

S3-Leitlinie: Diagnostik und Therapie biliärer Karzinome

Kurzversion 2.00 – Juni 2021, AWMF-Registernummer: 032-0530L

Autoren

M. Bitzer¹, S. Voesch¹, J. Albert², P. Bartenstein³, W. Bechstein⁴, S. Blödt⁵, T. Brunner⁶, F. Dombrowski⁷, M. Evert⁸, M. Follmann⁹, C. La Fougère¹⁰, P. Freudenberger¹¹, A. Geier¹², E. Gkika¹³, M. Götz¹⁴, E. Hammes¹⁵, T. Helmberger¹⁶, R. T. Hoffmann¹⁷, W. P. Hofmann¹⁸, P. Huppert¹⁹, A. Kautz²⁰, G. Knötgen²¹, J. Körber²², D. Krug²³, F. Lammert²⁴, H. Lang²⁵, T. Langer²⁶, P. Lenz²⁷, A. Mahnken²⁸, A. Meining²⁹, O. Micke³⁰, S. Nadalin³¹, H. P. Nguyen³², J. Ockenga³³, K. Oldhafer³⁴, P. Paprottka³⁵, K. Paradies³⁶, P. Pereira³⁷, T. Persigehl³⁸, M. Plauth³⁹, R. Plentz⁴⁰, J. Pohl⁴¹, J. Riemer⁴², P. Reimer⁴³, J. Ringwald⁴⁴, U. Ritterbusch⁴⁵, E. Roeb⁴⁶, B. Schellhaas⁴⁷, P. Schirmacher⁴⁸, I. Schmid⁴⁹, A. Schuler⁵⁰, D. von Schweinitz⁵¹, D. Seehofer⁵², M. Sinn⁵³, A. Stein⁵⁴, A. Stengel⁵⁵, N. Steubesand⁵⁶, C. Stoll⁵⁷, A. Tannapfel⁵⁸, A. Taubert⁵⁹, J. Trojan⁶⁰, I. van Thiel⁶¹, R. Tholen⁶², A. Vogel⁶³, T. Vogl⁶⁴, H. Vorwerk⁶⁵, F. Wacker⁶⁶, O. Waidmann⁶⁷, H. Wedemeyer⁶⁸, H. Wege⁶⁹, D. Wildner⁷⁰, C. Wittekind⁷¹, M. A. Wörns⁷², P. Galle⁷², N. Malek⁷³

Institute

- | | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1 Medizinische Klinik I, Universitätsklinikum Tübingen | 25 Klinik für Allgemein-, Viszeral und Transplantationschirurgie, Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz |
| 2 Abteilung für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, Robert-Bosch-Krankenhaus, Stuttgart | 26 Office des Leitlinienprogrammes Onkologie, c/o Deutsche Krebsgesellschaft e.V., Berlin |
| 3 Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin, LMU Klinikum, München | 27 Universitätsklinikum Münster, Zentrale Einrichtung Palliativmedizin, Münster |
| 4 Klinik für Allgemein-, Viszeral-, Transplantations- und Thoraxchirurgie, Universitätsklinikum Frankfurt | 28 Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH, Marburg |
| 5 AWMF-Geschäftsstelle, Berlin | 29 Medizinische Klinik und Poliklinik II des Universitätsklinikums Würzburg |
| 6 Klinik für Strahlentherapie, Universitätsklinikum Magdeburg | 30 Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Franziskus Hospital Bielefeld |
| 7 Institut für Pathologie, Universitätsmedizin Greifswald | 31 Universitätsklinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie, Universitätsklinikum Tübingen |
| 8 Institut für Pathologie, Regensburg | 32 Humangenetik, Ruhr-Universität, Bochum |
| 9 Office des Leitlinienprogrammes Onkologie, c/o Deutsche Krebsgesellschaft e.V., Berlin | 33 Medizinische Klinik II, Klinikum Bremen-Mitte, Bremen |
| 10 Nuklearmedizin und Klinische Molekulare Bildgebung, Tübingen | 34 Klinik für Leber-, Gallenwegs- und Pankreaschirurgie, Semmelweis Universität, Asklepios Campus Hamburg |
| 11 Clinical Guideline Services GmbH, Berlin | 35 Abteilung für interventionelle Radiologie, Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München |
| 12 Medizinische Klinik und Poliklinik II, Universitätsklinikum Würzburg | 36 Konferenz onkologischer Kranken- und Kinderkrankenpflege, Hamburg |
| 13 Klinik für Strahlenheilkunde, Department für Radiologische Diagnostik und Therapie, Universitätsklinikum Freiburg | 37 Abteilung für interventionelle Radiologie, Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München |
| 14 Kliniken Böblingen | 38 Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Universitätsklinikum Köln |
| 15 Lebertransplantierte Deutschland e. V., Ansbach | 39 Städtisches Klinikum Dessau |
| 16 Institut für Radiologie, Neuroradiologie und minimal-invasive Therapie, München Klinik Bogenhausen, München | 40 Klinikum Bremen-Nord, Innere Medizin, Bremen |
| 17 Institut und Poliklinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Dresden | 41 Interventionelles Endoskopiezentrum und Schwerpunkt Gastrointestinale Onkologie, Asklepios Klinik Altona, Hamburg |
| 18 Gastroenterologie am Bayerischen Platz, medizinisches Versorgungszentrum, Berlin | 42 Lebertransplantierte Deutschland e. V., Bretzfeld |
| 19 Radiologisches Zentrum, Max Grundig Klinik, Bühl | 43 Institut für diagnostische und interventionelle Radiologie, Städtisches Klinikum Karlsruhe gGmbH, Karlsruhe |
| 20 Deutsche Leberhilfe e.V., Köln | 44 Psychosomatische Medizin und Psychotherapie, Universitätsklinikum Tübingen |
| 21 Konferenz onkologischer Kranken- und Kinderkrankenpflege, Hamburg | 45 Hospizarbeit am Universitätsklinikum Essen |
| 22 Klinik Nahetal, Fachklinik für onkologische Rehabilitation und Anschlussrehabilitation, Bad Kreuznach | |
| 23 Klinik für Strahlentherapie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Kiel | |
| 24 Medizinische Hochschule Hannover | |

- 46 Medizinische Klinik II, Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH, Gießen
- 47 Medizinische Klinik I, Friedrich-Alexander Universität Erlangen-Nürnberg, Erlangen
- 48 Pathologisches Institut, Universitätsklinikum Heidelberg
- 49 Zentrum Pädiatrische Hämatologie und Onkologie, Dr. von Haunersches Kinderspital, Klinikum der Universität München
- 50 Medizinische Klinik, Alb Fils Kliniken GmbH, Göppingen
- 51 SRH Wilhelm Löhe Hochschule, Fürth
- 52 Klinik und Poliklinik für Viszeral-, Transplantations-, Thorax- und Gefäßchirurgie, Universitätsklinikum Leipzig
- 53 Medizinische Klinik II, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
- 54 Hämatologisch-Onkologischen Praxis Eppendorf, Hamburg
- 55 Psychosomatische Medizin und Psychotherapie, Universitätsklinikum Tübingen
- 56 Clinical Guideline Services GmbH, Kiel
- 57 Klinik Herzoghöhe Bayreuth, Bayreuth
- 58 Institut für Pathologie der Ruhr-Universität Bochum am Berufsgenossenschaftlichen Universitätsklinikum Bergmannsheil, Bochum
- 59 Kliniksozialdienst, Universitätsklinikum Heidelberg, Bochum
- 60 Medizinische Klinik I, Universitätsklinikum Frankfurt, Frankfurt am Main
- 61 Deutsche Leberhilfe e.V., Köln
- 62 Deutscher Verband für Physiotherapie e. V., Köln
- 63 Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie, Endokrinologie der Medizinischen Hochschule Hannover, Hannover
- 64 Universitätsklinikum Frankfurt, Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Frankfurt
- 65 Klinik für Strahlentherapie, Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH, Marburg

- 66 Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie der Medizinischen Hochschule Hannover, Hannover
- 67 Medizinische Klinik I, Universitätsklinikum Frankfurt, Frankfurt am Main
- 68 Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie Medizinische Hochschule Hannover, Hannover
- 69 Medizinische Klinik und Poliklinik, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg
- 70 Innere Medizin, Krankenhäuser Nürnberger Land GmbH, Lauf an der Pegnitz
- 71 Institut für Pathologie, Universitätsklinikum Leipzig, Leipzig
- 72 Medizinische Klinik und Poliklinik, Universitätsklinikum Mainz, Mainz
- 73 Medizinische Klinik I, Universitätsklinikum Tübingen, Tübingen

Bibliografie

Z Gastroenterol 2022; 60: 219–238

DOI 10.1055/a-1589-7638

ISSN 0044-2771

© 2022. Thieme. All rights reserved.

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

Korrespondenzadresse

Sabrina Voesch

Medizinische Klinik I

Universitätsklinikum Tübingen, Otfried-Müller-Str. 10, 72076 Tübingen, Deutschland

Sabrina.Voesch@med.uni-tuebingen.de

Nisar Malek

Medizinische Klinik I

Universitätsklinikum Tübingen, Otfried-Müller-Str. 10, 72076 Tübingen, Deutschland

Inhaltsverzeichnis		Seite
1.	Informationen zu dieser Leitlinie	221
1.1.	Herausgeber	221
1.2.	Federführende Fachgesellschaft(en)	221
1.3.	Finanzierung der Leitlinie	221
1.4.	Kontakt	221
1.5.	Zitierweise	221
1.6.	Besonderer Hinweis	221
1.7.	Ziele des Leitlinienprogramms Onkologie	222
1.8.	Weitere Dokumente zu dieser Leitlinie	222
1.9.	Zusammensetzung der Leitliniengruppe	222
1.9.1.	Koordination und Redaktion	222
1.9.2.	Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen	222
1.9.3.	Patientenbeteiligung	222
1.9.4.	Methodische Begleitung	222

Inhaltsverzeichnis		Seite
1.10.	Verwendete Abkürzungen	224
2.	Einführung	226
2.1.	Geltungsbereich und Zweck	226
2.1.1.	Zielsetzung und Fragestellung	226
2.1.2.	Adressaten	226
2.1.3.	Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren	227
2.1.4.	Grundlagen der Methodik	227
2.1.5.	Schema der Evidenzgraduierung nach Oxford (Version 2011)	227
2.1.6.	Schema der Empfehlungsgraduierung	227
2.1.7.	Statements	227
2.1.8.	Expertenkonsens (EK)	227
2.1.9.	Klug entscheiden	227
2.1.10.	Unabhängigkeit und Darlegung möglicher Interessenkonflikte	227

Inhaltsverzeichnis		Seite
3.	Diagnostik und Therapie des Hepatozellulären Karzinoms	229
4.	Diagnostik und Therapie der biliären Karzinome	230
4.1.	Risikofaktoren, Prävention und Früherkennung	230
4.1.1.	Risikofaktoren	230
4.1.2.	Prophylaktische und therapeutische Maßnahmen zur Reduktion des Risikos der Entstehung von biliären Karzinomen	230
4.1.3.	Früherkennung	231
4.2.	Histopathologische und molekulare Diagnostik	231
4.3.	Bildgebende und endoskopische Diagnostik	232
4.3.1.	Endoskopische Diagnostik	232
4.4.	Operative und interventionelle Therapieverfahren	232
4.4.1.	Resektion	232
4.4.2.	Lebertransplantation	233
4.4.3.	Interventionelle Therapieverfahren	233
4.4.4.	Endoskopische Therapieverfahren	233
4.4.5.	Stereotaxie	235
4.4.6.	Nachsorge	235
4.5.	Systemtherapie	235
4.5.1.	Adjuvante Therapie	235
4.5.2.	Neoadjuvante Therapie primär resektabler Tumoren	235
4.5.3.	Systemtherapie lokal fortgeschrittener Tumoren	235
4.5.4.	Palliative Systemtherapie	236
4.5.5.	Verlaufskontrollen unter Systemtherapie	236
4.6.	Supportivtherapie des Hepatozellulären Karzinoms und der biliären Karzinome	236
4.6.1.	Ernährung	236
4.6.2.	Palliativmedizinische Behandlung beim HCC/CCA	236
4.6.3.	Rehabilitation, Sport- und Bewegungstherapie	237
4.6.4.	Psychoonkologie	237
5.	Qualitätsindikatoren	237
6.	Abbildungsverzeichnis	237
7.	Tabellenverzeichnis	237
Literaturverzeichnis		237

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 Deutschen Krebshilfe (DKH)

1.2. Federführende Fachgesellschaft(en)

Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten



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): Diagnostik und Therapie des Hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome, Langversion 2.0, Juni 2021, AWMF Registernummer: 032/-053OL, <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/hepatozellulaeres-karzinom-hcc/>

1.6. Besonderer Hinweis

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

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

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

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

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

1.7. Ziele des Leitlinienprogramms Onkologie

Die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V., die Deutsche Krebsgesellschaft e. V. und die 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. 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 Organtumorzentren.

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
- Laienversion (Patientenleitlinie)
- Leitlinienreport zum Erstellungsprozess der Leitlinie
- Evidenztabellen

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

- Leitlinienprogramm Onkologie (<https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/hepatozellulaeres-karzinom-hcc/>)
- AWMF (www.leitlinien.net)
- Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (www.dgvs.de)
- Guidelines International Network (www.g-i-n.net).

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 und Redaktion

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
 Sabrina Voesch
 Ärztin in Weiterbildung Medizinische Klinik Universitätsklinikum Tübingen

1.9.2. Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen

In ► **Tab. 1** sind die an der Leitlinienerstellung beteiligten medizinischen Fachgesellschaften und sonstigen Organisationen sowie deren mandatierte Vertreter aufgeführt.

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

- Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin
- Deutsche Gesellschaft für Pflegewissenschaft e. V.
- Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Onkologie
- Arbeitsgemeinschaft Onkologische Thoraxchirurgie
- Deutsche Gesellschaft für Ernährung e. V.
- Deutsche Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin

Die Zuordnung der beteiligten Mandatsträger und Experten finden Sie in den ► **Tab. 2, 3**.

1.9.3. Patientenbeteiligung

Die Leitlinie wurde unter direkter Beteiligung von vier Patientenvertretern erstellt.

Herr Ingo van Thiel, Herr Achim Kautz und Frau Elke Hammes waren von Beginn an in die Erstellung der Leitlinie eingebunden und nahmen mit eigenem Stimmrecht an der Konsensuskonferenz teil. Herr Kautz war der Stellvertreter von Herrn Thiel und hat daher nicht abgestimmt. Frau Riemer ersetzte Frau Hammes ab der Videokonsensuskonferenz 08/2020.

1.9.4. Methodische Begleitung

1. Durch das Leitlinienprogramm Onkologie:
 - a) Dr. med. Markus Follmann, MPH, MSc (OL Office c/o Deutsche Krebsgesellschaft)
 - b) Thomas Langer, Dipl. Soz. Wiss. (OL Office c/o Deutsche Krebsgesellschaft)

► **Tab. 1** Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen.

Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen	Mandatsträger
Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie (DGAV)	Oldhafer K., Seehofer D. (Stellv.)
Deutsche Gesellschaft für Chirurgie (DGCH)	Lang H.
Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM)	Plauth M., Ockenga J. (Stellv.)
Deutsche Gesellschaft für Endoskopie und bildgebende Verfahren (DGE-BV)	Meining A.
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO)	Sinn M.
Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)	Bitzer M., Trojan J.
Deutsche Gesellschaft für interventionelle Radiologie und minimalinvasive Therapie (DeGIR)	Pereira P., Mahnken A. (Stellv.), Huppert P. (Stellv.)
Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN)	Bartenstein P., La Fougère Ch. (Stellv.)
Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH)	Schmid I., v. Schweinitz D. (Stellv.)
Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin (DGPall)	Lenz P.
Deutsche Gesellschaft für Pathologie (DGP)	Schirmacher P., Evert M.
Berufsverband deutscher Pathologen (BDP)	Schirmacher P., Evert M.
Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO)	Vorwerk H., Krug D. (Stellv.)
Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin (DEGUM)	Schuler A., Wildner D. (Stellv.)
Deutscher Verband für Physiotherapie (ZKV)	Tholen R.
Deutsche Röntgengesellschaft e. V. (DRG)	Vogl T., Paprottka P., Wacker F., Helmberger T.
Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)	Malek N., Galle P., Götz M., Lammert F., Plentz R.
Deutsche Transplantationsgesellschaft (DTG)	Nadalin S.
Deutsche Gesellschaft für Humangenetik (GfH)	Nguyen H. P.
Deutsche Leberhilfe e. V.	van Thiel I., Kautz A. (Stellv.)
Deutsche Leberstiftung	Schirmacher P.
Lebertransplantierte Deutschland e. V.	Hammes E. bis 10.08.2020 Riemer J. ab 11.08.2020
Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO)	Vogel A., Wege H.
Arbeitsgemeinschaft Onkologische Pathologie	Dombrowski F.
Arbeitsgemeinschaft Radiologische Onkologie (ARO)	Brunner T., Gkika E. (Stellv.)
Arbeitsgemeinschaft Tumorklassifikation in der Onkologie (ATO)	Tannapfel A., Wittekind Ch. (Stellv.)
Arbeitsgemeinschaft Supportive Maßnahmen in der Onkologie (AGSMO)	Stein A.
Arbeitsgemeinschaft Onkologische Rehabilitation und Sozialmedizin (AGORS)	Körper J.
Chirurgische Arbeitsgemeinschaft Onkologie (CAO-V)	Bechstein W.
Arbeitsgemeinschaft Psychoonkologie (PSO)	Stengel A., Ringwald J. (Stellv.)
Konferenz Onkologischer Kranken- und Kinderkrankenpflege (KOK)	Knötgen G., Paradies K. (Stellv.)
Arbeitsgemeinschaft Palliativmedizin (APM)	Ritterbusch U.
Arbeitsgemeinschaft Bildgebung in der Onkologie (ABO)	Persigehl T.
Arbeitsgemeinschaft Prävention und Integrative Medizin in der Onkologie (AG PRIO)	Stoll Ch., Micke O. (Stellv.)
Arbeitsgemeinschaft Soziale Arbeit in der Onkologie (ASO)	Taubert A.

2. Durch die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V.:
 - a) Dr. rer. medic. Susanne Blödt, MScPH (AWMF-IMWI)
3. Durch die Firma Clinical Guideline Service – User Group:
 - a) Dr. Nadine Steubesand
 - b) Dr. Paul Freudenberger

4. Durch die DGVS
 - a) Pia Lorenz
 - b) PD Dr. med. Petra Lynen Jansen

► **Tab. 2** Arbeitsgruppen und deren Mitglieder.

Arbeitsgruppe	Mitglieder der Arbeitsgruppe (AG-Leiter hervorgehoben)
AG I. Risikofaktoren, Prävention und Früherkennung	Trojan J. , Schuler A., van Thiel I., Kautz A., Wedemeyer H., Lammert F., Roeb E., Geier A., Wildner D., Hofmann, W.P., Schmid I.
AG II.I Histopathologische und molekulare Diagnostik	Schirmacher P. , Nguyen H.P., Dombrowski F., Evert M., Tannapfel A.
AG II.II Bildgebende Diagnostik	Götz M. , Paprottka P. , Persigehl T., Vogl T. J., Meining A., Wacker F., Pohl J., Reimer P., Schellhaas B.
AG III.I Operative und interventionelle Therapieverfahren	Nadalin S. , Pereira P. , Bechstein W., Oldhafer K., Lang H., Bartenstein P., Vorwerk H., Brunner T., Hammes E., Vogel A., Helmlinger T., Seehofer D., La Fougère Ch., Albert J., Hoffmann R.-T., Mahnken A., Huppert P., Gkika E., Krug D.
AG III.II Systemtherapie	Bitzer M. , Galle P. , Sinn M., Stein A., Plentz R., Schmid I., Wörns M.-A., Wege H.
AG IV Supportivtherapie	Lenz P. , Ritterbusch U., Tholen R., Körber J., Stoll Ch., Taubert A., Stengel A., Knötgen G., Plauth M., Waidmann O.

► **Tab. 3** Beteiligte Experten.

Beteiligte Experten	Arbeitsgruppe
Wedemeyer H.	AG I Risikofaktoren, Prävention und Früherkennung
Roeb E.	AG I Risikofaktoren, Prävention und Früherkennung
Geier A.	AG I Risikofaktoren, Prävention und Früherkennung
Pohl J.	AG II. II Bildgebende Diagnostik
Reimer P.	AG II. II Bildgebende Diagnostik
Schellhaas B.	AG II. II Bildgebende Diagnostik
Albert J.	AG III.I. Operative und interventionelle Therapieverfahren
Hoffmann R.-T.	AG III.I. Operative und interventionelle Therapieverfahren
Hofmann W. P.	AG I Risikofaktoren, Prävention und Früherkennung
Wörns M.-A.	AG III.II. Systemtherapie
Waidmann O.	AG IV. Supportivtherapie

1.10. Verwendete Abkürzungen

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	Alpha-Fetoprotein
AFP-L3	Lektin reaktives Alpha-Fetoprotein
AG	Arbeitsgruppe
ALT	Alanin-Aminotransferase
APASL	Asian Pacific Association for the Study of the Liver
APRI	AST/Thrombozyten-Ratio-Index
ARFI	Acoustic Radiation Force Impulse Imaging
AST	Aspartat-Aminotransferase

Abkürzung	Erläuterung
ATG	Antithymozytenglobulin
AUC	Area under the Curve
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V.
ÄZQ	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin
BÄK	Bundesärztekammer
BCLC	Barcelona Clinic Liver Cancer
Bds	Beiderseits
BillIN	Biliäre intraepitheliale Neoplasie
BMI	Body-Mass-Index
BSC	Best Supportive Care
BSG	British Society of Gastroenterology
CA 19-9	Carbohydrate-Antigen 19-9

Abkürzung	Erläuterung
CCA	Cholangiokarzinom
iCCA	Intrahepatisches Cholangiokarzinom
dCCA	Distales Cholangiokarzinom
eCCA	Extrahepatisches Cholangiokarzinom
pCCA	Perihiläres Cholangiokarzinom
CD	Cluster of Differentiation
CEUS	Kontrastmittel-Ultraschall
CI	Konfidenzintervall
CIPN	Chemotherapie-induzierte periphere Neuropathie
CLIP	Cancer of the Liver Italian Program
CNI	Calcineurininhibitor
CR	Complete Remission
CT	Computertomografie
CTCEA	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTLA-4	Cytotoxic T-lymphocyte-associated Protein 4
CU-HCC	Chinese University-HCC (Risikoscore)
CUP	Cancer of Unkown Primary
DAAD	Direct-acting antiviral Drugs
DCP	des-Gamma-Carboxyprothrombin
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	Deutsche Krebshilfe e. V.
EASL	European Association for the Study of the Liver
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EG	Empfehlungsgrad, A = starke Empfehlung, B = Empfehlung, 0 = offene Empfehlung
EK	Expertenkonsens
ELTR	European Liver Transplant Registry
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)grafie
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)	Endosonografischer Ultraschall – (Feinnadelaspiration)
FACT-H	Functional Assessment of Cancer Therapy- Hepatobiliary
FDG-PET	Fluorodeoxyglukose-Positronen-Emissionstomografie
FIB-4	Fibrosis-4

Abkürzung	Erläuterung
GAG-HCC	Guide with Age, Gender, HBV DNA, Core Promoter Mutations and Cirrhosis-HCC
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 e. V.
G-I-N	Guidelines International Network
GLOBOCAN	Global Cancer Incidence, Mortality and Prevalence
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
HAI	Hepatische arterielle Infusion
HBsAg	Hepatitis-B-surface-Antigen
HBeAg	Hepatitis-B-envelope-Antigen
HBV	Hepatitis B
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
HCV	Hepatitis C
HepPar1	Hepatocyte Paraffin 1
HR	Hazard Ratio
HSP70	Hitzeschockprotein 70
hTERT	Human Telomerase Reverse Transcriptase
ICCR	International Collaboration on Cancer Reporting
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
IGRT	Image Guided Radiotherapy
ILCA	International Liver Cancer Association
IPMN	Intraduktale papillär-muzinösen Neoplasie
IRE	Irreversible Elektroporation
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to Treat
JIS	Japan Integrated Staging Score
KASL	Korean Association for the Study of the Liver
LA	Leitlinienadaptation
LAASL	Latin American Association for the Study of the Liver (LAASL)
LiMax	Maximum liver function capacity
LIRADS	Liver Imaging Reporting and Data System
LL	Leitlinie
LoE	Level of Evidence
LTx	Lebertransplantation
MARS	Molecular-Adsorbent-Recirculating-System
MCN	Muzinös-zystische Neoplasie
MRCP	Magnetresonanztomografie-Cholangiopankreatikografie
MR(T)	Magnetresonanztomografie

Abkürzung	Erläuterung
MWA	Mikrowellenablation
NAFLD	Non-alcoholic fatty Liver Disease
NASH	Nichtalkoholische Steatohepatitis
NCI	National Cancer Institute
NCCN	The National Comprehensive Cancer Network
NGC	National Guideline Clearinghouse
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence
NRS	Nutrition Risk Screening
NT	Nicht transplantabel
OL	Leitlinienprogramm Onkologie
OP	Operation
ORN	Osteoradionekrose
OS	Overall Survival
PBC	Primär biliäre Zirrhose
PBD	Präoperative biliäre Drainage
PD	Progressive Disease
PDT	Photodynamische Therapie
PEI/PAI	Perkutane Ethanol-Injektion
PET	Positronen-Emissions-Tomografie
PFS	Progression-free Survival
PICO	Population Intervention Comparison Outcome
PR	Partial Remission
PS	Progressive Disease
PSC	Primär sklerosierende Cholangitis
PV	Portalvene
PZK	Patientenzentrierte Kommunikation
QI	Qualitätsindikatoren
QoL	Quality of Life
RFA	Radiofrequenzablation
iRFA	Intraduktale Radiofrequenzablation
RILD	Radiation induced Liver Disease
RR	Relatives Risiko
SBRT	Stereotactic Body Radiotherapy
SD	Stable Disease
SEOM	Spanish Society of Medical Oncology
SEMS	Selbstexpandierender Metallstent
SGA	Subjective Global Assessment
SGB	Sozialgesetzbuch
SR	Systematische Recherche
STIKO	Ständige Impfkommission
SVR	Substained Virological Response
TACE	Transarterielle Chemoembolisation
DEB-TACE	Drug-eluting Bead TACE
TARE	Transarterielle Radioembolisation
TNM	Tumor Nodus Metastase

Abkürzung	Erläuterung
TTD	Time to Deterioration
TTP	Time to Progression
UICC	Union for International Cancer Control
UCSF	University of California, San Francisco
UNOS	United Network of Organ Sharing
US	Ultraschall
VEGF(R)	Vascular Endothelial Growth Factor (Receptor)
WHO	World Health Organisation

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 Anwenderzielgruppe sind Ärztinnen und Ärzte aller Versorgungsbereiche (insbesondere Fachärztinnen und Fachärzte), die Patienten mit chronischen Lebererkrankungen, Verdacht auf sowie diagnostizierten hepatobiliären Tumoren ambulant und/oder stationär behandeln. Hierzu gehören unter anderem Allgemeinmediziner, Internisten, Gastroenterologen und Hepatologen, Onkologen, Radiologen, Chirurgen, Palliativmediziner, Pathologen, Nuklearmediziner und Strahlentherapeuten, Psychoonkologen, onkologisch tätige Pflegekräfte und Physiotherapeuten sowie alle an einem HCC oder biliären Karzinom erkrankten Patienten und deren Angehörige. Weitere Adressaten dieser Leitlinie

sind übergeordnete Organisationen (z. B. Krankenkassen). 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 gültig, die Gültigkeitsdauer wird auf drei Jahre geschätzt. Vorgesehen sind regelmäßige Aktualisierungen, bei dringendem Änderungsbedarf werden diese gesondert publiziert. Kommentare und Hinweise für den Aktualisierungsprozess sind ausdrücklich erwünscht und können an die folgende Adresse gesendet werden: hcc@leitlinienprogramm-onkologie.de.

2.1.4. Grundlagen der Methodik

Die methodische Vorgehensweise bei der Erstellung der Leitlinie ist im Leitlinienreport dargelegt. Dieser ist im Internet z. B. auf den Seiten des Leitlinienprogramms Onkologie (<http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Leitlinien.7.0.html>) und den Seiten der AWMF (<http://www.awmf.org/>) frei verfügbar.

2.1.5. Schema der Evidenzgraduierung nach Oxford (Version 2011)

Zur Klassifikation des Verzerrungsrisikos der identifizierten Studien wurde in dieser Leitlinie das in ► **Tab. 4** 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.

2.1.6. Schema der Empfehlungsgraduierung

Die Methodik des Leitlinienprogramms Onkologie sieht eine Vergabe von Empfehlungsgraden durch die Leitlinienautoren im Rahmen eines formalen Konsensusverfahrens vor. Dementsprechend wurden durch die AWMF moderierte, nominale Gruppenprozesse bzw. strukturierte Konsensuskonferenzen durchgeführt [2]. Im Rahmen dieser Prozesse wurden die Empfehlungen von den stimmberechtigten Mandatsträgern (siehe Kapitel 1.9.2) formal abgestimmt. Die Ergebnisse der jeweiligen Abstimmungen (Konsensusstärke) sind entsprechend den Kategorien in ► **Tab. 6** den Empfehlungen zugeordnet.

In der Leitlinie werden zu allen evidenzbasierten Statements (siehe Kapitel 2.2.3) 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 (siehe ► **Tab. 5**), die sich auch in der Formulierung der Empfehlungen jeweils widerspiegeln.

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

2.1.7. 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.

2.1.8. Expertenkonsens (EK)

Statements/Empfehlungen, für die eine Bearbeitung auf der Grundlage von Expertenkonsens der Leitliniengruppe beschlossen wurde, sind als Expertenkonsens ausgewiesen. Für diese Empfehlungen wurde keine systematische Literaturrecherche durchgeführt (die in den Hintergrundtexten ggf. angeführten Studien wurden von den beteiligten Fachexperten ausgewählt). Bei Empfehlungen, die auf einem Expertenkonsens basieren, werden keine Symbole bzw. Buchstaben verwendet, um die Empfehlungsstärke und die Qualität der Evidenz darzustellen. Die Stärke der Empfehlung ergibt sich hier allein aus der verwendeten Formulierung (soll/sollte/kann) entsprechend der Abstufung in ► **Tab. 5**.

2.1.9. Klug entscheiden

Empfehlungen, die mit „Klug entscheiden“ gekennzeichnet sind, wurden für die „Klug entscheiden“-Initiative der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin ausgewählt. Diese Empfehlungen sollen als konkrete Hilfestellung bei der Indikationsstellung zu diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen dienen, um eine Unter- bzw. Überversorgung zu vermeiden. Weitere Informationen finden Sie unter <https://www.klug-entscheiden.com/>.

2.1.10. Unabhängigkeit und Darlegung möglicher Interessenkonflikte

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

Der Umgang mit Interessenkonflikten wurde analog der Vorgaben der AWMF gemeinsam in unserem Steuergruppentreffen vom 18.07.2019 konsentiert. Zusätzlich wurde dieses Vorgehen mit Vertretern der DKG und der AWMF besprochen. Hier wurde folgendes Vorgehen festgehalten:

► Tab. 4 Schema der Evidenzgraduierung nach Oxford (Version 2011) [1].

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

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

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

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

*** Konsekutiver Einschluss = Patienten werden fortlaufend rekrutiert.

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

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

3 Nachbeobachtungsstudie einer Population aus einem abgeschlossenen RCT.

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

► **Tab. 5** Schema der Empfehlungsgraduierung.

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

► **Tab. 6** Konsensstärke.

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

- Es wurden alle direkten finanziellen und indirekten sekundären Interessen der letzten drei Jahre im Formular der Interessenkonflikte angegeben. Unmittelbar vor den beiden Konsensuskonferenzen erfolgte eine Aktualisierung der Erklärung.
- Entscheidend für die Bewertung war der thematische Bezug zur Leitlinie.
- Die Erklärungen zu den Interessenkonflikten werden im Leitlinienreport aufgeführt.

Umgang mit direkten finanziellen Interessenkonflikten:

- Es wurde bei finanziellen Vergütungen durch Ad-Board, Bertätigkeit, Vortragstätigkeit und Industriedrittmitteln in verantwortlicher Position ein finanzieller Rahmen von 5000 €/Jahr und Firma festgesetzt. Oberhalb dieser Grenze kam es zur Feststellung eines moderaten Interessenkonfliktes.
- Wurde ein moderater Interessenkonflikt festgestellt, enthielt sich der Mandatsträger bei einzelnen Fragen oder Themenbereichen, je nach festgestelltem Interessenkonflikt.

- Im Hinblick auf die AG-Leiter wurde darauf geachtet, dass einem Mitglied der Steuergruppe mit einem moderateren Interessenkonflikt ein weiteres Mitglied der Steuergruppe mit keinem oder lediglich geringem Interessenkonflikt zur Seite gestellt wurde.
- 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 diese ein essenzieller Teil der wissenschaftlichen und klinischen Arbeit sind.
- Ebenso wurde der Schwerpunkt der wissenschaftlichen und klinischen Tätigkeit in diesem Feld erwartet, um eine wissenschaftliche und praktikable Leitlinie zu erstellen.
- Eine persönliche Beziehung (Partner oder Verwandter 1. Grades) zu einem Vertretungsberechtigten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft lag bei keinem Mandatsträger vor.

Der Vorschlag der Steuergruppe zum Management wurde zu Beginn der Konsenskonferenz diskutiert und umgesetzt.

Als protektive Faktoren gegen eine Verzerrung durch Interessenkonflikte können 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 Konsenskonferenz 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 des hepatozellulären Karzinoms

Die S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie des hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome umfasst zwei Tumorentitäten. Zur Vereinfachung sind die Tumorentitäten hier getrennt veröffentlicht. An dieser Stelle verweisen wir daher auf die S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie des hepatozellulären Karzinoms.

4. Diagnostik und Therapie der biliären Karzinome

4.1. Risikofaktoren, Prävention und Früherkennung

4.1.1. Risikofaktoren

Nr.	Empfehlung/Statement	EG	LoE	Quellen
4.1.	<p>Risikofaktoren für die Entwicklung eines intra- oder extrahepatischen Cholangiokarzinoms sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Adipositas ▪ Alkoholabusus ▪ Choledochus-Zysten ▪ Cholelithiasis ▪ Chronisch bakterielle Cholangitis ▪ Chronisch entzündliche Darmerkrankungen ▪ Chronische Hepatitis B-Virusinfektion ▪ Chronische Hepatitis C-Virusinfektion ▪ Diabetes mellitus ▪ Leberegel ▪ Leberzirrhose ▪ Nichtalkoholische Fettlebererkrankung ▪ Parasitäre Cholangitiden ▪ Primär sklerosierende Cholangitis ▪ Rauchen ▪ Rezidivierende pyogene Cholangitiden 		2–3	De Novo [3–9]
4.2.	<p>Risikofaktoren für die Entwicklung eines Gallenblasenkarzinoms sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Anatomische Anomalien der intra- und extrahepatischen Gallenwege ▪ Cholelithiasis ▪ Chronisch bakterielle und parasitäre Cholangitis ▪ Diabetes mellitus ▪ Gallenblasenpolypen ▪ Porzellangallenblase ▪ Primär sklerosierende Cholangitis 		2–3	De Novo [3, 4, 7, 8, 10, 11]

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

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

4.1.3. Früherkennung

Nr.	Empfehlung/Statement	EG	LoE	Quellen
4.6.	Bei Patienten mit PSC sollte halbjährlich eine Bildgebung im Rahmen der Cholangiokarzinom-Früherkennung durchgeführt werden.	EK		

4.2. Histopathologische und molekulare Diagnostik

Nr.	Empfehlung/Statement	EG	LoE	Quellen
4.7.	Vor oder im Rahmen einer Tumorthherapie sollen Tumoren der Gallenwege und Gallenblase histologisch oder ggf. zytologisch gesichert werden.	EK		
4.8.	Die Typisierung der Karzinome der Gallenwege und der Gallenblase soll nach der anatomischen Lokalisation (intrahepatisch, perihilär, distale Gallenwege, Gallenblase) und gemäß der histologischen Differenzierung nach der aktuellen WHO-Klassifikation erfolgen. Bei intrahepatischen Cholangiokarzinomen sollte eine Unterscheidung des Typs „small duct“ und „large duct“ erfolgen.	EK		
4.9.	Die Bearbeitung und Befundung eines Resektats soll die Ausdehnung des Tumors (Staging) gemäß der aktuellen TNM-Klassifikation, seinen Typ (Typing) und Differenzierungsgrad (Grading) und den Status des Resektatrandes (R-Klassifikation) sowie bei intrahepatischen Cholangiokarzinomen den Status der nichttumorösen Leber ermitteln. Bei Präparaten mit prämaligen Läsionen soll durch genaue Aufarbeitung ein möglicher Übergang in ein invasives Karzinom abgeklärt werden.	EK		
4.10.	Die Diagnose eines Cholangiokarzinoms kann bei klarer Konstellation durch die konventionelle Histologie gestellt werden. In unklaren Fällen, insbesondere bei intrahepatischen Tumoren, soll die Diagnose durch geeignete immunhistologische und oder molekularpathologische Untersuchungen abgesichert werden.	EK		
4.11.	Cholangiokarzinome weisen potenzielle Zielstrukturen für eine molekular gesteuerte Systemtherapie auf, die im geeigneten Kontext getestet werden sollten.	EK		

► **Tab. 7** 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 außerhalb der EU
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 außerhalb der EU
NTRK1–3	<1	Zulassung
NRG1	<1	Zulassung bei anderer Entität

4.3. Bildgebende und endoskopische Diagnostik

Nr.	Empfehlung/Statement	EG	LoE	Quellen
4.12.	Die Sonografie wird häufig zur initialen Einschätzung bei V. a. auf ein biliäres Karzinom verwendet.	EK		
4.13.	Zur initialen Diagnostik und zum Staging bei kurativer Intention eines Cholangiokarzinoms sollen eine mehrphasische hepatische MRT-Untersuchung sowie ein kontrastverstärktes CT des Thorax und des Abdomens* vorliegen. * Wenn komplettes MRT-Abdomen vorliegt, muss kein CT des Abdomens ergänzt werden.	A	1	De Novo [13]
4.14.	Für die Erfassung der maximalen Ausbreitung des Tumors inklusive Gefäßinvasion soll, wenn eine kurative Behandlungsoption besteht, mindestens ein dynamisches kontrastverstärktes MRT eingesetzt werden.	EK		
4.15.	Bei Verdachtsdiagnose auf ein Cholangiokarzinom soll eine Schnittbildgebung zur Beurteilung der Tumorausdehnung verwendet werden.	A	1	De Novo [13]

4.3.1. Endoskopische Diagnostik

Nr.	Empfehlung/Statement	EG	LoE	Quellen
4.16.	Der endoskopische Ultraschall kann zur Diagnose, lokalem Staging und Gewebegewinnung beim biliären Karzinom verwendet werden.	0	1	De Novo [14]
4.17.	Wenn im Rahmen einer ERCP der V. a. ein extrahepatisches Cholangiokarzinom gestellt wird, sollte im Rahmen einer ERCP eine Zangenbiopsie oder eine Bürstenzytologie entnommen werden.	EK		
4.18.	Bei V. a. ein extrahepatisches Cholangiokarzinom kann durch Einsatz der Cholangioskopie in Kombination mit visuell gezielter Biopsie die Sensitivität der Diagnose gesteigert werden.		1	De Novo [15]
4.19.	Patienten mit primär sklerosierender Cholangitis und Erstmanifestation einer dominanten Stenose sollen mittels MRT/MRCP und ERCP/Histologie weiter abgeklärt werden. Bei weiter bestehendem Verdacht auf ein CCA trotz negativer Diagnostik sollte eine kurzfristige erneute Reevaluation, ggf. mit Wiederholung der Untersuchungen, oder bei therapeutischer Relevanz eine Klärung im Rahmen einer explorativen Laparotomie erfolgen.	EK		

4.4. Operative und interventionelle Therapieverfahren

4.4.1. Resektion

Nr.	Empfehlung/Statement	EG	LoE	Quellen
4.20.	Eine Resektion eines pCCA, dCCA oder iCCA soll erfolgen, wenn eine komplette Resektion (R0-Resektion) möglich erscheint.	EK		
4.21.	Eine Resektion eines Gallenblasenkarzinoms soll erfolgen, wenn klinisch keine Fernmetastasen vorliegen (cM0) und eine komplette Resektion (R0-Resektion) möglich erscheint.	EK		
4.22.	Werden bei einer Cholezystektomie intra- oder postoperativ ein Carcinoma in situ (Tis) oder ein Mukosakarzinom (T1a) festgestellt, sollte bei Vorliegen einer R0-Situation (D. cysticus) keine Nachresektion erfolgen.	EK		
4.23.	Bei intra- oder postoperativem Nachweis eines Gallenblasenkarzinoms der Kategorie \geq T1b soll bei kurativem Ansatz eine onkologische Resektion oder Nachresektion erfolgen.	EK		
4.24.	Bei einem isolierten intrahepatischen Rezidiv eines CCA kann eine erneute Resektion durchgeführt werden, wenn eine komplette Resektion (R0-Resektion) möglich erscheint.	EK		

Nr.	Empfehlung/Statement	EG	LoE	Quellen
4.25.	Wenn Rezidive nach einer vorangegangenen Operation nicht erneut operativ versorgt werden können, können diese mit thermischer Ablation behandelt werden, wenn hierdurch eine komplette Ablation möglich erscheint.	EK		

4.4.2. Lebertransplantation

Nr.	Empfehlung/Statement	EG	LoE	Quellen
4.26.	Eine Lebertransplantation für das ICCA soll außerhalb von Studien nicht erfolgen.	EK		
4.27.	Bei irresektablem, nichtmetastasiertem pCCA, welches die Mayo-Kriterien erfüllt, kann eine Lebertransplantation unter Studienbedingungen erwogen werden.	0	3	De Novo [16, 17]

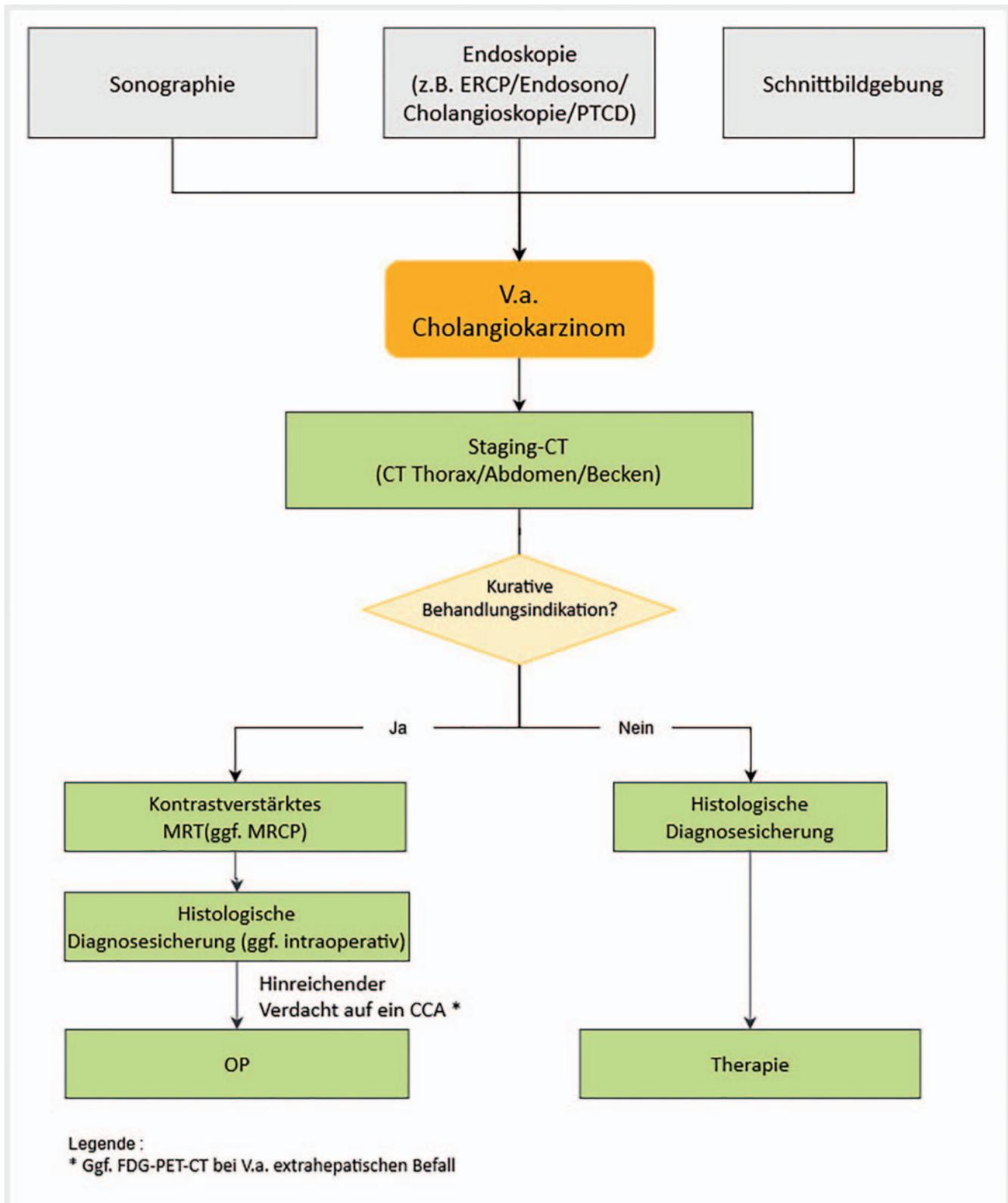
Mayo-Kriterien
Irresektables pCCA oder pCCA in PSC-Zirrhose
Tumor-Durchmesser < 3 cm
keine LK-Metastasen (obligate chirurgische Exploration)
keine extrahepatische Tumormanifestation
histologisch/zytologisch bestätigtes pCCA oder CA19-9 > 1000 kU/L mit Vorliegen radiologischer Zeichen einer malignen Stenose

4.4.3. Interventionelle Therapieverfahren

Nr.	Empfehlung/Statement	EG	LoE	Quellen
4.28.	Lokale Verfahren (RFA/MWA) können nach Beschluss des Tumorboards durchgeführt werden, falls keine Resektion möglich ist.	EK		
4.29.	Beim fortgeschrittenen ICCA ohne extrahepatischen Befall können intraarterielle Verfahren ab der Zweitlinie oder additiv zur Chemotherapie, nach Vorstellung im Tumorboard, erfolgen.	EK		

4.4.4. Endoskopische Therapieverfahren

Nr.	Empfehlung/Statement	EG	LoE	Quellen
4.30.	Die Indikation für eine präoperative biliäre Drainage sollte interdisziplinär getroffen werden.	EK, Klug entscheiden		
4.31.	Bei Vorliegen einer Cholangitis sollte eine präoperative biliäre Drainage umgehend erfolgen.	EK, Klug entscheiden		
4.32.	Eine palliative biliäre Drainage soll Patienten mit symptomatischem Gallenwegsverschluss angeboten werden.	EK		
4.33.	Eine palliative Drainage sollte in einem erfahrenen Zentrum durchgeführt werden, da hier auch alternative Drainageverfahren zur Verfügung stehen.	EK		
4.34.	Intraduktale, lokalablativ Verfahren (fotodynamische Therapie und intraduktale RFA) können nach Beschluss des Tumorboards durchgeführt werden, um eine effektive Palliation zu ermöglichen.	EK		



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

4.4.5. Stereotaxie

Nr.	Empfehlung/Statement	EG	LoE	Quellen
4.35.	Eine Hochpräzisionsradiotherapie (Stereotactic Body Radiotherapy; SBRT) kann nach Beschluss in einer Tumorkonferenz bei fehlenden alternativen Therapieoptionen angeboten werden.	EK		

4.4.6. Nachsorge

Nr.	Empfehlung/Statement	EG	LoE	Quellen
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.	EK		

4.5. Systemtherapie

4.5.1. Adjuvante Therapie

Nr.	Empfehlung/Statement	EG	LoE	Quellen
4.37.	Nach chirurgischer Tumorentfernung besteht ein Rezidivrisiko von 40–80 %. Insbesondere Patienten mit Lymphknotenmetastasen (N1), positiven Resektionsrändern (R1) oder niedrigem Differenzierungsgrad (G3) haben ein hohes Rezidivrisiko.	EK		
4.38.	Aufgrund des hohen Rezidivrisikos sollten Patienten nach chirurgischer Tumorentfernung (R0, R1) eine adjuvante Systemtherapie mit Capecitabin angeboten werden.	B	2	De Novo [18]

4.5.2. Neoadjuvante Therapie primär resektabler Tumoren

Nr.	Empfehlung/Statement	EG	LoE	Quellen
4.39.	Eine neoadjuvante Chemotherapie soll bei primär resektablen Tumoren nicht außerhalb von klinischen Studien erfolgen.	EK		

4.5.3. Systemtherapie lokal fortgeschrittener Tumoren

Nr.	Empfehlung/Statement	EG	LoE	Quellen
4.40.	Bei primär irresektablen Tumoren sollte unter einer Tumorthherapie eine erneute Vorstellung im Tumorboard mit der Frage einer sekundären Resektabilität erfolgen.	EK		

4.5.4. Palliative Systemtherapie

Nr.	Empfehlung/Statement	EG	LoE	Quellen
4.41.	Allen Patienten mit Cholangio- oder Gallenblasenkarzinom soll bei adäquatem Allgemeinzustand in der inoperablen lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Situation eine palliative Systemtherapie angeboten werden.	A	2	De Novo [19–22]
4.42.	Als Systemtherapie soll in der Erstlinie die Kombination Gemcitabin und Cisplatin angeboten werden.	A	2	
4.43.	Nach Versagen oder Unverträglichkeit der Erstlinientherapie soll Patienten mit adäquatem Allgemeinzustand eine weitere Therapie angeboten werden.	EK		
4.44.	Als medikamentöse Zweitlinientherapie kann eine Therapie mit FOLFOX angeboten werden.	EK		
4.45.	In einer palliativen Situation bei Patienten mit ECOG 0–1 sollte eine molekulare Charakterisierung des Tumors und Vorstellung in einem interdisziplinären/molekularen Tumorboard erfolgen.	EK, Klug entscheiden		

4.5.5. Verlaufskontrollen unter Systemtherapie

Nr.	Empfehlung/Statement	EG	LoE	Quellen
4.46.	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 Auswerteprinzipien von RECIST 1.1 orientieren.	EK		

4.6. Supportivtherapie des hepatozellulären Karzinoms und der biliären Karzinome

4.6.1. Ernährung

Nr.	Empfehlung/Statement	EG	LoE	Quellen
3.89.	Mangelernährung beeinträchtigt Lebensqualität und Therapietoleranz. Eine Mangelernährung sollte erfasst und behandelt werden.	EK		

4.6.2. Palliativmedizinische Behandlung beim HCC/CCA

Nr.	Empfehlung/Statement	EG	LoE	Quellen
3.90.	Alle Patienten mit einer Krebserkrankung sollen unabhängig vom Krankheitsstadium Zugang zu Informationen über Palliativversorgung (z. B. durch Auslage von Flyern) haben.	EK		
3.91.	Allen Patienten soll nach der Diagnose einer nichtheilbaren Krebserkrankung eine Palliativversorgung angeboten werden, unabhängig davon, ob eine tumorspezifische Therapie durchgeführt wird.	A	1	S3-Leitlinie Palliativmedizin Langversion 2.1 – Januar 2020
3.92.	Allen Patienten mit einem HCC im Stadium BCLC D sollte aktiv eine Palliativversorgung angeboten werden.	EK		
3.93.	Allen Patienten mit einem Cholangiokarzinom im Stadium IV nach UICC-Klassifikation soll eine Palliativversorgung angeboten werden.	EK		
3.94.	Der Pruritus sollte analog der AWMF-S2k-Leitlinie Pruritus behandelt werden.	EK		

4.6.3. Rehabilitation, Sport- und Bewegungstherapie

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

4.6.4. Psychoonkologie

Nr.	Empfehlung/Statement	EG	LoE	Quellen
3.98.	Die Erfassung der psychischen Belastung sowie die psychoonkologische Behandlung sollten, wie in der S3-Querschnittsleitlinie Psychoonkologie beschrieben, erfolgen.	EK		
3.99.	Die Kommunikation mit Patienten mit HCC/CCA und ihren Angehörigen soll wiederholt in allen Phasen der Erkrankung und durch alle behandelnden Berufsgruppen patientenzentriert erfolgen und soll sich an deren individuellen Anliegen, Bedürfnissen und Präferenzen orientieren, welche Information, Aufklärung und Beteiligung an Entscheidungen betreffen.	EK		

5. Qualitätsindikatoren

Qualitätsindikatoren, die gemäß einer standardisierten Methodik von den starken (A) Empfehlungen dieser Leitlinie abgeleitet wurden, finden sich in der Langversion dieser Leitlinie.

6. Abbildungsverzeichnis

▶ Abb. 1: Diagnosealgorithmus eines Patienten mit einem Verdacht auf ein Cholangiokarzinom	234
---------------------------------------------------------------------------------------------------	-----

7. Tabellenverzeichnis

▶ Tab. 1: Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen	223
▶ Tab. 2: Arbeitsgruppen und deren Mitglieder	224
▶ Tab. 3: Beteiligte Experten	224
▶ Tab. 4: Schema der Evidenzgraduierung nach Oxford (Version 2011) [1]	228
▶ Tab. 5: Schema der Empfehlungsgraduierung	229
▶ Tab. 6: Konsensstärke	229
▶ Tab. 7: Molekulare Alterationen beim small duct iCCA	231

Interessenkonflikt

Die Übersicht über die Interessenkonflikte der Autorinnen und Autoren sind im Leitlinienreport veröffentlicht.

Literatur

- [1] Howick J et al. The 2011 Oxford CEBM Evidence Levels of Evidence (Introductory Document). 2011. Available from: <http://www.cebm.net/index.aspx?o=5653>
- [2] Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften – Ständige Kommission, L. AWMF-Regelwerk „Leitlinien“. 1. Auflage 2012 [cited 09.12.2013. Available from: <http://www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk/awmf-regelwerk.html>
- [3] Atchison EA et al. Risk of cancer in a large cohort of U.S. veterans with diabetes. *Int J Cancer* 2011; 128: 635–643
- [4] 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
- [5] El-Serag HB et al. Risk of hepatobiliary and pancreatic cancers after hepatitis C virus infection: A population-based study of U.S. veterans. *Hepatology* 2009; 49: 116–123
- [6] Huang Y et al. Smoking and risk of cholangiocarcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget* 2017; 8: 100570–100581
- [7] Jing W et al. Diabetes mellitus and increased risk of cholangiocarcinoma: a meta-analysis. *Eur J Cancer Prev* 2012; 21: 24–31

- [8] 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
- [9] Wongjarupong N et al. Non-alcoholic fatty liver disease as a risk factor for cholangiocarcinoma: a systematic review and meta-analysis. *BMC Gastroenterol* 2017; 17: 149
- [10] Park JY et al. Long-term follow up of gallbladder polyps. *J Gastroenterol Hepatol* 2009; 24: 219–222
- [11] Nagaraja V, Eslick GD. Systematic review with meta-analysis: the relationship between chronic *Salmonella typhi* carrier status and gall-bladder cancer. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 39: 745–750
- [12] Wiles R et al. Management and follow-up of gallbladder polyps: Joint guidelines between the European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology (ESGAR), European Association for Endoscopic Surgery and other Interventional Techniques (EAES), International Society of Digestive Surgery - European Federation (EFISDS) and European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE). *Eur Radiol* 2017; 27: 3856–3866
- [13] Zhang H et al. Radiological Imaging for Assessing the Respectability of Hilar Cholangiocarcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biomed Res Int* 2015; 2015: 497942
- [14] De Moura DTH 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
- [15] Navaneethan U 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
- [16] Becker NS 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
- [17] Darwish Murad S et al. Efficacy of neoadjuvant chemoradiation, followed by liver transplantation, for perihilar cholangiocarcinoma at 12 US centers. *Gastroenterology* 2012; 143: 88–98.e3, quiz e14
- [18] Primrose JN 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
- [19] Valle J et al. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. *N Engl J Med* 2010; 362: 1273–1281
- [20] Okusaka T 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
- [21] Valle JW et al. Cisplatin and gemcitabine for advanced biliary tract cancer: a meta-analysis of two randomised trials. *Ann Oncol* 2014; 25: 391–398
- [22] Park JO et al. Gemcitabine Plus Cisplatin for Advanced Biliary Tract Cancer: A Systematic Review. *Cancer Res Treat* 2015; 47: 343–361