

Cholangiozelluläres Karzinom

Medizinische Leitlinie

Leitlinie erstellt von:	OA Dr. Georg Schreil (PEK); OA Dr. Bernhard Doleschal (OKL); OA Priv. Doz. Dr. Helwig Wundsam (OKL); OA Dr Bernhard Beer (SK); OÄ Dr. Birgit Dinnewitzer (PEK); Priv.-Doz. Dr. Georg Spaun(OKL); OA Dr. Kornel Szabo (KUK); OA Dr. Alexander Ziachehabi (KUK); OÄ Dr. Sigrid Jordan (SK); OA Dr. Gebhard Kurzweil (SK); Prim. Priv.-Doz. Dr. Michael Schocke (PEK)
Leitlinie geprüft von:	Prim. Dr. Klaus Wilthoner (SK); Prim. Prof. Dr. Matthias Biebl (OKL); Prim. Priv.-Doz. Dr. Stefan Stättner (SK); Dr. Johann Mandl (KWG); Prim. Univ. Prof. Dr. Harald Hofer (KWG); OA Dr. Michael Schiffer (SK); Prim. Univ. Prof. Dr. Rene Müller-Wille (KWG); Univ. Doz. Dr. Ansgar Weltermann (TZ)
Fachliche Freigabe:	OA Dr. Georg Schreil Revision 12.02.2023

Diese Leitlinie ist eine Grundlage für die Diagnostik und Therapie innerhalb des Tumorzentrums Oberösterreich und erhebt nicht den Anspruch auf Vollständigkeit.

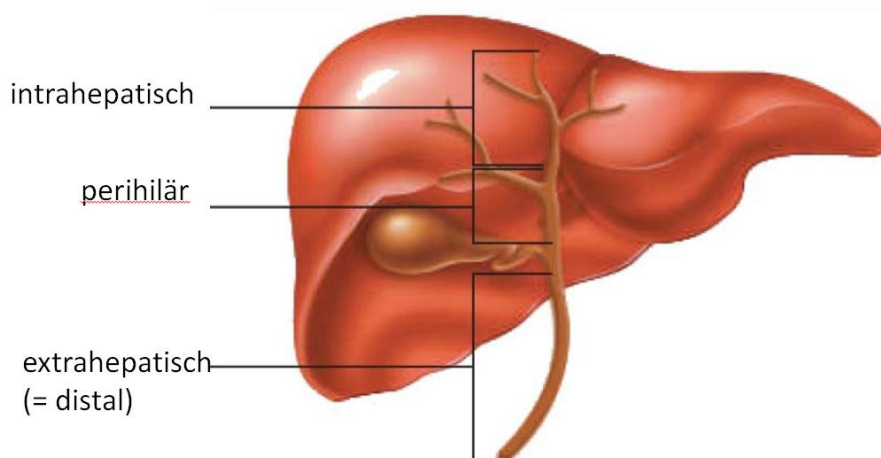
Darüberhinaus von den jeweiligen Fachgesellschaften festgelegte Qualitätsstandards sind dem Stand der Wissenschaft entsprechend einzubeziehen.

Inhaltsverzeichnis

1	Allgemeines	2
2	Diagnostik und Scoring	3
2.1	Einteilung und Staging	3
2.1.1	Staging intrahepatisches Gallengangskarzinom (CCC)	3
2.1.2	Staging perihiläres Gallengangskarzinom	3
2.1.3	Staging distales Gallengangskarzinom	4
2.1.4	Staging Gallenblasenkarzinom	5
2.2	Checklisten Diagnostik	5
2.2.1	Intrahepatisches CCC vor Tumorboard	5
2.2.2	Hiläres Gallengangskarzinom (Klatskin-Tumor) vor Tumorboard	6
2.2.3	Extrahepatisches Gallengangskarzinom vor Tumorboard	6
2.2.4	Gallenblasenkarzinom vor Tumorboard	7
3	Behandlungsplan	8
3.1	Intrahepatisches cholangiocelluläres Carcinom (CCC)	8
3.2	Perihiläres Gallengangskarzinom (Klatskin-Tumor)	9
3.3	Extrahepatisches Gallengangskarzinom	10
3.4	Gallenblasenkarzinom	11
3.4.1	Zufallsbefund bei pathologischer Aufarbeitung	11
3.4.2	Tumoröse Raumforderung in Bildgebung	12
4	Besondere klinische Situationen	13
5	Verlaufskontrolle und Nachsorge	14
6	Dokumentation und Qualitätsparameter	14
7	Literatur/Quellenangaben	14
	Anhang: Therapieprotokolle	15
	Anhang: Studienblatt	15
	Anhang: Wirtschaftliche Analyse (optional)	15

2 Diagnostik und Scoring

2.1 Einteilung und Staging



2.1.1 Staging intrahepatisches Gallengangskarzinom (CCC)

- T1a Solitärer Tumor, <5 cm, ohne Gefäßinvasion
- T1b Solitärer Tumor, > 5 cm, ohne Gefäßinvasion
- T2 Solitärer Tumor, mit intrahepatischer Gefäßinvasion
multiple Tumoren, mit/ohne Gefäßinvasion
- T3 Tumor perforiert viszerale Peritoneum
- T4 Tumor mit direkter Invasion extrahepatischer Strukturen

T,N entspricht pT,pN

Mindestanzahl zu entfernender/untersuchender regionärer Lymphknoten - 6

2.1.2 Staging perihiläres Gallengangskarzinom

- T1 Tumor auf Gallengang beschränkt mit Ausdehnung bis in die muskuläre Wandschicht oder die fibröse Schicht
- T2a Tumor infiltriert jenseits des Gallenganges in das benachbarte Weichgewebe
- T2b Tumor infiltriert das benachbarte Leberparenchym
- T3 Tumor infiltriert unilaterale Äste der V. portae oder der A. hepatica
- T4 Tumor infiltriert den Hauptast der V. portae oder bilaterale Äste; oder die A. hepatica communis oder Äste 2. Ordnung bilateral; oder unilaterale Äste 2. Ordnung des Gallenganges mit Infiltration von kontralateralen Ästen der V. portae oder A. hepatica
- N1 Metastasen in 1 bis 3 regionären Lymphknoten
- N2 Metastasen in 4 oder mehr regionären Lymphknoten

T,N entspricht pT,pN

Mindestanzahl zu entfernender/untersuchender regionärer Lymphknoten Gallenblase – 15

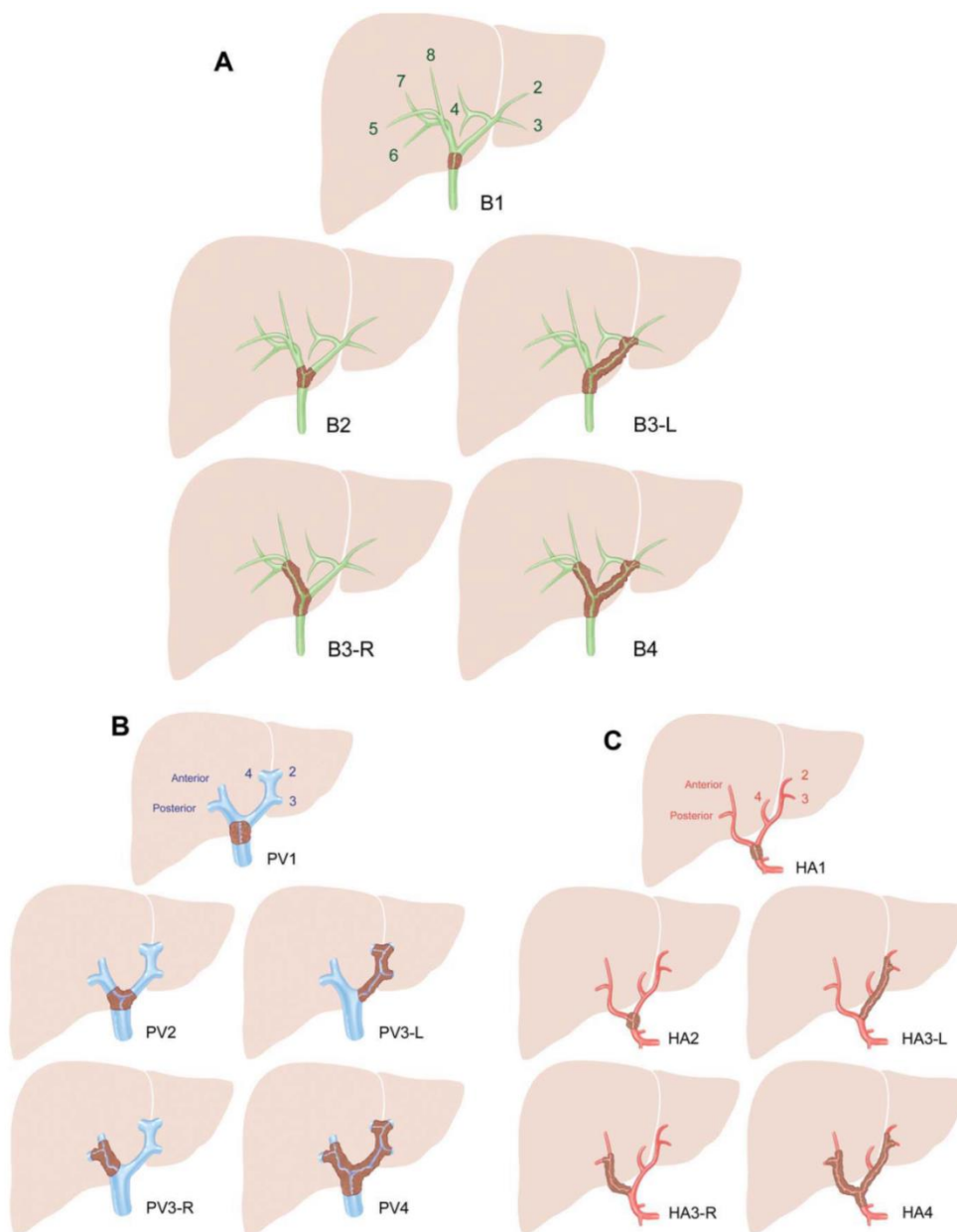


Fig. 2. New classification for (A) the biliary system (which is labeled "B"), (B) portal vein involvement ("PV"), and (C) hepatic artery involvement ("HA"). The bile duct staging is based on the Bismuth-Corlette classification.¹⁹ Involvement of the portal vein or hepatic artery is considered when the tumor encompasses more than 180° of the circumference.

Deoliveira ML et. al. *Hepatology*. 2011 Apr;53(4):1363-71.

2.1.3 Staging distales Gallengangskarzinom

- T1 Tumor infiltrierte die Wand des Gallengangs bis 5mm oder weniger
- T2 Tumor infiltrierte die Wand des Gallengangs mehr als 5mm aber nicht mehr als 12mm
- T3 Tumor infiltrierte die Wand des Gallengangs mehr als 12mm
- T4 Tumor infiltrierte Truncus coeliacus, die A. mesenterica sup. und/oder die A. hepatica communis
- N1 Metastasen in 1 bis 3 regionären Lymphknoten
- N2 Metastasen in 4 oder mehr regionären Lymphknoten

T,N entspricht pT,pN

Mindestanzahl zu entfernender/untersuchender regionärer Lymphknoten Gallenblase – 12

2.1.4 Staging Gallenblasenkarzinom

Gallenblase und Ductus cysticus

- T1a Tumor infiltriert Schleimhaut
- T1b Tumor infiltriert muskuläre Wandschicht
- T2 Tumor infiltriert perimuskuläres Bindegewebe, aber keine Ausbreitung jenseits der Serosa oder in die Leber
- T2a Tumor infiltriert perimuskuläres Bindegewebe auf der peritonealen Seite, aber keine Ausbreitung jenseits der Serosa
- T2b Tumor infiltriert perimuskuläres Bindegewebe auf der Seite der Leber ohne in die Leber zu infiltrieren
- T3 Tumor perforiert die Serosa oder infiltriert direkt die Leber/Magen/Duodenum/Colon/Pankreas/Omentum/extrahepatische Gallengänge
- T4 Tumor infiltriert die Pfortader oder die Arteria hepatica oder infiltriert 2 oder mehr extrahepatale Organe oder Strukturen

T,N entspricht pT,pN

Mindestanzahl zu entfernender/untersuchender regionärer Lymphknoten Gallenblase – 6

2.2 Checklisten Diagnostik

2.2.1 Intrahepatisches CCC vor Tumorboard

Maßnahme	Wert
Status / Anamnese	
MRT (bei noch unklarer Diagnose mit extrazellulärem Kontrastmittel, falls CCC gesichert leberspezifisches KM)	
CT Thorax/Abdomen: (arterielle und portalvenöse Phase, Gefäßbezug im Ergebnisteil)	
CEA	
CA19-9	
Routinelabor (inkl. BB, Leberwerte, Gerinnung, Krea)	
Gastroskopie	
Coloskopie	
Serologie: Hep. B, Hep. C	
Tumorstadium	cT__ cN__ M__
Bei Leberzirrhose:	CHILD ____ (__ Punkte) MELD ____
ECOG	
Comorbiditäten	

2.2.2 Hiläres Gallengangskarzinom (Klatskin-Tumor) vor Tumorboard

Maßnahme	Wert
Status / Anamnese	
MR/MRCP	
Bei unzureichender Bildqualität des MR: CT Abdomen mit venöser und arterieller Phase	
CT Thorax	
ERCP	
CEA	
CA19-9	
IgG4	
Routinelabor (inkl. BB, Leberwerte, Gerinnung, Krea)	
Serologie: Hep. B, Hep. C	
Tumorstadium	cT___ cN___ M___
Bismuth-Stadium	B_____ PV_____ HA_____
ECOG	
Comorbiditäten	

2.2.3 Extrahepatisches Gallengangskarzinom vor Tumorboard

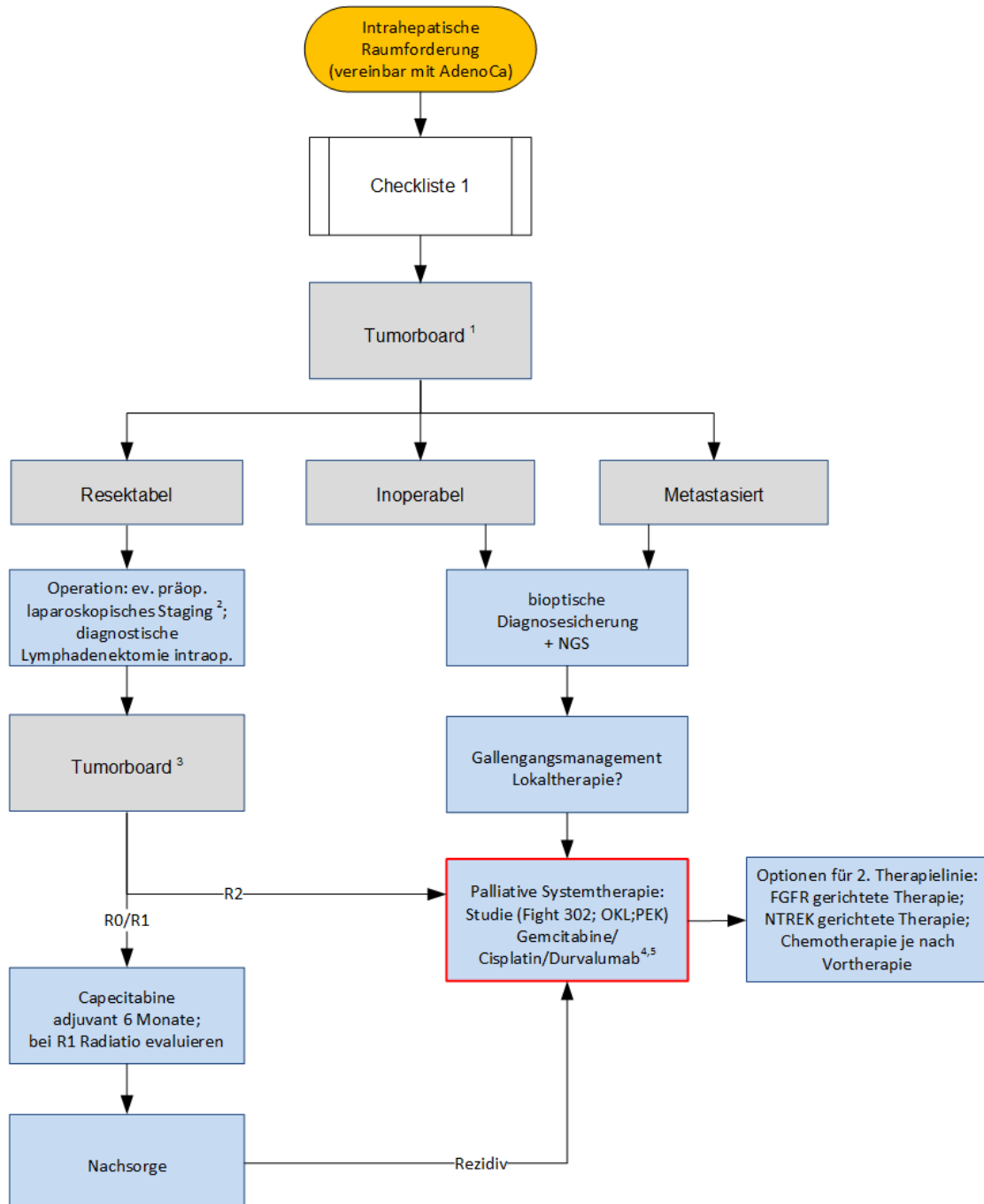
Maßnahme	Wert
Status / Anamnese	
MR/MRCP (obligatorisch)	
CT Thorax/Abdomen	
CEA	
CA19-9	
Routinelabor (inkl. BB, Leberwerte, Gerinnung, Krea)	
Tumorstadium	cT___ cN___ M___
ECOG	
Comorbiditäten	

2.2.4 Gallenblasenkarzinom vor Tumorboard

Maßnahme	Wert
Status / Anamnese	
MR/MRCP (obligatorisch)	
CT-Thorax/Abdomen (arterielle und portalvenöse Phase, Gefäßbezug im Ergebnisteil)	
CEA	
CA19-9	
Routinelabor	
Bestimmung der funktionellen Leberreserve	
Tumorstadium	cT__cN__M__
ECOG	
Comorbiditäten	

3 Behandlungsplan

3.1 Intrahepatisches cholangiocelluläres Carcinom (CCC)



¹ Im nicht-metastasierten Setting mit Stellungnahme eines hepato-biliär erfahrenen Chirurgen

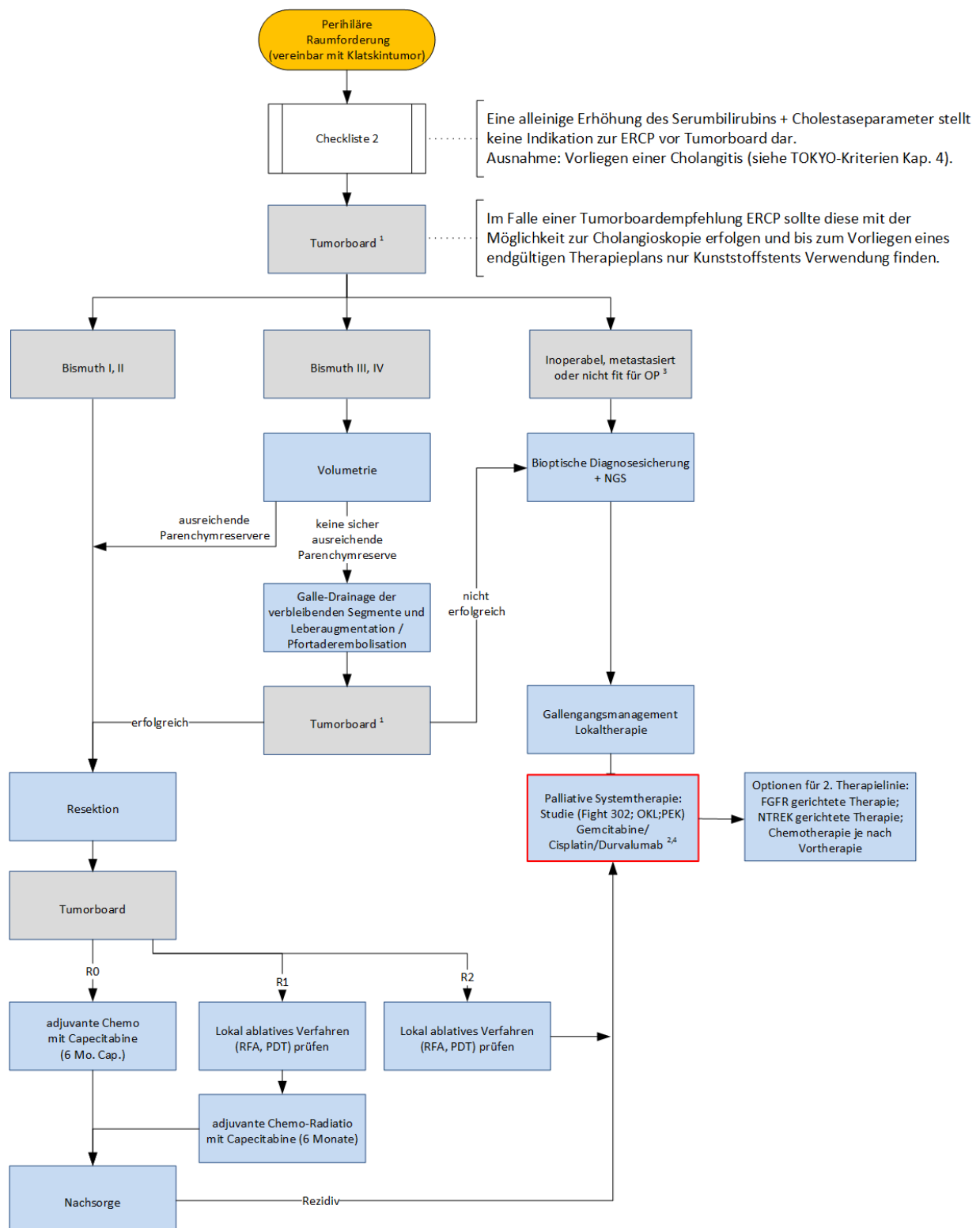
² Bei Verdacht auf Peritonealkarzinose

³ Bei Mischtumoren sind Tumormarker und zelluläre Marker ausschlaggebend für die Zuordnung zu einer Entität (CCC oder HCC, bei HCC weiteres Vorgehend entsprechend der Leitlinie für HCC)

⁴ Cisplatin nur bei GFR > 50 ml/min, alternativ Gemcitabine/Oxaliplatin

⁵ Bei aufgrund des Lokalstatus inoperabler Situation und gutem Ansprechen sekundäre Resektabilität evaluieren mit 3 Phasen CT.

3.2 Perihiläres Gallengangskarzinom (Klatskin-Tumor)



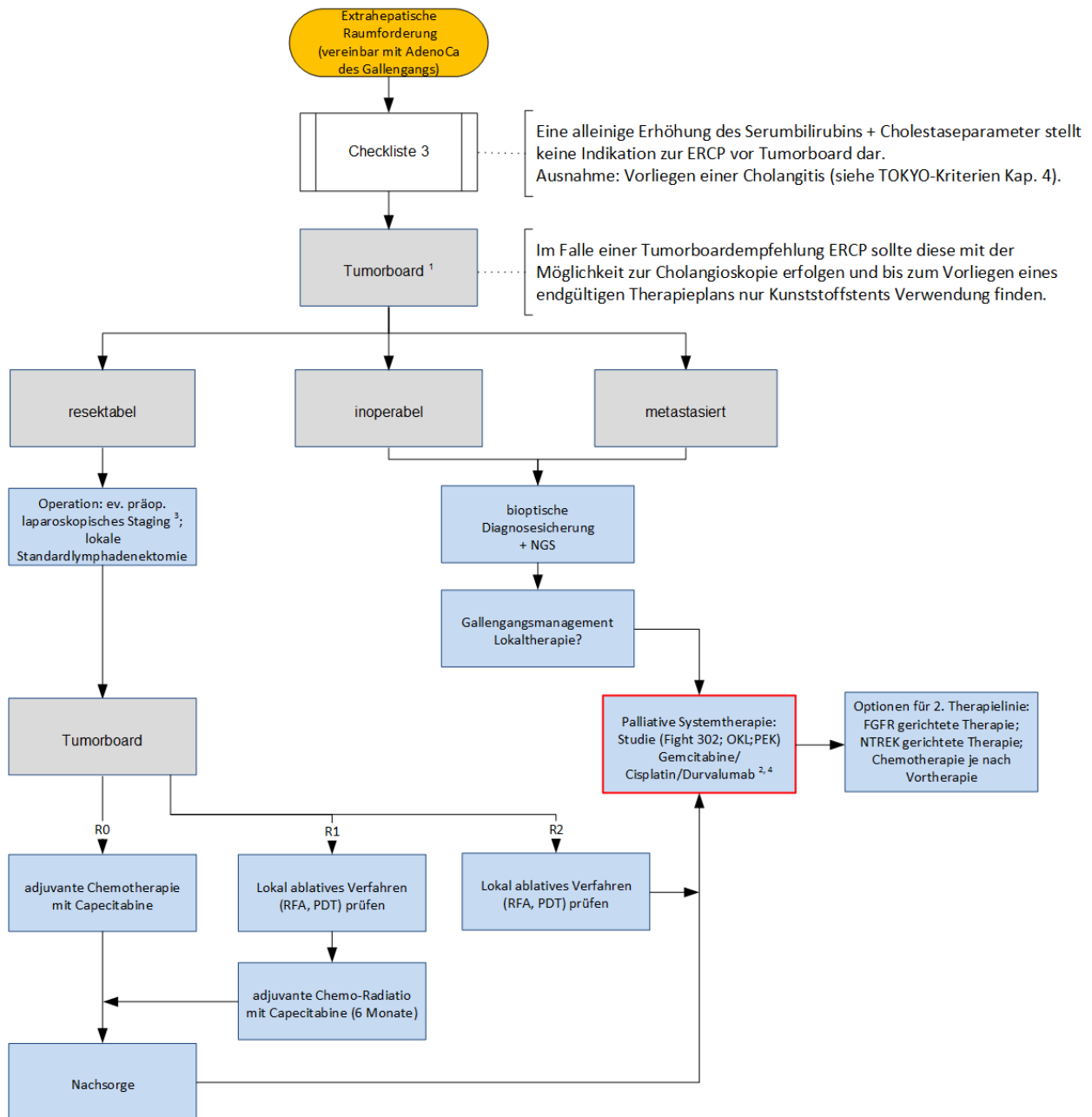
¹ Im nicht-metastasierten Setting mit Stellungnahme eines hepato-biliär erfahrenen Chirurgen

² Cisplatin nur bei GFR > 50 ml/min, alternativ Gemcitabine/Oxaliplatin

³ In besonderen Situationen kann bei einem Tumor kleiner 3 cm N0 M0 nach hepatologisch/internistischer Begutachtung eine Lebertransplantation erwogen werden mit ev. Bridging (Chemoradiatio) to Transplant

⁴ Bei aufgrund des Lokalstatus inoperabler Situation und gutem Ansprechen sekundäre Resektabilität evaluieren mit 3 Phasen CT.

3.3 Extrahepatisches Gallengangskarzinom



¹ Im nicht-metastasierten Setting mit Stellungnahme eines hepato-biliär erfahrenen Chirurgen

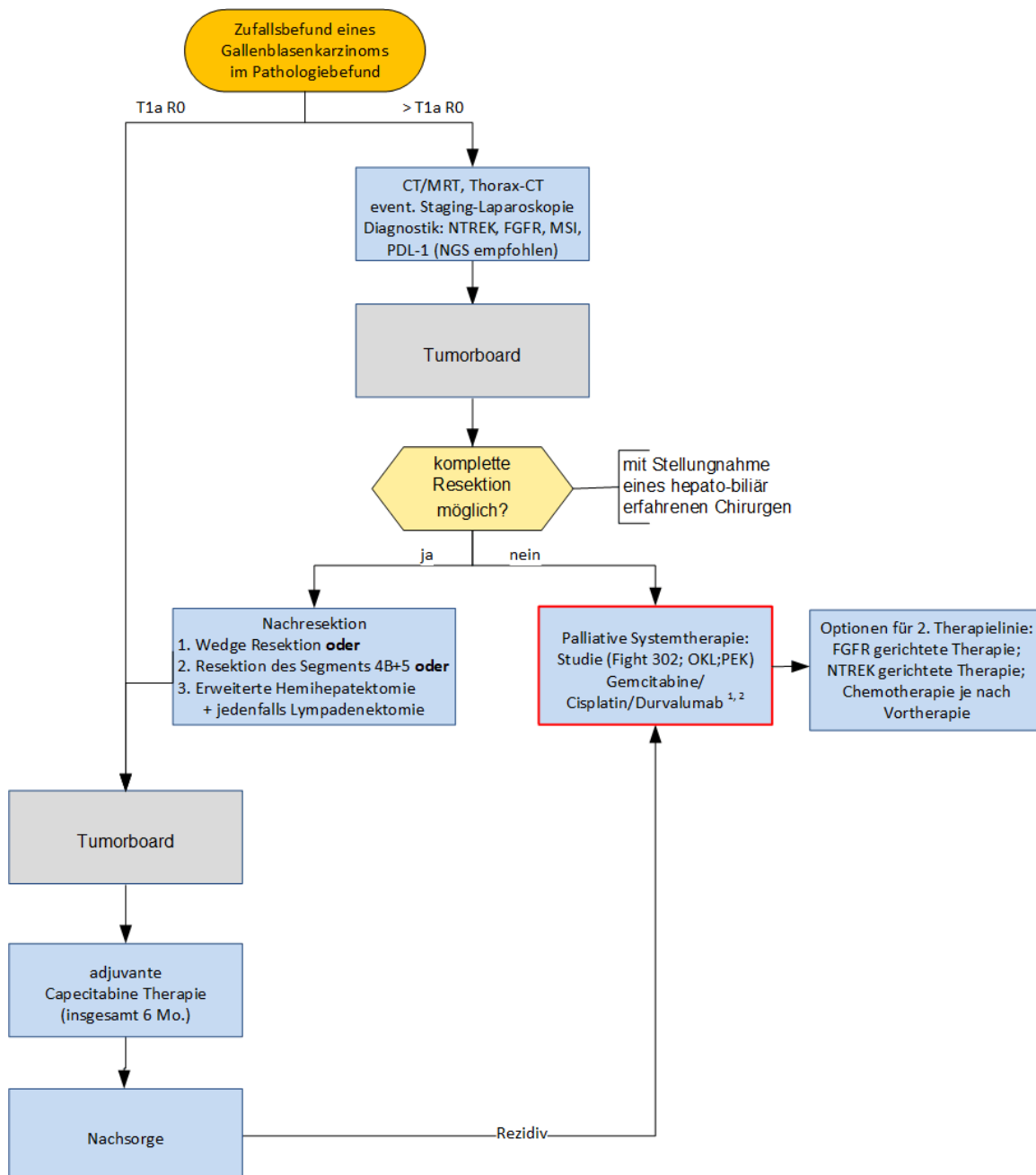
² Cisplatin nur bei GFR > 50 ml/min, alternativ Gemcitabine/Oxaliplatin

³ Bei Verdacht auf Peritonealkarzinose

⁴ Bei aufgrund des Lokalstatus inoperabler Situation und gutem Ansprechen sekundäre Resektabilität evaluieren mit 3 Phasen CT.

3.4 Gallenblasenkarzinom

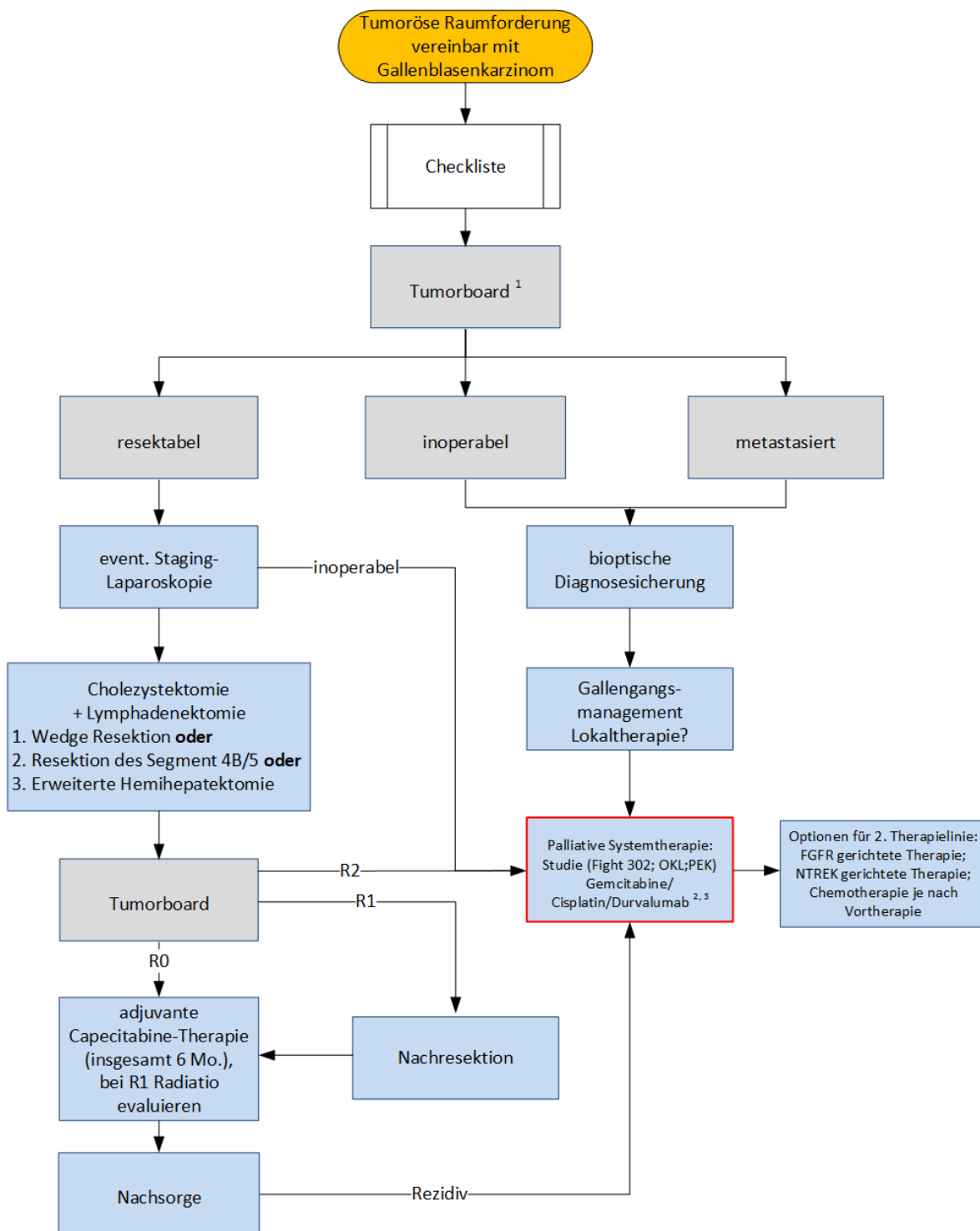
3.4.1 Zufallsbefund bei pathologischer Aufarbeitung



¹ Cisplatin nur bei GFR > 50 ml/min, alternativ Gemcitabine/Oxaliplatin

² Bei aufgrund des Lokalstatus inoperabler Situation und gutem Ansprechen sekundäre Resektabilität evaluieren mit 3 Phasen CT.

3.4.2 Tumoröse Raumforderung in Bildgebung



¹ Im nicht-metastasierten Setting mit Stellungnahme eines hepato-biliär erfahrenen Chirurgen

² Cisplatin nur bei GFR > 50 ml/min, alternativ Gemcitabine/Oxaliplatin

³ Bei aufgrund des Lokalstatus inoperabler Situation und gutem Ansprechen sekundäre Resektabilität evaluieren mit 3 Phasen CT.

4 Besondere klinische Situationen

Die unklare hiläre oder perihiläre Stenose mit dem klinischen Bild des schmerzlosen Ikterus sollte nicht primär einer Intervention zur Beseitigung der Stenose zugeführt werden. Das Risiko zur Cholangitis als Komplikation einer Cholestase ist sehr gering und rechtfertigt eine Ableitung nicht zwingend da nach einer Intervention eine Diagnosefindung äußerst schwierig und zeitverzögernd sein kann. Sollten jedoch Zeichen einer Cholangitis bestehen ist eine Ableitung anzustreben.

Cholangitiskriterien nach Tokyo Einteilung:

- a. **Systemische Entzündungsparameter**
 1. Fieber über 38°C
 2. Laborchemische Entzündungsparameter (CAVE Tumor CRP)
- b. **Cholestasezeichen**
 1. Ikterus
 2. Cholestaseparameter & Transaminasen
- c. **Bildgebung**
 1. Gallengansdilatation >7mm
 2. Nachweis eines Konkrements oder Obstruktion

Schweregrad einer Cholangitis nach der Tokyo Einteilung:

- I. **Milde akute Cholangitis**
 - **Kriterien der Cholangitis Grad II oder III nicht erfüllt**
- II. **Mäßig schwere akute Cholangitis**
 - **mindesten 2 Kriterien müssen erfüllt sein**
 - Leukozytose >12G/L; oder Leukopenie < 4G/L
 - Fieber >39°C
 - Alter >75 Jahre
 - Bilirubin ≥5 mg/dl
 - Albumin < 25 g/L
- III. **Schwere akute Cholangitis**
 - **Cholangitis mit Einschränkung eines der folgenden Organe**
 - Schock mit Katecholaminpflicht
 - Bewusstseinsintrübung
 - Lungenversagen
 - Nierenversagen
 - Lebersversagen
 - Einschränkung der Gerinnung

Bei Vorliegen eines Parameters aus allen 3 Kriterien (a,b,c) gilt eine Cholangitis als gesichert. Bei Erfüllung des Kriterium a und bei Vorliegen eines weiteren Parameters aus b oder c, ist eine Cholangitis als sehr wahrscheinlich anzusehen.

5 Verlaufskontrolle und Nachsorge

Es gibt keine ausreichenden Studien-Daten, die den Vorteil einer routinemäßigen Nachkontrolle belegen. Klinische Kontrollen (Anamnese, Status) sollten daher unter Berücksichtigung der Vorstellungen des Patienten und der möglichen therapeutischen Konsequenzen individuell angepasst werden.

Jede weitere Diagnostik sollte rein symptomorientiert erfolgen.

6 Dokumentation und Qualitätsparameter**7 Literatur/Quellenangaben**

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Hepatobiliary Cancers, Version **5.2020**.
https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hepatobiliary.pdf

Adjuvant Therapy in the Treatment of Biliary Tract Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis.
Horgan AM, et al. J Clin Oncol. 2012 Jun 1;30(16):1934-40
<http://jco.ascopubs.org/content/30/16/1934.long>.

Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. Valle J, et.al. N Engl J Med. 2010 Apr 8;362(14):1273-81 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20375404>.

New staging system and a registry for perihilar cholangiocarcinoma. Deoliveira ML, Schulick RD, Nimura Y, Rosen C, Gores G, Neuhaus P, Clavien PA. Hepatology. 2011 Apr;53(4):1363-71.

Anhang: Therapieprotokolle

adjuvant:

- Capecitabine (6 Monate)

palliativ:

- Gemcitabine/Cisplatin/Durvalumab
- Gemcitabine/Cisplatin
- Pemigatinib
- Entrectinib
- Larotrectinib
- FOLFOX
- FOLFIRI

Anhang: Studienblatt

INCB 54828-302 (FIGHT-302)

A Phase 3, Open-Label, Randomized, Active-Controlled, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Pemigatinib Versus Gemcitabine Plus Cisplatin Chemotherapy in First-Line Treatment of Participants With Unresectable or Metastatic Cholangiocarcinoma With FGFR2 Rearrangement.

Studienzentren:

- Pyhrn Eisenwurzen Klinikum Steyr; PI OA Dr. Georg Schreil
- Ordensklinikum Linz; PI PD Dr. Holger Rumpold

Anhang: Wirtschaftliche Analyse (optional)