

Gastroenterologie 2016 · 11:400–409  
 DOI 10.1007/s11377-016-0096-2  
 Online publiziert: 18. Juli 2016  
 © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2016

## Redaktion

M. Müller-Schilling, Regensburg  
 G. Gerken, Essen



A. Dechêne<sup>1</sup> · S. Kasper<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie, Universitätsklinikum Essen, Essen, Deutschland

<sup>2</sup>Innere Klinik (Tumorforschung), Universitätsklinikum Essen, Essen, Deutschland

# Cholangiozelluläres Karzinom

## Interventionelle und systemische Therapieoptionen

**Das cholangiozelluläre Karzinom (CCC) ist mit etwa 10–20 % der zweithäufigste primäre Lebertumor, die jährliche Inzidenz liegt in Westeuropa derzeit bei etwa 1/100.000 und steigt. Unterschieden werden intrahepatische, perihiläre und distale Gallenwegskarzinome sowie Gallenblasenkarzinome. Cholangiozelluläre Karzinome werden aufgrund fehlender Frühsymptome häufig erst relativ spät diagnostiziert. Selbst nach kurativ intendierter Resektion leben nach 5 Jahren nicht mehr als 20–35 % der Patienten. Während über lange Zeit die Gallenwegsdrainage der einzige palliative Therapiestandard war, sind in den vergangenen Jahren zunehmend systemische und interventionelle Palliativverfahren untersucht worden.**

### Grundsätzliche Therapieüberlegungen

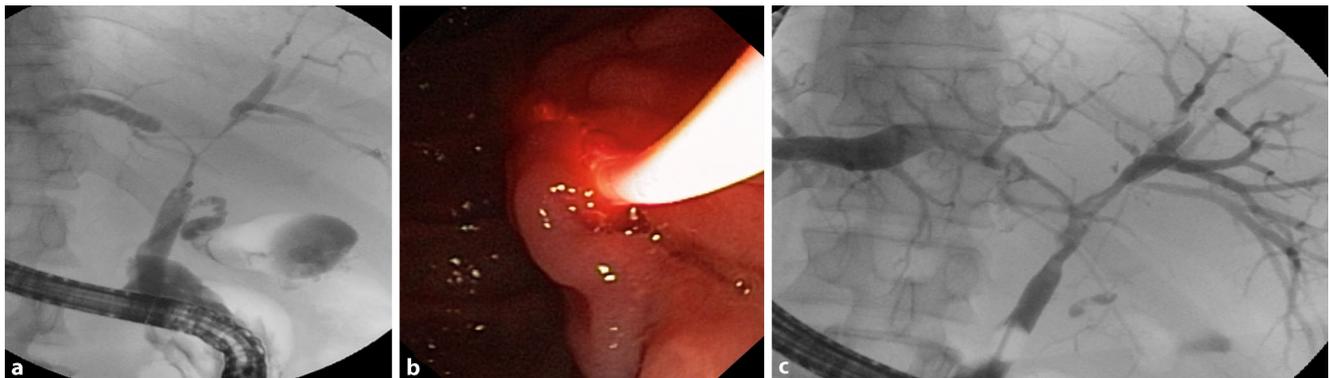
Während onkologische Resektion und (in Ausnahmefällen) eine Lebertransplantation die einzigen kurativen Therapieansätze darstellen, sind sie nur bei einer Minderzahl an Patienten bei Diagnosestellung sinnvoll durchführbar [8]. Zielsetzungen der Palliativverfahren bei Patienten mit CCC sind typischerweise neben der Lebensverlängerung die Verhinderung eines Verschlussikterus und der größtmögliche Erhalt von Lebensqualität. Neben den im weiteren Verlauf diskutierten systemischen Therapieoptionen wurden in den vergangenen beiden Jahrzehnten mehrere lokoregionäre Therapieprinzipien untersucht bzw. etabliert, die die Palliativbehandlung von CCC auf endoskopischem, perkutan-transhepatischem bzw. intravaskulärem Wege unterstützen.

Für die Planung einer interventionellen Therapie ist die Lage des Tumors entscheidend. Unterschieden werden

intrahepatische (proximal der lobären Hauptäste), perihiläre (zwischen Segmentastkonfluens und Einmündung des Ductus cysticus) und distale (zwischen Einmündung des Ductus cysticus und der Papilla duodeni major) Gallenwegskarzinome. Perihiläre und distale CCC werden auch als extrahepatische CCC (eCC) subsummiert. Während für die Durchführung endoskopischer oder perkutan-intraduktaler Methoden ein biliärer Zugang notwendig ist, der in der Regel nur bei extrahepatischen CCC zu erzielen ist, können intrahepatische Tumore auf intravaskulärem oder transhepatischem Wege therapiert werden.

» Für die Planung einer interventionellen Therapie ist die Lage des Tumors entscheidend

Transarterielle Chemoembolisation, intraarterielle Chemoperfusion, perkutane Radiofrequenzablation, Brachytherapie und externe Bestrahlungsverfahren



**Abb. 1** ▲ a Cholangiogramm eines perihilären Gallenwegskarzinoms (Typ Klatskin IIIa) vor fotodynamischer Therapie (PDT). b Laserfaser in situ während der PDT, c Cholangiogramm 6 Wochen nach PDT

---

sind nicht Bestandteil dieser Übersichtsarbeit.

## Endoskopische Interventionen

Das gängigste endoskopische Therapieverfahren bei CCC ist die biliäre Dekompression mit intraluminalem Stents bzw. perkutan eingebrachten Drainagen [4]. Mindestens 25 % des Lebervolumens sollte adäquat biliär drainiert werden, um ein Leberversagen zu verhindern. Insbesondere bei CCC mit Kompartimentierung der intrahepatischen Gallenwege kann eine weitergehende Ableitung mit mehreren Stents sinnvoll sein. Für eine Drainage von >50 % des Lebervolumens konnte ein verlängertes Überleben der endoskopisch behandelten Patienten nachgewiesen werden [5, 27]. Mehrere Studien weisen zudem darauf hin, dass im Rahmen einer endoskopischen retrograden Cholangiopankreatikographie (ERCP) bei Patienten mit hilären Tumoren zur Verhinderung infektiöser Komplikationen eine Kontrastmittelinjektion in nichtdrainierte Gallenwegsabschnitte unterbleiben sollte. Computertomographie (CT) und Magnetresonanztomographie (MRCP) sind hilfreich in der präinterventionellen Auswahl der in der späteren ERCP gezielt zu drainierenden (und vorher zu kontrastierenden) Gallenwege [9].

---

» Für selbstexpandierende Metallstents wurden vergleichsweise geringere Okklusionsraten gezeigt

---

Bezüglich der gezielten Drainage nur eines vs. beider Leberlappen ist die Studienlage hinsichtlich Patientenüberleben und Komplikationsfrequenz uneinheitlich. Zusammenfassend erscheint es sinnvoll, möglichst viele im Rahmen einer ERCP kontrastierte und nicht spontan drainierte Gallenwege mit Endoprothesen zu versorgen.

Für selbstexpandierende Metallstents (SEMS) wurden im Vergleich zur Verwendung von Plastikstents geringere Okklusionsraten bzw. ein längeres Zeitintervall bis zur ersten Reintervention so-

Hier steht eine Anzeige.

 Springer

wohl bei perihilären wie auch bei distalen CCC gezeigt [18, 22]. Insbesondere bei der Drainage von hilären Strikturen sollten zur Vermeidung einer Okklusion intrahepatischer Äste nichtummantelte Metallstents gewählt werden.

Bei Patienten, bei denen aus anatomischen oder tumorbedingten Gründen eine ausreichende transpapilläre Drainage nicht gelingt, bietet sich eine perkutane transhepatische Gallenwegsdrainage (PTCD) an, z. B. zur Verhinderung einer stauungsbedingten Atrophie oder zur Therapie von cholangitischen Komplikationen in nichtdrainierten Gallenwegsabschnitten. Einen Nachteil für die betroffenen Patienten stellt die externe Drainage dar. Es besteht auf perkutanem Wege allerdings ebenfalls die Möglichkeit zur komplikationsarmen internen Platzierung von SEMS [20].

Zur lokalen Tumorkontrolle (und daher prinzipiell bei nichtmetastasierten hilären bzw. distalen CCC) eignen sich die Verfahren der photodynamischen Therapie (PDT) bzw. der biliären Radiofrequenzablation (RFA), die endoskopisch-transpapillär oder perkutan-transhepatisch angewandt werden.

### Biliäre photodynamische Therapie

Die im Jahr 1991 eingeführte biliäre PDT macht sich die Akkumulation von intravenös applizierten Photosensibilisatoren (hier v. a. Hämatoporphyrine) in dys- bzw. neoplastischen Zellen zunutze. Lokale Bestrahlung der Tumorzellen mit Farbstofflaserlicht eines sensibilisator-spezifischen Wellenlängenspektrums mit einem definierten Energieeintrag (z. B. 180–200 J/cm<sup>2</sup>) führt zur intrazellulären Freisetzung von Sauerstoffradikalen mit zahlreichen immunologischen bzw. zytotoxischen Effekten, die zur Nekrose bzw. Apoptose der bestrahlten Tumorzellen führen ([3]; **Abb. 1a–c**).

» Die Laserlichtbestrahlung photosensibilisierter Tumorzellen führt zur Nekrose bzw. Apoptose

Obwohl der in Deutschland und den USA verwendete Photosensibilisator

Gastroenterologie 2016 · 11:400–409 DOI 10.1007/s11377-016-0096-2  
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2016

A. Dechêne · S. Kasper

## Cholangiozelluläres Karzinom . Interventionelle und systemische Therapieoptionen

### Zusammenfassung

**Hintergrund.** Cholangiozelluläre Karzinome (CCC) sind in der überwiegenden Mehrzahl bei Diagnosestellung nicht kurativ resezierbar.

**Fragestellung.** Der aktuelle Kenntnisstands zur endoskopisch-interventionellen Palliativtherapie bei extrahepatischen CCC sowie zur selektiven internen Radiotherapie bei intrahepatischen bzw. hepatisch metastasierten CCC wird zusammengefasst. Zudem werden die Standards der systemischen Chemotherapie und dargestellt und ein Ausblick auf die aktuelle klinische Forschung gegeben.

**Material und Methode.** Es wird eine Übersicht der wichtigsten publizierten Ergebnisse gegeben und die Diskussion differenzialtherapeutischer Überlegungen dargestellt.

**Ergebnisse.** Grundlage der Palliativtherapie extrahepatischer CCC ist die adäquate biliäre Dekompression per endoskopischer retrograder Cholangiopankreatikographie (ERCP) oder perkutaner transhepatischer Cholangiographie (PTC) und Stenteinlage zur Verhinderung von Leberversagen und Infektkomplikationen. Bei selektionierten Patienten (ohne wesentliche extrahepatische Tumormanifestation) kann per biliärer

photodynamischer Therapie bzw. biliärer Radiofrequenztherapie eine wesentliche Verlängerung des Überlebens erzielt werden. Für ausgesuchte Patienten mit intrahepatischen CCC steht u. a. die selektive interne Radiotherapie zur Verfügung. Sie kann bei guter Verträglichkeit das progressionsfreie und das Gesamtüberleben verlängern und erreicht in Einzelfällen ein Downstaging zur sekundären Resektabilität. Die systemische Chemotherapie des nichtresektablen CCC basiert auf Gemcitabin und Cisplatin bzw. Oxaliplatin, zielgerichtete Therapien befinden sich derzeit in der klinischen Prüfung. **Schlussfolgerung.** Die Palliativtherapie von CCC gliedert sich in die biliäre Drainage mit/ohne lokoregionäre Tumorreduktion und systemische Chemotherapie. Insbesondere multimodale Kombinationstherapien sind vielversprechend, aber noch unzureichend untersucht.

### Schlüsselwörter

Photodynamische Therapie · Radiofrequenztherapie · Chemotherapie · Gemcitabin · Oxaliplatin

## Cholangiocarcinoma. Interventional and systemic treatment options

### Abstract

**Background.** At diagnosis, the majority of patients with cholangiocarcinoma (CCC) cannot be offered curative resection.

**Objectives.** The current state of knowledge concerning palliative treatment options (endoscopic interventions, selective internal radiotherapy, systemic chemotherapy) for CCC are summarized.

**Materials and methods.** A summary of key publications is presented and differential treatment considerations are discussed.

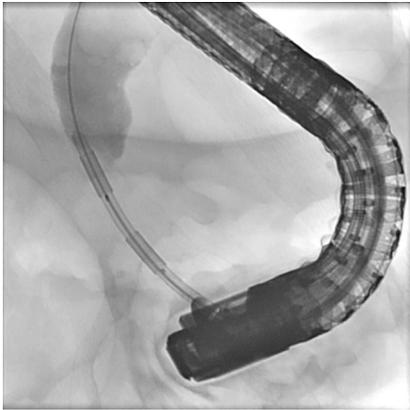
**Results.** The basis of palliative treatment is biliary decompression to avoid liver failure and infectious complications. In selected patients—without extrahepatic tumor spread—photodynamic therapy (PDT) and biliary radiofrequency ablation (RFA) offer prolonged overall survival. In patients with intrahepatic CCC or with hepatic

metastases, selective internal radiotherapy is well tolerated and can offer marked survival benefit. Infrequently, downstaging to resectable disease stages can be achieved. Standard systemic palliative therapy of CCC combines gemcitabine with cisplatin or oxaliplatin. A number of targeted therapy approaches are under investigation.

**Conclusion.** Palliative therapy of CCC consists of biliary drainage with/without locoregional therapy and systemic chemotherapy. Multimodal approaches are promising, but to date are still insufficiently evaluated.

### Keywords

Photodynamic therapy · Radiofrequency catheter ablation · Chemotherapy · Gemcitabine · Oxaliplatin



**Abb. 2** ▲ Cholangiogramm mit biliärem Radiofrequenzablationskatheter in situ während der Therapie eines distalen cholangiozellulären Karzinoms

Natriumporphin (Photofrin®, Pinnacle Biologics, Chicago, IL, USA) keine Zulassung für die biliäre PDT hat, wird er im off label use meist in einer Dosis von 2 mg/kgKG 48 h vor Laserlichtapplikation systemisch appliziert.

Eine prospektive randomisierte und kontrollierte Studie (RCT) von Ortner (2003) zeigte einen Überlebensvorteil von 493 vs. 98 Tagen bei 20 Patienten, die eine biliäre PDT mit Natriumporphin und biliärer Drainage erhielten, gegenüber 19 Patienten in der Kontrollgruppe, die lediglich eine biliäre Drainage erhielten [19]. Eine weitere von Zöpf im Jahr 2005 publizierte RCT zeigte bei 16 Patienten mit biliärer PDT mit Natriumporphin in Kombination mit einer Gallenwegsdrainage ein Überleben von 21 Monaten gegenüber 7 Monaten bei 16 Patienten mit ausschließlicher Gallenwegsdrainage [31].

Neben diesen RCT wurden in den vergangenen beiden Jahrzehnten mehrere prospektive Kohortenstudien publiziert, die in der Mehrzahl ebenfalls eine Überlebensverlängerung bei Patienten mit (perihilärem) CCC nach biliärer PDT berichten. Eine Zusammenfassung findet sich in **Tab. 1**.

In 2 Metaanalysen aus 2012 bzw. 2015, die 6 bzw. 7 prospektive kontrollierte Studien zusammenfassen, wurde ebenfalls ein verlängertes medianes Überleben der Patienten, die zusätzlich zu einer biliären Drainage eine PDT erhielten, gezeigt [14, 15]. Eine Phase-II-Studie einer biliären PDT mit dem Photosensibilisator Temo-

**Tab. 1** Publierte Ergebnisse der biliären fotodynamischen Therapie von CCC

Autor	Jahr	Typ	Patienten (n)	OS PDT +Stent	OS Stent	p
Ortner	2003	RCT	19 (PDT) 20 (K)	493 Tage	98 Tage	<0,0001
Zoepf	2005	RCT	16 (PDT) 16 (K)	21 Monate	7 Monate	<0,01
Dumolin	2003	CT	24 (PDT) 20 (HK)	9,9 Monate	5,6 Monate	n. s.
Witzigmann	2006	CT	68 (PDT) 56 (K)	12 Monate	6,4 Monate	<0,01
Kahaleh	2008	CT	19 (PDT) 29 (K)	8 Monate	5 Monate	<0,003

CT kontrollierte prospektive Studie, HK historische Kontrollpatienten, K Kontrollpatienten, OS medianes Gesamtüberleben, PDT photodynamische Therapie, RCT prospektive randomisierte und kontrollierte Studie

porfin bei 29 Patienten berichtete ein medianes Überleben von 15,4 Monaten [28].

In jüngerer Zeit werden zunehmend Untersuchungen des Effekts einer Kombination aus PDT und systemischer Chemotherapie publiziert. Die einzige prospektive randomisierte Studie zeigte für den Vergleich zwischen PDT in Kombination mit einer Systemtherapie mit S-1 ( $n = 21$ ) vs. PDT alleine ( $n = 22$ ) ein signifikant verlängertes medianes Überleben in der Kombinationsgruppe von 17 vs. 8 Monaten [21]. Zu ähnlichen Ergebnissen kommt eine kürzlich publizierte retrospektive Arbeit, die für die Kombination einer biliären PDT mit einer gemcitabinbasierten Systemtherapie eine Überlebensverlängerung von fast 5 Monaten gegenüber einer PDT-Monotherapie zeigte [29].

Die Kombination einer biliären PDT mit einer platinbasierten Standardchemotherapie sowie das neuartige Verfahren der photochemischen Internalisation (PCI) sind derzeit Gegenstand von Studien.

### » Nachteil der biliäre photodynamischen Therapie ist die Photosensibilisierung der Haut

Nachteil bzw. Nebenwirkung der biliären PDT ist die im Therapieprinzip begründete Photosensibilisierung, die je nach verwendetem Photosensibilisator

etwa 30–90 Tage anhält und einen Schutz der Haut vor Sonneneinstrahlung bzw. hellem Kunstlicht zur Vermeidung von phototoxischen Reaktionen notwendig macht. Daneben wurde in mehreren Studien im PDT-Arm ein erhöhtes Auftreten von cholangitischen Komplikationen (etwa 25–50 % Gesamtinzidenz) berichtet.

### Biliäre Radiofrequenzablation

Aufgrund der (positiven) Erfahrungen mit nadelbasierter perkutaner bzw. intraoperativer Radiofrequenzablation (RFA) wurde im Jahr 2009 ein erster drahtgeführter und damit im Rahmen einer ERCP verwendbarer RFA-Katheter zur Therapie biliärer Tumoren zugelassen. Auf dem fluoroskopisch zu platzierenden Katheter sind 2 Metallspulen im Abstand von 8 mm montiert. Über einen RFA- bzw. Hochfrequenzstromgenerator wird eine in der Längen- und Tiefenausdehnung kontrollierte Koagulationsnekrose im Gewebe induziert ([25]; **Abb. 2**). Trotz der hierdurch anzunehmenden Regredienz einer biliären Stenose ist eine anschließende Stenteinlage (Plastik- oder Metallstents) der Therapiestandard.

Neben CCC wird die biliäre RFA auch zur Therapie anderer maligner Gallenwegstenosen eingesetzt, weshalb die publizierten Ergebnisse zum Großteil eine Mischung verschiedener Tumorentitäten beinhalten. Randomisierte kontrollierte Studien zur biliären RFA liegen zudem nicht vor.

**Tab. 2** Publierte Ergebnisse der biliären Radiofrequenzablation (RFA) in der Therapie von cholangiozellulären Karzinomen (CCC)

Autor	Jahr	Patienten (n)	RFA	Zugang	Lokalisation	CCC	OS	Komplikationen
Steel	2011	21	22	ERCP	Extrahepatisch	6/21	3 Monate+	Einmal Gallenblasenempyem 2-mal Hämobilie Einmal Leberinfarkt
Figuerola-Barojas	2013	20	25	ERCP	Hilär Distaler DHC	11/20	n.b.	5-mal Schmerzen Einmal Pankreatitis + Cholezystitis
Mizandari	2013	39	39	PTC	Intra- und extrahepatisch	17/39	3 Monate	15-mal Schmerzen
Dolak	2013	58	84	ERCP/PTC	Intrahepatisch Hilär Distaler DHC	45/58	10,6 Monate	Einmal Leberinfarkt 5-mal Cholangitis 3-mal Hämobilie 2-mal Cholangiosepsis Einmal Gallenblasenempyem Einmal hepatisches Koma
Tal	2014	12	19	ERCP	Hilär	9/12	6,4 Monate	2-mal tödliche Hämobilie Einmal Hämobilie 3-mal Cholangitis
Laquiere	2015	12	19	ERCP	Hilär	12/12	12,3 Monate	Einmal Sepsis Einmal Cholangitis

*DHC* Ductus hepaticus communis/Ductus choledochus, *ERCP* endoskopische retrograde Cholangiopankreatikographie, *n.b.* nicht berichtet, *OS* medianes Gesamtüberleben, *PTC* perkutane transhepatische Cholangiographie

Steel beschrieb im Jahr 2011 eine Pilotserie von 22 Patienten mit malignen Gallenwegstenosen (6 davon mit CCC). Bei 21 wurde eine biliäre RFA mit anschließender SEMS-Einlage vorgenommen. Die Stentoffenheitsrate nach 90 Tagen lag bei 76 %, Überlebensdaten wurden nicht berichtet [23].

Eine Reihe von Autoren beschrieb in der Folgezeit (nichtkontrolliert) Ergebnisse biliärer RFA in ihrem Patientenkollektiv, eine Zusammenfassung findet sich in **Tab. 2**. Demnach zeigt sich auch für die biliäre RFA ein verlängertes Gesamtüberleben gegenüber historischen Kontrollen mit einer alleinigen Drainagetherapie.

### » Nach biliärer Radiofrequenzablation wurden ischämische und infektiöse und Blutungskomplikationen berichtet

Wie auch die PDT ist die biliäre RFA nicht ohne Komplikationen. Neben den typischen Schmerzen und Gallenwegsinfektionen (bzw. Cholezystitiden) traten nach RFA in einigen Serien (z. T. erhebliche Zeit nach der Therapie) Blutungen auf, die nicht alle überlebt wurden. Auch

ischämische Komplikationen (Leberinfarkt) wurden berichtet.

Strand publizierte im Jahr 2014 einen retrospektiven Kohortenvergleich von 46 Patienten mit CCC, die entweder per PDT ( $n = 32$ ) oder RFA ( $n = 16$ ) behandelt worden waren. Während das Gesamtüberleben statistisch nicht signifikant differierte (7,5 Monate nach PDT, 9,6 Monate nach RFA), waren in der RFA-Gruppe weniger Stentwechsel nötig und die Cholangitisfrequenz geringer [24].

Im Vergleich zur biliären PDT ist die biliäre RFA aufgrund des Verzichts auf einen (teuren) Photosensibilisator weniger kostenintensiv, die fehlende Photosensibilisierung führt zudem zu geringeren Einschränkungen der Patienten nach einer Behandlung. Ob insgesamt bei Vergleich der Therapieformen ein Überlebensvorteil oder eine Reduktion von unerwünschten Ereignissen erzielt werden kann, ist derzeit unklar.

### Selektive interne Radiotherapie

Eine therapeutische Bestrahlung von Lebertumoren wird dadurch kompliziert, dass zur effektiven Tumorthherapie deutlich höhere Bestrahlungsdosen notwendig sind, als im Bestrahlungsfeld liegendes nichtneoplastisches Lebergewebe to-

leriert. Die selektive interne Radiotherapie (SIRT) bietet eine Alternative zur perkutanen Bestrahlung oder Brachytherapie. Hier werden mit  $^{90}\text{Y}$  beladene Partikel (sog. Mikrosphären) über die Leberarterie bzw. selektiv über einen Arterienast infundiert, die sich in arteriell hypervaskularisierten Leberläsionen anreichern. Beim Zerfall des  $^{90}\text{Y}$ , eines reinen  $\beta$ -Strahlers mit einer Reichweite im Gewebe von durchschnittlich 2,5 mm (im Maximum etwa 11 mm), werden dadurch kontrolliert hohe Strahlungsdosen im Tumor erzielt, während das umliegende Lebergewebe weitgehend geschont wird, da hier nur eine vergleichsweise geringe Anzahl an Mikrosphären lokalisiert ist.

### » Der Effekt einer selektiven internen Radiotherapie erstreckt sich über einen mehrwöchigen Zeitraum

Aktuell stehen 2 Typen von  $^{90}\text{Y}$ -Mikrosphären zur Verfügung, der Unterschied besteht im Material (Kunstharz vs. Glas) und der Aktivität pro Mikrosphäre (50 vs. 2500 Bq). Der Effekt einer SIRT erstreckt sich über einen mehrwöchigen Zeitraum. Nicht selten kommt es zu ei-

**Tab. 3** Publizierte Ergebnisse der selektiven internen Radiotherapie (SIRT) von cholangiozellulären Karzinomen

Autor	Jahr	Patienten (n)	Tumortyp	Medianes Überleben nach SIRT
Saxena	2010	25	20 % unilobär 80 % bilobär	9,3 Monate
Haug	2011	26	Nicht berichtet	11,7 Monate
Hoffmann	2012	33	30 % unifokal 70 % multifokal	22 Monate
Rafi	2013	19	32 % unifokal 68 % multifokal	11,5 Monate
Mouli	2013	46	65 % unifokal 35 % multifokal	14,6 Monate (unifokal) 5,7 Monate (multifokal)
Hyder	2013	46	65 % unifokal 35 % multifokal	11,3 Monate
Camacho	2014	21	48 % <5 Tumoren 52 % ≥5 Tumoren	16,3 Monate
Filippi	2014	18	82 % unilobär 18 % bilobär	14,8 Monate

ner ausgeprägten Tumolvolumenreduktion, die in einigen Fällen eine sekundäre Resektion von primär irresektablen Läsionen ermöglicht.

Während die SIRT beim hepatozellulären Karzinom (HCC) bzw. bei Lebermetastasen von kolorektalen Karzinomen und neuroendokrinen Tumoren vielfach untersucht ist, ist die Datenlage für die Behandlung von CCC weniger stark. Der Einsatz der SIRT bei CCC beschränkt sich in den meisten Zentren auf chemotherapierefraktäre intrahepatische CCC; die besten Ergebnisse im Hinblick auf das Gesamtüberleben werden bei solitären (nichtmetastasierten) CCC erzielt.

Die publizierten Serien, die jeweils kleine (zwischen 18 und 46) Patientenzahlen einschließen, berichten von medianen Überlebenszeiten zwischen 5,7 und 22 Monaten, u. a. abhängig von der Anzahl der intrahepatischen Tumormanifestationen, dem Vorhandensein extrahepatischer Metastasen und der Art und Zahl der Vortherapien [2]. Einen Überblick über die Ergebnisse der SIRT bei intrahepatischen CCC gibt **Tab. 3**.

Edeline publizierte im Jahr 2015 eine Serie von 24 Patienten mit CCC, die per SIRT behandelt wurden, jeweils in Kombination mit einem von insgesamt 3 genutzten Regimes einer systemischen Chemotherapie. Während das mediane Gesamtüberleben vor Publikation nicht erreicht wurde, zeigte sich ein längeres

progressionsfreies Intervall bei Patienten, die eine Chemotherapie simultan zur SIRT erhielten, gegenüber denen, die vor SIRT chemotherapiert wurden (20 vs. 8,8 Monate; [7]).

Insgesamt stellt sich die SIRT bei (arteriell hyperperfundierten und damit selektierten) intrahepatischen CCC als gut verträgliche (aber kostenintensive) Alternative zu anderen lokoregionären Therapieoptionen dar.

## Systemische Therapie

### Adjuvante Therapie

Der Stellenwert einer adjuvanten Chemotherapie oder Radiochemotherapie nach kompletter Resektion eines CCC ist aufgrund fehlender abgeschlossener randomisierter Phase-III-Studien weiterhin unklar. Da das Lokalrezidiv insbesondere bei eCC und Gallenblasenkarzinomen (GB-CA) bei über 50 % und das 5-Jahres-Gesamtüberleben lediglich zwischen 20 und 40 % liegt, wird sowohl in den Europäischen (ESMO-) als auch in den US-amerikanischen (NCCN-) Leitlinien die Durchführung einer adjuvanten Therapie als Option angegeben [6, 30]. Hier wird bei kompletter R0-Resektion ohne Lymphknotenbefall tendenziell der reinen gemcitabin- oder fluoropyrimidinbasierten Chemotherapie der Vorzug gegeben, wobei bei Nichterreichen einer R0-Resektion oder bei einem positiven

Lymphknotenbefall eher eine kombinierte Radiochemotherapie empfohlen wird. Diese Empfehlungen basieren auf mehreren kleineren Phase-II-Studien und einer größeren Metaanalyse mit über 6000 Patienten, von denen über 1500 eine adjuvante Chemo- oder Radiochemotherapie erhielten [1].

Insgesamt zeigte sich in dieser Metaanalyse insbesondere bei positivem Lymphknotenbefall oder R1-Resektion ein Vorteil einer adjuvanten Therapie. Vor Kurzem wurde die einarmige Phase-II-SWOG-S0809-Studie veröffentlicht, die vielversprechende Ergebnisse zeigte. Hier wurde eine sequenzielle Chemotherapie mit Gemcitabin und Capecitabin für 12 Wochen gefolgt von einer capecitabinbasierten Radiochemotherapie mit 45 Gy der regionalen Lymphknoten und 54–59,4 Gy des Tumorbetts bei lokal fortgeschrittenen eCC und GB-CA (pT2–4 oder positiver Lymphknotenbefall oder R1) durchgeführt [1].

### » Die adjuvante Therapie ist bei positivem Lymphknotenbefall oder R1-Resektion von Vorteil

Die Rolle einer adjuvanten Chemotherapie gegenüber einer reinen Beobachtung soll in 3 großen randomisierten Phase-III-Studien geklärt werden, die aktuell in Großbritannien (BILCAP), Frankreich (PRODIGE-12) und Deutschland (ACTICCA-1) durchgeführt werden (s. **Tab. 4**).

### Lokal fortgeschrittene inoperable Tumoren

Patienten mit lokal fortgeschrittenem inoperablem CCC in gutem Allgemeinzustand sollte neben einer suffizienten Gallenwegsdrainage eine palliative systemische Chemotherapie angeboten werden, da dadurch sowohl das Gesamtüberleben verlängert als auch die Lebensqualität verbessert werden kann [10].

Effektive Chemotherapieprotokolle sind Fluoropyrimidin- oder Gemcitabin-basierte Therapien in Kombination mit einem Platinderivat (Cisplatin oder Oxaliplatin). Bei Kontraindikationen gegen Cisplatin oder Oxaliplatin oder bei

Tab. 4 Laufende adjuvante Phase III Studien

Studie	Patienten (n)	Erkrankungen	Therapie	Endpunkt	Länder
„Capecitabine or observation after surgery in treating patients with biliary tract cancer“ (BILCAP; NCT00363584)	360	eCCC GB-CA iCCC	Arm 1: Capecitabin 1250 mg/m <sup>2</sup> BID Tag 1-14, q3w für 8 Kurse Arm 2: Beobachtung	1°: 2-Jahres-OS 2°: 5-Jahres-OS, DFS, Tox, QoL	Großbritannien
„Gemcitabine hydrochloride and oxaliplatin or observation in treating patients with biliary tract cancer that has been removed by surgery“ (PRODIGE-12; NCT01313377)	190	eCCC GB-CA iCCC	Arm 1: Gemcitabin 1000 mg/m <sup>2</sup> Tag 1 und Oxaliplatin 85 mg/m <sup>2</sup> Tag 2, q2w für 6 Monate Arm 2: Beobachtung	1°: DFS, QoL 2°: OS, Tox	Frankreich
„Adjuvant chemotherapy with gemcitabine and cisplatin compared to observation after curative intent resection of biliary tract cancer“ (ACTICCA-1; NCT02170090)	440	eCCC GB-CA iCCC	Arm 1: Gemcitabin 1000 mg/m <sup>2</sup> Tag 1 +8 und Cisplatin 25 mg/m <sup>2</sup> Tag 1 +8, q3w für 8 Kurse Arm 2: Beobachtung	1°: 2-Jahres-DFS 2°: OS, Sicherheit, QoL	Deutschland

eCCC extrahepatisches CCC, iCCC intrahepatisches CCC, GB-CA Gallenblasenkarzinom, DFS erkrankungsfreies Überleben, OS Gesamtüberleben, q3w alle 3 Wochen, QoL Lebensqualität, Tox Toxizität, BID 2-mal täglich

Patienten in reduziertem Allgemeinzustand kann eine Monotherapie mit einem Fluoropyrimidin oder Gemcitabin in Erwägung gezogen werden. Ebenso ist eine Kombination beider Medikamente wirksam [10]. Aufgrund der relativ geringen Inzidenz dieser Erkrankung basieren die meisten Erkenntnisse jedoch auf kleineren Phase-II-Studien. In 2 größeren Phase-III-Studien, die in Großbritannien (ABC-02) bzw. in Japan (BT-22) durchgeführt wurden, zeigte sich eine Überlegenheit einer Kombination aus Gemcitabin (1000 mg/m<sup>2</sup> an Tag 1 und 8) und Cisplatin (25 mg/m<sup>2</sup> an Tag 1 und 8) alle 3 Wochen gegenüber einer Monotherapie mit Gemcitabin, sodass dieses Protokoll den aktuellen Standard definiert [26]. In beiden Studien wurde jedoch eine sehr heterogene Patientenpopulation eingeschlossen, da sowohl lokal fortgeschrittene als auch metastasierte iCC, eCC und GB-CA inkludiert wurden.

### » In Einzelfällen kann eine kombinierte Radiochemotherapie sinnvoll sein

Neben der reinen systemischen Chemotherapie kann beim lokal fortgeschrittenen eCC und beim GB-CA in Einzelfällen auch eine kombinierte Radiochemotherapie mit einem Fluoropyrimidin oder Gemcitabin in Erwägung gezogen werden [16]. Größere Phase-III-Studien, die einen Vorteil gegenüber einer reinen systemischen Chemotherapie belegen, sind jedoch ausstehend, sodass die

Entscheidung immer interdisziplinär in der Tumorkonferenz unter Berücksichtigung der Komorbiditäten und des Patientenwunschs getroffen werden sollte. Beim iCC können weitere lokalablativ Maßnahmen analog des HCC, wie RFA, transarterielle Chemoembolisation (TACE) oder die SIRT mit <sup>90</sup>Yttrium eingesetzt werden, wobei auch deren Stellenwert nicht abschließend geklärt ist. Im Gegensatz zum HCC sind iCC weniger stark vaskularisiert, sodass die Wirksamkeit der TACE oder SIRT nur begrenzt ist und beide erst nach Versagen oder bei Kontraindikationen gegenüber einer systemischen Chemotherapie eingesetzt werden sollte.

### Metastasierung

Analog der lokal fortgeschrittenen inoperablen CCC sollte auch Patienten mit einer metastasierten Erkrankung unter Berücksichtigung der Komorbiditäten eine systemische Chemotherapie angeboten werden. Basierend auf den bereits erwähnten 2 Phase-III-Studien und einer gepoolten Analyse beider Studien ist die Kombination von Gemcitabin und Cisplatin die Standardtherapie [26]. Das mediane Gesamtüberleben in beiden Studien lag bei knapp einem Jahr. Die Kombination von Gemcitabin und Oxaliplatin zeigte in mehreren Phase-II-Studien vergleichbare Ergebnisse und kann bei Kontraindikationen gegenüber Cisplatin eingesetzt werden. Alternativ stehen fluoropyrimidinbasierte Chemotherapieprotokolle, wie z. B. FOLFOX (5-Fluoropyrimidin und Oxaliplatin) oder CAPOX

(Capecitabine und Oxaliplatin), zur Verfügung [10].

### » Der Stellenwert einer Zweitlinienchemotherapie ist nicht belegt

Der Stellenwert einer Zweitlinienchemotherapie ist nicht belegt. Bei gutem Allgemeinzustand und Therapiewunsch kann nach gemcitabinbasierter Erstlinientherapie ein Fluoropyrimidin wirksam sein. In kleineren Phase-II-Studien konnte auch eine Wirksamkeit von Irinotecan, Mitomycin C oder Taxanen nachgewiesen werden [12]. Aktuell wird die Effektivität neuere Zytostatika, wie das nanoliposomale Irinotecan (nal-Iri) und das an Albumin-Nanopartikel gebundene Paclitaxel nab-Paclitaxel (Abraxane®, Celgene Corporation, Summit, NJ, USA), in kleineren Phase II Studie als Monotherapie oder in Kombinationen in dieser Indikation geprüft.

Aufgrund der begrenzten Prognose und der häufig durch die Fernmetastasen bedingten Symptome wie z. B. Übelkeit, Gewichtsverlust und Aszites sollte frühzeitig eine palliativmedizinische Versorgung mit integriert werden.

### Zielgerichtete Therapien

In den letzten Jahren wurden zahlreiche genetische Alterationen in CCC identifiziert, die potenzielle Zielstrukturen für molekulare Therapien, wie Tyrosinkinaseinhibitoren (TKI) oder monoklonale Antikörper, darstellen [17]. Hierzu zäh-

Tab. 5 Randomisierte Phase-II/III-Erstlinienstudien mit zielgerichteten Therapien									
Autor	Jahr	Zielstruktur	Phase	Patienten (n)	Therapie	ORR (%)	PFS (Monate)	OS (Monate)	
Lee	2012	EGFR	III	135 vs. 133	Arm 1: GemOx/Erlotinib Arm 2: GemOx	30 vs. 16	5,8 vs. 4,2	9,5 vs. 9,5	
Malka	2014	EGFR	II	76 vs. 74	Arm 1: GemOx/Cetuximab Arm 2: GemOx	24 vs. 23	6,1 vs. 5,5	11,0 vs. 12,4	
Chen	2015	EGFR	II	62 vs. 60	Arm 1: GemOx/Cetuximab Arm 2: GemOx	27 vs. 15	6,7 vs. 4,1	10,6 vs. 9,8	
Vogel	2015	EGFR	II	63 vs. 30	Arm 1: GemCis/Panitumumab Arm 2: GemCis	45 vs. 39	6,7 vs. 8,2	12,8 vs. 21,4	
Leone	2015	EGFR	II	45 vs. 44	Arm 1: GemOx/Panitumumab Arm 2: GemOx	24,4 vs. 18,2	7,7 vs. 5,5	9,5 vs. 9,9	
Valle	2014	VEGFR	II	62 vs. 62	Arm 1: GemCis/Cediranib Arm 2: GemCis/Placebo	41 vs. 19	8,0 vs. 7,4	14,1 vs. 11,9	
Krege	2014	VEGFR u. a.	II	40 vs. 49	Arm 1: GemCis/Sorafenib Arm 2: GemCis/Placebo	52,5 vs. 47	6,3 vs. 6,1	11,3 vs. 10,6	
Santoro	2015	VEGFR u. a.	II	59 vs. 58 vs. 56	Arm 1: Vandetanib Arm 2: Gem/Vandetanib Arm 3: Gem/Placebo	3,6 vs. 19,3 vs. 13,5	105 vs. 114 vs. 148 Tage	228 vs. 284 vs. 307 Tage	

*GemCis* Gemcitabin/Cisplatin, *GemOx* Gemcitabin/Oxaliplatin, *ORR* Ansprechrate („overall response rate“), *PFS* progressionsfreies Überleben, *OS* Gesamtüberleben, *EGFR* epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor, *VEGFR* vaskulärer Wachstumsfaktorrezeptor, *c-MET* Hepatozytenwachstumsfaktorrezeptor

len Überexpressionen von Wachstumsfaktorrezeptoren, wie der epidermale Wachstumsfaktorrezeptor (EGFR), der Fibroblastenwachstumsfaktorrezeptoren (FGFR) und der Hepatozytenwachstumsfaktorrezeptor (c-MET), sowie Alterationen innerhalb deren Signaltransduktionskaskaden, wie PI3K/AKT/mTOR und RAS/RAF/MAPK. Zudem spielen Veränderungen innerhalb von Zellzyklusregulatoren, wie Cyclin-dependent-kinase-Inhibitoren (CDKN2b), und Stoffwechsellenzymen, wie Isozitatdehydrogenasen (IDH1/2), bei der Pathogenese einiger CCC eine entscheidende Rolle. Intrahepatische und extrahepatische CCC sowie das GB-CA scheinen sich bezüglich ihrer molekularen Veränderungen deutlich zu unterscheiden. Neben Bestrebungen, molekulare Therapien zu testen, die sich direkt gegen die Tumorzelle richten, werden auch antitumorale Medikamente in klinischen Studien beim CCC evaluiert, die die Tumolvaskularisation oder die antitumorale Immunität beeinflussen.

### EGFR-gerichtete Therapien

Eine Expression des EGFR kann in der Mehrzahl der CCC, insbesondere beim iCC, nachgewiesen werden. Nach vielversprechenden Ergebnissen einarmiger Phase-II-Studien mit dem EGFR-TKI Erlotinib wurde eine randomisierte Phase-

III-Studie in Kombination mit Gemcitabin und Oxaliplatin (GemOx) gegen GemOx alleine in asiatischen Patienten durchgeführt (s. [Tab. 5](#)). Trotz signifikant erhöhter Ansprechrate und numerisch verlängertem progressionsfreiem Überleben unter Erlotinib in Kombination mit GemOx zeigte sich ein identisches Gesamtüberleben in beiden Armen, sodass der Einsatz von Erlotinib außerhalb klinischer Studie nicht empfohlen werden kann [17].

» Der Einsatz von Erlotinib kann außerhalb klinischer Studien in dieser Indikation nicht empfohlen werden

Ergebnisse weitere Studien mit neueren EGFR-TKI, wie Afatinib, sind aktuell noch ausstehend. Cetuximab und Panitumumab sind monoklonale Antikörper, die die Ligandenbindung und Dimerisierung des EGFR blockieren und zur der Therapie des metastasierten Kolorektalkarzinoms (KRK) zugelassen sind. Insgesamt wurden bisher 4 randomisierte Phase-II-Studien mit Cetuximab oder Panitumumab in Kombination mit GemOx oder Gemcitabin/Cisplatin in Patienten mit CCC publiziert (s. [Tab. 5](#)). Vergleichbar mit Erlotinib zeigte sich

eine gewisse Steigerung der Ansprechrate und des progressionsfreien Überlebens (PFS), jedoch wurde in keiner der Studien eine signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens erreicht, sodass der Einsatz der monoklonalen Antikörper gegen EGFR nicht empfohlen werden kann.

### VEGFR-gerichtete Therapien

Die Neoangiogenese, die u. a. durch den vaskulären Wachstumsfaktor vermittelt wird, spielt eine entscheidende Rolle bei der Entstehung und Progression zahlreicher solider Tumoren. Monoklonale Antikörper, wie Bevacizumab, die den VEGF binden und dadurch neutralisieren, oder TKI, die dessen Rezeptoren inhibieren, werden erfolgreich in der Therapie verschiedener Tumoren, wie KRK, Nierenzellkarzinom oder HCC, eingesetzt. Auch beim CCC wurde Bevacizumab in kleineren einarmigen Phase-II-Studien in Kombination mit verschiedenen Chemotherapieregimen geprüft. Ergebnisse randomisierter Studien sind jedoch noch ausstehend und die bisherigen Ergebnisse lassen keinen Zusatznutzen erwarten. Der VEGFR-TKI Cediranib wurde bereits in Kombination mit GemCis in einer placebokontrollierten randomisierten Phase-II-Studie geprüft (s. [Tab. 5](#)). Es zeigte sich eine signifikant erhöhte Ansprechrate sowie

ein numerisch verlängertes Gesamtüberleben von 14,1 gegenüber 11,9 Monaten, sodass weitere klinische Studien mit diesem Medikament aufgelegt wurden. Andere Multityrosinkinaseinhibitoren, wie Sorafenib, Vandetanib und Sunitinib, die auch VEGFR inhibieren, zeigten jedoch bisher keinen Zusatznutzen in klinischen Studien in Kombination mit Chemotherapie bei erhöhter Toxizität.

### Inhibitoren intrazellulärer Signaltransduktionskaskaden

Alterationen des RAS/RAF/MAPK- und des PI3K/AKT/mTOR-Signalwegs wurden in zahlreichen molekularpathologischen Untersuchungen beim CCC beschrieben. So werden aktivierende Mutationen innerhalb des BRAF-Gens bei etwa 20 % aller CCC gefunden, wobei die Inzidenz regionale Unterschiede aufweist. Zudem existieren Mutationen innerhalb von KRAS, sodass sowohl BRAF-Inhibitoren, wie Vemurafenib, als auch MEK1/2-Inhibitoren, wie Selumetinib und Binimetinib, in frühen klinischen Studien geprüft wurden und weiter in dieser Tumorentität entwickelt werden [11, 17]. Die Inzidenz von aktivierenden PI3KCA-Mutationen im CCC liegt in etwa bei 10–15 %, sodass aktuell PI3K-Inhibitoren, wie Buparlisib (BKM120), und mTOR-Inhibitoren, wie Everolimus, als Monotherapie und in Kombination mit Chemotherapie geprüft werden.

### Andere Inhibitoren

Alterationen des FGFR-Signalwegs, insbesondere Fusionen und Translokationen von FGFR2 wurden in etwa 15 % aller iCC beschrieben. Der orale FGFR-TKI BGL398 wird aktuell in dieser Subgruppe evaluiert. Die Inzidenz von Mutationen der Isozitrathydrogenase 1 und 2 (IDH1/2), die essenziell für die zelluläre Antwort gegenüber oxidativem Stress ist, liegt beim iCC in etwa bei 20 %. Mutationen innerhalb dieses Enzyms können zur malignen Transformation führen und spielen insbesondere bei akuter myeloischer Leukämie und bei Gliomen eine entscheidende Rolle. IDH-Inhibitoren werden zurzeit in klinischen Studien im iCC evaluiert.

### Immuntherapie

Beim CCC gibt es wie auch bei anderen soliden Tumoren Bestrebungen, durch immunologische Therapien langanhaltende Remissionen zu erreichen. Hier werden u. a. Vakzinierungsstrategien z. B. gegen Tumorantigene, wie MUC1, und der Einsatz dendritischer Zellen (DC) geprüft. Beeindruckende Ergebnisse zeigte eine aktuelle Studie mit dem PD-1-Immuncheckpointinhibitor Pembrolizumab bei Patienten mit mikrosatelliteninstabilen (MSI-) Tumoren [13]. In der Patientenkohorte mit Nichtkolorektalkarzinomen, in der ebenfalls Patienten mit CCC eingeschlossen wurden, zeigten sich Ansprechraten von über 70 %. Aufgrund der eingeschränkten DNA-Reparaturfähigkeit dieser Tumoren akquirieren sie eine große Anzahl an neuen Mutationen, die potenzielle Neoantigene sind und daher für Immuntherapien prädisponieren. Klinische Studien mit größeren Patientenzahlen werden aktuell durchgeführt.

### Fazit für die Praxis

- Bereits bei Diagnosestellung ist ein potenziell kurativer chirurgischer Eingriff bei der Mehrzahl der CCC nicht möglich. Daher kommt der Palliativtherapie der CCC ein besonderer Stellenwert zu. Neben interventionellen (endoskopischen und nichtendoskopischen) Therapieverfahren stehen gut untersuchte systemische Chemotherapieregime zur Verfügung.
- Grundlage der Palliativtherapie des CCC mit Cholestase ist die biliäre Drainage eines adäquaten Anteils des Gesamtlebervolumens sowie die Dekompression infizierter Gallenwegsabschnitte in der Regel auf dem Wege der ERCP oder PTC.
- Extrahepatische CCC können nach Injektion eines Fotosensibilisators per biliärer fotodynamischer Therapie (PDT) behandelt werden. Für dieses Verfahren ist eine mehrmonatige Verlängerung des Gesamtüberlebens in selektionierten Patientenkollektiven belegt. Nachteile des Verfahrens sind eine wochenlange Gefahr der

Phototoxizität und eine erhöhte Rate von Cholangitiden.

- Die biliäre Radiofrequenztherapie, ein noch weniger gut untersuchtes lokal ablatives Verfahren, kann – transpapillär oder perkutan eingesetzt – ebenfalls das Überleben verlängern und ist weniger kostenintensiv als die PDT, scheint aber relevant häufig mit Infekt- und Blutungskomplikationen assoziiert zu sein.
- Die selektive interne Radiotherapie (SIRT) steht demgegenüber für selektionierte intrahepatische und hepatisch metastasierte CCC zur Verfügung und scheint ein gut verträgliches Verfahren mit moderater Überlebensverlängerung darzustellen.
- Die Standardsystemtherapie der (metastasierten) CCC ist die Kombination aus Gemcitabin und Cisplatin bzw. Oxaliplatin. Zweitlinientherapien sind individuell zu erwägen. Während anti-EGFR-basierte Therapien nicht empfohlen werden können, befinden sich weitere zielgerichtete Therapieansätze (u. a. Anti-VEGFR, BRAF-, und MEK1/2- sowie PD1-Inhibitoren) in der klinischen Prüfung.

### Korrespondenzadresse

#### A. Dechêne

Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie, Universitätsklinikum Essen  
Essen, Deutschland  
alexander.dechene@uk-essen.de

### Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** S. Kasper gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht. A. Dechêne weist auf folgende Beziehungen hin: Er erhielt Vortragshonorare der BTG und übte eine Beratungstätigkeit für BTG aus.

Dieser Beitrag beinhaltet keine von den Autoren durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren.

### Literatur

1. Ben-Josef E, Guthrie KA, El-Khoueiry AB et al (2015) SWOG S0809: A phase II intergroup trial of Adjuvant Capecitabine and Gemcitabine followed by radiotherapy and concurrent Capecitabine in

- Extrahepatic Cholangiocarcinoma and gallbladder carcinoma. *J Clin Oncol* 33:2617–2622
2. Boehm LM, Jayakrishnan TT, Miura JT et al (2015) Comparative effectiveness of hepatic artery based therapies for unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Surg Oncol* 111:213–220
  3. Castano AP, Mroz P, Hamblin MR (2006) Photodynamic therapy and anti-tumour immunity. *Nat Rev Cancer* 6:535–545
  4. Deviere J, Baize M, De Toef J et al (1988) Long-term follow-up of patients with hilar malignant stricture treated by endoscopic internal biliary drainage. *Gastrointest Endosc* 34:95–101
  5. Dowsett JF, Vaira D, Hatfield AR et al (1989) Endoscopic biliary therapy using the combined percutaneous and endoscopic technique. *Gastroenterology* 96:1180–1186
  6. Eckel F, Brunner T, Jelic S et al (2011) Biliary cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 22(6):vi40–44
  7. Edeline J, Du FL, Rayar M et al (2015) Glass microspheres 90Y selective internal radiation therapy and chemotherapy as first-line treatment of intrahepatic cholangiocarcinoma. *Clin Nucl Med* 40:851–855
  8. Esnaola NF, Meyer JE, Karachristos A et al (2016) Evaluation and management of intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma. *Cancer* 122:1349–1369
  9. Freeman ML, Overby C (2003) Selective MRCP and CT-targeted drainage of malignant hilar biliary obstruction with self-expanding metallic stents. *Gastrointest Endosc* 58:41–49
  10. Hezel AF, Zhu AX (2008) Systemic therapy for biliary tract cancers. *Oncologist* 13:415–423
  11. Hyman DM, Puzanov I, Subbiah V et al (2015) Vemurafenib in multiple Nonmelanoma cancers with BRAF V600 mutations. *N Engl J Med* 373:726–736
  12. Lamarca A, Hubner RA, David Ryder W et al (2014) Second-line chemotherapy in advanced biliary cancer: a systematic review. *Ann Oncol* 25:2328–2338
  13. Le DT, Uram JN, Wang H et al (2015) PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. *N Engl J Med* 372:2509–2520
  14. Leggett CL, Gorospe EC, Murad MH et al (2012) Photodynamic therapy for unresectable cholangiocarcinoma: a comparative effectiveness systematic review and meta-analyses. *Photodiagnosis Photodyn Ther* 9:189–195
  15. Lu Y, Liu L, Wu JC et al (2015) Efficacy and safety of photodynamic therapy for unresectable cholangiocarcinoma: A meta-analysis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 39:718–724
  16. Macdonald OK, Crane CH (2002) Palliative and postoperative radiotherapy in biliary tract cancer. *Surg Oncol Clin N Am* 11:941–954
  17. Merla A, Liu KG, Rajdev L (2015) Targeted therapy in biliary tract cancers. *Curr Treat Options Oncol* 16:48
  18. Mukai T, Yasuda I, Nakashima M et al (2013) Metallic stents are more efficacious than plastic stents in unresectable malignant hilar biliary strictures: a randomized controlled trial. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 20:214–222
  19. Ortner ME, Caca K, Berr F et al (2003) Successful photodynamic therapy for nonresectable cholangiocarcinoma: a randomized prospective study. *Gastroenterology* 125:1355–1363
  20. Paik WH, Park YS, Hwang JH et al (2009) Palliative treatment with self-expandable metallic stents in patients with advanced type III or IV hilar cholangiocarcinoma: a percutaneous versus endoscopic approach. *Gastrointest Endosc* 69:55–62
  21. Park Do H, Lee SS, Park SE et al (2014) Randomised phase II trial of photodynamic therapy plus oral fluoropyrimidine, 5-1, versus photodynamic therapy alone for unresectable hilar cholangiocarcinoma. *Eur J Cancer* 50:1259–1268
  22. Sangchan A, Kongkasame W, Pugkhem A et al (2012) Efficacy of metal and plastic stents in unresectable complex hilar cholangiocarcinoma: a randomized controlled trial. *Gastrointest Endosc* 76:93–99
  23. Steel AW, Postgate AJ, Khorsandi S et al (2011) Endoscopically applied radiofrequency ablation appears to be safe in the treatment of malignant biliary obstruction. *Gastrointest Endosc* 73:149–153
  24. Strand DS, Cosgrove ND, Patrie JT et al (2014) ERCP-directed radiofrequency ablation and photodynamic therapy are associated with comparable survival in the treatment of unresectable cholangiocarcinoma. *Gastrointest Endosc* 80:794–804
  25. Tal AO, Vermehren J, Friedrich-Rust M et al (2014) Intraductal endoscopic radiofrequency ablation for the treatment of hilar non-resectable malignant bile duct obstruction. *World J Gastrointest Endosc* 6:13–19
  26. Valle JW, Furuse J, Jitlal M et al (2014) Cisplatin and gemcitabine for advanced biliary tract cancer: a meta-analysis of two randomised trials. *Ann Oncol* 25:391–398
  27. Vienne A, Hobeika E, Gouya H et al (2010) Prediction of drainage effectiveness during endoscopic stenting of malignant hilar strictures: the role of liver volume assessment. *Gastrointest Endosc* 72:728–735
  28. Wagner A, Denzer UW, Neureiter D et al (2015) Temoporfin improves efficacy of photodynamic therapy in advanced biliary tract carcinoma: A multicenter prospective phase II study. *Hepatology* 62:1456–1465
  29. Wentrup R, Winkelmann N, Mitroshkin A et al (2016) Photodynamic therapy plus chemotherapy compared with Photodynamic therapy alone in Hilar nonresectable cholangiocarcinoma. *Gut Liver* 10:470–475
  30. Yusuf MA, Kapoor VK, Kamel RR et al (2010) Modification and implementation of NCCN guidelines on hepatobiliary cancers in the Middle East and North Africa region. *J Natl Compr Canc Netw* 8(3):36–40
  31. Zoepf T, Jakobs R, Arnold JC et al (2005) Palliation of nonresectable bile duct cancer: improved survival after photodynamic therapy. *Am J Gastroenterol* 100:2426–2430

## Clostridium-Screening kann sich für Kliniken rechnen

Das Screening auf *Clostridium* könnte für Kliniken mit vielen *C.-difficile*-Infektionen kosteneffektiv sein. Das zeigt eine Studie am Quebec Heart and Lung Institute. Nachdem sich in den letzten Jahren die *C.-difficile*-Erkrankungen dort gehäuft hatten, wurde bei allen über die Notfallambulanz aufgenommenen Patienten rektale Abstriche entnommen und mittels PCR auf das bakterielle Gen *tcdB* getestet. Von den im Zeitraum von fast 16 Monaten untersuchten 7.599 Patienten waren 368 (4,8%) mit *C. difficile* besiedelt und wurden isoliert. Die Maßnahme hat die Häufigkeit von 6,9 pro 10.000 Patiententage auf 3,0 pro 10.000 Patiententage gesenkt. Nach den Berechnungen konnten so 63 von 101 zu erwartenden Erkrankungen vermieden werden. Für jede vermiedene Infektion mussten 121 Patienten gescreent und 6 asymptomatische Träger isoliert werden. Die Gesamtkosten des Screenings betragen 130.000 US-Dollar. Da jede Behandlung einer *C.-difficile*-Infektion zwischen 3.427 und 9.960 US-Dollar kostet, hätte die Klinik zwischen 216.000 und 627.000 US-Dollar einsparen können. Nach Einführung des Screenings nahm die Inzidenz allerdings nicht sprunghaft, sondern langsam und stetig um 7% pro Monat ab. In den USA soll *C. difficile* jährlich für 29.000 Todesfälle verantwortlich sein und Kosten in Höhe von 4,8 Milliarden US-Dollar verursachen.

Literatur: Longtin Y, Paquet-Bolduc B, Gilca R et al (2016) *JAMA Internal Medicine*. doi: 10.1001/jamainternmed.2016.0177

Quelle: Deutsches Ärzteblatt, [www.aerzteblatt.de](http://www.aerzteblatt.de)