

Maligne biliäre Tumoren

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.
Alexanderplatz 1
10178 Berlin

Geschäftsführender Vorsitzender: Prof. Dr. med. Lorenz Trümper

Telefon: +49 (0)30 27 87 60 89 - 0
Telefax: +49 (0)30 27 87 60 89 - 18

info@dgho.de
www.dgho.de

Ansprechpartner

Prof. Dr. med. Bernhard Wörmann
Medizinischer Leiter

Quelle

www.onkopedia.com

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

Inhaltsverzeichnis

1 Zusammenfassung	3
2 Grundlagen	3
2.1 Definition und Basisinformationen	3
2.3 Epidemiologie	4
2.4 Pathogenese	10
2.4.1 Präkanzerosen	10
2.5 Risikofaktoren	10
3 Vorbeugung und Früherkennung	11
3.1 Vorbeugung	11
3.2 Früherkennung	11
4 Klinisches Bild	12
4.1 Symptome	12
5 Diagnose	12
5.2 Diagnostik	12
5.2.1 Erstdiagnose	12
5.3 Klassifikation	14
5.3.1 Einteilung nach Lokalisation	14
5.3.1.1 Perihiläre/Klatskintumoren: Einteilung nach Bismuth-Corlette	14
5.3.1.2 Perihiläre/Klatskintumoren: Jarnagin-Blumgart/MSK-Klassifikation	14
5.3.2 Stadien und Stadieneinteilung/TNM	15
5.3.2.1 Intrahepatische Gallengänge C22.1	15
5.3.2.2 Gallenblase und Ductus cysticus C23.0 und C24.0	16
5.3.2.3 Perihiläre Gallengänge C24.0	17
5.3.2.4 Distale extrahepatische Gallengänge C24.0	18
5.3.2.5 Ampulla vateri C24.1	19
5.3.3 Histologische Subtypen	20
5.3.3.1 Gallenblasenkarzinome und Karzinome der extrahepatischen Gallengänge	20
5.3.3.2 Intrahepatische mBT	21
5.3.3.3 Karzinome der Ampulla vateri, Papillenkarzinome	21
6 Therapie	22
6.1 Therapiestruktur	22
6.1.1 Stadium I-III	23
6.1.1.1 Resektion Stadium I-III	23
6.1.1.2 Adjuvante Therapie	24
6.1.1.2.1 Adjuvante Chemotherapie	25
6.1.1.2.2 Adjuvante Radio-(Chemo) Therapie	25

6.1.1.3 Neoadjuvante/präoperative Therapie	25
6.1.2 Stadium IV	26
6.1.2.1 Medikamentöse Tumorthherapie - Stadium IV	26
6.1.2.1.1 Erstlinientherapie	26
6.1.2.1.2 Zweitlinientherapie	27
6.1.2.1.3 Drittlinientherapie.....	27
6.1.2.1.4 Zielgerichtete Therapieansätze	27
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	30
6.2.3 Interventionelle lokale Therapieverfahren	31
6.2.4 Medikamentöse Tumorthherapie	32
6.2.4.1 adjuvante Chemotherapie	32
6.2.4.2 Palliative Chemotherapie	32
6.2.4.3 Medikamentöse Tumorthherapie - Substanzen	33
6.2.4.3.1 Capecitabin.....	33
6.2.4.3.2 Cisplatin.....	33
6.2.4.3.3 Gemcitabin	33
6.2.4.3.4 5-Fluorouracil.....	34
6.2.4.3.5 Irinotecan.....	34
6.2.4.3.6 Oxaliplatin	34
6.3 Besondere Therapiesituationen	34
6.3.1 Karzinome der Ampulla vateri	34
6.3.1.1 Nomenklatur	34
6.3.1.2 Diagnostik.....	35
6.3.1.3 Therapie.....	35
6.3.2 Symptomatische Cholestase.....	36
7 Rehabilitation.....	37
8 Verlaufskontrolle und Nachsorge.....	37
8.1 Verlaufskontrolle	37
8.2 Nachsorge.....	37
9 Literatur	38
15 Anschriften der Verfasser	42
16 Erklärung zu möglichen Interessenkonflikten.....	44

Maligne biliäre Tumoren

Karzinome der Gallengänge und Gallenblase

Hinweise zu COVID-19 finden Sie in der [COVID-19-Leitlinie](#), im Kapitel 6.2.40

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

Stand: Mai 2019

Erstellung der Leitlinie:

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

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

1 Zusammenfassung

Die vorliegende Leitlinie befasst sich mit den „malignen biliären Tumoren“ (mBT). 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 (siehe [Abbildung 1](#)). In der internationalen Nomenklatur werden mBT auch als Cholangiokarzinome (cholangiocarcinoma, CCA) zusammengefasst.

Maligne biliäre Tumoren 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 Patientenselektion sowie dem Resektionsergebnis bei 20-50%. Bei lokal fortgeschrittenen Stadien sollte die Therapie in der Regel multimodal erfolgen (insbesondere bei intrahepatischer Tumorlokalisation), im metastasierten Stadium ist die systemische Therapie indiziert. Neben den tumorspezifischen Therapien ist die Behandlung der tumorbedingten Cholestase wesentlicher Bestandteil der interdisziplinären Versorgung und entscheidend zur Vermeidung lebensbedrohlicher Komplikationen (Cholangiosepsis).

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

2 Grundlagen

2.1 Definition und Basisinformationen

Maligne biliäre Tumoren sind mit weniger als 1% aller malignen Tumoren eine seltene und inhomogene Tumorentität. Auch die Nomenklatur ist vielfach uneinheitlich. So wird der veraltete Begriff „cholangiozelluläres Karzinom“ oder der Begriff „Cholangiokarzinom“ teilweise als Überbegriff für alle mBT, von vielen Autoren aber nur für die Karzinome der Gallengänge bzw. die intrahepatischen mBT verwendet. Der Begriff des „cholangiozellulären Karzinoms“ ist zu vermeiden, da der rein cholangiozelluläre Ursprung dieser Tumoren nicht ausreichend belegt ist.

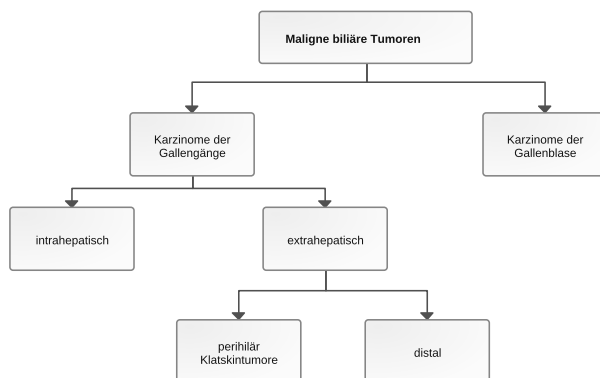
Aufgrund dieser Konstellation stehen bei mangelnden prospektiven und vergleichenden Studien wenig evidenzbildende Daten für die Behandlung von mBT zur Verfügung. Viele Therapieentscheidungen insbesondere auch zu lokalen Therapieverfahren bei lokal fortgeschrittenen inoperablen Tumoren werden weiterhin im Rahmen individualisierter Therapiekonzepte getroffen [1].

In Deutschland haben 36% der diagnostizierten mBT eine intrahepatische, 41% eine extrahepatische Lokalisation, 23% sind Gallenblasenkarzinome. Hierbei zeigen sich deutliche Unterschiede zwischen den Geschlechtern: bei Männern sind 42% intrahepatische mBT, 45% extrahepatische und 13% Gallenblasenkarzinome, bei Frauen liegt mit 31% intrahepatischen mBT, 37% extrahepatischen und 32% Gallenblasenkarzinomen nahezu eine Gleichverteilung zwischen den drei Lokalisationen vor.

Männer sind bei den Karzinomen der Gallengänge etwas häufiger betroffen (1,5-2:1), Frauen erkranken deutlich häufiger an Gallenblasenkarzinomen (4:1). Das mediane Erkrankungsalter liegt bei 70 Jahren, d.h. ein höheres Lebensalter ist der Hauptrisikofaktor, um an einem mBT zu erkranken.

Einen Überblick über eine mögliche Nomenklatur gibt [Abbildung 1](#).

Abbildung 1: Nomenklatur maligner biliärer Tumoren



2.3 Epidemiologie

Es bestehen deutliche geographische Unterschiede in der allgemeinen Inzidenz von Karzinomen der Gallengänge, die in Europa, Australien und den USA sehr selten mit einer Inzidenz von 0,3-3,5/100000 Einwohner auftreten. In Ländern mit häufigen Trematodeninfektionen der Leber ist die Inzidenz deutlich höher, die höchsten Raten finden sich für die intrahepatischen mBT in Nordost-Thailand mit 90/100.000 Einwohner, was dazu führt das Karzinome der Gallengänge dort ca. 80% der primären Lebertumoren ausmachen [2]. Beim extrahepatischen mBT 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 mBT, bei abnehmender Inzidenz der extrahepatischen. In asiatischen Ländern erscheint die Inzidenz im Wesentlichen unverändert.

Gallenblasenkarzinome sind in Westeuropa und den USA ebenfalls selten mit einer Inzidenz von 1,6-2/100.000 Einwohner. In Chile, Indien, Osteuropa 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 mBT und als 5.-6. häufigste Tumoren des Gastrointestinaltrakts [3].

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

Nachfolgend wird unterschieden zwischen:

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

Hinsichtlich der altersstandardisierten Erkrankungsraten unterscheiden sich die drei Entitäten. Es zeigen sich steigende Raten bei den intrahepatischen Gallengängen, sinkende Raten bei Malignomen der Gallenblase und ein konstanter Verlauf bei den extrahepatischen Gallengängen, [Abbildung 2](#), [3](#) und [4](#). Die altersstandardisierten Mortalitätsraten zeigen bei den intra- und extrahepatischen mBT bei beiden Geschlechtern einen konstanten Verlauf. Die Mortalitätsraten der Malignome der Gallenblase hingegen sinken deutlich - bei Männern um durchschnittlich mehr als 3% pro Jahr, bei Frauen sogar um fast 6% jährlich.

Abbildung 2: Inzidenz und Mortalität maligner biliärer Tumoren in Deutschland - Altersstandardisierte Raten (alter Europastandard) im zeitlichen Verlauf [4]

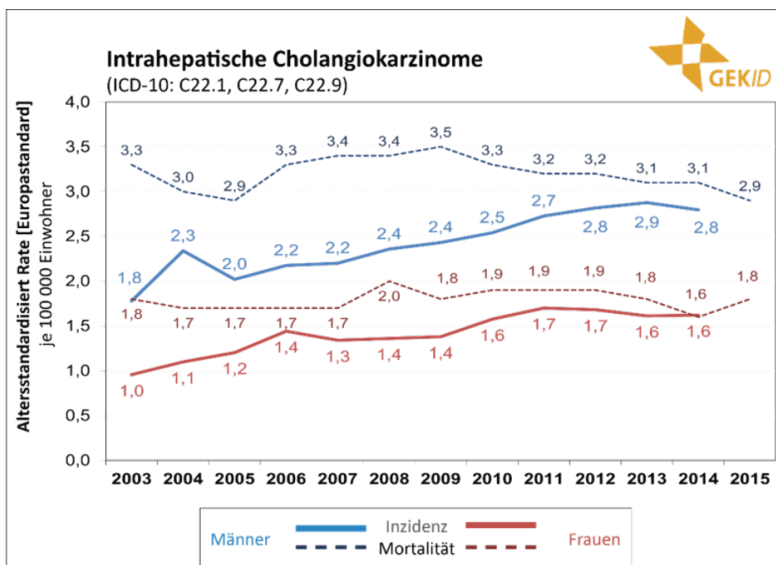


Abbildung 3: Inzidenz und Mortalität maligner biliärer Tumoren in Deutschland - Altersstandardisierte Raten (alter Europastandard) im zeitlichen Verlauf [4]

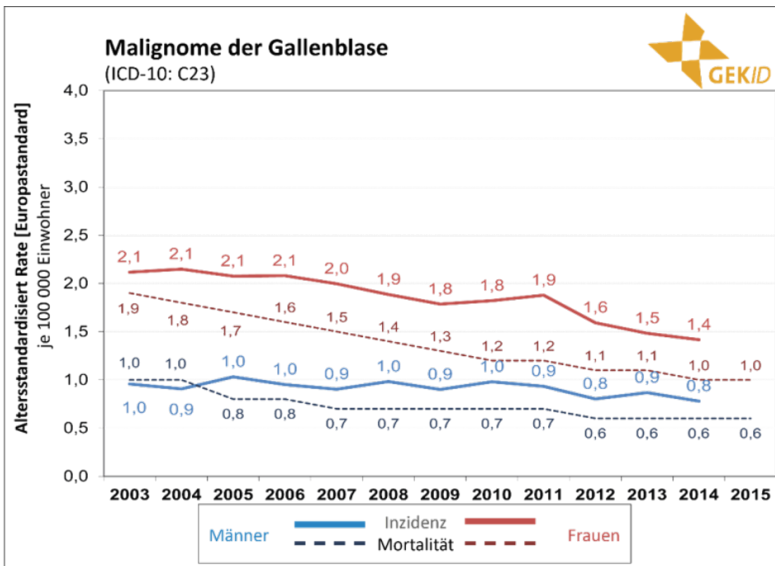
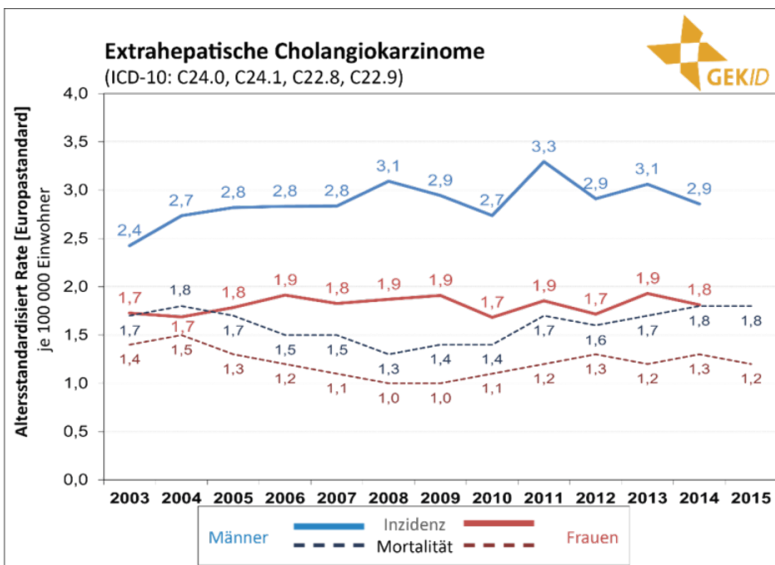


Abbildung 4: Inzidenz und Mortalität maligner biliärer Tumoren in Deutschland - Altersstandardisierte Raten (alter Europastandard) im zeitlichen Verlauf [4]



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

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

Abbildung 5: Inzidenz und Mortalität maligner biliärer Tumoren in Deutschland - Zahl der Neuerkrankungen und der Sterbefälle im zeitlichen Verlauf [4]

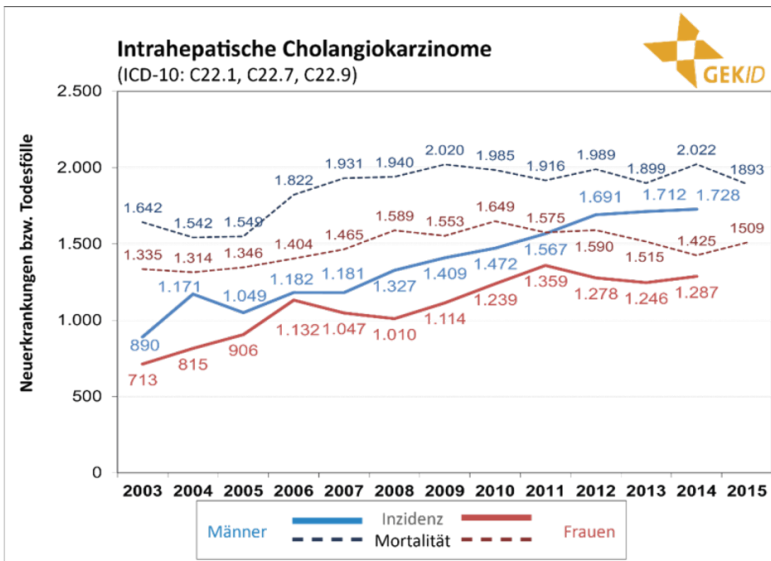


Abbildung 6: Inzidenz und Mortalität maligner biliärer Tumoren in Deutschland - Zahl der Neuerkrankungen und der Sterbefälle im zeitlichen Verlauf [4]

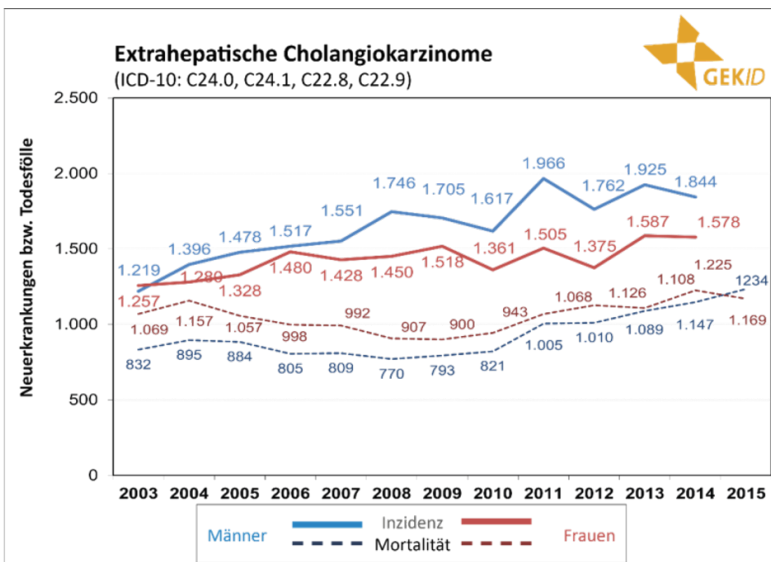
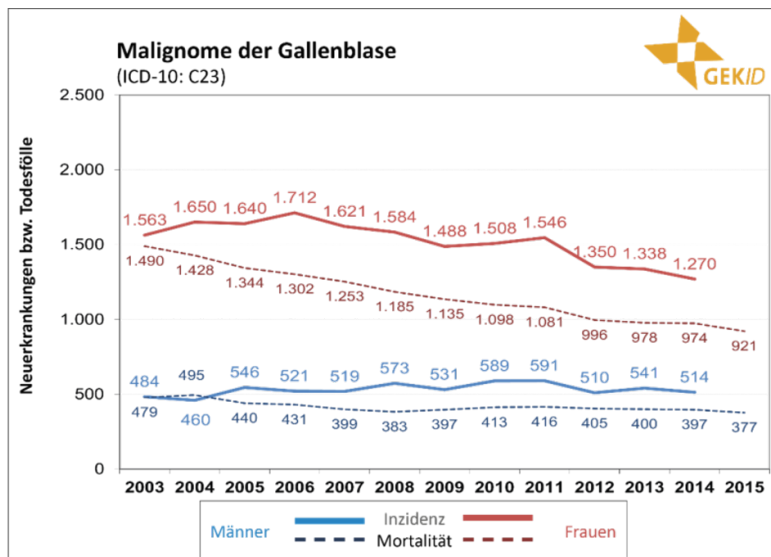


Abbildung 7: Inzidenz und Mortalität maligner biliärer Tumoren in Deutschland - Zahl der Neuerkrankungen und der Sterbefälle im zeitlichen Verlauf [4]



Die mBT weisen ein hohes Erkrankungsalter auf, wenn man das mediane Erkrankungsalter für Krebs insgesamt mit 70 Jahren für Männer und 69 Jahren für Frauen berücksichtigt. Hierbei liegen die mBT zwischen zwei (Männer, intrahepatische mBT, 72 Jahre) und neun Jahren (Frauen, Gallenblase, 78 Jahre) über dem mittleren Erkrankungsalter von Krebs gesamt [5].

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

Abbildung 8: Altersverteilung der Inzidenz maligner biliärer Tumoren in Deutschland (Diagnosejahre 2012-2014) [6]

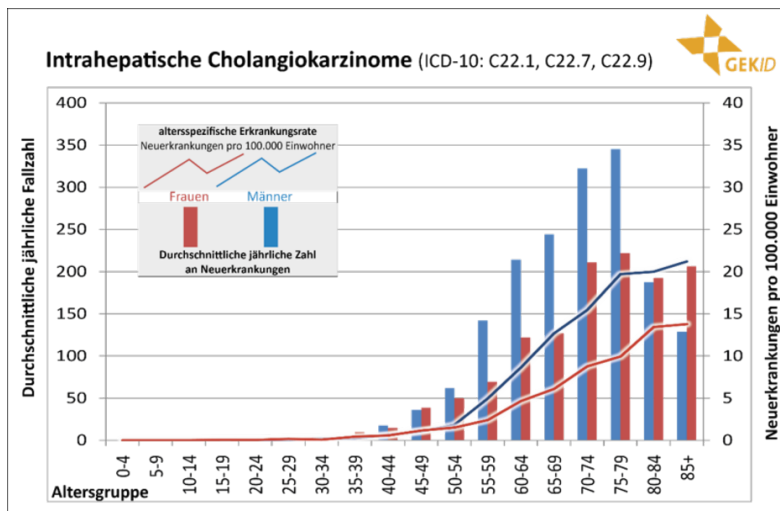


Abbildung 9: Altersverteilung der Inzidenz maligner biliärer Tumoren in Deutschland (Diagnosejahre 2012-2014) [6]

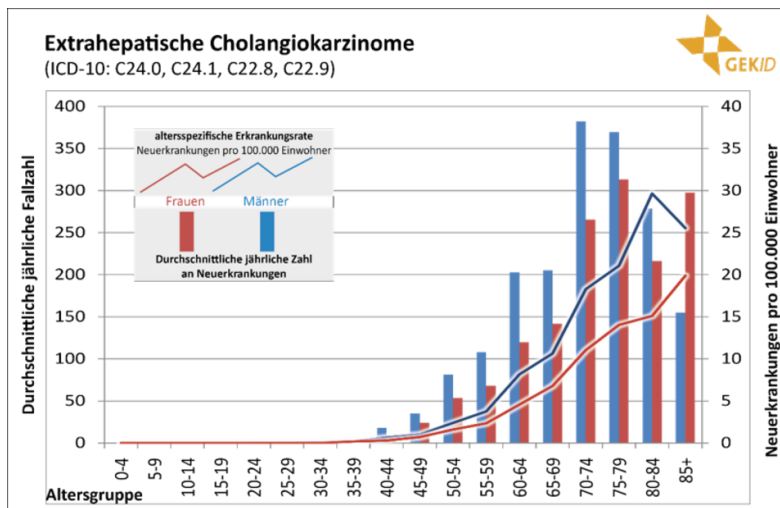
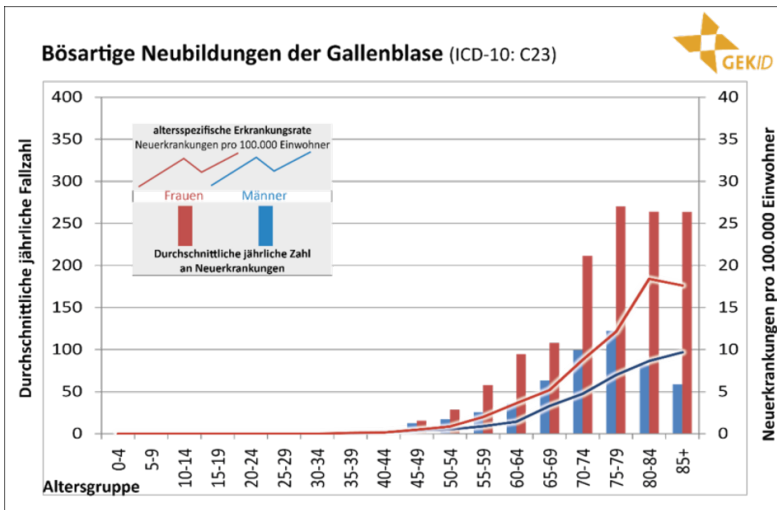


Abbildung 10: Altersverteilung der Inzidenz maligner biliärer Tumoren in Deutschland (Diagnosejahre 2012-2014) [6]



Die Prognose biliärer Malignome ist ungünstig. Die absolute 5-Jahres-Überlebensrate liegt zwischen 10% (C22, Frauen) und 17% (C23+C24, Männer), die relative 5-Jahres-Überlebensrate, die die Sterblichkeit in der Allgemeinbevölkerung berücksichtigt, liegt zwischen 11% (C22, Frauen) bzw. 21% (C23+C24, Männer), [Tabelle 1](#). Die obere Zeile in der [Tabelle 1](#) schließt die Leberzellkarzinome mit ein - detailliertere Angaben für Deutschland stehen nicht zur Verfügung.

Eine Auswertung des Tumorregisters München zeigt aber, dass die Überlebensraten für die Karzinome der intrahepatischen Gallengänge sich nicht unterscheiden [7]. Bereits die 1-Jahres-Überlebensrate von nur 41% (intrahepatische Gallengänge) bzw. 49% (Gallenblase und extrahepatische Gallengänge) zeigt die ungünstige Prognose bei Diagnose. Die relativen Überlebensraten, die die Sterblichkeit in der Allgemeinbevölkerung mitberücksichtigen, unterscheiden sich nur gering von den absoluten Überlebensraten, was die hohe tumorbedingte Übersterblichkeit aufzeigt. Die relativen 10-Jahres-Überlebensraten liegen für Lebertumoren und Malignome der intrahepatischen Gallengänge in Deutschland bei 10% (Männer) bzw. 9% (Frauen), bei den Malignomen der Gallenblase und der extrahepatischen Gallengänge bei 17% (Männer) bzw. 16% (Frauen).

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

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

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

2.4 Pathogenese

Karzinome der Gallengänge entstehen typischerweise sporadisch und - in Analogie zu den Karzinomen des übrigen Verdauungstrakts - sequentiell in mehrstufigen Prozessen über präkanzeröse Zwischenstufen von der intraepithelialen Dysplasie über Carcinoma in situ zum invasiven Karzinom.

Prinzipiell kann die Karzinogenese von verschiedenen Zellen ausgehen, einschließlich der Cholangiozyten, peribiliären Drüsen, Hepatozyten oder hepatischen Stammzellen [2]. Hierbei kann unter anderem eine Aktivierung des Notch-Signalwegs eine Transformation von Hepatozyten in biliäre Vorläuferzellen begünstigen. Parallel erfolgt eine Aktivierung des peritumorösen Stromas. Typischerweise aktivierte Signalwege sind RAS/RAF/MEK/ERK, PIK3-mTor und STAT3 sowie ERBB2/MET [9].

Häufig auftretende Mutationen finden sich in KRAS, TP53, SMAD, ARID1A, BAP1, PBM1. KRAS Mutationen finden sich häufiger in perihilären Karzinomen, IDH1/2 und FGFR Mutationen/Translokationen häufiger bei intrahepatischen [10].

2.4.1 Präkanzerosen

Präkanzerosen der Gallenblase sind Adenome (aber nicht andere benigne Polypen der Gallenblase wie Fibrome, Lipome, Hämangiome oder die einfachen Cholesterolpolypen), bei denen eine maligne Transformation bei einem sessilen Wachstumsmuster und einer Größe von mehr als 1 cm wahrscheinlich ist [11, 12] sowie die biliäre intraepitheliale Neoplasie (BillN), die intrazystische papilläre Neoplasie und muzinös zystische Neoplasie.

In den extrahepatischen Gallengängen werden BillN-Läsionen und intraduktale papilläre Neoplasien (IPN) als Präneoplasien beobachtet, letztere in biliärer (häufigster Typ), intestinaler, onkozytärer oder gastrischer Differenzierung.

Die entsprechenden Vorläuferläsionen der intrahepatischen mBT umfassen die Läsionen der häufig zu beobachtenden BillN sowie die biliären IPN.

2.5 Risikofaktoren

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

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

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

- Chronische Infektionen, Parasitenbefall (Opisthorchis viverrini, Clonorchis sinensis)
- Primär sklerosierende Cholangitis: jährliches Risiko 0,5-1,5%, Lebenszeitrisiko 5-10%
- Hepatolithiasis, Choledocholithiasis
- Choledochuszysten
- Caroli-Syndrom

- Thorotrast als Röntgenkontrastmittel (heute nicht mehr im Einsatz)

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

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

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

3 Vorbeugung und Früherkennung

3.1 Vorbeugung

Die Empfehlungen zur Vorbeugung eines mBT 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 Patienten mit einer primär sklerosierenden Cholangitis kann eine Screeningstrategie mit CA 19-9 Bestimmung und MRT/MRCP alle 6-12 Monate erwogen werden [15].

Bei Patienten mit Gallenblasenpolypen mit einer Größe von 6 bis 9 mm sollte mindestens eine jährliche sonographische Kontrolle durchgeführt werden. In der ESMO-Leitlinie „Biliary Cancer“ 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 Patienten mit Porzellangallenblase: Cholezystektomie
- asymptomatische Patienten mit Gallenblasensteinen > 3 cm Durchmesser: Cholezystektomie erwägen
- Patienten mit Gallenblasensteinen und Gallenblasenpolypen ≥ 1 cm: Cholezystektomie unabhängig von der Symptomatik.

4 Klinisches Bild

4.1 Symptome

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

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

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

5 Diagnose

5.2 Diagnostik

5.2.1 Erstdiagnose

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

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

Bei Patienten ohne relevante Cholestase und mit hochgradigem Verdacht auf ein mBT in der Schnittbilddiagnostik sollte auf diese invasiven Maßnahmen verzichtet und die Indikation zur chirurgischen Exploration großzügig gestellt werden.

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

Bei inoperablen mBT ist eine histologische Sicherung vor Therapieeinleitung obligat.

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

Tabelle 2: Diagnostik und Staging

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

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

Bei den intrahepatischen Karzinomen ist in der Bildgebung eine progressive Kontrastmittelaufnahme typisch. Diese ermöglicht eine bildmorphologische Unterscheidung zum HCC, für das eine frühe arterielle Kontrastmittelaufnahme und „wash out“ in der venösen Kontrastmittelp 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/Klatskintumoren: Einteilung nach Bismuth-Corlette

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

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

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

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

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

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

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

Tumor	
T1	Ausbreitung unilateral bis in die Gallengänge 2. Ordnung
T2	Ausbreitung unilateral bis in die Gallengänge 2. Ordnung und ipsilaterale Pfortaderbeteiligung oder Atrophie
T3	Ausbreitung unilateral 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. Seit dem 1. Januar 2017 wird in Europa die 8. Edition verwendet [18]. Die TNM-Kriterien sind in [Tabelle 5, 7, 9, 11, 13](#) die Stadieneinteilung in [Tabelle 6, 8, 10, 12, 14](#) zusammengefasst.

5.3.2.1 Intrahepatische Gallengänge C22.1

Als regionäre Lymphknoten gelten

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

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

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

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

Legende:

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

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

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

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

Als regionale Lymphknoten gelten die

- hilären entlang des Ductus choledochus, des Ductus cysticus, der A. hepatica, der V. portae
- zöliakalen
- entlang der A. mesenterica superior

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

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

Legende:

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

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

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

5.3.2.3 Perihiläre Gallengänge C24.0

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

Als regionale Lymphknoten gelten die

- hilären
- pericholedochalen im Ligamentum hepatoduodenale

Tabelle 9: TNM Klassifikation -Karzinome der perihilären Gallengänge

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

Legende:

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

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

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

5.3.2.4 Distale extrahepatische Gallengänge C24.0

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

Als regionale Lymphknoten gelten die

- entlang des Ductus choledochus und der A. hepatica,
- in Richtung des Truncus coeliacus
- anterioren und posterioren pankreaticoduodenalen
- entlang der V. und A. mesenterica superior

Tabelle 11: TNM Klassifikation -Karzinome der distalen extrahepatischen Gallengänge

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

Legende:

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

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

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

5.3.2.5 Ampulla Vateri C24.1

Die regionären Lymphknoten entsprechen denen des Pankreaskopfs, gelegen an

- Ductus choledochus
- A. hepatica communis und V. portae
- pylorisch, infrapylorisch, subpylorisch
- proximale mesenteriale, zöliakal
- posteriore und anteriore pankreaticoduodenal
- V. mesenterica superior
- rechter lateraler Wand der A. mesenterica superior

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

Tabelle 13: TNM Klassifikation -Karzinome der Ampulla Vateri

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

Legende:

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

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

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

5.3.3 Histologische Subtypen

5.3.3.1 Gallenblasenkarzinome und Karzinome der extrahepatischen Gallengänge

80% der Gallenblasenkarzinome sind im Fundus/Korpusbereich lokalisiert.

Histologisch handelt es sich bei den Gallenblasenkarzinomen überwiegend um Adenokarzinome, diese unterteilen sich in Adenokarzinome vom biliären (häufigste Differenzierung), intestinalen und gastrisch-foveolären Typ.

Wesentlich seltenere histologische Subtypen sind

- Adenosquamöses Karzinom
- Karzinosarkom
- Kribriiformes Karzinom
- Klarzelliges Karzinom
- Hepatoides Karzinom
- Muzinöses Karzinom
- Siegelringzellkarzinom
- Plattenepithelkarzinom
- Undifferenzierte Karzinom

Die entsprechenden histologischen Subtypen sind mit teilweise sehr unterschiedlicher Prognose assoziiert.

In der Gallenblase kommen sehr selten neuroendokrine Neoplasien (auch gemischt mit Adenokarzinomen als MANEC), mesenchymale Tumoren sowie Lymphome als Primärtumoren vor. Diese Tumoren sind jedoch nicht Gegenstand dieser Leitlinie.

Die in den extrahepatischen Gallengängen vorkommenden histologischen Subtypen entsprechen denen der Gallenblase. Auch in den extrahepatischen Gallengängen ist das Adenokarzinom mit biliärer Differenzierung der mit Abstand häufigste Subtyp.

5.3.3.2 Intrahepatische mBT

Das konventionelle (tubuläre) Adenokarzinom ist der mit weitem Abstand häufigste histologische Typ bei intrahepatischen mBT. Je nach Grad der tubulären Differenzierung erfolgt eine Einstufung in gut, mäßig und niedrig differenzierte Adenokarzinome. Gut differenzierte Tumoren weisen bisweilen fokal auch eine mikropapilläre Differenzierung auf, mäßig differenzierte Tumoren beinhalten auch kribriforme und strangartig differenzierte Tumoranteile und schlecht differenzierte Neoplasien wachsen häufig dominant strangförmig mit erheblicher zellulärer Pleomorphie.

Neben dem klassischen Adenokarzinom kommen auch bei den intrahepatischen mBT seltene histologische Varianten vor, diese umfassen

- Adenosquamöses Karzinom
- Plattenepithelkarzinom
- Muzinöses Karzinom
- Siegelringzellkarzinom
- Klarzelliges Karzinom
- Lymphoepitheliomartiges Karzinom
- Mukoepidermoides Karzinom
- Sarkomatoides Karzinom

5.3.3.3 Karzinome der Ampulla vateri, Papillenkarcinome

Karzinome der Ampulla vateri (Papillenkarcinome, carcinoma of the ampullary region) stellen aufgrund ihres ampullären Ursprungsortes in der Grenzzone zwischen duodenaler Schleimhaut und Gallengang sowie Pankreasgang eine Besonderheit dar. Nur solche Tumoren, die ihren Ursprungsort in der Ampulle selbst nehmen oder diese komplett ummauern bzw. destruieren, werden als Karzinome der Ampulla vateri/Papillenkarcinome klassifiziert. Tumoren des Duodenums, des distalen Gallengangs oder des Pankreaskopfes, die die Ampulle sekundär infiltrieren fallen formal-pathologisch nicht in diese Kategorie.

Die beiden wesentlichen Histotypen des ampullären Adenokarzinoms umfassen - in Analogie zu den Gallengangstumoren - das intestinale und das pankreatobiliäre Adenokarzinom. Als Besonderheit ist zu vermerken, dass an dieser Lokalisation, im Gegensatz zu allen anderen Lokalisationen im Gallengangssystem Tumoren mit intestinaler Differenzierung über Tumoren mit pankreatobiliärer Differenzierung dominieren (ca. 3:1). Mischtypen kommen selten vor. Pankreatikobiliäre Karzinome haben eine deutlich schlechtere Prognose (16 vs. 115 Monate; $p < 0.001$) [19].

Als (seltene) Varianten sind beschrieben

- Adenosquamöses Karzinom
- Klarzelliges Karzinom
- Hepatoides Karzinom
- Muzinöses Karzinom
- Plattenepithelkarzinom
- Siegelringzellkarzinom
- Invasives papilläres Karzinom

- Undifferenziertes Karzinom (mit/ohne osteoklastenartige Riesenzellen)

Auch Mischtumoren (MANEC) mit partieller neuroendokriner Differenzierung kommen hier vor (ebenso wie rein neuroendokrin differenzierte Neoplasien, die nicht Gegenstand dieser Leitlinie sind).

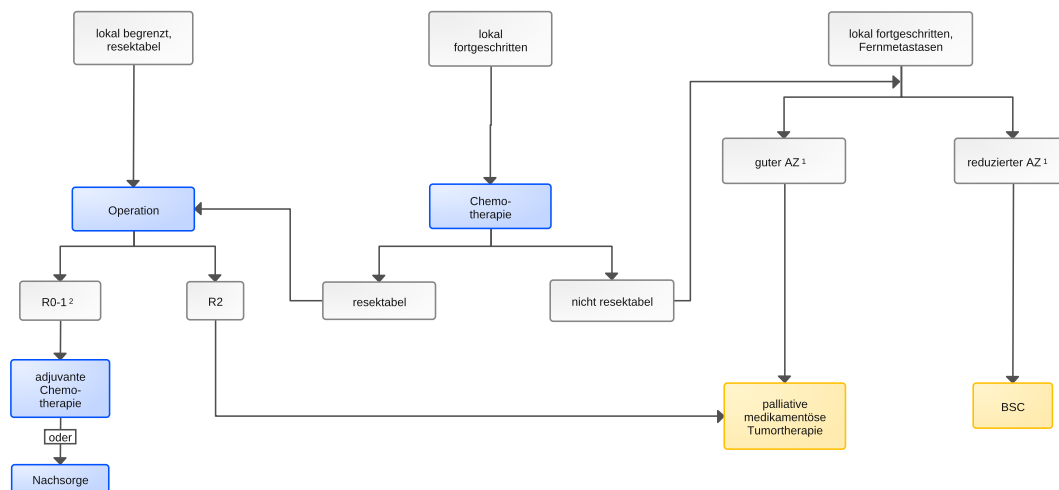
6 Therapie

6.1 Therapiestruktur

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

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

Abbildung 11: Algorithmus für die Primärtherapie beim mBT

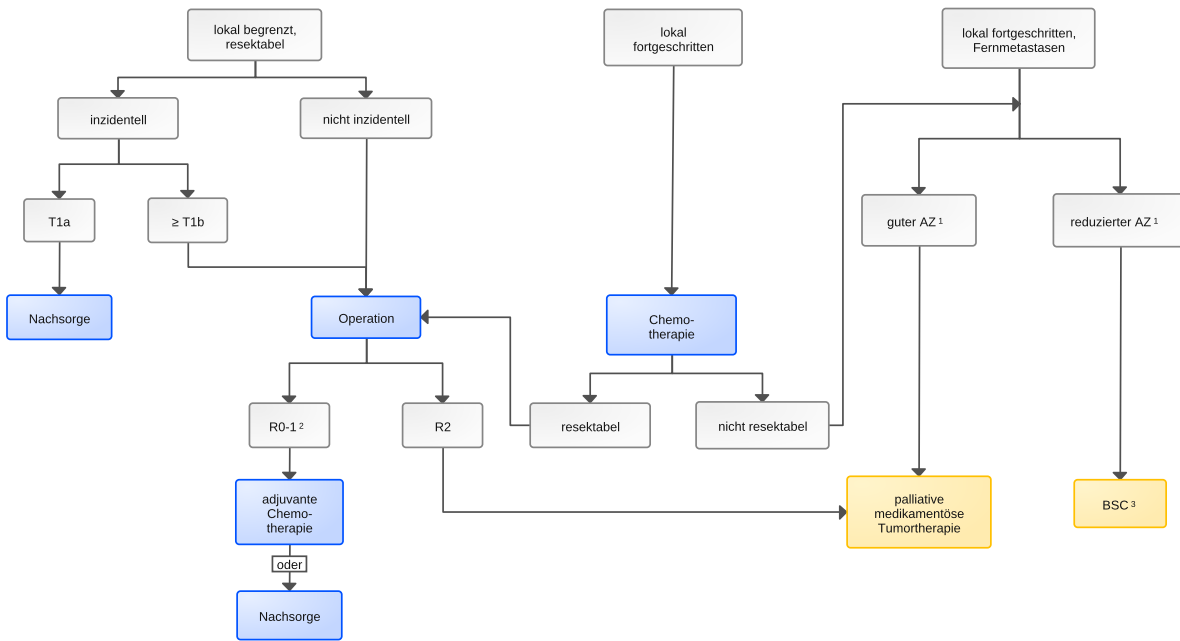


Legende:

— kurative Therapie; — palliative Therapie; ¹ AZ - Allgemeinzustand; ² R - Klassifikation des Zustands nach chirurgischer Resektion des Primärtumors; ³ BSC - Best Supportive Care

Gallenblasenkarzinome sind in 2/3 aller Fälle Zufallsbefunde nach einer Cholezystektomie, die aus benignen Indikationen erfolgte (sog. inzidentelle Gallenblasenkarzinome), siehe hierzu [Abbildung 12](#)

Abbildung 12: Algorithmus für die Primärtherapie beim Gallenblasenkarzinom



Legende:

— kurative Therapie; — palliative Therapie; ¹ AZ - Allgemeinzustand; ² R - Klassifikation des Zustands nach chirurgischer Resektion des Primärtumors; ³ BSC - Best Supportive Care

6.1.1 Stadium I-III

6.1.1.1 Resektion Stadium I-III

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

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

Die Resektabilität perihilärer Tumoren wird anhand der Gallengangsdagnostik (MRCP, ggf. ERC) und der lokalen Situation im MRT/CT (Gefäßbeteiligung, Atrophie eines Leberlappens) eingeschätzt. Weder die UICC-Klassifikation noch die Bismuth-Corlette-Klassifikation sind geeignet, um die Resektabilität abschließend beurteilen zu können. Hier ist die von Janargin-Blumgart entwickelte Memorial-Sloan-Kettering-Klassifikation (MSK) der extrahepatischen Gallengangstumoren praktikabler. In dieser gelten MSK T3 Tumoren als nicht mehr resektabel (siehe Tabelle 4)

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

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

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

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

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

6.1.1.2 Adjuvante Therapie

Der Nutzen einer adjuvanten Therapie bei malignen biliären Tumoren wird weiterhin kontrovers diskutiert. Als relevante Risikofaktoren für das Auftreten eines Rezidivs gelten Lymphknotenmetastasen, R1-Status und niedriger Differenzierungsgrad (G3). Daten aus einer Metaanalyse an mehr als 6000 Patienten aus Registern oder überwiegend einarmigen Studien (nur eine randomisierte Studie) zeigten für Patienten mit einem dieser Risikofaktoren einen Nutzen von einer adjuvanten Therapie [23]. Weitere Metaanalysen überwiegend observationeller Daten zeigen

keine eindeutigen Ergebnisse, unterstützen aber die Daten zur Effektivität einer adjuvanten Chemotherapie [24].

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

6.1.1.2.1 Adjuvante Chemotherapie

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

Demgegenüber zeigte sich in einer französischen randomisierten Phase III Studie (PRODIGE-12-ACCORD 18-UNICANCER GI), in die 196 Patienten 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 Patienten mit extrahepatischen mBT mit Gemcitabin behandelt oder einer reinen Nachsorge zugeführt. Hierbei zeigte sich nach 6,6 Jahren medianem Follow-Up kein Unterschied im Gesamtüberleben (HR 1.01, $p=0,964$) [27].

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

6.1.1.2.2 Adjuvante Radio-(Chemo) Therapie

Daten aus randomisierten Phase III Studien stehen weiterhin nicht zur Verfügung, so dass aktuell außerhalb von klinischen Studien keine Indikation für eine adjuvante Strahlentherapie besteht. Einen Überblick über die aktuell verfügbaren, überwiegend retrospektiven Daten findet sich unter Kapitel 6.2.2. Therapiemodalitäten - Strahlentherapie.

6.1.1.3 Neoadjuvante/präoperative Therapie

Neoadjuvante Therapiestrategien sind aktuell Teil individueller Therapiekonzepte und werden im Rahmen von klinischen Studien weiter untersucht. Gegenwärtig startet die deutsche GAIN-Studie zur perioperativen (neoadjuvanten/ggf. adjuvanten) Chemotherapie von Gallenblasenkarzinomen und intra- und extrahepatischen mBT (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 mBT (cM0) nach unterschiedlichen peräoperativen Therapien reseziert werden. Das Gesamtüberleben dieser Gruppe unterschied sich nicht von der primär resektablen Gruppe [28]. Daher kann in

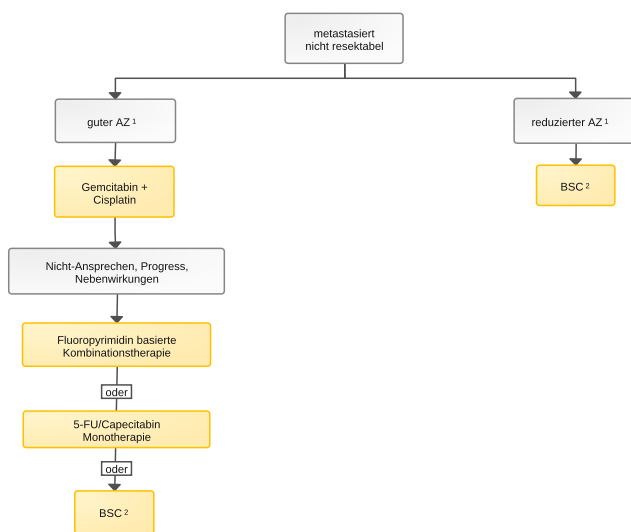
geeigneten Fällen eine initiale Chemotherapie im Sinne einer Konversionstherapie erwogen werden, bzw. sollte unter der Chemotherapie das Ansprechen und die Möglichkeit einer sekundären Resektion regelmäßig überprüft werden. Dies betrifft aktuell hauptsächlich Patienten mit grenzwertig resektablem Tumorstatus, 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. Ein Algorithmus ist in [Abbildung 13](#) dargestellt.

Eine histologische oder zytologische Bestätigung der Diagnose ist vor Therapieeinleitung erforderlich.

Abbildung 13: Algorithmus für die Therapie im Stadium IV



Legende:

— palliative Therapie; ¹ AZ - Allgemeinzustand; ² BSC - Best Supportive Care

6.1.2.1 Medikamentöse Tumorthherapie - Stadium IV

6.1.2.1.1 Erstlinientherapie

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

Für die palliative First-line Therapie bei europäischen Patienten ist der Behandlungsstandard durch die britische ABC-02 Studie definiert. In dieser bislang einzigen Phase III Studie für Patienten in der Erstlinientherapie mit mBT (intra/extrahepatische, Gallenblasen- und Ampullenkarzinome) führte eine Kombinations-Chemotherapie aus Gemcitabin und Cisplatin zu einer signifikanten Verbesserung des Gesamtüberlebens (Median 3,6 Monate; HR 0,64; p<0,001). Hierbei wurde mit der Kombination von Gemcitabin 1000 mg/m² und Cisplatin 25 mg/m² an den Tagen 1,8 mit Wiederholung an Tag 22 ein besonders gut verträgliches Therapieschema verwendet.

So zeigte sich kein Unterschied in beiden Therapiegruppen in Bezug auf das Auftreten von schwergradigen (CTCAE Grad 3 und 4) Nierenfunktionsstörungen (Gemcitabin/Cisplatin vs Gemcitabin 1,5 % vs 1%; $p=0.83$) sowie von Übelkeit (4,0% vs 3,5%; $p=0,78$) und Erbrechen (5.1 vs 5,5%; $p=0.65$) [29]. Diese Daten werden durch die Ergebnisse einer randomisierten japanische Phase II Studie untermauert (3,5 Monate, HR 0,69, $p=0.139$) [30].

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

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

6.1.2.1.2 Zweitlinientherapie

Für die Zweitlinientherapie steht aktuell kein evidenzbasierter Standard zur Verfügung, da randomisierte Studien fehlen. Wenn immer möglich, sollten Patienten im Rahmen klinischer Studien therapiert werden.

Prinzipiell kann eine Monotherapie (5-FU/Capecitabin oder Irinotecan) oder Kombinationstherapien bestehend aus 5-FU oder Capecitabin in Kombination mit Irinotecan oder Oxaliplatin [31], aber auch in Kombination mit Docetaxel und Mitomycin [32] eingesetzt werden. Für diese Therapieregime liegen bisher nur Daten aus retrospektiven Auswertungen vor.

In einer Metaanalyse an mehr als 700 Patienten 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% [33].

In einer retrospektiven kanadischen Fallserie erhielten von 378 Patienten 96 (25%) eine Zweitlinientherapie. Unter diesen fanden sich mehr Frauen als Männer, mehr jüngere Patienten (< 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) [34]. In einer aktuellen Auswertung an ca. 800 Patienten mit mBT, 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 [35].

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

Bisher konnte sich keine zielgerichtete „targeted therapy“ in der Therapie von mBT etablieren.

Vielversprechende Therapieansätze liegen bei Mutationen von IDH1 vor, die in bis zu 20% aller intrahepatischen mBT vorliegen [36]. Ivosidenib (AG-120) zeigte als selektiver oraler IDH1 Inhibitor in der Monotherapie erste vielversprechende Ergebnisse bei vorbehandelten soliden

Tumoren mit IDH-1 Mutationen. Seine Effektivität bei Karzinomen der Gallengänge wird aktuell in einer randomisierten Phase II Studie untersucht (NCT02989857).

Ca. 15% der intrahepatischen mBT weisen Mutationen 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. Selektive FGFR-Inhibitoren wie Infigratinib (BGJ398) und Pemigatinib (INCB054828) zeigten bei vorbehandelten Patienten mit Translokationen von FGFR-2 Ansprechraten bis zu 40% und eine Krankheitsstabilisierung (disease control rate) in 83% der Patienten [37, 38]. Ein weiterer vielversprechender FGFR-Inhibitor ist Erdafitinib. Mehrere Phase I-III Studien sind für diese Subgruppe von Patienten mit mBT aktiv oder in Vorbereitung (z.B. NCT02924376, NCT02052778).

10-27% der extrahepatischen Gallengangs- und Gallenblasenkarzinome zeigen eine Überexpression von HER2/neu, so dass hier eine HER2-Blockade als potentiell effektiver Therapieansatz in aktuellen Studienkonzepten untersucht wird, erste vielversprechende Daten aus retrospektiven und prospektiven Untersuchungen liegen bereits vor [40].

Bei BRAF mutierten mBT (ca. 5%, insbesondere intrahepatische mBT) konnte in einem Kongressbeitrag für die Kombination aus MEK- und BRAF-Inhibition (Trametinib und Dabrafenib) in 33 Patienten, von denen 78% ≥ 2 Vortherapien erhalten hatten, eine klinische relevante Effektivität mit einer ORR von 41% (13/32) und einem mPFS von 7,2 Monaten und mOS von 11,3 Monaten gezeigt werden [41].

In Analogie zu anderen gastrointestinalen Tumoren sprechen Patienten mit dem Vorliegen einer Mikrosatelliteninstabilität (mismatch-repair deficiency) bei Progress unter Chemotherapie sehr gut auf eine Inhibition von PD-L1 mit Pembrolizumab an [42], allerdings liegt diese nur bei ca. 1 % der mBT vor.

Darüber hinaus liegen Kongressbeiträge einarmiger prospektiver Kohorten für den Biomarker-unabhängigen Einsatz von

- Nivolumab (n=34, ≥ 2 Vortherapien bei 41%): ORR 17% (5/29) und SD 38% (11/29), mPFS 3,5 Monate, mOS nicht erreicht [43]
- Pembrolizumab (n=104, ≥ 2 Vortherapien bei 52%): ORR 5,8%, SD 16%, mPFS 2.0 Monate, mOS 9,1 Monate [44]
- Pembrolizumab (n=24, PD-L1 positiv, ≥ 1 Vortherapie, 38% ≥ 3 Vortherapien): ORR 17% [45]

vor, die eine moderate Effektivität der Immuntherapie beim fortgeschrittenen mBT zeigen.

In prospektiven Studien wie der MOSCATO-01 Studie konnten bei bis zu 70% der Patienten genetische Alterationen nachgewiesen werden, die potentiell für zielgerichtete Therapien in Frage kommen [46]. Zu den relevanten Alterationen gehören neben MSI, Her2 und BRAF, insbesondere auch FGFR2 und NTRK Fusionen und IDH und BRCA1/2 Mutationen. Daher sollten Patienten ein molekulares Profiling angeboten werden sowie ggf. eine Vorstellung in Studienzentren oder Zentren mit einem molekularem Tumorboard, um potentielle zielgerichtete Therapieoptionen zu evaluieren.

6.2 Therapiemodalitäten

6.2.1 Resektion

Prinzipiell muss aufgrund der verschiedenen Lokalisationen von mBT zwischen Resektionen im Bereich der Leber bzw. intra- und/oder hepatischen Gallengänge und/oder des Pankreaskopfes unterschieden werden [20, 47].

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 mit zu resezieren, gelten anatomische Resektionen bei Malignomen der Leber als Methode der Wahl. Dies bezeichnet die komplette Entfernung anatomisch/funktionell autonomer Parenchymbezirke, die von einem zugehörigen Pedikel (Ast der V. portae, der A. hepatica und des D. hepaticus) versorgt werden. Hierbei wird zwischen sektororientierten (Hemihepatektomie rechts oder links, linkslaterale und rechtsposteriore Sektorektomie, zentrale Sektorektomie und rechts- bzw. linksseitige Trisektorektomie) und Segmentresektionen (Mono-, Bi- und Polysegmentektomien, verschiedene Kombinationen) unterschieden [48].

6.2.1.2 Resektion der extrahepatischen Gallengänge und des Pankreaskopfes

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

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

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

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

Vorteile des Pyloruserhalts und damit der PPPD sind

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

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

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

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

Suspekte Befunde sollten mittels einer histologischen Schnellschnittuntersuchung abgeklärt werden. Dies gilt nicht für eine Biopsie regionärer Lymphknoten, da deren Befall die 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 Patienten 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 Patienten). Allerdings konnten nur ca. 50% der neoadjuvant behandelten Patienten auch transplantiert werden bei einer deutlich erhöhten Mortalität [49].

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 [50]. Daten aus randomisierten Studien fehlen weiterhin, so dass aktuell im Eurotransplant-Raum eine Lebertransplantation bei mBT nur im Rahmen von Studien möglich ist.

Hierbei besteht in Deutschland für Patienten 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 mBT. In Einzelfällen kann bei Oligometastasierung eine Metastasenresektion erwogen werden. Deren Nutzen sollte aber in Studien weiter untersucht 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 [14].

In einer Metaanalyse an mehr als 6000 Patienten 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 Patienten mit positivem Lymphknotenstatus (OR 0,49; $p = 0,004$) von einer adjuvanten Chemotherapie und die Patienten nach R1 Resektion von einer adjuvanten Radiochemotherapie profitierten (OR 0,36; $p = 0,002$) [23].

In der einarmigen SWOG S0809 Studie zeigte sich bei 79 auswertbaren Patienten mit extrahepatischen mBT 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 [51].

In einer retrospektiven Auswertung an 63 Patienten zeigte sich eine Verbesserung des Überlebens für R1 resezierte Patienten mit einem perihilären mBT. 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 mBT [52].

Bei lokal fortgeschrittenen mBT 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 Patienten Daten ausgewertet werden, die keinen Zusatznutzen für die Radiochemotherapie ergaben [53]. Vielversprechende erste Ergebnisse liegen für den Einsatz einer Präzisionsbestrahlung vor [54].

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 mBT lokale Therapieverfahren eingesetzt werden [55]. 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. gallengangsnahen Tumoren (Kontraindikationen für RFA)
- Transarterielle Verfahren
 - Transarterielle Chemoembolisation (TACE)
 - Selektive interne Radiotherapie (SIRT)
 - Intraarterielle Chemotherapie (HAI)
 - Chemosaturation

Für keines dieser Verfahren stehen ausreichend evidenzbasierte Daten zur Verfügung, um es als Standardverfahren zu implementieren. Die Wahl der Methode beruht auf der jeweiligen Tumoralokalisation 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 Patienten mit einem intrahepatischen mBT, 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 Patienten. 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 Patienten 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 [56].

In einer Metaanalyse an 224 Patienten, die mit einer SIRT behandelt wurden, zeigten sich 1, 2, 3 Jahresüberlebensraten von 56%, 33% und 20%. Hierbei zeigten sich die besten therapeutischen Ergebnisse für Patienten mit einem sogenannten „mass forming intrahepatischen mBT“ (medianes Überleben 19,1 Monate versus 8,1 Monate beim infiltrativen Typ; $p=0,002$) sowie für diejenigen, die die SIRT als Erstlinien-Therapie (medianes Überleben 24 Monate versus 11,5 Monate für die vorbehandelten Patienten; $p=0,048$) und mit einer begleitenden Chemotherapie (medianes Überleben 19,5 Monate versus 5,5 Monate für Patienten ohne begleitenden Chemotherapie; $p=0,042$) erhalten hatten [57]. Ähnliche Ergebnisse liegen aus einer weiteren retrospektiven gepoolten Datenanalyse vor: hier zeigte sich an 298 Patienten ein medianes Überleben mit 15,5 Monaten sowie als häufigste Nebenwirkung Fatigue (33%), abdominelle Schmerzen (28%) und Übelkeit (25%). Erwähnenswert ist, dass in einer Subgruppenanalyse 7/73 Patienten (10%) sekundär reseziert werden konnten [58].

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

Wenn immer möglich, sollten Patienten mit lokal fortgeschrittenen mBT im Rahmen von Studien behandelt werden.

6.2.4 Medikamentöse Tumorthherapie

6.2.4.1 adjuvante Chemotherapie

Nach makroskopisch kompletter Resektion (R0/R1) sollte Patienten eine Chemotherapie mit Capecitabin über 6 Monate angeboten werden, siehe auch Kapitel 6.1.1.2 Adjuvante Therapie.

6.2.4.2 Palliative Chemotherapie

Eine Chemotherapie mit Gemcitabin/Cisplatin ist Standardtherapie in der Erstlinientherapie bei metastasierten Tumoren oder eine Option zur symptomatischen Behandlung bei Patienten mit lokal fortgeschrittenen mBT, bei denen weder einer Resektion noch eine lokale (-ablative) Therapie der Leber durchgeführt werden kann.

Für eine Zweitlinientherapie existieren aktuell aufgrund fehlender evidenzbasierter Daten keine standardisierten Empfehlungen. Therapieentscheidungen müssen individuell unter Berücksichtigung der patienten- und tumorspezifischen Faktoren und unter Einbeziehung der jeweiligen Patientenpräferenz getroffen werden. Prinzipiell kann – auch in Abhängigkeit von der Vorbehandlung – eine Monotherapie (5-FU/Capecitabin oder Irinotecan) oder Kombinationstherapien bestehend aus 5-FU oder Capecitabin in Kombination mit Irinotecan oder Oxaliplatin [31], aber auch in Kombination mit Docetaxel und Mitomycin [32] eingesetzt werden.

In prospektiven Studien wie der MOSCATO-01 Studie konnten bei bis zu 70% der Patienten genetische Alterationen nachgewiesen werden, die potentiell für zielgerichtete Therapien in Frage kommen [46]. Zu den relevanten Alterationen gehören neben MSI, Her2 und BRAF, insbesondere auch FGFR2 und NTRK Fusionen und IDH und BRCA1/2 Mutationen. Daher sollten Patienten ein molekulares Profiling angeboten werden sowie ggf. eine Vorstellung in Studienzentren oder Zentren mit einem molekularem Tumorboard, um potentielle zielgerichtete Therapieoptionen zu evaluieren.

Eine Übersicht über die verschiedenen therapeutischen Möglichkeiten findet sich unter Kapitel [6.1.2.1](#) Medikamentöse Tumorthherapie sowie zu den einzelnen Substanzen im nächsten Abschnitt [6.2.4.3](#)

6.2.4.3 Medikamentöse Tumorthherapie - Substanzen

6.2.4.3.1 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 Patienten in den Zulassungsstudien auftraten, sind Diarrhoen und ein Hand-Fuß-Syndrom.

6.2.4.3.2 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.

6.2.4.3.3 Gemcitabin

Gemcitabin ist ein Nukleosid-Analogon. Es wird intrazellulär phosphoryliert und anstelle von Cytidin in die DNS eingebaut. Gemcitabin ist bei unterschiedlichen soliden Tumoren und bei hämatologischen Neoplasien wirksam. Schwere Nebenwirkungen (Grad 3/4), die bei mehr als 5 % der Patienten 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.

6.2.4.3.4 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. Patienten 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.

6.2.4.3.5 Irinotecan

Irinotecan ist ein Topoisomerase I Inhibitor. Schwere Nebenwirkungen (Grad 3/4), sind Diarrhoe, Übelkeit / Erbrechen, Neutropenie und neutropenisches Fieber. Die Substanz kann wöchentlich, zwei- oder dreiwöchentlich appliziert werden.

6.2.4.3.6 Oxaliplatin

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

6.3 Besondere Therapiesituationen

6.3.1 Karzinome der Ampulla vateri

6.3.1.1 Nomenklatur

Karzinome der Ampulla vateri sind eine seltene Entität und eine Subgruppe (5-10%) der periampullären Tumoren.

Zu den periampullären Karzinomen gehören die Karzinome

- Der Ampulla vateri (Papillenkarcinome)
- Des Pankreaskopfs
- Des distalen Ductus choledochus (extrahepatische distale mB, siehe Klassifikation Kapitel [5.3](#))
- Des peripapillären Duodenum

Die Abgrenzung der Karzinome der Ampulla vateri von den anderen periampullären 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 lokal fortgeschrittenen Tumoren kann diese Abgrenzung allerdings nicht immer eindeutig erfolgen, so dass hier der Begriff „periampulläres Karzinom“ gerechtfertigt ist [[59](#)].

Bei Patienten mit einer familiären adenomatösen Polyposis coli (FAP) treten bei 50-90% der Patienten auch Adenome im Duodenum bzw. der Ampulle auf. Das Risiko eine maligne Entar-

tung ist im Vergleich zur Normalbevölkerung bis zu 200-fach erhöht, das Lebenszeitrisiko bei Menschen mit FAP, an einem periampullären Karzinom zu erkranken, beträgt 12% [59].

6.3.1.2 Diagnostik

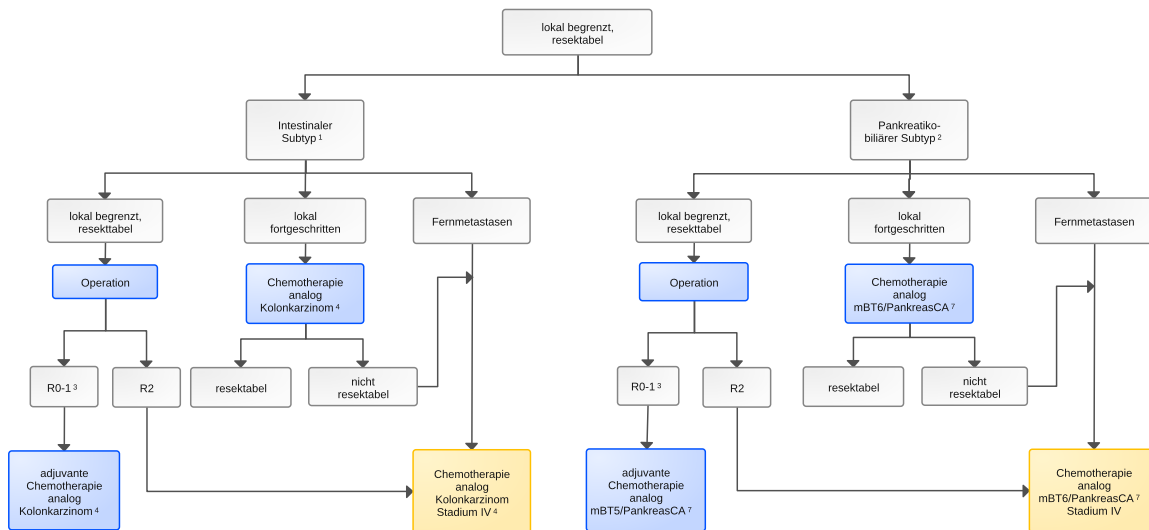
Die Diagnosestellung erfolgt in der Regel aufgrund der klinischen Symptomatik (Ikterus/Cholestase) früher, ca. 50% der Patienten befindet sich bei Diagnosestellung in einem resektablen Stadium [60, 61].

Zur Differentialdiagnose zwischen pankreatobiliärem und intestinalen Subtyp der Karzinome der Ampulla vateri kommen neben der konventionellen Histologie (intestinale Wuchsform und Zellbild versus pankreatobiliäre Wuchsform und Zellbild) immunhistologische Zusatzuntersuchungen zum Einsatz. Typischerweise spricht der immunhistochemische Nachweis von Mucin-2 (MUC-2) und caudal homeobox gene transcription factor-2 (CDX2) sowie von Zytokeratin 20 für den intestinalen Typ, während die Expression von Mucin-1 (MUC-1) und Zytokeratin 7 für den pankreatobiliären Subtyp spricht [62, 63].

6.3.1.3 Therapie

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

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



Legende:

— kurative Therapie; — palliative Therapie;¹ CDX2 positiv, MUC2 positiv; ² CDX2 negativ, MUC1 positiv; ³ R - Klassifikation des Zustands nach chirurgischer Resektion des Primärtumors; ⁴ siehe Leitlinie *Onkopedia Kolonkarzinom*; ⁵ siehe Kapitel 6.1.1.2; ⁶ siehe Kapitel 6.1.2; ⁷ siehe Leitlinie *Onkopedia Pankreaskarzinom*

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

Bei resektablen Tumoren ≥ 1 cm ist eine Pankreatikoduodenektomie Methode der Wahl, zu den verschiedenen Operationsverfahren siehe Therapiemodalitäten – Resektion, Kapitel 6.2.1 [59].

Daten aus der ESPAC-3 Studie „periampullary trial“ (Differenz 8 Monate, $p=0.25$) [64] und der CONKO-001 Studie [65] weisen auf Verbesserung des Überlebens durch eine adjuvante Chemotherapie mit Gemcitabin hin. Eine ergänzende Strahlentherapie führt zu keiner Verbesserung des Überlebens (ESPAC-1) [66].

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 mBT 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 Patienten in der ABC-02 Studie hatten ein periampulläres Karzinom („ampullary cancer“) [29]. Eine palliative Chemotherapie mit Gemcitabin und Cisplatin zeigte auch bei diesen Patienten 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 mBT (siehe [Abbildung 12](#) dieser LL) oder zum Pankreaskarzinom (siehe Onkopedia Leitlinie Pankreaskarzinom) behandelt werden.

6.3.2 Symptomatische Cholestase

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

Technisch stehen die endoskopische retrograde Cholangiographie (ERC) mit Stentimplantation oder die perkutane transhepatische Cholangiodrainage (PTCD) zur Verfügung. Zur dauerhaften internen Galleableitung mittel perkutanem Katheter kann die Einlage einer Yamakwa-Drainage sinnvoll sein. Bei Patienten 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 [67] oder Brachytherapie [68] 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 [69] an 402 Patienten 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 Patienten 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 Patienten mit Tumorerkrankungen durch die Kostenträger (Rentenversicherung, Krankenversicherung) zwingende Voraussetzung, zusätzlich sollte dem Wunsch- und Wahlrecht des Patienten gemäß §9 SGB IX Rechnung getragen werden.

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

Jedem Patienten sollte eine psychoonkologische Betreuung angeboten werden.

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

Patienten, 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 des Patienten 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 Patienten unwirksamen Therapien nicht unnötig lange auszusetzen bzw. die Chance auf wirksamere Therapien zu eröffnen.

8.2 Nachsorge

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

Tabelle 15: Strukturierte Verlaufskontrolle und Nachsorge bei kurativer Therapie

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

9 Literatur

1. Valle JW, Borbath I, Khan SA et al.: Biliary cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. September 2016;27(suppl 5):v28-37. DOI:10.1093/annonc/mdw324
2. Rizvi S, Gores GJ: Pathogenesis, diagnosis, and management of cholangiocarcinoma. Gastroenterology. Dezember 2013;145(6):1215-29. DOI:10.1053/j.gastro.2013.10.013
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
6. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V., www.gbe-bund.de.
7. https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/specific_analysis.php
8. Joinpoint Regression Program - Surveillance Research Program [Internet]. [zitiert 12. Dezember 2018]. Verfügbar unter: <https://surveillance.cancer.gov/joinpoint/>
9. Razumilava N, Gores GJ: Cholangiocarcinoma. Lancet. 21. Juni 2014;383(9935):2168-79. DOI:10.1016/S0140-6736(13)61903-0
10. Blechacz B: Cholangiocarcinoma: Current Knowledge and New Developments. Gut Liver. 15. Januar 2017;11(1):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. März 2018;49(1):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. 14. Juli 2018;24(26):2844-52. 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. April 2014;94(2):343-60. 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. September 2018;53(9):1006-34. DOI:10.1007/s00535-018-1484-9

16. Gutt C, Jenssen C, Barreiros A-P et al.: [Updated S3-Guideline for Prophylaxis, Diagnosis and Treatment of Gallstones. German Society for Digestive and Metabolic Diseases (DGVS) and German Society for Surgery of the Alimentary Tract (DGAV) - AWMF Registry 021/008]. *Z Gastroenterol.* 2018;56(8):912–66. DOI:10.1055/a-0644-2972
17. TNM: Klassifikation maligner Tumoren, 8. Auflage [Internet]. Wiley.com. [zitiert 26. März 2018]. Verfügbar unter: <https://www.wiley-vch.de/de/fachgebiete/medizin-und-gesundheit/tnm-klassifikation-maligner-tumoren-978-3-527-34280-8>
18. Jarnagin WR, Fong Y, DeMatteo RP et al.: Staging, resectability, and outcome in 225 patients with hilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg.* Oktober 2001;234(4):507–17; discussion 517–519. PMID:11573044
19. Chang DK, Jamieson NB, Johns AL et al.: Histomolecular phenotypes and outcome in adenocarcinoma of the ampulla of vater. *J Clin Oncol.* 1. April 2013;31(10):1348–56. DOI:10.1200/JCO.2012.46.8868
20. Hepatobiliäre und Pankreastumoren - Interdisziplinäres Vorgehen | Matthias Birth | Springer [Internet]. [zitiert 20. September 2018]. Verfügbar unter: <https://www.springer.com/de/book/9783642049347>
21. Goetze TO, Paolucci V: Adequate extent in radical re-resection of incidental gallbladder carcinoma: analysis of the German Registry. *Surg Endosc.* September 2010;24(9):2156–64. DOI:10.1007/s00464-010-0914-4
22. Levi Sandri GB, Spoletini G, Mascianà G et al.: The role of minimally invasive surgery in the treatment of cholangiocarcinoma. *Eur J Surg Oncol.* September 2017;43(9):1617–21. 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.* 1. Juni 2012;30(16):1934–40. DOI:10.1200/JCO.2011.40.5381
24. Wang M-L, Ke Z-Y, Yin S: The effect of adjuvant chemotherapy in resectable cholangiocarcinoma: A meta-analysis and systematic review. *HBPD INT.* April 2019;18(2):110–6. 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.* 25. März 2019; DOI:10.1016/S1470-2045(18)30915-X
26. Edeline J, Benabdelghani M, Bertaut A et al.: Gemcitabine and Oxaliplatin Chemotherapy or Surveillance in Resected Biliary Tract Cancer (PRODIGE 12-ACCORD 18-UNICANCER GI): A Randomized Phase III Study. *J Clin Oncol.* 10. März 2019;37(8):658–67. 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(3):192–202. DOI:10.1002/bjs.10776
28. Le Roy B, Gelli M, Pittau G et al.: Neoadjuvant chemotherapy for initially unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma. *Br J Surg.* Juni 2018;105(7):839–47. DOI:10.1002/bjs.10641
29. Valle J, Wasan H, Palmer DH et al.: Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. *N Engl J Med.* 8. April 2010;362(14):1273–81. DOI:10.1056/NEJMoa0908721
30. 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.* 10. August 2010;103(4):469–74. DOI:10.1038/sj.bjc.6605779

31. Brieau 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*. 15. September 2015;121(18):3290-7. DOI:10.1002/cncr.29471
32. Kruth J, Nissen J, Ernst T et al.: Efficacy and safety of capecitabine in combination with docetaxel and mitomycin C in patients with pre-treated pancreatic, gallbladder, and bile duct carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol*. Dezember 2010;136(12):1845-51. DOI:10.1007/s00432-010-0843-6
33. Lamarca A, Hubner RA, David Ryder W, Valle JW: Second-line chemotherapy in advanced biliary cancer: a systematic review. *Ann Oncol*. Dezember 2014;25(12):2328-38. DOI:10.1093/annonc/mdu162
34. 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*. Januar 2013;49(2):329-35. DOI:10.1016/j.ejca.2012.08.003
35. Neuzillet C, Casadei Gardini A, Brieau B et al.: Prediction of survival with second-line therapy in biliary tract cancer: Actualisation of the AGEO CT2BIL cohort and European multi-centre validations. *Eur J Cancer*. April 2019;111:94-106. DOI:10.1016/j.ejca.2019.01.019
36. Chong DQ, Zhu AX: The landscape of targeted therapies for cholangiocarcinoma: current status and emerging targets. *Oncotarget*. 19. Juli 2016;7(29):46750-67. DOI:10.18632/oncotarget.8775
37. Javle M, Lowery M, Shroff RT et al.: Phase II Study of BGJ398 in Patients With FGFR-Altered Advanced Cholangiocarcinoma. *J Clin Oncol*. 20. Januar 2018;36(3):276-82. DOI:10.1200/JCO.2017.75.5009
38. Hollebecque A: Interim results of fight-202, a phase 2, open-label, multicenter study of INCB054828 in patients (pts) with previously treated advanced/metastatic CCA. *Annals of Oncology (2018) 29 (suppl_8): viii205-viii270* 101093/annonc/mdy282. ESMO 2018; DOI:10.1093/annonc/mdy282.139
39. Goldstein D, Lemech C, Valle J: New molecular and immunotherapeutic approaches in biliary cancer. *ESMO Open*. 2017;2(Suppl 1):e000152. DOI:10.1136/esmoopen-2016-000152
40. Hainsworth JD, Meric-Bernstam F, Swanton C et al.: Targeted Therapy for Advanced Solid Tumors on the Basis of Molecular Profiles: Results From MyPathway, an Open-Label, Phase IIa Multiple Basket Study. *JCO*. 10. Januar 2018;36(6):536-42. DOI:10.1200/JCO.2017.75.3780
41. Wainberg Z et. al.: Efficacy and safety of dabrafenib plus trametinib in patients with BRAF V600E-mutated biliary tract cancer and adenocarcinoma of the small intestine. 2018. <https://ecco.meta-dcr.com/ena30/crs/efficacy-and-safety-of-dabrafenib-plus-trametinib-in-patients-with-braf-v600e-mutated-biliary-tract-cancer-and-adenocarcinoma-of-the-small-intestine>
42. Le DT, Durham JN, Smith KN et al.: Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science*. 28 2017;357(6349):409-13. DOI:10.1126/science.aan6733
43. Kim R, Kim D, Alese O et al.: O-009A Phase II multi institutional study of nivolumab in patients with advanced refractory biliary tract cancers (BTC). *Ann Oncol [Internet]*. 1. Juni 2018 [zitiert 3. Mai 2019];29(suppl_5). https://academic.oup.com/annonc/article/29/suppl_5/mdy149.008/5039232
44. Ueno M. Pembrolizumab for advanced biliary adenocarcinoma: Results from the multicohort, phase 2 KEYNOTE-158 study. *Annals of Oncology (2018) 29 (suppl_8): viii205-viii270*. DOI:10.1093/annonc/mdy282

45. Bang Y, Doi T, Braud F et al.: Safety and efficacy of pembrolizumab (MK-3475) in patients (PTS) with advanced biliary tract cancer: interim results of KEYNOTE-028. *Eur J Cancer* 2015;51:S112. DOI:10.1016/S0959-8049(16)30326-4
46. Verlingue L, Malka D, Allorant A et al.: Precision medicine for patients with advanced biliary tract cancers: An effective strategy within the prospective MOSCATO-01 trial. *Eur J Cancer*. 2017;87:122–30. DOI:10.1016/j.ejca.2017.10.013
47. Seyama Y, Makuuchi M: Current surgical treatment for bile duct cancer. *World J Gastroenterol*. 14. März 2007;13(10):1505–15. DOI:10.3748/wjg.v13.i10.1505
48. Scheele J: [Anatomical and atypical liver resections]. *Chirurg*. Februar 2001;72(2):113–24. DOI:10.1007/s001040051278
49. Heimbach JK, Gores GJ, Haddock MG et al.: Liver transplantation for unresectable perihilar cholangiocarcinoma. *Semin Liver Dis*. Mai 2004;24(2):201–7. DOI:10.1055/s-2004-828896
50. 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(6):e0156127. DOI:10.1371/journal.pone.0156127
51. 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*. 20. August 2015;33(24):2617–22. DOI:10.1200/JCO.2014.60.2219
52. Poruk KE, Pawlik TM, Weiss MJ: Perioperative Management of Hilar Cholangiocarcinoma. *J Gastrointest Surg*. Oktober 2015;19(10):1889–99. DOI:10.1007/s11605-015-2854-8
53. Phelip J-M, Vendrely V, Rostain F et al.: Gemcitabine plus cisplatin versus chemoradiotherapy in locally advanced biliary tract cancer: Fédération Francophone de Cancérologie Digestive 9902 phase II randomised study. *Eur J Cancer*. November 2014;50(17):2975–82. DOI:10.1016/j.ejca.2014.08.013
54. Fuller CD, Dang ND, Wang SJ: Image-guided intensity-modulated radiotherapy (IG-IMRT) for biliary adenocarcinomas: Initial clinical results. *Radiother Oncol*. August 2009;92(2):249–54. DOI:10.1016/j.radonc.2009.02.015
55. Labib PL, Davidson BR, Sharma RA, Pereira SP: Locoregional therapies in cholangiocarcinoma. *Hepat Oncol*. Oktober 2017;4(4):99–109. DOI:10.2217/hep-2017-0014
56. Hyder O, Marsh JW, Salem R et al.: Intra-arterial therapy for advanced intrahepatic cholangiocarcinoma: a multi-institutional analysis. *Ann Surg Oncol*. November 2013;20(12):3779–86. DOI:10.1245/s10434-013-3127-y
57. 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(7):1056–64. DOI:10.1111/liv.13382
58. 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*. Januar 2015;41(1):120–7. DOI:10.1016/j.ejso.2014.09.007
59. Klassifikation maligner Tumoren des Gastrointestinaltrakts II - Peter J. Neuhaus, Christian F. Wittekind - Google Books [Internet]. [zitiert 20. September 2018]. Verfügbar unter: DOI:10.1007/978-3-540-49821-6
60. Riall TS, Cameron JL, Lillemoe KD et al.: Resected periampullary adenocarcinoma: 5-year survivors and their 6- to 10-year follow-up. *Surgery*. November 2006;140(5):764–72. DOI:10.1016/j.surg.2006.04.006
61. Ahn DH, Bekaii-Saab T: Ampullary Cancer: An Overview. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2014;112–5. DOI:10.14694/EdBook_AM.2014.34.112

62. 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.* Februar 2011;135(2):202-11. [DOI:10.1309/AJCPCTCUQSYI89YT](https://doi.org/10.1309/AJCPCTCUQSYI89YT)
63. Perysinakis I, Minaidou E, Leontara V et al.: Differential Expression of β -Catenin, EGFR, CK7, CK20, MUC1, MUC2, and CDX2 in Intestinal and Pancreatobiliary-Type Ampullary Carcinomas. *Int J Surg Pathol.* Februar 2017;25(1):31-40. [DOI:10.1177/1066896916664987](https://doi.org/10.1177/1066896916664987)
64. 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.* 11. Juli 2012;308(2):147-56. [DOI:10.1001/jama.2012.7352](https://doi.org/10.1001/jama.2012.7352)
65. 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.* 9. Oktober 2013;310(14):1473-81. [DOI:10.1001/jama.2013.279201](https://doi.org/10.1001/jama.2013.279201)
66. Neoptolemos JP, Dunn JA, Stocken DD et al.: Adjuvant chemoradiotherapy and chemotherapy in resectable pancreatic cancer: a randomised controlled trial. *Lancet.* 10. November 2001;358(9293):1576-85. [PMID:11716884](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11716884/)
67. 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.* April 2018;87(4):944-951.e1. [DOI:10.1016/j.gie.2017.10.029](https://doi.org/10.1016/j.gie.2017.10.029)
68. 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.* Februar 2018;41(2):206-17. [DOI:10.1007/s00270-017-1827-6](https://doi.org/10.1007/s00270-017-1827-6)
69. 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.* 21. Februar 2017;23(7):1278-88. [DOI:10.3748/wjg.v23.i7.1278](https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i7.1278)

15 Anschriften der Verfasser

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

Prof. Dr. med. Dirk Arnold

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

Prof. Dr. med. Markus Borner

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

Prof. Dr. med. Karel Caca

Klinikum Ludwigsburg
Klinik für Innere Medizin, Gastroenterologie, Hämato-Onkologie
Posilipostr. 4
71640 Ludwigsburg

PD Dr. med. habil. Thorsten Oliver Götze

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

PD Dr. med. Jens Ricke

Marchioninistraße 15
81377 München
jens.ricke@med.uni-muenchen.de

Prof. Dr. med. Daniel Seehofer

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

PD Dr. med. Alexander Stein

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Hubertus Wald Tumorzentrum
Martinistr. 52
20246 Hamburg
a.stein@uke.de

Prof. Dr. med. Arndt Vogel

Carl-Neuberg-Str. 1
30625 Hannover
vogel.arndt@mh-hannover.de

Prof. Dr. med. Henning Wege

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Zentrum für Innere Medizin
I. Medizinische Klinik und Poliklinik
Martinistr. 52
20246 Hamburg
h.wege@uke.de

Prof. Dr. med. Wilko Weichert

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

PD Dr. Thomas Winder

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

16 Erklärung zu möglichen Interessenkonflikten

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