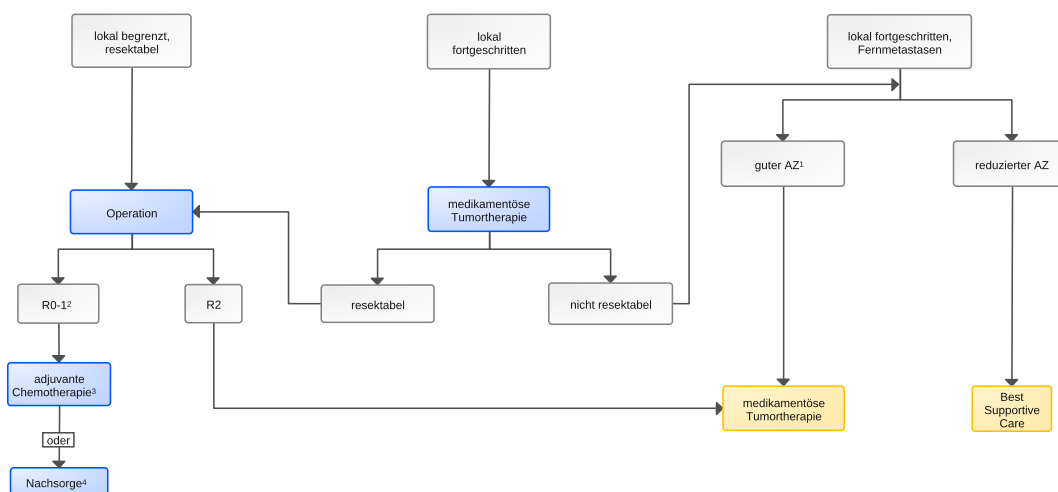
6 Therapie

6.1 Therapiestruktur

Aufgrund der komplexen Therapiemöglichkeiten und der Seltenheit der Erkrankungen sollten Empfehlungen stets multidisziplinär diskutiert und entschieden werden.

Ein Therapiealgorithmus ist in [Abbildung 11](#) dargestellt.

Abbildung 11: Algorithmus für die Primärtherapie beim biliären Karzinom



Legende:

■ kurative Therapie; ■ nicht-kurative Therapie;

¹ AZ - Allgemeinzustand;

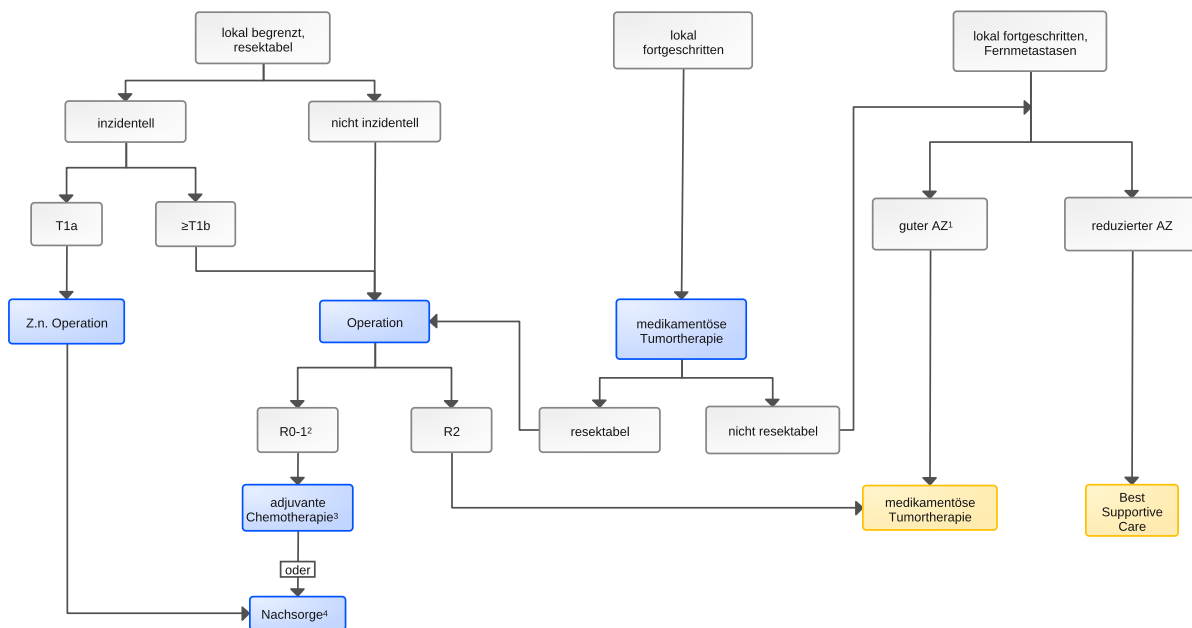
² R - Klassifikation des Zustands nach chirurgischer Resektion des Primärtumors;

³ vor einer Fluoropyrimidin-haltigen Chemotherapie muss eine DPD-Defizienz ausgeschlossen werden [28], [Link zu https://www.dgho.de/publikationen/stellungnahmen/gute-aerztliche-praxis/dpd-testung/dpd-positions-papier-2020-konsens_logos_final];

⁴ Nachsorge - bei Kontraindikationen gegen adjuvante Chemotherapie

Gallenblasenkarzinome sind in zwei Drittel aller Fälle Zufallsbefunde nach einer Cholezystektomie, die aus benignen Indikationen erfolgte (sog. inzidentelle Gallenblasenkarzinome), siehe hierzu [Abbildung 12](#)

Abbildung 12: Algorithmus für die Primärtherapie beim Gallenblasenkarzinom



Legende:

— kurative Therapie; — nicht-kurative Therapie;

¹ AZ - Allgemeinzustand;

² R - Klassifikation des Zustands nach chirurgischer Resektion des Primärtumors;

³ vor einer Fluoropyrimidin-haltigen Chemotherapie muss eine DPD-Defizienz ausgeschlossen werden [28], Link zu https://www.dgho.de/publikationen/stellungnahmen/gute-aerztliche-praxis/dpd-testung/dpd-positionspapier-2020-konsens_logos_final;

⁴ Nachsorge - bei Kontraindikationen gegen adjuvante Chemotherapie

6.1.1 Stadium I-III

6.1.1.1 Resektion Stadium I-III

Die komplette chirurgische Resektion bietet den einzigen kurativen Therapieansatz. Ziel des Eingriffs muss eine R0 Resektion sein. Hierbei lassen sich in Abhängigkeit vom Stadium und der Selektion 5-Jahres-Überlebensraten von 20-50% erzielen [10]. Kontraindikationen für eine operative Resektion können eine bilaterale oder multifokale Manifestation mit nicht-kurativem Ansatz sowie Komorbiditäten sein. Im Einzelfall sollte die Therapieentscheidung aber nur im Rahmen einer multidisziplinären Tumorkonferenz, unter Beteiligung eines erfahrenen hepatobiliären Chirurgen, getroffen werden. Auch wenn der Befall von regionären Lymphknoten mit einer ungünstigeren Prognose assoziiert ist, stellt dieser keine Kontraindikation für eine Resektion dar.

Eine präoperative histologische Sicherung ist bei resektablen Tumoren mit klinisch und bildgebend eindeutigem Befund nicht erforderlich. Diese ist vor allem bei perihilären Tumoren oft schwierig, da sich eine hohe Rate falsch negativer Befunde ergibt. Allerdings sind Differentialdiagnosen wie die seltene IgG4-assoziierte Cholangitis zu berücksichtigen.

Die Resektabilität perihilärer Tumoren wird anhand der Gallengangsdagnostik (MRCP, ggf. ERC) und der lokalen Situation im MRT/CT (Gefäßbeteiligung, Atrophie eines Leberlappens) eingeschätzt. Weder die UICC-Klassifikation noch die Bismuth-Corlette-Klassifikation sind geeignet, um die Resektabilität abschließend beurteilen zu können. Hier ist die von Janargin-Blumgart

entwickelte Memorial-Sloan-Kettering-Klassifikation (MSK) der extrahepatischen Gallengangstumoren praktikabler. In dieser gelten MSK T3 Tumoren als nicht mehr resektabel (siehe [Tabelle 4](#))

Die Art und das Ausmaß der Operation sowie der zugehörigen Lymphknotendissektion richtet sich nach der jeweiligen Lokalisation des Tumors und eventuell befallener Lymphknoten, siehe hierzu Kapitel [6.2.1](#) Therapiemodalitäten – Resektion [[20](#)].

- Bei intrahepatischen Tumoren ist eine Leberteilresektion durch Segmentresektion, Hemihepatektomie oder erweiterte Hemihepatektomie Methode der Wahl. Bei ausgedehnten Tumoren, deren Resektion zu einer deutlichen Reduktion des verbleibenden Lebervolumens führt, kann eine ipsilaterale präoperative Pfortaderembolisation zur Augmentation des verbleibenden Lebergewebes erforderlich sein.
- Bei perihilären Karzinomen erfolgen zumeist Hemihepatektomien oder erweiterte Hemihepatektomien, häufig auch in Verbindung mit einer präoperativen Pfortaderembolisation. Die Frage des genauen Ausmaßes einer Infiltration der Gallenwege ist häufig erst im Rahmen der Operation zu klären (mittels Schnellschnittuntersuchung des Gallengangs-Schnitttrandes). Allerdings ist die histologische Klärung (R0 oder R1) oft erst in einem Stadium möglich, wo die Resektion schon erfolgt ist. Ist bei R1-Resektion am Gallengang eine Nachresektion möglich, sollte diese erfolgen.
- Für extrahepatische distale biliäre Karzinome ist eine pyloruserhaltende Pankreatikoduodenektomie (PPPD) oder eine konventionelle Pankreaskopfresektion nach Kausch-Whipple das Standardtherapieverfahren.
- Bei inzidentellen Gallenblasenkarzinomen sollte ab einem Stadium \geq T1b innerhalb der nächsten 45 Tage eine onkologische Nachresektion durchgeführt werden [[21](#)]. Diese radikale Cholezystektomie umfasst eine Leberresektion, zumeist als Wedge-Resektion des Gallenblasenbetts mit einem Sicherheitsabstand von 3 cm in der Leber oder einer anatomischen Resektion von Lebersegmenten IVb/V als sog. Bisegmentektomie. Diese Technik ist gerade bei T1b und T2-Tumoren ausreichend radikal, bei T3-Tumoren sind meist größere Resektionen erforderlich). Darüber hinaus muss eine Dissektion der lokoregionären Lymphknoten im Ligamentum hepatoduodenale durchgeführt werden. Vor der onkologischen Nachresektion sollte ein komplettes Staging zum Ausschluss von Fernmetastasen erfolgen.

In den letzten Jahren konnten die postoperative Morbidität und Mortalität auf unter 5% gesenkt werden. Hauptsächliche Komplikationen sind das Auftreten von Gallefisteln, intraabdominellen Abszedierungen und Leberinsuffizienz.

Laparoskopische Operationen haben bei hepatischen Resektionen aufgrund vergleichbarer Mortalität und reduzierter Krankenhausverweildauer, Transfusionshäufigkeit sowie Komplikationsrate [[22](#)] in den letzten Jahren zunehmend an Bedeutung gewonnen. Dies gilt nicht für operative Eingriffe am Pankreaskopf und Leberoperationen mit Notwendigkeit einer komplexen Gallenwegsrekonstruktion.

Der Stellenwert einer präoperativen Galleableitung bei Cholestase mittels ERC ist nicht abschließend geklärt, aber vor allem bei perihilärer Tumorlokalisierung mit dann erforderlicher erweiterter partieller Hepatektomie häufig unumgänglich. Diese sollte bei einer Hyperbilirubinämie (> 10 mg/dl), Sekundärkomplikationen wie Cholangitis oder einer nicht zeitnah durchführbaren Operation erwogen werden [[1](#)]. Eine PTCD sollte nur in Ausnahmefällen erfolgen, um die Gefahr der Tumorzellverschleppung zu minimieren.

6.1.1.2 Adjuvante Therapie

Der Nutzen einer adjuvanten Therapie bei malignen biliären Tumoren wird weiterhin kontrovers diskutiert. Als relevante Risikofaktoren für das Auftreten eines Rezidivs gelten Lymphknotenmetastasen, R1-Status und niedriger Differenzierungsgrad (G3). Daten aus einer Metaanalyse an mehr als 6000 Patient*innen aus Registern oder überwiegend einarmigen Studien (nur eine randomisierte Studie) zeigten für Patient*innen mit einem dieser Risikofaktoren einen Nutzen von einer adjuvanten Therapie [23]. Weitere Metaanalysen überwiegend retrospektiver Daten zeigen keine eindeutigen Ergebnisse, unterstützen aber die Daten zur Effektivität einer adjuvanten Chemotherapie [24].

Basierend auf den aktuell verfügbaren Daten der BILCAP-Studie, siehe Kapitel 6.1.1.2.1 sollte Patient*innen nach kompletter kurativ intendierter Resektion (R0/1) eines biliären Karzinoms eine adjuvante Therapie mit Capecitabin über 6 Monate angeboten werden.

6.1.1.2.1 Adjuvante Chemotherapie

Durch die BILCAP-Studie liegen erstmalig Daten aus einer randomisierten Phase III Studie vor, die den Nutzen einer adjuvanten Chemotherapie gegenüber einer reinen Nachsorge belegen: Für die ITT-Population wurde zwar eine Verlängerung des Gesamtüberlebens gezeigt, dieser war jedoch statistisch nicht signifikant (median 15 Monate; HR 0.80; $p = 0.097$) [25]. Allerdings konnte in der Sensitivitätsanalyse nach Adjustierung für Geschlecht, Lymphknotenstatus und Differenzierungsgrad durch die postoperative Behandlung mit Capecitabin über 6 Monate eine signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens (median 17 Monate, HR 0.71; $p=0.01$) gezeigt werden.

Demgegenüber zeigte sich in einer französischen randomisierten Phase III Studie (PRODIGE-12-ACCORD 18-UNICANCER GI), in die 196 Patient*innen ebenfalls mit intra- und extrahepatischen Tumoren und Gallenblasenkarzinomen eingeschlossen wurden, durch eine adjuvante Chemotherapie mit Gemcitabin plus Oxaliplatin im Vergleich zur alleinigen Nachbeobachtung keine Verbesserung des Überlebens [26].

In einer weiteren kürzlich publizierten randomisierten Studie (BCAT) wurden 225 Patient*innen mit extrahepatischen biliären Karzinomen mit Gemcitabin behandelt oder einer reinen Nachsorge zugeführt. Hierbei zeigte sich nach 6,6 Jahren medianem Follow-Up kein Unterschied im Gesamtüberleben (HR 1.01, $p=0,964$) [27].

Die Daten der aktuell noch rekrutierenden ACTICCA-Studie (NCT02170090 Gemcitabin/Cisplatin versus Capecitabin adjuvant) sowie der japanischen ASCOT/JCOG1202 Studie (UMIN000011688; S1 vs. Observation allein) werden wichtige Informationen ergänzen, um den Standard für eine adjuvante Chemotherapie bei Patient*innen mit biliären Karzinomen weiter zu definieren.

Vor einer Fluoropyrimidin-haltigen Chemotherapie müssen genetische Polymorphismen in den vier wichtigsten Dihydropyrimidin Dehydrogenase (DPD) Gen-Loci ausgeschlossen werden, um eine klinische relevante Variante und damit Defizienz (DPYD) auszuschließen [28], https://www.dgho.de/publikationen/stellungnahmen/gute-aerztliche-praxis/dpd-testung/dpd-positions-papier-2020-konsens_logos_final.

6.1.1.2 Adjuvante Radio- und Radiochemotherapie

Aufgrund der hohen Rate von Lokalrezidiven und von Fernmetastasen nach chirurgischer Resektion besteht ein großer Bedarf an adjuvanter Lokalthherapie, ggf. ergänzt durch effektive systemische Therapie. Es liegen Daten aus mehreren, retrospektiven Studien zur adjuvanten Strahlentherapie vor. Die Metaanalyse zeigte eine Reduktion der Mortalität, in der exploratorischen Subgruppenanalyse vor allem bei Patient*innen mit positiven Lymphknoten und bei Zustand nach R1-Resektion [29]. Auch die Metaanalyse von 8 Studien zur adjuvanten Radiochemotherapie ergab Hinweise auf eine Reduktion der Sterblichkeit [30], hier ebenfalls vor allem bei Patient*innen ohne R0-Resektion.

Daten aus hochwertigen Phase-III-Studien stehen nicht zur Verfügung, so dass die adjuvante Radio- oder Radiochemotherapie derzeit keinen Standard darstellt. Einen Überblick über die aktuell verfügbaren, überwiegend retrospektiven Daten findet sich im Kapitel 6.2.2. Therapiemodalitäten - Strahlentherapie.

6.1.1.3 Neoadjuvante/präoperative Therapie

Neoadjuvante Therapiestrategien sind aktuell Teil individueller Therapiekonzepte und werden im Rahmen von klinischen Studien weiter untersucht. Gegenwärtig startet die deutsche GAIN-Studie zur perioperativen (neoadjuvanten/ggf. adjuvanten) Chemotherapie von Gallenblasenkarzinomen und intra- und extrahepatischen biliären Karzinomen (NCT03673072). In retrospektiven Auswertungen konnte gezeigt werden, dass durch eine präoperative Chemotherapie irresektable oder grenzwertig resektable Fälle sekundär einer kurativen Resektion zugeführt werden konnten. In der bisher größten Fallserie konnten 39 von 74 primär inoperablen intrahepatischen biliären Karzinomen (cM0) nach unterschiedlichen peräoperativen Therapien reseziert werden. Das Gesamtüberleben dieser Gruppe unterschied sich nicht von der primär resektablen Gruppe [31]. Daher kann in geeigneten Fällen eine initiale Chemotherapie im Sinne einer Konversionstherapie erwogen werden, bzw. sollte unter der Chemotherapie das Ansprechen und die Möglichkeit einer sekundären Resektion regelmäßig überprüft werden. Dies betrifft aktuell hauptsächlich Patient*innen mit grenzwertig resektablem Tumorstatus, ohne dass dafür aktuell eine genaue Definition vorliegt.

6.1.2 Stadium IV

Die Therapieintention ist palliativ. Therapie der 1. Wahl ist eine systemische Therapie, ggf. ergänzt durch lokale und symptomatische Therapiemaßnahmen, siehe [Abbildung 13](#). Eine histologische oder zytologische Bestätigung der Diagnose ist vor Therapieeinleitung erforderlich. Die Therapieindikation richtet sich nach dem Allgemeinzustand, der Vorbehandlung, der Symptomatik, spezifischer Komorbidität und der Präferenz der Patient*innen.

Da inzwischen auch bei den biliären Karzinom gezielt wirksame Arzneimittel ab der Zweitlinie zur Verfügung stehen, empfiehlt sich eine frühzeitige, gezielte Testung. Dazu gehört:

- *FGFR2*-Genfusionen und -Umlagerungen bei intrahepatischen, biliären Karzinomen
- *NTRK*-Fusionen bei intrahepatischen, biliären Karzinomen

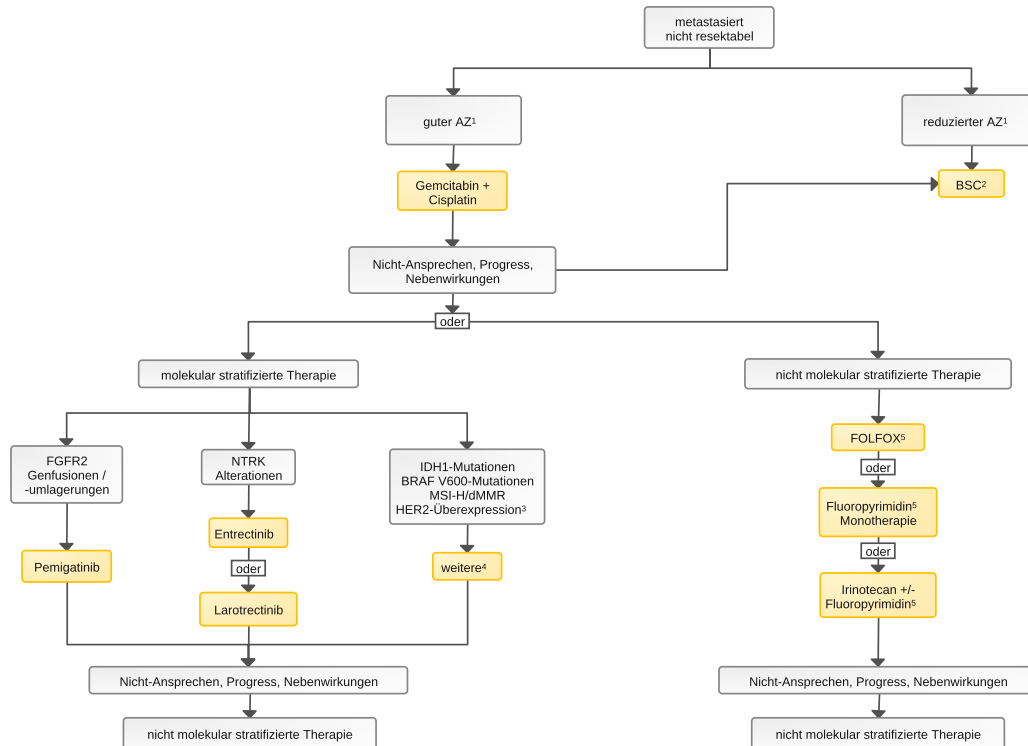
Weitere Analysen als Basis des Einsatzes gezielt wirksamer Arzneimittel außerhalb der Zulassung (Off-Label-Use) sind

- *IDH1*-Mutationen
- *BRAF V600*-Mutationen

- Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H/dMMR)
- HER2-Überexpression und -Amplifikationen

Das Wissen um die therapeutischen Optionen ermöglicht ein optimales Management.

Abbildung 13: Algorithmus für die Therapie im Stadium IV



Legende:

¹ AZ - Allgemeinzustand;

² BSC - Best Supportive Care;

³ für diese molekulare Aberrationen gibt es gezielt wirksame Arzneimittel, aber keine Zulassung für die EU;

⁴ Optionen im Off-Label-Use: IDH1-Mutationen - Ivodesidenib, BRAF V600-Mutationen - Dabrafenib + Trametinib, HER2-Überexpression,

⁵ vor einer Fluoropyrimidin-haltigen Chemotherapie muss eine DPD-Defizienz ausgeschlossen werden [28], [Link zu https://www.dgho.de/publikationen/stellungnahmen/gute-aerztliche-praxis/dpd-testung/dpd-positions-papier-2020-konsens_logos_final];

6.1.2.1 Medikamentöse Tumorthherapie - Stadium IV

6.1.2.1.1 Erstlinientherapie

Bei der Indikationsstellung zur systemischen Therapie sind der Allgemeinzustand des Patient*innen, die Komorbiditäten, die Präferenzen der Patient*innen sowie die Toxizität der geplanten Schemata zu berücksichtigen. Eine Resektion des Primärtumors bei metastasierter Situation ist nicht empfohlen [1]. Das Ansprechen auf die Chemotherapie sollte mittels Bildgebung, in der Regel CT-Thorax und -Abdomen oder anderen geeigneten Schnittbildverfahren, regelmäßig überprüft werden.

Für die palliative First-line Therapie bei europäischen Patient*innen ist der Behandlungsstandard durch die britische ABC-02 Studie definiert. In dieser bislang einzigen Phase III Studie für Patient*innen in der Erstlinientherapie mit biliären Karzinomen (intra/extrahepatische, Gallenblasen- und Ampullenkarzinome) führte eine Kombinations-Chemotherapie aus Gemcitabin und Cisplatin zu einer signifikanten Verbesserung des Gesamtüberlebens (Median 3,6 Monate; HR 0,64; $p < 0,001$) gegenüber eine Gemcitabin-Monotherapie. Hierbei wurde mit der Kombination von Gemcitabin 1000 mg/m² und Cisplatin 25 mg/m² an den Tagen 1,8 mit Wiederholung an Tag

22 ein besonders gut verträgliches Therapieschema verwendet. So zeigte sich kein Unterschied in beiden Therapiegruppen in Bezug auf das Auftreten von schwergradigen (CTCAE Grad 3 und 4) Nierenfunktionsstörungen (Gemcitabin/Cisplatin vs Gemcitabin 1,5 % vs 1%; $p=0.83$) sowie von Übelkeit (4,0% vs 3,5%; $p=0,78$) und Erbrechen (5,1 vs 5,5%; $p=0.65$) [32]. Diese Daten werden durch die Ergebnisse einer randomisierten japanische Phase II Studie untermauert (3,5 Monate, HR 0,69, $p=0.139$) [33].

Bei Patient*innen mit einem reduzierten Allgemeinzustand (ECOG ≥ 2) kann alternativ eine Gemcitabin Monotherapie erfolgen [1].

Bei eingeschränkter Nierenfunktion kann Oxaliplatin statt Cisplatin eingesetzt werden [1].

6.1.2.1.2 Zweitlinientherapie

Für die Zweitlinientherapie stehen durch die ABC-06 Studie erstmalig Daten aus einer randomisierten Phase III zur Verfügung [34]. Hierbei führte die Kombination aus Oxaliplatin und 5-FU (mFOLFOX) bei 162 eingeschlossenen Patient*innen zu einer signifikanten Verbesserung des Gesamtüberlebens gegenüber aktiver Symptomkontrolle (ASC) (HR 0,69, $p=0,031$; medianes OS 6,2 versus 5,3 Monate; 12- und 6 Monats-Überlebensrate 50,6% und 25,9% versus 35,5% und 11,4%). Damit kann mFOLFOX als ein Standard in der Zweitlinientherapie gelten. Zu berücksichtigen ist, dass im Rahmen der ABC-06 Studie die Vorbehandlung mit Gemcitabin+Cisplatin in der Regel auf 6 Monate begrenzt stattgefunden hat und damit nicht der deutschen Behandlungsrealität entspricht, in der häufig bis zum Progress weitertherapiert wird.

Alternativ können eine Monotherapie (5-FU/Capecitabin oder Irinotecan) oder Kombinationstherapien bestehend aus 5-FU oder Capecitabin in Kombination mit Irinotecan oder aus Capecitabin und Oxaliplatin [35] eingesetzt werden. In aktuell publizierten, randomisierten Daten zu Irinotecan zeigte sich eine generelle Wirksamkeit: Die Kombination von Irinotecan + Capecitabin gegenüber Irinotecan führte in einer randomisierten Phase II Studie aus China mit 60 Patient*innen zu einer Verlängerung der Überlebenszeit (10,1 vs 7,3 Monate) [36], ebenso wie die Kombination von 5FU/LV + liposomales Irinotecan gegenüber 5FU/LV in einer randomisierten Phase IIb Studie aus Südkorea bei 178 Patient*innen (8,6 vs 5,5 Monate; HR 0,68) [37]. In einer weiteren Phase II Studie aus Indien mit 98 Patient*innen mit Adenokarzinomen der Gallenblase wurde der Überlebensvorteil durch die Hinzunahme von Capecitabin zu Irinotecan gegenüber einer Irinotecan-Monotherapie nicht bestätigt [38], so dass auch die Monotherapie eine valide Option sein kann.

In einer Metaanalyse an mehr als 700 Patient*innen zeigte sich ein moderater Nutzen für eine Zweitlinientherapie mit einem medianen progressionsfreien Überleben von 3 Monaten und einem Gesamtüberleben von 7 Monaten. Die Ansprechrate betrug in dieser Auswertung 8%, die „disease control rate“ 50% [39].

In einer retrospektiven kanadischen Fallserie erhielten von 378 Patient*innen 96 (25%) eine Zweitlinientherapie. Unter diesen fanden sich mehr Frauen als Männer, mehr jüngere Patient*innen (< 60 Jahre) und diejenigen mit einem progressionsfreien Überleben von mehr als 6 Monaten. Als positive prognostische Faktoren zeigten sich in dieser Auswertung eine Kombinationschemotherapie sowie ein guter Allgemeinzustand (ECOG <2) [40]. In einer aktuellen Auswertung an ca. 800 Patient*innen mit biliären Karzinomen, die zwischen 2003 und 2016 eine Second-line Chemotherapie erhalten hatten, bestätigte sich ein guter Performance Status als positiver prognostischer Faktor sowie ergänzend die Wirksamkeit der First-line Therapie, CA 19-9 und vorangegangene Tumorchirurgie [41].

Wenn immer möglich, sollten Patient*innen im Rahmen klinischer Studien therapiert werden.

6.1.2.1.3 Drittlinientherapie

Es stehen keine evidenzbasierten Daten zur Verfügung. Therapieentscheidungen müssen individuell getroffen werden.

6.1.2.1.4 Zielgerichtete Therapieansätze

In prospektiven Studien wie der MOSCATO-01 Studie konnten bei bis zu 40% der Patient*innen genetische Alterationen nachgewiesen werden, die potentiell für zielgerichtete Therapien in Frage kommen [42]. Wir differenzieren zwischen genetischen Alterationen, für die zielgerichtete Arzneimittel von der EMA zugelassen sind, und Alterationen, bei denen ein Off-Label-Use möglich ist, siehe auch Kapitel 6.1.2.

Die frühzeitige Analyse genetischer Alterationen ermöglicht ein optimales Management.

6.1.2.1.4.1 FGFR2-Genfusionen und -Umlagerungen

Ca. 15% der intrahepatischen biliären Karzinome weisen Alterationen des Fibroblast-growth-factor-receptor (FGFR) auf, die zur Aktivierung verschiedener tumorimmanenter Signalwege wie MAPK, PIK3/AKT/MTOR und JAK/STAT führen. Hierbei zeigte sich die Wirksamkeit von FGFR-Inhibitoren bisher vor allem bei FGFR-2 Translokationen. In der einarmigen FIGHT 2 Studie konnte für Patient*innen mit FGFR2 Fusionen oder -Rearrangements, nach mindestens einer Vortherapie, eine objektive Ansprechrate von 35,5% gezeigt werden (38/146 Patient*innen, davon 3 mit kompletter und 35 mit partieller Remission) [43]. Diese Daten führten zur Zulassung von Pemigatinib für diese Patient*innen. Selektive FGFR-Inhibitoren wie Infigratinib (BGJ398) und Pemigatinib (INCB054828) zeigten bei vorbehandelten Patient*innen mit Translokationen von FGFR-2 Ansprechraten bis zu 40% und eine Krankheitsstabilisierung (disease control rate) in 83% der Patient*innen [44, 45]. Ein weiterer vielversprechender FGFR-Inhibitor ist Erdafitinib. Mehrere Phase I-III Studien sind für diese Subgruppe von Patient*innen mit biliären Karzinomen aktiv oder in Vorbereitung (z.B. NCT02924376, NCT02052778).

6.1.2.1.4.2 NTRK-Alterationen

Genfusionen unter Beteiligung der *NTRK*-Gene (*NTRK1*, *NTRK2*, *NTRK3*) sind als sehr seltene Subgruppe in einer Vielzahl von malignen Tumoren identifiziert worden, so auch bei biliären Karzinomen, vor allem intrahepatischen Gallengangskarzinomen. Sowohl in den Zulassungsstudien für Larotrectinib als auch für Entrectinib wurden einzelne Patient*innen mit biliären Karzinomen behandelt [46, 47].

6.1.2.1.4.3 IDH1-Mutationen

Mutationen von IDH1 liegen bei ca 15% aller intrahepatischen biliären Karzinome vor [48]. In der ClarIDHy Studie, einer randomisierten doppelblinden Phase III Studie, konnte für den selektiven oralen IDH-1 Inhibitor Ivosidenib (AG-120) eine signifikante Verbesserung des progressionsfreien Überlebens gezeigt werden (HR 0,37; Median 2,7 vs 1,4 Monate $p < 0.0001$). Die Gesamtüberleben wurde ebenfalls verlängert, aber nicht statistisch signifikant (HR 0,69; Median 10,8 vs 9,7 Monate; $p = 0,06$).

6.1.2.1.4.4 BRAF-V600-Mutationen

Bei BRAF V600E mutierten biliären Karzinomen (ca. 5%, insbesondere intrahepatische biliäre Karzinome) konnte für die Kombination aus MEK- und BRAF-Inhibition (Trametinib und Dabrafenib) in 43 Patient*innen, eine klinische relevante Effektivität mit einer ORR von 51% (22/43/)

und einem mPFS von 9 Monaten und mOS von 14 Monaten gezeigt werden [49]. Daten aus einer randomisierten Studie und eine Zulassung liegen bisher noch nicht vor.

6.1.2.1.4.5 HER2/neu - Überexpression, - Mutation, - Amplifikation

10-27% der extrahepatischen Gallengangs- und Gallenblasenkarzinome zeigen eine Überexpression von HER2/neu, so dass hier eine HER2-Blockade als potentiell effektiver Therapieansatz möglich ist. Im Rahmen von MyPathway, einer multizentrischen, nicht-randomisierten Basket-Studie wurden Patient*innen mit vorbehandelten, HER2 amplifizierten und/oder überexprimierenden, biliären Karzinomen mit der dualen Rezeptorblockade aus Trastuzumab plus Pertuzumab behandelt. 9 von 39 Patient*innen erreichten eine partielle Remission mit einer medianen Remissionsdauer von 10,8 Monaten [50].

6.1.2.1.4.6 Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H/dMMR)

In Analogie zu anderen gastrointestinalen Tumoren sprechen Patient*innen mit dem Vorliegen einer Mikrosatelliteninstabilität (mismatch-repair deficiency) bei Progress unter Chemotherapie sehr gut auf eine Inhibition von PD-L1 mit Pembrolizumab an [51], allerdings liegt diese nur bei ca. 1 % der biliären Karzinome vor.

6.1.2.1.5 Immuntherapie

Darüber hinaus liegen Kongressbeiträge einarmiger prospektiver Kohorten für den Biomarker-unabhängigen Einsatz von Immuncheckpoint-Inhibitoren vor, die eine moderate Effektivität der Immuntherapie beim fortgeschrittenen biliären Karzinom zeigen.

- Nivolumab (n=34, ≥ 2 Vortherapien bei 41%): ORR 17% (5/29) und SD 38% (11/29), mPFS 3,5 Monate, mOS nicht erreicht [52]
- Pembrolizumab (n=104, ≥ 2 Vortherapien bei 52%): ORR 5,8%, SD 16%, mPFS 2.0 Monate, mOS 9,1 Monate [53]
- Pembrolizumab (n=24, PD-L1 positiv, ≥ 1 Vortherapie, 38% ≥ 3 Vortherapien): ORR 17% [54]

In Studien werden auch Immunkombinationstherapien getestet.

6.2 Therapiemodalitäten

6.2.1 Resektion

Prinzipiell muss aufgrund der verschiedenen Lokalisationen von biliären Karzinomen zwischen Resektionen im Bereich der Leber bzw. intra- und/oder hepatischen Gallengänge und/oder des Pankreaskopfes unterschieden werden [20, 55].

6.2.1.1 Resektion der intrahepatischen Gallengänge und Leber

- Atypische Resektionen/Enukleationen: diese orientieren sich nur am pathologischen Befund ohne Berücksichtigung anatomischer Grenzen. So können oberflächliche kleine Herde durch muldenförmige Ausschälungen (Wedge-Resektionen) oder randständige Tumoren durch Keilresektionen parenchymsparend reseziert werden. Vorteil der atypischen Resektion ist der geringe Verlust funktionsfähigen Leberparenchyms, so dass diese Technik bei kleinen Tumoren und einer vorgeschädigten Leber zum Einsatz kommt.

- Anatomische Resektionen: um eine potentielle embolische Verschleppung von Tumorzellen in die zugehörigen Segmente mitzuresizieren, gelten anatomische Resektionen bei Malignomen der Leber als Methode der Wahl. Dies bezeichnet die komplette Entfernung anatomisch/funktionell autonomer Parenchymbezirke, die von einem zugehörigen Pedikel (Ast der V. portae, der A. hepatica und des D. hepaticus) versorgt werden. Hierbei wird zwischen sektororientierten (Hemihepatektomie rechts oder links, linkslaterale und rechtsposteriore Sektorektomie, zentrale Sektorektomie und rechts- bzw. linksseitige Tri-sektorektomie) und Segmentresektionen (Mono-, Bi- und Polysegmentektomien, verschiedene Kombinationen) unterschieden [56].

6.2.1.2 Resektion der extrahepatischen Gallengänge und des Pankreaskopfes

Die partielle Duodenopankreatektomie ist der Standardeingriff bei resektablen Karzinomen der Papille oder des distalen Ductus choledochus und des Pankreaskopfes.

Hierbei stehen als Operationstechniken die klassische Operation nach Kausch-Whipple sowie die pyloruserhaltende Duodenopankreatektomie nach Traverso-Longmire (PPPD) zur Verfügung. Die En-bloc Resektion umfasst den Pankreaskopf zusammen mit dem Ductus choledochus und der Gallenblase, das Duodenum mit den proximalen 5 cm des Jejunums sowie die Lymphknoten peripankreatisch, am Lig. duodenale und rechtsseitig der A. mesenterica superior sowie bei Kausch-Whipple-Operation den distalen Magen. Aus funktionellen Gründen erfolgt eine initiale Cholezystektomie.

Eine erweiterte Lymphadenektomie (paraaortal bzw. linksseitig der A. mes. sup.) hat keinen positiven Einfluss auf das Gesamtüberleben, erhöht jedoch die Morbidität.

Beide Operationsverfahren gelten in Bezug auf die onkologische Radikalität und damit die Gesamtprognose sowie die postoperative Mortalität und Morbidität als gleichwertig.

Vorteile des Pyloruserhalts und damit der PPPD sind

- eine verkürzte Operationszeit und Rekonvaleszenz
- weniger postoperative funktionelle Beschwerden wie Dumping-Syndrom, Diarrhoe und Dyspepsie

Bei großen Tumoren mit Infiltration des Pylorus oder bei tumorsuspekten Lymphknoten im Bereich der großen oder kleinen Magenkurvatur (selten) ist eine Operation nach Kausch-Whipple indiziert, ansonsten wird aus funktionellen Gründen die pyloruserhaltende Operation bevorzugt.

Folgende Kriterien, die gegen eine Resektion des Primarius sprechen, sollten initial mittels einer explorativen Laparatomie (die bei bestätigter Resektabilität direkt in den definitiven Eingriff erweitert werden kann) überprüft werden:

- Fernmetastasen, insbesondere des Peritoneums und der Leber sowie Lymphknoten paraaortal
- Infiltration der Mesenterialwurzel
- Ummauerung des Truncus coeliacus und/oder der A. mesenterica superior

Suspekte Befunde sollten mittels einer histologischen Schnellschnittuntersuchung abgeklärt werden. Dies gilt nicht für eine Biopsie regionärer Lymphknoten, da deren Befall die Operationstaktik/-technik nicht beeinflusst.

6.2.1.3 Lebertransplantation

Eine Lebertransplantation ist keine Standardtherapie [1]. Ein multidisziplinäres Konzept nach dem sogenannten *Mayo Protokoll* umfasst bei perihilären Tumoren eine neoadjuvante Radiochemotherapie (Fluoropyrimidin basiert) als Kombination externer Strahlentherapie und interner Brachytherapie vor Lebertransplantation. Für Patient*innen mit inoperablen Klatskintumoren im UICC Stadium I und II zeigte sich darunter ein 5-Jahres-Überleben von 82% und eine Rate von kompletten Remissionen von 42% (16/38 Patient*innen). Allerdings konnten nur ca. 50% der neoadjuvant behandelten Patient*innen auch transplantiert werden bei einer deutlich erhöhten Mortalität [57].

Bei entsprechenden Selektionskriterien (N0, cM0V0, Tumgröße < 3 cm, CA 19-9 < 1000 U/ml) konnten durch eine alleinige Lebertransplantation auch ohne neoadjuvante Therapie vergleichbare Überlebensraten gezeigt werden [58]. Daten aus randomisierten Studien fehlen weiterhin, so dass aktuell im Eurotransplant-Raum eine Lebertransplantation bei biliären Karzinomen nur im Rahmen von Studien möglich ist.

Hierbei besteht in Deutschland für Patient*innen mit einem nicht-resektablen Klatskintumor (Tumorausdehnung < 3 cm, CA 19-9 < 1000 U/ml, Ausschluss von Lymphknoten- und Fernmetastasen) die Möglichkeit an der pro-duct002-Studie (DRKS00013276) teilzunehmen.

6.2.1.4 Metastasenresektion

Aktuell gibt es keinen evidenzbasierten Nutznachweis für die Resektion von Metastasen eines biliären Karzinoms. In Einzelfällen kann bei Oligometastasierung eine Metastasenresektion erwogen werden.

6.2.2 Strahlentherapie

Für den routinemäßigen Einsatz der Strahlentherapie stehen keine ausreichend evidenzbasierten Daten zur Verfügung. Publierte Daten weisen auf eine Reduktion von Lokalrezidiven nach adjuvanter Radio(Chemo-)therapie alleine hin, allerdings bleibt der Unterschied im Überleben unklar, da prospektive randomisierte Studien fehlen, siehe Kapitel 6.1.1.2.2.

In einer Metaanalyse an mehr als 6000 Patient*innen aus Registern oder überwiegend einarmigen Studien (nur eine randomisierte Studie) zeigte sich ein Nutzen für eine adjuvante Radiochemotherapie oder Chemotherapie im Vergleich zu einer alleinigen Strahlentherapie, wobei die Patient*innen mit positivem Lymphknotenstatus (OR 0,49; $p = 0,004$) von einer adjuvanten Chemotherapie und die Patient*innen nach R1 Resektion von einer adjuvanten Radiochemotherapie profitierten (OR 0,36; $p = 0,002$) [29, 30].

In der einarmigen SWOG S0809 Studie zeigte sich bei 79 auswertbaren Patient*innen mit extrahepatischen biliären Karzinomen oder Gallenblasenkarzinomen nach einer adjuvanten Chemotherapie mit Gemcitabin und Capecitabin sowie anschließender Radiochemotherapie mit Capecitabin ein 2 Jahres Überleben von 65% sowie ein medianes Gesamtüberleben von 35 Monaten. Relevante Nebenwirkungen Grad 3/4 waren Neutropenie, Hand-Fuß-Syndrom und Diarrhoe [59].

In einer retrospektiven Auswertung an 63 Patient*innen zeigte sich eine Verbesserung des Überlebens für R1 resezierte Patient*innen mit einem perihilären biliären Karzinom. Hierbei führte die adjuvante Radiotherapie zu einer Verbesserung des 5-Jahres-Überlebens mit 33,9% gegenüber 13,5% nach alleiniger Resektion ($p = 0,0141$). Allerdings zeigte sich in anderen retrospektiven Auswertungen uneinheitliche Ergebnisse in Bezug auf den Nutzen einer alleinigen Strahlentherapie bei extrahepatischen perihilären biliären Karzinomen [60].

Bei lokal fortgeschrittenen biliären Karzinomen musste eine randomisierte Phase II Studie, die eine Chemotherapie (Gemcitabin plus Cisplatin) mit einer Radiochemotherapie (Cisplatin + 5-FU) verglich, wegen schlechter Rekrutierung abgebrochen werden. Insgesamt konnten nur bei 32 Patient*innen Daten ausgewertet werden, die keinen Zusatznutzen für die Radiochemotherapie ergaben [61]. Vielversprechende erste Ergebnisse liegen für den Einsatz einer Präzisionsbestrahlung vor [62].

Eine palliative Strahlentherapie kann zur Symptomkontrolle z.B. bei ossären Metastasen eingesetzt werden.

6.2.3 Interventionelle lokale Therapieverfahren

In Analogie zum HCC können bei auf die Leber/Gallengänge beschränkten inoperablen biliären Karzinomen lokale Therapieverfahren eingesetzt werden [63]. Hierbei stehen prinzipiell zur Verfügung:

- Direkte ablative Verfahren
 - Radiofrequenzablation (RFA)
 - Mikrowellenablation (MWA)
 - CT-gesteuerte Hochdosis-Brachytherapie (CT-HDRBT): Methode, bei der die Strahlenquelle direkt in das betroffene Gewebe eingebracht wird. Indikationsgebiet sind Tumoren mit einer Größe > 3 cm sowie gefäß- bzw. gallengangnahe Tumoren (Kontraindikationen für RFA)
- Transarterielle Verfahren
 - Transarterielle Chemoembolisation (TACE)
 - Selektive interne Radiotherapie (SIRT)
 - Intraarterielle Chemotherapie (HAI)
 - Chemosaturation

Für keines dieser Verfahren stehen ausreichend evidenzbasierte Daten zur Verfügung, um es als Standardverfahren zu implementieren. Die Wahl der Methode beruht auf der jeweiligen Tumorkonlokalisierung und Gesamtsituation sowie auf der Expertise des jeweiligen behandelnden Zentrums.

Randomisierte klinische Studien zum Vergleich dieser Methoden mit medikamentöser Tumorthherapie liegen ebenfalls nicht vor. Deswegen sollten sie in der Regel als Ergänzung zur systemischen Therapie eingesetzt werden. Die Indikationsstellung sollte in der interdisziplinären Tumorkonferenz unter Berücksichtigung des Gesamttherapiekonzepts und der potentiellen Toxizität besprochen werden.

In einer retrospektiven Auswertung an 198 Patient*innen mit einem intrahepatischen biliären Karzinom, die zwischen 1992 und 2012 mit einem lokalen Therapieverfahren behandelt wurden, wurden die folgenden Therapieverfahren eingesetzt: Transarterielle Chemoembolisation (TACE) bei 64,7 %, Drug-Eluting Beads (DEB) bei 5,6 %, eine reine Embolisation (TAE) bei 6,6 % sowie eine Yttrium-90 SIRT bei 23,2 % der Patient*innen. Hierbei zeigte sich bei 25,5 % eine komplette oder partielle Remission, 61,5 % erreichten eine Krankheitsstabilisierung bei einem medianen Gesamtüberleben von 13,2 Monaten ohne relevante Unterschiede zwischen den verschiedenen Therapieverfahren (TACE, 13,4 Monate; DEB 10,5 Monate; TAE 14,3 Monate, SIRT 11,3 Monate; $p=0,46$). Bei Patient*innen mit einer kompletten oder partiellen Remission zeigte sich ein positiver Einfluss auf das Gesamtüberleben (nach mRECIST komplette/partielle Remission HR 0,49; $p=0,001$). Schwerwiegende Grad 3/4 Komplikationen traten bei 16 (8%) der Patienten auf [64].

In einer Metaanalyse an 224 Patient*innen, die mit einer SIRT behandelt wurden, zeigten sich 1, 2, 3 Jahresüberlebensraten von 56%, 33% und 20%. Hierbei zeigten sich die besten therapeutischen Ergebnisse für Patient*innen mit einem sogenannten „mass forming intrahepatischen biliäre Karzinome“ (medianes Überleben 19,1 Monate versus 8,1 Monate beim infiltrativen Typ; $p=0,002$) sowie für diejenigen, die die SIRT als Erstlinien-Therapie (medianes Überleben 24 Monate versus 11,5 Monate für die vorbehandelten Patient*innen; $p=0,048$) und mit einer begleitenden Chemotherapie (medianes Überleben 19,5 Monate versus 5,5 Monate für Patient*innen ohne begleitenden Chemotherapie; $p=0,042$) erhalten hatten [65]. Ähnliche Ergebnisse liegen aus einer weiteren retrospektiven gepoolten Datenanalyse vor: hier zeigte sich an 298 Patient*innen ein medianes Überleben mit 15,5 Monaten sowie, als häufigste Nebenwirkungen, Fatigue (33%), abdominelle Schmerzen (28%) und Übelkeit (25%). Erwähnenswert ist, dass in einer Subgruppenanalyse 7/73 Patient*innen (10%) sekundär reseziert werden konnten [66].

Eine randomisierte Phase III Studie, die die Rolle der SIRT als Ergänzung zur systemischen Chemotherapie in einem randomisierten Design untersucht, rekrutiert im europäischen Ausland und soll auch in Deutschland initiiert werden (NCT02807181).

Wenn immer möglich, sollten Patient*innen mit lokal fortgeschrittenen biliären Karzinomen im Rahmen von Studien behandelt werden.

6.2.4 Medikamentöse Tumorthherapie

Eine Übersicht über die verschiedenen therapeutischen Möglichkeiten findet sich unter Kapitel 6.1.2.1.

6.2.4.1 Medikamentöse Tumorthherapie - Substanzen

6.2.4.1.1 Capecitabin

Capecitabin ist ein orales Fluoropyrimidin, das im Körper zu 5-FU metabolisiert wird. In klinischen Vergleichsstudien ist es mindestens so effektiv wie 5-FU / Folinsäure. Es kann in der palliativen Therapie anstelle von 5-FU eingesetzt werden. Schwere Nebenwirkungen (Grad 3/4), die bei mehr als 5 % der Patient*innen in den Zulassungsstudien auftraten, sind Diarrhoen und ein Hand-Fuß-Syndrom.

Vor einer Fluoropyrimidin-haltigen Chemotherapie muss eine Mutation in den vier wichtigsten Dihydropyrimidin Dehydrogenase (DPD) Gen-Loci ausgeschlossen werden, um eine klinische relevante Variante und damit Defizienz (DPYD) auszuschließen [28], [Link zu https://www.dgho.de/publikationen/stellungnahmen/gute-aerztliche-praxis/dpd-testung/dpd-positions-papier-2020-konsens_logos_final]

6.2.4.1.2 Cisplatin

Platinderivate gehören zu den wirksamsten Einzelsubstanzen. In Kombination mit anderen Zytostatika ist Cisplatin Bestandteil des medikamentösen Standards in der palliativen Therapie. Spezifische schwere Nebenwirkungen (Grad 3/4) sind Übelkeit und Erbrechen, Nephrotoxizität, Polyneuropathie, Ototoxizität, Hämatoxizität und Elektrolytverschiebungen und Diarrhoen.

6.2.4.1.3 -Fluorouracil

5-Fluorouracil ist ein Fluoropyrimidin, dessen Wirksamkeit durch die Kombination mit Folinsäure gesteigert wird. Eine Alternative ist die orale Therapie mit Capecitabin. Schwere Nebenwirkungen sind Diarrhoe und Stomatitis. Patient*innen mit funktionell relevanten Polymorphismen der Gene des Abbaus von 5-FU, v.a. Dihydropyrimidin-Dehydrogenase (DPD-) Mutation, haben ein erhöhtes Risiko für schwere Nebenwirkungen einschl. Neutropenie und neutropenischem Fieber.

Vor einer Fluoropyrimidin-haltigen Chemotherapie muss eine Mutation in den vier wichtigsten Dihydropyrimidin Dehydrogenase (DPD) Gen-Loci ausgeschlossen werden, um eine klinische relevante Variante und damit Defizienz (DPYD) auszuschließen [28], [Link zu https://www.dgho.de/publikationen/stellungnahmen/gute-aerztliche-praxis/dpd-testung/dpd-positions-papier-2020-konsens_logos_final]

6.2.4.1.4 Gemcitabin

Gemcitabin ist ein Nukleosid-Analogon. Es wird intrazellulär phosphoryliert und anstelle von Cytidin in die DNS eingebaut. Gemcitabin ist bei unterschiedlichen soliden Tumoren und bei hämatologischen Neoplasien wirksam. Schwere Nebenwirkungen (Grad 3/4), die bei mehr als 5 % der Patient*innen in den großen randomisierten Phase 3 Studien auftraten, sind Neutropenie (10-30%), Thrombozytopenie (5-10%), Fatigue (5-20%), Anämie (5-10%), Übelkeit / Erbrechen (5%) und laborchemische Hepatotoxizität mit Erhöhung von Bilirubin und/oder Transaminasen (5%). Gemcitabin wird intravenös appliziert.

6.2.4.1.5 Irinotecan

Irinotecan ist ein Topoisomerase I Inhibitor. In der Zweitlinientherapie liegen die Remissionsraten in Kombination mit 5-FU / Folinsäure bei 10-15%, die Krankheitskontrollraten (PR + SD) bei bis zu 50%. Bei der Monotherapie werden Remissionsraten von bis zu 10% beschrieben, auch hier liegen die Krankheitskontrollraten höher. Das progressionsfreie Überleben und die Gesamtüberlebenszeit werden gegenüber einer Fluoropyrimidin-Therapie signifikant verlängert. Schwere Nebenwirkungen (Grad 3/4), die bei mehr als 5% der Patient*innen in den Zulassungsstudien auftraten, waren Diarrhoe, Übelkeit / Erbrechen, Neutropenie und neutropenisches Fieber. Eine alternative Zubereitung ist das liposomale Irinotecan.

Irinotecan ist nicht für die Therapie biliärer Karzinome zugelassen (Off-Label-Use).

6.2.4.1.6 Oxaliplatin

Oxaliplatin ist ein Platinderivat. Es ist hoch wirksam in Kombination mit Fluoropyrimidinen (5-FU/Folinsäure, Capecitabin). Schwere Nebenwirkungen (Grad 3/4), die bei mehr als 5% der Patient*innen in den Zulassungsstudien auftraten, waren Übelkeit / Erbrechen, Diarrhoe, Mukositis und Polyneuropathie. Klinisch besonders relevant ist das Auftreten der Polyneuropathie, die die Therapiedauer limitiert. Die intravenöse Gabe von Calcium und Magnesium kann das Polyneuropathie-Risiko nicht reduzieren.

6.2.4.1.7 Pemigatinib

Pemigatinib ist oraler FGFR-2 Inhibitor bei FGFR2-Fusionen und -Rearrangments. Die häufigste Nebenwirkung - klinisch meist wenig relevant - ist eine Hypophosphatämie (60%). Schwere Nebenwirkungen (Grad 3/4) sind Hypophosphatämie (12%), Arthralgien (6%), Stomatitis (5%), Hyponatriämie (5%), abdominale Schmerzen (5%) und Fatigue (5%).

6.3 Besondere Therapiesituationen

6.3.1 Karzinome der Ampulla vateri

6.3.1.1 Nomenklatur

Karzinome der Ampulla vateri sind eine seltene Entitätsfamilie und werden als Subgruppe der Tumoren des Duodenums und der Ampulla in der neuesten WHO-Klassifikation geführt.

Mit weitem Abstand am häufigsten treten ampulläre Adenokarzinome auf, andere Karzinomentitäten (neuroendokrin, andere, siehe weiter unten) sind in dieser Lokalisation extrem selten. Die ampullären Karzinomen werden eingeteilt in

- (peri)ampulläre duodenale Adenokarzinome, häufig assoziiert mit adenomatösen Vorstufen
- Adenokarzinome duktaler ampullärer Herkunft
- intraampulläre Adenokarzinome auf dem Boden einer intraampullären papillären/tubulären Neoplasie
- Adenokarzinome NOS, für die eine exakte Zuordnung zu einer der drei genannten Familien nicht möglich ist

Abzugrenzen sind diese Tumoren von duodenalen Karzinomen, distalen Gallengangkarzinomen und Pankreaskarzinomen die die Papillenregion miteinfassen. Die Abgrenzung ist bisweilen unscharf und wird dann über das punctum maximum der Tumormanifestation festgelegt. Die Abgrenzung von Karzinomen der Ampulla vateri von den genannten Karzinomen ist prinzipiell aufgrund einer besseren Prognose und unterschiedlichen Therapieverfahren von Bedeutung. Dies zeigt sich auch in einer eigenen TNM-Klassifikation (C24.1, Karzinome der Ampulla vateri), siehe Kapitel [5.3.2.5](#).

Bei Patient*innen mit einer familiären adenomatösen Polyposis coli (FAP) treten bei 50-90% der Patient*innen auch Adenome im Duodenum bzw. der Ampulle auf. Das Risiko eine maligne Entartung ist im Vergleich zur Normalbevölkerung bis zu 200-fach erhöht, das Lebenszeitrisiko bei Menschen mit FAP, an einem periampullären Karzinom zu erkranken, beträgt 12% [\[67\]](#).

6.3.1.2 Diagnostik

Die Diagnosestellung erfolgt in der Regel aufgrund der klinischen Symptomatik (Ikterus/Cholestase) früher, ca. 50% der Patient*innen befindet sich bei Diagnosestellung in einem resektablen Stadium [\[68, 69\]](#).

Die Festlegung der Tumorentität erfolgt histologisch, in der Regel auf der Basis einer bioptischen Sicherung des Tumors. Zur Differentialdiagnose zwischen pankreatikobiliärem und intestinalen Subtyp in der dominierenden Gruppe der Adenokarzinome der Ampulla vateri kommen neben der konventionellen Histologie (intestinale Wuchsform und Zellbild versus pankreatobiliäre Wuchsform und Zellbild) häufig immunhistologische Zusatzuntersuchungen zum Einsatz.

Der bisweilen zusätzlich gesondert geführte gastrische Subtyp (mit magenartiger Mucinproduktion) ist nahe mit dem pankreatobiliären Typ verwandt und wird deswegen häufig in dieser Subgruppe eingeordnet, dem ist auch die aktuelle WHO-Klassifikation gefolgt.

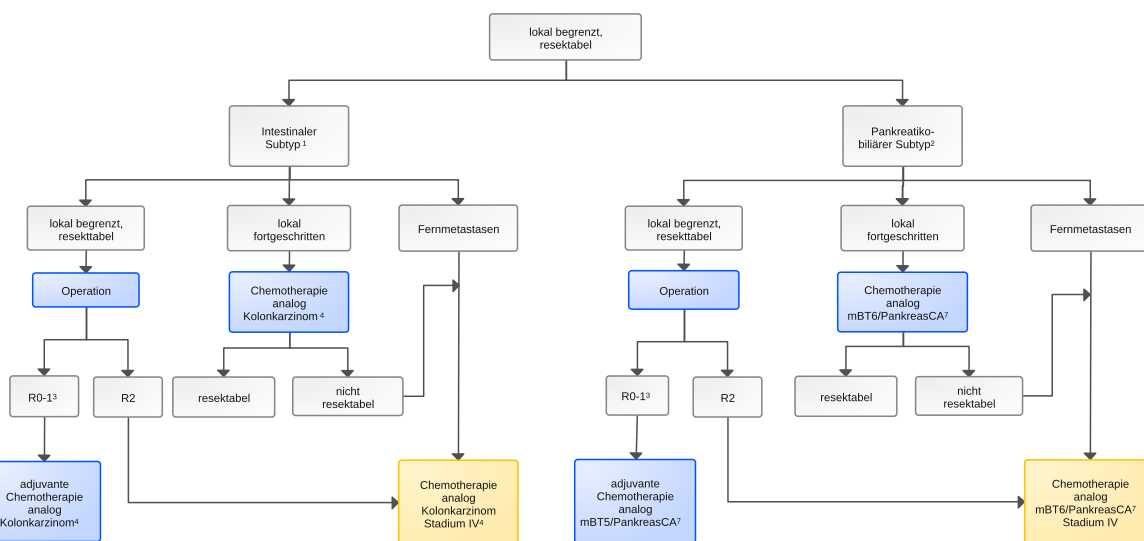
Typischerweise spricht der immunhistochemische Nachweis von Mucin-2 (MUC2) und caudal homeobox gene transcription factor-2 (CDX2) sowie von Zytokeratin 20 für den intestinalen Typ, während die Expression von Mucin-1 (MUC1, EMA), Mucin-5AC (MUC5AC) und Zytokeratin 7 für den pankreatobiliären Subtyp spricht [70, 71]. Gemischt intestinal-pankreatobiliäre Typen sind häufig (>30% der Tumoren). Zudem werden die sehr seltenen muzinösen, schlecht kohäsiven, medullären, adenosquamösen, neuroendokrinen und undifferenzierten (teilweise mit osteoklastären Riesenzellen oder rhabdoidem Phänotyp) Karzinome der Ampullenregion abgegrenzt. Mischformen kommen vor.

Prädiktive morphomolekulare Faktoren sind für diese Entitätsfamilie in der Routinediagnostik nicht etabliert.

6.3.1.3 Therapie

Einen Überblick zum Therapiealgorithmus gibt [Abbildung 14](#).

Abbildung 14: Algorithmus für die Therapie von Karzinomen der Ampulla vateri



Legende:

■ kurative Therapie; ■ palliative Therapie;

¹ CDX2 positiv, MUC2 positiv;

² CDX2 negativ, MUC1 positiv;

³ R - Klassifikation des Zustands nach chirurgischer Resektion des Primärtumors;

⁴ siehe Leitlinie [Onkopedia Kolonkarzinom](#);

⁵ siehe Kapitel 6.1.1.2;

⁶ siehe Kapitel 6.1.2;

⁷ siehe Leitlinie [Onkopedia Pankreaskarzinom](#)

T1 Karzinome <1 cm weisen lediglich ein minimales Metastasierungsrisiko auf, so dass hier eine lokale Resektion ausreichend sein kann.

Bei resektablen Tumoren ≥ 1 cm ist eine Pankreatikoduodenektomie Methode der Wahl, zu den verschiedenen Operationsverfahren siehe Therapiemodalitäten – Resektion, Kapitel 6.2.1 [67].

Daten aus der ESPAC-3 Studie „periampullary trial“ (Differenz 8 Monate, $p=0.25$) [72] und der CONKO-001 Studie [73] weisen auf Verbesserung des Überlebens durch eine adjuvante Chemo-

therapie mit Gemcitabin hin. Eine ergänzende Strahlentherapie führt zu keiner Verbesserung des Überlebens (ESPAC-1) [74].

Eine Wahl der adjuvanten Therapie nach dem histologischen Subtyp erscheint sinnvoll, so dass Karzinome des intestinalen Subtyps (CDX2 positiv) in Analogie zur adjuvanten Therapie des Kolonkarzinoms und Karzinome des pankreatikobiliären Subtyps (MUC1 positiv) in Analogie zur Therapie des biliären Karzinoms oder des Pankreaskarzinoms behandelt werden sollten.

Bei inoperablen lokal fortgeschrittenen und/oder metastasierten Tumoren steht eine systemische Therapie an erster Stelle, diese ist palliativ und kann ggf. durch lokale Maßnahmen ergänzt werden.

5% (n= 20) der Patient*innen in der ABC-02 Studie hatten ein periampulläres Karzinom („ampullary cancer“) [32]. Eine palliative Chemotherapie mit Gemcitabin und Cisplatin zeigte auch bei diesen Patient*innen eine signifikante Verbesserung des Überlebens (siehe Medikamentöse Tumorthherapie, Kapitel 6.1.2.1.1) Damit liegen Daten aus einer Subgruppenanalyse einer randomisierten Phase III Studie vor, allerdings keine Informationen zu den jeweiligen histologischen Subtypen.

Prinzipiell sollte sich auch bei fortgeschrittenen inoperablem Karzinomen der Ampulla vateri die Wahl der Chemotherapie nach dem histologischen Subtyp richten, so dass Karzinome des intestinalen Subtyps (CDX2 positiv) in Analogie zum kolorektalen Karzinom (siehe Onkopedia Leitlinie Kolonkarzinom) und Karzinome des pankreatikobiliären Subtyps (CDX2 negativ, MUC1 positiv) in Analogie zu biliären Karzinomen (siehe [Abbildung 12](#) dieser LL) oder zum Pankreaskarzinom (siehe Onkopedia Leitlinie Pankreaskarzinom) behandelt werden.

6.3.2 Symptomatische Cholestase

Eine klinisch relevante Cholestase tritt im Krankheitsverlauf bei bis zu 50% der Patient*innen mit einem fortgeschrittenen biliären Karzinom, insbesondere bei einer extrahepatischen Lokalisation, auf. Hierbei dient die Wiederherstellung des Galleabflusses neben der Besserung eines obstruktiven Ikterus einer Stabilisierung der Leberfunktion, der Vermeidung von Cholangitiden und damit der Beibehaltung bzw. Verbesserung der Lebensqualität.

Technisch stehen die endoskopische retrograde Cholangiographie (ERC) mit Stentimplantation oder die perkutane transhepatische Cholangiodrainage (PTCD) zur Verfügung. Zur dauerhaften internen Galleableitung mittel perkutanem Katheter kann die Einlage einer Yamakwa-Drainage sinnvoll sein. Bei Patient*innen mit rezidivierenden Stentverschlüssen und einer Lebenserwartung von > 3 Monaten sollte die Implantation von selbstexpandierenden und vollummantelten Metallstents (SEMS) bei Lokalisation der führenden Tumorstenose im Ductus choledochus erwogen werden.

Ergänzend können in spezialisierten Zentren interventionelle Verfahren, wie die intraluminale RFA [75] oder Brachytherapie [76] ergänzt werden, um die Offenheitsrate der Stents bzw. Drainage zu verbessern.

Der Nutzen einer photodynamischen Therapie bleibt trotz einer Vielzahl von kleineren und in der Regel retrospektiven Studien unklar. Bei diesem Verfahren werden photosensibilisierende Substanzen appliziert, die sich im Tumorgewebe anreichern und durch Radikalbildung zur Gewebeerstörung führen. Nachteil ist die geringe Eindringtiefe sowie eine allgemeine Phototoxizität, die das Meiden von Lichtexposition erforderlich macht. In einer aktuellen Metaanalyse [77] an 402 Patient*innen zeigte sich ein Nutzen in Bezug auf Überleben und Stent-Offenheitsraten gegenüber einer reinen Stenttherapie. Daten aus randomisierten Studien, insbesondere bei gleichzeitig durchgeführter systemischer Chemotherapie, fehlen weiterhin.

7 Rehabilitation

Die Tumorerkrankung selbst sowie die erforderlichen Therapien - operativ als auch medikamentös - führen zum Teil zu erheblichen Folgestörungen wie Gewichtsabnahme, Maldigestion, Neuropathie und einer reduzierten Belastbarkeit. Begleitend bestehen häufig Einschränkungen durch eine tumor- und/oder operationsbedingte chronische Cholestase und deren ggf. erforderliche dauerhafte Ableitung.

Viele Patient*innen sind zusätzlich auch psychisch beeinträchtigt und weisen ein Fatigue-Syndrom auf.

Daher sind gezielte rehabilitative Maßnahmen erforderlich. Diesen sollten möglichst zügig nach Abschluss der Primärtherapie erfolgen.

Bei der Auswahl der Rehabilitationseinrichtung ist eine Zulassung der Institution für Patient*innen mit Tumorerkrankungen durch die Kostenträger (Rentenversicherung, Krankenversicherung) zwingende Voraussetzung, zusätzlich sollte dem Wunsch- und Wahlrecht der Patient*innen gemäß §9 SGB IX Rechnung getragen werden.

Während der Rehabilitation sollte eine umfassende Ernährungsberatung erfolgen, die Patient*innen in die Lehrküche einbezogen werden, die Möglichkeit bestehen, alle wissenschaftlich anerkannten Kostformen, von der normalen Vollkost bis zur kompletten parenteralen Ernährung, zu verabreichen.

Allen Patient*innen sollte eine psychoonkologische Betreuung angeboten werden.

Rehabilitationseinrichtungen sollen in der Lage sein, ggf. medikamentöse Tumorthérapien fortzusetzen.

Patient*innen, die das gesetzliche Rentenalter noch nicht erreicht haben, sollten im Rahmen der Medizinisch-Beruflich Orientierten Rehabilitation (MBOR) über Leistungen zur Teilhabe am Arbeitsleben informiert werden.

8 Verlaufskontrolle und Nachsorge

8.1 Verlaufskontrolle

Während laufender Chemotherapie sollten das allgemeine Befinden der Patient*innen und die Körper- bzw. Organfunktionen in der Regel alle 1-2 Wochen geprüft werden. Hierbei sollten laborchemisch Blutbild, Leber- und Nierenwerte sowie in Abhängigkeit von der klinischen Symptomatik ggf. weitere Parameter bestimmt werden. Bildmorphologische Verlaufsuntersuchungen sind ebenfalls regelmäßig indiziert, um negative Entwicklungen der Erkrankung rechtzeitig zu erkennen und Patient*innen unwirksamen Therapien nicht unnötig lange auszusetzen bzw. die Chance auf wirksamere Therapien zu eröffnen.

8.2 Nachsorge

Es gibt keine prospektiven Daten, auf deren Grundlage ein bestimmtes Nachsorgeschema empfohlen kann. In vergangenen und laufenden Studien hat sich das Schema aus [Tabelle 13](#) etabliert, siehe auch ESMO Leitlinie 2016 [1]:

Tabelle 15: Strukturierte Verlaufskontrolle und Nachsorge bei kurativer Therapie

Untersuchung	nach Therapieabschluss (Monate)													
	3	6	9	12	15	18	21	24	30	36	42	48	54	60
Körperliche Untersuchung	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Labor: Leberwerte, LDH, CA 19-9, CEA	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Bildgebung: Sonographie Abdomen und/oder CT Thorax/Abdomen/Becken und/oder MRT Abdomen	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

9 Literatur

1. Valle JW, Borbath I, Khan SA et al.: Biliary cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 27(suppl 5):v28-37, 2016. DOI:10.1093/annonc/mdw324
2. Rizvi S, Gores GJ: Pathogenesis, diagnosis, and management of cholangiocarcinoma. Gastroenterology 145:1215-1229, 2013. DOI:10.1053/j.gastro.2013.10.013
3. Hundal R, Shaffer EA: Gallbladder cancer: epidemiology and outcome. Clin Epidemiol 6:99-109, 2014. DOI:10.2147/CLEP.S37357
4. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V., Sonderauswertung Datengrundlage Mortalität: Todesursachenstatistik, <https://www.destatis.de/de/methoden/qualitaet/qualitaetsberichte/gesundheit/todesursachen>
5. Robert - Koch Institut (Hrsg.) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (Hrsg.) Krebs in Deutschland 2013 - 2014, 11. Auflage 2017; 40 - 47, 2017. https://www.krebsdaten.de/krebs/de/content/publikationen/krebs_in_deutschland/kid_2017/krebs_in_deutschland_2017
6. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V., www.gbe-bund.de.
7. https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/specific_analysis.php
8. Joinpoint Regression Program - Surveillance Research Program [Internet]. [zitiert 12. Dezember 2018]. Verfügbar unter: <https://surveillance.cancer.gov/joinpoint/>
9. Razumilava N, Gores GJ: Cholangiocarcinoma. Lancet 383:2168-2179, 2014. DOI:10.1016/S0140-6736(13)61903-0
10. Blechacz B: Cholangiocarcinoma: Current Knowledge and New Developments. Gut Liver 11:13-26, 2017. DOI:10.5009/gnl15568
11. Shukla SK, Singh G, Shahi KS et al.: Staging, Treatment, and Future Approaches of Gallbladder Carcinoma. J Gastrointest Cancer 49:9-15, 2018. DOI:10.1007/s12029-017-0036-5
12. McCain RS, Diamond A, Jones C, Coleman HG: Current practices and future prospects for the management of gallbladder polyps: A topical review. World J Gastroenterol 24:2844-2852, 2018. DOI:10.3748/wjg.v24.i26.2844
13. Ghouri YA, Mian I, Blechacz B: Cancer review: Cholangiocarcinoma. J Carcinog 14:1., 2015. DOI:10.4103/1477-3163.151940
14. Wernberg JA, Lucarelli DD: Gallbladder cancer. Surg Clin North Am 94:343-360, 2014. DOI:10.1016/j.suc.2014.01.009
15. Isayama H, Tazuma S, Kokudo N et al.: Clinical guidelines for primary sclerosing cholangitis 2017. J Gastroenterol 53:1006-1034, 2018. DOI:10.1007/s00535-018-1484-9

16. AWMF S3 Leitlinie: Diagnostik und Therapie des hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome, Juni 2021. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-053oll_s3_hcc_bili%c3%a4re_karzinome_2021-06
17. TNM: Klassifikation maligner Tumoren, 8. Auflage [Internet]. Wiley.com. Verfügbar unter: <https://www.wiley-vch.de/de/fachgebiete/medizin-und-gesundheit/tnm-klassifikation-maligner-tumoren-978-3-527-34280-8>
18. Jarnagin WR, Fong Y, DeMatteo RP et al.: Staging, resectability, and outcome in 225 patients with hilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg* 234:507–517, 2001; discussion 517-519. PMID:11573044
19. Chang DK, Jamieson NB, Johns AL et al.: Histomolecular phenotypes and outcome in adenocarcinoma of the ampulla of vater. *J Clin Oncol* 31:1348–1356, 2013. DOI:10.1200/JCO.2012.46.8868
20. Hepatobiliäre und Pankreastumoren - Interdisziplinäres Vorgehen | Matthias Birth | Springer [Internet]. Verfügbar unter: <https://www.springer.com/de/book/9783642049347>
21. Goetze TO, Paolucci V: Adequate extent in radical re-resection of incidental gallbladder carcinoma: analysis of the German Registry. *Surg Endosc* 24:2156–2164, 2010. DOI:10.1007/s00464-010-0914-4
22. Levi Sandri GB, Spoletini G, Mascianà G et al.: The role of minimally invasive surgery in the treatment of cholangiocarcinoma. *Eur J Surg Oncol*. September 43:1617–1621, 2017. DOI:10.1016/j.ejso.2017.02.012
23. Horgan AM, Amir E, Walter T, Knox JJ: Adjuvant therapy in the treatment of biliary tract cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol* 30:1934–1940, 2012. DOI:10.1200/JCO.2011.40.5381
24. Wang M-L, Ke Z-Y, Yin S: The effect of adjuvant chemotherapy in resectable cholangiocarcinoma: A meta-analysis and systematic review. *HBPD INT* 18:110–116, 2019. DOI:10.1016/j.hbpd.2018.11.001
25. Primrose JN, Fox RP, Palmer DH et al.: Capecitabine compared with observation in resected biliary tract cancer (BILCAP): a randomised, controlled, multicentre, phase 3 study. *Lancet Oncol* 20:663-673, 2019; DOI:10.1016/S1470-2045(18)30915-X
26. Edeline J, Benabdelghani M, Bertaut A et al.: Gemcitabine and Oxaliplatin Chemotherapy or Surveillance in Resected Biliary Tract Cancer (PRODIGE 12-ACCORD 18-UNICANCER GI): A Randomized Phase III Study. *J Clin Oncol* 37:658–667, 2019. DOI:10.1200/JCO.18.00050
27. Ebata T, Hirano S, Konishi M et al.: Randomized clinical trial of adjuvant gemcitabine chemotherapy versus observation in resected bile duct cancer. *Br J Surg* 105:192–202, 2018. DOI:10.1002/bjs.10776
28. Wörmann B, Bokemeyer C, Burmeister T et al.: Dihydropyrimidine Dehydrogenase Testing prior to Treatment with 5-Fluorouracil, Capecitabine, and Tegafur: A Consensus Paper. *Oncol Res Treat*. 43:628-636, 2020. DOI:10.1159/000510258
29. Kim BH, Kwon J, Chie EK et al.: Adjuvant Chemoradiotherapy is Associated with Improved Survival for Patients with Resected Gallbladder Carcinoma: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Surg Oncol* 25:255-264, 2018. DOI:10.1245/s10434-017-6139-1
30. Shi YQ, Zhang JY, Tian H et al.: Role of adjuvant (chemo)radiotherapy for resected extrahepatic cholangiocarcinoma: a meta-analysis. *J Zhejiang Univ Sci B* 21:549-559, 2020. DOI:10.1631/jzus.B1900691
31. Le Roy B, Gelli M, Pittau G et al.: Neoadjuvant chemotherapy for initially unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma. *Br J Surg* 105:839–847, 2019. DOI:10.1002/bjs.10641

32. Valle J, Wasan H, Palmer DH et al.: Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. *N Engl J Med*. 8. April 2010;362(14):1273–81, 2021. DOI:10.1056/NEJMoa0908721
33. Okusaka T, Nakachi K, Fukutomi A et al.: Gemcitabine alone or in combination with cisplatin in patients with biliary tract cancer: a comparative multicentre study in Japan. *Br J Cancer* 103:469–474, 2010. DOI:10.1038/sj.bjc.6605779
34. Lamarca A, Palmer DH, Wasan HS et al.: Second-line FOLFOX chemotherapy versus active symptom control for advanced biliary tract cancer (ABC-06): a phase 3, open-label, randomised, controlled trial. *Lancet Oncol* 22:609-701, 2021. DOI:10.1016/S1470-2045(21)00027-9
35. Brieu B, Dahan L, Rycke YD 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* 121:3290–3297, 2015. DOI:10.1002/cncr.29471
36. Zheng Y, Tu X, Zhao P et al.: A randomised phase II study of second-line XELIRI regimen versus irinotecan monotherapy in advanced biliary tract cancer patients progressed on gemcitabine and cisplatin. *Br J Cancer* 119:291-295, 2018. DOI:10.1038/s41416-018-0138-2
37. Yoo C, Kim IP, Kim I et al.: Liposomal irinotecan (nal-IRI) in combination with fluorouracil (5-FU) and leucovorin (LV) for patients with metastatic biliary tract cancer (BTC) after progression on gemcitabine plus cisplatin (GemCis): Multicenter comparative randomized phase 2b study (NIFTY). *ASCO Abstract* 4006, 2021. DOI:10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.4006
38. Ramaswamy A, Ostwal V, Sharma A et al.: Efficacy of Capecitabine Plus Irinotecan vs Irinotecan Monotherapy as Second-line Treatment in Patients With Advanced Gallbladder Cancer: A Multicenter Phase 2 Randomized Clinical Trial (GB-SELECT). *JAMA Oncol* 7:436-439, 2021. DOI:10.1001/jamaoncol.2020.6166
39. Lamarca A, Hubner RA, David Ryder W, Valle JW: Second-line chemotherapy in advanced biliary cancer: a systematic review. *Ann Oncol*. Dezember 25:2328–2338, 2014. DOI:10.1093/annonc/mdu162
40. Walter T, Horgan AM, McNamara M et al.: Feasibility and benefits of second-line chemotherapy in advanced biliary tract cancer: a large retrospective study. *Eur J Cancer* 49:329–335, 2013. DOI:10.1016/j.ejca.2012.08.003
41. Neuzillet C, Casadei Gardini A, Brieu B et al.: Prediction of survival with second-line therapy in biliary tract cancer: Actualisation of the AGEO CT2BIL cohort and European multicentre validations. *Eur J Cancer* 111:94–106, 2019. DOI:10.1016/j.ejca.2019.01.019
42. Verlingue L, Malka D, Allorant A et al.: Precision medicine for patients with advanced biliary tract cancers: An effective strategy within the prospective MOSCATO-01 trial. *Eur J Cancer*. 2017;87:122–30. DOI:10.1016/j.ejca.2017.10.013
43. Abou-Alfa GK, Sahai V, Hollebecque A et al.: Pemigatinib for previously treated, locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma: a multicentre, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol* 21:671-684, 2020. DOI:10.1016/S1470-2045(20)30109-1
44. Javle M, Lowery M, Shroff RT et al.: Phase II Study of BGJ398 in Patients With FGFR-Altered Advanced Cholangiocarcinoma. *J Clin Oncol* 36:276–282, 2016. DOI:10.1200/JCO.2017.75.5009
45. Javle M, Roychowdhury S, Kelley RK et al.: Infigratinib (BGJ398) in previously treated patients with advanced or metastatic cholangiocarcinoma with FGFR2 fusions or rearrangements: mature results from a multicentre, open-label, single-arm, phase 2

- study. *Lancet Gastroenterol* Aug 3, 2021, online ahead of print. DOI:10.1016/S2468-1253(21)00196-5
46. Drilon A, Laetsch TW, Kummar S et al.: Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion-Positive Cancers in Adults and Children. *N Engl J Med* 378:731-739, 2018. DOI:10.1056/NEJMoa1714448
 47. Doebele RC, Drilon A, Paz-Ares L et al.: Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1-2 trials. *Lancet Oncol* 21:271-282, 2020. DOI:10.1016/S1470-2045(19)30691-6
 48. Abou-Alfa GK, Macarulla T, Javle MM et al.: Ivosidenib in IDH1-mutant, chemotherapy-refractory cholangiocarcinoma (ClarIDHy): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol* 21:796-807, 2020. DOI:10.1016/S1470-2045(20)30157-1
 49. Subbiah V, Lassen U, Élez E et al.: Dabrafenib plus trametinib in patients with BRAFV600E-mutated biliary tract cancer (ROAR): a phase 2, open-label, single-arm, multicentre basket trial. *Lancet Oncol* 21:1234-1243, 2020. DOI:10.1016/S1470-2045(20)30321-1
 50. Javle M, Borad MJ, Azad NS et al.: Pertuzumab and trastuzumab for HER2-positive, metastatic biliary tract cancer (MyPathway): a multicentre, open-label, phase 2a, multiple basket study. *Lancet Oncol* 22:1290-1300, 2021. DOI:10.1016/S1470-2045(21)00336-3
 51. Le DT, Durham JN, Smith KN et al.: Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science* 357:409-413, 2017. DOI:10.1126/science.aan6733
 52. Kim R, Kim D, Alese O et al.: O-009A Phase II multiinstitutional study of nivolumab in patients with advanced refractory biliary tract cancers (BTC). *Ann Oncol* 29(suppl_5). https://academic.oup.com/annonc/article/29/suppl_5/mdy149.008/5039232
 53. Ueno M. Pembrolizumab for advanced biliary adenocarcinoma: Results from the multicohort, phase 2 KEYNOTE-158 study. *Annals of Oncology* 29 (suppl_8): viii205-viii270, 2018. DOI:10.1093/annonc/mdy282
 54. Bang Y, Doi T, Braud F et al.: Safety and efficacy of pembrolizumab (MK-3475) in patients (PTS) with advanced biliary tract cancer: interim results of KEYNOTE-028. *Eur J Cancer* 51:S112, 2015. DOI:10.1016/S0959-8049(16)30326-4
 55. Seyama Y, Makuuchi M: Current surgical treatment for bile duct cancer. *World J Gastroenterol* 13:1505-1515, 2007. DOI:10.3748/wjg.v13.i10.1505
 56. Scheele J: [Anatomical and atypical liver resections]. *Chirurg* 72:113-24, 2001. DOI:10.1007/s001040051278
 57. Heimbach JK, Gores GJ, Haddock MG et al.: Liver transplantation for unresectable perihilar cholangiocarcinoma. *Semin Liver Dis* 24:201-207, 2004. DOI:10.1055/s-2004-828896
 58. Mantel HTJ, Westerkamp AC, Adam R et al.: Strict Selection Alone of Patients Undergoing Liver Transplantation for Hilar Cholangiocarcinoma Is Associated with Improved Survival. *PLoS ONE* 11:e0156127, 2016. DOI:10.1371/journal.pone.0156127
 59. Ben-Josef E, Guthrie KA, El-Khoueiry AB et al.: SWOG S0809: A Phase II Intergroup Trial of Adjuvant Capecitabine and Gemcitabine Followed by Radiotherapy and Concurrent Capecitabine in Extrahepatic Cholangiocarcinoma and Gallbladder Carcinoma. *J Clin Oncol* 33:2617-2622, 2015. DOI:10.1200/JCO.2014.60.2219
 60. Poruk KE, Pawlik TM, Weiss MJ: Perioperative Management of Hilar Cholangiocarcinoma. *J Gastrointest Surg* 19:1889-1899, 2015. DOI:10.1007/s11605-015-2854-8
 61. Phelip J-M, Vendrely V, Rostain F et al.: Gemcitabine plus cisplatin versus chemoradiotherapy in locally advanced biliary tract cancer: Fédération Francophone de Cancérologie

- Digestive 9902 phase II randomised study. *Eur J Cancer* 50:2975–2982, 2014. DOI:10.1016/j.ejca.2014.08.013
62. Fuller CD, Dang ND, Wang SJ: Image-guided intensity-modulated radiotherapy (IG-IMRT) for biliary adenocarcinomas: Initial clinical results. *Radiother Oncol* 92:249–254, 2009. DOI:10.1016/j.radonc.2009.02.015
 63. Labib PL, Davidson BR, Sharma RA, Pereira SP: Locoregional therapies in cholangiocarcinoma. *Hepat Oncol* 4:99–109, 2017. DOI:10.2217/hep-2017-0014
 64. Hyder O, Marsh JW, Salem R et al.: Intra-arterial therapy for advanced intrahepatic cholangiocarcinoma: a multi-institutional analysis. *Ann Surg Oncol* 20:3779–3786, 2013. DOI:10.1245/s10434-013-3127-y
 65. Cucchetti A, Cappelli A, Mosconi C et al.: Improving patient selection for selective internal radiation therapy of intra-hepatic cholangiocarcinoma: A meta-regression study. *Liver Int* 37:1056–1064, 2017. DOI:10.1111/liv.13382
 66. Al-Adra DP, Gill RS, Axford SJ et al.: Treatment of unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma with yttrium-90 radioembolization: a systematic review and pooled analysis. *Eur J Surg Oncol* 41:120–127, 2015. DOI:10.1016/j.ejso.2014.09.007
 67. Klassifikation maligner Tumoren des Gastrointestinaltrakts II - Peter J. Neuhaus, Christian F. Wittekind - Google Books [Internet]. [zitiert 20. September 2018]. Verfügbar unter: DOI:10.1007/978-3-540-49821-6
 68. Riall TS, Cameron JL, Lillemoe KD et al.: Resected periampullary adenocarcinoma: 5-year survivors and their 6- to 10-year follow-up. *Surgery* 140:764–772, 2006. DOI:10.1016/j.surg.2006.04.006
 69. Ahn DH, Bekaii-Saab T: Ampullary Cancer: An Overview. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 112–115, 2014. DOI:10.14694/EdBook_AM.2014.34.112
 70. Kohler I, Jacob D, Budzies J et al.: Phenotypic and genotypic characterization of carcinomas of the papilla of Vater has prognostic and putative therapeutic implications. *Am J Clin Pathol* 135:202–211, 2011. DOI:10.1309/AJCPCTCUQSYI89YT
 71. Perysinakis I, Minaidou E, Leontara V et al.: Differential Expression of β -Catenin, EGFR, CK7, CK20, MUC1, MUC2, and CDX2 in Intestinal and Pancreatobiliary-Type Ampullary Carcinomas. *Int J Surg Pathol* 25:31–40, 2017. DOI:10.1177/1066896916664987
 72. Neoptolemos JP, Moore MJ, Cox TF et al.: Effect of adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid or gemcitabine vs observation on survival in patients with resected periampullary adenocarcinoma: the ESPAC-3 periampullary cancer randomized trial. *JAMA* 308:147–156, 2012. DOI:10.1001/jama.2012.7352
 73. Oettle H, Neuhaus P, Hochhaus A et al.: Adjuvant chemotherapy with gemcitabine and long-term outcomes among patients with resected pancreatic cancer: the CONKO-001 randomized trial. *JAMA* 310:1473–1481, 2013. DOI:10.1001/jama.2013.279201
 74. Neoptolemos JP, Dunn JA, Stocken DD et al.: Adjuvant chemoradiotherapy and chemotherapy in resectable pancreatic cancer: a randomised controlled trial. *Lancet* 358:1576–1585, 2001. PMID:11716884
 75. Sofi AA, Khan MA, Das A et al: Radiofrequency ablation combined with biliary stent placement versus stent placement alone for malignant biliary strictures: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 87:944–951.e1, 2018. DOI:10.1016/j.gie.2017.10.029
 76. Xu X, Li J, Wu J et al.: A Systematic Review and Meta-analysis of Intraluminal Brachytherapy Versus Stent Alone in the Treatment of Malignant Obstructive Jaundice. *Cardiovasc Intervent Radiol* 41:206–217, 2018. DOI:10.1007/s00270-017-1827-6

77. Moole H, Tathireddy H, Dharmapuri S et al.: Success of photodynamic therapy in palliating patients with nonresectable cholangiocarcinoma: A systematic review and meta-analysis. World J Gastroenterol 23:1278–1288, 2017. DOI:10.3748/wjg.v23.i7.1278

15 Anschriften der Verfasser

Prof. Dr. med. Dirk Arnold

Asklepios Tumorzentrum Hamburg
Asklepios Klinik Altona
Onkologie und Palliativmedizin, mit Sektionen
Hämatologie und Rheumatologie
Paul-Ehrlich-Str. 1
22763 Hamburg
d.arnold@asklepios.com

Prof. Dr. med. Markus Borner

ONCOCARE am Engeriedspital
Riedweg 15
CH-3012 Bern
markus.borner@hin.ch

Prof. Dr. med. Karel Caca

Klinikum Ludwigsburg
Klinik für Innere Medizin, Gastroenterologie, Hämato-Onkologie
Posilipostr. 4
71640 Ludwigsburg
karel.caca@rkh-kliniken.de

Prof. Dr. Dr. Thorsten Oliver Götze

Krankenhaus Nordwest
Institut für Klinisch-Onkologische Forschung
Steinbacher Hohl 2-26
60488 Frankfurt
goetze.thorsten@khnw.de

PD Dr. med. Jens Ricke

Klinikum der Universität München
Klinik und Poliklinik für Radiologie
Marchioninistraße 15
81377 München
jens.ricke@med.uni-muenchen.de

Prof. Dr. med. Daniel Seehofer

Universitätsklinikum Leipzig
Klinik und Poliklinik für Viszeral-, Transplantations-,
Thorax- und Gefäßchirurgie
Bereich Hepatobiliäre Chirurgie & Viszerale Transplantation
Liebigstraße 20
04103 Leipzig
daniel.seehofer@medizin.uni-leipzig.de

PD Dr. med. Marianne Sinn

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
II. Medizinische Klinik und Poliklinik
Onkologie, Hämatologie, KMT mit Sektion Pneumologie
Martinistr. 52
20246 Hamburg
ma.sinn@uke.de

PD Dr. med. Alexander Stein

Hämatologisch-Onkologische Praxis Eppendorf
Eppendorfer Landstr. 42
20249 Hamburg
stein@hope-hamburg.de

Prof. Dr. med. Arndt Vogel

Medizinische Hochschule Hannover
Klinik für Gastroenterologie,
Hepatologie und Endokrinologie
Carl-Neuberg-Str. 1
30625 Hannover
vogel.arndt@mh-hannover.de

Prof. Dr. med. Henning Wege

Klinikum Esslingen
Klinik für Allgemeine Innere Medizin,
Onkologie / Hämatologie, Gastroenterologie und Infektiologie
Hirschlandstr. 97
73730 Esslingen

Prof. Dr. med. Wilko Weichert

Institut für Allgemeine Pathologie
der Technischen Universität München
Arcisstr. 21
80333 München
wilko.weichert@tum.de

PD Dr. Thomas Winder

Klinik Hirslanden
Witellikerstr. 40
CH-8032 Zürich
thomas.winder@hin.ch

16 Erklärung zu möglichen Interessenkonflikten

nach den [Regeln der tragenden Fachgesellschaften](#)

Autor*in	Anstellung¹	Beratung / Gutachten²	Aktien / Fonds³	Patent / Urheberrecht / Lizenz⁴	Honorare⁵	Finanzierung wissenschaftlicher Untersuchungen⁶	Andere finanzielle Beziehungen⁷	Persönliche Beziehung zu Vertretungsbechtigten⁸
Arnold, Dirk	Asklepios Tumorzentrum Hamburg AK Altona	Ja Astra Zeneca, Advisory Board Bayer, Advisory Board, Boston Scientific, Ad Board Bristol Myer Squibb, Advisory Board CRA International, Advisory Board Hexal, Advisory Board, Personal, <€5,000 IQVIA, Advisory Board Ketchum, Consulting Agency Merck, Sharp and Dome, Advisory Board, Pierre Fabre Pharma, Advisory Board Roche, Advisory Board Samsung Bioepis, Advisory Board Sanofi (Genzyme), Advisory Board Terumo, Advisory Board, Personal, CME Provider	Nein	Nein	Ja ACE Oncology, CME Provider Amgen Aptitude Health, CME Provider art tempi media CME Provider Astra Zeneca Bayer Bristol Meyer Squibb Clinical Care Options (CCO), CME Provider Eli Lilly From Research to Practice, CME Provider Imdex, CME Provider Ipsen MedAhead (Austria), CME Provider Merck (Serono) KGaA Merck, Sharp and Dome PharmaCept Pierre Fabre Pharma PRMA Consulting, CME Provider Roche Samsung Bioepis Sanofi (Genzyme) Servier streamitup Germany, CME Provider Tactics MD LLC - CME Provider Terumo WebMD Health Corp	Ja OncoLytics Inc.	Ja Reisekosten und/oder Kongressgebühren/Registrierung Astra Zeneca Boston Scientific Myer Squibb IQVIA Merck, Sharp and Dome Pierre Fabre Pharma Roche Sanofi (Genzyme) Terumo	Nein
Borner, Markus	ONCOCARE am Engeriedspital, Bern	Nein	Nein	Nein	Ja Servier	Nein	Nein	Nein
Caca, Karel	Klinikum Ludwigsburg Klinik für Innere Medizin, Gastroenterologie, Hämato-Onkologie Posillipstr. 4 71640 Ludwigsburg	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

Autor*in	Anstellung¹	Beratung / Gutachten²	Aktien / Fonds³	Patent / Urheberrecht / Lizenz⁴	Honorare⁵	Finanzierung wissenschaftlicher Untersuchungen⁶	Andere finanzielle Beziehungen⁷	Persönliche Beziehung zu Vertretungsbechtigten⁸
Götze, Thorsten Oliver	Krankenhaus Nord-west Frankfurt	Ja advisory role:Lilly, MSD Sharp & Dohme, Bayer, Celgene, Servier, Roche, Ipsen; speaker for Lilly, MCI, MSD Sharp & Dohme; MCI	Nein	Nein	Nein	Ja research grants from German Research Foundation (DFG), Gemeinsamer Bundesausschuss, Deutsche Krebshilfe, AstraZeneca, and Lilly.	Nein	Nein
Ricke, Jens	Ludwig-Maximilians-Universität München	Ja Bayer Healthcare Terumo Boston Scientific Sirtex Roche BMS Eisai	Nein	Nein	Ja Sirtex Boston Scientific LIAM GmbH	Ja Sirtex Bayer Healthcare	Nein	Nein
Seehofer, Daniel	Eine Erklärung liegt noch nicht vor							
Sinn, Mari- anne	Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, 2. Medizinische Klinik, Zentrum für Onkologie Charite-Universitätsmedizin Berlin, CONKO-Studien- gruppe Projektkoordinatorin Onkopedia GI-Tumoren	Ja Amgen, AstraZ, Sanofi, Servier, MSD	Nein	Nein	Ja BMS, Incyte, Pfizer, Pierre Fabre	Ja Astra Z, Bayer, BMS, Boston Medical, Incyte, Leo Pharma, MSD, Roche, Servier (Institution)	Nein	Nein
Stein, Alexander		Ja Teilnahme an Advisory Boards Amgen, BMS, Merck, MSD, Roche, Sanofi, Servier, Bayer	Nein	Nein	Nein	Ja Forschungsunterstützung (institutionell): BMS, GBA Innovationsfond, Deutsche Krebshilfe, MerckKgA, Roche, Sanofi, Servier, Pierre Fabre	Nein	Nein
Vogel, Arndt	Medizinische Hochschule Hannover	Nein	Nein	Nein	Ja	Nein	Nein	Nein

Autor*in	Anstellung ¹	Beratung / Gutachten ²	Aktien / Fonds ³	Patent / Urheberrecht / Lizenz ⁴	Honorare ⁵	Finanzierung wissenschaftlicher Untersuchungen ⁶	Andere finanzielle Beziehungen ⁷	Persönliche Beziehung zu Vertretungsbechtigten ⁸
					Amgen, Roche, Bayer, Sanofi, BMS, Lilly, Novartis, Eisai, AstraZeneca, Merck, Incyte, Ipsen, PierreFabre, MSD, Sirtex, BTG, Servier, Terumo.			
Wege, Henning	Klinikum Esslingen Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf	Ja Bayer, Roche, Lilly, MSD, Eisai, BMS	Nein	Nein	Ja Bayer, Roche, Lilly, MSD, Eisai, BMS	Ja Bayer, Roche, Lilly, MSD, Eisai, BMS	Nein	Nein
Weichert, Wilko	Technische Universität München	Ja Advisory Boards und eingeladener Sprecher für Roche, MSD, BMS, AstraZeneca, Pfizer, Merck, Lilly, Boehringer, Novartis, Takeda, Bayer, Amgen, Astellas, Illumina, Eisai, Siemens, Agilent, ADC, GSK und Molecular Health.	Nein	Nein	Ja s.o.	Ja Forschungsförderung durch Roche, MSD, BMS, und AstraZeneca.	Nein	Nein
Winder, Thomas	Universitäres Lehrkrankenhaus Feldkirch, Österreich	Ja BMS, Merck, MSD, Roche, Novartis, Servier, Takeda, Amgen,	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

Legende:

¹ - Gegenwärtiger Arbeitgeber, relevante frühere Arbeitgeber der letzten 3 Jahre (Institution/Ort)

² - Tätigkeit als Berater*in bzw. Gutachter*in oder bezahlte Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat / Advisory Board eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft (z. B. Arzneimittelindustrie, Medizinproduktindustrie), eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung

³ - Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds mit Beteiligung von Unternehmen der Gesundheitswirtschaft

⁴ - Betrifft Arzneimittel und Medizinprodukte

⁵ - Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autor*innen oder Koautor*innenschaften im Auftrag eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung

⁶ - Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel) für Forschungsvorhaben oder direkte Finanzierung von Mitarbeiter*innen der Einrichtung von Seiten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung

⁷ - Andere finanzielle Beziehungen, z. B. Geschenke, Reisekostenerstattungen, oder andere Zahlungen über 100 Euro außerhalb von Forschungsprojekten, wenn sie von einer Körperschaft gezahlt wurden, die eine Investition im Gegenstand der Untersuchung, eine Lizenz oder ein sonstiges kommerzielles Interesse am Gegenstand der Untersuchung hat

⁸ - Persönliche Beziehung zu einem/einer Vertretungsberechtigten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft