onkopedia

onkopedia leitlinien

Biliäre Karzinome

Karzinome der Gallengänge und Gallenblase

Leitlinie

Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
ÖGHO Österreichische Gesellschaft für Hämatologie & Medizinische Onkologie
SSMO SSOM SGMO
SGH+SSH
DKR

Herausgeber

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

Geschäftsführende Vorsitzende: Prof. Dr. med. Claudia Baldus

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 ... 7

2.4.1 Präkanzerosen ... 7

2.5 Risikofaktoren ... 8

3 Vorbeugung und Früherkennung ... 8

3.1 Vorbeugung ... 8

3.2 Früherkennung ... 9

4 Klinisches Bild ... 9

4.1 Symptome ... 9

5 Diagnose ... 9

5.2 Diagnostik ... 9

5.2.1 Erstdiagnose ... 9

5.3 Klassifikation ... 12

5.3.1 Einteilung nach Lokalisation ... 12

5.3.1.1 Perihiläre Tumoren / Klatskintumoren: Einteilung nach Bismuth-Corlette ... 12

5.3.1.2 Perihiläre Tumoren/Klatskintumoren: Jarnagin-Blumgart/MSK-Klassifikation ... 12

5.3.2 Stadien und Stadieneinteilung/TNM ... 13

5.3.2.1 Intrahepatische Gallengänge (C22.1) ... 13

5.3.2.2 Perihiläre Gallengänge (C24.0) ... 14

5.3.2.3 Distale extrahepatische Gallengänge (C24.0) ... 15

5.3.2.4 Gallenblase und Ductus cysticus (C23.0 und C24.0) ... 16

5.3.3 Histologische Subtypen ... 17

5.3.3.1 Generelle Aspekte ... 17

5.3.3.2 Karzinome der intrahepatischen Gallengänge ... 17

5.3.3.3 Karzinome der extrahepatischen Gallengänge ... 18

5.3.3.4 Gallenblasenkarzinome ... 18

6 Therapie ... 19

6.1 Therapiestruktur ... 19

6.1.1 Stadium I-III ... 20

6.1.1.1 Resektion Stadium I-III ... 20

6.1.1.2 Adjuvante Therapie ... 22

6.1.1.2.1 Adjuvante Chemotherapie ... 22

6.1.1.2.2 Adjuvante Radio- und Radiochemotherapie ... 22
6.1.1.3 Neoadjuvante/präoperative Therapie ... 23
6.1.2 Stadium IV ... 23
6.1.2.1 Medikamentöse Tumortherapie - Stadium IV ... 25
6.1.2.1.1 Erstlinientherapie ... 25
6.1.2.1.2 Zweitlinientherapie - Chemotherapie ... 26
6.1.2.1.3 Zielgerichtete Therapieansätze ab der Zweitlinie ... 26
6.1.2.1.3.1 FGFR2-Genfusionen und -Rearrangements ... 26
6.1.2.1.3.2 IDH1-Mutationen ... 27
6.1.2.1.3.3 BRAF-V600-Mutationen ... 27
6.1.2.1.3.4 HER2/neu - Überexpression, - Mutation, - Amplifikation ... 27
6.1.2.1.3.5 Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H/dMMR) ... 28
6.1.2.1.3.6 NTRK-Alterationen ... 28
6.1.2.1.4 Drittlinientherapie ... 29
6.2 Therapiemodalitäten ... 29
6.2.1 Resektion ... 29
6.2.1.1 Resektion der intrahepatischen Gallengänge und Leber ... 29
6.2.1.2 Resektion der extrahepatischen Gallengänge und des Pankreaskopfes ... 29
6.2.1.3 Lebertransplantation ... 30
6.2.1.4 Metastasenresektion ... 30
6.2.2 Strahlentherapie ... 30
6.2.3 Interventionelle lokale Therapieverfahren ... 31
6.2.4 Medikamentöse Tumortherapie ... 32
6.2.4.1 Medikamentöse Tumortherapie - Substanzen ... 33
6.2.4.1.1 Capecitabin ... 33
6.2.4.1.2 Cisplatin ... 33
6.2.4.1.3 Durvalumab ... 33
6.2.4.1.4 5-Fluorouracil ... 33
6.2.4.1.5 Futibatinib ... 34
6.2.4.1.6 Gemcitabin ... 34
6.2.4.1.7 Irinotecan ... 34
6.2.4.1.8 Ivosidenib ... 34
6.2.4.1.9 Oxaliplatin ... 35
6.2.4.1.10 Pembrolizumab ... 35
6.2.4.1.11 Pemigatinib ... 35
6.2.4.1.12 Zanidatamab ... 35
6.3 Besondere Therapiesituationen ... 36
6.3.1 Karzinome der Ampulla Vateri ... 36
6.3.1.1 Nomenklatur ... 36

6.3.1.2 Klassifikation 36
6.3.1.3 Diagnostik 37
6.3.1.4 Therapie 38
6.3.2 Symptomatische Cholestase 39
7 Rehabilitation 39
8 Verlaufskontrolle und Nachsorge 40
8.1 Verlaufskontrolle 40
8.2 Nachsorge 40
9 Literatur 41
11 Therapie - Protokolle 47
13 Zulassungsstatus 47
15 Anschriften der Verfasser 47
16 Erklärung zu möglichen Interessenkonflikten 49

Biliäre Karzinome

Karzinome der Gallengänge und Gallenblase

ICD-10: C22.1, C23, C24.-
Stand: Oktober 2026

Erstellung der Leitlinie:

- Regelwerk
- Interessenkonflikte
- Leitlinien-Report

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

1 Zusammenfassung

Die vorliegende Leitlinie befasst sich mit den biliären Karzinomen, früher „maligne biliäre Tumoren“. 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 2% 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 Patientinnen und Patienten (Pat.) sowie dem Resektionsergebnis, bei 20-50%. Bei lokal fortgeschrittenen Stadien sollte die Therapie in der Regel multimodal erfolgen; insbesondere bei intrahepatischer Tumorlokalisation.

Bei technisch inoperablen Tumormanifestationen, Vorliegen von Kontraindikationen gegen Operationen 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)

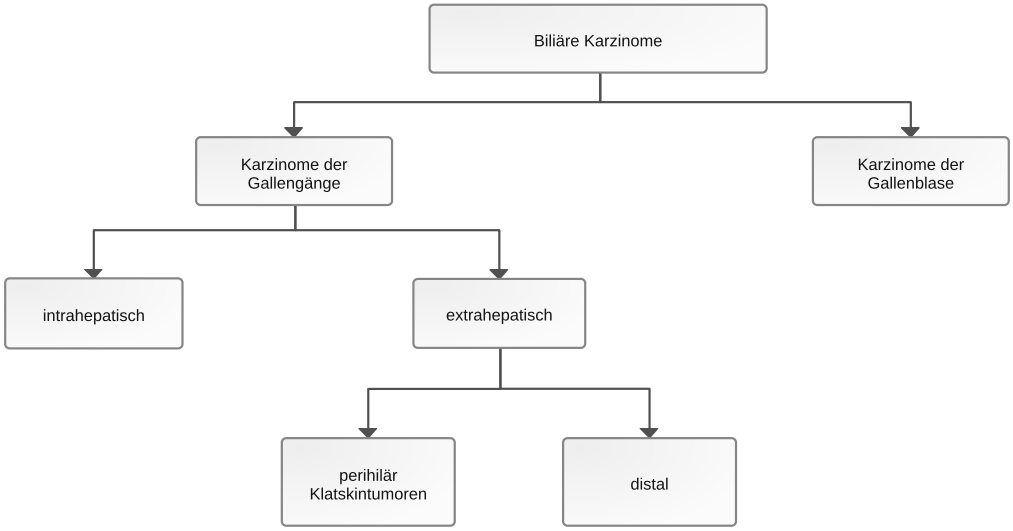
2 Grundlagen

2.1 Definition und Basisinformationen

Biliäre Karzinome sind mit weniger als 2% 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 Gallen-

gänge bzw. die intrahepatischen biliären Karzinome verwendet. Einen Überblick über eine mögliche Nomenklatur gibt Abbildung 1.

Abbildung 1: Nomenklatur biliärer Karzinome



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

2.3 Epidemiologie

Es bestehen deutliche geographische Unterschiede in der 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.

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].

Die folgenden Ergebnisse beruhen auf den Daten der bevölkerungsbezogenen Krebsregister in Deutschland (Neuerkrankungen bis 2024, Datenstand 03/2026) und der bundesweiten Todesursachenstatistik des Statistischen Bundesamts.

Mit jährlich rund 7.700 Neuerkrankungen sind die biliären Malignome (bösartige Tumoren deren Gallenblase (ICD-10: C23) sowie der intra- und extrahepatischen Gallengänge (C22.1 bzw. C24) für rund 6% aller bösartigen Tumoren des Verdauungstrakts und 1,4% aller Krebserkrankungen verantwortlich. Beide Geschlechter erkranken etwa gleich häufig, wobei bei Frauen die Gallenblase mit einem Anteil von 23% deutlich häufiger betroffen ist als bei Männern (11%). Knapp die Hälfte aller Fälle (Frauen 41%, Männer 51%) betreffen die extrahepatischen Gallengänge. Die altersstandardisierten Neuerkrankungsraten waren zuletzt weitgehend konstant, wobei bei beiden Geschlechtern der Anteil der intrahepatischen Gallengangstumoren zugenommen hat.

Laut Todesursachsenstatistik sind in Deutschland in den letzten Jahren (2022-2024) im Mittel etwa 6.500 Sterbefälle pro Jahr auf biliäre Malignome zurückzuführen, das sind 2,8% aller krebsbedingten Sterbefälle.

Das mittlere Erkrankungsalter (Median) betrug im Zeitraum 2022-2024 bei Männern 73, bei Frauen 75 Jahre, die Altersverteilung unterscheidet sich nur unwesentlich nach Lokalisation.

In etwa einem Viertel aller Fälle liegen bei Erstdiagnose bereits Fernmetastasen vor, bei den Tumoren der Gallenblase und der intrahepatischen Gallengänge liegt dieser Anteil bei rund einem Drittel (extrahepatische Gallengänge: 15%).

Die relativen Überlebensraten, die das beobachtete Überleben in ein Verhältnis zum Überleben in der Allgemeinbevölkerung gleichen Alters und Geschlecht setzen, liegen aktuell (2020-2024) fünf Jahre nach Diagnose für intrahepatische Gallengangskarzinome mit 10% deutlich niedriger als für extrahepatische bzw. Gallengangskarzinome (jeweils 21%).

Abbildung 2: Altersstandardisierte Neuerkrankungs- und Sterberaten für biliäre Malignome in Deutschland, nach Geschlecht (2011-2024, je 100.000 Personen, alter Europastandard)

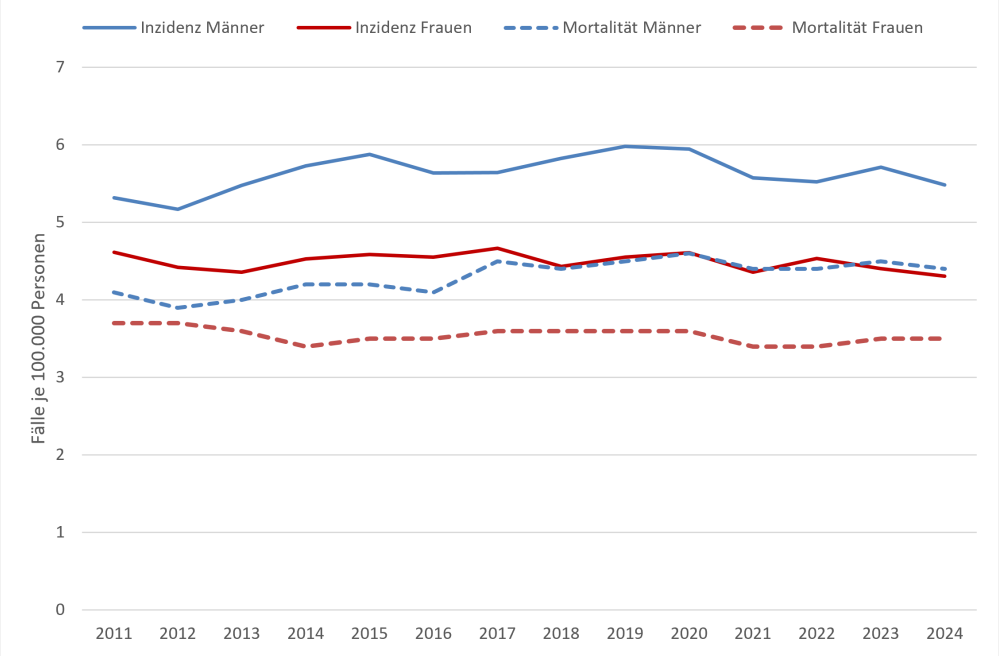
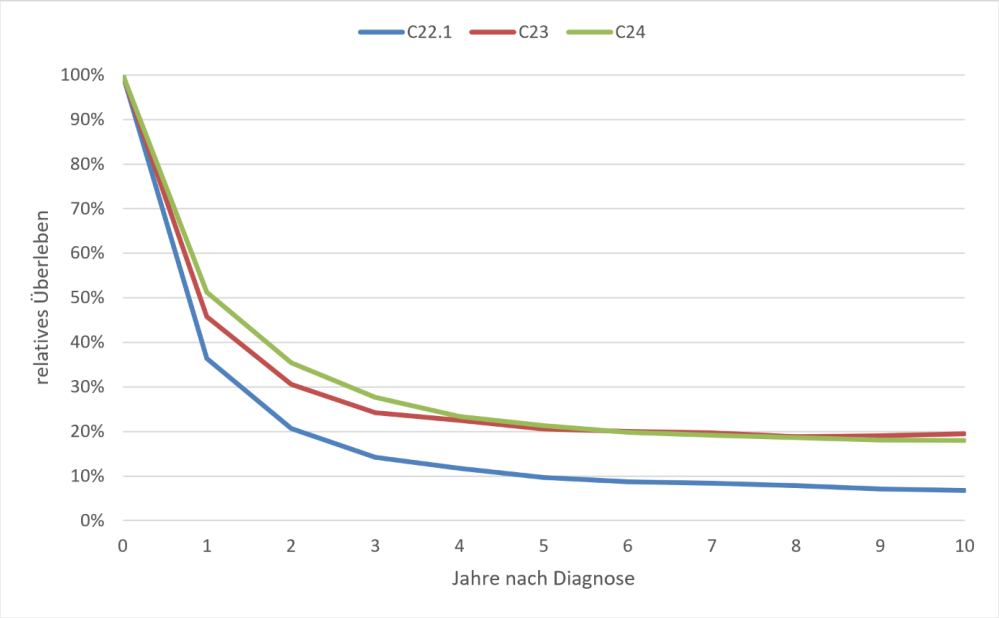


Abbildung 3: Relative Überlebensraten in Deutschland bis 10 Jahre nach Erstdiagnose biliärer Malignome, nach Lokalisation (Periodenanalyse, ausgewählte Register, 2022-2024)



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 [5]. Die aktuelle WHO-Klassifikation der biliären Neoplasien teilt das intrahepatische Cholangiokarzinom in zwei Entitäten auf, den small-duct- und den large-duct-Typ, die sich morphologisch, pathogenetisch und molekularpathologisch unterscheiden [6, 7]. Pathognomonisch für intrahepatische Cholangiokarzinome von small-duct-Typ können Mutationen von *IDH1/2*, *EPHA2* oder *BAP1*, sowie Genumlagerungen oder -fusionen von *FGFR2* sein. Mutationen von *ARID1A/B*, *PRKACA*, *BRAF,* und *RAS* wurden bei large-duct intrahepatischen und extrahepatischen Cholangiokarzinomen beschrieben während Mutationen von *TP53* nicht lokalisationsspezifisch auftreten und auch bei Gallenblasenkarzinomen sehr häufig vorkommen [8].

2.4.1 Präkanzerosen

Als Vorläuferläsionen von large-duct-Typ intrahepatischen Cholangiokarzinomen, extrahepatischen Cholangiokarzinomen und von Gallenblasenkarzinomen gelten die biliären intraepithelialen Neoplasien (BilIN), die in eine low-grade und eine high-grade (mit hohem Progressionsrisiko) Kategorie unterschieden werden [9].

Für die extrahepatischen Gallengängen sowie für den large-duct-Typ 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 pankreatobiliäre von intestinalen und gastrischen 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. Analog zum Pankreas stellen die intraduktalen onkozytären Neoplasien eine separate Tumorentität mit charakteristischen Genveränderungen dar. Weiter abgegrenzt von diesen Läsionen werden die intraduktalen tubulopapillären Neoplasien (ITPN), die in Analogie zu den entsprechend benannten und gut definierten Läsionen des Pankreas auch in den Gallengängen vorkommen [10].

Als weitere Präkanzerosen der Gallenblase gelten die intracholezystischen papillären Neoplasien (ICPN, diverse Subtypen) und die intracholezystischen tubulären Neoplasien (ICTN). Bei ICPN-Läsionen mit einem sessilen Wachstumsmuster und einer Größe von mehr als 1 cm wird eine maligne Transformation wahrscheinlich [11, 12].

2.5 Risikofaktoren

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

Die Hauptrisikofaktoren für die intrahepatischen Karzinome der Gallengänge vom small-duct-Typ entsprechend denen des hepatozellulären Karzinoms, d.h. vor allem Leberzirrhose sowie Hepatitis B- oder C-Infektionen. Für die large-duct-Typ intrahepatischen und die extrahepatischen Karzinome der Gallengänge sind chronische Entzündungen der Gallengänge als Risikoerkrankungen identifiziert, insbesondere die primär sklerosierende Cholangitis und (andere) Strikturen der Gallenwege bei Gallenwegszysten und das 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
- ICPN 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 Pat. mit einer primär sklerosierenden Cholangitis kann eine Screeningstrategie mit CA 19-9-Bestimmung und MRT/MRCP alle 6-12 Monate erwogen werden [15].

Bei Pat. 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].

Die S3-Leitlinie der AWMF empfiehlt zur Therapie von Gallensteinen [16] folgendes Procedere:

- asymptomatische Pat. mit Porzellangallenblase: Cholezystektomie
- asymptomatische Pat. mit Gallenblasensteinen > 3 cm Durchmesser: Cholezystektomie erwägen
- Pat. mit Gallenblasensteinen und Gallenblasenpolypen ≥ 1 cm: Cholezystektomie unabhängig von der Symptomatik.

4 Klinisches Bild

4.1 Symptome

Insbesondere intrahepatische biliäre Karzinome bleiben oft 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 1.

Eine invasive Diagnostik mittels ERC sowie Zangen- und Bürstenzytologie oder endoskopische Ultraschalluntersuchung (EUS) mit Feinnadelaspirationszytologie bleibt nicht eindeutigen Fällen oder Pat. 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 Pat. 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 Tumorlokalisation mit geplanter partieller Hepatektomie ist dies obligat.

Auch bei inoperablen biliären Karzinomen ist eine histologische Sicherung vor Therapieeinleitung obligat.

Einen Überblick über die diagnostischen Verfahren gibt Tabelle 1.

Tabelle 1: Diagnostik und Staging

Untersuchung	Anmerkung
Körperliche Untersuchung	
Labor (Blut)	• Blutbild, Leber- und Nierenfunktionsparameter, Gerinnung, TSH • Tumormarker CA 19-9, CEA • IgG4 zur Differentialdiagnose einer IgG4-assoziierten Cholangitis
Endoskopische retrograde Cholangio- (Pankreatiko-) graphie (ERCP) + Bürstenzytologie/Feinnadelpunktion	• Ggf. diagnostisch zur Klärung des Ausbreitungsmusters und ggf. zytologischen Sicherung • Therapeutisch bei Cholestase/Cholangitis • Bei nicht fernmetastasierten Fällen ohne Cholangitis erst nach Rücksprache mit hepatobiliären Chirurgen
CT Thorax und Abdomen mit Kontrastmittel	• Methode der ersten Wahl • Erhebung intra-/extrahepatischer Tumormanifestationen • Vor geplanter Resektion zu Gefäßdarstellung
Sonographie Abdomen	• Ergänzend zur CT und MRT, häufig primäres Diagnoseverfahren
EUS, Endosonographie	• Fakultativ zur Bestimmung des Lymphknotenstatus • Ggf. diagnostisch bei abgrenzbarer Raumforderung entlang der extrahepatischen Gallenwege zur gezielten Biopsie.
Cholangioskopie	• In Einzelfällen zur diagnostischen/histologischen Sicherung
MRT Abdomen (ggf. + leberspezifisches Kontrastmittel)	• Methode der ersten Wahl zur Darstellung der Gallenwege sowie zur Erfassung der Tumorausbreitung
MRCP	• 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	• In Einzelfällen zum Staging
Laparoskopie mit Histologie/Zytologie	• 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	• Zur Abklärung der Leberfunktion bzw. einer Leberfibrose/-zirrhose gemeinsam mit Lebersyntheseparametern
Volumetrie der Leber	• Zur Abschätzung der Restleber nach Resektion
Gastroskopie / Koloskopie	• 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 – Magnetresonanz-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 dynamische Kontrastmittel-MRT indiziert. 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 (9. Auflage) [17] unterscheidet in Abhängigkeit von der Lokalisation in:

- Karzinome der intrahepatischen Gallengänge (siehe Kapitel 5.3.2.1.)
- Karzinome der perihilären Gallengänge (Klatskintumoren) (siehe Kapitel 5.3.2.2.)
- Karzinome der distalen extrahepatischen Gallengänge (siehe Kapitel 5.3.2.3.)
- Karzinome der Gallenblase und des Ductus cysticus (siehe Kapitel 5.3.2.4.)

Die Klassifikationen der Karzinome der Ampulla Vateri werden unter Kapitel 6.3.1.2. erläutert

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 2. 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 IV keine zwingende Kontraindikation zur Operation darstellt. Lokale Kontraindikationen ergeben sich am häufigsten aus einer Beteiligung von arteriellen Gefäßen.

Tabelle 2: Perihiläre/Klatskintumoren: Einteilung nach Bismuth-Corlette [18]

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 3.

Tabelle 3: Perihiläre/Klatskintumoren: Jarnagin-Blumgart Klassifikation [19]

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 des 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 4, 6, 8, 10 und 12, die Stadieneinteilung in Tabelle 5, 7, 9, 11 und 13 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 4: TNM-Klassifikation –Karzinome der intrahepatischen Gallengänge [17]

Klassifikation		Tumor
T		**Primärtumor**
	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 5: Klinische Stadieneinteilung nach UICC - Karzinome der intrahepatischen Gallengänge [17]

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 Perihiläre Gallengänge (C24.0)

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

Als regionäre Lymphknoten gelten

- hiläre Lymphknoten
- pericholedochale Lymphknoten im Ligamentum hepatoduodenale

Tabelle 6: TNM-Klassifikation –Karzinome der perihilären Gallengänge [17]

Klassifikation		Tumor
T		**Primärtumor**
	Tis	Carcinoma *in situ*
	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 Lymphkoten

Tabelle 7: Klinische Stadieneinteilung nach UICC - Karzinome der perihilären Gallengänge [17]

Stadium	T	N	M
I	T1	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

5.3.2.3 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 pankreaticoduodenale Lymphknoten
- Lymphknoten entlang der V. und A. mesenterica superior

Tabelle 8: TNM-Klassifikation –Karzinome der distalen extrahepatischen Gallengänge [17]

Klassifikation		Tumor
T		**Primärtumor**
	Tis	Carcinoma *in situ*
	T1	Tumor infiltriert die Wand des Gallengangs < 5 mm
	T2	Tumor infiltriert die Wand des Gallengangs 5-12 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 9: Klinische Stadieneinteilung nach UICC - Karzinome der distalen extrahepatischen Gallengänge [17]

Stadium	T	N	M
I	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

5.3.2.4 Gallenblase und Ductus cysticus (C23.0 und C24.0)

Als regionäre 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 10: TNM-Klassifikation –Karzinome der Gallenblase und Ductus cysticus [17]

Klassifikation		Tumor
T		**Primärtumor**
	Tis	Carcinoma *in situ*
	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 11: Klinische Stadieneinteilung nach UICC - Karzinome der Gallenblase und Ductus cysticus [17]

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

5.3.3 Histologische Subtypen

5.3.3.1 Generelle Aspekte

Der häufigste histologische Subtyp des Karzinoms der Gallenwege ist in allen Lokalisationen das Adenokarzinom mit biliärer Differenzierung („biliary-type adenocarcinoma“). Diese Tumoren zeigen in der Regel ein duktal-tubuläres Wuchsmuster mit variablem Durchmesser der neoplastischen Drüsen (vergleiche auch weiter unten) und häufig erheblicher Stromadesmoplasie. Immunhistologisch exprimieren diese Tumoren in der Regel MUC1 CK7, CK19 und CA19-9. Biliäre Adenokarzinome werden - allerdings nach nicht exakt definierten Kriterien je nach morphologischer Nähe zu normalen cholangiolären Zellen/Gängen - als gut, moderat oder schlecht differenzierte Cholangiokarzinome gradiert.

Bei bis zu 40-50% der biliären Karzinome lassen sich molekulare Alterationen nachweisen, die potenziell therapeutisch nutzbar sind („targetable alterations“). Hierbei zeigen sich deutliche Unterschiede in Abhängigkeit von der Lokalisation des Primarius, aber auch bei den entsprechenden, meist retrospektiven Fallserien. Intrahepatische Cholangiokarzinome zeigen das vielversprechendste Profil für zielgerichtete Therapien mit *IDH*-Mutationen in ca., 15-20% und *FGFR2*-Fusionen in ca. 10-15% (small-duct-Typ), und *BRAF V6000E*-Mutationen in ca. 3-5%. Bei extrahepatischen Cholangiokarzinomen und Gallenblasenkarzinomen stehen Alterationen klassischer Onkogene im Vordergrund: *HER2*/neu (*ERBB2*)-Alterationen und Überexpression finden sich bei ca. 5-10% der extrahepatischen CCA und bei 10-15% der Gallenblasenkarzinome; *KRAS*- und *TP53*-Mutationen in bis zu 40%. Diese Kenntnis des Mutationsspektrums kann auch differentialdiagnostisch z.B. bei der weiteren Einordnung eines hepatischen CUP-Syndroms hilfreich sein [20, 21].

In 1-2% zeigt sich ein MSI-H / dMMR (Mikrosatelliten-Instabilität) Status, *NTRK*-Fusionen in < 1%.

5.3.3.2 Karzinome der intrahepatischen Gallengänge

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 großglandulläreres duktal-tubuläres Wuchsmuster. Diese Tumoren sind häufig mit BilINs

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 Wuchsmuster, bilden kein Muzin aus und sind kaum 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, das intrahepatische Cholangiokarzinom mit „ductal plate malformation pattern“, das lymphoepithelioma-like und solide-tubulozystisches Karzinom dar. Mischformen kommen vor.

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 Kapitel 5.3.2.4 Gallenblase) kommen ebenfalls vor.

5.3.3.4 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. Neben dem Adenokarzinom vom biliären Typ 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 Neoplasien (MiNEN) die ein breites Aggressivitätsspektrum je nach Differenzierung zeigen.

Neben einer Adenokarzinom-Differenzierung 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) und darunter die sarkomatoiden Karzinome als ebenfalls außerordentlich seltene 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.

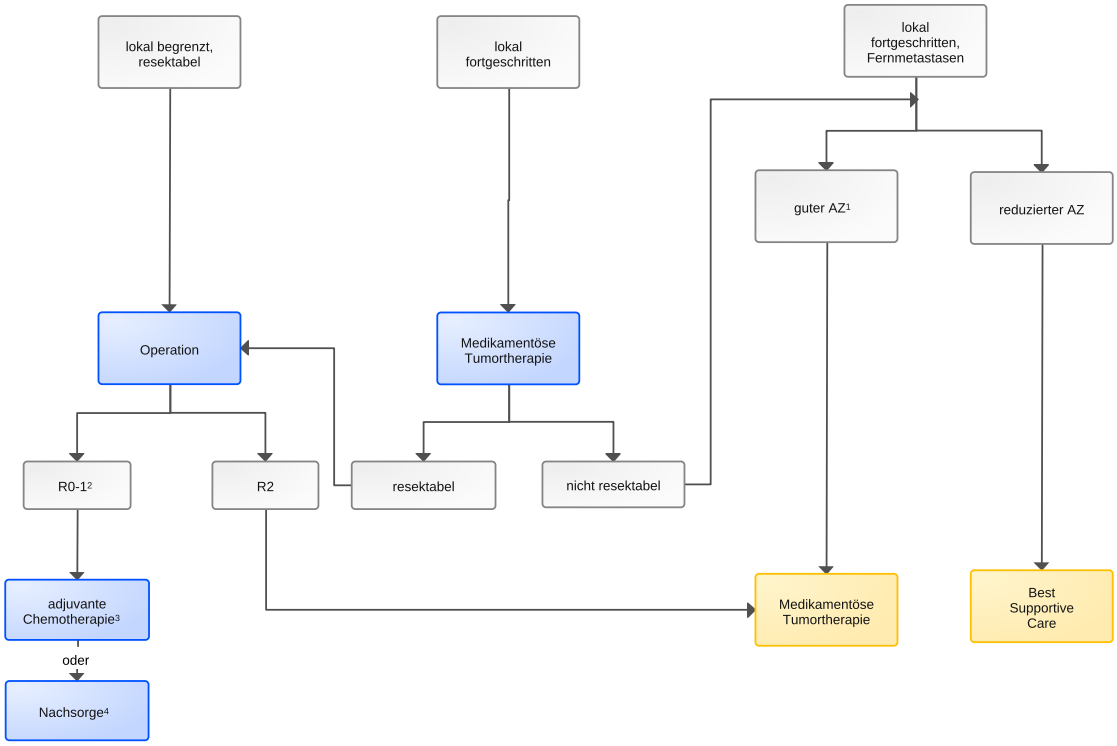
6 Therapie

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 4 dargestellt.

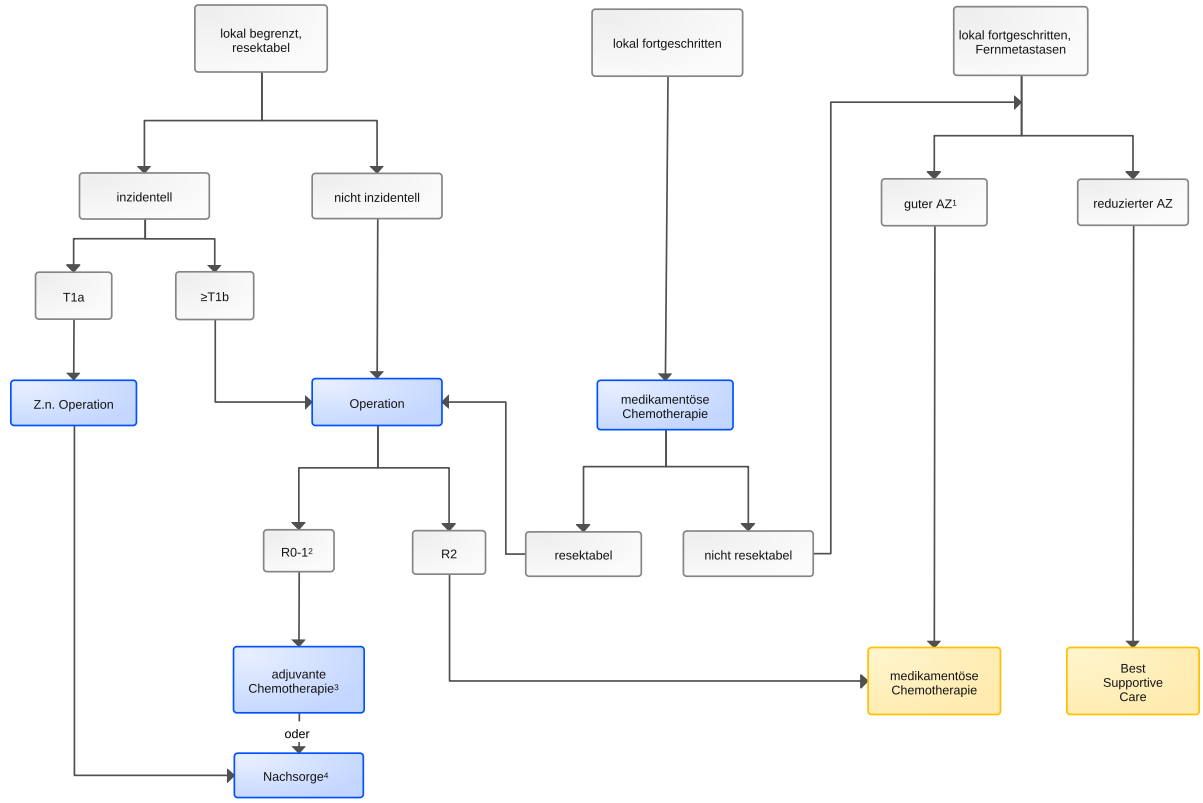
Abbildung 4: Algorithmus für die Primärtherapie beim biliären Karzinom



Legende:
kurativ intendierte Therapie; nicht-kurativ intendierte 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 [22],*
[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 5.

Abbildung 5: Algorithmus für die Primärtherapie beim Gallenblasenkarzinom



Legende:
kurativ intendierte Therapie; nicht-kurativ intendierte 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 [22]*
[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 stellt den einzigen potentiell kurativen Therapieansatz dar. 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 [9]. Kontraindikationen gegen eine operative Resektion können eine bilaterale oder multifokale Manifestation mit nicht-kurativem Ansatz sowie Komorbiditäten sein. Im Regelfall sollte die Therapieentscheidung im Rahmen einer multidisziplinären Tumorkonferenz, unter Beteiligung einer/-s erfahrenen hepatobiliären Chirurgin/-en, 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-assozierte Cholangitis zu berücksichtigen.

Die Resektabilität perihilärer Tumoren wird anhand der Gallengangsdiagnostik (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 [23].

- Bei intrahepatischen Tumoren stellen Leberteilresektion durch Segmentresektion, Hemihepatektomie oder erweiterte Hemihepatektomie Methoden der Wahl dar. 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-Schnittrandes). 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 ≥ T1b innerhalb der nächsten 45 Tage eine onkologische Nachresektion durchgeführt werden [24]. 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 [25] 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 Tumorlokalisation 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

Basierend auf den aktuell verfügbaren Daten der BILCAP-Studie, siehe Kapitel 6.1.1.2.1, sollte Pat. 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 mit dem oralen Fluoropyrimidin Capecitabin gegenüber einer reinen Nachsorge belegen: Für die ITT-Population wurde zwar eine Verlängerung des Gesamtüberlebens (OS) gezeigt, dieser war jedoch statistisch nicht signifikant (median 15 Monate; HR 0.80; p = 0.097) [26]. 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 OS (median 17 Monate, HR 0,71; p=0,01) gezeigt werden. In der japanischen ASCOT/JCOG1202-Studie zeigte sich ebenfalls für eine adjuvante Therapie mit dem Fluoropyrimidin- S1 vs alleinige Nachsorge eine signifikante Verbesserung des Überlebens (3 Jahres ÜL 77,1 vs 67,6%; HR 0,69; p=0,0080).

Demgegenüber zeigte sich in einer französischen randomisierten Phase-III-Studie (PRODIGE-12-ACCORD 18-UNICANCER GI), in die 196 Pat., 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 [27].

In einer weiteren randomisierten Studie (BCAT) wurden 225 Pat. 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 OS (HR 1,01, p=0,964) [28].

Die Daten der 2024 vollständig rekrutierten ACTICCA-Studie (NCT02170090 Gemcitabin/Cisplatin versus Capecitabin adjuvant) werden wichtige Informationen ergänzen, um den Standard für eine adjuvante Chemotherapie bei Pat. 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 eine Defizienz (DPYD) auszuschließen [22].

6.1.1.2.2 Adjuvante Radio- und Radiochemotherapie

Aufgrund der hohen Rate von Lokalrezidiven und von Fernmetastasen nach chirurgischer Resektion besteht ein großer Bedarf an adjuvanter Lokaltherapie, 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 Pat. 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 Pat. 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 erscheinen vielversprechend, sind aktuell Teil individueller Therapiekonzepte und werden im Rahmen von klinischen Studien weiter untersucht. In retrospektiven Auswertungen konnte gezeigt werden, dass durch eine präoperative Chemotherapie irresektable oder grenzwertig resektable Fälle sekundär einer kurativen Resektion zugeführt werden konnten. In einer Fallserie konnten 39 von 74 primär inoperablen intrahepatischen biliären Karzinomen (cM0) nach unterschiedlichen präoperativen Therapien reseziert werden. Das OS dieser Gruppe unterschied sich nicht von der primär resektablen Gruppe [31].

In der chinesischen GOLP-Studie [32] wurden folgenden Risikofaktoren für ein Rezidiv bei Pat. mit resektablem intrahepatischem Cholangiokarzinom definiert: Tumorgröße > 5 cm, Gefäßinfiltration, multiple intrahepatische Herde und CA 19-9 über dem Normwert. In dieser randomisierten Phase-II/III-Studie (n=178 randomisierte Pat.) wurde dann eine neoadjuvante systemische Therapie mit Gemcitabin/Oxaliplatin, dem PD-1 Antikörper Toripalimab und Lenvatinib für 9 Wochen mit einer primären Resektion verglichen, gefolgt von acht Zyklen Capecitabin in beiden Gruppen. In der Interimanalyse (medianes Follow-up 16,9 Monate) zeigte sich eine Verbesserung des event-free survival mit 18,0 vs 8,7 Monaten (p<0,001); für das OS nach 24 Monaten eine (nach der Definition in dieser Studie) nicht signifikante Verbesserung mit 79% vs 61% (HR 0,43; 95% CI 0,23-0,79; p=0.005).In der chinesischen ZSAB-TransGOLP einarmigen Phase-II-Studie (n= 41 eingeschlossene Pat.) konnte bei initial als irresekabtel eingeschätzten/lokal fortgeschrittenen intrahepatischen Cholangiokarzinomen durch den Einsatz von Gemcitabin/Oxaliplatin, Tislelizumab und Lenvatinib über 9 Wochen eine R0-Resektionsrate von 63% erzielt werden [33].

Die Daten der deutschen GAIN-Studie zur perioperativen (neoadjuvanten/ggf. adjuvanten) Chemotherapie von Gallenblasenkarzinomen und intra- und extrahepatischen biliären Karzinomen (NCT03673072) liegen bisher nur als Kongressabstract vor. Die Rekrutierung wurde vorzeitig beendet mit n= 68 eingeschlossenen Pat. [34]. Es erfolgte eine perioperative Gabe von jeweils 3 Zyklen Gemcitabine + Cisplatin im Vergleich zur primären Resektion und adjuvanten Therapie nach investigators choice. Es zeigte sich eine Verbesserung des OS durch die perioperative Therapie mit 27,8 vs. 14,6 Monaten (HR 0,46 (0,22–0,96); p = 0,04).

Daher kann in geeigneten Fällen eine initiale Chemotherapie erwogen werden, dabei sollte unter der Chemotherapie das Ansprechen und die Möglichkeit einer sekundären Resektion regelmäßig überprüft werden.

6.1.2 Stadium IV

Die Therapieintention ist hier palliativ. Therapie der 1. Wahl ist eine systemische Therapie, ggf. ergänzt durch lokale und symptomatische Therapiemaßnahmen, siehe Abbildung 6. Eine histologische (in Ausnahmefällen auch 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 Pat.

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

- *FGFR2*-Genfusionen und -Rearrangement bei intrahepatischen biliären Karzinomen
- *IDH1*-Mutationen

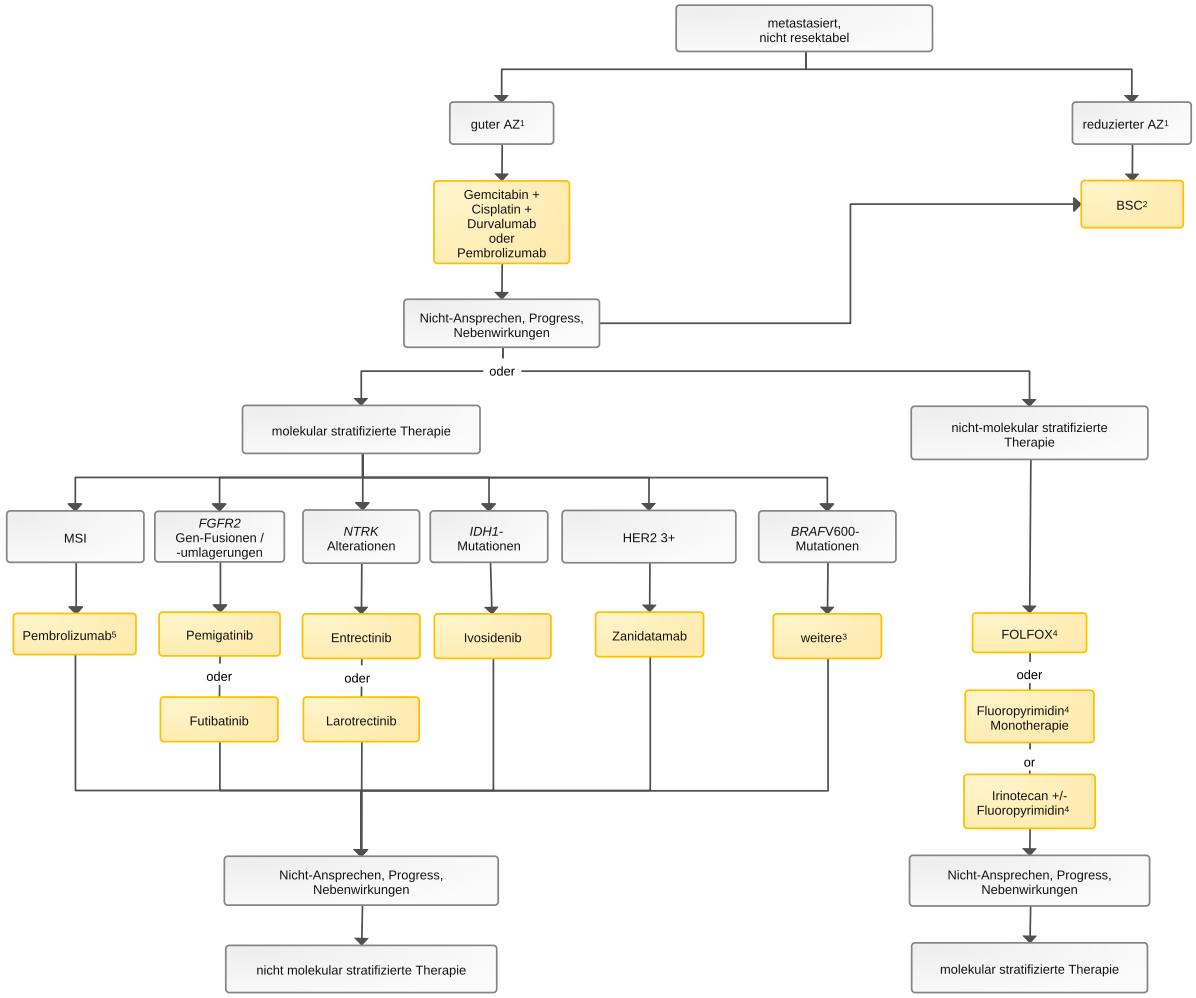
- *NTRK*-Fusionen bei intrahepatischen biliären Karzinomen
- Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H/dMMR)
- *HER2*-Überexpression und -Amplifikation

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

- *BRAF V600*-Mutationen
- *Seltene Alterationen (ROS, ALK, RET-Fusionen, RAS-Alterationen)*

Das Wissen um die therapeutischen Optionen ermöglicht ein optimales Management und sollte möglichst früh im Krankheitsverlauf erfolgen. Die Vorstellung in einem molekularen Tumorboard ist zu empfehlen.

Abbildung 6: Algorithmus für die Therapie im Stadium IV



Legende:
nicht-kurativ intendierte Therapie
[1] *AZ – Allgemeinzustand*
[2] *BSC – Best Supportive Care*
[3] *Optionen im Off-Label-Use: BRAF V600-Mutationen – Dabrafenib + Trametinib: siehe Kapitel 6.1.2.1.3.5*
[4] *vor einer Fluoropyrimidin-haltigen Chemotherapie muss eine DPD-Defizienz ausgeschlossen werden [22],*
[5] *wenn keine bzw. länger zurückliegende Vorbehandlung mit Immuntherapie*

6.1.2.1 Medikamentöse Tumortherapie - Stadium IV

6.1.2.1.1 Erstlinientherapie

Bei der Indikationsstellung zur systemischen Therapie sind der Allgemeinzustand der Pat., die Komorbiditäten, die Präferenzen der Pat. 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 ist der Behandlungsstandard die Kombination aus Immuntherapie und Chemotherapie. In der TOPAZ-1-Studie führte die Kombination aus einer Chemotherapie mit Gemcitabin und Cisplatin und dem PD-L1-Inhibitor Durvalumab zu einer signifikanten Verbesserung des medianen OS (12,8 vs 11,5 Monate; HR 0,8; p=0,021) [35, 36]. Die Chemotherapie wurde in der TOPAZ-1-Studie nach 6 Monaten beendet und eine Erhaltungstherapie mit Durvalumab (alle 4 Wochen) angeschlossen. Diese Daten werden durch die Parallelstudie KEYNOTE-966 untermauert, in der die Kombination aus Gemcitabin und Cisplatin mit Pembrolizumab untersucht wurde (medianes OS 12,7 vs 10,9 Monate; HR 0,83; p=0,0034) [37]. Im Gegensatz zur TOPAZ-1-Studie konnte in der KN-966-Studie die Therapie mit Gemcitabin und Pembrolizumab nach 6 Monaten fortgeführt werden. Dies bedeutet eine Fortentwicklung des langjährigen Therapiestandards der gut verträglichen Kombination aus Gemcitabin 1000 mg/m² und Cisplatin 25 mg/m² an den Tagen 1 und 8 mit Wiederholung an Tag 22 analog der ABC-02-Studie [38]. Beide Checkpoint-Inhibitoren werden zur Kombination mit Gemcitabin/Cisplatin (Gem/Cis) in der Erstlinie empfohlen und sind zugelassen. In einer großen retrospektiven internationalen Registerstudie unter einer Erstlinientherapie mit Gem/Cis plus Durvalumab (n=513) war das Vorliegen einer *SMAD4*-Mutation mit einem verbesserten progressionsfreien Überleben (PFS) assoziiert und das einer *TP53*-Mutation einem verschlechterten PFS [39].

Bei eingeschränkter Nierenfunktion kann Oxaliplatin statt Cisplatin eingesetzt werden [2, 40].

Der Benefit durch den Zusatz der Checkpoint-Inhibition zur Doubletten-Chemotherapie ist im Delta gering, ist aber bemerkenswert, da bisherige Studien zur Triplette-Therapie mit konventioneller Chemotherapie, wie PRODIGE 38 AMEBICA mit FOLFIRINOX (randomisiert Phase II gegen Gem/Cis) [40] oder Gem/Cis +/- nab- Paclitaxel (SWOG 1815-Phase 3) [41] negativ waren und sich auch die Triplette-Kombination Gem/Cis + S1 aus der KHBO1401-MITSUBA nicht durchgesetzt hat [42].

Die Hinzunahme des VEGFR-Inhibitors Bevacizumab zur Erstlinientherapie mit Gem/Cis und dem Immuncheckpoint-Inhibitor Atezolizumab zeigte in einer randomisierten Phase-II-Studie (IMbrave151, n= 162) eine Verbesserung des medianen PFS mit 8,3 vs 7,9 Monaten, HR 0.67 [95% CI 0.46-0.95]) ohne Einfluss auf das mediane OS (14,9 und 14,6 Monate, HR 0.97 [95% CI 0.64-1.47]) [43].

Die FIGHT-302-Studie bei FGFR2-Rearrangements musste aufgrund der veränderten Erstlinientherapie und langsamen Recruitment frühzeitig geschlossen werden [44]. Es zeigt sich für den oralen FGFR2-Inhibitor Pemigatinib im Vergleich zu Gem/Cis ein verbessertes PFS für die zielgerichtete Therapie mit 8,3 vs 6,8 Monaten [HR (95% CI), 0.58 (0.39-0.87); *p*=0,0078] sowie eine verbesserte Gesamtansprechrate von 47% versus 15%.

6.1.2.1.2 Zweitlinientherapie - Chemotherapie

In einer Metaanalyse an mehr als 700 Pat. zeigte sich ein moderater Nutzen für eine Zweitlinientherapie mit einem medianen PFS von 3 Monaten und einem OS von 7 Monaten. Die Ansprechrate betrug in dieser Auswertung 8%, die „disease control rate“ 50% [45].

In einer retrospektiven kanadischen Fallserie erhielten von 378 Pat. 96 (25%) eine Zweitlinientherapie. Unter diesen fanden sich mehr Frauen als Männer, mehr jüngere Pat. (< 60 Jahre) und diejenigen mit einem PFS von mehr als 6 Monaten. Als positive prognostische Faktoren zeigten sich in dieser Auswertung eine Kombinationschemotherapie sowie ein guter Allgemeinzustand (ECOG <2) [46]. In einer aktuellen Auswertung an ca. 800 Pat. mit biliären Karzinomen, die zwischen 2003 und 2016 eine Zweitlinien-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 [47].

Für die Zweitlinientherapie stehen durch die ABC-06-Studie Daten aus einem randomisierten Phase-III-Protokoll zur Verfügung [48]. Hierbei führte die Kombination aus Oxaliplatin und 5-FU (mFOLFOX) bei 162 eingeschlossenen Pat. zu einer signifikanten Verbesserung des OS gegenüber aktiver Symptomkontrolle (ASC) (HR 0,69, p=0,031; medianes OS 6,2 versus 5,3 Monate; 6- und 12-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 Gem/Cis in der Regel auf 6 Monate begrenzt war und damit nicht der deutschen Behandlungsrealität entspricht, in der häufig bis zum Progress weitertherapiert wird.

Alternativ können eine Monotherapie (5-FU/Folinsäure (LV), Capecitabin oder Irinotecan) oder Kombinationstherapien bestehend aus 5-FU/LV oder Capecitabin in Kombination mit Irinotecan oder aus Capecitabin und Oxaliplatin [49] eingesetzt werden.

In publizierten Daten zu Irinotecan zeigte sich teilweise eine Wirksamkeit bei einer insgesamt widersprüchlichen Datenlage: die Kombination von Irinotecan + Capecitabin gegenüber Irinotecan führte in einer randomisierten Phase-II-Studie aus China mit 60 Pat. zu einer Verlängerung der Überlebenszeit (10,1 vs 7,3 Monate) [50]. Auch für die Kombination von 5-FU/LV + liposomales Irinotecan zeigte sich gegenüber 5-FU/LV in der randomisierten Phase-IIb-NIFTY-Studie aus Südkorea mit 178 Pat. eine signifikante Verbesserung des medianen OS (8,6 vs. 5,5 Monate; HR 0,68) [51]. Allerdings gab es in der deutschen Nalircc-Studie mit einem identischen Ansatz (randomisierter Vergleich von liposomalem Irinotecan+5-FU/LV vs. 5-FU/LV) keine Verbesserung des Überlebens [52]. Auch in einer Phase-II-Studie aus Indien mit 98 Pat. mit Adenokarzinomen der Gallenblase wurde der Überlebensvorteil durch die Hinzunahme von Capecitabin zu Irinotecan gegenüber einer Irinotecan-Monotherapie nicht bestätigt [53], so dass auch die Monotherapie eine valide Option sein kann.

6.1.2.1.3 Zielgerichtete Therapieansätze ab der Zweitlinie

Aktuelle Studien zeigen, dass in bis zu 50% der Pat. mit biliären Tumore genetische Alterationen nachzuweisen sind, für die bereits zielgerichtete Therapien zugelassen sind oder in klinischen Studien derzeit untersucht werden [54, 55]. 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.

6.1.2.1.3.1 FGFR2-Genfusionen und -Rearrangements

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 Pat. mit *FGFR*2-Fusionen oder -Rearrangements, nach mindestens einer Vortherapie, eine objektive Ansprechrate von 35,5% gezeigt werden (38/146 Pat., davon 3 mit kompletter und 35 mit partieller Remission) [56]. Eine ähnliche Wirksamkeit zeigt sich für den Next-Generation *FGFR*1-4-Inhibitor Futibatinib [57], ebenfalls in einer einarmigen Studie mit 103 eingeschlossenen Pat. (ORR 42%, PFS 9,0 Monate, OS 21,7 Monate).

Diese Daten führten zur Zulassung von Pemigatinib und Futibatinib für diese Pat. Auch der selektive *FGFR*-Inhibitor Infigratinib (keine EU-Zulassung) zeigte bei vorbehandelten Pat. mit Translokationen von *FGFR*2 Ansprechraten bis zu 40% und eine Krankheitsstabilisierung (disease control rate) in 83% der Pat. [58].

6.1.2.1.3.2 IDH1-Mutationen

Mutationen von *IDH1* liegen bei ca. 15% aller intrahepatischen biliären Karzinome vor. In der ClarIDHy-Studie, einer randomisierten doppelblinden Phase-III-Studie, konnte für den selektiven oralen *IDH1*-Inhibitor Ivosidenib eine signifikante Verbesserung des PFS gezeigt werden (HR 0,37; Median 2,7 vs 1,4 Monate p<0.0001). Die disease control rate lag bei 53% für Ivosidenib versus 28% für Placebo [59]. Das OS wurde ebenfalls verlängert, aber nicht statistisch signifikant (HR 0,79; Median 10,3 vs 7,5 Monate; p=0,09) bei cross-over Studiendesign [59, 60]. Für Ivosidenib liegt in Deutschland seit 2023 eine Zulassung für die Therapie der *IDH1* R132-Mutation vor.

Ähnlich wie bei hämatologischen Erkrankungen (AML) oder Gliomen gibt es aber auch, wenngleich seltener, *IDH2*-Alterationen, entweder primär oder als Resistenzmechanismus. Hier ist an off-Label-Therapien mit entsprechenden Substanzen zu denken, wie Enasidenib-mIDH2-Varianten R140Q, R172K und R172S (Enasidenib wurde 2017 von der FDA zugelassen, europäischer Zulassungsantrag 2019 zurückgezogen) oder Vorasidenib gegen mIDH1/2 (EMA-Zulassung für diffuse Gliome seit 2025).

6.1.2.1.3.3 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 Pat. eine klinische relevante Effektivität mit einer Gesamantsprechrate (ORR) von 51% (22/43) und einem medianen PFS von 9 Monaten und medianen OS von 14 Monaten gezeigt werden [61]. Auch die Kombination aus Cobimetinib + Vemurafenib zeigte Zeichen der Effektivität in der TAPUR Basket-Studie mit einer ORR von 57% und DCR von 68% [62]. Daten aus einer randomisierten Studie und eine Zulassung liegen bisher noch nicht vor.

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

10-27% der extrahepatischen Gallengangs- und Gallenblasenkarzinome zeigen eine Überexpression von *HER2*/neu. Daten aus der prospektiven einarmigen Phase-II HERIZON-BTC-01-Studie (n=80) [63, 64] haben zur Zulassung von Zanidatamab bei Tumoren mit *HER2*-Überexpression (IHC 3+) geführt. Das PFS betrug 5,5 Monate (3,7-7,3); die ORR von 41,3% (95% CI 30,4-52,8) wurde nach einem verlängerten medianen Follow-Up von 33,4 Monaten bestätigt. Das mediane OS lag bei 15,5 Monaten (95% CI 10,4-18,7).

Trastuzumab-Deruxtecan (T-DXd) ist als Monotherapie zur Behandlung von vorbehandelten Pat. mit inoperablen oder metastasierten HER2-positiven (IHC 3+) soliden Tumoren zugelassen, für die es keine sonstigen zufriedenstellenden Behandlungsoptionen gibt. Grundlage ist die DESTINY-PanTumor02-Studie [66]. Diese zeigte bei vorbehandelten HER2-exprimierenden biliä-

ren Tumoren (Gesamtgruppe n=41) eine ORR von 22%; bei HER2-IHC-3+ lag die Ansprechrate bei 56% (n = 16).

Ergänzend stehen weitere einarmige (teilweise Basket-) Studien mit kleinen Fallzahlen zur *HER*-Inhibition bei Pat. mit vorbehandelten, *HER2*-amplifizierten und/oder -überexprimierenden, biliären Karzinomen zur Verfügung:

- Neratinib (bei *HER2*-mutierten): n=25, ORR 16%, medianes PFS 2,8 Monate [65]
- Trastuzumab-Deruxtecan: n=22, ORR 36%, medianes PFS 5,1 Monate [66, 67]
- Tucatinib + Trastuzumab: n=29, ORR, 47%, medianes PFS 5,5 Monate [68]
- Trastuzumab + Pertuzumab (MyPathway Studie): n=39, ORR 23%, medianes PFS 4,0 Monate [98]

Es ist zu ergänzen, dass „*HER2*- Positivität“ nicht in allen Studien gleich definiert wurde. In der Studie HERIZON-BTC-01 mit Zanidatamab [63] erfolgte die klassische Definition IHC3+ oder IHC2+ / Amplifikation mit ISH, die Zulassung begrenzt sich allerdings auf IHC 3+ aufgrund der fehlenden Aktivität bei IHC2+/Amplifikation. In der Tucantinib+Trastuzumab-Studie (SGN-TUC-019) waren per Definition Pat. *HER2*+, wenn IHC3+ oder IHC2+ und Amplifikation per ISH oder per NGS erfolgte.

In der MyPathway-Studie (Trastuzumab + Pertuzumab) wurden Pat. mit Immunhistochemie (*HER2* Überexpression basierend auf IHC3+ staining), Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung oder chromogener in-situ-Hybridisierung (*HER2* amplification basierend auf *HER2*:*CEP17* ratio >2·0 oder *HER2* copy number >6·0), oder Next-Generation Sequencing (*HER2* amplification based on copy number gain) als positiv definiert.

Zu betonen bleibt, dass in den beiden zuletzt erwähnten Studien die Raten an intrahepatischen Karzinomen bei 23% bzw. 28% lagen, was nicht konform mit der bisherigen Datenlage ist, bei der vor allem bei Gallenblasen- und extrahepatischen Karzinomen eine erhöhte *HER2*-Expression vorlag.

In der IIT-Studie HERB (Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) und bei der DESTINY-Pan-TUMOR-02 Studie [66] erfolgte wiederum die klassische Definition IHC3+ oder IHC2+ und Amplifikation per ISH, und getrennt davon die Definition von *HER2* low (*HER2*-low-expressing: IHC/ISH status of 0/+, 1+/-, 1+/+, oder 2+/-). Für die immunhistochemische Auswertung werden die ASCO-CAP Kriterien verwendet [69].

6.1.2.1.3.5 Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H/dMMR)

In Analogie zu anderen gastrointestinalen Tumoren sprechen Pat. mit dem Vorliegen einer Mikrosatelliteninstabilität (mismatch-repair deficiency) bei Progress unter Chemotherapie sehr gut auf eine Inhibition von PD-1 mit Pembrolizumab an [70], allerdings liegt diese nur bei ca. 1% der biliären Karzinome vor. Pembrolizumab ist für vorbehandelte Pat. ab der Zweitlinientherapie zugelassen. Im Kontext des aktuell standardmäßigen Einsatzes einer Immuntherapie in der Erstlinientherapie in Kombination mit Gem/Cis ist bei Progress unter der Immuntherapieerhaltung eine erneute Monotherapie mit Pembrolizumab nicht sinnvoll und sollte nur eingesetzt werden, wenn noch keine Immuntherapie erfolgt ist.

6.1.2.1.3.6 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 Pat. mit biliären Karzinomen behandelt [71, 72].

6.1.2.1.4 Drittlinientherapie

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

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 [23, 73].

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 mitzuresezieren, 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 Trisektorektomie) und Segmentresektionen (Mono-, Bi- und Polysegmentektomien, verschiedene Kombinationen) unterschieden [74].

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 OS, 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 Laparotomie (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 Pat. 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 Pat.). Allerdings konnten nur ca. 50% der neoadjuvant behandelten Pat. auch transplantiert werden, bei einer deutlich erhöhten Mortalität [75].

Bei entsprechenden Selektionskriterien (N0, cM0V0, Tumorgröße < 3 cm, CA 19-9 < 1000 U/ml) konnten durch eine alleinige Lebertransplantation auch ohne neoadjuvante Therapie vergleichbare Überlebensraten gezeigt werden [76]. 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 Pat. 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 Nutzennachweis 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. Publizierte Daten weisen auf eine Reduktion von Lokalrezidiven nach

adjuvanter Radio(Chemo-) therapie alleine hin, allerdings bleibt der Unterschied im OS unklar, da prospektive randomisierte Studien fehlen, siehe Kapitel 6.1.1.2.2.

In einer Metaanalyse an mehr als 6000 Pat. 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 Pat. mit positivem Lymphkontenstatus (OR 0,49; p = 0,004) von einer adjuvanten Chemotherapie und die Pat. 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 Pat. mit extrahepatischen biliären Karzinomen oder Gallenblasenkarzinomen nach einer adjuvanten Chemotherapie mit Gemcitabin und Capecitabin sowie anschließender Radiochemotherapie mit Capecitabin ein 2-Jahres-OS von 65% sowie ein medianes OS von 35 Monaten. Relevante Nebenwirkungen Grad 3-4 waren Neutropenie, Hand-Fuß-Syndrom und Diarrhoe [77].

In einer retrospektiven Auswertung an 63 Pat. zeigte sich eine Verbesserung des OS für R1 resezierte Pat. 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 [78].

Bei lokal fortgeschrittenen biliären Karzinomen musste eine randomisierte Phase II Studie, die eine Chemotherapie (Gem/Cis) mit einer Radiochemotherapie (Cisplatin + 5-FU) verglich, wegen schlechter Rekrutierung abgebrochen werden. Insgesamt konnten nur bei 32 Pat. Daten ausgewertet werden, die keinen Zusatznutzen für die Radiochemotherapie ergaben [79]. Vielversprechende erste Ergebnisse liegen für den Einsatz einer Präzisionsbestrahlung vor [80].

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/intrahepatischen Gallengänge beschränkten inoperablen biliären Karzinomen lokale Therapieverfahren eingesetzt werden [81]. 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. gallengangsnahe Tumoren (Kontraindikationen für RFA)
- Transarterielle Verfahren
  - Transarterielle Chemoembolisation (TACE)
  - Transarterielle Radioembolisation/selektive interne Radiotherapie (TARE/SIRT)
  - Intraarterielle Chemotherapie (HAI)
  - Chemosaturation

Für keines diese Verfahren stehen ausreichend evidenzbasierte Daten zur Verfügung, um es als Standardverfahren zu implementieren. Die Wahl der Methode beruht auf der jeweiligen Tumor-

lokalisation und Gesamtsituation sowie auf der Expertise des jeweiligen behandelnden Zentrums.

Randomisierte klinische Studien zum Vergleich dieser Methoden mit medikamentöser Tumortherapie 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 Pat. mit einem intrahepatischen biliären Karzinom, die zwischen 1992 und 2012 mit einem lokalen Therapieverfahren behandelt wurden, wurden die folgenden Therapieverfahren eingesetzt: 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 Pat. 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 Pat. mit einer kompletten oder partiellen Remission zeigte sich ein positiver Einfluss auf das OS (nach mRECIST komplette/partielle Remission, HR 0,49; p=0,001). Schwerwiegende Komplikationen Grad 3-4 traten bei 16 (8%) der Pat. auf [82].

In einer Metaanalyse an 224 Pat., die mit einer TARE/SIRT behandelt wurden, zeigten sich 1-, 2-, 3-Jahresüberlebensraten von 56%, 33% und 20%. Hierbei zeigten sich die besten therapeutischen Ergebnisse für Pat. mit einem sogenannten „mass forming intrahepatischen biliären Karzinom“ (medianes OS 19,1 Monate versus 8,1 Monate beim infiltrativen Typ; p=0,002) sowie für diejenigen, die die TARE/SIRT als Erstlinien-Therapie (medianes OS 24 Monate versus 11,5 Monate für die vorbehandelten Pat.; p=0,048) und mit einer begleitenden Chemotherapie (medianes OS 19,5 Monate versus 5,5 Monate für Pat. ohne begleitenden Chemotherapie; p=0,042) erhalten hatten [64]. Ähnliche Ergebnisse liegen aus einer weiteren retrospektiven gepoolten Datenanalyse vor: hier zeigte sich an 298 Pat. ein medianes OS mit 15,5 Monaten sowie, als häufigste Nebenwirkungen, Fatigue (33%), abdominelle Schmerzen (28%) und Übelkeit (25%). Erwähnenswert ist, dass in einer Subgruppenanalyse 7/73 Pat. (10%) sekundär reseziert werden konnten [83].

In der einarmigen multizentrischen PUMP-2-Studie wurde der Stellenwert einer intraarteriellen Chemotherapie mit dem Fluoropyrimidin Floxuridin in Ergänzung zur Therapie mit Gem/Cis untersucht (n=48), hierunter zeigte sich bei 44% der Pat. eine partielle Remission und bei 84% eine Krankheitskontrolle. Die 1-Jahres-Überlebensrate lag bei 80,0% (95% CI 69,6-91,9%) [84].

In einer Phase-II-Studie (n=38) und einer retrospektiven Kohorte (n=170) des Memorial Sloan Kettering Cancer Center zeigte sich bei den mit intraarterieller Chemotherapie behandelten Pat. im Langzeit-Follow-Up (median 76,9 Monate) ein PFS von 11,8 bzw. 7,9 Monaten und ein OS von 26,8 bzw. 22,5 Monaten [85].

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

6.2.4 Medikamentöse Tumortherapie

Eine Übersicht über die verschiedenen therapeutischen Möglichkeiten findet sich unter Kapitel 6.1.2.1. Details zu Dosierung und Applikation der Tumortherapie sind im Anhang Medikamentöse Tumortherapie – Protokolle zu finden. Details zur Zulassung sind im Anhang Biliäre Karzinome – Zulassungsstatus von Medikamenten in Deutschland zusammengefasst.

6.2.4.1 Medikamentöse Tumortherapie - Substanzen

6.2.4.1.1 Capecitabin

Capecitabin ist ein orales Fluoropyrimidin, dass 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 Pat. 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 [22].

Details zur Zulassung sind im Anhang Biliäre Karzinome – Zulassungsstatus von Medikamenten in Deutschland zusammengefasst.

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, Hämatotoxizität und Elektrolytverschiebungen und Diarrhoen.

Details zur Zulassung sind im Anhang Biliäre Karzinome – Zulassungsstatus von Medikamenten in Deutschland zusammengefasst.

6.2.4.1.3 Durvalumab

Der PD-L1-Inhibitor Durvalumab zeigte in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin eine gute Verträglichkeit. Häufige Nebenwirkung waren Anämie (48%), Übelkeit (40%), Obstipation (32%) und Neutropenie (32%). Bei ca. 3% der Pat. kommt es zu einer Fatigue Symptomatik Grad 3-4.

Details zur Zulassung sind im Anhang Biliäre Karzinome – Zulassungsstatus von Medikamenten in Deutschland zusammengefasst.

6.2.4.1.4 5-Fluorouracil

5-Fluorouracil (5-FU) 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. Pat. 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 [22].

Details zur Zulassung sind im Anhang Biliäre Karzinome – Zulassungsstatus von Medikamenten in Deutschland zusammengefasst.

6.2.4.1.5 Futibatinib

Futibatinib ist ein next-generation *FGFR* 1-4-Inhibitor und wird bei *FGFR2*-Fusionen und -Rearrangements eingesetzt. Die häufigste Grad 3-4 Nebenwirkung in der Zulassungsstudie war eine Hyperphosphatämie in ca. 30% der Pat., deren klinische Relevanz unklar bleibt und die in der Regel nicht behandlungsbedürftig ist. Dies gilt auch für eine Erhöhung der ASAT in ca.7%. Klinisch relevant sind Stomatitis in ca. 6% und eine Fatigue-Symptomatik in ca. 6%.

Details zur Zulassung sind im Anhang Biliäre Karzinome – Zulassungsstatus von Medikamenten in Deutschland zusammengefasst.

6.2.4.1.6 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 Pat. in den großen randomisierten Phase-III-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.

6.2.4.1.7 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 PFS und OS werden gegenüber einer Fluoropyrimidin-Therapie signifikant verlängert. Schwere Nebenwirkungen (Grad 3-4), die bei mehr als 5% der Pat. 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).

Details zur Zulassung sind im Anhang Biliäre Karzinome – Zulassungsstatus von Medikamenten in Deutschland zusammengefasst.

6.2.4.1.8 Ivosidenib

Ivosidenib ist als small molecule ein oraler *IDH1*-Inhibitor, häufige Nebenwirkung ist das Auftreten von Aszites in bis zu 7% der Pat.

Details zur Zulassung sind im Anhang Biliäre Karzinome – Zulassungsstatus von Medikamenten in Deutschland zusammengefasst.

6.2.4.1.9 Oxaliplatin

Oxaliplatin ist ein Platinderivat. Es ist hochwirksam in Kombination mit Fluoropyrimidinen (5-FU/ Folinsäure, Capecitabin). Schwere Nebenwirkungen (Grad 3-4), die bei mehr als 5% der Pat. 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.

Details zur Zulassung sind im Anhang Biliäre Karzinome – Zulassungsstatus von Medikamenten in Deutschland zusammengefasst.

6.2.4.1.10 Pembrolizumab

Pembrolizumab ist ein Immuncheckpoint-Inhibitor. Es handelt sich um einen vollständig humanen monoklonalen Antikörper der IgG4-Klasse, der an den PD1-Rezeptor auf T-Zellen bindet und die Wechselwirkung mit dem eigentlich hier bindenden PD1-Rezeptor-Liganden verhindert. Auf diese Weise wird das zelluläre Immunsystem indirekt stimuliert, indem der hemmende Einfluss der PD1-Ligand/PD1-Rezeptor-Interaktion unterdrückt wird. Pembrolizumab ist bei biliären Karzinomen in der Kombination mit Chemotherapie in der Erstlinientherapie für „all comers“ sowie als Monotherapie zur Behandlung bei MSI-H oder mit einer dMMR nach mindestens einer Vortherapie zugelassen.

Details zur Zulassung sind im Anhang Biliäre Karzinome – Zulassungsstatus von Medikamenten in Deutschland zusammengefasst.

6.2.4.1.11 Pemigatinib

Pemigatinib ist oraler *FGFR*2-Inhibitor bei *FGFR*2-Fusionen und -Rearrangements. Die häufigste Nebenwirkung - klinisch meist wenig relevant - ist eine Hyperphosphatämie (60%). Schwere Nebenwirkungen (Grad 3-4) sind Hypophosphatämie (12%), Arthralgien (6%), Stomatitis (5%), Hyponatriämia (5%), abdominelle Schmerzen (5%) und Fatigue (5%).

6.2.4.1.12 Zanidatamab

Zanidatamab ist ein monoklonaler bispezifischer, gegen zwei unterschiedliche *HER2*-Epitope gerichteter Antikörper. In der Zulassungsstudie [80] wurde bei 80 vorbehandelten Pat. eine Gesamtansprechrate von 41,3% erreicht. Dabei kam es bei 16 (18%) Pat. zu therapieassoziierten Grad 3-Nebenwirkungen, vorwiegend Diarrhoe in 5% und einer Verschlechterung der Herzfunktion/Ejektionsfraktion in 3%. Es traten keine Grad 4-Nebenwirkungen oder therapiebedingten Todesfälle auf.

Details zur Zulassung sind im Anhang Biliäre Karzinome – Zulassungsstatus von Medikamenten in Deutschland zusammengefasst.

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 im Kapitel der Tumoren des Duodenums und der Ampulla in der neuesten WHO-Klassifikation [86] 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
- intraampuläre Andenokarzinome auf dem Boden einer intraampulären papillären/tubulären Neoplasie
- Adenokarzinome NOS, für die eine exakte Zuordnung zu einer der drei genannten Familien nicht möglich ist.

Abzugrenzen sind diese Tumoren von extraampullären duodenalen Karzinomen, distalen Gallengangkarzinomen und Pankreaskarzinomen, die die Papillenregion miterfassen. 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) [87, 88].

Bei Pat. mit einer familiären adenomatösen Polyposis coli (FAP) treten bei 50-90% der Pat. 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% [89].

6.3.1.2 Klassifikation

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 12: TNM-Klassifikation - Karzinome der Ampulla Vateri [17]

Klassifikation		Tumor
T		**Primärtumor**
	Tis	Carcinoma *in situ*
	T1a	Tumor begrenzt auf Ampulla Vateri oder Oddi-Sphincter
	T1b	Tumor infiltriert jenseits des Oddi-Sphincter (perisphinkterische Invasion) und/oder in die Submucosa des Duodenums
	T2	Tumor infiltriert in die Muscularis propria des Duodenums
	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 1-3 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 13: Klinische Stadieneinteilung nach UICC - Karzinome der Ampulla Vateri [17]

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

6.3.1.3 Diagnostik

Die Diagnosestellung erfolgt in der Regel aufgrund der klinischen Symptomatik (Ikterus/Cholestase) früher, ca. 50% der Pat. befindet sich bei Diagnosestellung in einem resektablen Stadium [87, 88].

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 pankreatobi-

liäre Wuchsform und Zellbild) häufig immunhistologische Zusatzuntersuchungen zum Einsatz. Der bisweilen zusätzlich gesondert geführte gastrische Subtyp (mit magenartiger Muzinproduktion) ist nahe mit dem pankreatobiliären Typ verwandt und wird deswegen häufig in dieser Subgruppe eingeordnet, dem ist auch die aktuelle WHO-Klassifikation gefolgt [86].

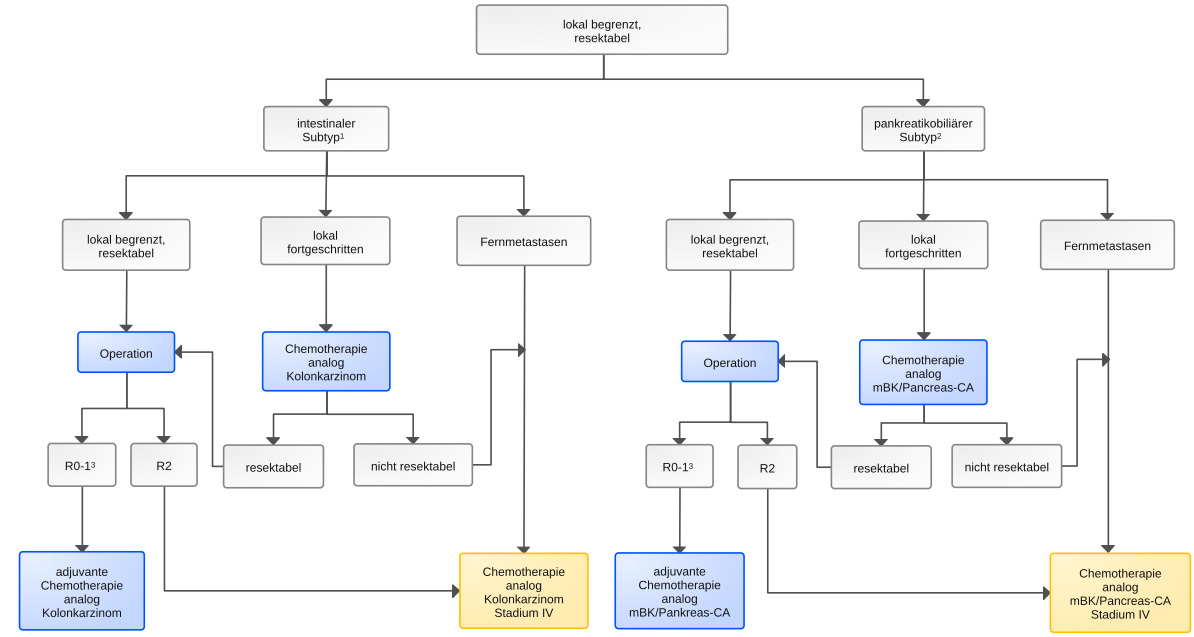
Typischerweise spricht der immunhistochemische Nachweis von Mucin-2 (MUC2) und caudal homeobox gene transcription factor-2 (CDX2) sowie von Zytokeratin 20 für den intestinalen Typ, während die Expression von Mucin-1 (MUC1), Mucin-5AC (MUC5AC) und Zytokeratin 7 für den pankreatobiliären Subtyp spricht [90, 91]. 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.

6.3.1.4 Therapie

Einen Überblick zum Therapiealgorithmus gibt Abbildung 7.

Abbildung 7: Algorithmus für die Therapie von Karzinomen der Ampulla Vateri



Legende:
kurativ intendierte Therapie; nicht-kurativ intendierte Therapie;
[1] CDX2 positiv, MUC2 positiv
[2] CDX2 negativ, MUC1 positiv
[3] R - Klassifikation des Zustands nach chirurgischer Resektion des Primärtumors

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 [88].

Daten aus der ESPAC-3 Studie „periampullary trial“ (Differenz 8 Monate, p=0,25) [92] und der CONKO-001 Studie [93] weisen auf Verbesserung des Überlebens durch eine adjuvante Chemotherapie mit Gemcitabin hin. Eine ergänzende Strahlentherapie führt zu keiner Verbesserung des Überlebens (ESPAC-1) [94].

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 Pat. in der ABC-02 Studie hatten ein periampulläres Karzinom („ampullary cancer“) [38]. Eine palliative Chemotherapie mit Gemcitabin und Cisplatin zeigte auch bei diesen Pat. eine signifikante Verbesserung des Überlebens (siehe Medikamentöse Tumortherapie und 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 inoperablen 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 7) oder zum Pankreaskarzinom behandelt werden.

6.3.2 Symptomatische Cholestase

Eine klinisch relevante Cholestase tritt im Krankheitsverlauf bei bis zu 50% der Pat. 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 Yamakawa-Drainage sinnvoll sein. Bei Pat. 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 [95] oder Brachytherapie [96] 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 Gewebezerstörung führen. Nachteil ist die geringe Eindringtiefe sowie eine allgemeine Phototoxizität, die das Meiden von Lichtexposition erforderlich macht. In einer aktuellen Metaanalyse [97] an 402 Pat. 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 Pat. 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 Pat. mit Tumorerkrankungen durch die Kostenträger (Rentenversicherung, Krankenversicherung) zwingende Voraussetzung, zusätzlich sollte dem Wunsch- und Wahlrecht der Pat. gemäß §9 SGB IX Rechnung getragen werden.

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

Allen Pat. sollte eine psychoonkologische Betreuung angeboten werden.

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

Pat., 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 Pat. 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 Pat. 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 14 etabliert, siehe auch ESMO-Leitlinie 2023 [2]:

Tabelle 14: 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. Ilyas SI, Gores GJ: Pathogenesis, diagnosis, and management of cholangiocarcinoma. Gastroenterology 145(6):1215-1229, 2013. DOI:10.1053/j.gastro.2013.10.013
2. Vogel A, Bridgewater J, Edeline J et al.: Biliary tract cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 34(2):127-140, 2023. DOI:10.1016/j.annonc.2022.10.506
3. Baria K, De Toni EN, Yu B et al.: Worldwide Incidence and Mortality of Biliary Tract Cancer. Gastro Hep Adv 1(4):618-626, 2022. DOI:10.1016/j.gastha.2022.04.007
4. Statistisches Bundesamt. Todesursachen in Deutschland 2026. https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Todesursachen/_inhalt.html
5. Banales JM, Rodrigues PM, Affò S et al.: Cholangiocarcinoma 2026: status quo, unmet needs and priorities. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 23(1):65-96, 2026. DOI:10.1038/s41575-025-01153-w
6. Arends MJ, Esposito I, Gill AJ et al.: Changes in the 6th edition of the World Health Organization classification of tumours of the digestive system. Histopathology 88(7):1295-1314, 2026. DOI:10.1111/his.70116
7. Digestive System of Tumours. WHO Classification of Tumours. 6th Edition ed, Vol. 1. 2026: IARC Publications. ISBN-13: 978-92-832-4548-3
8. Razumilava N, Gores GJ: Cholangiocarcinoma. Lancet 383(9935):2168-2179, 2014. DOI:10.1016/S0140-6736(13)61903-0
9. Blechacz B: Cholangiocarcinoma: Current Knowledge and New Developments. Gut Liver 11(1):13-26, 2017. DOI:10.5009/gnl15568
10. Singhi AD, Wood LD, Parks E et al.: Recurrent Rearrangements in PRKACA and PRKACB in Intraductal Oncocytic Papillary Neoplasms of the Pancreas and Bile Duct. Gastroenterology 158(3):573-582.e2, 2020 DOI:10.1053/j.gastro.2019.10.028
11. Shukla SK, Singh G, Shahi KS et al.: Staging, Treatment, and Future Approaches of Gallbladder Carcinoma. J Gastrointest Cancer 49(1):9-15, 2018. DOI:10.1007/s12029-017-0036-5
12. McCain RS, Diamond A, Jones C et al.: Current practices and future prospects for the management of gallbladder polyps: A topical review. World J Gastroenterol 24(26):2844-2852, 2018. DOI:10.3748/wjg.v24.i26.2844
13. Ghouri Y, 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(2):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(9):1006-1034, 2018. DOI:10.1007/s00535-018-1484-9
16. AWMF S3-Leitlinie: Diagnostik und Therapie des Hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome, in Langversion 5.2. 2025. https://register.awmf.org/assets/guidelines/032-053OLl_S3_Diagnostik-Therapie-Hepatozellulaeres-Karzinom-biliaere-Karzinome_2025-06.pdf
17. TNM Klassifikation maligner Tumoren, Christian Wittekind, Ed. 2025. ISBN-13: 978-3-527-85516-2
18. Suarez-Munoz MA, Fernandez-Aguilar JL, Sanchez-Perez B et al.: Risk factors and classifications of hilar cholangiocarcinoma. World J Gastrointest Oncol 5(7):132-138, 2013. DOI:10.4251/wjgo.v5.i7.132

19. Jarnagin WR, Fong Y, DeMatteo RP et al.: Staging, resectability, and outcome in 225 patients with hilar cholangiocarcinoma. Ann Surg 234(4):507-517, 2001. DOI:10.1097/00000658-200110000-00010

20. Gerdes C, Rengarajan S, Murugesan K et al.: Mutational patterns and ancestry-linked profiles in a large hepatocellular carcinoma and combined hepatocellular-cholangiocarcinoma cohort. ESMO Open 11(2):106048, 2026. DOI:10.1016/j.esmoop.2025.106048

21. Yamada D, Kobayashi S, Doki Y et al.: Genomic landscape of biliary tract cancer and corresponding targeted treatment strategies. Int J Clin Oncol 30(6):1069-1079, 2025. DOI:10.1007/s10147-025-02761-x

22. 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(11):628-636, 2020. DOI:10.1159/000510258
Dt. Fassung: https://www.dgho.de/publikationen/stellungnahmen/gute-aerztliche-praxis/dpd-testung/dpd-positionspapier-2020-konsens_logos_final

23. Birth M, Ittel TH, Pereira PL et al.: Hepatobiliäre und Pankreastumoren - Interdisziplinäres Vorgehen. Heidelberg: Springer-Verlag Berlin. DOI:10.1007/978-3-642-04935-4

24. Goetze TO, Paolucci V: Adequate extent in radical re-resection of incidental gallbladder carcinoma: analysis of the German Registry. Surgical Endoscopy 24(9):2156-2164, 2010. DOI:10.1007/s00464-010-0914-4

25. Levi Sandri GB, Spoletini G, Masciana G et al.: The role of minimally invasive surgery in the treatment of cholangiocarcinoma. Eur J Surg Oncol 43(9):1617-1621, 2017. DOI:10.1016/j.ejso.2017.02.012

26. 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(5):663-673, 2019. DOI:10.1016/S1470-2045(18)30915-X

27. 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(8):658-667, 2019. DOI:10.1200/JCO.18.00050

28. 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(3):192-202, 2018. DOI:10.1002/bjs.10776

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(1):255-264, 2018. DOI:10.1245/s10434-017-6139-1

30. Shi XQ, Zhang JY, Tian H et al.:, Role of adjuvant (chemo)radiotherapy for resected extrahepatic cholangiocarcinoma: a meta-analysis. J Zhejiang Univ Sci B 21(7):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(7):839-847, 2018. DOI:10.1002/bjs.10641

32. Shi GM, Huang XY, Liang F et al.: Neoadjuvant GOLP in Resectable High-Risk Intrahepatic Cholangiocarcinoma. N Engl J Med 394(10):983-995, 2026. DOI:10.1056/NEJMoa2513918

33. Shi G, Huang X, Li X et al.: Conversion therapy of tislelizumab plus lenvatinib and GEMOX in unresectable locally advanced biliary tract cancer (ZSAB-TransGOLP): a multicentre, prospective, phase 2 study. Lancet Oncol 26(10):1334-1345, 2025. DOI:10.1016/S1470-2045(25)00376-6

34. Goetze TO, Vogel A, Pratschke J et al.: Neoadjuvant chemotherapy with gemcitabine plus cisplatin followed by radical liver resection versus immediate radical liver resection alone

followed adjuvant therapy in biliary tract cancer: Final results from the phase III AIO/CALGP/ACO-GAIN-Trial. J Clin Oncol 43(Suppl16):4008, 2025. DOI:10.1200/JCO.2025.43.16_suppl.4008

35. Oh DY, He AR, Qin S et al.: Durvalumab plus Gemcitabine and Cisplatin in Advanced Biliary Tract Cancer. NEJM Evid 1(8), 2022. DOI:10.1056/EVIDoa2200015

36. Oh DY, He AR, Qin S et al.: Durvalumab Plus Chemotherapy for Advanced Biliary Tract Cancer: A Post Hoc Analysis of the TOPAZ-1 Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol 12(9):960-964, 2026. DOI:10.1001/jamaoncol.2026.2204

37. Kelley RK, Ueno M, Yoo C et al.: Pembrolizumab in combination with gemcitabine and cisplatin compared with gemcitabine and cisplatin alone for patients with advanced biliary tract cancer (KEYNOTE-966): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet 401(10391):1853-1865, 2023. DOI:10.1016/S0140-6736(23)00727-4

38. Valle J, Wasan H, Palmer DH et al.: Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. N Engl J Med 362(14):1273-1281, 2010. DOI:10.1056/NEJMoa0908721

39. Rimini M, Fornaro L, Lo Prinzi F et al.: The impact of molecular alterations in patients with advanced biliary tract cancer receiving cisplatin, gemcitabine, and durvalumab: a large, real-life, worldwide population. J Natl Cancer Inst 117(10):2029-2043, 2025. DOI:10.1093/jnci/djaf155

40. Phelip JM, Desrame J, Edeline J et al.: Modified FOLFIRINOX Versus CISGEM Chemotherapy for Patients With Advanced Biliary Tract Cancer (PRODIGE 38 AMEBICA): A Randomized Phase II Study. J Clin Oncol 40(3):262-271, 2022. DOI:10.1200/JCO.21.00679

41. Shroff RT, King G, Colby S et al.: SWOG S1815: A Phase III Randomized Trial of Gemcitabine, Cisplatin, and Nab-Paclitaxel Versus Gemcitabine and Cisplatin in Newly Diagnosed, Advanced Biliary Tract Cancers. J Clin Oncol 43(5):536-544, 2025. DOI:10.1200/JCO-24-01383

42. Ioka T, Kanai M, Kobayashi S et al.: Randomized phase III study of gemcitabine, cisplatin plus S-1 versus gemcitabine, cisplatin for advanced biliary tract cancer (KHBO1401- MITSUBA). J Hepatobiliary Pancreat Sci 30(1):102-110, 2023. DOI:10.1002/jhbp.1219

43. Macarulla T, Ren Z, Chon HJ et al.: Atezolizumab Plus Chemotherapy With or Without Bevacizumab in Advanced Biliary Tract Cancer: Clinical and Biomarker Data From the Randomized Phase II IMbrave151 Trial. J Clin Oncol 43(5):545-557, 2025. DOI:10.1200/JCO.24.00337

44. Bekaii-Saab TS, Melisi D, Wilmink H et al.: Pemigatinib for Unresectable or Metastatic Cholangiocarcinoma With Fibroblast Growth Factor Receptor-2 Rearrangement: Results From the Phase III FIGHT-302 Trial. J Clin Oncol 44(23):2187-2197, 2026. DOI:10.1200/JCO-26-00788

45. Lamarca A, Hubner RA, David Ryder W, et al.: Second-line chemotherapy in advanced biliary cancer: a systematic review. Ann Oncol 25(12):2328-2338, 2014. DOI:10.1093/annonc/mdu162

46. 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(2):329-335, 2013. DOI:10.1016/j.ejca.2012.08.003

47. Neuzillet C, Casadei Gardini A, Brieau 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

48. 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(5):690-701, 2021. DOI:10.1016/S1470-2045(21)00027-9

49. Brieau B, Dahan L, De Rycke Y 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-Enterologues Oncologues. Cancer 121(18):3290-3297, 2015. DOI:10.1002/cncr.29471

50. 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(3):291-295, 2018. DOI:10.1038/s41416-018-0138-2

51. Yoo C, Kim KP, Jeong JH et al.: Liposomal irinotecan plus fluorouracil and leucovorin versus fluorouracil and leucovorin for metastatic biliary tract cancer after progression on gemcitabine plus cisplatin (NIFTY): a multicentre, open-label, randomised, phase 2b study. Lancet Oncol 22(11):1560-1572, 2021. DOI:10.1016/S1470-2045(21)00486-1

52. Vogel A, Saborowski A, Wenzel P et al.: Nanoliposomal irinotecan and fluorouracil plus leucovorin versus fluorouracil plus leucovorin in patients with cholangiocarcinoma and gallbladder carcinoma previously treated with gemcitabine-based therapies (AIO NALIRICC): a multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial. Lancet Gastroenterol Hepatol 9(8):734-744, 2024. DOI:10.1016/S2468-1253(24)00119-5

53. 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(3):436-439, 2021. DOI:10.1001/jamaoncol.2020.6166

54. Kendre G, Murugesan K, Brummer T et al.: Charting co-mutation patterns associated with actionable drivers in intrahepatic cholangiocarcinoma. J Hepatol 78(3):614-626, 2023. DOI:10.1016/j.jhep.2022.11.030

55. 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 87:122-130, 2017. DOI:10.1016/j.ejca.2017.10.013

56. 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(5):671-684, 2020. DOI:10.1016/S1470-2045(20)30109-1

57. Goyal L, Meric-Bernstam F, Hollebecque A et al.: Futibatinib for FGFR2-Rearranged Intrahepatic Cholangiocarcinoma. N Engl J Med 388(3):228-239, 2023. DOI:10.1056/NEJMoa2206834

58. Javle M, Lowery M, Shroff RT et al.: Phase II Study of BGJ398 in Patients With FGFR-Altered Advanced Cholangiocarcinoma. J Clin Oncol 36(3):276-282, 2018. DOI:10.1200/JCO.2017.75.5009

59. 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(6):796-807, 2020. DOI:10.1016/S1470-2045(20)30157-1

60. Zhu AX, Macarulla T, Javle MM et al.: Final Overall Survival Efficacy Results of Ivosidenib for Patients With Advanced Cholangiocarcinoma With IDH1 Mutation: The Phase 3 Randomized Clinical ClarIDHy Trial. JAMA Oncol 7(11):1669-1677, 2021. DOI:10.1001/jamaoncol.2021.3836

61. Subbiah V, Lassen U, Elez E et al.: Dabrafenib plus trametinib in patients with BRAF(V600E)-mutated biliary tract cancer (ROAR): a phase 2, open-label, single-arm, multicentre basket trial. Lancet Oncol 21(9):1234-1243, 2020. DOI:10.1016/S1470-2045(20)30321-1

62. Meric-Bernstam F, Rothe M, Mangat PK et al.: Cobimetinib Plus Vemurafenib in Patients With Solid Tumors With BRAF Mutations: Results From the Targeted Agent and Profiling Utilization Registry Study. JCO Precis Oncol 7:e2300385, 2023. DOI:10.1200/PO.23.00385

63. Pant S, Fan J, Oh DY et al.: Zanidatamab in HER2-Positive Metastatic Biliary Tract Cancer: Final Results From HERIZON-BTC-01. JAMA Oncol 12(1):106-109, 2026. DOI:10.1001/jamaoncol.2025.4736

64. Harding JJ, Fan J, Oh DY et al.: Zanidatamab for HER2-amplified, unresectable, locally advanced or metastatic biliary tract cancer (HERIZON-BTC-01): a multicentre, single-arm, phase 2b study. Lancet Oncol 24(7):772-782, 2023. DOI:10.1016/S1470-2045(23)00242-5

65. Harding JJ, Piha-Paul SA, Shah RH et al.: Antitumour activity of neratinib in patients with HER2-mutant advanced biliary tract cancers. Nat Commun 14(1):630, 2023. DOI:10.1038/s41467-023-36399-y

66. Meric-Bernstam F, Makker V, Oaknin A et al.: Efficacy and Safety of Trastuzumab Deruxtecan in Patients With HER2-Expressing Solid Tumors: Primary Results From the DESTINY-PanTumor02 Phase II Trial. J Clin Oncol 42(1):47-58, 2024. DOI:10.1200/JCO.23.02005

67. Ohba A, Morizane C, Kawamoto Y et al.: Trastuzumab Deruxtecan in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Expressing Biliary Tract Cancer (HERB; NCCH1805): A Multicenter, Single-Arm, Phase II Trial. J Clin Oncol 42(27):3207-3217, 2024. DOI:10.1200/JCO.23.02010

68. Nakamura Y, Mizuno N, Sunakawa Y et al.: Tucatinib and Trastuzumab for Previously Treated Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Metastatic Biliary Tract Cancer (SGNTUC-019): A Phase II Basket Study. J Clin Oncol 41(36):5569-5578, 2023. DOI:10.1200/JCO.23.00606

69. Bartley AM, Washington MK, Ventura CB et al.: HER2 Testing and Clinical Decision Making in Gastroesophageal Adenocarcinoma: Guideline From the College of American Pathologists, American Society for Clinical Pathology, and American Society of Clinical Oncology. Arch Pathol Lab Med 140(12):1345-1363, 2016. DOI:10.5858/arpa.2016-0331-CP

70. Le DT, Durham JN, Smith KN et al.: Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. Science 357(6349):409-413, 2017. DOI:10.1126/science.aan6733

71. 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(8):731-739, 2018. DOI:10.1056/NEJMoa1714448

72. 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(2):271-282, 2020. DOI:10.1016/S1470-2045(19)30691-6

73. Seyama Y, Makuuchi M: Current surgical treatment for bile duct cancer. World J Gastroenterol 13(10):1505-1515, 2007. DOI:10.3748/wjg.v13.i10.1505

74. Scheele J: [Anatomical and atypical liver resections]. Chirurg 72(2):113-124, 2001. DOI:10.1007/s001040051278

75. Heimbach JK, Gores GJ, Haddock MG et al.: Liver transplantation for unresectable perihilar cholangiocarcinoma. Semin Liver Dis 24(2):201-207, 2004. DOI:10.1055/s-2004-828896

76. 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(6):e0156127, 2016. DOI:10.1371/journal.pone.0156127

77. 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(24):2617-2622, 2015. DOI:10.1200/JCO.2014.60.2219

78. Poruk KE, Pawlik TM, Weiss MJ: Perioperative Management of Hilar Cholangiocarcinoma. J Gastrointest Surg 19(10):1889-1899, 2015. DOI:10.1007/s11605-015-2854-8

79. Phelip JM, Vendrely V, Rostain F et al.: Gemcitabine plus cisplatin versus chemoradiotherapy in locally advanced biliary tract cancer: Federation Francophone de Cancerologie Digestive 9902 phase II randomised study. Eur J Cancer 50(17):2975-2982, 2014. DOI:10.1016/j.ejca.2014.08.013

80. Fuller CD, Dang ND, Wang SJ et al.: Image-guided intensity-modulated radiotherapy (IG-IMRT) for biliary adenocarcinomas: Initial clinical results. Radiother Oncol 92(2):249-254, 2009. DOI:10.1016/j.radonc.2009.02.015

81. Labib PL, Davidson BR, Sharma RA et al.: Locoregional therapies in cholangiocarcinoma. Hepat Oncol 4(4):99-109, 2017. DOI:10.2217/hep-2017-0014

82. Hyder O, Marsh JW, Salem R et al.: Intra-arterial therapy for advanced intrahepatic cholangiocarcinoma: a multi-institutional analysis. Ann Surg Oncol 20(12):3779-3786, 2013. DOI:10.1245/s10434-013-3127-y

83. 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(1):120-127, 2015. DOI:10.1016/j.ejso.2014.09.007

84. Franssen S, Rousian M, Filipe WF et al.: Hepatic Arterial Infusion Pump Chemotherapy in Patients With Unresectable Intrahepatic Cholangiocarcinoma-PUMP-2 Trial. J Clin Oncol 44(6):455-465, 2026. DOI:10.1200/JCO-25-00923

85. Cowzer D, Soares K, Walch H et al.: Long-term outcomes in patients with advanced intrahepatic cholangiocarcinoma treated with hepatic arterial infusion chemotherapy. J Natl Cancer Inst 117(2):279-286, 2025. DOI:10.1093/jnci/djae202

86. WHO Classification of Tumours, in Digestive System Tumours, Board, Editor. 2019. ISBN-13: 978-92-832-4499-8

87. Riall TS, Cameron JL, Lillemoe KD et al.: Resected periampullary adenocarcinoma: 5-year survivors and their 6- to 10-year follow-up. Surgery 140(5):764-772, 2006. DOI:10.1016/j.surg.2006.04.006

88. Ahn DH, Bekaii-Saab T:, Ampullary cancer: an overview. Am Soc Clin Oncol Educ Book 2014:112-115, 2014. DOI:10.14694/EdBook_AM.2014.34.112

89. Mantas D, Charalampoudis P, Nikiteas N: FAP related periampullary adenocarcinoma. Int J Surg Case Rep 4(8):684-686, 2013. DOI:10.1016/j.ijscr.2013.05.006

90. 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(2):202-211, 2011. DOI:10.1309/AJCPCTCUQSYI89YT

91. Perysinakis I, Minaidou E, Leontara V et al.: Differential Expression of beta-Catenin, EGFR, CK7, CK20, MUC1, MUC2, and CDX2 in Intestinal and Pancreatobiliary-Type Ampullary Carcinomas. Int J Surg Pathol 25(1):31-40, 2017. DOI:10.1177/1066896916664987

92. 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(2):147-156, 2012. DOI:10.1001/jama.2012.7352

93. 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(14):1473-1481, 2013. DOI:10.1001/jama.2013.279201

94. Neoptolemos JP, Dunn JA, Stocken DD et al.: Adjuvant chemoradiotherapy and chemotherapy in resectable pancreatic cancer: a randomised controlled trial. Lancet 358(9293):1576-1585, 2001. DOI:10.1016/s0140-6736(01)06651-x

95. 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(4):944-951.e1, 2018. DOI:10.1016/j.gie.2017.10.029

96. 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(2):206-217, 2018. DOI:10.1007/s00270-017-1827-6

97. 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(7):1278-1288, 2017. DOI:10.3748/wjg.v23.i7.1278

98. 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(9):1290-1300, 2021. DOI:10.1016/S1470-2045(21)00336-3

11 Therapie - Protokolle

- Biliäre Karzinome – medikamentöse Tumortherapie

13 Zulassungsstatus

- Biliäre Karzinome - Zulassungsstatus von Medikamenten in Deutschland

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. med. Irene Esposito
Universitätsklinikum Düsseldorf
Institut für Pathologie
Moorenstr. 5
40225 Düsseldorf
irene.esposito@med.uni-duesseldorf.de

Prof. Dr. Dr. med. Thorsten Oliver Götze
Krankenhaus Nordwest
Institut für Klinisch-Onkologische Forschung
Steinbacher Hohl 2-26
60488 Frankfurt
goetze.thorsten@khnw.de

Dr. med. Klaus Kraywinkel
Zentrum für Krebsregisterdaten
Robert Koch-Institut
General-Pape-Straße 62-66
12101 Berlin
k.kraywinkel@rki.de

Prof. Dr. med. Jens Ricke
Klinikum der Universität München
Klinik und Poliklinik für Radiologie
Marchioninistr. 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
Liebigstraße 20
04103 Leipzig
daniel.seehofer@medizin.uni-leipzig.de

Prof. 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

Prof. Dr. med. Alexander Stein
Hämatologisch-Onkologische Praxis Eppendorf
Eppendorfer Landstr. 42
20249 Hamburg
stein@hope-hamburg.de

Prof. Dr. med. Arndt Vogel
General Hospital/Princess Margaret Cancer Center Toronto
Longo Family Chair in Liver Cancer Research
ON M5G 2C4 Toronto
vogela@me.com

Prof. Dr. med. Henning Wege
Klinikum Esslingen
Klinik für Allgemeine Innere Medizin,
Onkologie / Hämatologie, Gastroenterologie und Infektiologie
Hirschlandstr. 97
73730 Esslingen
h.wege@klinikum-esslingen.de

PD Dr. Thomas Winder
Landeskrankenhaus Feldkirch
Carinagasse 44
6800 Feldkirch
Thomas.winder@lkhf.at

16 Erklärung zu möglichen Interessenkonflikten

nach den Regeln der tragenden Fachgesellschaften

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 Vertretungsberechtigten[8]
Arnold, Dirk	Asklepios Tumorzentrum Hamburg AK Altona	**Ja** Astra Zeneca, Advisory Board Amgen, AstraZeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, Boston Scientific, Bristol Meyer Squibb, Daiichi Sankyo, Merck Sharp and Dome, Merck Serono, Pierre Fabre Pharma, Roche, Sanofi, Seagen, Servier, Takeda	**Nein**	**Nein**	**Ja** Amgen Aptitude Health,CME Provider art tempi media CME Provider Astra Zeneca Bayer Bristol Meyer Squibb Clinical Care Options (CCO), CME Provider Daichii Sankyo Eli Lilly Jazz Pharma Merck (Serono) KGaA Merck, Sharp and Dome onkowissen.de (CME Provider) Pierre Fabre Pharma Roche Sanofi (Genzyme) Servier streamitup Germany, CME Provider Tactics MD LLC - CME Provider Taiho Terumo WebMD Health Corp	**Ja** OncoLytics Inc.	**Ja** Reisekosten und/ oder Kongressgebühren/ Registrierung Daiichi Sankyo	**Nein**
Borner, Markus	ONCO-CARE am Engeriedspital, Bern	**Nein**	**Nein**	**Nein**	**Nein**	**Nein**	**Nein**	**Nein**
Caca, Karel	Eine Erklärung liegt noch nicht vor							
Esposito, Irene	Universitätsklinikum Düsseldorf	**Ja** Bristol Myers Squibb GSK	**Nein**	**Nein**	**Ja** Incyte Falk Foundation Bristol Myers Squibb	**Nein**	**Nein**	**Nein**
Götze, Thorsten Oliver	Krankenhaus Nordwest Frankfurt	**Ja** advisory role:Lilly, MSD Sharp & Dohme, B , Servier, Roche, Ipsen; Amgen, AstraZeneca, Bayer, BMS, Daiichi Sankyo, FoundationMedicine, Lilly, MCI, Novartis, Roche, Sanofi Aventis, Servier, Decipher, Boehringer-Ingelheim speaker for Lilly, MCI, MSD Sharp & Dohme;	**Nein**	**Nein**	**Ja** Lilly, MSD Sharp & Dohme, Servier, Roche, Ipsen Amgen, AstraZeneca, Bayer, BMS, Daiichi Sankyo, FoundationMedicine, MCI, Novartis, Roche, Sanofi Aventis, Deciphera, Boehringer-Ingelheim	**Ja** research grants from German Research Foundation (DFG), Gemeinsamer Bundesausschuss, Deutsche Krebshilfe, AstraZeneca, and Lilly., INCYTE; Taiho; Servier;	**Nein**	**Nein**
Kraywinkel, Klaus	Robert Koch-Institut, Berlin	**Nein**	**Nein**	**Nein**	**Nein**	**Nein**	**Nein**	**Nein**
Ricke, Jens	Eine Erklärung liegt noch nicht vor							
Seehofer, Daniel	Universitätsklinikum Leipzig	**Ja**	**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 Vertretungsberechtigten[8]
		Astellas, Novartis, SIRTEX, BTG, Johnson&Johnson, Olympus			Astellas, Astra Zeneca, Novartis, SIRTEX, BTG, Johnson&Johnson, Olympus, Abbvie, Bayer, Eisai, MSD/Merck,			
Sinn, Marianne	Eine Erklärung liegt noch nicht vor							
Stein, Alexander	Hämatologisch-Onkologische Praxis Eppendorf	**Ja** Teilnahme an Advisory Boards Amgen, Astra Zeneca, BeOne, BMS, Jazz, Merck, MSD, Roche, Servier, Taiho, Takeda	**Nein**	**Nein**	**Ja** Amgen, BeOne, BMS, Merck, MSD, Roche, Servier, Taiho, Takeda	**Ja** Forschungsunterstützung (institutionell): BMS, Deutsche Krebshilfe, Servier, Pierre Fabre, MSD, Jazz, Takeda, BeOne	**Nein**	**Nein**
Vogel, Arndt	Medizinische Hochschule Hannover	**Ja** AbbVie, Accord Healthcare, AstraZeneca, Bayer, BeOne Medicines, Biologix, Boehringer Ingelheim, Bristol Myers Squibb, Chugai, Cogent Biosciences, Eisai, GSK, Ipsen, Jazz Pharmaceuticals, Merck Canada/ MSD, Merck KGaA, Paladin Pharma, Parabilis Medicines, Revolution Medicines, Roche, Servier, Taiho Oncology, and Zymeworks	**Nein**	**Nein**	**Ja** Amgen, Roche, Bayer, Sanofi, BMS, Lilly, Novartis, EISAI, AstraZeneca, Merck, Incyte, Ipsen, PierreFabre, MSD, Sirtex, BTG, Servier, Terumo.	**Nein**	**Nein**	**Nein**
Wege, Henning	Klinikum Esslingen Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf	**Ja** AstraZeneca, Taiho, Incyte, MSD, Pfizer	**Nein**	**Nein**	**Ja** AstraZeneca, Taiho, Incyte, MSD, Pfizer	**Nein**	**Nein**	**Nein**
Winder, Thomas	Eine Erklärung liegt noch nicht vor							

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 Auftrags-instituts 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