

S3-Leitlinie „Diagnostik und Therapie biliärer Karzinome“ – Kurzversion

Autorinnen/Autoren

Michael Bitzer¹, Sabrina Groß¹, Jörg Albert², Susanne Blödt³, Judit Boda-Heggemann⁴, Thomas Brunner⁵, Reiner Caspari⁶, Enrico De Toni⁷, Frank Dombrowski⁸, Matthias Evert⁹, Markus Follmann¹⁰, Paul Freudenberger¹¹, Cihan Gani¹², Andreas Geier¹³, Eleni Gkika¹⁴, Martin Götz¹⁵, Thomas Helmberger¹⁶, Ralf-Thorsten Hoffmann¹⁷, Peter Huppert¹⁸, David Krug¹⁹, Christian La Fougère²⁰, Hauke Lang²¹, Thomas Langer¹⁰, Philipp Lenz²², Tom Lüdde²³, Andreas Mahnken²⁴, Silvio Nadalin²⁵, Hoa Huu Phuc Nguyen²⁶, Monika Nothacker³, Johann Ockenga²⁷, Karl Oldhafer²⁸, Philipp Paprottka²⁹, Philippe Pereira³⁰, Thorsten Persigehl³¹, Ruben Plentz³², Jürgen Pohl³³, Heinrich Recken³⁴, Peter Reimer³⁵, Jutta Riemer³⁶, Ulrike Ritterbusch³⁷, Elke Roeb³⁸, Jörn Rüssel³⁹, Barbara Schellhaas⁴⁰, Peter Schirmacher⁴¹, Hans Jürgen Schlitt⁴², Irene Schmid⁴³, Andreas Schuler⁴⁴, Daniel Seehofer⁴⁵, Marianne Sinn⁴⁶, Andreas Stengel⁴⁷, Nadine Steubesand¹¹, Christoph Stoll⁴⁸, Andrea Tannapfel⁴⁹, Anne Taubert⁵⁰, Reina Tholen⁵¹, Jörg Trojan⁵², Ingo van Thiel⁵³, Arndt Vogel⁵⁴, Thomas Vogl⁵⁵, Frank Wacker⁵⁶, Oliver Waidmann⁵⁷, Heiner Wedemeyer⁵⁴, Henning Wege⁵⁸, Dane Wildner⁵⁹, Marcus-Alexander Wörns⁶⁰, Peter Galle⁶¹, Nisar Malek¹

Institute

- | | |
|--|---|
| <p>1 Abteilung für Gastroenterologie, Gastrointestinale Onkologie, Hepatologie, Infektiologie und Geriatrie, Eberhard-Karls Universität, Tübingen</p> <p>2 Katharinenhospital, Klinik für Allgemeine Innere Medizin, Gastroenterologie, Hepatologie, Infektiologie und Pneumologie, Stuttgart</p> <p>3 Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF), Berlin</p> <p>4 Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Universitätsklinikum Mannheim</p> <p>5 Universitätsklinik für Strahlentherapie-Radioonkologie, Medizinische Universität Graz</p> <p>6 Klinik Niederrhein Erkrankungen des Stoffwechsels der Verdauungsorgane und Tumorerkrankungen, Bad Neuenahr-Ahrweiler</p> <p>7 Medizinische Klinik und Poliklinik II, LMU München</p> <p>8 Institut für Pathologie, Universität Greifswald</p> <p>9 Institut für Pathologie, Universität Regensburg</p> <p>10 Office des Leitlinienprogrammes Onkologie, Deutsche Krebsgesellschaft e. V., Berlin</p> <p>11 Clinical Guideline Services GmbH (CGS), Berlin/Kiel</p> <p>12 Klinik für Radioonkologie, Universitätsklinikum Tübingen</p> <p>13 Medizinische Klinik und Poliklinik II, Universitätsklinikum Würzburg</p> <p>14 Klinik für Strahlenheilkunde, Department für Radiologische Diagnostik und Therapie, Universitätsklinikum Freiburg</p> <p>15 Medizinische Klinik IV – Gastroenterologie/Onkologie, Klinikverbund Südwest, Böblingen</p> <p>16 Institut für Radiologie, Neuroradiologie und minimal invasive Therapie, München Klinik Bogenhausen</p> <p>17 Institut und Poliklinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Universitätsklinikum Dresden</p> <p>18 Radiologisches Zentrum, Max Grundig Klinik, Bühlerhöhe</p> <p>19 Strahlentherapie Campus Kiel, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein</p> | <p>20 Nuklearmedizin und Klinische Molekulare Bildgebung, Eberhard-Karls Universität, Tübingen</p> <p>21 Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie, Johannes Gutenberg-Universität, Mainz</p> <p>22 Zentrale Einrichtung Palliativmedizin, Universitätsklinikum Münster</p> <p>23 Medizinische Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie, Universitätsklinikum Düsseldorf</p> <p>24 Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Universitätsklinikum Marburg</p> <p>25 Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie, Eberhard-Karls Universität, Tübingen</p> <p>26 Institut für Humangenetik, Ruhr-Universität, Bochum</p> <p>27 Medizinische Klinik II, Gesundheit Nord, Klinikverbund Bremen</p> <p>28 Klinik für Leber-, Gallenwegs- und Pankreaschirurgie, Asklepios Klinik Barmbek</p> <p>29 Sektion für Interventionelle Radiologie, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München</p> <p>30 Zentrum für Radiologie, Minimal-invasive Therapien und Nuklearmedizin, SLK-Klinken Heilbronn</p> <p>31 Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Universitätsklinikum Köln</p> <p>32 Klinik für Innere Medizin, Gesundheit Nord, Klinikverbund Bremen</p> <p>33 Abteilung für Gastroenterologie, Asklepios Klinik Altona</p> <p>34 Hamburger Fern-Hochschule</p> <p>35 Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Städtisches Klinikum Karlsruhe</p> <p>36 Lebertransplantierte e. V.</p> <p>37 Hospizarbeit am Universitätsklinikum Essen</p> <p>38 Medizinische Klinik II Pneumologie, Nephrologie und Gastroenterologie, Universitätsklinikum Gießen</p> <p>39 Medizinische Klinik IV Hämatologie und Onkologie, Universitätsklinikum Halle (Saale)</p> |
|--|---|

- 40 Medizinische Klinik I Gastroenterologie, Pneumologie und Endokrinologie, Friedrich-Alexander-Universität, Erlangen
- 41 Allgemeine Pathologie und pathologische Anatomie, Universitätsklinikum Heidelberg
- 42 Klinik und Poliklinik für Chirurgie, Universitätsklinikum Regensburg
- 43 Kinderklinik und Kinderpoliklinik im Dr. von Haunerschen Kinderspital, LMU München
- 44 Medizinische Klinik, Gastroenterologie, Alb-Fils-Kliniken, Geislingen an der Steige
- 45 Klinik und Poliklinik für Viszeral-, Transplantations-, Thorax- und Gefäßchirurgie, Universitätsklinikum Leipzig
- 46 II. Medizinische Klinik und Poliklinik (Onkologie, Hämatologie, Knochenmarktransplantation mit Abteilung für Pneumologie), Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
- 47 Innere Medizin VI – Psychosomatische Medizin und Psychotherapie, Eberhard-Karls Universität, Tübingen
- 48 Klinik Herzoghöhe Bayreuth
- 49 Institut für Pathologie, Ruhr-Universität Bochum
- 50 Klinische Sozialarbeit, Universitätsklinikum Heidelberg
- 51 Deutscher Bundesverband für Physiotherapie (ZVK) e. V.
- 52 Medizinische Klinik 1: Gastroenterologie und Hepatologie, Pneumologie und Allergologie, Endokrinologie und Diabetologie sowie Ernährungsmedizin, Goethe-Universität, Frankfurt
- 53 Deutsche Leberhilfe e. V.
- 54 Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, Medizinische Hochschule Hannover
- 55 Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Goethe-Universität, Frankfurt
- 56 Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Medizinische Hochschule Hannover
- 57 Onkologie Bethanien, Frankfurt am Main

- 58 Klinik für Allgemeine Innere Medizin, Onkologie/ Hämatologie, Gastroenterologie und Infektiologie, Klinikum Esslingen
- 59 Innere Medizin, Krankenhäuser Nürnberger Land GmbH, Standort Lauf
- 60 Klinik für Gastroenterologie, Hämatologie und internistische Onkologie und Endokrinologie, Klinikum Dortmund
- 61 1. Medizinische Klinik und Poliklinik, Gastroenterologie, Hepatologie, Nephrologie, Rheumatologie, Infektiologie, Johannes Gutenberg-Universität, Mainz

Schlüsselwörter

biliäre Karzinome, hepatobiliäre Karzinome, CCA, Gallenblasenkarzinom, Gallengangskarzinom, cholangiozelluläres Karzinom, Diagnostik, Therapie, Risikofaktoren, Cholangiokarzinom

eingereicht 6.10.2023

akzeptiert 11.10.2023

Bibliografie

Z Gastroenterol 2024; 62: 231–260

DOI 10.1055/a-2189-8826

ISSN 0044-2771

© 2024. Thieme. All rights reserved.

Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14, 70469 Stuttgart, Germany

Korrespondenzadresse

Sabrina Groß

Abteilung für Gastroenterologie, Gastrointestinale Onkologie, Hepatologie, Infektiologie und Geriatrie, Eberhard-Karls Universität, Otfried-Müller-Str.10, 72076 Tübingen, Deutschland

sabrina.gross@med.uni-tuebingen.de

Inhaltsverzeichnis		Seite
Wesentliche Neuerungen		233
1	Informationen zu dieser Leitlinie	234
1.1	Herausgeber	234
1.2	Federführende Fachgesellschaft(en)	234
1.3	Finanzierung der Leitlinie	234
1.4	Kontakt	234
1.5	Zitierweise	234
1.6	Besonderer Hinweis	234
1.7	Ziele des Leitlinienprogramms Onkologie	234
1.8	Weitere Dokumente zu dieser Leitlinie	235

Inhaltsverzeichnis		Seite
1.9	Zusammensetzung der Leitliniengruppe	235
1.9.1	Koordination	235
1.9.2	Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen	235
1.10	Abkürzungsverzeichnis	235
2	Einführung	236
2.1	Geltungsbereich und Zweck	236
2.1.1	Zielsetzung und Fragestellung	236
2.1.2	Adressaten	236
2.1.3	Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren	236

Inhaltsverzeichnis		Seite
2.2	Grundlagen der Methodik	236
2.2.1	Unabhängigkeit und Darlegung möglicher Interessenkonflikte	236
3	Diagnostik und Therapie der biliären Karzinome	238
3.1	Risikofaktoren, Prävention und Früherkennung	238
3.1.1	Risikofaktoren	238
3.1.2	Prophylaktische und therapeutische Maßnahmen zur Reduktion des Risikos der Entstehung von biliären Karzinomen	238
3.1.3	Früherkennung	239
3.2	Histopathologische und molekulare Diagnostik	239
3.2.1	Typisierung und Staging von biliären Karzinomen	239
3.2.2	Zytologische und histopathologische Untersuchungen zur Diagnostik eines CCA, eines Gallenblasenkarzinoms	239
3.2.3	Molekulare Diagnostik	240
3.3	Bildgebende und endoskopische Diagnostik	240
3.3.1	Bildgebende und/oder endoskopische Untersuchungen zum Staging und zur Diagnosestellung eines biliären Karzinoms	240
3.3.2	Untersuchungsmethoden zur Darstellung der maximalen Ausbreitung des Tumors	240
3.3.3	Diagnostikalgorithmus	241
3.3.4	Endoskopische Diagnostik	242
3.4	Operative und interventionelle Therapieverfahren	242
3.4.1	Resektion	242
3.4.2	Lebertransplantation	242
3.4.3	Interventionelle Therapieverfahren	243
3.4.3.1	Perkutane Ablation	243
3.4.3.2	Intraarterielle Therapieverfahren	243
3.4.4	Endoskopische Therapieverfahren	243
3.4.4.1	Präoperative biliäre Drainagen	243
3.4.4.2	Palliative biliäre Drainage	243
3.4.4.3	Intraduktale lokoregionäre Therapieverfahren	243
3.4.5	Stereotaxie	243
3.4.6	Nachsorge	244
3.5	Systemtherapie	244
3.5.1	Adjuvante Therapie	244
3.5.2	Neoadjuvante Therapie primär resektabler Tumoren	244
3.5.3	Systemtherapie lokal fortgeschrittener Tumoren	244
3.5.4	Palliative Systemtherapie	244
3.5.4.1	Erstlinientherapie	244
3.5.5	Therapie nach Versagen der Erstlinientherapie	245
3.5.6	Verlaufskontrollen unter Systemtherapie	246

Inhaltsverzeichnis		Seite
3.6	Supportivtherapie des Hepatozellulären Karzinoms und der biliären Karzinome	246
3.6.1	Ernährung	246
3.6.2	Palliativmedizinische Behandlung beim HCC/CCA	246
3.6.3	Integration von Palliativversorgung	246
3.6.3.1	Zeitpunkt der Integration von Palliativversorgung beim HCC/CCA	246
3.6.4	Palliative Symptomkontrolle bei Patienten mit HCC/CCA	246
3.6.5	Rehabilitation, Sport- und Bewegungstherapie	247
3.6.6	Psychoonkologie	247
3.6.6.1	Patientenzentrierte Kommunikation, Information und Aufklärung	247
4	Anhang	247
4.1	Übersicht der Änderungen zur Version von 2022	247
4.2	Zusammensetzung der Leitliniengruppe	248
4.2.1	Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen	248
4.2.2	Weitere Beteiligte (ohne Stimmrecht)	250
4.2.3	Arbeitsgruppen	250
4.2.4	Patientenbeteiligung	250
4.3	Grundlagen der Methodik	251
4.3.1	Schema der Evidenzgraduierung	251
4.3.2	Schema der Empfehlungsgraduierung	252
4.3.3	Statements	252
4.3.4	Expertenkonsens (EK)	252
5	Tabellenverzeichnis	252
6	Abbildungsverzeichnis	252
Literatur		252

Wesentliche Neuerungen

Die S3-Leitlinie „Diagnostik und Therapie des Hepatozellulären Karzinoms und der biliären Karzinome“ umfasst zwei Tumorentitäten. Die letzte Version der Leitlinie wurde im Juli 2022 veröffentlicht.

Folgende wesentliche Änderungen ergeben sich bei den biliären Karzinomen zur S3-Leitlinie von 2022:

- **Systemtherapie** (Kapitel 3.5):
 - Die Empfehlung zur Erstlinientherapie von Gemcitabin/ Cisplatin wurde um die Kombination mit Durvalumab erweitert.
 - Bei Progress unter der Erstlinientherapie ist eine Vorstellung im Molekularen Tumorboard empfohlen.
 - In der Zweitlinien stehen mehrere Therapieoptionen auf der Grundlage von molekularen Veränderungen zur Verfügung:
 - * Bei Patienten mit einer Mikrosatelliten-Instabilität oder Mismatch-Reparatur-Defizienz ist bei Progress unter der Erstlinientherapie (ohne Immuntherapie) die Umstellung auf Pembrolizumab empfohlen.

- * Bei Patienten mit einer IDH1-Mutation ist bei Progress unter der Erstlinientherapie die Umstellung auf Ivosidenib empfohlen.
- * Bereits zuletzt war die Therapie mit Pemigatinib bei Vorliegen einer Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (FGFR2) Fusion oder eines „FGFR“-Rearrangements als Zweitlinientherapie beim Cholangiokarzinoms empfohlen worden.

Eine detaillierte Übersicht der Änderungen befindet sich Kapitel 4.1

1 Informationen zu dieser Leitlinie

1.1 Herausgeber

Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft e. V. (DKG) und der Stiftung Deutsche Krebshilfe (DKH).

1.2 Federführende Fachgesellschaft(en)



1.3 Finanzierung der Leitlinie

Diese Leitlinie wurde von der Deutschen Krebshilfe im Rahmen des Leitlinienprogramms Onkologie gefördert.

1.4 Kontakt

Office Leitlinienprogramm Onkologie
c/o Deutsche Krebsgesellschaft e. V.
Kuno-Fischer-Straße 8
14 057 Berlin
leitlinienprogramm@krebsgesellschaft.de
www.leitlinienprogramm-onkologie.de

1.5 Zitierweise

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Diagnostik und Therapie des Hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome, Kurzversion 4.0, 2023, AWMF-Registernummer: 032-053OL <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/hcc-und-biliaere-karzinome/>; Zugriff am [tt.mm.jjjj]

1.6 Besonderer Hinweis

Die Medizin unterliegt einem fortwährenden Entwicklungsprozess, sodass alle Angaben, insbesondere zu diagnostischen und therapeutischen Verfahren, immer nur dem Wissensstand zur Zeit der Drucklegung der Leitlinie entsprechen können. Hinsichtlich der angegebenen Empfehlungen zur Therapie und der Auswahl sowie Dosierung von Medikamenten wurde die größtmögliche Sorgfalt beachtet. Gleichwohl werden die Benutzer aufgefordert, die Beipackzettel und Fachinformationen der Hersteller zur Kontrolle heranzuziehen und im Zweifelsfall einen Spezialisten zu konsultieren. Fragliche Unstimmigkeiten sollen bitte im allgemeinen Interesse der OL-Redaktion mitgeteilt werden.

Der Benutzer selbst bleibt verantwortlich für jede diagnostische und therapeutische Applikation, Medikation und Dosierung.

In dieser Leitlinie sind eingetragene Warenzeichen (geschützte Warennamen) nicht besonders kenntlich gemacht. Es kann also aus dem Fehlen eines entsprechenden Hinweises nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handelt.

Das Werk ist in allen seinen Teilen urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der Bestimmung des Urhebergesetzes ist ohne schriftliche Zustimmung der OL-Redaktion unzulässig und strafbar. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form ohne schriftliche Genehmigung der OL-Redaktion reproduziert werden. Dies gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung, Nutzung und Verwertung in elektronischen Systemen, Intranets und dem Internet.

In dieser Leitlinie wird aus Gründen der Lesbarkeit die männliche Form verwendet, nichtsdestoweniger beziehen sich die Angaben auf Angehörige aller Geschlechter.

1.7 Ziele des Leitlinienprogramms Onkologie

Die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V., die Deutsche Krebsgesellschaft e. V. und die Stiftung Deutsche Krebshilfe haben sich mit dem Leitlinienprogramm Onkologie (OL) das Ziel gesetzt, gemeinsam die Entwicklung und Fortschreibung und den Einsatz wissenschaftlich begründeter und praktikabler Leitlinien in der Onkologie zu fördern und zu unterstützen. Die Basis dieses Programms beruht auf den medizinisch-wissenschaftlichen Erkenntnissen der Fachgesellschaften und der DKG, dem Konsens der medizinischen Fachexperten, Anwender und Patienten sowie auf dem Regelwerk für die Leitlinienerstellung der AWMF und der fachlichen Unterstützung und Finanzierung durch die Deutsche Krebshilfe. Um den aktuellen Stand des medizinischen Wissens abzubilden und den medizinischen Fortschritt zu berücksichtigen, müssen Leitlinien regelmäßig überprüft und fortgeschrieben werden. Die Anwendung des AWMF-Regelwerks soll hierbei Grundlage zur

Entwicklung qualitativ hochwertiger onkologischer Leitlinien sein. Da Leitlinien ein wichtiges Instrument der Qualitätssicherung und des Qualitätsmanagements in der Onkologie darstellen, sollten sie gezielt und nachhaltig in den Versorgungsalltag eingebracht werden. So sind aktive Implementierungsmaßnahmen und auch Evaluationsprogramme ein wichtiger Bestandteil der Förderung des Leitlinienprogramms Onkologie. Ziel des Programms ist es, in Deutschland professionelle und mittelfristig finanziell gesicherte Voraussetzungen für die Entwicklung und Bereitstellung hochwertiger Leitlinien zu schaffen. Denn diese hochwertigen Leitlinien dienen nicht nur dem strukturierten Wissenstransfer, sondern können auch in der Gestaltung der Strukturen des Gesundheitssystems ihren Platz finden. Zu erwähnen sind hier evidenzbasierte Leitlinien als Grundlage zum Erstellen und Aktualisieren von Disease-Management-Programmen oder die Verwendung von aus Leitlinien extrahierten Qualitätsindikatoren im Rahmen der Zertifizierung von Organumorzentren.

1.8 Weitere Dokumente zu dieser Leitlinie

Bei diesem Dokument handelt es sich um die Kurzversion der S3-Leitlinie „Diagnostik und Therapie des Hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome“. Neben der Kurzversion wird es folgende ergänzende Dokumente zu dieser Leitlinie geben:

- Langversion der Leitlinie
- Laienversionen (Patientenleitlinie)
- Leitlinienreport zum Aktualisierungsprozess der Leitlinie
- Evidenzberichte zu Literaturrecherchen und Evidenztabellen

Diese Leitlinie und alle Zusatzdokumente sind über die folgenden Seiten zugänglich.

- Leitlinienprogramm Onkologie (<https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/hcc-und-biliaere-karzinome/>)
- AWMF (<https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/032-053OL>)
- Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (<https://www.dgvs.de/wissen/leitlinien/leitlinien-dgvs/>)
- Guidelines International Network (<https://g-i-n.net/>)

Dokumente zu den Vorgängerversionen der Leitlinie sind im Leitlinienarchiv unter:

<https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/hcc-und-biliaere-karzinome/> abrufbar.

Die Leitlinie ist außerdem in der App des Leitlinienprogramms Onkologie enthalten.

Weitere Informationen unter: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/app>

1.9 Zusammensetzung der Leitliniengruppe

1.9.1 Koordination

Prof. Dr. Nisar P. Malek

Ärztlicher Direktor Medizinische Klinik Universitätsklinikum Tübingen

Prof. Dr. Michael Bitzer

Stellvertreter Ärztlicher Direktor Medizinische Klinik Universitätsklinikum Tübingen

Prof. Dr. Peter R. Galle

Ärztlicher Direktor Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Dr. Sabrina Groß

Fachärztin Medizinische Klinik Universitätsklinikum Tübingen

1.9.2 Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen

In ▶ **Tab. 5** sind die an der Leitlinienerstellung beteiligten medizinischen Fachgesellschaften und sonstigen Organisationen, deren mandatierte Vertreter /innen sowie beteiligte Patientenvertreterinnen und methodische Berater/innen aufgeführt.

Weiterführende Informationen zu den Funktionen der einzelnen Personen und der Zusammensetzung der Arbeitsgruppen können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

1.10 Abkürzungsverzeichnis

▶ **Tab. 1** Abkürzungsverzeichnis.

Abkürzung	Erläuterung
AFP	α-Fetoprotein
AG	Arbeitsgruppe
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BCLC	Barcelona Clinic Liver Cancer
CCA	Cholangiokarzinom
CECT	Contrast-enhanced CT
CEUS	Kontrastverstärkte Sonographie
CT	Computertomographie
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft e. V.
EK	Expertenkonsens
ERC(P)	Endoskopische retrograde Cholangio(pankreatiko)graphie
GoR	Grade of Recommendation – Empfehlungsgrad
HCC	Hepatocellular carcinoma (Hepatozelluläres Karzinom)
iCCA	Intrahepatisches Cholangiokarzinom
LoE	Level of Evidence

► Tab. 1 (Fortsetzung)

Abkürzung	Erläuterung
mRECIST	modifizierte Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (Kriterien)
MWA	Mikrowellenablation
OL	Leitlinienprogramm Onkologie
pCCA	Perihiläres Cholangiokarzinom
PD	Progressive Disease
PSC	Primär sklerosierende Cholangitis
QI	Qualitätsindikator
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RFA	Radiofrequenzablation
SBRT	stereotaktische Bestrahlung
STIKO	ständige Impfkommision des Robert-Koch-Institut
TACE	Transarterielle Chemoembolisation
TARE	Transarterielle Radioembolisation
TNM	System zur Klassifikation der anatomischen Ausbreitung maligner Tumoren mit Primärtumor (T), regionären Lymphknoten (N) und Fernmetastasen (M)
UCSF	University of California, San Francisco
VEGFR	Vascular Endothelial Growth Factor Receptor
WHO	World Health Organization (Welt-Gesundheitsorganisation)

2 Einführung

2.1 Geltungsbereich und Zweck

2.1.1 Zielsetzung und Fragestellung

Die interdisziplinäre S3-Leitlinie ist ein Instrument, um die Diagnostik und Therapie des Hepatozellulären Karzinoms (HCC), des Cholangiokarzinoms (CCA) und des Gallenblasenkarzinoms zu verbessern. Fachgruppen aller Disziplinen, die Patienten mit chronischen Lebererkrankungen, Verdacht auf oder bereits diagnostizierten hepatobiliäre Tumoren ambulant und/oder stationär behandeln, sollen durch die Leitlinie unterstützt werden. Die Leitlinie soll dazu beitragen, eine angemessene Gesundheitsversorgung dieser Patientengruppen sicherzustellen. Es ist weiterhin die Aufgabe der Leitlinie, betroffenen Patienten angemessene, wissenschaftlich begründete und aktuelle Verfahren in der Diagnostik, Therapie und Rehabilitation anzubieten. Dies gilt sowohl für lokal begrenzte oder lokal fortgeschrittene Erkrankungen als auch bei Vorliegen eines Rezidivs oder von Fernmetastasen. Die Leitlinie soll neben dem Beitrag für eine angemessene Gesundheitsversorgung auch die Basis für eine individuell zugeschnittene, qualitativ hochwertige und kosteneffiziente Therapie bieten. Mittel- und langfristig sollen so die Morbidität und Mortalität von Patienten mit hepatobiliären Tumoren gesenkt und die Lebensqualität erhöht werden.

2.1.2 Adressaten

Die Leitlinie richtet sich an Internisten, Gastroenterologen und Hepatologen, Onkologen, Radiologen, Chirurgen, Palliativmediziner, Pathologen, Nuklearmediziner und Strahlentherapeuten, Psychoonkologen, onkologisch tätige Pflegekräfte und Physiotherapeuten sowie alle an einem HCC oder biliärem Karzinom erkrankten Patienten und deren Angehörige. Sie soll außerdem Allgemeinmedizinern und übergeordnete Organisationen (z. B. Krankenkassen) des Gesundheitswesens zur Information dienen.

Sie soll entsprechend der Definition einer Leitlinie Entscheidungshilfen geben, jedoch keine Richtlinie sein. Der behandelnde Arzt ist weiterhin verpflichtet, unter Würdigung der Gesamtsituation des Patienten und mit diesem gemeinsam, die für die individuelle Situation angemessene Vorgehensweise zu finden.

2.1.3 Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren

Die S3-Leitlinie ist bis zur nächsten Aktualisierung, maximal aber 12 Monate gültig (August 2024). Bei dringendem Änderungsbedarf zwischen den jährlichen Updates werden diese im Rahmen von Amendments durchgeführt. Kommentare und Hinweise für den Aktualisierungsprozess sind ausdrücklich erwünscht und können an die folgende Adresse gesendet werden: hcc-und-biliaere-karzinome@leitlinienprogramm-onkologie.de

2.2 Grundlagen der Methodik

Die detaillierte methodische Vorgehensweise bei der Erstellung der Leitlinie ist im Leitlinienreport und im Evidenzbericht dargelegt. Diese Dokumente sind im Internet z. B. auf den Seiten des Leitlinienprogramms Onkologie (<https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/analkarzinom/>) und den Seiten der AWMF (<http://www.awmf.org/>) frei verfügbar.

Die in den Empfehlungskästen aufgeführten Angaben zur Empfehlungsgraduierung (Empfehlungsgrad) sowie weitere methodische Erläuterungen sind in Kapitel 6.2.1 dargelegt.

2.2.1 Unabhängigkeit und Darlegung möglicher Interessenkonflikte

Die Deutsche Krebshilfe stellte die finanziellen Mittel über das Leitlinienprogramm Onkologie (OL) zur Verfügung. Diese Mittel wurden eingesetzt für Personalkosten, Büromaterial, Literaturbeschaffung und die Konsensuskonferenzen (Raummieten, Technik, Verpflegung, Moderatorenhonorare, Reisekosten der Teilnehmer). Die Erarbeitung der Leitlinie erfolgte in redaktioneller Unabhängigkeit von der finanzierenden Organisation. Alle Mitglieder legten während des Leitlinienprozesses mittels des AWMF-Formblatts eine schriftliche Erklärung zu eventuell bestehenden Interessenkonflikten (zu Beginn, Aktualisierung vor der Konsensuskonferenz) vor. Die Interessenerklärungen sind im Leitlinienreport zu dieser Leitlinie (<https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/hcc-und-biliaere-karzinome>) aufgeführt.

Der Umgang mit Interessenkonflikten wurde gemeinsam in unserem Steuergruppentreffen vom 25.10.2022 konsentiert. Zusätzlich wurde dieses Vorgehen mit Vertretern der DKG und der AWMF besprochen. Hier wurde folgendes Vorgehen festgehalten:

- Es wurden alle direkten finanziellen und indirekten sekundären Interessen der letzten drei Jahre im Formular der Interessenkonflikte oder online über das AWMF-Portal „Interessenerklärung online“ angegeben. Unmittelbar vor der Konsensuskonferenz erfolgt eine Aktualisierung der Erklärung.
- Entscheidend für die Bewertung war der thematische Bezug zur Leitlinie.
- Die Interessenskonflikte sind im Leitlinienreport im Kapitel 12.1 aufgeführt.

Umgang mit direkten finanziellen Interessenkonflikten:

- Es kam bei finanziellen Vergütungen durch Ad-Board, Beratertätigkeit und Industriedrittmittel in verantwortlicher Position unabhängig von der Höhe der monetären Zuwendung zur Feststellung eines moderaten Interessenkonfliktes.
- Vortragstätigkeit wurden als geringer Interessenkonflikt bewertet.
- Wurde ein moderater Interessenkonflikt festgestellt, enthielt sich der Mandatsträger bei einzelnen Fragen oder Themenbereichen, je nach festgestelltem Interessenkonflikt.
- Bei zwei Mandatsträgern wurden Patente festgestellt. Diese haben jedoch keinen thematischen Bezug zur Leitlinie, noch sind diese kommerzialisiert. Es erfolgte daher kein Ausschluss von der Leitlinienarbeit.
- Ein Aktienbesitz lag bei keinem Mandatsträger vor. Falls Eigentümerinteressen festgestellt worden wären, hätte dies zu einem Ausschluss der Leitlinienarbeit geführt.

Umgang mit indirekten sekundären Interessenkonflikten:

- Mitgliedschaften in Fachgesellschaften und Beteiligung an Fortbildungen und Ausbildungsinstituten wurden nicht als Interessenkonflikt für diese Leitlinie bewertet, da dies ein essentieller Teil der wissenschaftlichen und klinischen Arbeit ist.
- Ebenso wurde der Schwerpunkt der wissenschaftlichen und klinischen Tätigkeit in diesem Feld erwartet, um eine wissenschaftliche und praktikable Leitlinie zu erstellen.
- Eine persönliche Beziehung (Partner oder Verwandter 1. Grades) zu einem Vertretungsberechtigten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft lag bei keinem Mandatsträger vor.

Der Vorschlag der Steuergruppe zum Management wurde zu Beginn der Konsensuskonferenz diskutiert und umgesetzt. Bei allen Empfehlungen, bei denen Enthaltungen aufgrund von Interessenkonflikten vorlagen, wurden die Ergebnisse mit und ohne Enthaltungen publiziert. Für die Festlegung der Konsensusstärke war das Ergebnis mit Enthaltung entscheidend, jedoch ergab sich bei keiner Empfehlung ein relevanter Unterschied im Ergebnis mit und ohne Enthaltungen.

Als protektive Faktoren gegen eine Verzerrung durch Interessenkonflikte kann die systematische Evidenzaufbereitung, die pluralistische Zusammensetzung der Leitliniengruppe, die neutrale Moderation, die Diskussion der Bewertung der Interessen und des Umgangs mit Interessenkonflikten zu Beginn der Konsensuskonferenz sowie die öffentliche Konsultation gewertet werden.

An dieser Stelle möchten wir allen Mitarbeitern für ihre ausschließlich ehrenamtliche Mitarbeit an dem Projekt danken.

3 Diagnostik und Therapie der biliären Karzinome

3.1 Risikofaktoren, Prävention und Früherkennung

3.1.1 Risikofaktoren

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
4.1	<p>Risikofaktoren für die Entwicklung eines intra- oder extrahepatischen Cholangio- karzinoms sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Adipositas ▪ Alkoholabusus ▪ Choledochus-Zysten ▪ Cholelithiasis ▪ Chronisch bakterielle Cholangitis ▪ Chronisch entzündliche Darmerkrankungen ▪ Chronische Hepatitis B-Virusinfektion ▪ Chronische Hepatitis C-Virusinfektion ▪ Diabetes mellitus ▪ Leberegel ▪ Leberzirrhose ▪ Nichtalkoholische Fettlebererkrankung ▪ Parasitäre Cholangitiden ▪ Primär sklerosierende Cholangitis ▪ Rauchen ▪ Rezidivierende pyogene Cholangitiden <p>Die Risikofaktoren sind in alphabetischer Reihenfolge aufgelistet.</p>	ST	2	[106–112]
4.2	<p>Risikofaktoren für die Entwicklung eines Gallenblasenkarzinoms sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Anatomische Anomalien der intra- und extrahepatischen Gallenwege ▪ Cholelithiasis ▪ Chronisch bakterielle und parasitäre Cholangitis ▪ Diabetes mellitus ▪ Gallenblasenpolypen ▪ Porzellangallenblase ▪ Primär sklerosierende Cholangitis <p>Die Risikofaktoren sind in alphabetischer Reihenfolge aufgelistet.</p>	ST	2	[106, 107, 110, 111, 113, 114]

3.1.2 Prophylaktische und therapeutische Maßnahmen zur Reduktion des Risikos der Entstehung von biliären Karzinomen

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
4.3	Gallenblasenpolypen bei Patienten mit PSC sollten regelmäßig sonographisch überwacht werden. In allen Fällen sollte die Indikation zur Cholezystektomie diskutiert werden, bei Polypen über 8 mm oder Größenprogredienz sollte aufgrund des erhöhten Karzinomrisikos unter Berücksichtigung der Leberfunktion eine Cholezystektomie erfolgen.	EK		
4.4	Patienten mit Gallenblasenpolypen ≥ 10 mm sollte unabhängig von der Symptomatik eine Cholezystektomie angeboten werden.	EK		
4.5	<p>Bei Patienten ohne Risikofaktoren* für ein Gallenblasenkarzinom mit Nachweis eines Gallenblasenpolypen von < 9 mm sollte eine sonographische Kontrolle in 6 Monaten (Polyp 6–9 mm) bzw. 12 Monaten (Polyp < 6 mm) erfolgen.</p> <p>*Risikofaktoren für neoplastische Polypen: Alter > 50 Jahre, bekannte PSC, Zugehörigkeit zu einer indigenen Population oder Vorhandensein eines sessilen Polypen</p>	EK		

3.1.3 Früherkennung

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
4.6	Bei Patienten mit PSC sollte halbjährlich eine Bildgebung im Rahmen der Cholangiokarzinom-Früherkennung durchgeführt werden.	EK		

3.2 Histopathologische und molekulare Diagnostik

3.2.1 Typisierung und Staging von biliären Karzinomen

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
4.7	Vor oder im Rahmen einer Tumorthherapie sollen Tumoren der Gallenwege und Gallenblase histologisch oder ggf. zytologisch gesichert werden	EK		
4.8	Die Typisierung der Karzinome der Gallenwege und der Gallenblase soll nach der anatomischen Lokalisation (intrahepatisch, perihilär, distale Gallenwege, Gallenblase) und gemäß der histologischen Differenzierung nach der aktuellen WHO-Klassifikation erfolgen. Bei intrahepatischen Cholangiokarzinomen sollte eine Unterscheidung von „small duct“ und „large duct“ Typ erfolgen.	EK		

► **Tab. 2** Typische Merkmale der CCA-Subtypen.

Kriterien	Small-duct Type iCCA	Large-duct Type iCCA, distales CCA
Prädisponierende Erkrankungen	Chronische Hepatitis B/C, NASH, andere chronische Lebererkrankungen, (Zirrhose)	PSC, biliäre Helminthosen (<i>C. sinensis</i> , <i>O. viverrini</i>), Konkremente
Prämaligene Läsionen	unbekannt	BilIN, IPNB, MCN
Makroskopie	Primärknotenbildend („mass forming“)	Primärperiduktalinfiltrierend
Histologie	Zellreicher, weniger Stroma, kein Muzin, kohärenter wachsend	Tumorzellärmer, stromareich, (extrazelluläre) Muzinbildung; verstreutes Wachstum
Molekulare Veränderungen	FGFR2-TL, IDH1/2, BAP1, p53, KRAS ARID1A	KRAS, p53, ARID1B, SMAD4
Systemtherapeutische Zielstrukturen	Ergiebig; v. a. IDH1/2-Mut; FGFR-2-TLs, andere TLs (incl. NTRK), BRAF-Mut; MSIhigh	Weniger; BRCA-1/2-Mut; Her-2-Amp; MSIhigh

3.2.2 Zytologische und histopathologische Untersuchungen zur Diagnostik eines CCA, eines Gallenblasenkarzinoms

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
4.9	Die Bearbeitung und Befundung eines Resektats soll die Ausdehnung des Tumors (Staging) gemäß der aktuellen TNM-Klassifikation, seinen Typ (Typing) und Differenzierungsgrad (Grading) und den Status des Resektatrandes (R-Klassifikation) sowie bei intrahepatischen Cholangiokarzinomen den Status der nichttumorösen Leber ermitteln. Bei Präparaten mit prämaligen Läsionen soll durch genaue Aufarbeitung ein möglicher Übergang in ein invasives Karzinom abgeklärt werden.	EK		
4.10	Die Diagnose eines Cholangiokarzinoms kann bei klarer Konstellation durch die konventionelle Histologie gestellt werden. In unklaren Fällen, insbesondere bei intrahepatischen Tumoren, soll die Diagnose durch geeignete immunhistologische und oder molekularpathologische Untersuchungen abgesichert werden.	EK		

3.2.3 Molekulare Diagnostik

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
4.11	Cholangiokarzinome weisen potenzielle Zielstrukturen für eine molekular gesteuerte Systemtherapie auf, die im geeigneten Kontext getestet werden sollten.	EK		

► **Tab. 3** Molekulare Alterationen beim small duct iCCA.

Molekulare Alteration	Häufigkeit (%)	Zulassung
RAS-Mutation	10–20	
TP53-Mutation	20–30	
FGFR2-Translokation	15–30	Zulassung
IDH1/2	10–20	Zulassung
ARID1A	5–15	
BAP1	5–15	
BRAF V600E	3–6	Zulassung bei anderer Entität
ERBB2	2–3	Zulassung bei anderer Entität
MSI-H (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2)	1–2	Zulassung
NTRK1–3	<1	Zulassung
NRG1	<1	Zulassung bei anderer Entität

3.3 Bildgebende und endoskopische Diagnostik

3.3.1 Bildgebende und/oder endoskopische Untersuchungen zum Staging und zur Diagnosestellung eines biliären Karzinoms

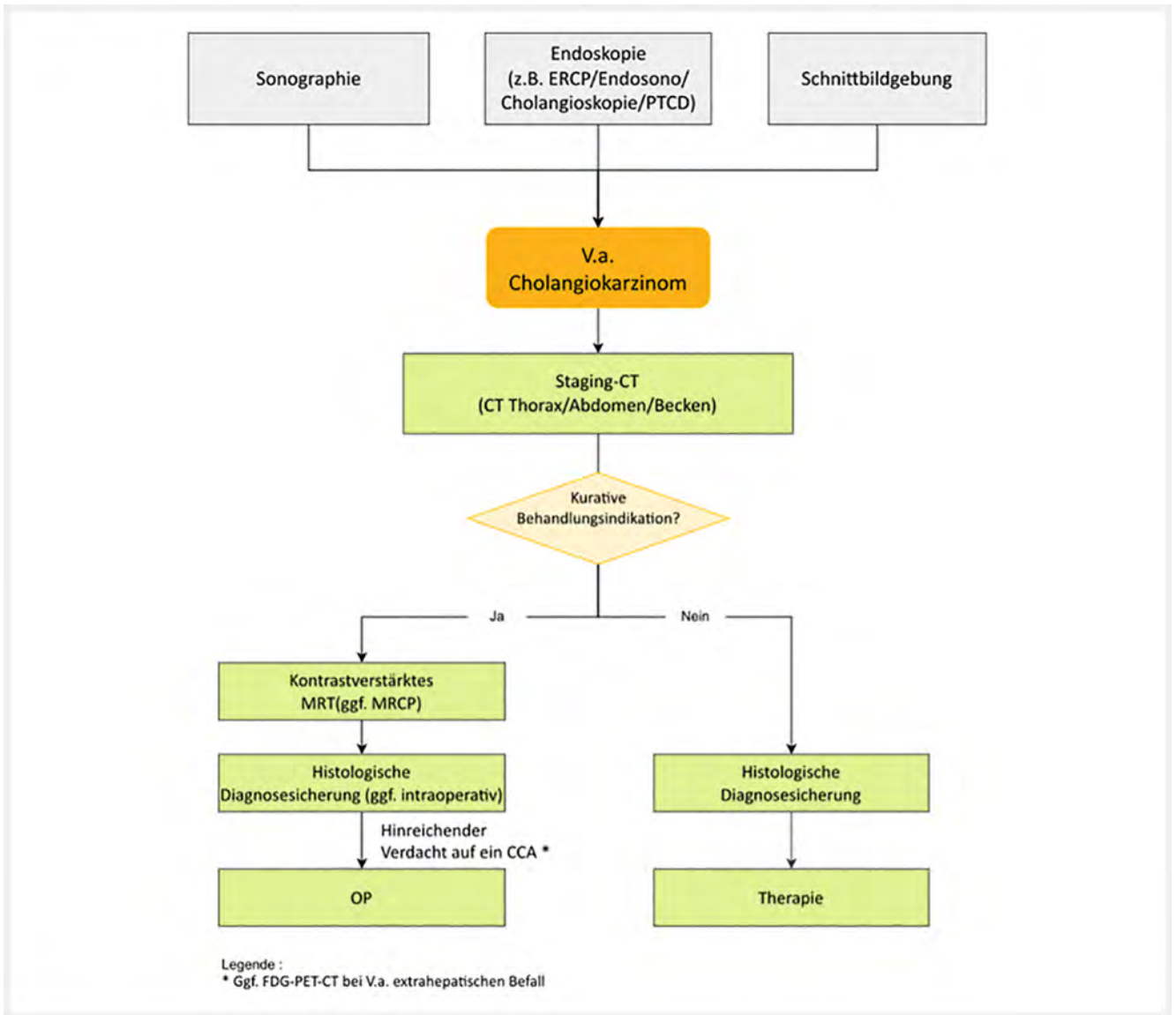
Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
4.12	Die Sonographie wird häufig zur initialen Einschätzung bei V. a. auf ein biliäres Karzinom verwendet.	EK		
4.13	Zur initialen Diagnostik und zum Staging bei kurativer Intention eines Cholangiokarzinoms sollen eine mehrphasische hepatische MRT-Untersuchung sowie ein kontrastverstärktes CT des Thorax und des Abdomens* vorliegen. *Wenn komplettes MRT-Abdomen vorliegt, muss kein CT des Abdomens ergänzt werden.	A	1	[115]

3.3.2 Untersuchungsmethoden zur Darstellung der maximalen Ausbreitung des Tumors

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
4.14	Für die Erfassung der maximalen Ausbreitung des Tumors inklusive Gefäßinvasion soll, wenn eine kurative Behandlungsoption besteht, mindestens ein dynamisches kontrastverstärktes MRT eingesetzt werden.	EK		

3.3.3 Diagnostikalgorithmus

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
4.15	Bei Verdachtsdiagnose auf ein Cholangiokarzinom soll eine Schnittbildgebung zur Beurteilung der Tumorausdehnung verwendet werden.	A	1	[115]
4.16	Bei unklaren Befunden in der Schnittbildgebung hinsichtlich der Tumorausbreitung präoperativ oder Rezidivverdacht kann ein FDG-PET/CT nach Empfehlung durch das interdisziplinäre Tumorboard durchgeführt werden.	EK		



► **Abb. 1** Diagnosealgorithmus eines Patienten mit einem Verdacht auf ein Cholangiokarzinom. [rerif]

3.3.4 Endoskopische Diagnostik

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
4.17	Der endoskopische Ultraschall kann zur Diagnose, lokalem Staging und Gewebegewinnung beim biliären Karzinom verwendet werden.	0	1	[116]
4.18	Wenn im Rahmen einer ERCP der V. a. ein extrahepatisches Cholangiokarzinom gestellt wird, sollte im Rahmen einer ERCP eine Zangenbiopsie oder eine Bürstenzytologie entnommen werden.	EK		
4.19	Bei V. a. ein extrahepatisches Cholangiokarzinom kann durch Einsatz der Cholangioskopie in Kombination mit visuell gezielter Biopsie die Sensitivität der Diagnose gesteigert werden.	ST	1	[117]
4.20	Patienten mit primär sklerosierender Cholangitis und Erstmanifestation einer dominanten Stenose sollen mittels MRT/MRCP und ERCP/Histologie weiter abgeklärt werden. Bei weiterbestehendem Verdacht auf ein CCA trotz negativer Diagnostik sollte eine kurzfristige erneute Reevaluation, ggf. mit Wiederholung der Untersuchungen, oder bei therapeutischer Relevanz eine Klärung im Rahmen einer explorativen Laparotomie erfolgen.	EK		

3.4 Operative und interventionelle Therapieverfahren

3.4.1 Resektion

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
4.21	Eine Resektion eines pCCA, dCCA oder iCCA soll erfolgen, wenn eine komplette Resektion (R0-Resektion) möglich erscheint.	EK		
4.22	Eine Resektion eines Gallenblasenkarzinoms soll erfolgen, wenn klinisch keine Fernmetastasen vorliegen (cM0) und eine komplette Resektion (R0-Resektion) möglich erscheint.	EK		
4.23	Wird bei einer Cholezystektomie intra- oder postoperativ ein Carcinoma in situ (Tis) oder ein Mukosakarzinom (T1a) festgestellt, sollte bei Vorliegen einer R0-Situation (D. cysticus) keine Nachresektion erfolgen.	EK		
4.24	Bei intra- oder postoperativem Nachweis eines Gallenblasenkarzinoms der Kategorie \geq T1b, soll bei kurativem Ansatz eine onkologische Resektion oder Nachresektion erfolgen.	EK		
4.25	Bei einem isolierten intrahepatischen Rezidiv eines CCA kann eine erneute Resektion durchgeführt werden, wenn eine komplette Resektion (R0-Resektion) möglich erscheint.	EK		
4.26	Wenn Rezidive nach einer vorangegangenen Operation nicht erneut operativ versorgt werden können, können diese mit thermischer Ablation behandelt werden, wenn hierdurch eine komplette Ablation möglich erscheint.	EK		

3.4.2 Lebertransplantation

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
4.27	Eine Lebertransplantation für das iCCA soll außerhalb von Studien nicht erfolgen.	EK		
4.28	Bei irresektablem, nichtmetastasiertem pCCA, welches die Mayo-Kriterien erfüllt, kann eine Lebertransplantation unter Studienbedingungen erwogen werden.	0	3	[118, 119]

3.4.3 Interventionelle Therapieverfahren

3.4.3.1 Perkutane Ablation

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
4.29	Lokale Verfahren (RFA/MWA) können nach Beschluss des Tumorboards durchgeführt werden, falls keine Resektion möglich ist.	EK		

3.4.3.2 Intraarterielle Therapieverfahren

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
4.30	Beim fortgeschrittenen iCCA ohne extrahepatischen Befall, können intraarterielle Verfahren ab der Zweitlinie oder additiv zur Chemotherapie, nach Vorstellung im Tumorboard, erfolgen.	0	3	[120, 121]

3.4.4 Endoskopische Therapieverfahren

3.4.4.1 Präoperative biliäre Drainagen

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
4.31	Die Indikation für eine präoperative biliäre Drainage sollte interdisziplinär getroffen werden. Bei Vorliegen einer Cholangitis sollte eine präoperative biliäre Drainage umgehend erfolgen.	EK		

3.4.4.2 Palliative biliäre Drainage

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
4.32	Eine palliative biliäre Drainage soll Patienten mit symptomatischem Gallenwegverschluss angeboten werden. Eine palliative Drainage sollte in einem erfahrenen Zentrum durchgeführt werden, da hier auch alternative Drainageverfahren zur Verfügung stehen.	EK		

3.4.4.3 Intraduktale lokoregionäre Therapieverfahren

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
4.33	Intraduktale, lokalablativ Verfahren (Photodynamische Therapie und intraduktale RFA) können nach Beschluss des Tumorboards durchgeführt werden, um eine effektive Palliation zu ermöglichen.	EK		

3.4.5 Stereotaxie

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
4.34	Eine Hochpräzisionsradiotherapie (Stereotactic Body Radiotherapy; SBRT) kann nach Beschluss in einer Tumorkonferenz bei fehlenden alternativen Therapieoptionen angeboten werden.	EK		

3.4.6 Nachsorge

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
4.35	Nach Resektion/Ablation eines CCA sollte nach 4–12 Wochen erstmals, im ersten Jahr alle 3 Monate und im zweiten Jahr alle 3–6 Monate ein biphasisches CT oder ein dynamisches MRT durchgeführt werden.	EK		

3.5 Systemtherapie

3.5.1 Adjuvante Therapie

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
4.36	Aufgrund des hohen Rezidivrisikos sollten Patienten nach chirurgischer Tumorentfernung (R0, R1) eine adjuvante Systemtherapie mit Capecitabin angeboten werden.	B	1	[122]

3.5.2 Neoadjuvante Therapie primär resektabler Tumoren

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
4.37	Eine neoadjuvante Chemotherapie soll bei primär resektablen Tumoren nicht außerhalb von klinischen Studien erfolgen.	A	5	

3.5.3 Systemtherapie lokal fortgeschrittener Tumoren

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
4.38	Bei primär irresektablen Tumoren sollte unter einer Tumorthherapie eine erneute Vorstellung im Tumorboard mit der Frage einer sekundären Resektabilität erfolgen.	EK		

3.5.4 Palliative Systemtherapie

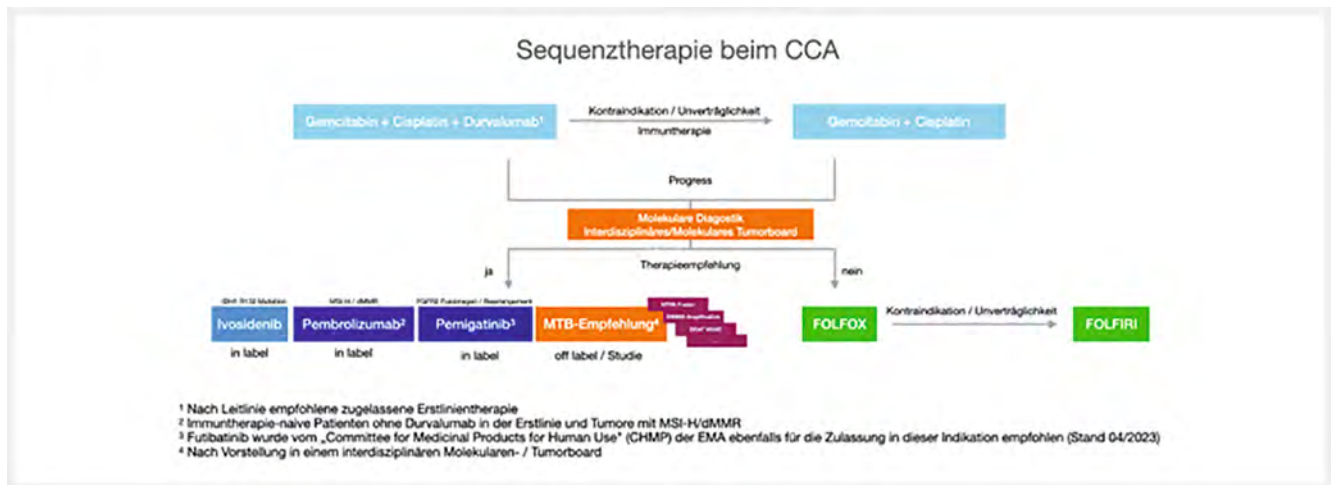
Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
4.39	Allen Patienten mit Cholangio- oder Gallenblasenkarzinom soll bei adäquatem Allgemeinzustand in der inoperablen lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Situation eine palliative Systemtherapie angeboten werden.	A	2	[123–127]

3.5.4.1 Erstlinientherapie

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
4.40	Als Systemtherapie soll in der Erstlinie die Kombination Durvalumab, Gemcitabin und Cisplatin angeboten werden.	A	2, ⊕⊕⊕	[123–128]

3.5.5 Therapie nach Versagen der Erstlinientherapie

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
4.41	Nach Versagen oder Unverträglichkeit der Erstlinientherapie soll Patienten mit adäquatem Allgemeinzustand eine weitere Therapie angeboten werden.	EK		
4.42	In einer palliativen Situation bei Patienten mit ECOG 0–1 sollte eine molekulare Charakterisierung des Tumors und Vorstellung in einem Interdisziplinären/Molekularen Tumorboard erfolgen.	EK		
4.43	Patienten deren Tumoren eine Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (FGFR2) Fusion oder ein FGFR2-Rearrangement aufweisen und die nach mindestens einer Systemtherapie progredient sind, soll eine Therapie mit dem FGFR-Inhibitor Pemigatinib angeboten werden.*	A	3	[129]
4.44	Immuntherapie-naiven Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem biliärem Karzinom, welches eine hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder eine Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) aufweist und Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie, soll eine Therapie mit dem anti-PD-1 Antikörper Pembrolizumab angeboten werden.	A	⊕	[130, 131]
4.45	Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer IDH1 R132-Mutation, die zuvor mit mindestens einer Linie Systemtherapie behandelt worden sind, soll eine Therapie mit dem IDH1-Inhibitor Ivosidenib angeboten werden.	A	⊕⊕⊕	[132]
4.46	Als medikamentöse Zweitlinientherapie kann bei Patienten mit ECOG 0–1 eine Therapie mit FOLFOX angeboten werden.	0	2	[131]
4.47	Nach Versagen mindestens einer vorherigen Therapielinie kann eine Irinotecan-haltige Therapie angeboten werden.	0	2	[133]



► **Abb. 2** Sequenztherapie beim Cholangiokarzinom. [ref]

3.5.6 Verlaufskontrollen unter Systemtherapie

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
4.48	Bei biliären Karzinomen unter Systemtherapie sollte alle 6–12 Wochen die diagnostisch am besten geeignete Schnittbildgebung durchgeführt werden. Die Interpretation im klinischen Alltag sollte sich an den Auswertepinzipien von RECIST 1.1 orientieren.	EK		

3.6 Supportivtherapie des Hepatozellulären Karzinoms und der biliären Karzinome

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

3.6.1 Ernährung

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
3.88	Mangelernährung beeinträchtigt die Lebensqualität und Therapietoleranz. Eine Mangelernährung sollte erfasst und behandelt werden.	EK		

3.6.2 Palliativmedizinische Behandlung beim HCC/CCA

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

3.6.3 Integration von Palliativversorgung

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
3.89	Alle Patienten mit einer Krebserkrankung sollen unabhängig vom Krankheitsstadium Zugang zu Informationen über Palliativversorgung (z. B. durch Auslage von Flyern) haben.	EK		
3.90	Allen Patienten soll nach der Diagnose einer nichtheilbaren Krebserkrankung eine Palliativversorgung angeboten werden, unabhängig davon, ob eine tumorspezifische Therapie durchgeführt wird.	A	1	[97–105]

3.6.3.1 Zeitpunkt der Integration von Palliativversorgung beim HCC/CCA

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
3.91	Allen Patienten mit einem HCC im Stadium BCLC D sollte aktiv eine Palliativversorgung angeboten werden.	EK		
3.92	Allen Patienten mit einem Cholangiokarzinom im Stadium IV nach UICC-Klassifikation soll eine Palliativversorgung angeboten werden.	EK		

3.6.4 Palliative Symptomkontrolle bei Patienten mit HCC/CCA

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
3.93	Der Pruritus sollte analog der AWMF-S2k-Leitlinie Pruritus behandelt werden.	EK		

3.6.5 Rehabilitation, Sport- und Bewegungstherapie

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
3.94	Patienten mit HCC/CCA sollten zu körperlichen Aktivitäten und/oder Bewegungstherapie motiviert werden.	EK		
3.95	Der Nutzen einer Anschlussheilbehandlung und von Rehabilitationsmaßnahmen (hinsichtlich Lebensqualität, Leistungsfähigkeit, krankheitsfreiem Überleben, Gesamtüberleben) ist für das HCC/CCA nicht ausreichend evaluiert. Dennoch sollte den Patienten, die die Voraussetzungen erfüllen, eine AHB oder Rehabilitation angeboten werden.	EK		
3.96	Die rehabilitative Therapie soll medizinische, pflegerische, aufklärende, trainierende und psychosoziale Maßnahmen umfassen, die dem individuellen Rehabilitationsbedarf angepasst werden.	EK		

3.6.6 Psychoonkologie

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
3.97	Die Erfassung der psychischen Belastung sowie die psychoonkologische Behandlung sollten, wie in der S3-Querschnittsleitlinie Psychoonkologie beschrieben, erfolgen.	EK		

3.6.6.1 Patientenzentrierte Kommunikation, Information und Aufklärung

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
3.98	Die Kommunikation mit Patienten mit HCC/CCA und ihren Angehörigen soll wiederholt in allen Phasen der Erkrankung und durch alle behandelnden Berufsgruppen patientenzentriert erfolgen und soll sich an deren individuellen Anliegen, Bedürfnissen und Präferenzen orientieren, welche Information, Aufklärung und Beteiligung an Entscheidungen betreffen.	EK		

4 Anhang

4.1 Übersicht der Änderungen zur Version von 2022

► **Tab. 4** Änderungen gegenüber der Version 3.0.

	Version 3.0		Version 4.0
		4.16	Konsensbasierte Empfehlung Bei unklaren Befunden in der Schnittbildgebung hinsichtlich der Tumorausbreitung präoperativ oder Rezidivverdacht kann ein FDG-PET/CT nach Empfehlung durch das interdisziplinäre Tumorboard durchgeführt werden.
4.42	Evidenzbasierte Empfehlung Als Systemtherapie soll in der Erstlinie die Kombination Gemcitabin und Cisplatin angeboten werden.	4.40	Evidenzbasierte Empfehlung Als Systemtherapie soll in der Erstlinie die Kombination Durvalumab , Gemcitabin und Cisplatin angeboten werden.
4.44	Konsensbasierte Empfehlung Bei Patienten mit ECOG 0–2 soll spätestens nach Versagen der Erstlinientherapie ein Test auf das Vorliegen einer Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (FGFR2) Fusion oder eines FGFR2-Rearrangements durchgeführt werden.		Diese Empfehlung wurde nicht mehr aufgeführt, da die Information bereits in einer anderen Empfehlung enthalten ist.

► **Tab. 4** (Fortsetzung)

	Version 3.0		Version 4.0
		4.44	Evidenzbasierte Empfehlung Immuntherapie-naïve Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem biliärem Karzinom, welches eine hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder eine Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) aufweist und Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie, soll eine Therapie mit dem anti-PD-1 Antikörper Pembrolizumab angeboten werden.
		4.45	Evidenzbasierte Empfehlung Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer IDH1 R132-Mutation, die zuvor mit mindestens einer Linie Systemtherapie behandelt worden sind, soll eine Therapie mit dem IDH1-Inhibitor Ivosidenib angeboten werden.
4.48	Konsensbasierte Empfehlung Nach Versagen mindestens einer vorherigen Therapielinie kann eine Irinotecan-haltige Therapie angeboten werden.	4.47	Evidenzbasierte Empfehlung Nach Versagen mindestens einer vorherigen Therapielinie kann eine Irinotecan-haltige Therapie angeboten werden.

4.2 Zusammensetzung der Leitliniengruppe

4.2.1 Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen

In der folgenden Tabelle sind die an der Leitlinienerstellung beteiligten medizinischen Fachgesellschaften und sonstigen Organisationen sowie deren mandatierte Vertreter aufgeführt.

Außerdem wurden folgende Fachgesellschaften für den Leitlinienprozess angeschrieben, diese haben jedoch keinen Mandatsträger benannt:

- Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin
- Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Onkologie
- Deutsche Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin
- Konferenz Onkologischer Kranken- und Kinderkrankenpflege (KOK)
- Deutsche Gesellschaft für Ernährung e. V. (DGE)

► **Tab. 5** Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen (alphabetisch).

Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen (alphabetisch)	Personen
Arbeitsgemeinschaft Bildgebung in der Onkologie der DKG (ABO)	PD Dr. Thorsten Persigehl
Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der DKG (AIO)	Prof. Dr. Enrico De Toni Prof. Dr. Henning Wege
Arbeitsgemeinschaft Onkologische Rehabilitation und Sozialmedizin in der DKG (AGORS)	PD Dr. Reiner Caspari
Arbeitsgemeinschaft Palliativmedizin in der DKG (APM)	Ulrike Ritterbusch – bis 01/2023
Arbeitsgemeinschaft Prävention und integrative Medizin in der Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft (PRiO)	Dr. Christoph Stoll
Arbeitsgemeinschaft Psychoonkologie der Deutschen Krebsgesellschaft (PSO)	Prof. Dr. Andreas Stengel
Arbeitsgemeinschaft Radiologische Onkologie (ARO)	Prof. Dr. Thomas Brunner PD Dr. Eleni Gkika
Arbeitsgemeinschaft Soziale Arbeit in der Onkologie (ASO) in DKG	Anne Taubert
Arbeitsgemeinschaft Supportive Maßnahmen in der Onkologie in der DKG (AGSMO)	Dr. Jörn Rüssel
Arbeitsgemeinschaft Tumorklassifikation in der Onkologie der DKG (ATO)	Prof. Dr. Andrea Tannapfel
Assoziation Chirurgische Onkologie (ACO)	Prof. Dr. Hans Jürgen Schlitt

► **Tab. 5** (Fortsetzung)

Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen (alphabetisch)	Personen
Bundesverband Deutscher Pathologen	Prof. Dr. Matthias Evert Prof. Dr. Peter Schirmacher
Deutsche Gesellschaft für Allgemein- u. Viszeralchirurgie (DGAV)	Prof. Dr. Karl-Jürgen Oldhafer Prof. Dr. Daniel Seehofer
Deutsche Gesellschaft für Chirurgie (DGCH)	Prof. Dr. Hauke Lang
Deutsche Gesellschaft für Endoskopie und bildgebende Verfahren (DGE-BV)	Prof. Dr. Jörg Albert
Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM)	Prof. Dr. Johann Ockenga Prof. Dr. Mathias Plauth – *Mandatsträger hat an diesem Update nicht mitgewirkt
Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)	Prof. Dr. Peter Galle Prof. Dr. Andreas Geier Prof. Dr. Martin Götz Prof. Dr. Tom Lüdde Prof. Dr. Nisar P. Malek Prof. Dr. Ruben Plentz Prof. Dr. Arndt Vogel
Deutsche Gesellschaft für Humangenetik (GfH)	Prof. Dr. Huu Phuc Nguyen
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)	Prof. Dr. Marianne Sinn
Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e. V. (DGIM)	Prof. Dr. Michael Bitzer Prof. Dr. Jörg Trojan
Deutsche Gesellschaft für Interventionelle Radiologie und minimal-invasive Therapie (DeGIR)	Prof. Dr. Andreas Mahnken Prof. Dr. Philippe L. Pereira
Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e. V. (DGN)	Prof. Dr. Christian la Fougère
Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin e. V. (DGP)	Prof. Dr. Philipp Lenz
Deutsche Gesellschaft für Pathologie e. V. (DGP)	Prof. Dr. Matthias Evert Prof. Dr. Peter Schirmacher
Deutsche Gesellschaft für Pflegewissenschaft e. V. (DGP)	Heinrich Recken
Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie e. V. (DEGRO)	PD Dr. Judit Boda-Heggemann Prof. Dr. Cihan Gani Dr. David Krug
Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin e. V. (DEGUM)	PD Dr. Barbara Schellhaas Prof. Dr. Andreas Schuler
Deutsche Krebsgesellschaft – AG Onkologische Pathologie	Prof. Dr. Frank Dombrowski
Deutsche Leberhilfe e. V.	Ingo van Thiel
Deutsche Leberstiftung	Prof. Dr. Elke Roeb Prof. Dr. Heiner Wedemeyer
Deutsche Röntgengesellschaft e. V. (DRG)	Prof. Dr. Thomas Helmberger Prof. Dr. Peter Huppert Prof. Dr. Philipp Paprottka Prof. Dr. Thomas J. Vogl Prof. Dr. Frank Wacker
Deutsche Transplantationsgesellschaft (DTG)	Prof. Dr. Silvio Nadalin
Deutscher Verband für Physiotherapie (ZVK) e. V.	Reina Tholen – bis 06/2022
Eingeladene Fachexperten (ohne Stimmrecht)	Prof. Dr. Ralf-Thorsten Hoffmann Prof. Dr. Jürgen Pohl Prof. Dr. Peter Reimer Prof. Dr. Oliver Waidmann Prof. Dr. Daniel Wildner Prof. Dr. Marcus-Alexander Wörns
Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH)	Prof. Dr. Irene Schmid
Lebertransplantierte Deutschland e. V.	Jutta Riemer

4.2.2 Weitere Beteiligte (ohne Stimmrecht)

► **Tab. 6** Beteiligte Expert*innen.

Beteiligte Experten	Arbeitsgruppe
Wildner, Daniel	AG I. Risikofaktoren, Prävention und Früherkennung
Pohl, Jürgen	AG II.II. Bildgebende Diagnostik
Reimer, Peter	AG II.II. Bildgebende Diagnostik
Hoffmann, Ralf-Thorsten	AG III. I. Operative und Interventionelle Therapieverfahren
Wörns, Marcus-Alexander	AG III.II. Systemtherapie
Waidmann, Oliver	AG IV. Supportivtherapie
Sandu, Christine	AG V. Qualitätsindikatoren – ADT-Vertretung

4.2.3 Arbeitsgruppen

► **Tab. 7** Arbeitsgruppen und deren Mitglieder.

Arbeitsgruppe	Mitglieder der Arbeitsgruppe
AG I. Risikofaktoren, Prävention und Früherkennung	Prof. Dr. Andreas Geier, Prof. Dr. Jörg Trojan Prof. Dr. Tom Lüdde, Prof. Dr. Elke Roeb, Prof. Dr. Irene Schmid, Prof. Dr. Andreas Schuler, Prof. Dr. Heiner Wedemeyer, Prof. Dr. Daniel Wildner, Ingo van Thiel
AG II. I. Histopathologische und molekulare Diagnostik	Prof. Dr. Peter Schirmacher Prof. Dr. Frank Dombrowski, Prof. Dr. Matthias Evert, Prof. Dr. Huu Phuc Nguyen, Prof. Dr. Andrea Tannapfel
AG II.II Bildgebende Diagnostik	Prof. Dr. Martin Götz, Prof. Dr. Philipp Paprottka PD Dr. Thorsten Persigehl, Prof. Dr. Jürgen Pohl, Prof. Dr. Peter Reimer, PD Dr. Barbara Schellhaas, Prof. Dr. Andreas Schuler, Prof. Dr. Thomas J. Vogl, Prof. Dr. Frank Wacker
AG III. I. Operative und Interventionelle Therapieverfahren	Prof. Dr. Thomas Helmberger, Prof. Dr. Silvio Nadalin, Prof. Dr. Philippe L. Pereira, Prof. Dr. Daniel Seehofer Prof. Dr. Jörg Albert, PD Dr. Judit Boda-Heggemann, Prof. Dr. Thomas Brunner, Prof. Dr. Enrico De Toni, Prof. Dr. Cihan Gani, PD Dr. Eleni Gkika, Prof. Dr. Ralf-Thorsten Hoffmann, Prof. Dr. Peter Huppert, Dr. David Krug, Prof. Dr. Hauke Lang, Prof. Dr. Andreas Mahnken, Prof. Dr. Karl-Jürgen Oldhafer, Jutta Riemer, Prof. Dr. Hans Jürgen Schlitt, Prof. Dr. Christian la Fougère
AG III.II. Systemtherapie	Prof. Dr. Michael Bitzer, Prof. Dr. Peter Galle, Prof. Dr. Nisar P. Malek Prof. Dr. Ruben Plentz, Prof. Dr. Irene Schmid, Prof. Dr. Marianne Sinn, Prof. Dr. Arndt Vogel, Prof. Dr. Henning Wege, Prof. Dr. Marcus-Alexander Wörns
AG IV. Supportivtherapie	Prof. Dr. Philipp Lenz PD Dr. Reiner Caspari, Prof. Dr. Johann Ockenga, Heinrich Recken, Ulrike Ritterbusch, Dr. Jörn Rüssel, Prof. Dr. Andreas Stengel, Dr. Christoph Stoll, Anne Taubert, Reina Tholen, Prof. Dr. Oliver Waidmann
AG V. Qualitätsindikatoren	Dr. Markus Follmann, PD Dr. Simone Wesselmann Prof. Dr. Michael Bitzer, Dr. Susanne Blödt, Dr. med. Sabrina Groß, Prof. Dr. Nisar P. Malek, Prof. Dr. Silvio Nadalin, Prof. Dr. Philippe L. Pereira, Prof. Dr. Ruben Plentz, Christine Sandu, Prof. Dr. Peter Schirmacher, Prof. Dr. Andreas Schuler, Prof. Dr. Andreas Stengel, Prof. Dr. Thomas J. Vogl, Prof. Dr. Frank Wacker, Prof. Dr. Henning Wege
Arbeitsgruppenleiter sind fett markiert.	

4.2.4 Patientenbeteiligung

Die Leitlinie wurde unter direkter Beteiligung von zwei Patientenvertretern erstellt.

Herr Ingo van Thiel und Frau Jutta Riemer waren von Beginn an in die Erstellung der Leitlinie eingebunden und nahmen mit eigenem Stimmrecht an der Konsensuskonferenz teil.

4.3 Grundlagen der Methodik

4.3.1 Schema der Evidenzgraduierung

Zur Klassifikation des Verzerrungsrisikos der identifizierten Studien wurde in dieser Leitlinie das in der folgenden Tabelle aufgeführte System des Oxford Center for Evidence-based Medicine in der Version von 2011 verwendet. Dieses System sieht die Klassifikation der Studien für verschiedene klinische Fragestellungen (Nutzen von Therapie, prognostische Aussagekraft, diagnostische Wertigkeit) vor.

► **Tab. 8** Schema der Evidenzgraduierung nach Oxford (Version 2011).

Frage	Level 1*	Level 2*	Level 3*	Level 4*	Level 5
Wie verbreitet ist das Problem?	Lokale und aktuelle Zufallsstichprobe oder Zählung (Vollerhebung)	Systematische Übersichtsarbeit von Erhebungen, die auf die lokalen Umstände übertragen werden können**	Lokale Erhebung, die nicht auf einer Zufallsstichprobe basiert**	Fallserie**	Nicht anwendbar
Ist dieser diagnostische oder kontrollierende Test genau? (Diagnose)	Systematische Übersichtsarbeit von Querschnittstudien mit durchgehend angewandtem Referenzstandard und Verblindung	Einzelne Querschnittstudie mit durchgehend angewandtem Referenzstandard und Verblindung	Nicht konsekutive*** Studie oder Studie ohne angewandten Referenzstandard**	Fall-Kontroll-Studie oder Studie mit ungeeignetem oder nicht unabhängigen Referenzstandard**	Expertenmeinung basierend auf pathophysiologischen Überlegungen
Was würde passieren, wenn wir keine Therapie anwenden würden? (Prognose)	Systematische Übersichtsarbeit von Kohortenstudien, die Patienten im Anfangsstadium der Erkrankung beobachten (Inception cohort study)	Einzelne Kohortenstudie von Patienten im Anfangsstadium der Erkrankung (Inception cohort study)	Kohortenstudie oder Kontrollarm einer randomisierten Studie*	Fallserie oder Fall-Kontroll-Studie oder eine prognostische Kohortenstudie mit niedriger methodischer Qualität! **	Nicht anwendbar
Hilft dieses Vorgehen? (Nutzen der Intervention)	Systematische Übersichtsarbeit von randomisierten Studien oder N-von-1-Studien ²	Randomisierte Studie oder Beobachtungsstudie mit dramatischen Effekten	Kontrollierte Kohortenstudie/ Follow-up-Studie ^{3**}	Fallserien oder Fall-Kontroll-Studien oder Studien mit historischen Kontrollen**	Expertenmeinung basierend auf pathophysiologischen Überlegungen
Was sind häufige Nebenwirkungen? (Schaden der Intervention)	Systematische Übersichtarbeit von entweder randomisierten Studien oder eingebetteten Fall-Kontroll-Studien ⁴ oder N-von-1-Studie mit zur Fragestellung passenden Patienten oder beobachtende Studie mit dramatischen Effekten	Randomisierte Studie oder (ausnahmsweise) Beobachtungsstudie mit dramatischen Effekten	Kontrollierte Kohortenstudie/ Follow-up-Studie (Post-Marketing-Überwachung), mit ausreichender Fallzahl, um eine häufige Nebenwirkung zu identifizieren. Sollen Langzeitnebenwirkungen erfasst werden, muss das Follow-up ausreichend sein**		
Was sind seltene Nebenwirkungen? (Schaden der Intervention)	Systematischer Überblick über randomisierte Studien oder N-von-1-Studien	Randomisierte Studie oder (ausnahmsweise) Beobachtungsstudie mit dramatischen Effekten	Kontrollierte Kohortenstudie/ Follow-up-Studie**		
Ist dieser Früherkennungstest sinnvoll? (Screening)	Systematische Übersichtsarbeit von randomisierten Studien	Randomisierte Studie	Kontrollierte Kohortenstudie/ Follow-up-Studie**		

Übersetzung des englischen Originaltextes von Dr. M. Nothacker, MPH (AWMF); Dr. M. Follmann, MPH, MSc (OL) und Dipl.-Soz.Wiss. T. Langer (OL).

* Level kann ggf. wegen der Studienqualität, wegen ausgedehnter Konfidenzintervalle (unpräzise Effektschätzer), Inkonsistenzen zwischen Studien, oder weil der absolute Effektwert sehr klein ist, sowie wegen mangelnder Übertragbarkeit (Fragestellung der Studie entspricht nicht der klinischen relevanten Frage) abgewertet werden. Eine Aufwertung des Evidenzlevels ist möglich bei großen oder sehr großen Effekten.

** Grundsätzlich gilt: Ein systematischer Überblick ist immer besser als eine Einzelstudie.

*** Konsekutiver Einschluss = Patienten werden fortlaufend rekrutiert.

¹ Zur Qualitätsbeurteilung kann u. a. das STROBE-Statement verwendet werden: <http://www.strobe-statement.org/index.php?id=strobe-aims>.

² Einzelpatientenstudien, bei denen die Patienten abwechselnd Intervention und Kontrollintervention erhalten.

³ Nachbeobachtungsstudie einer Population aus einem abgeschlossenen RCT.

⁴ Studie, bei der aus einer laufenden Kohortenstudie Fälle und Kontrollen gezogen werden.

4.3.2 Schema der Empfehlungsgraduierung

Die Methodik des Leitlinienprogramms Onkologie sieht eine Vergabe von Empfehlungsgraden durch die Leitlinienautoren im Rahmen eines formalen Konsensusverfahrens vor. Dementsprechend wurde ein durch die AWMF und DKG moderierter, nominaler Gruppenprozess bzw. strukturierte Konsensuskonferenz durchgeführt. Im Rahmen dieser Prozesse wurden die Empfehlungen von den stimmberechtigten Mandatsträgern (siehe Kapitel 1.9.2) formal abgestimmt. Die Ergebnisse der jeweiligen Abstimmungen (Konsensstärke) sind entsprechend den Kategorien in ► **Tab. 10** den Empfehlungen zugeordnet.

In der Leitlinie werden zu allen evidenzbasierten Statements (siehe Kapitel 4.3.3) und Empfehlungen das Evidenzlevel der zugrunde liegenden Studien sowie bei Empfehlungen zusätzlich die Stärke der Empfehlung (Empfehlungsgrad) ausgewiesen. Hinsichtlich der Stärke der Empfehlung werden in dieser Leitlinie drei Empfehlungsgrade unterschieden (► **Tab. 9**), die sich auch in der Formulierung der Empfehlungen jeweils widerspiegeln.

► **Tab. 9** Schema der Empfehlungsgraduierung.

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Ausdrucksweise
A	Starke Empfehlung	soll
B	Empfehlung	sollte
0	Empfehlung offen	kann

► **Tab. 10** Konsensstärke.

Konsensstärke	Prozentuale Zustimmung
Starker Konsens	> 95 % der Stimmberechtigten
Konsens	> 75–95 % der Stimmberechtigten
Mehrheitliche Zustimmung	50–75 % der Stimmberechtigten
Keine mehrheitliche Zustimmung	< 50 % der Stimmberechtigten

Die Entscheidungskriterien für die Festlegung der Empfehlungsgrade werden im Leitlinienreport zu dieser Leitlinie erläutert.

4.3.3 Statements

Als Statements werden Darlegungen oder Erläuterungen von spezifischen Sachverhalten oder Fragestellungen ohne unmittelbare Handlungsaufforderung bezeichnet. Sie werden entsprechend der Vorgehensweise bei den Empfehlungen im Rahmen eines formalen Konsensusverfahrens verabschiedet und können entweder auf Studienergebnissen oder auf Expertenmeinungen beruhen.

4.3.4 Expertenkonsens (EK)

Statements/Empfehlungen, für die eine Bearbeitung auf der Grundlage von Expertenkonsens der Leitliniengruppe beschlossen

wurde, sind als Expertenkonsens ausgewiesen. Für diese Empfehlungen wurde keine systematische Literaturrecherche durchgeführt (die in den Hintergrundtexten ggf. angeführten Studien wurden von den beteiligten Fachexperten ausgewählt). Bei Empfehlungen, die auf einem Expertenkonsens basieren, werden keine Symbole bzw. Buchstaben verwendet, um die Empfehlungsstärke und die Qualität der Evidenz darzustellen. Die Stärke der Empfehlung ergibt sich hier allein aus der verwendeten Formulierung (soll/sollte/kann) entsprechend der Abstufung in ► **Tab. 9**.

5 Tabellenverzeichnis

► Tab. 1: Abkürzungsverzeichnis	235
► Tab. 2: Typische Merkmale der CCA-Subtypen	239
► Tab. 3: Molekulare Alterationen beim small duct iCCA	240
► Tab. 4: Änderungen gegenüber der Version 3.0	247
► Tab. 5: Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen (alphabetisch)	248
► Tab. 6: Beteiligte Expert*innen	250
► Tab. 7: Arbeitsgruppen und deren Mitglieder	250
► Tab. 8: Schema der Evidenzgraduierung nach Oxford (Version 2011)	251
► Tab. 9: Schema der Empfehlungsgraduierung	252
► Tab. 10: Konsensstärke	252

6 Abbildungsverzeichnis

► Abb. 1: Diagnosealgorithmus eines Patienten mit einem Verdacht auf ein Cholangiokarzinom	241
► Abb. 2: Sequenztherapie beim Cholangiokarzinom	245

Interessenkonflikt

Die Autorinnen/Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- [1] Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology* 2011; 53 (3): 1020–1022. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21374666/>
- [2] Brouwer WP, van der Meer AJP, Boonstra A et al. Prediction of long-term clinical outcome in a diverse chronic hepatitis B population: Role of the PAGE-B score. *J Viral Hepat* 2017; 24: 1023–1031. doi:10.1111/jvh.12727?download=true
- [3] Papatheodoridis G, Dalekos G, Sypsa V et al. PAGE-B predicts the risk of developing hepatocellular carcinoma in Caucasians with chronic hepatitis B on 5-year antiviral therapy. *J Hepatol* 2016; 64: 800–806. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168827815007953?via%3Dihub>
- [4] Kanwal F, Kramer JR, Asch SM et al. Long-Term Risk of Hepatocellular Carcinoma in HCV Patients Treated With Direct Acting Antiviral Agents. *Hepatology* 2020; 71: 44–55. doi:10.1002/hep.30823?download=true

- [5] Raffetti E, Fattovich G, Donato F. Incidence of hepatocellular carcinoma in untreated subjects with chronic hepatitis B: a systematic review and meta-analysis. *Liver Int* 2016; 36: 1239–1251. doi:10.1111/liv.13142?download=true
- [6] Papatheodoridis GV, Chan HL, Hansen BE et al. Risk of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B: assessment and modification with current antiviral therapy. *J Hepatol* 2015; 62: 956–967. <https://air.unimi.it/retrieve/handle/2434/437611/717191/1-s2.0-50168827815000045-main.pdf>
- [7] Kanwal F, Kramer JR, Mapakshi S et al. Risk of Hepatocellular Cancer in Patients With Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology* 2018; 155: 1828–1837.e2. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6279617/pdf/nihms-1504451.pdf>
- [8] Simeone JC, Bae JP, Hoogwerf BJ et al. Clinical course of nonalcoholic fatty liver disease: an assessment of severity, progression, and outcomes. *Clin Epidemiol* 2017; 9: 679–688. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29276410/>
- [9] Björkström K, Widman L, Hagström H. Risk of hepatic and extrahepatic cancer in NAFLD: A population-based cohort study. *Liver Int* 2022; 42 (4): 820–828. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35152526/>
- [10] Inoue M, Yoshimi I, Sobue T et al. Influence of coffee drinking on subsequent risk of hepatocellular carcinoma: a prospective study in Japan. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 293–300. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15713964/>
- [11] Bravi F, Tavani A, Bosetti C et al. Coffee and the risk of hepatocellular carcinoma and chronic liver disease: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Eur J Cancer Prev* 2017; 26: 368–377
- [12] Aleksandrova K, Bamia C, Drogan D et al. The association of coffee intake with liver cancer risk is mediated by biomarkers of inflammation and hepatocellular injury: data from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Am J Clin Nutr* 2015; 102: 1498–1508. <http://spiral.imperial.ac.uk/bitstream/10044/1/29882/11/Am%20J%20Clin%20Nutr-2015-Aleksandrova-1498-508.pdf>
- [13] Setiawan VW, Wilkens LR, Lu SC et al. Association of coffee intake with reduced incidence of liver cancer and death from chronic liver disease in the US multiethnic cohort. *Gastroenterology* 2015; 148: 118–125; quiz e15. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25305507/>
- [14] Zhang BH, Yang BH, Tang ZY. Randomized controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2004; 130: 417–422. <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2F00432-004-0552-0.pdf>
- [15] Pocha C, Dieperink E, McMaken KA et al. Surveillance for hepatocellular cancer with ultrasonography vs computed tomography – a randomised study. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 38: 303–312. doi:10.1111/apt.12370
- [16] Trinchet JC, Chaffaut C, Bourcier V et al. Ultrasonographic surveillance of hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a randomized trial comparing 3- and 6-month periodicities. *Hepatology* 2011; 54: 1987–1997. doi:10.1002/hep.24545
- [17] Tzartzeva K, Obi J, Rich NE et al. Surveillance Imaging and Alpha Feto-protein for Early Detection of Hepatocellular Carcinoma in Patients With Cirrhosis: A Meta-analysis. *Gastroenterology* 2018; 154: 1706–1718.e1. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5927818/pdf/nihms940431.pdf>
- [18] Ioannou GN, Beste LA, Green PK et al. Increased Risk for Hepatocellular Carcinoma Persists Up to 10 Years After HCV Eradication in Patients With Baseline Cirrhosis or High FIB-4 Scores. *Gastroenterology* 2019; 157: 1264–1278.e4. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S001650851941130X?via%3Dihub>
- [19] Song BG, Sinn DH, Chi S et al. Additional role of liver stiffness measurement in stratifying residual hepatocellular carcinoma risk predicted by serum biomarkers in chronic hepatitis B patients under antiviral therapy. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2018; 30: 1447–1452
- [20] Burrel M, Llovet JM, Ayuso C et al. MRI angiography is superior to helical CT for detection of HCC prior to liver transplantation: an explant correlation. *Hepatology* 2003; 38: 1034–1042. doi:10.1002/hep.1840380430
- [21] Haradome H, Grazioli L, Tinti R et al. Additional value of gadoxetic acid-DTPA-enhanced hepatobiliary phase MR imaging in the diagnosis of early-stage hepatocellular carcinoma: comparison with dynamic triple-phase multidetector CT imaging. *J Magn Reson Imaging* 2011; 34: 69–78. doi:10.1002/jmri.22588
- [22] Di Martino M, De Filippis G, De Santis A et al. Hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: prospective comparison of US, CT and MR imaging. *Eur Radiol* 2013; 23: 887–896. <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2F00330-012-2691-z.pdf>
- [23] Schellhaas B, Bernatik T, Bohle W et al. Contrast-Enhanced Ultrasound Algorithms (CEUS-LIRADS/ESCUAP) for the Noninvasive Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma – A Prospective Multicenter DEGUM Study. *Ultraschall Med* 2021; 42 (2): e20. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32717752/>
- [24] Strobel D, Jung E, Ziesch M et al. Real-life assessment of standardized contrast-enhanced ultrasound (CEUS) and CEUS algorithms (CEUS LIRADS®/ESCUAP) in hepatic nodules in cirrhotic patients—a prospective multicenter study. *Eur Radiol* 2021; 31 (10): 7614–7625. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33855588/>
- [25] Schellhaas B, Bernatik T, Dirks K et al. Contrast-Enhanced Ultrasound Patterns for the Non-invasive Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma: A Prospective Multicenter Study in Histologically Proven Liver Lesions in a Real-Life Setting Demonstrating the Benefit of Extended Late Phase Observation. *Ultrasound Med Biol* 2021; 47 (11): 3170–3180. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34417066/>
- [26] Khalili K, Kim TK, Jang HJ et al. Optimization of imaging diagnosis of 1–2 cm hepatocellular carcinoma: an analysis of diagnostic performance and resource utilization. *J Hepatol* 2011; 54: 723–728. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168827810008147?via%3Dihub>
- [27] Chan AC, Fan ST, Poon RT et al. Evaluation of the seventh edition of the American Joint Committee on Cancer tumour-node-metastasis (TNM) staging system for patients undergoing curative resection of hepatocellular carcinoma: implications for the development of a refined staging system. *HPB (Oxford)* 2013; 15: 439–448. [https://www.hpbonline.org/article/S1365-182X\(15\)31417-9/pdf](https://www.hpbonline.org/article/S1365-182X(15)31417-9/pdf)
- [28] Chevret S, Trinchet JC, Mathieu D et al. A new prognostic classification for predicting survival in patients with hepatocellular carcinoma Groupe d'Etude et de Traitement du Carcinome Hépatocellulaire. *J Hepatol* 1999; 31: 133–141. [https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278\(99\)80173-1/fulltext](https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(99)80173-1/fulltext)
- [29] Johnson PJ, Berhane S, Kagebayashi C et al. Assessment of liver function in patients with hepatocellular carcinoma: a new evidence-based approach—the ALBI grade. *J Clin Oncol* 2015; 33: 550–558. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4322258/pdf/zlj550.pdf>
- [30] Kitai S, Kudo M, Minami Y et al. Validation of a new prognostic staging system for hepatocellular carcinoma: a comparison of the biomarker-combined Japan Integrated Staging Score, the conventional Japan Integrated Staging Score and the BALAD Score. *Oncology* 2008; 75 (Suppl. 1): 83–90. <https://www.karger.com/Article/Abstract/173428>
- [31] Leung TW, Tang AM, Zee B et al. Construction of the Chinese University Prognostic Index for hepatocellular carcinoma and comparison with the TNM staging system, the Okuda staging system, and the Cancer of the Liver Italian Program staging system: a study based on 926 patients. *Cancer* 2002; 94: 1760–1769. doi:10.1002/cncr.10384

- [32] Marrero JA, Fontana RJ, Barrat A et al. Prognosis of hepatocellular carcinoma: comparison of 7 staging systems in an American cohort. *Hepatology* 2005; 41: 707–716. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15795889/>
- [33] Pinato DJ, Sharma R, Allara E et al. The ALBI grade provides objective hepatic reserve estimation across each BCLC stage of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2017; 66: 338–346. [https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278\(16\)30535-9/pdf](https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(16)30535-9/pdf)
- [34] Vitale A, Saracino E, Boccagni P et al. Validation of the BCLC prognostic system in surgical hepatocellular cancer patients. *Transplant Proc* 2009; 41: 1260–1263. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0041134509004850?via%3Dihub>
- [35] Yau T, Tang VY, Yao TJ et al. Development of Hong Kong Liver Cancer staging system with treatment stratification for patients with hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2014; 146: 1691–1700.e3. [https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085\(14\)00243-1/pdf](https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(14)00243-1/pdf)
- [36] EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2018; 69: 182–236. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168827818302150>
- [37] Mazzaferro V, Regalia E, Doci R et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1996; 334: 693–699. doi:10.1056/NEJM199603143341104?articleTools=true
- [38] Mazzaferro V, Llovet JM, Miceli R et al. Predicting survival after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: a retrospective, exploratory analysis. *Lancet Oncol* 2009; 10: 35–43. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1470204508702845?via%3Dihub>
- [39] Yao FY, Ferrell L, Bass NM et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: expansion of the tumor size limits does not adversely impact survival. *Hepatology* 2001; 33: 1394–1403
- [40] Huang X, Lu S. Impact of preoperative locoregional therapy on recurrence and patient survival following liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *Scand J Gastroenterol* 2017; 52: 143–149. doi:10.1080/00365521.2016.1236396
- [41] Kulik L, Heimbach JK, Zaiem F et al. Therapies for patients with hepatocellular carcinoma awaiting liver transplantation: A systematic review and meta-analysis. *Hepatology* 2018; 67: 381–400. doi:10.1002/hep.29485
- [42] Sneyders D, Houwen T, Pengel LHM et al. Systematic Review and Meta-Analysis of Posttransplant Hepatic Artery and Biliary Complications in Patients Treated With Transarterial Chemoembolization Before Liver Transplantation. *Transplantation* 2018; 102: 88–96
- [43] Wong T, Lee V, Law A et al. Prospective Study of Stereotactic Body Radiation Therapy for Hepatocellular Carcinoma on Waitlist for Liver Transplant. *Hepatology* 2021; 74 (5): 2580–2594. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34091914/>
- [44] Sapisochin G, Barry A, Doherty M et al. Stereotactic body radiotherapy vs TACE or RFA as a bridge to transplant in patients with hepatocellular carcinoma An intention-to-treat analysis. *J Hepatol* 2017; 67 (1): 92–99. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28257902/>
- [45] Degroote H, Callebaut E, Iesari S et al. Extended criteria for liver transplantation in hepatocellular carcinoma A retrospective, multicentric validation study in Belgium. *Surg Oncol* 2019. doi:10.1016/j.suronc.2019.10.006. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31630912/>
- [46] Parikh ND, Waljee AK, Singal AG. Downstaging hepatocellular carcinoma: A systematic review and pooled analysis. *Liver Transpl* 2015; 21: 1142–1152. <https://deepblue.lib.umich.edu/bitstream/handle/2027.42/113108/lr24169.pdf?sequence=1>
- [47] Chen MS, Li JQ, Zheng Y et al. A prospective randomized trial comparing percutaneous local ablative therapy and partial hepatectomy for small hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2006; 243: 321–328. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1448947/pdf/20060300s00006p321.pdf>
- [48] Feng K, Yan J, Li X et al. A randomized controlled trial of radiofrequency ablation and surgical resection in the treatment of small hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2012; 57: 794–802. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168827812003613?via%3Dihub>
- [49] Huang J, Yan L, Cheng Z et al. A randomized trial comparing radiofrequency ablation and surgical resection for HCC conforming to the Milan criteria. *Ann Surg* 2010; 252: 903–912
- [50] Ng KKC, Chok KSH, Chan ACY et al. Randomized clinical trial of hepatic resection versus radiofrequency ablation for early-stage hepatocellular carcinoma. *Br J Surg* 2017; 104: 1775–1784. doi:10.1002/bjs.10677
- [51] Yin L, Li H, Li AJ et al. Partial hepatectomy vs transcatheter arterial chemoembolization for resectable multiple hepatocellular carcinoma beyond Milan Criteria: a RCT. *J Hepatol* 2014; 61: 82–88. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168827814001561?via%3Dihub>
- [52] Lencioni R, Llovet JM. Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis* 2010; 30: 52–60. doi:10.1055/s-0030-1247132
- [53] Di Costanzo GG, Tortora R, D’Adamo G et al. Radiofrequency ablation versus laser ablation for the treatment of small hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a randomized trial. *J Gastroenterol Hepatol* 2015; 30: 559–565. doi:10.1111/jgh.12791
- [54] Cucchetti A, Piscaglia F, Cescon M et al. An explorative data-analysis to support the choice between hepatic resection and radiofrequency ablation in the treatment of hepatocellular carcinoma. *Dig Liver Dis* 2014; 46: 257–263
- [55] Peng ZW, Zhang YJ, Chen MS et al. Radiofrequency ablation with or without transcatheter arterial chemoembolization in the treatment of hepatocellular carcinoma: a prospective randomized trial. *J Clin Oncol* 2013; 31: 426–432
- [56] Liu H, Wang ZG, Fu SY et al. Randomized clinical trial of chemoembolization plus radiofrequency ablation versus partial hepatectomy for hepatocellular carcinoma within the Milan criteria. *Br J Surg* 2016; 103: 348–356. doi:10.1002/bjs.10061
- [57] Endo K, Kuroda H, Oikawa T et al. Efficacy of combination therapy with transcatheter arterial chemoembolization and radiofrequency ablation for intermediate-stage hepatocellular carcinoma. *Scand J Gastroenterol* 2018; 53: 1575–1583. doi:10.1080/00365521.2018.1548645
- [58] Lo CM, Ngan H, Tso WK et al. Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2002; 35: 1164–1171. doi:10.1053/jhep.2002.33156
- [59] Lammer J, Malagari K, Vogl T et al. Prospective randomized study of doxorubicin-eluting-bead embolization in the treatment of hepatocellular carcinoma: results of the PRECISION V study. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2010; 33: 41–52. https://www.zora.uzh.ch/id/eprint/24207/1/Lammer_CardiovascInterventRadiol_2010_V.pdf
- [60] Golfieri R, Giampalma E, Renzulli M et al. Randomised controlled trial of doxorubicin-eluting beads vs conventional chemoembolisation for hepatocellular carcinoma. *Br J Cancer* 2014; 111: 255–264. <https://iris.uni.it/retrieve/handle/2318/149077/25760/art%20Doxorubicina-Tace%202014.pdf>
- [61] Abdel-Rahman O, Elsayed Z. Yttrium-90 microsphere radioembolisation for unresectable hepatocellular carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2020; 1: Cd011313
- [62] Yang J, Wang J, Zhou H et al. Efficacy and safety of endoscopic radiofrequency ablation for unresectable extrahepatic cholangiocarcinoma: a randomized trial. *Endoscopy* 2018; 50: 751–760. doi:10.1055/s-0043-124870
- [63] Ludwig JM, Zhang D, Xing M et al. Meta-analysis: adjusted indirect comparison of drug-eluting bead transarterial chemoembolization versus (90)Y-radioembolization for hepatocellular carcinoma. *Eur Radiol* 2017; 27: 2031–2041. <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2F00330-016-4548-3.pdf>

- [64] Casadei Gardini A, Tamburini E, Inarrairaegui M et al. Radioembolization versus chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of randomized trials. *Onco Targets Ther* 2018; 11: 7315–7321. <https://www.dovepress.com/getfile.php?fileID=45631>
- [65] Sapir E, Tao Y, Schipper MJ et al. Stereotactic Body Radiation Therapy as an Alternative to Transarterial Chemoembolization for Hepatocellular Carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2018; 100: 122–130. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5818982/pdf/nihms942371.pdf>
- [66] Eriguchi T, Takeda A, Tateishi Y et al. Comparison of stereotactic body radiotherapy and radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma: Systematic review and meta-analysis of propensity score studies. *Hepatol Res* 2021; 51 (7): 813–822. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33856722/>
- [67] Rim C, Lee J, Kim S et al. Comparison of radiofrequency ablation and ablative external radiotherapy for the treatment of intrahepatic malignancies: A hybrid meta-analysis. *JHEP Rep* 2023; 5 (1): 100594. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36561128/>
- [68] Craig T, Xiao Y, McNulty S et al. Insights From Image Guided Radiation Therapy Credentialing for the NRG Oncology RTOG 1112 Liver Stereotactic Body Radiation Therapy Trial. *Pract Radiat Oncol* 2022. doi:10.1016/j.prro.2022.11.013. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36581199/>
- [69] Rim C, Kim H, Seong J. Clinical feasibility and efficacy of stereotactic body radiotherapy for hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Radiother Oncol* 2019; 131: 135–144. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30773180/>
- [70] Brunner T, Bettinger D, Schultheiss M et al. Efficacy of Stereotactic Body Radiotherapy in Patients With Hepatocellular Carcinoma Not Suitable for Transarterial Chemoembolization (HERACLES: HEpatocellular Carcinoma Stereotactic RAdiotherapy CLinical Efficacy Study). *Front Oncol* 2021; 11: 653141. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33816309/>
- [71] Finn RS, Qin S, Ikeda M et al. Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med* 2020; 382: 1894–1905. doi:10.1056/NEJMoa1915745?articleTools=true
- [72] Cheng AL, Kang YK, Chen Z et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* 2009; 10: 25–34. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1470204508702857?via%3DIihub>
- [73] Kudo M, Finn RS, Qin S et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. *The Lancet* 2018; 391: 1163–1173
- [74] Bruix J, Qin S, Merle P et al. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet* 2017; 389: 56–66
- [75] Abou-Alfa GK, Meyer T, Cheng AL et al. Cabozantinib in Patients with Advanced and Progressing Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med* 2018; 379: 54–63. doi:10.1056/NEJMoa1717002?articleTools=true
- [76] Zhu AX, Kang YK, Yen CJ et al. Ramucirumab after sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma and increased α -fetoprotein concentrations (REACH-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019; 20: 282–296
- [77] Facciorusso A, Tartaglia N, Villani R et al. Lenvatinib versus sorafenib as first-line therapy of advanced hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Am J Transl Res* 2021; 13 (4): 2379–2387. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34017396/>
- [78] Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008; 359: 378–390. doi:10.1056/NEJMoa0708857?articleTools=true
- [79] Marrero JA, Kudo M, Venook AP et al. Observational registry of sorafenib use in clinical practice across Child-Pugh subgroups: The GIDEON study. *J Hepatol* 2016; 65: 1140–1147. [https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278\(16\)30346-4/pdf](https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(16)30346-4/pdf)
- [80] Ganten TM, Stauber RE, Schott E et al. Sorafenib in Patients with Hepatocellular Carcinoma-Results of the Observational INSIGHT Study. *Clin Cancer Res* 2017; 23: 5720–5728. <https://clincancerres.aacrjournals.org/content/clinres/23/19/5720.full.pdf>
- [81] Leal CRG, Magalhães C, Barbosa D et al. Survival and tolerance to sorafenib in Child-Pugh B patients with hepatocellular carcinoma: a prospective study. *Invest New Drugs* 2018; 36: 911–918. doi:10.1007/s10637-018-0621-x
- [82] Pressiani T, Boni C, Rimassa L et al. Sorafenib in patients with Child-Pugh class A and B advanced hepatocellular carcinoma: a prospective feasibility analysis. *Ann Oncol* 2013; 24: 406–411. [https://www.annalsofncology.org/article/S0923-7534\(19\)36863-2/pdf](https://www.annalsofncology.org/article/S0923-7534(19)36863-2/pdf)
- [83] Ogasawara S, Chiba T, Ooka Y et al. Sorafenib treatment in Child-Pugh A and B patients with advanced hepatocellular carcinoma: safety, efficacy and prognostic factors. *Invest New Drugs* 2015; 33: 729–739. <https://link.springer.com/article/10.1007%2F10637-015-0237-3>
- [84] Kudo M, Matilla A, Santoro A et al. CheckMate 040 cohort 5: A phase I/II study of nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma and Child-Pugh B cirrhosis. *J Hepatol* 2021; 75 (3): 600–609. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34051329/>
- [85] Yau T, Park J, Finn R et al. Nivolumab versus sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 459): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2022; 23 (1): 77–90. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34914889/>
- [86] Vilgrain V, Pereira H, Assenat E et al. Efficacy and safety of selective internal radiotherapy with yttrium-90 resin microspheres compared with sorafenib in locally advanced and inoperable hepatocellular carcinoma (SARAH): an open-label randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017; 18: 1624–1636. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1470204517306836>
- [87] Chow PKH, Gandhi M, Tan SB et al. SIRveNIB: Selective Internal Radiation Therapy Versus Sorafenib in Asia-Pacific Patients With Hepatocellular Carcinoma. *J Clin Oncol* 2018; 36: 1913–1921. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29498924>
- [88] Lencioni R, Llovet JM, Han G et al. Sorafenib or placebo plus TACE with doxorubicin-eluting beads for intermediate stage HCC: The SPACE trial. *J Hepatol* 2016; 64: 1090–1098. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26809111>
- [89] Meyer T, Fox R, Ma YT et al. Sorafenib in combination with transarterial chemoembolisation in patients with unresectable hepatocellular carcinoma (TACE 2): a randomised placebo-controlled, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017; 2: 565–575. [https://www.thelancet.com/pdfs/journals/langas/PIIS2468-1253\(17\)30156-5.pdf](https://www.thelancet.com/pdfs/journals/langas/PIIS2468-1253(17)30156-5.pdf)
- [90] Bruix J, Qin S, Merle P et al. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2017; 389: 56–66. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673616324539?via%3DIihub>
- [91] Finn R, Ryoo B, Merle P et al. Pembrolizumab As Second-Line Therapy in Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma in KEYNOTE-240: A Randomized, Double-Blind, Phase III Trial. *J Clin Oncol* 2020; 38 (3): 193–202. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31790344/>
- [92] Rao Q, Li M, Xu W et al. Clinical benefits of PD-1/PD-L1 inhibitors in advanced hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Hepatol Int* 2020; 14 (5): 765–775. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32572818/>
- [93] Parikh N, Marshall A, Betts K et al. Network meta-analysis of nivolumab plus ipilimumab in the second-line setting for advanced hepatocellular carcinoma. *J Comp Eff Res* 2021; 10 (5): 343–352. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33442996/>

- [94] He S, Jiang W, Fan K et al. The Efficacy and Safety of Programmed Death-1 and Programmed Death Ligand 1 Inhibitors for the Treatment of Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Oncol* 2021; 11: 626984. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33833987/>
- [95] Kudo M, Finn R, Edeline J et al. Updated efficacy and safety of KEYNOTE-224: a phase II study of pembrolizumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma previously treated with sorafenib. *Eur J Cancer* 2022; 167: 1–12. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35364421/>
- [96] Yau T, Kang Y, Kim T et al. Efficacy and Safety of Nivolumab Plus Ipilimumab in Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma Previously Treated With Sorafenib: The CheckMate 040 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2020; 6 (11): e204564. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33001135/>
- [97] Haun MW, Estel S, Rucker G et al. Early palliative care for adults with advanced cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 6: CD011129. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28603881>
- [98] Adler K, Schlieper D, Kindgen-Milles D et al. [Integration of palliative care into intensive care: Systematic review]. *Anaesthesist* 2017; 66: 660–666. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28589374>
- [99] Dalgaard KM, Bergenholtz H, Nielsen ME et al. Early integration of palliative care in hospitals: A systematic review on methods, barriers, and outcome. *Palliat Support Care* 2014; 12: 495–513. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24621947>
- [100] Davis MP, Temel JS, Balboni T et al. A review of the trials which examine early integration of outpatient and home palliative care for patients with serious illnesses. *Ann Palliat Med* 2015; 4: 99–121. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26231807>
- [101] Hui D, Kim YJ, Park JC et al. Integration of oncology and palliative care: a systematic review. *Oncologist* 2015; 20: 77–83. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25480826>
- [102] Hui D, Meng YC, Bruera S et al. Referral Criteria for Outpatient Palliative Cancer Care: A Systematic Review. *Oncologist* 2016; 21: 895–901. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27185614>
- [103] Tassinari D, Drudi F, Monterubbianesi MC et al. Early Palliative Care in Advanced Oncologic and Non-Oncologic Chronic Diseases: A Systematic Review of Literature. *Rev Recent Clin Trials* 2016; 11: 63–71. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26464077>
- [104] Gärtner U, Braun GD, Held K et al. [Physical complaints, stress and quality of life of oncologic patients Effects and patient assessment in inpatient rehabilitation]. *Med Klin (Munich)* 1996; 91: 501–508
- [105] Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK. Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht-heilbaren Krebserkrankung. Version 2.2. 2020. <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/palliativmedizin/>
- [106] Atchison EA, Gridley G, Carreon JD et al. Risk of cancer in a large cohort of US veterans with diabetes. *Int J Cancer* 2011; 128: 635–643. doi:10.1002/ijc.25362?download=true
- [107] de Valle MB, Björnsson E, Lindkvist B. Mortality and cancer risk related to primary sclerosing cholangitis in a Swedish population-based cohort. *Liver Int* 2012; 32: 441–448. doi:10.1111/j.1478-3231.2011.02614.x?download=true
- [108] El-Serag HB, Engels EA, Landgren O et al. Risk of hepatobiliary and pancreatic cancers after hepatitis C virus infection: A population-based study of US veterans. *Hepatology* 2009; 49: 116–123. doi:10.1002/hep.22606?download=true
- [109] Huang Y, You L, Xie W et al. Smoking and risk of cholangiocarcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget* 2017; 8: 100570–100581. <https://www.oncotarget.com/article/20141/pdf/>
- [110] Jing W, Jin G, Zhou X et al. Diabetes mellitus and increased risk of cholangiocarcinoma: a meta-analysis. *Eur J Cancer Prev* 2012; 21: 24–31
- [111] Palmer WC, Patel T. Are common factors involved in the pathogenesis of primary liver cancers? A meta-analysis of risk factors for intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Hepatol* 2012; 57: 69–76. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3804834/pdf/nihms363811.pdf>
- [112] Wongjarupong N, Assavapongpaiboon B, Susantitaphong P et al. Non-alcoholic fatty liver disease as a risk factor for cholangiocarcinoma: a systematic review and meta-analysis. *BMC Gastroenterol* 2017; 17: 149. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5721586/pdf/12876_2017_Article_696.pdf
- [113] Park JY, Hong SP, Kim YJ et al. Long-term follow up of gallbladder polyps. *J Gastroenterol Hepatol* 2009; 24: 219–222. doi:10.1111/j.1440-1746.2008.05689.x?download=true
- [114] Nagaraja V, Eslick GD. Systematic review with meta-analysis: the relationship between chronic Salmonella typhi carrier status and gallbladder cancer. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 39: 745–750. doi:10.1111/apt.12655?download=true
- [115] Zhang H, Zhu J, Ke F et al. Radiological Imaging for Assessing the Resectability of Hilar Cholangiocarcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biomed Res Int* 2015; 2015: 497942. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4569758/pdf/BMRI2015-497942.pdf>
- [116] De Moura DTH, Moura EGH, Bernardo WM et al. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography versus endoscopic ultrasound for tissue diagnosis of malignant biliary stricture: Systematic review and meta-analysis. *Endosc Ultrasound* 2018; 7: 10–19. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5838722/pdf/EUS-7-10.pdf>
- [117] Navaneethan U, Hasan MK, Lourdasamy V et al. Single-operator cholangioscopy and targeted biopsies in the diagnosis of indeterminate biliary strictures: a systematic review. *Gastrointest Endosc* 2015; 82: 608–614 e2. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26071061>
- [118] Becker NS, Rodriguez JA, Barshes NR et al. Outcomes analysis for 280 patients with cholangiocarcinoma treated with liver transplantation over an 18-year period. *J Gastrointest Surg* 2008; 12: 117–122. doi:10.1007/s11605-007-0335-4
- [119] Darwish Murad S, Kim WR, Harnois DM et al. Efficacy of neoadjuvant chemoradiation, followed by liver transplantation, for perihilar cholangiocarcinoma at 12 US centers. *Gastroenterology* 2012; 143: 88–98. e3. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3846443/pdf/nihms507180.pdf>
- [120] Zhen Y, Liu B, Chang Z et al. A pooled analysis of transarterial radioembolization with yttrium-90 microspheres for the treatment of unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma. *Onco Targets Ther* 2019; 12: 4489–4498. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31239717/>
- [121] Mosconi C, Solaini L, Vara G et al. Transarterial Chemoembolization and Radioembolization for Unresectable Intrahepatic Cholangiocarcinoma: a Systemic Review and Meta-Analysis. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2021; 44 (5): 728–738. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33709272/>
- [122] Primrose JN, Fox RP, Palmer DH et al. Capecitabine compared with observation in resected biliary tract cancer (BILCAP): a randomised, controlled, multicentre, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2019; 20: 663–673. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S147020451830915X?via%3Dihub>
- [123] Valle J, Wasan H, Palmer DH et al. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. *N Engl J Med* 2010; 362: 1273–1281. doi:10.1056/NEJMoa0908721?articleTools=true
- [124] Okusaka T, Nakachi K, Fukutomi A et al. Gemcitabine alone or in combination with cisplatin in patients with biliary tract cancer: a comparative multicentre study in Japan. *Br J Cancer* 2010; 103: 469–474. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2939781/pdf/6605779a.pdf>
- [125] Valle JW, Furuse J, Jitlal M et al. Cisplatin and gemcitabine for advanced biliary tract cancer: a meta-analysis of two randomised trials. *Ann Oncol* 2014; 25: 391–398
- [126] Park JO, Oh DY, Hsu C et al. Gemcitabine Plus Cisplatin for Advanced Biliary Tract Cancer: A Systematic Review. *Cancer Res Treat* 2015; 47: 343–361. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4509359/pdf/crt-2014-308.pdf>

- [127] Markussen A, Jensen L, Diness L et al. Treatment of Patients with Advanced Biliary Tract Cancer with Either Oxaliplatin, Gemcitabine, and Capecitabine or Cisplatin and Gemcitabine-A Randomized Phase II Trial. *Cancers (Basel)* 2020; 12 (7): 1975. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32698410/>
- [128] Oh D, Ruth He A, Qin S et al. Durvalumab plus Gemcitabine and Cisplatin in Advanced Biliary Tract Cancer. *NEJM Evidence* 2022; 1: EVIDo2200015. doi:10.1056/EVIDo2200015
- [129] Abou-Alfa G, Sahai V, Hollebecque A et al. Pemigatinib for previously treated, locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma: a multicentre, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2020; 21 (5): 671–684. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32203698/>
- [130] Maio M, Ascierto P, Manzyuk L et al. Pembrolizumab in microsatellite instability high or mismatch repair deficient cancers: updated analysis from the phase II KEYNOTE-158 study. *Ann Oncol* 2022; 33 (9): 929–938. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35680043/>
- [131] Lamarca A, Palmer D, Wasan H et al. Second-line FOLFOX chemotherapy versus active symptom control for advanced biliary tract cancer (ABC-06): a phase 3, open-label, randomised, controlled trial. *Lancet Oncol* 2021; 22 (5): 690–701. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33798493/>
- [132] Zhu A, Macarulla T, Javle M et al. Final Overall Survival Efficacy Results of Ivosidenib for Patients With Advanced Cholangiocarcinoma With IDH1 Mutation: The Phase 3 Randomized Clinical ClarIDHy Trial. *JAMA Oncol* 2021; 7 (11): 1669–1677. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34554208/>
- [133] Choi I, Kim K, Lee J et al. A randomised phase II study of oxaliplatin/5-FU (mFOLFOX) versus irinotecan/5-FU (mFOLFIRI) chemotherapy in locally advanced or metastatic biliary tract cancer refractory to first-line gemcitabine/cisplatin chemotherapy. *Eur J Cancer* 2021; 154: 288–295. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34303267/>
- [134] Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK. Entwicklung von leitlinienbasierten Qualitätsindikatoren Methodenpapier für das Leitlinienprogramm Onkologie, Version 21. 2017. <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/methodik/grundlegende-informatio-nen-zur-methodik>
- [135] Agopian VG, Harlander-Locke MP, Ruiz RM et al. Impact of Pretransplant Bridging Locoregional Therapy for Patients With Hepatocellular Carcinoma Within Milan Criteria Undergoing Liver Transplantation: Analysis of 3601 Patients From the US Multicenter HCC Transplant Consortium. *Ann Surg* 2017; 266: 525–535
- [136] Ashoori N, Bamberg F, Paprottka P et al. Multimodality treatment for early-stage hepatocellular carcinoma: a bridging therapy for liver transplantation. *Digestion* 2012; 86: 338–348
- [137] Beal EW, Dittmar KM, Hanje AJ et al. Pretransplant Locoregional Therapy for Hepatocellular Carcinoma: Evaluation of Explant Pathology and Overall Survival. *Front Oncol* 2016; 6: 143
- [138] Boteon A, Boteon YL, Vinuela EF et al. The impact of transarterial chemoembolization induced complications on outcomes after liver transplantation: A propensity-matched study. *Clin Transplant* 2018; 32: e13255
- [139] Cascales-Campos P, Martinez-Insfran LA, Ramirez P et al. Liver Transplantation in Patients With Hepatocellular Carcinoma Outside the Milan Criteria After Downstaging: Is It Worth It? *Transplant Proc* 2018; 50: 591–594. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0041134517309284>
- [140] Finkenstedt A, Vikoler A, Portenkirchner M et al. Excellent post-transplant survival in patients with intermediate stage hepatocellular carcinoma responding to neoadjuvant therapy. *Liver Int* 2016; 36: 688–695. doi:10.1111/liv.12966
- [141] Gabr A, Abouchaleh N, Ali R et al. Comparative study of post-transplant outcomes in hepatocellular carcinoma patients treated with chemoembolization or radioembolization. *Eur J Radiol* 2017; 93: 100–106. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0720048X17302012>
- [142] Györi GP, Felsenreich DM, Silberhumer GR et al. Multimodality locoregional treatment strategies for bridging HCC patients before liver transplantation. *Eur Surg* 2017; 49: 236–243. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5653748/pdf/10353_2017_Article_487.pdf
- [143] Habibollahi P, Shamchi SP, Choi JM et al. Association of Complete Radiologic and Pathologic Response following Locoregional Therapy before Liver Transplantation with Long-Term Outcomes of Hepatocellular Carcinoma: A Retrospective Study. *J Vasc Interv Radiol* 2019; 30: 323–329. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S105104431831741X?via%3Dihub>
- [144] Jianyong L, Jinjing Z, Lunan Y et al. Preoperative adjuvant transarterial chemoembolization cannot improve the long term outcome of radical therapies for hepatocellular carcinoma. *Sci Rep* 2017; 7: 41624. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5290748/pdf/srep41624.pdf>
- [145] Lu DS, Yu NC, Raman SS et al. Percutaneous radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma as a bridge to liver transplantation. *Hepatology* 2005; 41: 1130–1137
- [146] Nicolini A, Martinetti L, Crespi S et al. Transarterial chemoembolization with epirubicin-eluting beads versus transarterial embolization before liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *J Vasc Interv Radiol* 2010; 21: 327–332
- [147] Oligane HC, Xing M, Kim HS. Effect of Bridging Local-Regional Therapy on Recurrence of Hepatocellular Carcinoma and Survival after Orthotopic Liver Transplantation. *Radiology* 2017; 282: 869–879
- [148] Sandow T, Pavlus J, Field D et al. Bridging Hepatocellular Carcinoma to Transplant: Transarterial Chemoembolization Response, Tumor Biology, and Recurrence after Transplantation in a 12-Year Transplant Cohort. *J Vasc Interv Radiol* 2019; 30: 995–1003
- [149] Tan CHN, Yu Y, Tan YRN et al. Bridging therapies to liver transplantation for hepatocellular carcinoma: A bridge to nowhere? *Ann Hepatobiliary Pancreat Surg* 2018; 22: 27–35
- [150] Werner JD, Frangakis C, Ruck JM et al. Neoadjuvant Transarterial Chemoembolization Improves Survival After Liver Transplant in Patients With Hepatocellular Carcinoma. *Exp Clin Transplant* 2019; 17: 638–643
- [151] Sapisochin G, Barry A, Doherty M et al. Stereotactic body radiotherapy vs TACE or RFA as a bridge to transplant in patients with hepatocellular carcinoma An intention-to-treat analysis. *J Hepatol* 2017; 67: 92–99
- [152] Yao FY, Mehta N, Flemming J et al. Downstaging of hepatocellular cancer before liver transplant: long-term outcome compared to tumors within Milan criteria. *Hepatology* 2015; 61: 1968–1977. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4809192/pdf/nihms667031.pdf>
- [153] Nishikawa H, Inuzuka T, Takeda H et al. Comparison of percutaneous radiofrequency thermal ablation and surgical resection for small hepatocellular carcinoma. *BMC Gastroenterol* 2011; 11: 143. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3260104/pdf/1471-230X-11-143.pdf>
- [154] Wang JH, Wang CC, Hung CH et al. Survival comparison between surgical resection and radiofrequency ablation for patients in BCLC very early/early stage hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2012; 56: 412–418. [https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278\(11\)00524-1/fulltext](https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(11)00524-1/fulltext)
- [155] Peng ZW, Lin XJ, Zhang YJ et al. Radiofrequency ablation versus hepatic resection for the treatment of hepatocellular carcinomas 2 cm or smaller: a retrospective comparative study. *Radiology* 2012; 262: 1022–1033
- [156] Hasegawa K, Kokudo N, Makuuchi M et al. Comparison of resection and ablation for hepatocellular carcinoma: a cohort study based on a Japanese nationwide survey. *J Hepatol* 2013; 58: 724–729. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S016882781200877X?via%3Dihub>

- [157] Fang Y, Chen W, Liang X et al. Comparison of long-term effectiveness and complications of radiofrequency ablation with hepatectomy for small hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 2014; 29: 193–200. doi:10.1111/jgh.12441
- [158] Miura JT, Johnston FM, Tsai S et al. Surgical resection versus ablation for hepatocellular carcinoma \leq 3 cm: a population-based analysis. *HPB (Oxford)* 2015; 17: 896–901. [https://www.hpbonline.org/article/S1365-182X\(15\)31122-9/pdf](https://www.hpbonline.org/article/S1365-182X(15)31122-9/pdf)
- [159] Zhang M, Ma H, Zhang J et al. Comparison of microwave ablation and hepatic resection for hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *Oncotargets Ther* 2017; 10: 4829–4839. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29042794/>
- [160] Zhang QB, Zhang XG, Jiang RD et al. Microwave ablation versus hepatic resection for the treatment of hepatocellular carcinoma and oesophageal variceal bleeding in cirrhotic patients. *Int J Hyperthermia* 2017; 33: 255–262. doi:10.1080/02656736.2016.1257824?needAccess=true
- [161] Liu PH, Hsu CY, Hsia CY et al. Surgical Resection Versus Radiofrequency Ablation for Single Hepatocellular Carcinoma \leq 2 cm in a Propensity Score Model. *Ann Surg* 2016; 263: 538–545. <https://www.ingentaconnect.com/content/wk/sla/2016/00000263/00000003/art00040;jsessionid=1n53m5b4jd7b.x-ic-live-01>
- [162] Takayasu K, Arai S, Sakamoto M et al. Impact of resection and ablation for single hypovascular hepatocellular carcinoma \leq 2 cm analysed with propensity score weighting. *Liver Int* 2018; 38: 484–493. doi:10.1111/liv.13670
- [163] Uhlig J, Sellers CM, Stein SM et al. Radiofrequency ablation versus surgical resection of hepatocellular carcinoma: contemporary treatment trends and outcomes from the United States National Cancer Database. *Eur Radiol* 2019; 29: 2679–2689. doi:10.1007/s00330-018-5902-4
- [164] Hung HH, Chiou YY, Hsia CY et al. Survival rates are comparable after radiofrequency ablation or surgery in patients with small hepatocellular carcinomas. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9: 79–86. [https://www.cghjournal.org/article/S1542-3565\(10\)00847-5/pdf](https://www.cghjournal.org/article/S1542-3565(10)00847-5/pdf)
- [165] Ogihara M, Wong LL, Machi J. Radiofrequency ablation versus surgical resection for single nodule hepatocellular carcinoma: long-term outcomes. *HPB (Oxford)* 2005; 7: 214–221
- [166] Lü MD, Kuang M, Liang LJ et al. [Surgical resection versus percutaneous thermal ablation for early-stage hepatocellular carcinoma: a randomized clinical trial]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2006; 86: 801–805
- [167] Lupo L, Panzera P, Giannelli G et al. Single hepatocellular carcinoma ranging from 3 to 5 cm: radiofrequency ablation or resection? *HPB (Oxford)* 2007; 9: 429–434
- [168] Abu-Hilal M, Primrose JN, Casaril A et al. Surgical resection versus radiofrequency ablation in the treatment of small unifocal hepatocellular carcinoma. *J Gastrointest Surg* 2008; 12: 1521–1526
- [169] Tashiro H, Aikata H, Waki K et al. Treatment strategy for early hepatocellular carcinomas: comparison of radiofrequency ablation with or without transcatheter arterial chemoembolization and surgical resection. *J Surg Oncol* 2011; 104: 3–9
- [170] Kim JW, Shin SS, Kim JK et al. Radiofrequency ablation combined with transcatheter arterial chemoembolization for the treatment of single hepatocellular carcinoma of 2 to 5 cm in diameter: comparison with surgical resection. *Korean J Radiol* 2013; 14: 626–635
- [171] Tang C, Shen J, Feng W et al. Combination Therapy of Radiofrequency Ablation and Transarterial Chemoembolization for Unresectable Hepatocellular Carcinoma: A Retrospective Study. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95: e3754. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4902444/pdf/medi-95-e3754.pdf>
- [172] Bholee AK, Peng K, Zhou Z et al. Radiofrequency ablation combined with transarterial chemoembolization versus hepatectomy for patients with hepatocellular carcinoma within Milan criteria: a retrospective case-control study. *Clin Transl Oncol* 2017; 19: 844–852
- [173] Pan T, Mu LW, Wu C et al. Comparison of Combined Transcatheter Arterial Chemoembolization and CT-guided Radiofrequency Ablation with Surgical Resection in Patients with Hepatocellular Carcinoma within the Up-to-seven Criteria: A Multicenter Case-matched Study. *J Cancer* 2017; 8: 3506–3513. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5687165/pdf/jcav08p3506.pdf>
- [174] Zhang R, Shen L, Zhao L et al. Combined transarterial chemoembolization and microwave ablation versus transarterial chemoembolization in BCLC stage B hepatocellular carcinoma. *Diagn Interv Radiol* 2018; 24: 219–224
- [175] Llovet JM, Real MI, Montana X et al. Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 359: 1734–1739. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S014067360208649X?via%3Dihub>
- [176] Lin DY, Liaw YF, Lee TY et al. Hepatic arterial embolization in patients with unresectable hepatocellular carcinoma—a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 1988; 94: 453–456. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/0016508588904362?via%3Dihub>
- [177] Pelletier G, Roche A, Ink O et al. A randomized trial of hepatic arterial chemoembolization in patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 1990; 11: 181–184
- [178] A comparison of lipiodol chemoembolization and conservative treatment for unresectable hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 1995; 332: 1256–1261. doi:10.1056/NEJM199505113321903?article-Tools=true
- [179] Bruix J, Llovet JM, Castells A et al. Transarterial embolization versus symptomatic treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma: results of a randomized, controlled trial in a single institution. *Hepatology* 1998; 27: 1578–1583. doi:10.1002/hep.510270617?download=true
- [180] Pelletier G, Ducreux M, Gay F et al. Treatment of unresectable hepatocellular carcinoma with lipiodol chemoembolization: a multicenter randomized trial Groupe CHC. *J Hepatol* 1998; 29: 129–134
- [181] Stefanini GF, Amorati P, Biselli M et al. Efficacy of transarterial targeted treatments on survival of patients with hepatocellular carcinoma An Italian experience. *Cancer* 1995; 75: 2427–2434. doi:10.1002/1097-0142%2819950515%2975%3A10%3C2427%3A%3AAID-CNCR2820751007%3E3.0.CO%3B2-J?download=true
- [182] Bronowicki JP, Vetter D, Dumas F et al. Transcatheter oily chemoembolization for hepatocellular carcinoma A 4-year study of 127 French patients. *Cancer* 1994; 74: 16–24. doi:10.1002/1097-0142%2819940701%2974%3A1%3C16%3A%3AAID-CNCR2820740105%3E3.0.CO%3B2-V?download=true
- [183] Kim JH, Yoon HK, Kim SY et al. Transcatheter arterial chemoembolization vs chemoinfusion for unresectable hepatocellular carcinoma in patients with major portal vein thrombosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29: 1291–1298. doi:10.1111/j.1365-2036.2009.04016.x?download=true
- [184] Herber S, Otto G, Schneider J et al. Transarterial chemoembolization (TACE) for inoperable intrahepatic cholangiocarcinoma. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2007; 30: 1156–1165. doi:10.1007/s00270-007-9032-7
- [185] Chung GE, Lee JH, Kim HY et al. Transarterial chemoembolization can be safely performed in patients with hepatocellular carcinoma invading the main portal vein and may improve the overall survival. *Radiology* 2011; 258: 627–634
- [186] Georgiades CS, Hong K, D'Angelo M et al. Safety and efficacy of transarterial chemoembolization in patients with unresectable hepatocellular carcinoma and portal vein thrombosis. *J Vasc Interv Radiol* 2005; 16: 1653–1659. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1051044307607933?via%3Dihub>
- [187] Okazaki M, Higashihara H, Koganemaru H et al. Transcatheter arterial embolization for inoperable hepatocellular carcinoma. *Jpn J Clin Radiol* 1991; 36: 535–539

- [188] Sacco R, Bargellini I, Bertini M et al. Conventional versus doxorubicin-eluting bead transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma. *J Vasc Interv Radiol* 2011; 22: 1545–1552
- [189] van Malenstein H, Maleux G, Vandecaveye V et al. A randomized phase II study of drug-eluting beads versus transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. *Onkologie* 2011; 34: 368–376. <https://www.karger.com/Article/Pdf/329602>
- [190] Dhanasekaran R, Kooby DA, Staley CA et al. Comparison of conventional transarterial chemoembolization (TACE) and chemoembolization with doxorubicin drug eluting beads (DEB) for unresectable hepatocellular carcinoma (HCC). *J Surg Oncol* 2010; 101: 476–480. doi:10.1002/jso.21522?download=true
- [191] Ferrer Puchol MD, la Parra C, Esteban E et al. [Comparison of doxorubicin-eluting bead transarterial chemoembolization (DEB-TACE) with conventional transarterial chemoembolization (TACE) for the treatment of hepatocellular carcinoma]. *Radiologia* 2011; 53: 246–253. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0033833810003449?via%3Dihub>
- [192] Wiggermann P, Sieron D, Brosche C et al. Transarterial Chemoembolization of Child-A hepatocellular carcinoma: drug-eluting bead TACE (DEB TACE) vs TACE with cisplatin/lipiodol (cTACE). *Med Sci Monit* 2011; 17: Cr189–Cr195. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3539521/pdf/medscimonit-17-4-cr189.pdf>
- [193] Song MJ, Chun HJ, Song DS et al. Comparative study between doxorubicin-eluting beads and conventional transarterial chemoembolization for treatment of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2012; 57: 1244–1250
- [194] Megías Vericat JE, García Marcos R, López Briz E et al. Trans-arterial chemoembolization with doxorubicin-eluting particles versus conventional trans-arterial chemoembolization in unresectable hepatocellular carcinoma: A study of effectiveness, safety and costs. *Radiologia* 2015; 57: 496–504. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0033833815000764?via%3Dihub>
- [195] Kloeckner R, Weinmann A, Prinz F et al. Conventional transarterial chemoembolization versus drug-eluting bead transarterial chemoembolization for the treatment of hepatocellular carcinoma. *BMC Cancer* 2015; 15: 465. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4460638/pdf/12885_2015_Article_1480.pdf
- [196] Facciorusso A, Mariani L, Sposito C et al. Drug-eluting beads versus conventional chemoembolization for the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 2016; 31: 645–653. doi:10.1111/jgh.13147?download=true
- [197] Baur J, Ritter CO, Germer CT et al. Transarterial chemoembolization with drug-eluting beads versus conventional transarterial chemoembolization in locally advanced hepatocellular carcinoma. *Hepat Med* 2016; 8: 69–74. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27382341/>
- [198] Gao S, Yang Z, Zheng Z et al. Doxorubicin-eluting bead versus conventional TACE for unresectable hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *Hepatogastroenterology* 2013; 60: 813–820
- [199] Huang K, Zhou Q, Wang R et al. Doxorubicin-eluting beads versus conventional transarterial chemoembolization for the treatment of hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 2014; 29: 920–925. doi:10.1111/jgh.12439?download=true
- [200] Zhou X, Tang Z, Wang J et al. Doxorubicin-eluting beads versus conventional transarterial chemoembolization for the treatment of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *Int J Clin Exp Med* 2014; 7: 3892–3903
- [201] Zou JH, Zhang L, Ren ZG et al. Efficacy and safety of cTACE versus DEB-TACE in patients with hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *J Dig Dis* 2016; 17: 510–517. doi:10.1111/1751-2980.12380?download=true
- [202] Facciorusso A, Di Maso M, Muscatiello N. Drug-eluting beads versus conventional chemoembolization for the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma: A meta-analysis. *Dig Liver Dis* 2016; 48: 571–577
- [203] Salem R, Lewandowski RJ, Mulcahy MF et al. Radioembolization for hepatocellular carcinoma using Yttrium-90 microspheres: a comprehensive report of long-term outcomes. *Gastroenterology* 2010; 138: 52–64
- [204] Mazzaferro V, Sposito C, Bhoori S et al. Yttrium-90 radioembolization for intermediate-advanced hepatocellular carcinoma: a phase 2 study. *Hepatology* 2013; 57: 1826–1837. doi:10.1002/hep.26014?download=true
- [205] Hilgard P, Hamami M, Fouly AE et al. Radioembolization with yttrium-90 glass microspheres in hepatocellular carcinoma: European experience on safety and long-term survival. *Hepatology* 2010; 52: 1741–1749. doi:10.1002/hep.23944?download=true
- [206] Kulik LM, Carr BI, Mulcahy MF et al. Safety and efficacy of 90Y radiotherapy for hepatocellular carcinoma with and without portal vein thrombosis. *Hepatology* 2008; 47: 71–81. doi:10.1002/hep.21980?download=true
- [207] Coelen RJS, Roos E, Wiggers JK et al. Endoscopic versus percutaneous biliary drainage in patients with resectable perihilar cholangiocarcinoma: a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2018; 3: 681–690. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2468125318302346?via%3Dihub>
- [208] Celotti A, Solaini L, Montori G et al. Preoperative biliary drainage in hilar cholangiocarcinoma: Systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol* 2017; 43: 1628–1635
- [209] Ba Y, Yue P, Leung JW et al. Percutaneous transhepatic biliary drainage may be the preferred preoperative drainage method in hilar cholangiocarcinoma. *Endosc Int Open* 2020; 8: E203–E210. doi:10.1055/a-0990-9114
- [210] Ramanathan R, Borrebach J, Tohme S et al. Preoperative Biliary Drainage Is Associated with Increased Complications After Liver Resection for Proximal Cholangiocarcinoma. *J Gastrointest Surg* 2018; 22: 1950–1957. doi:10.1007/s11605-018-3861-3
- [211] Cai Y, Tang Q, Xiong X et al. Preoperative biliary drainage versus direct surgery for perihilar cholangiocarcinoma: A retrospective study at a single center. *Biosci Trends* 2017; 11: 319–325. https://www.jstage.jst.go.jp/article/bst/11/3/11_2017.01107/_pdf
- [212] Farges O, Regimbeau JM, Fuks D et al. Multicentre European study of preoperative biliary drainage for hilar cholangiocarcinoma. *Br J Surg* 2013; 100: 274–283. doi:10.1002/bjs.8950?download=true
- [213] Xiong JJ, Nunes QM, Huang W et al. Preoperative biliary drainage in patients with hilar cholangiocarcinoma undergoing major hepatectomy. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 8731–8739. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3870521/pdf/WJG-19-8731.pdf>
- [214] Wang L, Lin N, Xin F et al. A systematic review of the comparison of the incidence of seeding metastasis between endoscopic biliary drainage and percutaneous transhepatic biliary drainage for resectable malignant biliary obstruction. *World J Surg Oncol* 2019; 17: 116. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6612106/pdf/12957_2019_Article_1656.pdf
- [215] Wronka KM, Grąt M, Stypułkowski J et al. Relevance of Preoperative Hyperbilirubinemia in Patients Undergoing Hepatobiliary Resection for Hilar Cholangiocarcinoma. *J Clin Med* 2019; 8: 458. https://res.mdpi.com/d_attachment/jcm/jcm-08-00458/article_deploy/jcm-08-00458.pdf
- [216] Kishi Y, Shimada K, Nara S et al. The type of preoperative biliary drainage predicts short-term outcome after major hepatectomy. *Langenbecks Arch Surg* 2016; 401: 503–511. doi:10.1007/s00423-016-1427-y

- [217] Nakai Y, Yamamoto R, Matsuyama M et al. Multicenter study of endoscopic preoperative biliary drainage for malignant hilar biliary obstruction: E-POD hilar study. *J Gastroenterol Hepatol* 2018; 33: 1146–1153. doi:10.1111/jgh.14050?download=true
- [218] Komaya K, Ebata T, Yokoyama Y et al. Verification of the oncologic inferiority of percutaneous biliary drainage to endoscopic drainage: A propensity score matching analysis of resectable perihilar cholangiocarcinoma. *Surgery* 2017; 161: 394–404
- [219] Kim KM, Park JW, Lee JK et al. A Comparison of Preoperative Biliary Drainage Methods for Perihilar Cholangiocarcinoma: Endoscopic versus Percutaneous Transhepatic Biliary Drainage. *Gut Liver* 2015; 9: 791–799. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4625710/pdf/gnl-09-791.pdf>
- [220] Abraham NS, Barkun JS, Barkun AN. Palliation of malignant biliary obstruction: a prospective trial examining impact on quality of life. *Gastrointest Endosc* 2002; 56: 835–841
- [221] Paik WH, Park YS, Hwang JH et al. Palliative treatment with self-expandable metallic stents in patients with advanced type III or IV hilar cholangiocarcinoma: a percutaneous versus endoscopic approach. *Gastrointest Endosc* 2009; 69: 55–62
- [222] Smith AC, Dowsett JF, Russell RC et al. Randomised trial of endoscopic stenting versus surgical bypass in malignant low bileduct obstruction. *Lancet* 1994; 344: 1655–1660
- [223] Speer AG, Cotton PB, Russell RC et al. Randomised trial of endoscopic versus percutaneous stent insertion in malignant obstructive jaundice. *Lancet* 1987; 2: 57–62
- [224] De Palma GD, Galloro G, Siciliano S et al. Unilateral versus bilateral endoscopic hepatic duct drainage in patients with malignant hilar biliary obstruction: results of a prospective, randomized, and controlled study. *Gastrointest Endosc* 2001; 53: 547–553
- [225] Saluja SS, Gulati M, Garg PK et al. Endoscopic or percutaneous biliary drainage for gallbladder cancer: a randomized trial and quality of life assessment. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6: 944–950.e3. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1542356508003418?via%3Dihub>
- [226] Sangchan A, Kongkasame W, Pugkhem A et al. Efficacy of metal and plastic stents in unresectable complex hilar cholangiocarcinoma: a randomized controlled trial. *Gastrointest Endosc* 2012; 76: 93–99
- [227] Cheng JL, Bruno MJ, Bergman JJ et al. Endoscopic palliation of patients with biliary obstruction caused by nonresectable hilar cholangiocarcinoma: efficacy of self-expandable metallic Wallstents. *Gastrointest Endosc* 2002; 56: 33–39
- [228] Lee TH, Moon JH, Choi JH et al. Prospective comparison of endoscopic bilateral stent-in-stent versus stent-by-stent deployment for inoperable advanced malignant hilar biliary stricture. *Gastrointest Endosc* 2019; 90: 222–230. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0016510719301737?via%3Dihub>
- [229] Uberoi R, Das N, Moss J et al. British Society of Interventional Radiology: Biliary Drainage and Stenting Registry (BDSR). *Cardiovasc Intervent Radiol* 2012; 35: 127–138. doi:10.1007/s00270-011-0103-4
- [230] Paik WH, Lee TH, Park DH et al. EUS-Guided Biliary Drainage Versus ERCP for the Primary Palliation of Malignant Biliary Obstruction: A Multicenter Randomized Clinical Trial. *Am J Gastroenterol* 2018; 113: 987–997
- [231] Bang JY, Navaneethan U, Hasan M et al. Stent placement by EUS or ERCP for primary biliary decompression in pancreatic cancer: a randomized trial (with videos). *Gastrointest Endosc* 2018; 88: 9–17
- [232] Ortner ME, Caca K, Berr F et al. Successful photodynamic therapy for nonresectable cholangiocarcinoma: a randomized prospective study. *Gastroenterology* 2003; 125: 1355–1363. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0016508503013623?via%3Dihub>
- [233] Zoepf T, Jakobs R, Rosenbaum A et al. Photodynamic therapy with 5-aminolevulinic acid is not effective in bile duct cancer. *Gastrointest Endosc* 2001; 54: 763–766
- [234] Zoepf T, Jakobs R, Arnold JC et al. Palliation of nonresectable bile duct cancer: improved survival after photodynamic therapy. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 2426–2430
- [235] Pereira SP, Jitlal M, Duggan M et al. PHOTOSTENT-02: porfimer sodium photodynamic therapy plus stenting versus stenting alone in patients with locally advanced or metastatic biliary tract cancer. *ESMO Open* 2018; 3: e000379. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6069917/pdf/esmoopen-2018-000379.pdf>
- [236] Kahaleh M, Mishra R, Shami VM et al. Unresectable cholangiocarcinoma: comparison of survival in biliary stenting alone versus stenting with photodynamic therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6: 290–297. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1542356507011469?via%3Dihub>
- [237] Gonzalez-Carmona MA, Bolch M, Jansen C et al. Combined photodynamic therapy with systemic chemotherapy for unresectable cholangiocarcinoma. *Aliment Pharmacol Ther* 2019; 49: 437–447. doi:10.1111/apt.15050?download=true
- [238] Strand DS, Cosgrove ND, Patrie JT et al. ERCP-directed radiofrequency ablation and photodynamic therapy are associated with comparable survival in the treatment of unresectable cholangiocarcinoma. *Gastrointest Endosc* 2014; 80: 794–804
- [239] Wentrup R, Winkelmann N, Mitroshkin A et al. Photodynamic Therapy Plus Chemotherapy Compared with Photodynamic Therapy Alone in Hilar Nonresectable Cholangiocarcinoma. *Gut Liver* 2016; 10: 470–475. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4849702/pdf/gnl-10-470.pdf>
- [240] Dolak W, Schwaighofer H, Hellmich B et al. Photodynamic therapy with polyhematoporphyrin for malignant biliary obstruction: A nationwide retrospective study of 150 consecutive applications. *United European Gastroenterol J* 2017; 5: 104–110. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5384559/pdf/10.1177_2050640616654037.pdf
- [241] Tal AO, Vermehren J, Friedrich-Rust M et al. Intraductal endoscopic radiofrequency ablation for the treatment of hilar non-resectable malignant bile duct obstruction. *World J Gastrointest Endosc* 2014; 6: 13–19. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3921441/pdf/WJGE-6-13.pdf>