

## S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie biliärer Karzinome – Kurzversion

Version 5.1 – August 2024 – AWMF-Registernummer: 032-0530L

### Autorinnen/Autoren

Sabrina Groß<sup>1</sup>, Michael Bitzer<sup>1</sup>, Jörg Albert<sup>2</sup>, Susanne Blödt<sup>3</sup>, Judit Boda-Heggemann<sup>4</sup>, Katrin Borucki<sup>5</sup>, Thomas Brunner<sup>6</sup>, Reiner Caspari<sup>7</sup>, Frank Dombrowski<sup>8</sup>, Matthias Evert<sup>9</sup>, Markus Follmann<sup>10</sup>, Paul Freudenberger<sup>11</sup>, Cihan Gani<sup>12</sup>, Jamila Gebert<sup>1</sup>, Andreas Geier<sup>13</sup>, Eleni Gkika<sup>14</sup>, Martin Götz<sup>15</sup>, Thomas Helmberger<sup>16</sup>, Ralf-Thorsten Hoffmann<sup>17</sup>, Peter Huppert<sup>18</sup>, David Krug<sup>19</sup>, Christian La Fougère<sup>20</sup>, Hauke Lang<sup>21</sup>, Thomas Langer<sup>10</sup>, Philipp Lenz<sup>22</sup>, Tom Lüdde<sup>23</sup>, Andreas Mahnken<sup>24</sup>, Silvio Nadalin<sup>25</sup>, Hoa Huu Phuc Nguyen<sup>26</sup>, Monika Nothacker<sup>3</sup>, Johann Ockenga<sup>27</sup>, Karl Oldhafer<sup>28</sup>, Julia Ott<sup>1</sup>, Philipp Paprottka<sup>29</sup>, Philippe Pereira<sup>30</sup>, Thorsten Persigehl<sup>31</sup>, Ruben Plentz<sup>32</sup>, Jürgen Pohl<sup>33</sup>, Heinrich Recken<sup>34</sup>, Peter Reimer<sup>35</sup>, Jutta Riemer<sup>36</sup>, Kristina Ringe<sup>37</sup>, Elke Roeb<sup>38</sup>, Jörn Rüssel<sup>39</sup>, Barbara Schellhaas<sup>40</sup>, Peter Schirmacher<sup>41</sup>, Hans J. Schlitt<sup>42</sup>, Irene Schmid<sup>43</sup>, Kerstin Schütte<sup>44</sup>, Andreas Schuler<sup>45</sup>, Daniel Seehofer<sup>46</sup>, Marianne Sinn<sup>47</sup>, Andreas Stengel<sup>48</sup>, Nadine Steubesand<sup>11</sup>, Christoph Stoll<sup>49</sup>, Andrea Tannapfel<sup>50</sup>, Anne Taubert<sup>51</sup>, Jörg Trojan<sup>52</sup>, Ingo van Thiel<sup>53</sup>, Martin Utzig<sup>54</sup>, Arndt Vogel<sup>55</sup>, Thomas Vogl<sup>56</sup>, Frank Wacker<sup>37</sup>, Oliver Waidmann<sup>57</sup>, Heiner Wedemeyer<sup>58</sup>, Henning Wege<sup>59</sup>, Gregor Wenzel<sup>10</sup>, Dane Wildner<sup>60</sup>, Marcus-Alexander Wörns<sup>61</sup>, Peter Galle<sup>62</sup>, Nisar Malek<sup>1</sup>

### 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 Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg, Medizinische Fakultät, Institut für Klinische Chemie und Pathobiochemie</p> <p>6 Universitätsklinik für Strahlentherapie-Radioonkologie, Medizinische Universität Graz</p> <p>7 Klinik Niederrhein Erkrankungen des Stoffwechsels der Verdauungsorgane und Tumorerkrankungen, Bad Neuenahr-Ahrweiler</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 MVZ Katholisches Klinikum 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 Digestive Diseases and Nutrition, Gastroenterology, University of Kentucky</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 Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Medizinische Hochschule Hannover</p> <p>38 Medizinische Klinik II Pneumologie, Nephrologie und Gastroenterologie, Universitätsklinikum Gießen</p> |
|--|---|

- 39 Medizinische Klinik IV Hämatologie und Onkologie, Universitätsklinikum Halle (Saale)
- 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 Klinik für Innere Medizin und Gastroenterologie, Niels-Stensen-Kliniken, Marienhospital Osnabrück
- 45 Medizinische Klinik, Gastroenterologie, Alb-Fils-Kliniken, Geislingen an der Steige
- 46 Klinik und Poliklinik für Viszeral-, Transplantations-, Thorax- und Gefäßchirurgie, Universitätsklinikum Leipzig
- 47 II. Medizinische Klinik und Poliklinik (Onkologie, Hämatologie, Knochenmarktransplantation mit Abteilung für Pneumologie), Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
- 48 Innere Medizin VI – Psychosomatische Medizin und Psychotherapie, Eberhard-Karls Universität, Tübingen
- 49 Klinik Herzoghöhe Bayreuth
- 50 Institut für Pathologie, Ruhr-Universität Bochum
- 51 Klinische Sozialarbeit, Universitätsklinikum Heidelberg
- 52 Medizinische Klinik 1: Gastroenterologie und Hepatologie, Pneumologie und Allergologie, Endokrinologie und Diabetologie sowie Ernährungsmedizin, Goethe-Universität, Frankfurt
- 53 Deutsche Leberhilfe e. V.
- 54 Abteilung Zertifizierung, Deutsche Krebsgesellschaft e. V., Berlin
- 55 Institute of Medical Science, University of Toronto

- 56 Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Goethe-Universität, Frankfurt
- 57 Onkologie Bethanien, Frankfurt am Main
- 58 Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie, Infektiologie und Endokrinologie, Medizinische Hochschule Hannover
- 59 Klinik für Allgemeine Innere Medizin, Onkologie/ Hämatologie, Gastroenterologie und Infektiologie, Klinikum Esslingen
- 60 Innere Medizin, Krankenhäuser Nürnberger Land GmbH, Standort Lauf
- 61 Klinik für Gastroenterologie, Hämatologie und internistische Onkologie und Endokrinologie, Klinikum Dortmund
- 62 1. Medizinische Klinik und Poliklinik, Gastroenterologie, Hepatologie, Nephrologie, Rheumatologie, Infektiologie, Johannes Gutenberg-Universität, Mainz

### Bibliografie

Z Gastroenterol 2025; 63: 169–203

DOI 10.1055/a-2446-2454

ISSN 0044-2771

© 2025. Thieme. All rights reserved.

Georg Thieme Verlag KG, Oswald-Hesse-Straße 50, 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		171
1	Informationen zu dieser Leitlinie	171
1.1	Herausgeber	171
1.2	Federführende Fachgesellschaft(en)	172
1.3	Finanzierung der Leitlinie	172
1.4	Kontakt	172
1.5	Zitierweise	172
1.6	Besonderer Hinweis	172
1.7	Ziele des Leitlinienprogramms Onkologie	172
1.8	Weitere Dokumente zu dieser Leitlinie	172
1.9	Zusammensetzung der Leitliniengruppe	173
1.9.1	Koordination	173
1.9.2	Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen	173
1.10	Abkürzungsverzeichnis	173
2	Einführung	176

Inhaltsverzeichnis		Seite
2.1	Geltungsbereich und Zweck	176
2.1.1	Zielsetzung und Fragestellung	176
2.1.2	Adressaten	176
2.1.3	Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren	176
2.2	Grundlagen der Methodik	176
2.2.1	Unabhängigkeit und Darlegung möglicher Interessenkonflikte	177
3	Diagnostik und Therapie der biliären Karzinome	178
3.1	Risikofaktoren, Prävention und Früherkennung	178
3.1.1	Risikofaktoren	178
3.1.2	Prophylaktische und therapeutische Maßnahmen zur Reduktion des Risikos der Entstehung von biliären Karzinomen	178
3.1.3	Früherkennung	179
3.2	Histopathologische und molekulare Diagnostik	179
3.2.1	Typisierung und Staging von biliären Karzinomen	179

Inhaltsverzeichnis		Seite
3.2.2	Zytologische und histopathologische Untersuchungen zur Diagnostik eines CCA, eines Gallenblasenkarzinoms	179
3.2.3	Molekulare Diagnostik	180
3.3	Bildgebende und endoskopische Diagnostik	180
3.3.1	Bildgebende und/oder endoskopische Untersuchungen zum Staging und zur Diagnosestellung eines biliären Karzinoms	180
3.3.2	Untersuchungsmethoden zur Darstellung der maximalen Ausbreitung des Tumors	180
3.3.3	Diagnostikalgorithmus	181
3.3.4	Endoskopische Diagnostik	182
3.4	Operative und interventionelle Therapieverfahren	182
3.4.1	Resektion	182
3.4.2	Lebertransplantation	182
3.4.3	Interventionelle Therapieverfahren	183
3.4.4	Endoskopische Therapieverfahren	183
3.4.5	Stereotaxie	183
3.4.6	Nachsorge	184
3.5	Systemtherapie	184
3.5.1	Adjuvante Therapie	184
3.5.2	Neoadjuvante Therapie primär resektabler Tumoren	184
3.5.3	Systemtherapie lokal fortgeschrittener Tumoren	184
3.5.4	Palliative Systemtherapie	184
3.5.5	Therapie nach Versagen der Erstlinientherapie	185
3.5.6	Verlaufskontrollen unter Systemtherapie	186
4	Supportivtherapie des Hepatozellulären Karzinoms und der biliären Karzinome	186
4.1	Ernährung	186
4.2	Palliativmedizinische Behandlung beim HCC/CCA	186
4.3	Integration von Palliativversorgung	186
4.3.1	Zeitpunkt der Integration von Palliativversorgung beim HCC/CCA	186
4.4	Palliative Symptomkontrolle bei Patienten mit HCC/CCA	186
4.5	Rehabilitation, Sport- und Bewegungstherapie	187
4.6	Psychoonkologie	187
4.6.1	Patientenzentrierte Kommunikation, Information und Aufklärung	187
5	Qualitätsindikatoren	187
6	Anhang	187
6.1	Literaturübersichten	187
6.2	Übersicht der Änderungen von Version 4 zur Version 5	188
6.3	Zusammensetzung der Leitliniengruppe	189
6.3.1	Koordination	189
6.3.2	Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen	189

Inhaltsverzeichnis		Seite
6.3.3	Weitere Beteiligte (ohne Stimmrecht)	191
6.3.4	Arbeitsgruppen	191
6.3.5	Patientenbeteiligung	192
6.4	Grundlagen der Methodik	192
6.4.1	Schema der Evidenzgraduierung	192
6.4.2	Schema der Empfehlungsgraduierung	193
6.4.3	Statements	193
6.4.4	Expertenkonsens (EK)	193
7	Tabellenverzeichnis	194
8	Abbildungsverzeichnis	194
9	Literatur	194

## Wesentliche Neuerungen

Die Langversion der S3-Leitlinie „Diagnostik und Therapie des Hepatozellulären Karzinoms und der biliären Karzinome“ umfasst zwei Tumorentitäten. Die letzte Version der Leitlinie wurde im August 2023 veröffentlicht.

Folgende wesentliche Änderungen ergeben sich bei den biliären Karzinomen zur S3-Leitlinie von 2023:

- **Risikofaktoren (Kapitel 4.1):** Das Lynch-Syndrom und BRCA-Keimbahnmutationen werden neu als Risikofaktoren benannt.
- **Systemtherapie (Kapitel 4.5):**
  - Pembrolizumab wird als Alternative zu Durvalumab in der Kombination mit der Chemotherapie Gemcitabin/Cisplatin in der Erstlinie empfohlen.
  - Eine molekulare Charakterisierung des Tumors und eine Vorstellung im molekularen Tumorboard sollte spätestens bis zur Entscheidung über die Zeitlinientherapie erfolgen.
  - Patienten deren Tumoren eine Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (FGFR2) Fusion oder ein FGFR2-Rearrangement aufweisen wird ab der Zweitlinie alternativ zu Pemigatinib der FGFR-Inhibitor Futibatinib empfohlen.

Das Kapitel **Supportivtherapie** bezog sich schon in den vorherigen Versionen auf beide Tumorentitäten und wurde bei diesem Update nun an das Ende gestellt (Kapitel 4).

Eine detaillierte Übersicht der Änderungen befindet sich im Kapitel 6.2.

## 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  
14057 Berlin  
leitlinienprogramm@krebsgesellschaft.de  
www.leitlinienprogramm-onkologie.de

## 1.5 Zitierweise

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie des Hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome, Kurzversion 5.1, 2024, 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.

### Redaktioneller Hinweis

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 Organumtorenzentren.

## 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
- Foliensatz
- Laienversion (Patientenleitlinie)
- Leitlinienreport zum Aktualisierungsprozess der Leitlinie
- Evidenzberichte zu Literaturrecherchen und Evidenztabelle

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

- Leitlinienprogramm Onkologie (<https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/hcc-und-biliaere-karzinome/>)
- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (<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 des Leitlinienprogramms Onkologie unter: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/hcc-und-biliaere-karzinome/> und im Leitlinienarchiv der DGVS unter: <https://www.dgvs.de/leitlinien/onkologie/hepatozellulaeres-karzinom-und-biliaere-karzinome/?archiv=true> 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  
 Stellvertretender Ärztlicher Direktor Medizinische Klinik Universitätsklinikum Tübingen  
 Prof. Dr. Peter R. Galle  
 Ärztlicher Direktor Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz  
 Dr. Sabrina Groß  
 Fachärztin für Innere Medizin und Gastroenterologie 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 sowie beteiligte Patientenvertreter und methodische Berater 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
3D-CRT	Three-dimensional Conformal Radiation Therapy
5-FU	5-Fluorouracil
AASLD	American Association for the Study of Liver Diseases
ACG	American College of Gastroenterology
AFIP	Armed Forces Institute of Pathology
AFP	α-Fetoprotein
AFP-L3	Lektin reaktives Alpha-Fetoprotein
AG	Arbeitsgruppe
AHB	Anschlussheilbehandlung
AK	Antikörper
ALT	Alanine Aminotransferase
aMAP	age, male, albumin, bilirubin, platelets
APASL	Asian Pacific Association for the Study of the Liver
APRI	AST/Thrombozyten-Ratio-Index
ARFI	Acoustic Radiation Force Impulse Imaging
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATG	Antithymozytenglobulin
AUC	Area Under the Curve
AUROC	Area Under the Receiver Operating Characteristic
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BÄK	Bundesärztekammer
BCLC	Barcelona Clinic Liver Cancer
BD	biliäre Drainage
bds	beiderseits
BillN	Biliäre intraepitheliale Neoplasie

► Tab. 1 (Fortsetzung)

Abkürzung	Erläuterung
BMI	Körpermasseindex
BRAF-Inhibitor	B-Raf Inhibitor
BSC	Best Supportive Care
BSG	Blutkörperchen-Senkungsgeschwindigkeit
CA 19–9	Carbohydrate-Antigen 19–9
CC	Cholangiokarzinom
CCA	Cholangiokarzinom
CD	Cluster of Differentiation
CECT	Contrast-enhanced CT
CEUS	Kontrastverstärkte Sonographie
CI	Konfidenzintervall
CIPN	Chemotherapie induzierte periphere Neuropathie
CLIP	Cancer of the Liver Italian Program
CNI	Calcineurininhibitor
COX-2	Cyclooxygenase-2
CR (eng)	Complete Response
CT	Computertomographie
CTCEA	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTLA-4-Blocker	cytotoxic T-lymphocyte-associated Protein 4
CU-HCC	Chinese University-HCC (Risikoscore)
CUP	Cancer of Unknown Primary
d. h.	das heißt
DAAD	Direct-acting antiviral Drugs
dCCA	Distales Cholangiokarzinom
DCP	Diphencyprone
DCR	Diesase Control Rate
DEB-TACE	Drug-eluting Bead TACE
DEGUM	Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin
DGCH	Deutsche Gesellschaft für Chirurgie
DGEM	Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin
DGVS	Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten
DHC	Ductus Choledochus
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft e. V.
DKH	Stiftung Deutsche Krebshilfe
DNA	Desoxyribonucleinsäure
DWI	Diffusion-weighted imaging
EASL	European Association for the Study of the Liver
eCCA	Extrahepatisches Cholangiokarzinom
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EG	Empfehlungsgrad, A = starke Empfehlung, B = Empfehlung, C = offene Empfehlung
EK	Expertenkonsens
ELTR	European Liver Transplant Registry

► Tab. 1 (Fortsetzung)

Abkürzung	Erläuterung
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EORTIC-QLQ	European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire
EQD2	Äquivalenzdosis von 2 Gy
ERC(P)	Endoskopische retrograde Cholangio(pankreatiko)graphie
ESCALAP	Erlanger Synopsis for Contrast-enhanced Ultrasound for Liver Lesion Assessment in Patients at Risk
ESMO	European Society of Medical Oncology
ETC	Extended Toronto Criteria
EUS-(FNA)	Endosonographischer Ultraschall – (Feinnadelaspiration)
FACT	Functional Assessment of Cancer Therapy
FDA	Food and Drug Administration (Behörde in den USA)
FDG	Fluorodesoxyglucose
FDG-PET	Fluorodesoxyglucose-Positronenemissionstomographie
FDG-PET-CT	Fluorodesoxyglucose-Positronen-Emissions-Tomographie-Computertomografie
FGFR	Fibroblast Growth Factor Receptor
FIB-4	Fibrosis-4
FLC	Fibrolamelläres Karzinom
FLIP	Fatty Liver: Inhibition of Progression
FNH	Fokale Noduläre Hyperplasie
FOLFOX	Chemotherapie-Regimen mit Folinsäure, 5-Fluorouracil und Oxaliplatin
G-I-N	Guidelines International Network
GAG-HCC	Guide with Age, Gender, HBV DNA, Core Promoter Mutations and Cirrhosis-HCC
GALAD	Gender, Age, Alpha-Fetoprotein L3 %, Alpha-Fetoprotein, des-gamma-carboxy prothrombin
GB-CA	Gallenblasenkarzinom
GCP	Good Clinical Practice
Gd-DTPA	Gadolinium-Diethylene-Triamine Pentaacetic Acid
Gd-EOB-DTPA	Gadolinium-Ethoxybenzyl-Diethylentriamin-Penta-Essigsäure
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland
GLOBOCAN	Global Cancer Incidence, Mortality and Prevalence
GOT	Glutamat-Oxalat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
GRADE	Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation
Gy	Kurzbezeichnung für die Maßeinheit der Energiedosis Gray
HAI	Hepatische arterielle Infusion
HBeAg	Hepatitis B early Antigen
HBsAg	Hepatitis B surface Antigen
HBV	Hepatitis-B-Virus

► Tab. 1 (Fortsetzung)

Abkürzung	Erläuterung
HCC	Hepatocellular carcinoma (Hepatozelluläres Karzinom)
HCV	Hepatitis-C-Virus
HDV	Hepatitis Delta
HepPar1	Hepatocyte Paraffin 1
HER2	Human Epidermal Growth Factor Receptor Typ 2
HR	Hazard ratio
HRQL	health related quality of life
HSP70	Hitzeschockprotein 70
hTERT	Human Telomerase Reverse Transcriptase
ICC	Intrahepatisches Cholangiokarzinom
iCCA	Intrahepatisches Cholangiokarzinom
ICCR	International Collaboration on Cancer Reporting
ICD	Implantierte Kardioverter-Defibrillatoren
IDH	Isocitrat-Dehydrogenase
IFNa	Interferon alfa
IGRT	Image-guided radiation therapie (bildgesteuerte Strahlentherapie)
ILCA	International Liver Cancer Association
IPMN	intraduktal papillär muzinöse Neoplasie
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRE	Irreversible Elektroporation
iRFA	Intraduktale Radiofrequenzablation
ITT	Intention To Treat
JIS	Japan Integrated Staging Score
k. A.	keine Angabe
KASL	Korean Association for the Study of the Liver
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
KH	Krankheit
KM	Knochenmetastase
LA	Leitlinienadaptation
LAASL	Latin American Association for the Study of the Liver (LAASL)
LI-RADS	Liver Imaging Reporting and Data System
LI-RADS TR	LI-RADS Treatment Response
LiMax	Maximum liver function capacity
LL	Leitlinie
LoE	Level of evidence
LTx	Lebertransplantation
MARS	Molecular-Adsorbent-Recirculating-System
MASH	Metabolic Dysfunction-associated Steatohepatitis
MASLD	Metabolic Dysfunction-associated Steatotic Liver Disease
MDR	medium dosed rate (dt.: mittlere Dosierungsrate)
MPH	Master of Public Health

► Tab. 1 (Fortsetzung)

Abkürzung	Erläuterung
MR(T)	Magnetresonanz (tomographie)
MRCPC	Magnetresonanzcholangiopankreatikographie
mRECIST	modifizierte Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (Kriterien)
MRT	Magnetresonanztomographie
MSI	Mikrosatelliteninstabilität
MSI-H	Mikrosatelliteninstabilität hoch (high)
mTOR	mammalian Target of Rapamycin
MWA	Mikrowellenablation
n. a.	nicht angegeben
n. s.	not significant
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCI	National Cancer Institute
NGC	National Guideline Clearinghouse (USA)
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NK-Zellen	Natürliche Killerzellen
NRS	Nutritional Risiko Score
NT	Nicht transplantabel
NTRK	Neurotrophen Tyrosinkinasen
OL	Leitlinienprogramm Onkologie
OL	Office des Leitlinienprogramms Onkologie (c/o Deutsche Krebsgesellschaft)
OP	Operation
OR	Odds Ratio
ORN	Osteoradionekrose
ORR	Overall response rate
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
PAGE-B	Platelet Age Gender-HBV
PAS	Periodic acid-Schiff (Perjodsäure Schiffsche Reagenz-Färbung)
PBC	Primär biliäre Zirrhose
PBD	Präoperative biliäre Drainage
pCCA	Perihiläres Cholangiokarzinom
PD	Progressive disease
PD1	Programmed cell death protein 1
PDT	Photodynamische Therapie
PEG	Perkutane Endoskopische Gastrostomie
PEI	perkutane Ethanolinjektion
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PFS	progressionsfreies Überleben (progression-free survival)
PICO	Population Intervention Comparison Outcome
PR	Partial remission, partielle Remission
PRO	Patient Reported Outcome
PS	Progressive Disease

► Tab. 1 (Fortsetzung)

Abkürzung	Erläuterung
PSC	Primär sklerosierende Cholangitis
PTCD	perkutane transhepatische Cholangiodrainage
pTNM	pathologische Klassifikation von Tumor, Lymphknoten und Metastasen
PV	Portalvene
PZK	Patientenzentrierte Kommunikation
QALY	Quality-Adjusted Life Years, Qualitätskorrigierte Lebensjahre
QI	Qualitätsindikator
QoL	Lebensqualität (Quality of Life)
RCT	Radiotherapie/Radiochemotherapie
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RFA	Radiofrequenzablation
RILD	Radiation induced Liver Disease
RNA	Ribonukleinsäure
RR	Risk ratio (relative risk)
SBRT	stereotaktische Bestrahlung
SD	stable disease
SEMS	Selbstexpandierende Metallgitterstents
SEOM	Spanish Society of Medical Oncology
SGA	Subjective Global Assessment
SGB	Sozialgesetzbuch
SIR	Standardisierte Inzidenzrate
SIRT	selektive interne Radiotherapie
SR	Systematischer Review
STIKO	ständige Impfkommission des Robert-Koch-Institut
SVR	Substained Virological Response
TACE	Transarterielle Chemoembolisation
TAE	Transarterielle Embolisation
TARE	Transarterielle Radioembolisation
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor
TNM	System zur Klassifikation der anatomischen Ausbreitung maligner Tumoren mit Primärtumor (T), regionären Lymphknoten (N) und Fernmetastasen (M)
TTD	Time to Deterioration
TTP	Time To Progression
Tx	Transplantation
UCSF	University of California, San Francisco
UICC	UICC (Union internationale contre le cancer)-Klassifikation
UNOS	United Network of Organ Sharing
US	Ultraschall
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 hepatobiliären 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 übergeordneten 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 2025). 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-biliaer-karzinome@leitlinienprogramm-onkologie.de](mailto:hcc-und-biliaer-karzinome@leitlinienprogramm-onkologie.de)

### 2.2 Grundlagen der Methodik

Die detaillierte methodische Vorgehensweise bei der Erstellung der Leitlinie ist im Leitlinienreport und im Evidenzbericht dargestellt. Diese Dokumente sind im Internet z. B. auf den Seiten des Leitlinienprogramms Onkologie (<https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/uebersicht>) und den Seiten der



AWMF (<https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/032-0530L>) frei verfügbar.

Die in den Empfehlungskästen aufgeführten Angaben zur Empfehlungsgraduierung (Empfehlungsgrad) sowie weitere methodische Erläuterungen sind in Kapitel 6.4 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 Beteiligten legten zu Beginn des Updates 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 23.05.2023 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 Interessenkonflikte sind im Leitlinienreport im Kapitel 12.1 aufgeführt.

Umgang mit direkten finanziellen Interessenkonflikten:

- Vortragstätigkeiten, Autoren-/oder Coautorenschaften und Forschungsvorhaben wurden als geringer Interessenkonflikt bewertet.
- Wurde ein geringer Interessenkonflikt auf einem Themenfeld festgestellt, konnte der Mandatsträger nicht allein eine AG-Leitung übernehmen, sondern erhielt einen weiteren Mandatsträger ohne Interessenkonflikte zur Seite gestellt.
- Es kam bei finanziellen Vergütungen durch Ad-Board, Berater-tätigkeit und Industriedrittmittel in verantwortlicher Position unabhängig von der Höhe der monetären Zuwendung zur Feststellung eines moderaten Interessenkonfliktes.

- Wurde ein moderater Interessenkonflikt festgestellt, enthielt sich der Mandatsträger bei einzelnen Fragen oder Themenbereichen, je nach festgestelltem Interessenkonflikt. Bei einem moderaten Interessenkonflikt konnte keine Leitungsfunktion in diesem Bereich übernommen werden.
- Eigentümerinteressen wurden als hoher Interessenkonflikt eingestuft. Dies war jedoch bei keinem Mandatsträger der Fall.
- 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.

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.

Die Angaben wurden durch die Koordinatoren der Leitlinie (Prof. Nisar Malek, Prof. Michael Bitzer, Dr. Sabina Groß, Julia Ott und Dr. Jamila Gebert) im Team diskutiert und bewertet. Bei unklaren Angaben erfolgte die Rückfrage bei dem Mandatsträger. Der Vorschlag der Koordination 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. In der Sensitivitätsanalyse der elektronischen Abstimmung ergab sich jedoch 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			
4.1	<p>Risikofaktoren für die Entwicklung eines intra- oder extrahepatischen Cholangiokarzinoms sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Adipositas</li> <li>▪ Alkoholabusus</li> <li>▪ Choledochus-Zysten</li> <li>▪ Cholelithiasis</li> <li>▪ Chronisch bakterielle Cholangitis</li> <li>▪ Chronisch entzündliche Darmerkrankungen</li> <li>▪ Chronische Hepatitis B-Virusinfektion</li> <li>▪ Chronische Hepatitis C-Virusinfektion</li> <li>▪ Diabetes mellitus</li> <li>▪ Leberegel</li> <li>▪ Leberzirrhose</li> <li>▪ Nichtalkoholische Fettlebererkrankung</li> <li>▪ Parasitäre Cholangitiden</li> <li>▪ Primär sklerosierende Cholangitis</li> <li>▪ Rauchen</li> <li>▪ Rezidivierende pyogene Cholangitiden</li> </ul> <p>Die Risikofaktoren sind in alphabetischer Reihenfolge aufgelistet.</p>			
	<table border="1"> <tr> <td>GoR: ST</td> <td>LoE: 2</td> <td>Quellen: [113–119]</td> </tr> </table>	GoR: ST	LoE: 2	Quellen: [113–119]
GoR: ST	LoE: 2	Quellen: [113–119]		
4.2	<p>Risikofaktoren für die Entwicklung eines Gallenblasenkarzinoms sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Anatomische Anomalien der intra- und extrahepatischen Gallenwege</li> <li>▪ Cholelithiasis</li> <li>▪ Chronisch bakterielle und parasitäre Cholangitis</li> <li>▪ Diabetes mellitus</li> <li>▪ Gallenblasenpolypen</li> <li>▪ Porzellangallenblase</li> <li>▪ Primär sklerosierende Cholangitis</li> </ul> <p>Die Risikofaktoren sind in alphabetischer Reihenfolge aufgelistet.</p>			
	<table border="1"> <tr> <td>GoR: ST</td> <td>LoE: 2</td> <td>Quellen: [113, 114, 117, 118, 120, 121]</td> </tr> </table>	GoR: ST	LoE: 2	Quellen: [113, 114, 117, 118, 120, 121]
GoR: ST	LoE: 2	Quellen: [113, 114, 117, 118, 120, 121]		
4.3	<p>Sowohl das Lynch-Syndrom als auch eine BRCA-Keimbahnmutationen stellen Risikofaktoren für die Entwicklung eines biliären Karzinoms dar.</p> <p>Konsensbasierte Empfehlung</p>			

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

Nr.	Empfehlungen/Statements
4.4	<p>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.</p> <p>Konsensbasierte Empfehlung</p>
4.5	<p>Patienten mit Gallenblasenpolypen <math>\geq 10</math> mm sollte unabhängig von der Symptomatik eine Cholezystektomie angeboten werden.</p> <p>Konsensbasierte Empfehlung</p>
4.6	<p>Bei Patienten ohne Risikofaktoren* für ein Gallenblasenkarzinom mit Nachweis eines Gallenblasenpolypen von <math>&lt; 9</math> mm sollte eine sonographische Kontrolle in 6 Monaten (Polyp 6–9 mm) bzw. 12 Monaten (Polyp <math>&lt; 6</math> mm) erfolgen.</p> <p>*Risikofaktoren für neoplastische Polypen: Alter <math>&gt; 50</math> Jahre, bekannte PSC, Zugehörigkeit zu einer indigenen Population oder Vorhandensein eines sessilen Polypen</p> <p>Konsensbasierte Empfehlung</p>

### 3.1.3 Früherkennung

Nr.	Empfehlungen/Statements
4.7	Bei Patienten mit PSC sollte halbjährlich eine Bildgebung im Rahmen der Cholangiokarzinom-Früherkennung durchgeführt werden. Konsensbasierte Empfehlung

## 3.2 Histopathologische und molekulare Diagnostik

### 3.2.1 Typisierung und Staging von biliären Karzinomen

Nr.	Empfehlungen/Statements
4.8	Vor oder im Rahmen einer Tumortherapie sollen Tumoren der Gallenwege und Gallenblase histologisch oder ggf. zytologisch gesichert werden. Konsensbasierte Empfehlung
4.9	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. Konsensbasierte Empfehlung

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

Kriterien	Small-duct Type iCCA	Large-duct Type iCCA, distales CCA
Prädisponierende Erkrankungen	Chronische Hepatitis B/C, MASH, andere chronische Lebererkrankungen, (Zirrhose)	PSC, biliäre Helminthosen ( <i>C. sinensis</i> , <i>O. viverrini</i> ), Konkremente
Prä maligne 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
4.10	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 prä malignen Läsionen soll durch genaue Aufarbeitung ein möglicher Übergang in ein invasives Karzinom abgeklärt werden. Konsensbasierte Empfehlung
4.11	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. Konsensbasierte Empfehlung

### 3.2.3 Molekulare Diagnostik

Nr.	Empfehlungen/Statements
4.12	Cholangiokarzinome weisen potenzielle Zielstrukturen für eine molekular gesteuerte Systemtherapie auf, die im geeigneten Kontext getestet werden sollten.
	Konsensbasierte Empfehlung

► **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

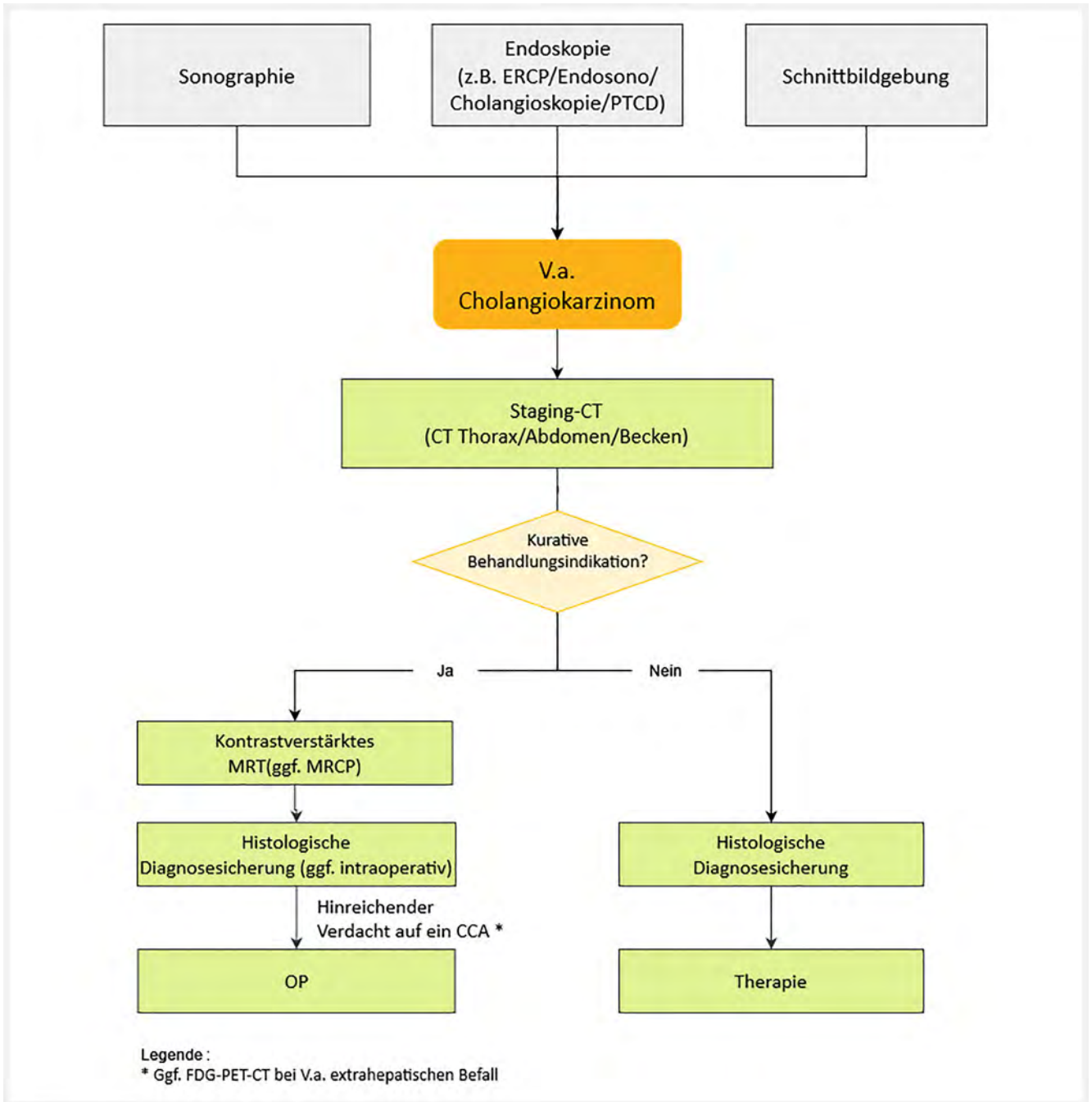
Nr.	Empfehlungen/Statements
4.13	Die Sonographie wird häufig zur initialen Einschätzung bei V. a. auf ein biliäres Karzinom verwendet.
	Konsensbasierte Empfehlung
4.14	Zur initialen Diagnostik und zum Staging bei kurativer Intention eines Cholangiokarzinoms sollen eine dynamische hepatische MRT-Untersuchung sowie ein mehrphasisches kontrastverstärktes CT des Thorax und des Abdomens* vorliegen. *Wenn komplettes MRT-Abdomen vorliegt, muss kein CT des Abdomens ergänzt werden. CT der Leber in spätarterieller Phase und zusätzlich Abdomen in portalvenöser Phase.
	GoR: A
	LoE: 1
	Quellen: [122]

### 3.3.2 Untersuchungsmethoden zur Darstellung der maximalen Ausbreitung des Tumors

Nr.	Empfehlungen/Statements
4.15	Für die Erfassung der maximalen Ausbreitung des Tumors inklusive Gefäßinvasion soll, wenn eine kurative Behandlungsoption besteht, mindestens ein dynamisches kontrastverstärktes MRT eingesetzt werden.
	Konsensbasierte Empfehlung

### 3.3.3 Diagnostikalgorithmus

Nr.	Empfehlungen/Statements
4.16	Bei Verdachtsdiagnose auf ein Cholangiokarzinom soll eine Schnittbildgebung zur Beurteilung der Tumorausdehnung verwendet werden. GoR: A   LoE: 1   Quellen: [122]
4.17	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. Konsensbasierte Empfehlung



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

### 3.3.4 Endoskopische Diagnostik

Nr.	Empfehlungen/Statements
4.18	Der endoskopische Ultraschall kann zur Diagnose, lokalem Staging und Gewebegewinnung beim biliären Karzinom verwendet werden. GoR: 0      LoE: 1      Quellen: [123]
4.19	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. Konsensbasierte Empfehlung
4.20	Bei V. a. ein extrahepatisches Cholangiokarzinom kann durch Einsatz der Cholangioskopie in Kombination mit visuell gezielter Biopsie die Sensitivität der Diagnose gesteigert werden. GoR: ST      LoE: 1      Quellen: [124]
4.21	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. Konsensbasierte Empfehlung

## 3.4 Operative und interventionelle Therapieverfahren

### 3.4.1 Resektion

Nr.	Empfehlungen/Statements
4.22	Eine Resektion eines pCCA, dCCA oder iCCA soll erfolgen, wenn eine komplette Resektion (R0-Resektion) möglich erscheint. Konsensbasierte Empfehlung
4.23	Eine Resektion eines Gallenblasenkarzinoms soll erfolgen, wenn klinisch keine Fernmetastasen vorliegen (cM0) und eine komplette Resektion (R0-Resektion) möglich erscheint. Konsensbasierte Empfehlung
4.24	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. Konsensbasierte Empfehlung
4.25	Bei intra- oder postoperativem Nachweis eines Gallenblasenkarzinoms der Kategorie $\geq$ T1b, soll bei kurativem Ansatz eine onkologische Resektion oder Nachresektion erfolgen. Konsensbasierte Empfehlung
4.26	Bei einem isolierten intrahepatischen Rezidiv eines CCA kann eine erneute Resektion durchgeführt werden, wenn eine komplette Resektion (R0-Resektion) möglich erscheint. Konsensbasierte Empfehlung
4.27	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. Konsensbasierte Empfehlung

### 3.4.2 Lebertransplantation

Nr.	Empfehlungen/Statements
4.28	Eine Lebertransplantation für das iCCA soll außerhalb von Studien nicht erfolgen. Konsensbasierte Empfehlung
4.29	Bei irresektablem, nichtmetastasiertem pCCA, welches die Mayo-Kriterien erfüllt, kann eine Lebertransplantation unter Studienbedingungen erwogen werden. GoR: 0      LoE: 3      Quellen: [125, 126]

### 3.4.3 Interventionelle Therapieverfahren

#### 3.4.3.1 Perkutane Ablation

Nr.	Empfehlungen/Statements
4.30	Lokale Verfahren (RFA/MWA) können nach Beschluss des Tumorboards durchgeführt werden, falls keine Resektion möglich ist. Konsensbasierte Empfehlung

#### 3.4.3.2 Intraarterielle Therapieverfahren

Nr.	Empfehlungen/Statements
4.31	Beim fortgeschrittenen iCCA ohne extrahepatischen Befall, können intraarterielle Verfahren ab der Zweitlinie oder additiv zur Chemotherapie, nach Vorstellung im Tumorboard, erfolgen. GoR: 0      LoE: 3      Quellen: [127, 128] Konsensbasierte Empfehlung

### 3.4.4 Endoskopische Therapieverfahren

#### 3.4.4.1 Präoperative biliäre Drainagen

Nr.	Empfehlungen/Statements
4.32	Die Indikation für eine präoperative biliäre Drainage sollte interdisziplinär getroffen werden. Bei Vorliegen einer Cholangitis sollte eine präoperative biliäre Drainage umgehend erfolgen. Konsensbasierte Empfehlung

#### 3.4.4.2 Palliative biliäre Drainage

Nr.	Empfehlungen/Statements
4.33	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. Konsensbasierte Empfehlung

#### 3.4.4.3 Intraduktale lokoregionäre Therapieverfahren

Nr.	Empfehlungen/Statements
4.34	Intraduktale, lokalablativ Verfahren (Photodynamische Therapie und intraduktale RFA) können nach Beschluss des Tumorboards durchgeführt werden, um eine effektive Palliation zu ermöglichen. Konsensbasierte Empfehlung

### 3.4.5 Stereotaxie

Nr.	Empfehlungen/Statements
4.35	Eine Hochpräzisionsradiotherapie (Stereotactic Body Radiotherapy; SBRT) kann nach Beschluss in einer Tumorkonferenz bei fehlenden alternativen Therapieoptionen angeboten werden. Konsensbasierte Empfehlung

### 3.4.6 Nachsorge

Nr.	Empfehlungen/Statements
4.36	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.
	Konsensbasierte Empfehlung

## 3.5 Systemtherapie

### 3.5.1 Adjuvante Therapie

Nr.	Empfehlungen/Statements
4.37	Aufgrund des hohen Rezidivrisikos sollten Patienten nach chirurgischer Tumorentfernung (R0, R1) eine adjuvante Systemtherapie mit Capecitabin angeboten werden.
	GoR: B      LoE: 1      Quellen: [129, 130]

### 3.5.2 Neoadjuvante Therapie primär resektabler Tumoren

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

### 3.5.3 Systemtherapie lokal fortgeschrittener Tumoren

Nr.	Empfehlungen/Statements
4.39	Bei primär irresektablen Tumoren sollte unter einer Tumorthherapie eine erneute Vorstellung im Tumorboard mit der Frage einer sekundären Resektabilität erfolgen.
	Konsensbasierte Empfehlung

### 3.5.4 Palliative Systemtherapie

Nr.	Empfehlungen/Statements
4.40	Allen Patienten mit Cholangio- oder Gallenblasenkarzinom soll bei adäquatem Allgemeinzustand in der inoperablen lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Situation eine palliative Systemtherapie angeboten werden.
	GoR: A      LoE: 2      Quellen: [131–135]

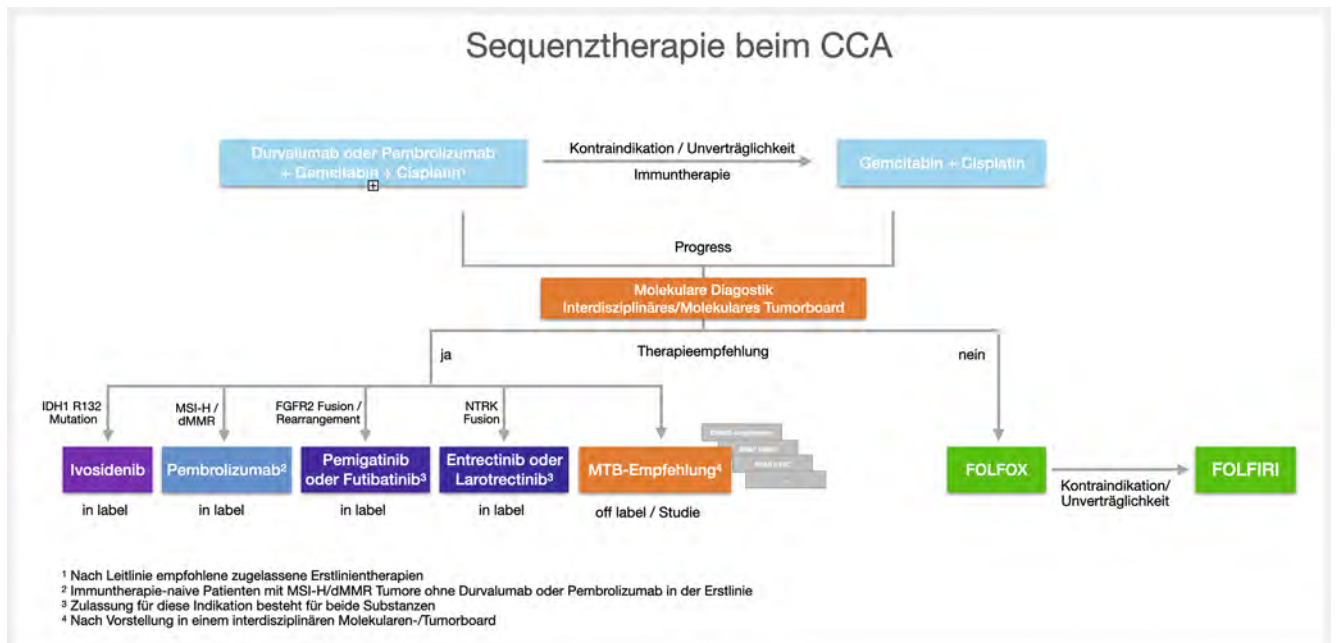
#### 3.5.4.1 Erstlinientherapie

Nr.	Empfehlungen/Statements
4.41	Als Systemtherapie soll in der Erstlinie die Kombination Gemcitabin und Cisplatin mit einem der beiden zugelassenen Antikörper Durvalumab oder Pembrolizumab angeboten werden.
	GoR: A      LoE: 2,⊕⊕⊕      Quellen: [131–137]



### 3.5.5 Therapie nach Versagen der Erstlinientherapie

Nr.	Empfehlungen/Statements
4.42	Nach Versagen oder Unverträglichkeit der Erstlinientherapie soll Patienten mit adäquatem Allgemeinzustand eine weitere Therapie angeboten werden. GoR: A      LoE: 2,3,⊕⊕⊕      Quellen: [138–141]
4.43	In einer fortgeschrittenen Situation bei Indikation für eine Systemtherapie bei Patienten mit ECOG 0–1 sollte eine molekulare Charakterisierung des Tumors und Vorstellung in einem Interdisziplinären/Molekularen Tumorboard spätestens bis zur Therapieentscheidung über die Zweitlinie erfolgen. Konsensbasierte Empfehlung
4.44	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 einem der FGFR-Inhibitoren Futibatinib oder Pemigatinib angeboten werden. GoR: A      LoE: 3      Quellen: [141, 142]
4.45	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. GoR: A      LoE: ⊕      Quellen: [143, 144]
4.46	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. GoR: A      LoE: ⊕⊕⊕      Quellen: [145]
4.47	Als medikamentöse Zweitlinientherapie kann bei Patienten mit ECOG 0–1 eine Therapie mit FOLFOX angeboten werden. GoR: 0      LoE: 2      Quellen: [144]
4.48	Nach Versagen mindestens einer vorherigen Therapielinie kann eine Irinotecan-haltige Therapie angeboten werden. GoR: 0      LoE: 2      Quellen: [146, 147]



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

### 3.5.6 Verlaufskontrollen unter Systemtherapie

Nr.	Empfehlungen/Statements
4.49	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.
	Konsensbasierte Empfehlung

## 4 Supportivtherapie des Hepatozellulären Karzinoms und der biliären Karzinome

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

### 4.1 Ernährung

Nr.	Empfehlungen/Statements
5.1	Mangelernährung beeinträchtigt die Lebensqualität und Therapietoleranz. Eine Mangelernährung sollte erfasst und behandelt werden.
	Konsensbasierte Empfehlung

### 4.2 Palliativmedizinische Behandlung beim HCC/CCA

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

### 4.3 Integration von Palliativversorgung

Nr.	Empfehlungen/Statements
5.2	Alle Patienten mit einer Krebserkrankung sollen unabhängig vom Krankheitsstadium Zugang zu Informationen über Palliativversorgung (z. B. durch Auslage von Flyern) haben.
	Konsensbasierte Empfehlung
5.3	Allen Patienten soll nach der Diagnose einer nichtheilbaren Krebserkrankung eine Palliativversorgung angeboten werden, unabhängig davon, ob eine tumorspezifische Therapie durchgeführt wird.
	GoR: A      LoE: 1      Quellen: [148–156]

#### 4.3.1 Zeitpunkt der Integration von Palliativversorgung beim HCC/CCA

Nr.	Empfehlungen/Statements
5.4	Allen Patienten mit einem HCC im Stadium BCLC D oder einem biliären Tumor im Stadium IV nach UICC soll eine Palliativversorgung angeboten werden.
	Konsensbasierte Empfehlung

### 4.4 Palliative Symptomkontrolle bei Patienten mit HCC/CCA

Nr.	Empfehlungen/Statements
5.5	Der Pruritus sollte analog der AWMF-S2k-Leitlinie Pruritus behandelt werden.
	Konsensbasierte Empfehlung

## 4.5 Rehabilitation, Sport- und Bewegungstherapie

Nr.	Empfehlungen/Statements
5.6	Patienten mit HCC/CCA sollten zu körperlichen Aktivitäten und/oder Bewegungstherapie motiviert werden. Konsensbasierte Empfehlung
5.7	Patienten, die die Voraussetzungen erfüllen, sollte eine Anschlussheilbehandlung oder Rehabilitation angeboten werden. Das rehabilitative Therapieangebot soll medizinische, pflegerische, aufklärende, trainierende und psychosoziale Maßnahmen umfassen, die dem individuellen Rehabilitationsbedarf angepasst werden. Konsensbasierte Empfehlung

## 4.6 Psychoonkologie

Nr.	Empfehlungen/Statements
5.8	Die Erfassung der psychischen Belastung sowie die psychoonkologische Behandlung sollten, wie in der S3-Querschnittsleitlinie Psychoonkologie beschrieben, erfolgen. Konsensbasierte Empfehlung

### 4.6.1 Patientenzentrierte Kommunikation, Information und Aufklärung

Nr.	Empfehlungen/Statements
5.9	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. Konsensbasierte Empfehlung

## 5 Qualitätsindikatoren

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

## 6 Anhang

### 6.1 Literaturübersichten

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

## 6.2 Übersicht der Änderungen von Version 4 zur Version 5

► Tab. 4 Änderungen gegenüber Version 4.0.

	Version 4.0 (Update 2023)		Version 5.1 (Update 2024)
<b>Änderungen in den Kapiteln zu den Biliären Karzinomen</b>			
		NEU 4.3	<b>Konsensbasiertes Statement</b> Sowohl das Lynch-Syndrom als auch eine BRCA-Keimbahnmutationen stellen Risikofaktoren für die Entwicklung eines biliären Karzinoms dar.
4.40	<b>Evidenzbasierte Empfehlung</b> Als Systemtherapie soll in der Erstlinie die Kombination <b>Durvalumab</b> , Gemcitabin und Cisplatin angeboten werden.	4.41	<b>Evidenzbasierte Empfehlung</b> Als Systemtherapie soll in der Erstlinie die Kombination Gemcitabin und Cisplatin <u>mit einem der beiden zugelassenen Antikörper Durvalumab oder Pembrolizumab</u> angeboten werden.
4.41	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b> Nach Versagen oder Unverträglichkeit der Erstlinientherapie soll Patienten mit adäquatem Allgemeinzustand eine weitere Therapie angeboten werden.	4.42	<b>Evidenzbasierte Empfehlung</b> Nach Versagen oder Unverträglichkeit der Erstlinientherapie soll Patienten mit adäquatem Allgemeinzustand eine weitere Therapie angeboten werden.
4.42	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b> In einer palliativen Situation bei Patienten mit ECOG 0–1 sollte eine molekulare Charakterisierung des Tumors und Vorstellung in einem Interdisziplinären/Molekularen Tumorboard erfolgen.	4.43	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b> In einer fortgeschrittenen Situation bei Indikation für eine Systemtherapie bei Patienten mit ECOG 0–1 sollte eine molekulare Charakterisierung des Tumors und Vorstellung in einem Interdisziplinären/Molekularen Tumorboard <u>spätestens bis zur Therapieentscheidung über die Zweitlinie</u> erfolgen.
4.43	<b>Evidenzbasierte Empfehlung</b> 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.	4.44	<b>Evidenzbasierte Empfehlung</b> 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 einem der FGFR-Inhibitoren <u>Futibatinib oder Pemigatinib</u> angeboten werden.
<b>Änderungen im Kapitel Supportivtherapie zu beiden Entitäten</b>			
3.91	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b> Allen Patienten mit einem HCC im Stadium BCLC D sollte aktiv eine Palliativversorgung angeboten werden.	5.4	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b> Allen Patienten mit einem HCC im Stadium BCLC D oder einem biliären Tumor im Stadium IV nach UICC soll eine Palliativversorgung angeboten werden.
3.92	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b> Allen Patienten mit einem Cholangiokarzinom im Stadium IV nach UICC-Klassifikation soll eine Palliativversorgung angeboten werden.		
3.95	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b> 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.	5.7	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b> Patienten, die die Voraussetzungen erfüllen, sollte eine Anschlussheilbehandlung oder Rehabilitation angeboten werden. Das rehabilitative Therapieangebot soll medizinische, pflegerische, aufklärende, trainierende und psychosoziale Maßnahmen umfassen, die dem individuellen Rehabilitationsbedarf angepasst werden.
3.96	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b> Die rehabilitative Therapie soll medizinische, pflegerische, aufklärende, trainierende und psychosoziale Maßnahmen umfassen, die dem individuellen Rehabilitationsbedarf angepasst werden.		

## 6.3 Zusammensetzung der Leitliniengruppe

### 6.3.1 Koordination

Prof. Dr. Nisar P. Malek  
 Ärztlicher Direktor Medizinische Klinik Universitätsklinikum Tübingen  
 Prof. Dr. Michael Bitzer  
 Stellvertretender Ärztlicher Direktor Medizinische Klinik Universitätsklinikum Tübingen  
 Prof. Dr. Peter R. Galle  
 Ärztlicher Direktor Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz  
 Dr. Sabrina Groß  
 Fachärztin für Innere Medizin und Gastroenterologie Medizinische Klinik Universitätsklinikum Tübingen

### 6.3.2 Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen

In der folgenden Tabelle sind die an der Leitlinienerstellung beteiligten medizinischen Fachgesellschaften und sonstigen Organisationen sowie deren mandatierte Vertreter aufgeführt (► **Tab.5**).

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

- Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM)
- Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Onkologie (APO)
- Deutsche Gesellschaft für Ernährung (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. 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 in der DKG (PRiO)	Dr. Christoph Stoll
Arbeitsgemeinschaft Radiologische Onkologie in der DKG (ARO)	Prof. Dr. Thomas Brunner PD Dr. Eleni Gkika – (Stellv.)
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
Arbeitsgemeinschaft für Psychoonkologie in der DKG (PSO)	Prof. Dr. Andreas Stengel
Arbeitsgemeinschaft onkologische Pathologie in der DKG (AOP)	Prof. Dr. Frank Dombrowski
Assoziation Chirurgische Onkologie (ACO)	Prof. Dr. Hans Jürgen Schlitt
Bundesverband Deutscher Pathologen (BDP)	Prof. Dr. Matthias Evert Prof. Dr. Peter Schirmacher
Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und 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. Monika Rau
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. Jens Marquardt 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)	PD Dr. Marianne Sinn
Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)	Prof. Dr. Michael Bitzer Prof. Dr. Jörg Trojan

► Tab. 5 (Fortsetzung)

Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen (alphabetisch)	Personen
Deutsche Gesellschaft für Interventionelle Radiologie und minimal-invasive Therapie (DeGIR)	Prof. Dr. Philippe L. Pereira Prof. Dr. Andreas Mahnken – (Stellv.)
Deutsche Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin (DGKL)	Dr. Katrin Borucki
Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN)	Prof. Dr. Christian la Fougère
Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin (DGP)	Prof. Dr. Philipp Lenz
Deutsche Gesellschaft für Pathologie (DGP)	Prof. Dr. Matthias Evert Prof. Dr. Peter Schirmacher
Deutsche Gesellschaft für Pflegewissenschaft (DGP)	Heinrich Recken
Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO)	Prof. Dr. Cihan Gani PD Dr. David Krug PD Dr. Judit Boda-Heggemann – (Stellv.)
Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin (DEGUM)	Prof. Dr. Andreas Schuler PD Dr. Barbara Schellhaas – (Stellv.)
Deutsche Leberhilfe	Ingo van Thiel
Deutsche Leberstiftung	Prof. Dr. Elke Roeb Prof. Dr. Heiner Wedemeyer
Deutsche Röntgengesellschaft (DRG)	Prof. Dr. Thomas Helmberger Prof. Dr. Philipp Paprottka Prof. Dr. Thomas J. Vogl Prof. Dr. Frank Wacker Prof. Dr. Peter Huppert – (Stellv.)
Deutsche Transplantationsgesellschaft (DTG)	Prof. Dr. Silvio Nadalin
Deutscher Verband für Physiotherapie (ZVK)	Dr. rer. biol. hum. Minettchen Herchenröder
Eingeladene Fachexperten (ohne Stimmrecht)	Prof. Dr. Ralf-Thorsten Hoffmann Prof. Dr. Jürgen Pohl Prof. Dr. Peter Reimer Prof. Dr. Kristina Ringe Prof. Dr. Kerstin Schütte Prof. Dr. Alexander Stein Prof. Dr. Oliver Waidmann Prof. Dr. Dane Wildner Prof. Dr. Marcus-Alexander Wörns
Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH)	Prof. Dr. Irene Schmid
Konferenz Onkologischer Kranken- und Kinderkrankenpflege in der DKG (KOK)	Kerstin Paradies (keine aktive Mitarbeit bei diesem Update)
Lebertransplantierte Deutschland	Jutta Riemer

### 6.3.3 Weitere Beteiligte (ohne Stimmrecht)

► **Tab. 6** Beteiligte Experten.

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
Ringe, Kristina	AG II.II. Bildgebende Diagnostik
Hoffmann, Ralf-Thorsten	AG III.I. Operative und Interventionelle Therapieverfahren
Schütte, Kerstin	AG III.II. Systemtherapie
Stein, Alexander	AG III.II. Systemtherapie
Wörns, Marcus-Alexander	AG III.II. Systemtherapie
Waidmann, Oliver	AG IV. Supportivtherapie
Utzig, Martin	AG V. Qualitätsindikatoren – ADT-Vertretung

### 6.3.4 Arbeitsgruppen

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

Arbeitsgruppe	Mitglieder der Arbeitsgruppe
AG I. Risikofaktoren, Prävention und Früherkennung	<b>Prof. Dr. Andreas Geier, Prof. Dr. Jörg Trojan</b> Dr. Katrin Borucki, Prof. Dr. Tom Lüdde, Prof. Dr. Elke Roeb, Prof. Dr. Irene Schmid, Prof. Dr. Andreas Schuler, Prof. Dr. Heiner Wedemeyer, Prof. Dr. Dane Wildner, Ingo van Thiel
AG II.I. Histopathologische und molekulare Diagnostik	<b>Prof. Dr. Peter Schirmacher</b> Prof. Dr. Frank Dombrowski, Prof. Dr. Matthias Evert, Prof. Dr. Huu Phuc Nguyen, Prof. Dr. Andrea Tannapfel
AG II.II. Bildgebende Diagnostik	<b>Prof. Dr. Martin Götz, Prof. Dr. Philipp Paprottka</b> PD Dr. Thorsten Persigehl, Prof. Dr. Jürgen Pohl, Prof. Dr. Peter Reimer, Prof. Dr. Kristina Ringe, PD Dr. Barbara Schellhaas, Prof. Dr. Andreas Schuler, Prof. Dr. Thomas J. Vogl, Prof. Dr. Frank Wacker
AG III.I. Operative und Interventionelle Therapieverfahren	<b>Prof. Dr. Thomas Helmberger, Prof. Dr. Silvio Nadalin, Prof. Dr. Philippe L. Pereira, Prof. Dr. Daniel Seehofer</b> Prof. Dr. Jörg Albert, PD Dr. Judit Boda-Heggemann, Prof. Dr. Thomas Brunner, Prof. Dr. Cihan Gani, PD Dr. Eleni Gkika, Prof. Dr. Ralf-Thorsten Hoffmann, Prof. Dr. Peter Huppert, PD 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	<b>Prof. Dr. Michael Bitzer, Prof. Dr. Peter Galle, Prof. Dr. Nisar P. Malek</b> Prof. Dr. Jens Marquardt, Prof. Dr. Ruben Plentz, Prof. Dr. Irene Schmid, Prof. Dr. Kerstin Schütte, PD Dr. Marianne Sinn, Prof. Dr. Alexander Stein, Prof. Dr. Arndt Vogel, Prof. Dr. Henning Wege, Prof. Dr. Marcus-Alexander Wörns
AG IV. Supportivtherapie	<b>Prof. Dr. Philipp Lenz</b> PD Dr. Reiner Caspari, Dr. rer. biol. hum. Minettchen Herchenröder, Prof. Dr. Johann Ockenga, Kerstin Paradies, Prof. Dr. Monika Rau, Heinrich Recken, Dr. Jörn Rüssel, Prof. Dr. Andreas Stengel, Dr. Christoph Stoll, Anne Taubert, Prof. Dr. Oliver Waidmann
AG V. Qualitätsindikatoren	<b>Dr. Markus Follmann, Dr. Martin Utzig</b> Prof. Dr. Michael Bitzer, Dr. Sabrina Groß, Prof. Dr. Nisar P. Malek, Prof. Dr. Silvio Nadalin, Dr. Monika Nothacker, Prof. Dr. Philippe L. Pereira, 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.	

### 6.3.5 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.

## 6.4 Grundlagen der Methodik

### 6.4.1 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
<b>Wie verbreitet ist das Problem?</b>	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
<b>Ist dieser diagnostische oder kontrollierende Test genau?</b> (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 unabhängigem Referenzstandard**	Expertenmeinung basierend auf pathophysiologischen Überlegungen
<b>Was würde passieren, wenn wir keine Therapie anwenden würden?</b> (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
<b>Hilft dieses Vorgehen?</b> (Nutzen der Intervention)	Systematische Übersichtsarbeit von randomisierten Studien oder N-von-1-Studien <sup>2</sup>	Randomisierte Studie oder Beobachtungsstudie mit dramatischen Effekten	Kontrollierte Kohortenstudie/Follow-up-Studie <sup>3,4</sup> **	Fallserien oder Fall-Kontroll-Studien oder Studien mit historischen Kontrollen**	Expertenmeinung basierend auf pathophysiologischen Überlegungen
<b>Was sind häufige Nebenwirkungen?</b> (Schaden der Intervention)	Systematische Übersichtsarbeit von entweder randomisierten Studien oder eingebetteten Fall-Kontroll-Studien <sup>4</sup> 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**		
<b>Was sind seltene Nebenwirkungen?</b> (Schaden der Intervention)	Systematischer Überblick über randomisierte Studien oder N-von-1-Studien	Randomisierte Studie oder (ausnahmsweise) Beobachtungsstudie mit dramatischen Effekten			
<b>Ist dieser Früherkennungs-Test sinnvoll?</b> (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.

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

<sup>2</sup> Einzelpatientenstudien, bei denen die Patienten abwechselnd Intervention und Kontrollintervention erhalten.

<sup>3</sup> Nachbeobachtungsstudie einer Population aus einem abgeschlossenen RCT.

<sup>4</sup> Studie, bei der aus einer laufenden Kohortenstudie Fälle und Kontrollen gezogen werden.



### 6.4.2 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 der Tabelle zur Konsensstärke den Empfehlungen (► **Tab. 10**) zugeordnet.

In der Leitlinie werden zu allen evidenzbasierten Statements (siehe Kapitel 6.4.3) 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.

#### Strukturierte Konsensfindung

Bei diesem jährlichen Update im Rahmen des Living Guideline-Prozesses wurden zunächst durch die Arbeitsgruppen die bestehenden Empfehlungen und Hintergrundtexte auf Änderungen überprüft. Zusätzlich wurden die Rückmeldungen aus der Konsultationsphase der Leitlinie in diese Bearbeitung mit einbezogen. Anschließend wurden die Vorschläge, die durch die Arbeitsgruppen erarbeitet worden waren, mittels DELPHI-Verfahren abgestimmt. Dieses erfolgte online und enthielt die Abstimmungsmöglichkeiten „Zustimmung“, „Ablehnung“ und „Enthaltung“, zusätzlich wurde um einen Alternativvorschlag gebeten. Empfehlungen, die hierbei eine Zustimmung >95% erhalten haben und bei denen keine inhaltlichen Kommentare vorlagen, wurden als konsentiert betrachtet und nicht im Rahmen der Konsensuskonferenz erneut abgestimmt. Alle anderen Empfehlungen wurden unter Einbeziehung der Ergebnisse des DELPHI-Verfahrens auf der Video-Konsensuskonferenz unter neutraler Moderation am 28.02.2024 konsentiert. Die neutrale Moderation wurde von Frau Dr. Monika Nothacker und Herrn Thomas Langer übernommen. Der Ablauf war wie folgt:

- Präsentation der zu konsentierenden Statements und Empfehlung
- Stille Notiz: Welcher Empfehlung/Empfehlungsgrad stimmen Sie nicht zu? Ergänzung, Alternative?
- Registrierung der Stellungnahmen im Umlaufverfahren und Zusammenfassung von Kommentaren durch die Moderatoren
- Vorabstimmung über Diskussion der einzelnen Kommentare – Erstellung einer Rangfolge
- Debattieren/Diskussion der Diskussionspunkte
- Endgültige Abstimmung über jede Empfehlung und ggf. Alternativen.

► **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

Im Rahmen der Konsensuskonferenz konnte zu allen Empfehlungen ein Konsens erreicht werden. Bei allen Konsensusverfahren (DELPHI, Videokonsensuskonferenz) wurde darauf geachtet, dass mindestens 75% der stimmberechtigten Mandatsträger teilgenommen haben.

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

### 6.4.3 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.

### 6.4.4 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 Tabelle „Schema der Empfehlungsgraduierung“.

## 7 Tabellenverzeichnis

▶ <b>Tab. 1:</b> Abkürzungsverzeichnis	173
▶ <b>Tab. 2:</b> Typische Merkmale der CCA-Subtypen	179
▶ <b>Tab. 3:</b> Molekulare Alterationen beim small duct iCCA	180
▶ <b>Tab. 4:</b> Änderungen gegenüber Version 4.0	188
▶ <b>Tab. 5:</b> Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen (alphabetisch)	189
▶ <b>Tab. 6:</b> Beteiligte Experten	191
▶ <b>Tab. 7:</b> Arbeitsgruppen und deren Mitglieder	191
▶ <b>Tab. 8:</b> Schema der Evidenzgraduierung nach Oxford (Version 2011)	192
▶ <b>Tab. 9:</b> Schema der Empfehlungsgraduierung	193
▶ <b>Tab. 10:</b> Konsensstärke	193

## 8 Abbildungsverzeichnis

▶ <b>Abb. 1:</b> Diagnosealgorithmus eines Patienten mit einem Verdacht auf ein Cholangiokarzinom	181
▶ <b>Abb. 2:</b> Sequenztherapie beim Cholangiokarzinom	185

## Interessenkonflikt

Die Autorinnen/Autoren geben an, dass Ihre Interessenkonflikte im Leitlinienreport dieser Leitlinie aufgelistet sind.

## 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-S0168827815000045-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] Orzi L, Sanduzzi-Zamparelli M, Caballo B et al. Incidence of Hepatocellular Carcinoma in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review, Meta-analysis, and Meta-regression. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2022; 20 (2): 283–292.e10. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33965578/>
- [10] 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/>
- [11] Huang D, Tan D, Ng C et al. Hepatocellular Carcinoma Incidence in Alcohol-Associated Cirrhosis: Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2023; 21 (5): 1169–1177. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35940513/>
- [12] 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/>
- [13] 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
- [14] 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: 1498–508. <http://spiral.imperial.ac.uk/bitstream/10044/1/29882/1/Am%20%20Clin%20Nutr-2015-Aleksandrova-1498-508.pdf>
- [15] 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. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25305507/>
- [16] 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%2Fs00432-004-0552-0.pdf>
- [17] 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
- [18] 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
- [19] 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>
- [20] 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/abs/pii/S001650851941130X?via%3Dihub>
- [21] 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

- [22] 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
- [23] Haradome H, Grazioli L, Tinti R et al. Additional value of gadoteric 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
- [24] 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: 887–96. <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2Fs00330-012-2691-z.pdf>
- [25] Schellhaas B, Bernatik T, Bohle W et al. Contrast-Enhanced Ultrasound Algorithms (CEUS-LIRADS/ESCU LAP) for the Noninvasive Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma – A Prospective Multicenter DEGUM Study. *Ultraschall in Med* 2021; 42 (2): e20. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32717752/>
- [26] Strobel D, Jung E, Ziesch M et al. Real-life assessment of standardized contrast-enhanced ultrasound (CEUS) and CEUS algorithms (CEUS LIRADS®/ESCU LAP) in hepatic nodules in cirrhotic patients: a prospective multicenter study. *Eur Radiol* 2021; 31 (10): 7614–7625. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33855588/>
- [27] 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/>
- [28] 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>
- [29] 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)
- [30] 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)
- [31] 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>
- [32] 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>
- [33] 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
- [34] 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/>
- [35] 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)
- [36] 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>
- [37] 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)
- [38] EASL. Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2018; 69: 182–236. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168827818302150>
- [39] 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: 693–9. <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJM199603143341104?articleTools=true>
- [40] 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>
- [41] 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
- [42] 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. <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/00365521.2016.1236396>
- [43] 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. <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/hep.29485>
- [44] 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
- [45] 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/>
- [46] 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/>
- [47] 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* 2020; 33: 231–238. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31630912/>
- [48] 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/lt24169.pdf?sequence=1>
- [49] Mazzaferro V, Citterio D, Bhoori S et al. Liver transplantation in hepatocellular carcinoma after tumour downstaging (XXL): a randomised, controlled, phase 2b/3 trial. *Lancet Oncol* 2020; 21 (7): 947–956. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32615109/>
- [50] Chapman WC, Garcia-Aroz S, Vachharajani N et al. Liver Transplantation for Advanced Hepatocellular Carcinoma after Downstaging Without Up-Front Stage Restrictions. *J Am Coll Surg* 2017; 224: 610–621. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1072751516317240>

- [51] Mehta N, Guy J, Frenette CT et al. Excellent Outcomes of Liver Transplantation Following Down-Staging of Hepatocellular Carcinoma to Within Milan Criteria: A Multicenter Study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018; 16: 955–964. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6053266/pdf/nihms922574.pdf>
- [52] 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>
- [53] Sinha J, Mehta N, Dodge JL et al. Are There Upper Limits in Tumor Burden for Down-Staging of Hepatocellular Carcinoma to Liver Transplant? Analysis of the All-Comers Protocol. *Hepatology* 2019; 70: 1185–1196. <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/hep.30570>
- [54] Lai Q, Vitale A, Halazun K et al. Identification of an Upper Limit of Tumor Burden for Downstaging in Candidates with Hepatocellular Cancer Waiting for Liver Transplantation: A West-East Collaborative Effort. *Cancers (Basel)* 2020; 12. doi:10.3390/cancers12020452. [https://res.mdpi.com/d\\_attachment/cancers/cancers-12-00452/article\\_deploy/cancers-12-00452-v2.pdf](https://res.mdpi.com/d_attachment/cancers/cancers-12-00452/article_deploy/cancers-12-00452-v2.pdf)
- [55] Sapisochin G, Goldaracena N, Laurence JM et al. The extended Toronto criteria for liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma: A prospective validation study. *Hepatology* 2016; 64: 2077–2088. <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/hep.28643>
- [56] 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>
- [57] 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/S0168277812003613?via%3Dihub>
- [58] 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
- [59] 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. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/bjs.10677>
- [60] 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/S0168277814001561?via%3Dihub>
- [61] Lencioni R, Llovet JM. Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis* 2010; 30: 52–60. <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/pdf/10.1055/s-0030-1247132.pdf>
- [62] 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. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jgh.12791>
- [63] 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
- [64] 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
- [65] 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. <https://bjssjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/bjs.10061>
- [66] 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. <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/00365521.2018.1548645>
- [67] Lo CM, Ngan H, Tso WK et al. Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2002; 35: 1164–1171. <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1053/jhep.2002.33156>
- [68] 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](https://www.zora.uzh.ch/id/eprint/24207/1/Lammer_CardiovascInterventRadiol_2010_V.pdf)
- [69] 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.to.it/retrieve/handle/2318/149077/25760/art%20Doxorubicina-Tace%202014.pdf>
- [70] Abdel-Rahman O, Elsayed Z. Yttrium-90 microsphere radioembolisation for unresectable hepatocellular carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2020; 1: Cd011313
- [71] 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. <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/pdf/10.1055/s-0043-124870.pdf>
- [72] 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>
- [73] Casadei Gardinia 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>
- [74] 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>
- [75] 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. *Hepatology Res* 2021; 51 (7): 813–822. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33856722/>
- [76] 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/>
- [77] 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* 2023. doi:10.1016/j.prro.2022.11.013. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36581199/>
- [78] 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/>
- [79] 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/>

- [80] Finn RS, Qin S, Ikeda M et al. Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med* 2020; 382: 1894–1905. <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1915745?articleTools=true>
- [81] 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%3Dihub>
- [82] 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
- [83] 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
- [84] 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. <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1717002?articleTools=true>
- [85] Zhu AX, Kang YK, Yen CJ et al. Ramucirumab after sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma and increased  $\alpha$ -fetoprotein concentrations (REACH-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019; 20: 282–296
- [86] 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/>
- [87] Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008; 359: 378–390. <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa0708857?articleTools=true>
- [88] 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)
- [89] 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>
- [90] 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. <https://link.springer.com/article/10.1007/s10637-018-0621-x>
- [91] 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)
- [92] 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%2Fs10637-015-0237-3>
- [93] Rimini M, Persano M, Tada T et al. Survival outcomes from atezolizumab plus bevacizumab versus Lenvatinib in Child Pugh B unresectable hepatocellular carcinoma patients. *J Cancer Res Clin Oncol* 2023; 149 (10): 7565–7577. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36976353/>
- [94] 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/>
- [95] 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/>
- [96] 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>
- [97] 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>
- [98] 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>
- [99] 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)
- [100] Cai R, Song R, Pang P et al. Transcatheter arterial chemoembolization plus sorafenib versus transcatheter arterial chemoembolization alone to treat advanced hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *BMC Cancer* 2017; 17 (1): 714. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29110700/>
- [101] Dai Y, Jiang H, Jiang H et al. Optimal timing of combining sorafenib with trans-arterial chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma: A meta-analysis. *Transl Oncol* 2021; 14 (12): 101238. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34628285/>
- [102] Duan R, Gong F, Wang Y et al. Transarterial chemoembolization (TACE) plus tyrosine kinase inhibitors versus TACE in patients with hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *World J Surg Oncol* 2023; 21 (1): 120. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37004052/>
- [103] Zhao S, Zhang T, Dou W et al. A comparison of transcatheter arterial chemoembolization used with and without apatinib for intermediate-to advanced-stage hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Ann Transl Med* 2020; 8 (8): 542. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32411765/>
- [104] Gu H, Li J, You N et al. Efficacy and safety of apatinib combined with transarterial chemoembolization (TACE) in treating patients with recurrent hepatocellular carcinoma. *Ann Transl Med* 2020; 8 (24): 1677. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33490189/>
- [105] Kudo M, Ueshima K, Ikeda M et al. Final Results of TACTICS: A Randomized, Prospective Trial Comparing Transarterial Chemoembolization Plus Sorafenib to Transarterial Chemoembolization Alone in Patients with Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *Liver Cancer* 2022; 11 (4): 354–367. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35978604/>
- [106] 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%3Dihub>
- [107] 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/>
- [108] 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/>
- [109] 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/>

- [110] 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/>
- [111] 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/>
- [112] 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/>
- [113] 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. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdfdirect/10.1002/ijc.25362?download=true>
- [114] 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. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdfdirect/10.1111/j.1478-3231.2011.02614.x?download=true>
- [115] 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. <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdfdirect/10.1002/hep.22606?download=true>
- [116] 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>
- [117] 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
- [118] 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>
- [119] 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](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5721586/pdf/12876_2017_Article_696.pdf)
- [120] Park JY, Hong SP, Kim YJ et al. Long-term follow up of gallbladder polyps. *J Gastroenterol Hepatol* 2009; 24: 219–222. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdfdirect/10.1111/j.1440-1746.2008.05689.x?download=true>
- [121] 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. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdfdirect/10.1111/apt.12655?download=true>
- [122] Zhang H, Zhu J, Ke F et al. Radiological Imaging for Assessing the Re-spectability 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>
- [123] 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>
- [124] 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>
- [125] 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. <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s11605-007-0335-4.pdf>
- [126] 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>
- [127] Zhen Y, Liu B, Chang Z et al. A pooled analysis of transarterial radio-embolization with yttrium-90 microspheres for the treatment of unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma. *Oncol Targets Ther* 2019; 12: 4489–4498. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31239717/>
- [128] 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/>
- [129] 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%3DIihub>
- [130] Jeong H, Kim K, Jeong J et al. Adjuvant gemcitabine plus cisplatin versus capecitabine in node-positive extrahepatic cholangiocarcinoma: the STAMP randomized trial. *Hepatology* 2023; 77 (5): 1540–1549. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37070950/>
- [131] 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. <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa0908721?articleTools=true>
- [132] 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>
- [133] 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
- [134] 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>
- [135] 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. doi:10.3390/cancers12071975. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32698410/>
- [136] Oh D, Ruth HeA, Qin S et al. Durvalumab plus Gemcitabine and Cisplatin in Advanced Biliary Tract Cancer. *NEJM Evidence* 2022; 1: EVID-Doa2200015. doi:10.1056/EVIDDoa2200015
- [137] Kelley R, Ueno M, Yoo C et al. Pembrolizumab in combination with gemcitabine and cisplatin compared with gemcitabine and cisplatin alone for patients with advanced biliary tract cancer (KEYNOTE-966): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2023. doi:10.1016/S0140-6736(23)00727-4. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37075781/>
- [138] Abou-Alfa GK, Macarulla T, Javle MM et al. Ivosidenib in IDH1-mutant, chemotherapy-refractory cholangiocarcinoma (ClarIDHy): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *The Lancet Oncology* 2020; 21: 796–807
- [139] Abou-Alfa GK, Sahai V, Hollebecque A et al. Pemigatinib for previously treated, locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma: a multicentre, open-label, phase 2 study. *The Lancet Oncology* 2020; 21: 671–684

- [140] Lamarca A, Palmer DH, Wasan HS et al. ABC-06 | A randomised phase III, multi-centre, open-label study of active symptom control (ASC) alone or ASC with oxaliplatin / 5-FU chemotherapy (ASC+mFOLFOX) for patients (pts) with locally advanced / metastatic biliary tract cancers (ABC) previously-treated with cisplatin/gemcitabine (CisGem) chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology* 2019; 37: 4003–4003. [https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2019.37.15\\_suppl.4003](https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.4003)
- [141] Goyal L, Meric-Bernstam F, Hollebecque A et al. Futibatinib for. *N Engl J Med* 2023; 388 (3): 228–239. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36652354/>
- [142] Abou-Alfa G, Sahai V, Hollebecque A et al. Pemigatinib for previously treated, locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma: a multi-centre, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2020; 21 (5): 671–684. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32203698/>
- [143] 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/>
- [144] 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/>
- [145] 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/>
- [146] 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/>
- [147] Yoo C, Kim K, Jeong J et al. Liposomal irinotecan plus fluorouracil and leucovorin versus fluorouracil and leucovorin for metastatic biliary tract cancer after progression on gemcitabine plus cisplatin (NIFTY): a multicentre, open-label, randomised, phase 2b study. *Lancet Oncol* 2021. doi:10.1016/S1470-2045(21)00486-1. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34656226/>
- [148] 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>
- [149] Adler K, Schlieper D, Kindgen-Milles D et al. [Integration of palliative care into intensive care: Systematic review]. *Anaesthetist* 2017; 66: 660–666. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28589374>
- [150] 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>
- [151] 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>
- [152] 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>
- [153] 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>
- [154] 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>
- [155] 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
- [156] Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK. Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht-heilbaren Krebserkrankung. Version 2.2. 2020. <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/palliativmedizin/>
- [157] Terminology of nodular hepatocellular lesions. *Hepatology* 1995; 22: 983–993. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0270913995903240?via%3Dihub>
- [158] 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
- [159] 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
- [160] 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
- [161] 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
- [162] 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>
- [163] 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. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/liv.12966>
- [164] 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>
- [165] 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](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5653748/pdf/10353_2017_Article_487.pdf)
- [166] 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>
- [167] 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>
- [168] 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
- [169] 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
- [170] 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

- [171] 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
- [172] 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
- [173] 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
- [174] 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
- [175] 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>
- [176] 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)
- [177] 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
- [178] 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>
- [179] 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. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jgh.12441>
- [180] 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)
- [181] Zhang M, Ma H, Zhang J et al. Comparison of microwave ablation and hepatic resection for hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *Onco Targets Ther* 2017; 10: 4829–4839. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29042794/>
- [182] 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
- [183] 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=1n53m5b4jld7b.x-ic-live-01>
- [184] 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. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/liv.13670>
- [185] Uhljig 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. <https://link.springer.com/article/10.1007/s00330-018-5902-4>
- [186] 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)
- [187] 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
- [188] 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
- [189] 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
- [190] 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
- [191] 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
- [192] 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
- [193] 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>
- [194] 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
- [195] 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>
- [196] 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. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6045511/pdf/dir-24-4-219.pdf>
- [197] 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>
- [198] 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>
- [199] 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
- [200] A comparison of lipiodol chemoembolization and conservative treatment for unresectable hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 1995; 332: 1256–1261. <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJM199505113321903?articleTools=true>



- [201] 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. <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdfdirect/10.1002/hep.510270617?download=true>
- [202] 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
- [203] 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. <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdfdirect/10.1002/1097-0142%2819950515%2975%3A10%3C2427%3A%3AAID-CNCR2820751007%3E3.0.CO%3B2-J?download=true>
- [204] 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. <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdfdirect/10.1002/1097-0142%2819940701%2974%3A1%3C16%3A%3AAID-CNCR2820740105%3E3.0.CO%3B2-V?download=true>
- [205] 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. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdfdirect/10.1111/j.1365-2036.2009.04016.x?download=true>
- [206] Herber S, Otto G, Schneider J et al. Transarterial chemoembolization (TACE) for inoperable intrahepatic cholangiocarcinoma. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2007; 30: 1156–1165. <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s00270-007-9032-7.pdf>
- [207] 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
- [208] 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>
- [209] Okazaki M, Higashihara H, Koganemaru H et al. Transcatheter arterial embolization for inoperable hepatocellular carcinoma. *Jpn J Clin Radiol* 1991; 36: 535–539
- [210] 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
- [211] 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>
- [212] 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. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdfdirect/10.1002/jso.21522?download=true>
- [213] 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>
- [214] 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>
- [215] 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
- [216] 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>
- [217] 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](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4460638/pdf/12885_2015_Article_1480.pdf)
- [218] 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. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdfdirect/10.1111/jgh.13147?download=true>
- [219] 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/>
- [220] 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
- [221] 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. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdfdirect/10.1111/jgh.12439?download=true>
- [222] 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
- [223] 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. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdfdirect/10.1111/1751-2980.12380?download=true>
- [224] 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
- [225] 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
- [226] 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. <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdfdirect/10.1002/hep.26014?download=true>
- [227] 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. <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdfdirect/10.1002/hep.23944?download=true>
- [228] 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. <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdfdirect/10.1002/hep.21980?download=true>

- [229] Chiesa C, Maccauro M, Romito R et al. Need, feasibility and convenience of dosimetric treatment planning in liver selective internal radiation therapy with (90)Y microspheres: the experience of the National Tumor Institute of Milan. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2011; 55 (2): 168–197. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21386789/>
- [230] Garin E, Lenoir L, Rolland Y et al. Dosimetry based on 99mTc-macroaggregated albumin SPECT/CT accurately predicts tumor response and survival in hepatocellular carcinoma patients treated with 90Y-loaded glass microspheres: preliminary results. *J Nucl Med* 2012; 53 (2): 255–263. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22302962/>
- [231] Garin E, Rolland Y, Pracht M et al. High impact of macroaggregated albumin-based tumour dose on response and overall survival in hepatocellular carcinoma patients treated with. *Liver Int* 2017; 37 (1): 101–110. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27514012/>
- [232] Kappadath S, Mikell J, Balagopal A et al. Hepatocellular Carcinoma Tumor Dose Response After. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2018; 102 (2): 451–461. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30191875/>
- [233] Chan K, Alessio A, Johnson G et al. Prospective Trial Using Internal Pair-Production Positron Emission Tomography to Establish the Yttrium-90 Radioembolization Dose Required for Response of Hepatocellular Carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2018; 101 (2): 358–365. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29559288/>
- [234] d'Abadie P, Walrand S, Hesse M et al. Prediction of tumor response and patient outcome after radioembolization of hepatocellular carcinoma using 90Y-PET-computed tomography dosimetry. *Nucl Med Commun* 2021; 42 (7): 747–754. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33741864/>
- [235] Nodari G, Popoff R, Riedinger J et al. Impact of contouring methods on pre-treatment and post-treatment dosimetry for the prediction of tumor control and survival in HCC patients treated with selective internal radiation therapy. *EJNMMI Res* 2021; 11 (1): 24. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33687596/>
- [236] Allimant C, Kafrouni M, Delicque J et al. Tumor Targeting and Three-Dimensional Voxel-Based Dosimetry to Predict Tumor Response, Toxicity, and Survival after Yttrium-90 Resin Microsphere Radioembolization in Hepatocellular Carcinoma. *J Vasc Interv Radiol* 2018; 29 (12): 1662–1670.e4. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30217745/>
- [237] Hermann A, Dieudonné A, Ronot M et al. Relationship of Tumor Radiation-absorbed Dose to Survival and Response in Hepatocellular Carcinoma Treated with Transarterial Radioembolization with. *Radiology* 2020; 296 (3): 673–684. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32602828/>
- [238] Son M, Ha L, Bang M et al. Diagnostic and prognostic value of. *Sci Rep* 2021; 11 (1): 3207. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33547398/>
- [239] 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>
- [240] 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
- [241] 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. <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/pdf/10.1055/a-0990-9114.pdf>
- [242] 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. <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s11605-018-3861-3.pdf>
- [243] 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](https://www.jstage.jst.go.jp/article/bst/11/3/11_2017.01107/_pdf)
- [244] Farges O, Regimbeau JM, Fuks D et al. Multicentre European study of preoperative biliary drainage for hilar cholangiocarcinoma. *Br J Surg* 2013; 100: 274–83. <https://bjssjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdfdirect/10.1002/bjs.8950?download=true>
- [245] 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>
- [246] 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](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6612106/pdf/12957_2019_Article_1656.pdf)
- [247] 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](https://res.mdpi.com/d_attachment/jcm/jcm-08-00458/article_deploy/jcm-08-00458.pdf)
- [248] 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. <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s00423-016-1427-y.pdf>
- [249] 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. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdfdirect/10.1111/jgh.14050?download=true>
- [250] 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
- [251] 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>
- [252] 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
- [253] 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
- [254] Smith AC, Dowsett JF, Russell RC et al. Randomised trial of endoscopic stenting versus surgical bypass in malignant low bile duct obstruction. *Lancet* 1994; 344: 1655–1660
- [255] 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
- [256] 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
- [257] 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>
- [258] 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

- [259] 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
- [260] 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>
- [261] 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. <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s00270-011-0103-4.pdf>
- [262] 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
- [263] 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
- [264] 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>
- [265] 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
- [266] 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
- [267] 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>
- [268] 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>
- [269] 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. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdfdirect/10.1111/apt.15050?download=true>
- [270] 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
- [271] 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>
- [272] 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](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5384559/pdf/10.1177_2050640616654037.pdf)
- [273] 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>