

# Biliäre Karzinome

Karzinome der Gallengänge und Gallenblase

## Leitlinie

Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen

## **Herausgeber**

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

Geschäftsführender Vorsitzender: Prof. Dr. med. Andreas Hochhaus

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

[info@dgho.de](mailto:info@dgho.de)

[www.dgho.de](http://www.dgho.de)

## **Ansprechpartner**

Prof. Dr. med. Bernhard Wörmann  
Medizinischer Leiter

## **Quelle**

[www.onkopedia.com](http://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

<b>1 Zusammenfassung</b> .....	<b>4</b>
<b>2 Grundlagen</b> .....	<b>4</b>
2.1 Definition und Basisinformationen .....	4
2.3 Epidemiologie .....	5
2.4 Pathogenese .....	7
2.4.1 Präkanzerosen .....	7
2.5 Risikofaktoren .....	8
<b>3 Vorbeugung und Früherkennung</b> .....	<b>8</b>
3.1 Vorbeugung .....	8
3.2 Früherkennung .....	8
<b>4 Klinisches Bild</b> .....	<b>9</b>
4.1 Symptome .....	9
<b>5 Diagnose</b> .....	<b>9</b>
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 Gallenblase und Ductus cysticus (C23.0 und C24.0) .....	14
5.3.2.3 Perihiläre Gallengänge (C24.0) .....	15
5.3.2.4 Distale extrahepatische Gallengänge (C24.0) .....	16
5.3.2.5 Ampulla Vateri (C24.1) .....	17
5.3.3 Histologische Subtypen .....	18
5.3.3.1 Generelle Aspekte zum biliär differenzierten Cholangiokarzinom .....	18
5.3.3.2 Gallenblasenkarzinome .....	19
5.3.3.3 Karzinome der extrahepatischen Gallengänge .....	19
5.3.3.4 Karzinome der intrahepatischen Gallengänge .....	19
5.3.3.5 Karzinome der Ampulla Vateri, Papillenkarzinome .....	20
<b>6 Therapie</b> .....	<b>20</b>
6.1 Therapiestruktur .....	20
6.1.1 Stadium I-III .....	21
6.1.1.1 Resektion Stadium I-III .....	21

6.1.1.2	Adjuvante Therapie.....	23
6.1.1.2.1	Adjuvante Chemotherapie .....	23
6.1.1.2.2	Adjuvante Radio- und Radiochemotherapie.....	23
6.1.1.3	Neoadjuvante/präoperative Therapie .....	24
6.1.2	Stadium IV .....	24
6.1.2.1	Medikamentöse Tumorthherapie - Stadium IV .....	25
6.1.2.1.1	Erstlinientherapie .....	25
6.1.2.1.2	Zweitlinientherapie .....	26
6.1.2.1.3	Drittlinientherapie.....	27
6.1.2.1.4	Zielgerichtete Therapieansätze .....	27
6.1.2.1.4.1	FGFR2-Genfusionen und - Umlagerungen .....	27
6.1.2.1.4.2	IDH1-Mutationen.....	27
6.1.2.1.4.3	BRAF-V600-Mutationen .....	28
6.1.2.1.4.4	HER2/neu - Überexpression, - Mutation, - Amplifikation .....	28
6.1.2.1.4.5	Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H/dMMR) .....	28
6.1.2.1.4.6	NTRK-Alterationen.....	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 Pankreas- kopfes ..	29
6.2.1.3	Lebertransplantation .....	30
6.2.1.4	Metastasenresektion.....	30
6.2.2	Strahlentherapie .....	31
6.2.3	Interventionelle lokale Therapieverfahren .....	31
6.2.4	Medikamentöse Tumorthherapie .....	32
6.2.4.1	Medikamentöse Tumorthherapie - 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.....	33
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 .....	34
6.2.4.1.10	Pembrolizumab .....	34
6.2.4.1.11	Pemigatinib.....	35
6.3	Besondere Therapiesituationen .....	35
6.3.1	Karzinome der Ampulla Vateri .....	35

6.3.1.1 Nomenklatur.....	35
6.3.1.2 Diagnostik.....	35
6.3.1.3 Therapie.....	36
6.3.2 Symptomatische Cholestase.....	37
<b>7 Rehabilitation.....</b>	<b>38</b>
<b>8 Verlaufskontrolle und Nachsorge.....</b>	<b>38</b>
8.1 Verlaufskontrolle .....	38
8.2 Nachsorge.....	38
<b>9 Literatur .....</b>	<b>39</b>
<b>15 Anschriften der Verfasser .....</b>	<b>45</b>
<b>16 Erklärung zu möglichen Interessenkonflikten.....</b>	<b>46</b>

# Biliäre Karzinome

## Karzinome der Gallengänge und Gallenblase

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

**Stand:** April 2024

### Erstellung der Leitlinie:

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

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

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

In lokal begrenzten Stadien ist die komplette chirurgische Resektion die Therapie der Wahl. Die 5-Jahres-Überlebensraten liegen dann, in Abhängigkeit vom Stadium, der Selektion der 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 Tumorumlokalisierung.

Bei technisch inoperablen Tumormanifestationen, Vorliegen von Kontraindikationen gegen Operationen und im metastasierten Stadium ist die systemische Behandlung als primäre Therapie modalität 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 (Papillenkarcinome) stellen eine eigene Entitätsfamilie dar, weisen aber einige Gemeinsamkeiten zu den distalen extrahepatischen biliären Karzinomen auf und sind ebenfalls Inhalt dieser Leitlinie (siehe Kapitel [6.3.1](#))

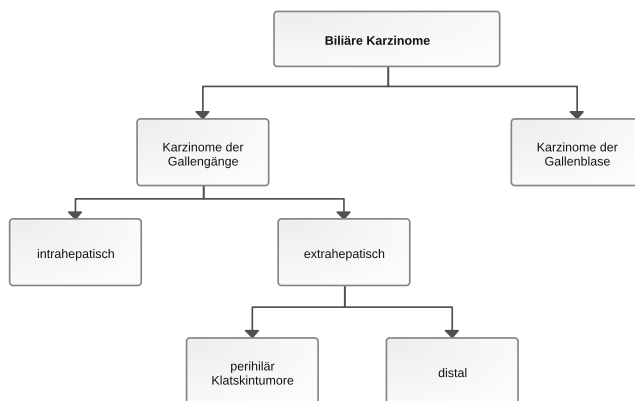
## 2 Grundlagen

### 2.1 Definition und Basisinformationen

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

gänge bzw. die intrahepatischen biliären Karzinomen verwendet. Einen Überblick über eine mögliche Nomenklatur gibt [Abbildung 1](#).

**Abbildung 1: Nomenklatur biliärer Karzinome**



Der Begriff des „cholangiozellulären Karzinoms“ ist sehr verbreitet, 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].

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

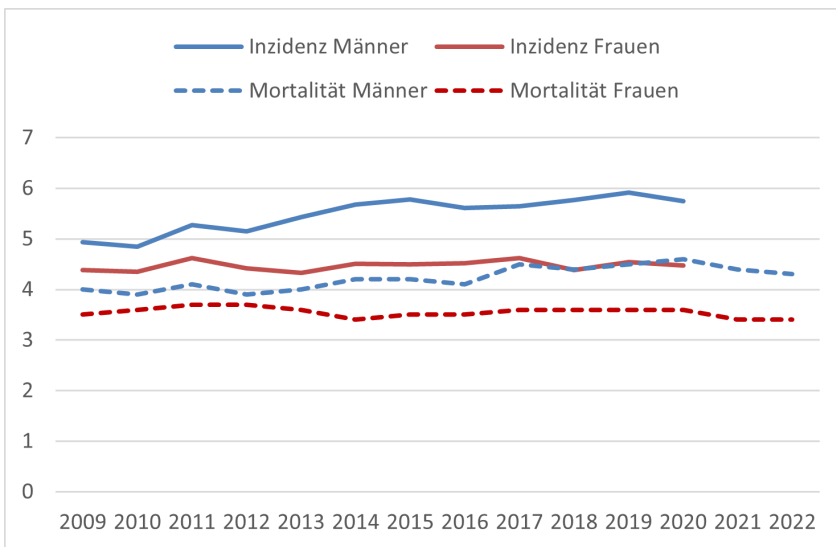
Mit jährlich rund 7.700 Neuerkrankungen sind die biliären Karzinome (bösartige Tumoren der Gallenblase (ICD-10: C23) sowie der intrahepatischen (C22.1) und extrahepatischen (C24) Gallengänge) für rund 6% aller Krebserkrankungen des Verdauungstrakts verantwortlich. Beide Geschlechter erkranken etwa gleich häufig, wobei bei Frauen die Gallenblase mit einem Anteil von 26% deutlich häufiger betroffen ist als bei Männern (12%). Knapp die Hälfte aller Fälle (Frauen 43%, Männer 52%) betreffen die extrahepatischen Gallengänge. Laut Todesursachensstatistik sind in den letzten Jahren (2020-2022) im Mittel etwa 6.500 Sterbefälle pro Jahr auf biliäre Karzinome zurückzuführen. Die altersstandardisierten Neuerkrankungs- und Sterberaten sind bei den Männern leicht zuletzt ansteigend, bei den Frauen dagegen unverändert ([Abbildung 1](#)). Bei beiden Geschlechtern ist zuletzt ein Rückgang der Inzidenz bösartiger Tumoren der Gallenblase und ein Anstieg von Malignomen der intrahepatischen Gallengänge zu beobachten ([Abbildung 2](#)).

Das mittlere Erkrankungsalter (Median) beträgt bei Männern 73, bei Frauen 76 Jahre, die Altersverteilung unterscheidet sich nur unwesentlich nach Lokalisation.

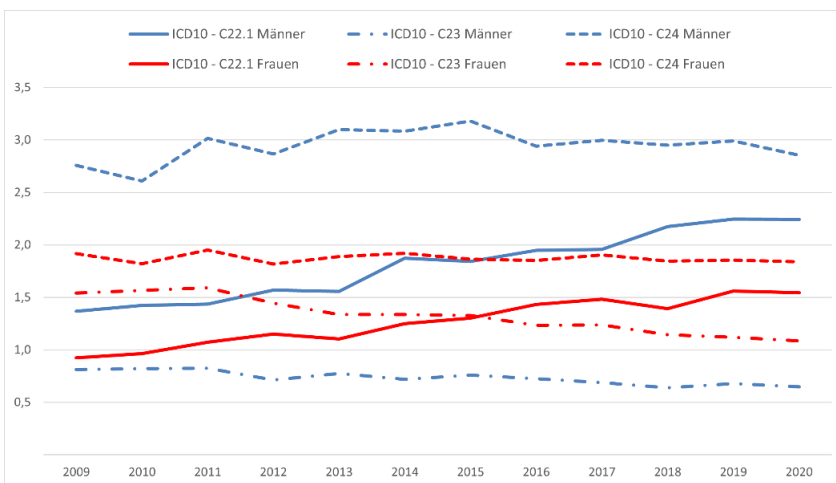
In knapp einem Viertel aller Fälle liegen bei Erstdiagnose bereits Fernmetastasen vor, bei den Tumoren der Gallenblase und der intrahepatischen Gallengänge liegt dieser Anteil bei knapp einem Drittel (extrahepatische Gallengänge: 15%).

Die relativen Überlebensraten, die das beobachtete Überleben in ein Verhältnis zum Überleben in der Allgemeinbevölkerung gleichen Alters und Geschlecht setzen, liegen je nach Lokalisation nach 5 Jahren zwischen 11% und 22% und nach 10 Jahren bei 8% bis 18% (Abbildung 3). Das relative 5-Jahres-Überleben hat sich damit in den letzten 10 Jahren bei den intra- und extrahepatischen Gallengängen um rund 3 Prozentpunkte erhöht, bei den Gallenblasentumoren zeigen sich keine Veränderungen.

**Abbildung 2: Altersstandardisierte Neuerkrankungs- und Sterberaten für biliäre Malignome in Deutschland, nach Geschlecht (2009-2020/2022, je 100.000 Personen, alter Europastandard)**

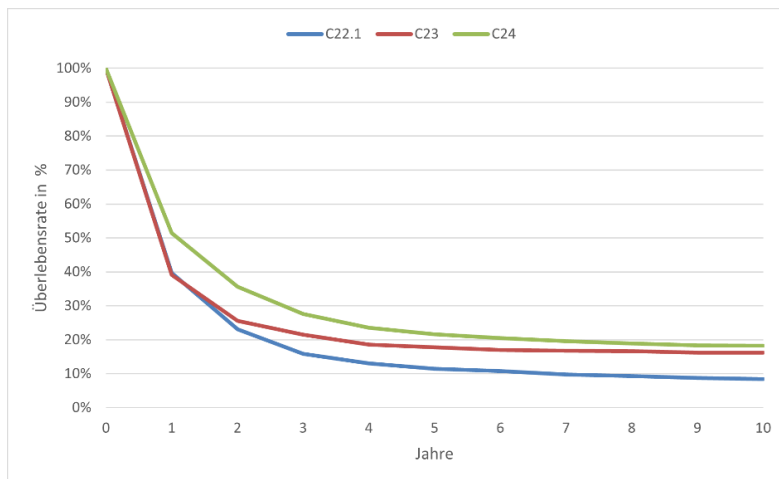


**Abbildung 3: Altersstandardisierte Neuerkrankungsraten für biliäre Malignome in Deutschland, nach Geschlecht und Lokalisation (2009-2020, je 100.000 Personen, alter Europastandard)**





**Abbildung 4: Relative Überlebensraten in Deutschland bis 10 Jahre nach Erstdiagnose biliärer Malignome, nach Lokalisation (Periodenanalyse, ausgewählte Register)**



## 2.4 Pathogenese

Die Pathogenese von biliären Karzinomen ist komplex, auch abhängig von der jeweiligen Lokalisation. Beteiligt an Karzinogenese, Wachstum und Metastasierung sind extrazelluläre Faktoren wie proinflammatorische Zytokine, Wachstumsfaktoren, infektiöse Agentien oder Gallensäure sowie genetische Aberrationen mit Deregulation der intrazellulären Signalübertragungswege [3].

Pathognomonisch für intrahepatische Cholangiokarzinome können Mutationen von *IDH1/2*, *EPHA2* oder *BAP1*, sowie Genumlagerungen oder -fusionen von *FGFR2* sein. Mutationen von *ARID1B*, *PRKACA* und *BRAF* wurden bei extrahepatischen Cholangiokarzinomen beschrieben, während Mutationen von *TP53* oder in den *RAS*-Genen nicht lokalisationspezifisch auftreten [9].

### 2.4.1 Präkanzerosen

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

Für die extrahepatischen Gallengängen sowie für den large-duct-Type der intrahepatischen Cholangiokarzinome werden zudem die intraduktalen papillären Neoplasien des biliären Systems (IPNB) als Präneoplasien angesehen. Auf der Basis des prädominanten Zelltyps (gemischte Formen sind häufig) werden pankreatobiliäre von intestinalen, gastrischen und onkozytäre 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 [90]. Weiter abgegrenzt von diesen Läsionen werden die intraduktalen tubulopapillären Neoplasien der Gallengänge, die in Analogie zu den entsprechend benannten und gut definierten Läsionen des Pankreas auch in den Gallengängen vorkommen [79], hier ist die Datenlage zu diesen Neoplasien aber noch sehr dünn. Auch Cholangiokarzinome von small-duct Typ können mit ITPN und IPNB assoziiert sein [77].

Als weitere Präkanzerosen der Gallenblase gelten die intracholezystische papilläre Neoplasien (ICPN, diverse Subtypen). 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, um an einem biliären Karzinom zu erkranken.

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

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

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

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

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

- Cholezystolithiasis (deutlich erhöhtes Risiko ab einer Steingröße von  $> 3$  cm, bei cholesterinhaltigen Steinen ggf. schon ab  $> 1,5$  cm)
- Porzellangallenblase
- ICPN der Gallenblase (ab  $\geq 1$  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].

Bei Gallensteinen empfiehlt die S3- Leitlinie 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  $\geq$  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 inva-

sive 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 Tumorklassifikation mit geplanter partieller Hepatektomie ist dies obligat.

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

Einen Überblick über die diagnostischen Verfahren gibt [Tabelle 1](#).

**Tabelle 1: Diagnostik und Staging**

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

*Legende:*

*CT - Computertomographie; ERCP - Endoskopische retrograde Cholangio-Pankreatikographie; EUS - Endoskopische Ultraschalluntersuchung; MRT - Magnetresonanztomographie; MRCP - Magnetresonanztomographie-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 8. Auflage [17] unterscheidet in Abhängigkeit von der Lokalisation in Karzinome der

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

#### 5.3.1.1 Perihiläre Tumoren / Klatskintumoren: Einteilung nach Bismuth-Corlette

Diese Einteilung wurde zur Beurteilung des Ausmaßes der Infiltration der Hepatikusgabel und damit der Resektabilität entwickelt. Sie bezieht sich allerdings nur auf die Längsausdehnung der Manifestation im Gallenwegssystem, siehe [Tabelle 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**

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 [18]**

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

### 5.3.2 Stadien und Stadieneinteilung/TNM

Die Klassifikation der Ausdehnung des Primärtumors und der Metastasierung erfolgt auf der Basis der UICC/AJCC-TNM Kriterien [18]. Die TNM-Kriterien sind in [Tabelle 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 [Wittekind, TNM 8. Auflage]**

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

Legende:

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

**Tabelle 5: klinische Stadieneinteilung nach UICC - Karzinome der intrahepatischen Gallengänge**

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

### 5.3.2.2 Gallenblase und Ductus cysticus (C23.0 und C24.0)

Als 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 6: TNM-Klassifikation -Karzinome der Gallenblase und Ductus cysticus**

Klassifikation	Tumor
<b>T</b>	<b>Primärtumor</b>
<b>Tis</b>	Carcinoma <i>in situ</i>
<b>T1a</b>	Tumor infiltriert Schleimhaut
<b>T1b</b>	Tumor infiltriert muskuläre Wandschicht
<b>T2a</b>	Tumor infiltriert perimuskuläres Bindegewebe auf der peritonealen Seite, aber keine Ausbreitung jenseits der Serosa
<b>T2b</b>	Tumor infiltriert perimuskuläres Bindegewebe auf der Leberseite, aber keine Ausbreitung in die Leber
<b>T3</b>	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
<b>T4</b>	Tumor infiltriert Stamm der V. portae oder A. hepatica oder infiltriert 2 oder mehr Nachbarorgane/-strukturen.
<b>N</b>	<b>Regionäre Lymphknoten</b>
<b>N0</b>	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
<b>N1</b>	Metastasen in 1-3 regionären Lymphknoten
<b>N2</b>	Metastasen in 4 oder mehr regionären Lymphknoten
<b>M</b>	<b>Fernmetastasen</b>
<b>M0</b>	Keine Fernmetastasen
<b>M1</b>	Fernmetastasen

Legende:

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



**Tabelle 7: klinische Stadieneinteilung nach UICC - Karzinome der Gallenblase und Ductus cysticus**

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

**5.3.2.3 Perihiläre Gallengänge (C24.0)**

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

Als regionäre Lymphknoten gelten

- hiläre Lymphknoten
- pericholedochale Lymphknoten im Ligamentum hepatoduodenale

**Tabelle 8: TNM-Klassifikation -Karzinome der perihilären Gallengänge**

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

Legende:

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

**Tabelle 9: Klinische Stadieneinteilung nach UICC - Karzinome der perihilären Gallengänge**

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

### 5.3.2.4 Distale extrahepatische Gallengänge (C24.0)

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

Als regionäre Lymphknoten gelten

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

**Tabelle 10: TNM-Klassifikation -Karzinome der distalen extrahepatischen Gallengänge**

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

Legende:

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

**Tabelle 11: klinische Stadieneinteilung nach UICC - Karzinome der distalen extrahepatischen Gallengänge**

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

### 5.3.2.5 Ampulla Vateri (C24.1)

Die regionären Lymphknoten entsprechen denen des Pankreaskopfs, gelegen an

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

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

**Tabelle 12: TNM-Klassifikation - Karzinome der Ampulla Vateri**

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

Legende:

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

**Tabelle 13: Klinische Stadieneinteilung nach UICC - Karzinome der Ampulla Vateri**

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

### 5.3.3 Histologische Subtypen

#### 5.3.3.1 Generelle Aspekte zum biliär differenzierten Cholangiokarzinom

Der häufigste histologische Subtyp des Cholangiokarzinoms ist in allen Lokalisationen das Adenokarzinom mit biliärer Differenzierung („biliary-type Cholangiocarcinoma“). Diese Tumoren zeigen in der Regel ein duktal-tubuläres Wachstumsmuster mit variablen 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. Diese

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

### **5.3.3.2 Gallenblasenkarzinome**

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

In der Gallenblase kommen zudem Mischtumoren wie das adenosquamöse Karzinom vor. Fokale squamöse Differenzierung ist bei Adenokarzinomen der Gallenblase recht häufig, ein adenosquamöses Karzinom wird jedoch erst bei 25% plattenepitheliale 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.

### **5.3.3.3 Karzinome der extrahepatischen Gallengänge**

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

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

### **5.3.3.4 Karzinome der intrahepatischen Gallengänge**

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

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

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

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

### 5.3.3.5 Karzinome der Ampulla Vateri, Papillenkarzinome

Zu den Karzinomen der Ampulla Vateri vergleiche Kapitel 6.3.1.

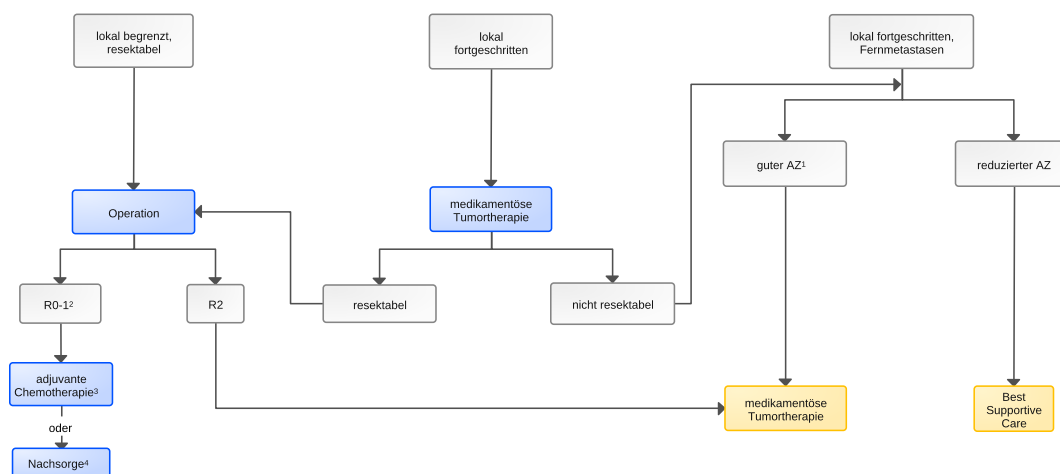
## 6 Therapie

### 6.1 Therapiestruktur

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

Ein Therapiealgorithmus ist in **Abbildung 5** dargestellt.

**Abbildung 5: Algorithmus für die Primärtherapie beim biliären Karzinom**



Legende:

■ kurativ intendierte Therapie; ■ nicht-kurativ intendierte Therapie;

<sup>1</sup> AZ - Allgemeinzustand;

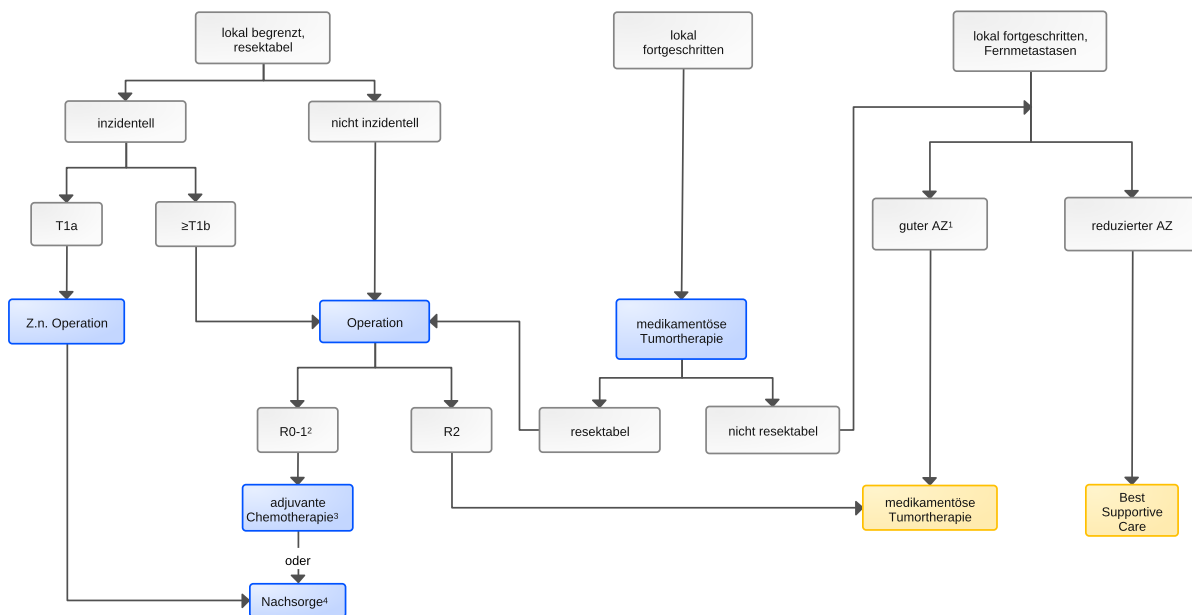
<sup>2</sup> R - Klassifikation des Zustands nach chirurgischer Resektion des Primärtumors;

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

<sup>4</sup> 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 6](#).

**Abbildung 6: Algorithmus für die Primärtherapie beim Gallenblasenkarzinom**



Legende:

█ kurativ intendierte Therapie; █ nicht-kurativ intendierte Therapie

<sup>1</sup> AZ - Allgemeinzustand

<sup>2</sup> R - Klassifikation des Zustands nach chirurgischer Resektion des Primärtumors

<sup>3</sup> vor einer Fluoropyrimidin-haltigen Chemotherapie muss eine DPD-Defizienz ausgeschlossen werden [28], Link zu [https://www.dgho.de/publikationen/stellungnahmen/gute-aerztliche-praxis/dpd-testung/dpd-positions-papier-2020-konsens\\_logos\\_final](https://www.dgho.de/publikationen/stellungnahmen/gute-aerztliche-praxis/dpd-testung/dpd-positions-papier-2020-konsens_logos_final)

<sup>4</sup> 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 [10]. Kontraindikationen für 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 Chirurgen/-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-assoziierte 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](#) [20].

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

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

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

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



### **6.1.1.2 Adjuvante Therapie**

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 gezeigt, dieser war jedoch statistisch nicht signifikant (median 15 Monate; HR 0,80;  $p = 0,097$ ) [25]. Allerdings konnte in der Sensitivitätsanalyse nach Adjustierung für Geschlecht, Lymphknotenstatus und Differenzierungsgrad durch die postoperative Behandlung mit Capecitabin über 6 Monate eine signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens (median 17 Monate, HR 0,71;  $p=0,01$ ) gezeigt werden. In der japanischen ASCOT/JCOG1202-Studie zeigte sich ebenfalls für eine adjuvante Therapie mit einem 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 [26].

In einer weiteren kürzlich publizierten 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 Gesamtüberleben (HR 1,01,  $p=0,964$ ) [27].

Die Daten der 2023 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 [28], [https://www.dgho.de/publikationen/stellungnahmen/gute-aerztliche-praxis/dpd-testung/dpd-positions-papier-2020-konsens\\_logos\\_final](https://www.dgho.de/publikationen/stellungnahmen/gute-aerztliche-praxis/dpd-testung/dpd-positions-papier-2020-konsens_logos_final).

#### **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 Lokalthherapie, ggf. ergänzt durch effektive systemische Therapie. Es liegen Daten aus mehreren, retrospektiven Studien zur adjuvanten Strahlentherapie vor. Die Metaanalyse zeigte eine Reduktion der Mortalität, in der exploratorischen Subgruppenanalyse vor allem bei 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. Therapie-modalitäten - Strahlentherapie.

### 6.1.1.3 Neoadjuvante/präoperative Therapie

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

### 6.1.2 Stadium IV

Die Therapieintention ist palliativ. Therapie der 1. Wahl ist eine systemische Therapie, ggf. ergänzt durch lokale und symptomatische Therapiemaßnahmen, siehe [Abbildung 7](#). Eine histologische oder zytologische Bestätigung der Diagnose ist vor Therapieeinleitung erforderlich. Die Therapieindikation richtet sich nach dem Allgemeinzustand, der Vorbehandlung, der Symptomatik, spezifischer Komorbidität und der Präferenz der Pat.

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

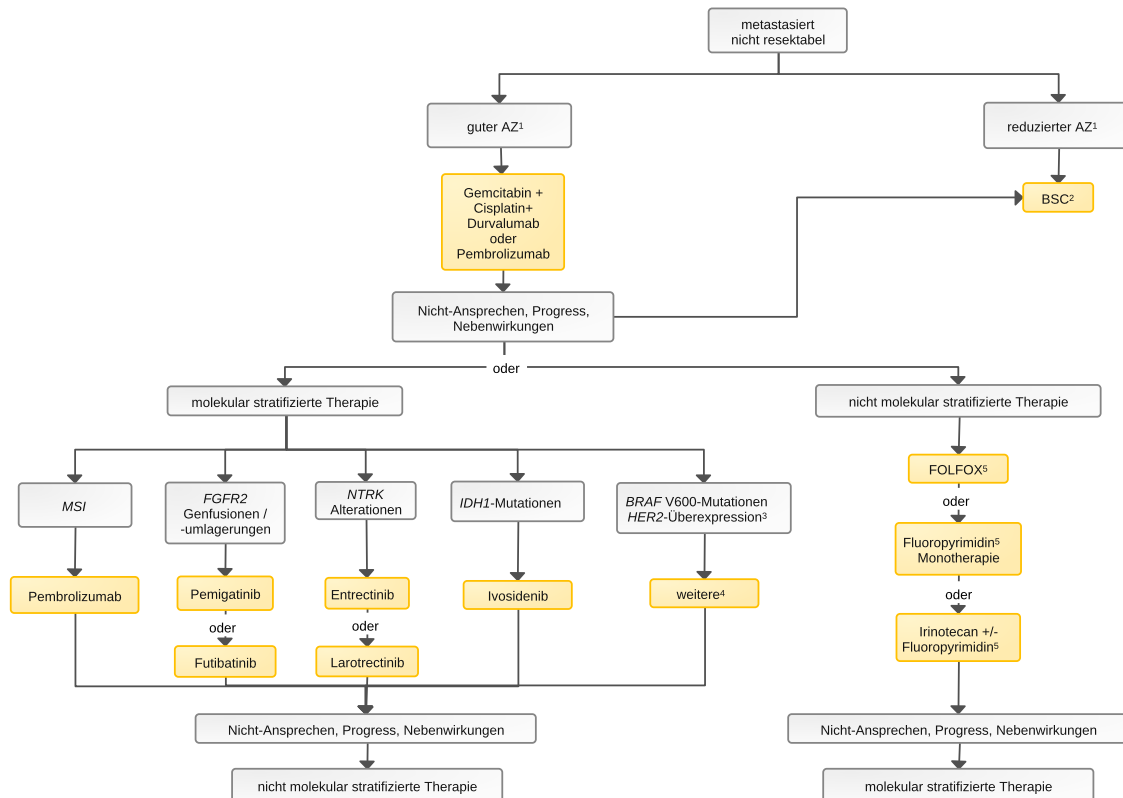
- *FGFR2*-Genfusionen und -Umlagerungen bei intrahepatischen, biliären Karzinomen
- *IDH1*-Mutationen
- *NTRK*-Fusionen bei intrahepatischen, biliären Karzinomen
- Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H/dMMR)

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

- *BRAF V600*-Mutationen
- HER2-Überexpression und -Amplifikationen

Das Wissen um die therapeutischen Optionen ermöglicht ein optimales Management und sollte möglichst früh im Krankheitsverlauf erfolgen.

**Abbildung 7: Algorithmus für die Therapie im Stadium IV**



Legende:

<sup>1</sup> AZ - Allgemeinzustand

<sup>2</sup> BSC - Best Supportive Care

<sup>3</sup> für diese molekulare Aberrationen gibt es gezielt wirksame Arzneimittel, aber keine Zulassung für die EU

<sup>4</sup> Optionen im Off-Label-Use: BRAF V600-Mutationen - Dabrafenib + Trametinib, HER2-Überexpression: siehe 6.1.2.1.4.5

<sup>5</sup> vor einer Fluoropyrimidin-haltigen Chemotherapie muss eine DPD-Defizienz ausgeschlossen werden [28], [Link zu [https://www.dgho.de/publikationen/stellungnahmen/gute-aerztliche-praxis/dpd-testung/dpd-positions-papier-2020-konsens\\_logos\\_final](https://www.dgho.de/publikationen/stellungnahmen/gute-aerztliche-praxis/dpd-testung/dpd-positions-papier-2020-konsens_logos_final)]

<sup>6</sup> wenn keine bzw länger zurückliegende Vorbehandlung mit Immuntherapie

### 6.1.2.1 Medikamentöse Tumorthherapie - 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 Gesamtüberlebens (12,8 vs 11,5 Monate; HR 0,8; p=0,021) [85]. 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 Gesamtüberleben 12,7 vs 10,9 Monate; HR 0,83; p=0,0034) [83]. 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/m<sup>2</sup> und Cisplatin 25 mg/m<sup>2</sup> an den Tagen 1,8 mit Wiederholung an Tag 22 analog der ABC-02-Studie [32]. Beide Checkpoint-Inhibitoren werden zur Kombination mit GemCis in der Erstlinie empfohlen und sind zugelassen.

Bei eingeschränkter Nierenfunktion kann Oxaliplatin statt Cisplatin eingesetzt werden [2, 88].

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 Cis/Gem) [87] oder Gemcitabine/Cisplatin +/- nab- Paclitaxel (SWOG 1815-Phase 3) [89] negativ waren und sich auch die Triplette-Kombination Gem/Cis + S1 aus der KHBO1401-MIT-SUBA nicht durchgesetzt hat [82].

### 6.1.2.1.2 Zweitlinientherapie

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

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

Für die Zweitlinientherapie stehen durch die ABC-06-Studie Daten aus einer randomisierten Phase III zur Verfügung [34]. Hierbei führte die Kombination aus Oxaliplatin und 5-FU (mFOLFOX) bei 162 eingeschlossenen Pat. zu einer signifikanten Verbesserung des Gesamtüberlebens 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 Gemcitabin+Cisplatin in der Regel auf 6 Monate begrenzt stattgefunden hat und damit nicht der deutschen Behandlungsrealität entspricht, in der häufig bis zum Progress weitertherapiert wird.

Alternativ können eine Monotherapie (5-FU/LV, Capecitabin oder Irinotecan) oder Kombinationstherapien bestehend aus 5-FU/LV oder Capecitabin in Kombination mit Irinotecan oder aus Capecitabin und Oxaliplatin [35] eingesetzt werden.

In aktuell publizierten, randomisierten 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) [36]. Auch für die Kombination von 5FU/LV + liposomales Irinotecan zeigte sich gegenüber 5FU/LV in der randomisierten Phase-IIb-NIFTY-Studie aus Südkorea mit 178 Pat. eine signifikante Verbesserung des medianen Gesamtüberlebens (8,6 vs 5,5 Monate; HR 0,68) [37]. Allerdings gab es in der deutschen Naliricc-Studie mit einem identischen Ansatz (randomisierter Vergleich von liposomalem Irinotecan+5FU/LV vs 5FU/LV) keine Verbesserung des Überlebens [91]. 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 [38], so dass auch die Monotherapie eine valide Option sein kann.

Wenn immer möglich, sollten Pat. im Rahmen klinischer Studien therapiert werden.

### **6.1.2.1.3 Drittlinientherapie**

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

### **6.1.2.1.4 Zielgerichtete Therapieansätze**

Aktuelle Studien zeigen, dass in bis zu 50% der Pat. mit biliären Tumoren genetische Alterationen nachzuweisen sind für die bereits zielgerichtete Therapie zugelassen sind oder in klinischen Studien derzeit untersucht werden [42, 84]. Wir differenzieren zwischen genetischen Alterationen, für die zielgerichtete Arzneimittel von der EMA zugelassen sind, und Alterationen, bei denen ein Off-Label-Use möglich ist, siehe auch Kapitel 6.1.2.

Die frühzeitige Analyse genetischer Alterationen ermöglicht ein optimales Management.

#### **6.1.2.1.4.1 FGFR2-Genfusionen und -Umlagerungen**

Ca. 15% der intrahepatischen biliären Karzinome weisen Alterationen des Fibroblast growth factor receptor (FGFR) auf, die zur Aktivierung verschiedener tumorimmanenter Signalwege wie MAPK, PIK3/AKT/MTOR und JAK/STAT führen. Hierbei zeigte sich die Wirksamkeit von FGFR-Inhibitoren bisher vor allem bei FGFR-2 Translokationen. In der einarmigen FIGHT 2 Studie konnte für Pat. mit FGFR2-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) [43]. Eine ähnliche Wirksamkeit zeigt sich für den Next-Generation FGFR1-4-Inhibitor Futibatinib (Goyal NEJM 2023), ebenfalls in einer einarmigen Studie mit n=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 (BGJ398) zeigte bei vorbehandelten Pat. mit Translokationen von FGFR-2 Ansprechraten bis zu 40% und eine Krankheitsstabilisierung (disease control rate) in 83% der Pat. [44].

#### **6.1.2.1.4.2 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 progressionsfreien Überlebens gezeigt werden (HR 0,37; Median 2,7 vs 1,4 Monate p<0.0001). Die Gesamtüberleben wurde ebenfalls verlängert, aber nicht statistisch signifikant (HR 0,69; Median 10,3 vs 7,5 Monate; p=0,06) bei cross-over Studiendesign. Die disease control rate lag bei 53% für Ivosidenib versus 28% Placebo. Für Ivosidenib liegt in Deutschland seit 2023 eine Zulassung für die Therapie der IDH1 R132 Mutation vor [48]. 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 2017 von der FDA zugelassen, europäischer Zulassungsantrag 2019 zurückgezogen) oder Vora-

sidenib gegen mIDH1/2 (INDIGO-Studie ASCO 2023/ EMA- Zulassung für diffuse Gliome in 2024 geplant).

#### 6.1.2.1.4.3 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 ORR von 51% (22/43) und einem mPFS von 9 Monaten und mOS von 14 Monaten gezeigt werden [49]. Auch die Kombination aus Cobimetinib + Vermurafenib zeigte Zeichen der Effektivität in der TAPUR- Basket Studie mit einer ORR von 57% und DCR von 68% (Meric- Bernstamm ASCO 2022). Daten aus einer randomisierten Studie und eine Zulassung liegen bisher noch nicht vor.

#### 6.1.2.1.4.4 HER2/neu - Überexpression, - Mutation, - Amplifikation

10-27% der extrahepatischen Gallengangs- und Gallenblasenkarzinome zeigen eine Überexpression von HER2/neu. Es stehen Daten aus verschiedenen einarmigen (Basket-) Studien mit kleinen Fallzahlen zur HER-Inhibition bei Pat. mit vorbehandelten, HER2 amplifizierten und/oder überexprimierenden, biliären Karzinomen zur Verfügung:

- Trastuzumab plus Pertuzumab (My Pathway Studie): n=39, ORR 23%, medianes PFS 4,0 Monate [50]
- Neratinib (bei HER2 mutierten): n=25, ORR 16%, medianes PFS 2,8 Monate [81]
- Trastuzumab-Deruxtecan: n=22, ORR 36%, medianes PFS 5,1 Monate [86]
- Tucatinib + Trastuzumab: n=29, ORR, 47%, medianes PFS 5,5 Monate [85]
- Zanidatamab: n=80, ORR 41%, medianes PFS 5,5 Monate [80]

Es ist zu ergänzen, dass „Her2- Positivität“ nicht in allen Studien gleich definiert ist.

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* amplifikation basierend auf *HER2:CEP17* ratio >2·0 oder *HER2* copy number >6·0), oder Next-Generation Sequencing (*HER2* amplifikation based on copy number gain) als positiv definiert.

In der Studie HERIZON-BTC-01 mit Zanidatamab erfolgte die klassische Definition IHC3+ oder IHC2+ / Amplifikation mit ISH. In der Tucatinib+Trastuzumab-Studie (SGNTUC-019) wurden per Definition Pat. Her2+ wenn IHC3+ oder IHC2+ und Amplifikation per ISH oder per NGS erfolgte.

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-T-DxD-Studie HERB (Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) 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+/-) [86].

#### 6.1.2.1.4.5 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-L1 mit Pembrolizumab an [51], 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 Gemcitabin und Cisplatin ist bei Progress unter der



Immuntherapieerhaltung eine erneute Monotherapie mit Pembrolizumab nicht sinnvoll und sollte nur eingesetzt werden, wenn noch keine Immuntherapie erfolgt ist.

#### 6.1.2.1.4.6 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 [46, 47].

## 6.2 Therapiemodalitäten

### 6.2.1 Resektion

Prinzipiell muss aufgrund der verschiedenen Lokalisationen von biliären Karzinomen zwischen Resektionen im Bereich der Leber bzw. intra- und/oder hepatischen Gallengänge und/oder des Pankreaskopfes unterschieden werden [20, 54].

#### 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 Tri-sektorektomie) und Segmentresektionen (Mono-, Bi- und Polysegmentektomien, verschiedene Kombinationen) unterschieden [55].

#### 6.2.1.2 Resektion der extrahepatischen Gallengänge und des Pankreaskopfes

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

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

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

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

Vorteile des Pyloruserhalts und damit der PPPD sind

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

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

Folgende Kriterien, die gegen eine Resektion des Primarius sprechen, sollten initial mittels einer explorativen 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 Operations-taktik/-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 [56].

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 [57]. 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 Nutznachweis für die Resektion von Metastasen eines biliären Karzinoms. In Einzelfällen kann bei Oligometastasierung eine Metastasenresektion erwogen werden.



## 6.2.2 Strahlentherapie

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

In einer Metaanalyse an mehr als 6000 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 Lymphknotenstatus (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 Überleben von 65% sowie ein medianes Gesamtüberleben von 35 Monaten. Relevante Nebenwirkungen Grad 3/4 waren Neutropenie, Hand-Fuß-Syndrom und Diarrhoe [[58](#)].

In einer retrospektiven Auswertung an 63 Pat. zeigte sich eine Verbesserung des Überlebens 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 [[59](#)]

Bei lokal fortgeschrittenen biliären Karzinomen musste eine randomisierte Phase II Studie, die eine Chemotherapie (Gemcitabin plus Cisplatin) mit einer Radiochemotherapie (Cisplatin + 5-FU) verglich, wegen schlechter Rekrutierung abgebrochen werden. Insgesamt konnten nur bei 32 Pat. Daten ausgewertet werden, die keinen Zusatznutzen für die Radiochemotherapie ergaben [[60](#)]. Vielversprechende erste Ergebnisse liegen für den Einsatz einer Präzisionsbestrahlung vor [[61](#)].

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

## 6.2.3 Interventionelle lokale Therapieverfahren

In Analogie zum HCC können bei auf die Leber/Gallengänge beschränkten inoperablen biliären Karzinomen lokale Therapieverfahren eingesetzt werden [[62](#)]. 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 dieser Verfahren stehen ausreichend evidenzbasierte Daten zur Verfügung, um es als Standardverfahren zu implementieren. Die Wahl der Methode beruht auf der jeweiligen Tumorklassifikation und Gesamtsituation sowie auf der Expertise des jeweiligen behandelnden Zentrums.

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

In einer retrospektiven Auswertung an 198 Pat. mit einem intrahepatischen biliären Karzinom, die zwischen 1992 und 2012 mit einem lokalen Therapieverfahren behandelt wurden, wurden die folgenden Therapieverfahren eingesetzt: Transarterielle Chemoembolisation (TACE) bei 64,7%, Drug-Eluting Beads (DEB) bei 5,6 %, eine reine Embolisation (TAE) bei 6,6 % sowie eine Yttrium-90 SIRT bei 23,2% der 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 Gesamtüberleben (nach mRECIST komplette/partielle Remission HR 0,49;  $p=0,001$ ). Schwerwiegende Grad 3/4 Komplikationen traten bei 16 (8%) der Patienten auf [63].

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 Überleben 19,1 Monate versus 8,1 Monate beim infiltrativen Typ;  $p=0,002$ ) sowie für diejenigen, die die TARE/SIRT als Erstlinien-Therapie (medianes Überleben 24 Monate versus 11,5 Monate für die vorbehandelten Pat.;  $p=0,048$ ) und mit einer begleitenden Chemotherapie (medianes Überleben 19,5 Monate versus 5,5 Monate für Pat. ohne begleitende 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 Überleben mit 15,5 Monaten sowie, als häufigste Nebenwirkungen, Fatigue (33%), abdominale Schmerzen (28%) und Übelkeit (25%). Erwähnenswert ist, dass in einer Subgruppenanalyse 7/73 Pat. (10%) sekundär reseziert werden konnten [65].

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

#### **6.2.4 Medikamentöse Tumorthherapie**

Eine Übersicht über die verschiedenen therapeutischen Möglichkeiten findet sich unter Kapitel [6.1.2.1](#).

## **6.2.4.1 Medikamentöse Tumortherapie - Substanzen**

### **6.2.4.1.1 Capecitabin**

Capecitabin ist ein orales Fluoropyrimidin, das im Körper zu 5-FU metabolisiert wird. In klinischen Vergleichsstudien ist es mindestens so effektiv wie 5-FU / Folinsäure. Es kann in der palliativen Therapie anstelle von 5-FU eingesetzt werden. Schwere Nebenwirkungen (Grad 3 / 4), die bei mehr als 5% der 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 [28] [Link zu [https://www.dgho.de/publikationen/stellungnahmen/gute-aerztliche-praxis/dpd-testung/dpd-positions-papier-2020-konsens\\_logos\\_final](https://www.dgho.de/publikationen/stellungnahmen/gute-aerztliche-praxis/dpd-testung/dpd-positions-papier-2020-konsens_logos_final)]

### **6.2.4.1.2 Cisplatin**

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

### **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 Grad 3 / 4-Fatigue Symptomatik

### **6.2.4.1.4 5-Fluorouracil**

5-Fluorouracil ist ein Fluoropyrimidin, dessen Wirksamkeit durch die Kombination mit Folinsäure gesteigert wird. Eine Alternative ist die orale Therapie mit Capecitabin. Schwere Nebenwirkungen sind Diarrhoe und Stomatitis. 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 [28] [Link zu [https://www.dgho.de/publikationen/stellungnahmen/gute-aerztliche-praxis/dpd-testung/dpd-positions-papier-2020-konsens\\_logos\\_final](https://www.dgho.de/publikationen/stellungnahmen/gute-aerztliche-praxis/dpd-testung/dpd-positions-papier-2020-konsens_logos_final)]

### **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%.

#### **6.2.4.1.6 Gemcitabin**

Gemcitabin ist ein Nucleosid-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 3 Studien auftraten, sind Neutropenie (10-30%), Thrombozytopenie (5-10%), Fatigue (5-20%), Anämie (5-10%), Übelkeit / Erbrechen (5%) und laborchemische Hepatotoxizität mit Erhöhung von Bilirubin und/oder Transaminasen (5%). Gemcitabin wird intravenös appliziert.

#### **6.2.4.1.7 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 progressionsfreie Überleben und die Gesamtüberlebenszeit 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).

#### **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.

#### **6.2.4.1.9 Oxaliplatin**

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

#### **6.2.4.1.10 Pembrolizumab**

Pembrolizumab ist ein Immuncheckpoint-Inhibitor. Es handelt sich um einen vollständig humanen monoklonalen Antikörper der Immunoglobulin-G4-(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

#### **6.2.4.1.11 Pemigatinib**

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

### **6.3 Besondere Therapiesituationen**

#### **6.3.1 Karzinome der Ampulla Vateri**

##### **6.3.1.1 Nomenklatur**

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

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

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

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

Bei 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% [\[66\]](#).

##### **6.3.1.2 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 [\[67, 68\]](#).

Die Festlegung der Tumorentität erfolgt histologisch, in der Regel auf der Basis einer bioptischen Sicherung des Tumors. Zur Differentialdiagnose zwischen pankreatobiliärem und intestinalen Subtyp in der dominierenden Gruppe der Adenokarzinome der Ampulla Vateri kommen neben der konventionellen Histologie (intestinale Wuchsform und Zellbild versus pankreatobiliäre Wuchsform und Zellbild) häufig immunhistologische Zusatzuntersuchungen zum Einsatz. Der bisweilen zusätzlich gesondert geführte gastrische Subtyp (mit magenartiger Muzinproduktion) ist nahe mit dem pankreatobiliären Typ verwandt und wird deswegen häufig in dieser Subgruppe eingeordnet, dem ist auch die aktuelle WHO-Klassifikation gefolgt.

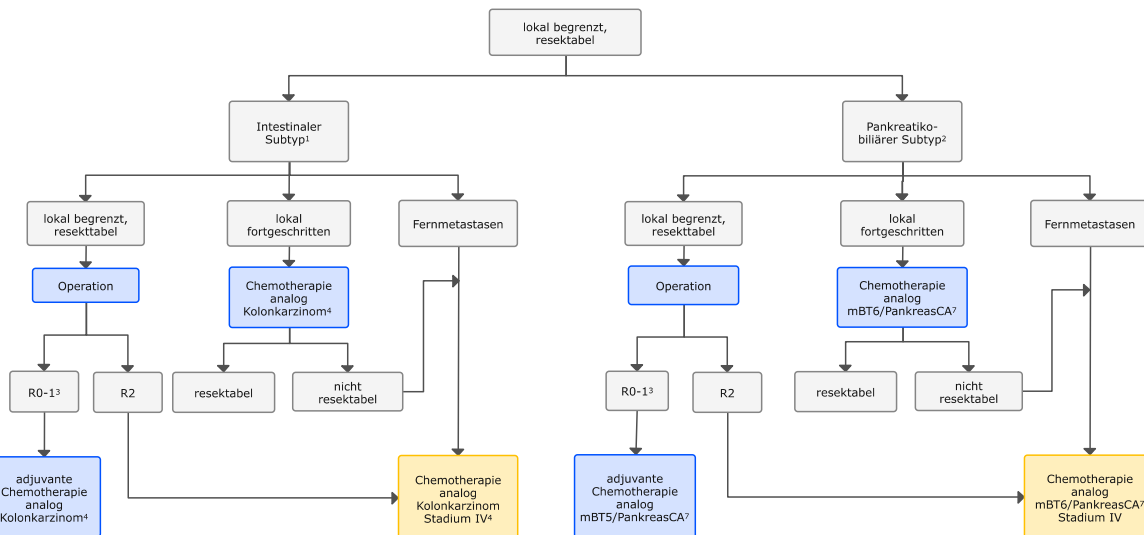
Typischerweise spricht der immunhistochemische Nachweis von Mucin-2 (MUC2) und caudal homeobox gene transcription factor-2 (CDX2) sowie von Zytokeratin 20 für den intestinalen Typ, während die Expression von Mucin-1 (MUC1), Mucin-5AC (MUC5AC) und Zytokeratin 7 für den pankreatobiliären Subtyp spricht [69, 70]. Gemischt intestinal-pankreatobiliäre Typen sind häufig (>30% der Tumoren). Zudem werden die sehr seltenen muzinösen, schlecht kohäsiven, medullären, adenosquamösen, neuroendokrinen und undifferenzierten (teilweise mit osteoklastären Riesenzellen oder rhabdoidem Phänotyp) Karzinome der Ampullenregion abgegrenzt. Mischformen kommen vor.

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

### 6.3.1.3 Therapie

Einen Überblick zum Therapiealgorithmus gibt [Abbildung 8](#).

**Abbildung 8: Algorithmus für die Therapie von Karzinomen der Ampulla Vateri**



Legende:

█ kurativ intendierte Therapie; █ nicht-kurativ intendierte Therapie;

<sup>1</sup> CDX2 positiv, MUC2 positiv

<sup>2</sup> CDX2 negativ, MUC1 positiv

<sup>3</sup> R - Klassifikation des Zustands nach chirurgischer Resektion des Primärtumors

<sup>4</sup> siehe Leitlinie [Onkopedia Kolonkarzinom](#);

<sup>5</sup> siehe Kapitel 6.1.1.2;

<sup>6</sup> siehe Kapitel 6.1.2;

<sup>7</sup> siehe Leitlinie [Onkopedia Pankreaskarzinom](#)

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

Bei resektablen Tumoren ≥ 1 cm ist eine Pankreatikoduodenektomie Methode der Wahl, zu den verschiedenen Operationsverfahren siehe Therapiemodalitäten – Resektion, Kapitel 6.2.1 [66].

Daten aus der ESPAC-3 Studie „periampullary trial“ (Differenz 8 Monate,  $p=0,25$ ) [71] und der CONKO-001 Studie [72] weisen auf Verbesserung des Überlebens durch eine adjuvante Chemotherapie mit Gemcitabin hin. Eine ergänzende Strahlentherapie führt zu keiner Verbesserung des Überlebens (ESPAC-1) [73].

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“) [32]. Eine palliative Chemotherapie mit Gemcitabin und Cisplatin zeigte auch bei diesen Pat. eine signifikante Verbesserung des Überlebens (siehe Medikamentöse Tumorthherapie, Kapitel 6.1.2.1.1) Damit liegen Daten aus einer Subgruppenanalyse einer randomisierten Phase III Studie vor, allerdings keine Informationen zu den jeweiligen histologischen Subtypen.

Prinzipiell sollte sich auch bei fortgeschrittenen inoperablem Karzinomen der Ampulla Vateri die Wahl der Chemotherapie nach dem histologischen Subtyp richten, so dass Karzinome des intestinalen Subtyps (CDX2 positiv) in Analogie zum kolorektalen Karzinom (siehe Onkopedia-Leitlinie Kolonkarzinom) und Karzinome des pankreatikobiliären Subtyps (CDX2 negativ, MUC1 positiv) in Analogie zu biliären Karzinomen (siehe [Abbildung 8](#) dieser LL) oder zum Pankreaskarzinom (siehe Onkopedia-Leitlinie Pankreaskarzinom) behandelt werden.

### 6.3.2 Symptomatische Cholestase

Eine klinisch relevante Cholestase tritt im Krankheitsverlauf bei bis zu 50% der 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 [74] oder Brachytherapie [75] ergänzt werden, um die Offenheitsrate der Stents bzw. Drainage zu verbessern.

Der Nutzen einer photodynamischen Therapie bleibt trotz einer Vielzahl von kleineren und in der Regel retrospektiven Studien unklar. Bei diesem Verfahren werden photosensibilisierende Substanzen appliziert, die sich im Tumorgewebe anreichern und durch Radikalbildung zur Gewebeerstörung führen. Nachteil ist die geringe Eindringtiefe sowie eine allgemeine Phototoxizität, die das Meiden von Lichtexposition erforderlich macht. In einer aktuellen Metaanalyse [76] 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 13](#) etabliert, siehe auch ESMO-Leitlinie 2016 [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
<b>Körperliche Untersuchung</b>	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
<b>Labor:</b> Leberwerte, LDH, CA 19-9, CEA	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
<b>Bildgebung:</b> 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. Rizvi S, Gores GJ. Pathogenesis, diagnosis, and management of cholangiocarcinoma. Gastroenterology 2013;145:1215-1229. 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 2023;34:127-140. DOI:10.1016/j.annonc.2022.10.506.
3. Hundal R, Shaffer EA. Gallbladder cancer: epidemiology and outcome. Clin Epidemiol 2014;6:99-109. DOI:10.2147/CLEP.S37357
4. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V., Sonderauswertung Datengrundlage Mortalität: Todesursachenstatistik, <https://www.destatis.de/de/methoden/qualitaet/qualitaetsberichte/gesundheit/todesursachen>
5. Robert - Koch Institut (Hrsg.) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (Hrsg.) Krebs in Deutschland 2013-2014, 11. Auflage 2017; 40-47, 2017. [https://www.krebsdaten.de/krebs/de/content/publikationen/krebs\\_in\\_deutschland/kid\\_2017/krebs\\_in\\_deutschland\\_2017](https://www.krebsdaten.de/krebs/de/content/publikationen/krebs_in_deutschland/kid_2017/krebs_in_deutschland_2017)
6. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V., [www.gbe-bund.de](http://www.gbe-bund.de)
7. [https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/specific\\_analysis.php](https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/specific_analysis.php)
8. Joinpoint Regression Program, Version 4.9.0.0 - March 2021; Statistical Methodology and Applications Branch, Surveillance Research Program, National Cancer Institute. <https://surveillance.cancer.gov/joinpoint/>
9. Razumilava N, Gores GJ. Cholangiocarcinoma. Lancet 2014;383:2168-2179. DOI:10.1016/S0140-6736(13)61903-0
10. Blechacz B. Cholangiocarcinoma: Current knowledge and new developments. Gut Liver 2017;11:13-26. DOI:10.5009/gnl15568
11. Shukla SK, Singh G, Shahi KS et al. Staging, Treatment and future approaches of gallbladder carcinoma. J Gastrointest Cancer 2018;49:9-15. DOI:10.1007/s12029-017-0036-5
12. McCain RS, Diamond A, Jones C, Coleman HG. Current practices and future prospects for the management of gallbladder polyps: A topical review. World J Gastroenterol 2018;24:2844-2852. DOI:10.3748/wjg.v24.i26.2844
13. Ghouri YA, Mian I, Blechacz B. Cancer review: Cholangiocarcinoma. J Carcinog 2015;14:1. DOI:10.4103/1477-3163.151940
14. Wernberg JA, Lucarelli DD. Gallbladder cancer. Surg Clin North Am 2014;94:343-336. 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 2018;53:1006-1034. DOI:10.1007/s00535-018-1484-9

16. AWMF S3 Leitlinie: Diagnostik und Therapie des hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome, Version 4.0, August 2023. [https://register.awmf.org/assets/guidelines/032-053olk\\_s3\\_diagnostik-therapie-hepatozellulaere-karzinom-biliaere-karzi-  
nome\\_2023-08](https://register.awmf.org/assets/guidelines/032-053olk_s3_diagnostik-therapie-hepatozellulaere-karzinom-biliaere-karzi-<br/>nome_2023-08)
17. TNM: Klassifikation maligner Tumoren, 8. Auflage [Internet]. Wiley.com. Verfügbar unter: [https://www.wiley-vch.de/de/fachgebiete/medizin-und-gesundheit/tnm-klassifikation-  
maligner-tumoren-978-3-527-34280-8](https://www.wiley-vch.de/de/fachgebiete/medizin-und-gesundheit/tnm-klassifikation-<br/>maligner-tumoren-978-3-527-34280-8)
18. Jarnagin WR, Fong Y, DeMatteo RP et al. Staging, resectability, and outcome in 225 patients with hilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg* 2001;234:507-517. PMID:11573044
19. Chang DK, Jamieson NB, Johns AL et al. Histomolecular phenotypes and outcome in adenocarcinoma of the ampulla of Vater. *J Clin Oncol* 2013;31:1348-1356. DOI:10.1200/JCO.2012.46.8868
20. Birth M, Ittel TH, Pereira PL (Hrsg.). Hepatobiliäre und Pankreastumoren - Interdisziplinäres Vorgehen. Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2010. DOI:10.1007/978-3-642-04935-4
21. Goetze TO, Paolucci V. Adequate extent in radical re-resection of incidental gallbladder carcinoma: analysis of the German Registry. *Surg Endosc* 2010;24:2156-2164. DOI:10.1007/s00464-010-0914-4
22. Levi Sandri GB, Spoleтини G, Mascianà G et al. The role of minimally invasive surgery in the treatment of cholangiocarcinoma. *Eur J Surg Oncol* 2017;43:1617-1621. DOI:10.1016/j.ejso.2017.02.012
23. Horgan AM, Amir E, Walter T, Knox JJ. Adjuvant therapy in the treatment of biliary tract cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol* 2012;30:1934-1940. DOI:10.1200/JCO.2011.40.5381
24. Wang ML, Ke ZY, Yin S, Liu CH, Huang Q. The effect of adjuvant chemotherapy in resectable cholangiocarcinoma: A meta-analysis and systematic review. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2019;18:110-116. DOI:10.1016/j.hbpd.2018.11.001
25. Primrose JN, Fox RP, Palmer DH et al. Capecitabine compared with observation in resected biliary tract cancer (BILCAP): a randomised, controlled, multicentre, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2019;20:663-673. DOI:10.1016/S1470-2045(18)30915-X
26. Edeline J, Benabdelghani M, Bertaut A et al. Gemcitabine and oxaliplatin chemotherapy or surveillance in resected biliary tract cancer (PRODIGE 12-ACCORD 18-UNICANCER GI): a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2019;37:658-667. DOI:10.1200/JCO.18.00050
27. Ebata T, Hirano S, Konishi M et al. Randomized clinical trial of adjuvant gemcitabine chemotherapy versus observation in resected bile duct cancer. *Br J Surg* 2018;105:192-202. DOI:10.1002/bjs.10776
28. Wörmann B, Bokemeyer C, Burmeister T et al.: Dihydropyrimidine dehydrogenase testing prior to treatment with 5-fluorouracil, capecitabine, and tegafur: a consensus paper. *Oncol Res Treat* 2020;43:628-636, 2020. DOI:10.1159/000510258
29. Kim BH, Kwon J, Chie EK et al. Adjuvant chemoradiotherapy is associated with improved survival for patients with resected gallbladder carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg Oncol* 2018;25:255-264. DOI:10.1245/s10434-017-6139-1
30. Shi YQ, Zhang JY, Tian H et al. Role of adjuvant (chemo)radiotherapy for resected extrahepatic cholangiocarcinoma: a meta-analysis. *J Zhejiang Univ Sci B* 2020;21:549-559. 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* 2019;105:839-847. DOI:10.1002/bjs.10641
32. Valle J, Wasan H, Palmer DH et al. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. *N Engl J Med* 2010;362:1273-1281. DOI:10.1056/NEJMoa0908721

33. Okusaka T, Nakachi K, Fukutomi A et al. Gemcitabine alone or in combination with cisplatin in patients with biliary tract cancer: a comparative multicentre study in Japan. *Br J Cancer* 2010;103:469-474. DOI:10.1038/sj.bjc.6605779
34. Lamarca A, Palmer DH, Wasan HS et al. Second-line FOLFOX chemotherapy versus active symptom control for advanced biliary tract cancer (ABC-06): a phase 3, open-label, randomised, controlled trial. *Lancet Oncol* 2021;22:609-701. DOI:10.1016/S1470-2045(21)00027-9
35. Brieu B, Dahan L, Rycke YD et al. Second-line chemotherapy for advanced biliary tract cancer after failure of the gemcitabine-platinum combination: A large multicenter study by the Association des Gastro-Entérologues Oncologues. *Cancer* 2015;121:3290-3297. DOI:10.1002/cncr.29471
36. Zheng Y, Tu X, Zhao P et al. A randomised phase II study of second-line XELIRI regimen versus irinotecan monotherapy in advanced biliary tract cancer patients progressed on gemcitabine and cisplatin. *Br J Cancer* 2018;119:291-295. DOI:10.1038/s41416-018-0138-2
37. 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* 2021;22:1560-1572. DOI:10.1016/S1470-2045(21)00486-1
38. Ramaswamy A, Ostwal V, Sharma A et al. Efficacy of capecitabine plus irinotecan vs irinotecan monotherapy as second-line treatment in patients with advanced gallbladder cancer: a multicenter phase 2 randomized clinical trial (GB-SELECT). *JAMA Oncol* 2021;7:436-439. DOI:10.1001/jamaoncol.2020.6166
39. Lamarca A, Hubner RA, David Ryder W, Valle JW. Second-line chemotherapy in advanced biliary cancer: a systematic review. *Ann Oncol* 2014;25:2328-2338. DOI:10.1093/annonc/mdu162
40. Walter T, Horgan AM, McNamara M et al. Feasibility and benefits of second-line chemotherapy in advanced biliary tract cancer: a large retrospective study. *Eur J Cancer* 2013;49:329-335. DOI:10.1016/j.ejca.2012.08.003
41. Neuzillet C, Casadei Gardini A, Brieu B et al. Prediction of survival with second-line therapy in biliary tract cancer: Actualisation of the AGEO CT2BIL cohort and European multicentre validations. *Eur J Cancer* 2019;111:94-106. DOI:10.1016/j.ejca.2019.01.019
42. Verlingue L, Malka D, Allorant A et al. Precision medicine for patients with advanced biliary tract cancers: An effective strategy within the prospective MOSCATO-01 trial. *Eur J Cancer* 2017;87:122-130. DOI:10.1016/j.ejca.2017.10.013
43. Abou-Alfa GK, Sahai V, Hollebecque A et al. Pemigatinib for previously treated, locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma: a multicentre, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2020;21:671-684. DOI:10.1016/S1470-2045(20)30109-1
44. Javle M, Lowery M, Shroff RT et al. Phase II study of BGJ398 in patients with FGFR-altered advanced cholangiocarcinoma. *J Clin Oncol* 2016;36:276-282. DOI:10.1200/JCO.2017.75.5009
45. Javle M, Roychowdhury S, Kelley RK et al. Infigratinib (BGJ398) in previously treated patients with advanced or metastatic cholangiocarcinoma with FGFR2 fusions or rearrangements: mature results from a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2021;6:803-815. DOI:10.1016/S2468-1253(21)00196-5
46. Drilon A, Laetsch TW, Kummar S et al. Efficacy of larotrectinib in TRK fusion-positive cancers in adults and children. *N Engl J Med* 2018;378:731-739. DOI:10.1056/NEJMoa1714448

47. Doebele RC, Drilon A, Paz-Ares L et al. Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1-2 trials. *Lancet Oncol* 2020;21:271-282. DOI:10.1016/S1470-2045(19)30691-6
48. Abou-Alfa GK, Macarulla T, Javle MM et al. Ivosidenib in IDH1-mutant, chemotherapy-refractory cholangiocarcinoma (ClarIDHy): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2020;21:796-807. DOI:10.1016/S1470-2045(20)30157-1
49. Subbiah V, Lassen U, Élez E et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with BRAFV600E-mutated biliary tract cancer (ROAR): a phase 2, open-label, single-arm, multicentre basket trial. *Lancet Oncol* 2020;21:1234-1243. DOI:10.1016/S1470-2045(20)30321-1
50. Javle M, Borad MJ, Azad NS et al. Pertuzumab and trastuzumab for HER2-positive, metastatic biliary tract cancer (MyPathway): a multicentre, open-label, phase 2a, multiple basket study. *Lancet Oncol* 2021;22:1290-1300. DOI:10.1016/S1470-2045(21)00336-3
51. Le DT, Durham JN, Smith KN et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science* 2017;357:409-413. DOI:10.1126/science.aan6733
52. Kim RD, Chung V, Alese OB et al. A phase 2 multi-institutional study of nivolumab for patients with advanced refractory biliary tract cancer. *JAMA Oncol*. 2020;6:888-894. DOI:10.1001/jamaoncol.2020.0930
53. Piha-Paul SA, Oh DY, Ueno M et al. Efficacy and safety of pembrolizumab for the treatment of advanced biliary cancer: Results from the KEYNOTE-158 and KEYNOTE-028 studies. *Int J Cancer* 2020;147:2190-2198. DOI:10.1002/ijc.33013
54. Seyama Y, Makuuchi M. Current surgical treatment for bile duct cancer. *World J Gastroenterol* 2007;13:1505-1515. DOI:10.3748/wjg.v13.i10.1505
55. Scheele J. Anatomiegerechte und atypische Leberresektionen [Anatomical and atypical liver resections]. *Chirurg* 2001;72:113-124. DOI:10.1007/s001040051278
56. Heimbach JK, Gores GJ, Haddock MG et al. Liver transplantation for unresectable perihilar cholangiocarcinoma. *Semin Liver Dis* 2004;24:201-207. DOI:10.1055/s-2004-828896
57. 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* 2016;11:e0156127. DOI:10.1371/journal.pone.0156127
58. 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* 2015;33:2617-2622. DOI:10.1200/JCO.2014.60.2219
59. Poruk KE, Pawlik TM, Weiss MJ. Perioperative management of hilar cholangiocarcinoma. *J Gastrointest Surg* 2015;19:1889-1899. DOI:10.1007/s11605-015-2854-8
60. Phelip JM, Vendrely V, Rostain F et al. Gemcitabine plus cisplatin versus chemoradiotherapy in locally advanced biliary tract cancer: Fédération Francophone de Cancérologie Digestive 9902 phase II randomised study. *Eur J Cancer* 2014;50:2975-2982. DOI:10.1016/j.ejca.2014.08.013
61. Fuller CD, Dang ND, Wang SJ et al. Image-guided intensity-modulated radiotherapy (IG-IMRT) for biliary adenocarcinomas: initial clinical results. *Radiother Oncol* 2009;92:249-254. DOI:10.1016/j.radonc.2009.02.015
62. Labib PL, Davidson BR, Sharma RA, Pereira SP. Locoregional therapies in cholangiocarcinoma. *Hepat Oncol* 2017;4:99-109. DOI:10.2217/hep-2017-0014
63. Hyder O, Marsh JW, Salem R et al. Intra-arterial therapy for advanced intrahepatic cholangiocarcinoma: a multi-institutional analysis. *Ann Surg Oncol* 2013;20:3779-3786. DOI:10.1245/s10434-013-3127-y

64. Cucchetti A, Cappelli A, Mosconi C et al. Improving patient selection for selective internal radiation therapy of intra-hepatic cholangiocarcinoma: A meta-regression study. *Liver Int* 2017;37:1056-1064. DOI:10.1111/liv.13382
65. 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* 2015;41:120-127. DOI:10.1016/j.ejso.2014.09.007
66. Neuhaus PJ, Wittekind CF. *Klassifikation maligner Tumoren des Gastrointestinaltrakts II*. Springer Verlag Berlin Heidelberg 2007. DOI:10.1007/978-3-540-49821-6
67. Riall TS, Cameron JL, Lillemoe KD et al. Resected periampullary adenocarcinoma: 5-year survivors and their 6- to 10-year follow-up. *Surgery* 2006;140:764-772. DOI:10.1016/j.surg.2006.04.006
68. Ahn DH, Bekaii-Saab T. Ampullary cancer: an overview. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2014:112-115. DOI:10.14694/EdBook\_AM.2014.34.112
69. 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* 2011;135:202-211. DOI:10.1309/AJCPCTCUQSYI89YT
70. 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* 2017;25:31-40. DOI:10.1177/1066896916664987
71. 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* 2012;308:147-156. DOI:10.1001/jama.2012.7352
72. 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* 2013;310:1473-1481. DOI:10.1001/jama.2013.279201
73. Neoptolemos JP, Dunn JA, Stocken DD et al. Adjuvant chemoradiotherapy and chemotherapy in resectable pancreatic cancer: a randomised controlled trial. *Lancet* 2001;358:1576-1585. PMID:11716884
74. 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* 2018;87:944-951. DOI:10.1016/j.gie.2017.10.029
75. 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* 2018;41:206-217. DOI:10.1007/s00270-017-1827-6
76. 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* 2017;23:1278-1288. DOI:10.3748/wjg.v23.i7.1278
77. Goeppert B, Stichel D, Toth R et al. Integrative analysis reveals early and distinct genetic and epigenetic changes in intraductal papillary and tubulopapillary cholangiocarcinogenesis. *Gut* 2022;71:391-401. DOI:10.1136/gutjnl-2020-322983
78. Goyal L, Meric-Bernstam F, Hollebecque A et al. Futibatinib for FGFR2-rearranged intrahepatic cholangiocarcinoma. *N Engl J Med* 2023;388:228-239. DOI:10.1056/NEJMoa2206834
79. Gross C, Engleitner T, Lange S et al. Whole exome sequencing of biliary tubulopapillary neoplasms reveals common mutations in chromatin remodeling genes. *Cancers (Basel)* 2021;13:2742. DOI:10.3390/cancers13112742



80. 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* 2023;24:772-782. DOI:10.1016/S1470-2045(23)00242-5
81. Harding JJ, Piha-Paul SA, Shah RH et al. Antitumour activity of neratinib in patients with HER2-mutant advanced biliary tract cancers. *Nat Commun* 2023;14:630. DOI:10.1038/s41467-023-36399-y
82. 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-MIT-SUBA). *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2023;30:102-110. DOI:10.1002/jhbp.1219
83. 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* 2023;401:1853-1865. DOI:10.1016/S0140-6736(23)00727-4
84. Kendre G, Murugesan K, Brummer T, Segatto O, Saborowski A, Vogel A. Charting co-mutation patterns associated with actionable drivers in intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Hepatol* 2023;78:614-626. DOI:10.1016/j.jhep.2022.11.030
85. 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* 2023;41:5569-5578. DOI:10.1200/JCO.23.00606. Oh DY, He AR, Qin S et al., Durvalumab plus Gemcitabine and Cisplatin in Advanced Biliary Tract Cancer, *NEJM Evid* 2022;1(8) DOI:10.1056/EVIDoa2200015
86. Ohba A, Morizane C, Kawamoto Y et al. Trastuzumab deruxtecan (T-DXd; DS-8201) in patients (pts) with HER2-expressing unresectable or recurrent biliary tract cancer (BTC): An investigator-initiated multicenter phase 2 study (HERB trial). *J Clin Oncol* 40, 2022 (suppl 16; abstr 4006). DOI:10.1200/JCO.2022.40.16\_suppl.4006
87. 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* 2022;40:262-271. DOI:10.1200/JCO.21.00679
88. Sharma A, Kalyan Mohanti B et al. Modified gemcitabine and oxaliplatin or gemcitabine + cisplatin in unresectable gallbladder cancer: Results of a phase III randomised controlled trial. *Eur J Cancer* 2019;123:162-170. DOI:10.1016/j.ejca.2019.10.004
89. Shroff RT, Guthrie KA, Scott AJ et al. SWOG 1815: 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* 2023; 41 (suppl 4; abstr LBA490) DOI:10.1200/JCO.2023.41.4\_suppl.LBA490
90. 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* 2020;158:573-582. DOI:10.1053/j.gastro.2019.10.028
91. Vogel A, Wenzel P, Folprecht G et al. Nal-IRI and 5-FU/LV compared to 5-FU/LV in patients with cholangio- and gallbladder carcinoma previously treated with gemcitabine-based therapies (NALIRICC - AIO-HEP- 0116). *Ann Oncol* 2022;33(S7):S563-S564. DOI:10.1016/j.annonc.2022.07.081

## 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](mailto:d.arnold@asklepios.com)

**Prof. Dr. med. Markus Borner**

ONCOCARE am Engeriedspital  
Riedweg 15  
CH-3012 Bern  
[markus.borner@hin.ch](mailto: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](mailto: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](mailto:irene.esposito@med.uni-duesseldorf.de)

**Prof. Dr. Dr. Thorsten Oliver Götze**

Krankenhaus Nordwest  
Institut für Klinisch-Onkologische Forschung  
Steinbacher Hohl 2-26  
60488 Frankfurt  
[goetze.thorsten@khnw.de](mailto: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](mailto:k.kraywinkel@rki.de)

**PD Dr. med. Jens Ricke**

Klinikum der Universität München  
Klinik und Poliklinik für Radiologie  
Marchioninistraße 15  
81377 München  
[jens.ricke@med.uni-muenchen.de](mailto:jens.ricke@med.uni-muenchen.de)

**Prof. Dr. med. Daniel Seehofer**

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

**PD Dr. med. Marianne Sinn**

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

**PD Dr. med. Alexander Stein**

Hämatologisch-Onkologische Praxis Eppendorf  
Eppendorfer Landstr. 42  
20249 Hamburg  
[stein@hope-hamburg.de](mailto:stein@hope-hamburg.de)

**Prof. Dr. med. Arndt Vogel**

Medizinische Hochschule Hannover  
Klinik für Gastroenterologie,  
Hepatologie und Endokrinologie  
Carl-Neuberg-Str. 1  
30625 Hannover  
[vogel.arndt@mh-hannover.de](mailto:vogel.arndt@mh-hannover.de)

**Prof. Dr. med. Henning Wege**

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

**PD Dr. Thomas Winder**

Klinik Hirslanden  
Witellikerstr. 40  
CH-8032 Zürich  
[thomas.winder@hin.ch](mailto:thomas.winder@hin.ch)

## **16 Erklärung zu möglichen Interessenkonflikten**

nach den [Regeln der tragenden Fachgesellschaften](#).