

K. Lassen, K. Mortensen, S. Dueland, I.M. Løes, H. Hamre, E.A. Bringeland, O. Sandvik, C. Verbeke, P-D. Line, K. J. Labori, T Wik, C. Tønnesen, E. Dorenberg og A. Abildgaard.

Innhold

1	Innledning	1
1.1	Bakgrunn	1
1.2	Risikofaktorer.....	2
2	Utredning og diagnostikk.....	2
2.1	Billeddiagnostikk	2
2.2	Endoskopi og intervensjonsradiologi	3
2.3	Laboratorieprøver	4
2.4	Histologi.....	5
3	Vurdering av resektabilitet.....	6
3.1	Vurdering av resektabilitet ved intrahepatiske kolangiocarcinomer	6
3.2	Vurdering av resektabilitet ved perihilære kolangiocarcinomer	7
4	Kirurgisk behandling	9
4.1	Kirurgisk behandling av intrahepatiske kolangiocarcinomer (IHCC)	9
4.2	Kirurgisk behandling av perihilære kolangiocarcinomer	9
4.3	Kirurgisk behandling av distale (intrapankreatiske) kolangiocarcinomer	10
4.4	Levertransplantasjon	11
4.5	Behandling ved inoperabilitet.....	11
5	Onkologisk behandling.....	11
5.1	Neoadjuvant behandling og <i>down staging/-sizing</i>	11
5.2	Adjuvant behandling ved R0/1 reseksjon.....	12
6	Kontroller og eventuelle residiv	12
6.1	Palliativ/livsforlengende behandling.....	13

1 Innledning

1.1 Bakgrunn

Det oppdages mellom 50 og 100 kolangiocarcinomer per år i Norge, 150 hvis galleblærecancer tas med. Median alder er 72 år. De deles i tre grupper som adskiller seg fra hverandre mht. forekomst, biologi og behandling:

- Intrahepatiske (IHCC), utgjør ca. 20 %, og har økende insidens.
- Perihilære (PHCC), tidligere: Klatskin, utgjør ca. 60 %
- Distale (DCC), utgjør ca. 20 %, og har fallende insidens.
- (Galleblærecancer behandles i eget dokument)

Færre enn en tredjedel av pasientene vil kunne tilbys kirurgisk behandling med kurativt siktemål. Fem-års overlevelse for reseserte pasienter varierer fra 20-45 % avhengig av seleksjon, stadium og type ¹. Sannsynligvis er den < 10 % for hele gruppen. Reseksjon av perihilære svulster med leverreseksjon er beheftet med betydelig morbiditet og 90-dagers mortalitet er fortsatt opp mot 10 % i nyere vestlige serier ^{1,2}.

1.2 Risikofaktorer

Primær skleroserende kolangitt (PSC) er viktigste risikofaktor for kolangiocarcinom, med livstidsrisiko 5-35 %. De fleste med kolangiocarcinom har dog ikke PSC ¹.

Levercirrhose, virale hepatitter (B+C), samt intrahepatisk steindannelse disponerer trolig også for kolangiocarcinom, men assosiasjonen er svakere ^{1,3}. Noen koledochuscyster er klart assosiert med utvikling av kolangiocarcinom ¹, men det meste av datagrunnlaget er fra asiatiske pasienter.

2 Utredning og diagnostikk

Hensikten med utredningen er å identifisere pasienter som kan ha nytte av reseksjon for kreftsykdom, utelukke ikke-maligne tilstander samt avklare hvilke pasienter som bare skal ha et onkologisk tilbud. Dette er komplekst og tilligger avdelinger med spesialkompetanse på lever- og pankreaskirurgi.

Perihilære og distale ekstrahepatiske kolangiocarcinom debuterer oftest med gallegangsobstruksjon. Kolangitt er uvanlig. Svulster proksimalt for hilus (intrahepatiske) gir ofte lite symptomer og kan debutere med vekttap, sykdomsfølelse og fatigue, men oppdages oftest tilfeldig. Det er naturlig at innledende CT og MR (evt. UL) gjøres der pasienten bor, men at ytterligere utredning gjøres i samarbeid med avdeling med leverkirurgisk kompetanse. Muligheten for IgG-4 assosiert sykdom må vurderes. Det kan være umulig å skille dette fra malignitet radiologisk og adekvate laboratorieprøver må tas (se nedenfor) ⁴. Også andre tilstander som infeksjon med actinomyces, PSC og biliære papillære neoplasier kan fremstå som hilære kolangiocarcinomer.

2.1 Billeddiagnostikk

Perihilære kolangiocarcinomer vokser gjerne intramuralt og lumbinalt i sentrale galleganger og gir kolestase. Tumor er ofte relativt liten og saktevoksende ⁵. Hvis

pasienten har kolestase som må avlastes er det ønskelig å få avbildet tumor og galleveier med flerfase CT og MRCP før det gjøres avlastning med ERCP eller PTC.

Intrahepatiske kolangiocarcinomer er ofte ganske store på diagnosetidspunktet. De kan være vanskelig å skille fra hepatocellulære carcinomer eller levermetastaser. IHCC kan ofte ha multifokalitet/satellitumor og avgrensningen mot metastasert sykdom kan være vanskelig.

CT-undersøkelse bør omfatte thorax og abdomen (dog usikkert om falske positive opphever gevinsten ved thorax). Kolangiocarcinomer har gjerne langsom kontrastoppladning, det er derfor viktig at ordinær tre-faseundersøkelse suppleres med senfase, for eksempel 10 minutter etter kontrastinjeksjon. God bildekvalitet er vesentlig, og det skal brukes tilstrekkelig stråledose og kontrastmiddeldose.

Komplett MR-undersøkelse bør omfatte både MRCP og avbildning av lever- og pankreasparenkym, inkludert senfaser etter kontrastinjeksjon, samt diffusjonsopptak.

EUS kan være nyttig for cytologi av suspekterte lymfeknuter ved trunkus coeliacus eller andre steder som vil utelukke direkte reseksjon.

FDG-PET: For lav sensitivitet til rutinebruk, men har bedre evne til å detektere patologiske lymfeknuter ¹. Kan vurderes ved usikker operasjonsindikasjon (for å ekskludere ekstrahepatisk spredning). Ved utredning av mulig IgG-4 assosiert sykdom kan PET avsløre andre områder med IgG-4 assosiert inflammasjon. PET kan i tillegg være nyttig i å utelukke ekstrahepatisk spredning fra ICC. Undersøkelsen kan også være nyttig dersom man er i tvil om et adenocarcinom er en primær ICC eller metastase fra ukjent origo ⁶.

2.2 Endoskopi og intervensjonsradiologi

ERC og/eller PTC kan ha roller i diagnostikk, staging og avlastning. De har tradisjonelt vært ansett likeverdige for avlastning av fremtidig leverrest (FLR) ⁷. En nederlandsk RCT ble nylig stoppet prematurt på grunn av stor overdødelighet i PTC-gruppen ⁸. Det var også overraskende høy dødelighet i ERC-gruppen med total 90-dagers dødelighet på 26 % i begge gruppene samlet og mange av disse pasientene hadde ikke nådd reseksjon ⁸. Fortolkningen av en slik avbrutt studie er vanskelig og tilsvarende pasienter behandlet utenfor studien hadde ikke slik overdødelighet. Uansett illustrerer studien en

pasientgruppe med spesielt høy risiko. Det bør kun anlegges stent ved manifest kolangitt eller som forberedelse til reseksjon eller neoadjuvant kjemoterapi. Ikterus alene er ikke indikasjon for stenting. Pga. stentinduserte artefakter skal adekvat CT/MR/MRCP sikres før stenting. Der avlastning gjøres må dette primært omfatte fremtidig leverrest. Obstruert leverhalvdel som planlegges resessert dreneres kun ved kolangitt, leversvikt eller der det skal gis kjemoterapi. For distale (intrapankreatiske) svulster vurderes stent som for pankreassvulster ellers, dvs. kun ved kolangitt, uholdbar kløe eller behov for kjemoterapi ¹.

ERC (og eventuell koledokoskopi), evt. med børstecytologi fra strikturer kan gi cancerdiagnose der denne er vanskelig, men nødvendig å verifisere. Det presiseres at cytologisk diagnose ikke er nødvendig for reseksjon og dette skal ikke forsinke vurdering av kirurgi.

Perkutan transhepatisk kolangiografi (PTC) for fremstilling av sektorgalleganger og evt. for preoperativ galleveisavlastning av perihilært kolangiocarcinom.

Anbefaling #1:

Utredning gjøres i samarbeid med avdeling med lever- og pankreaskirurgisk kompetanse. CT abdomen/thorax og MR lever ansees som basal utredning og bør foreligge på henvisningstidspunkt.

Anbefaling #2:

Avdeling med lever- og pankreaskirurgisk kompetanse skal kontaktes før det legges stent.

2.3 Laboratorieprøver

CA19-9: sensitivitet og spesifisitet er lav; upålitelig ved gallestase, leverskade og cancer i ventrikkel, colon samt gynekologisk cancer ¹. Omtrent 10 % av kolangiocarcinome er Lewis-antigen negative og vil ikke produsere CA19-9 ⁹. Klart forhøyet CA19-9 (>400 U/L) hos en ikke-ikterisk pasient har i flere serier vist seg å ha god spesifisitet for malign sykdom, men overføringsverdien til våre populasjoner er ikke validert. CEA og alfa-føtoprotein kan gi tilleggsinformasjon særlig ved intrahepatiske svulster. IgG-total, IgG-

4, IgE og plasmablaste (i antall per milliliter) tas der autoimmun (IgG-4 assosiert) sykdom kan være en differensialdiagnose.

2.4 Histologi

Intrahepatisk kolangiocarcinomer kan likne adenocarcinommetastaser fra GI-traktus og pankreas. Noen av disse kan skilles med immunhistokjemi:

- Lunge: TTF1, napsin A
- Kolorektal (+ ekstra-intestinale med intestinal fenotype): CK 20, CDX2, MUC2

Det er ingen god markør for å skille disse fra pankreascancer eller andre carcinomer.

En egen gruppe av intrahepatiske svulster består av en blanding av kolangiocarcinomer og hepatocellulære carcinomer (HCC). Disse har et blandet utseende på CT og MR samt blandet nivå av serum markører (aFP og CA 19-9) avhengig av fordelingen av HCC-IHCC komponentene i tumor. Disse svulstene kan skilles fra rene kolangiocarcinomer ved biopsi der det anses nødvendig ⁶.

Preoperativ histologisk/cytologisk verifisering av diagnosen er ofte ikke mulig og er ikke forutsetning for kirurgi. Perkutan biopsi av primærtumor er kontraindisert ved resektabelt (eller potensielt resektabelt) ekstrahepatisk og perihilært kolangiocarcinom (bekymring for utsæd). Ved IHCC bør biopsi kun brukes der radiologi ikke er tilstrekkelig og der dette får konsekvenser for reseksjonsvurderingen.

Anbefaling #3:

Det skal ikke gjøres perkutan biopsi ved mistanke om resektabelt (eller potensielt resektabelt) ekstrahepatisk eller perihilært kolangiocarcinom. Cytologisk verifisering er ikke nødvendig for reseksjon og skal ikke rutinemessig forsøkes.

Anbefaling #4:

Henvising til spesialavdeling bør i tillegg til standard hematologiske prøver inneholde verdier for CRP, albumin, bilirubin og kreatinin. Det bør tas prøver for CA 19-9, CEA, aFP, IgG-total og IgG-4, men svar kan ettersendes eller ringes slik at dette ikke forsinker henvisningen.

3 Vurdering av resektabilitet

Kirurgi er eneste potensielt kurative behandling. Overlevelse avhenger primært av R-status, vaskulær invasjon og lymfeknutestatus. Reseksjon er beheftet med betydelig morbiditet og er kun aktuell for pasienter i god almenntilstand (WHO-ECOG status 0/1). I korthet består vurderingen av å avklare om pasienten er operabel, om tumor lokalt er resektabel, og å utelukke maligne ikke-regionale lymfeknuter eller andre metastaser. Ikke-maligne differensialdiagnoser må alltid vurderes (se over). Hvis alt dette er tilfredsstillende kan pasienten eksplorerer.

Metastaser eller ikke-regionale maligne lymfeknuter utelukker reseksjon. UICC versjon 8 har endret klassifisering av N-status for perihilære og distale kolangiokarcinomer (fra versjon 7) slik at forskjellen mellom N1(1-3) og N2(≥ 4) nå utelukkende dreier seg om antall lymfeknuter. For IHCC er «gammel» terminologi beholdt, N1=regional lymfeknutespredning, mens N2 kategorien er fjernet. Dette vanskeliggjør bruken av tilgjengelig evidens som er basert på terminologien opp til og med versjon 7.

Maligne lymfeknuter utenfor leverligamentet vil i hovedsak utelukke reseksjon av IHCC og PHCC da prognosen er som ved metastasert sykdom^{10,11}, selv om noen av disse formelt vil kalles «regionale» etter UICC versjon 8. For distale kolangiokarcinomer vil i praksis alle lymfeknuter til høyre for arteria mesenterica superior være regionale og ikke utelukke reseksjon (mens aortocavale/periaortale vil regnes som M+). Definisjonen av «leverligamentet» i denne sammenhengen er vanligvis ikke definert. Det er naturlig å se dette som området lateralt for vena coronaria og bak første duodenalkne, men ikke retropankreatisk.

3.1 Vurdering av resektabilitet ved intrahepatiske kolangiokarcinomer

Vurderingen er i hovedsak som ved annen leverreseksjon for malign tumor. Funksjon til restlever må vurderes. Multifokalitet er spesielt utfordrende. Det er ikke åpenbart om dette representerer forskjellige sykdomstyper (satellitter, multiple primærsulster) eller om alt er et uttrykk for metastasering⁶. Det er naturlig å oppfatte satellitt i annet segment enn primærtumor som metastase, og noen anser enhver multifokal tumor et signal på inoperabilitet¹². En stor kohortstudie av vestlige pasienter resessert for multifokal (>1) IHCC viste akseptabel overlevelse hos selekterte grupper. Faktorer assosiert med tidlig mortalitet og onkologisk kort overlevelse var >2 tumores,

lymfeknutemetastaser og R1-reseksjon ¹³. Det ble dog sett noen 5-års overlevende, spesielt i gruppen med bare to tumores. Uansett må multiple tumores anses som et svært negativt prognostisk tegn og preoperativ kjemoterapi bør vurderes. Spesielt gjelder dette ved multifokalitet over mer enn ett segment ¹⁴. Reseksjon av multifokal IHCC bør vurderes strengt opp mot operativ risiko og gevinst, og ideelt sett i protokoll. Videre foreslås preoperativ kjemoterapi (down-staging) ved lokalt avansert intrahepatisk kolangiocarcinom (kontakt med pedikkel eller levervene i gjenstående leverrest) ¹⁵. (se kapittel 6.1)

Anbefaling #5:

Reseksjon er kun aktuelt for pasienter i god almenntilstand (WHO-ECOG 0/1).

Anbefaling #6:

Intrahepatisk kolangiocarcinom med multifokalitet eller satellitter i annet segment oppfattes som lokalavansert og reseksjon anbefales ideelt sett innenfor studieprotokoll.

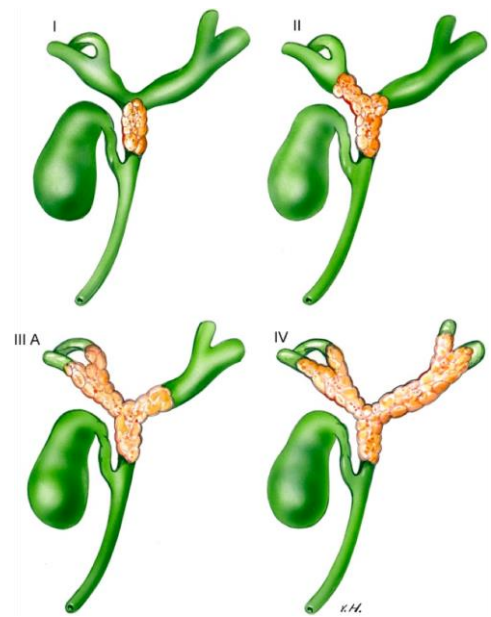
Anbefaling #7:

Preoperativ kjemoterapi for down-staging/down sizing bør vurderes ved multifokalitet og ved grenseresektabilitet mot vener/pedikler i fremtidig leverrest (FLR).

3.2 Vurdering av resektabilitet ved perihilære kolangiocarcinomer

Målet med kirurgi er å oppå en R0-reseksjon, da flere studier tyder på at prognosen etter en R1 reseksjon er nesten like dårlig som ingen operasjon ¹. Pasienter med svulster i hilus som medfører behov for større reseksjoner med estimert restvolum på under 40 % bør gjennomgå preoperativ portveneembolisering (PVE) ¹⁰. Obstruerte galleganger i fremtidig leverrest bør avlastes før PVE ⁹, i alle fall hvis FLR er under 50 % ¹⁰. Ved kjent global leversykdom (NAFLD, steatose osv.) bør restvolumet være minst 40 % ¹, og sannsynligvis enda høyere.

Resektabilitetsvurdering er ofte vanskelig og kan tidvis ikke avgjøres før eksplorasjon. Høyre leverarterie og portvene forløper rett bak gallegangens konfluens og gjør at disse hyppig er affisert selv ved svulster som primært følger venstre gallegang. Restlevers funksjon må vurderes. Ved stor tumor i hilus (> 5 cm) må muligheten for galleblærecancer med innvekst i hilus vurderes, noe som har svært dårlig prognose selv ved reseksjon. Bismuth-Corlette klassifikasjonen (se figur) har tradisjonelt vært enerådende, men gir ikke adekvat grunnlag for å bedømme resektabilitet eller overlevelse. Bismuth-Corlette type IV (2. ordens affeksjon av galleveier bilateralt) ble tidligere klassifisert som ikke-resektabel sykdom, men dette er ikke holdbart i dag ¹⁶, selv om R1-raten må forventes å være høy. Ingen vestlige sentra har publisert serier som tilsvarer mer enn én reseksjon for perihilært kolangiocarcinom per måned.



En nyere klassifikasjon tar inn affeksjon av galleveier, portvene- og arterieaffeksjon, tumordiameter, radiologisk tumorutseende, underliggende leversykdom, volum FLR, lymfeknuter og metastaser og kan med fordel anvendes ¹⁷. Det er etter hvert betydelig dokumentasjon på at portvenerekonstruksjon for å oppnå resektabilitet har akseptabel morbiditet ^{18,19}. Rekonstruksjon av arteriesiden medfører mye høyere komplikasjonsrate og i utgangspunktet ikke indisert (der det samtidig skal gjøres formell leverreseksjon) ¹⁸. Bilateral arterieaffeksjon og portveneaffeksjon med kontralateral lobær atrofi signaliserer inoperabilitet. Spredning til ikke-regionale lymfeknuter (tidligere N2) signaliserer stort sett manglende gevinst ved reseksjon.

Anbefaling #8:

Bilateral affeksjon av 2. ordens galleveier utelukker ikke R0-reseksjon.

Anbefaling #9:

Portveneaffeksjon utelukker ikke reseksjon hvis portvenen kan rekonstrueres.

Affeksjon av arterie til gjenværende lever vil vanligvis utelukke reseksjon

4 Kirurgisk behandling

4.1 Kirurgisk behandling av intrahepatiske kolangiocarcinomer (IHCC)

Kirurgisk reseksjon med kurativ intensjon av intrahepatiske kolangiocarcinomer er assosiert med en 5-års overlevelse på 22-36 %¹. Det er sannsynligvis store forskjeller i seleksjon i disse seriene. Anatomisk reseksjon av involverte leversegment er fundamentet. Ablasjonsbehandling kan være aktuelt hos enkelte pasienter. Lymfeknutehøst i leverhilus anbefales i økende grad, særlig ved tumor som affiserer sentrale galleganger (det vil i alle fall gi bedre stadieinndeling og N+-sykdom er sterkt assosiert med dårlig prognose)^{3, 20, 21}. Ved venstresidige svulster er det tidvis tidlig lymfeknutemetastasering til ventrikkelens minorside og dette kan ikke automatisk bedømmes som M+-sykdom²¹. Den mest kraniale av de retropankreatiske lymfeknutene har sannsynligvis prognose som tilsvarer M+^{10, 11}.

Anbefaling #10:

Diagnostisk lymfeknutehøst anbefales som rutine ved intrahepatiske kolangiocarcinomer.

4.2 Kirurgisk behandling av perihilære kolangiocarcinomer

Kirurgisk reseksjon med kurativ intensjon av perihilære kolangiocarcinomer er assosiert med en 5-års overlevelse på 30-40 %¹.

Eksplosjon: Innledende laparoskopi er anbefalt i flere nyere publikasjoner og det hevdes at unødvendig laparotomi kan unngås i omtrent 1 av 4 tilfeller selv der radiologisk staging er komplett²². Det er naturlig å vurdere dette ved stor tumor og/eller høy CA 19-9 verdi. Påvisning av metastatisk ikke-regional lymfeknute (hyppigst retroduodenalt/retropankreatisk, tidligere N2-nivå) tilsier at reseksjon ikke skal forsøkes¹¹. Selv ved moderne radiologisk utredning påvises ikke-resektabel sykdom ved laparoskopi/laparotomi hos omtrent en tredjedel og 20-30 % av pasienter operert med antatt R0 reseksjon har allikevel positiv margin (R1)⁹.

Reseksjon: Reseksjon av affiserte gallegang med tilhørende leversegment der det er nødvendig for å oppnå fri margin (R0). Mulighet for reseksjon er betinget i at det kan gjenetableres kontinuitet mellom gallegang og tarm. Standard er formell leverreseksjon

tilstrekkelig for å oppnå R0 med segment I og ekstrahepatiske galleveier samt lymfeknutehøst i hilus^{1, 22}. Ikke-anatomisk reseksjon av lever anbefales ikke. Det er ikke dokumentert at lever- eller pankreasreseksjon øker overlevelsen der man kan sikre frie marginer ved reseksjon av tumor i midtre del av hovedgallegangen (Noen Bismuth-Corlette I eller II ved veldig lav deling)²³. Reseksjon av portas deling med direkte rekonstruksjon eller anastomosering mot umbilikale portvene (Rex-shunt) vil kunne gjøre muliggjøre noen høyresidige reseksjoner der det er isolert portveneaffeksjon.

Arterieaffeksjon: Det er rimelig enighet ved vestlige sentra om at risikoen ved arterierekonstruksjon uten dokumentert overlevelsesgevinst ikke rettferdiggjør reseksjon^{18, 22}. Det er naturlig å vurdere dette noe annerledes hvis det ikke gjøres leverreseksjon (noen lave svulster).

Frysesnitt av gallegangsavsetning: har tradisjonelt vært anbefalt og ytterligere reseksjon kan tidvis resultere i R0. Det er dog ikke bevis for at bruk av frysesnitt eller ytterligere reseksjon forbedrer overlevelse med mindre markant større reseksjon kan utføres²⁴.

Lymfeknutehøst: Lymfatisk vev i leverhilus (tidligere N1-nivå) fjernes sammen med ekstrahepatisk gallegang slik at arterie og portvene etterlates skeletoniserte. Det er ikke vist overlevelsesgevinst av dette, men det er viktig for stadieinndeling. N+ sykdom gir så å si alltid residiv, men reseksjon kan likefullt gi forlenget livslengde og forbedret livskvalitet. Det anbefales undersøkelse av minst 6 lymfeknuter for adekvat staging⁹.

Anbefaling #11:

Affeksjon av lymfeknuter medialt for vena coronaria eller bak pankreas tilsvarende ikke-regional lymfeknutemetastasing og gir i likhet med paraaortale og portocavale lymfeknuter prognose som ved metastaser. Reseksjon anbefales ikke.

4.3 Kirurgisk behandling av distale (intrapankreatiske) kolangiocarcinomer

Opereres som cancer i caput pancreatis. I enkelte tilfeller kan det være nødvendig å kombinere Whipples operasjon og formell leverreseksjon/karrekonstruksjon.

4.4 Levertransplantasjon

Levertransplantasjon for ikke-resektabel IHCC vurderes i ny protokoll (TESLA 1). Det skal foreligge stabil sykdom under kjemoterapi (6 mnd.) og ikke foreligge noen form for ekstrahepatisk sykdom (inkludert lymfeknuter). Ikke-resektabelt residiv etter tidligere kirurgi (R0N0) kan i noen tilfeller vurderes gitt stabil sykdom under kjemoterapi.

Levertransplantasjon for ikke-resektable PHCC vurderes i ny protokoll (TESLA 2). Det skal foreligge lokalisert sykdom, stabil under kjemoterapi i 10 måneder og påfølgende strålebehandling og ikke foreligge noen form for ekstrahepatisk sykdom (inkludert lymfeknuter)

4.5 Behandling ved inoperabilitet

Galleveier avlastes etter behov med ERCP eller PTC med selvekspanderende metallstent. Inoperable pasienter i akseptabel allmentilstand henvises til onkologisk vurdering. Det finnes ingen studier med god design som støtter bruk av TACE eller radiofrekvensablasjon ⁴.

5 Onkologisk behandling

5.1 Neoadjuvant behandling og *down staging/-sizing*

Med neoadjuvant behandling forstås kjemoterapi før kirurgi ved direkte resektabel svulst. *Down staging* eller *down sizing* er kjemoterapi som har som ambisjon å endre de kirurgiske forutsetningene. Internasjonale retningslinjer anbefaler nå at neoadjuvant kjemoterapi vurderes ved radiologisk patologiske lymfeknuter i hilus ved intrahepatisk cholangiocarcinom ³. Det er videre publisert data for pasienter med initialt ikke-resektable, eller grenseresektable intrahepatiske kolangiocarcinomer som er behandlet med kjemoterapi før reseksjon og deretter hatt overlevelse lik pasienter som har fått reseksjon direkte ¹⁵. Flere ulike kjemoterapiregimer ble benyttet i denne retrospektive studien, men de fleste pasientene (44/74) hadde fått en kombinasjon av gemcitabine og oxaliplatin. I praksis vil man i denne situasjonen velge samme regime som man ville valgt i 1. linje i palliativ setting basert på forventet respons og toleranse. Se også kapittel 3.1 og anbefaling # 7.

5.2 Adjuvant behandling ved R0/1 reseksjon

Foreløpige resultater av en britisk studie på bruk av adjuvant capecitabine (BILCAP-studien) antydde klinisk meningsfull overlevelsesgevinst ved både R1 og R0-operert kolangiocarcinom. Denne studien inkluderte pasienter både med N0 og N+ sykdom, men ikke T1aN0R0. I påvente av endelig publikasjon uttalte NGICG-HPB gruppen at Capecitabin midlertidig kunne vurderes som adjuvans. Når endelig publikasjon nå foreligger i 2019 ²⁵, finner gruppen at resultatene ikke tilsier at adjuvant capecitabin skal anbefales. Det skal anføres at GemOx vs ingen adjuvant kjemoterapi (PRODIGE-studien) nylig ikke viste gevinst av dette regimet i adjuvant setting ²⁶.

Anbefaling #12:

Det er ikke støtte i litteraturen for å anbefale rutinemessig adjuvant kjemoterapi ved resesert kolangiocarcinom.

6 Kontroller og eventuelle residiv

Etter reseksjon med kurativ intensjon, bør pas tilbys postoperativ kontroll ved HPB-poliklinikk etter 4-5 uker for oppfølging av evt. komplikasjoner og informasjon om histologisvar.

Dersom det tilkommer lokaliserte residiv, behandles disse i utgangspunktet med kjemoterapi, men ved god respons på kjemoterapi og lang observasjonstid, kan pas vurderes for re-reseksjonsforsøk, fortrinnsvis innenfor protokoll. Ved funn av ikke-resektable lokale residiv eller metastatisk sykdom bør pasienten, som ved primært inoperabel sykdom, vurderes for palliativ onkologisk behandling.

Nytten av systematiske kontroller videre baserer seg på at det skal være gevinst av oppstart kjemoterapi ved ikke-symptomatiske residiv. Dette er svært dårlig dokumentert og kontroller anbefales således ikke rutinemessig. Pas bør imidlertid ved klinisk- eller radiologisk mistanke om residiv henvises på nytt fra fastlege/lokalsykehus for utredning der det vil kunne få behandlingmessig konsekvens (pas i god allmenntilstand/funksjonsklasse).

Hos pasienter som vil kunne være kandidat for re-reseksjon ved residiv med god og langvarig respons på systemisk terapi, bør systematiske kontroller likevel vurderes. Det

er for disse naturlig å foreslå kontroll hvert halvår med CT eller MR, i til sammen fem år. Det samme kan foreslås for levertransplanterte pasienter som overraskende har kolangiocarcinom i eksplantatet. Ingen av disse anbefalingene er evidensbaserte.

6.1 Palliativ/livsforlengende behandling

Median overlevelse ved palliativ kjemoterapi er ca. 1 år. Pasienten må både være i god allmenntilstand/funksjonsklasse (ECOG 0-2) og ha tilfredsstillende lever- og nyrefunksjon for å kunne tåle systemisk onkologisk behandling. Det er flere aktuelle kjemoterapiregimer med relativt lik totaloverlevelse (OS): Gemcitabine-Oxaliplatin, Gemcitabine-Cisplatin og Gemcitabine-Capecitabine (Xeloda). De ulike regimene er ikke sammenlignet direkte med hverandre, men i en randomisert fase III studie ga Gemcitabine-Cisplatin økt total overlevelse (OS) sammenliknet med Gemcitabine monoterapi ²⁷. Kombinasjonskjemoterapi anses derfor som standard behandling ved lokalavansert sykdom, metastatisk sykdom eller inoperable lokale residiver. I Norge har også FLOXregimet blitt benyttet i 1. linje i tillegg til overnevnte kombinasjoner.

Avhengig av hvilket regime man har valgt i 1. linje, vil man hos behandlingsmotiverte pasienter i god funksjonsklasse og allmenntilstand kunne vurdere 2. linjes behandling i form av GemCap, Gemcitabine, Capecitabine eller i utvalgte tilfeller FLIRI. GemOx eller GemCis kan også være aktuelt i 2.linje hvis ikke oxaliplatin eller cisplatin er gitt i 1.linje. Det foreligger imidlertid ikke dokumentert effekt mht forlenget overlevelse (OS) ved kjemoterapibehandling utover 1. linjesbehandling, slik at dette ikke kan anbefales på generelt grunnlag.

Det er ingen dokumentert effekt ved immunterapi på kolangiocarcinomer utover det som kan ekstrapoleres fra studier på andre svulster (noe effekt ved mikrosatelittinstabilitet). Det er ikke dokumentasjon for stereotaktisk bestråling, fotodynamisk terapi, transarteriell kjemoembolisering (TACE) eller leverarterieinfusjon (HAI).

For optimal symptomlindring henvises det til nasjonalt handlingsprogram for palliasjon kreftomsorgen:

<https://helsedirektoratet.no/Lists/Publikasjoner/Attachments/918/Nasjonalt%20handlingsprogram%20for%20palliasjon%20i%20kreftomsorgen-IS-2285.pdf>

References

1. Esnaola NF, Meyer JE, Karachristos A, et al. Evaluation and management of intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma. *Cancer* 2016; 122(9):1349-69.
2. Ethun CG, Lopez-Aguilar AG, Anderson DJ, et al. Transplantation Versus Resection for Hilar Cholangiocarcinoma: An Argument for Shifting Treatment Paradigms for Resectable Disease. *Ann Surg* 2018; 267(5):797-805.
3. Bridgewater J, Galle PR, Khan SA, et al. Guidelines for the diagnosis and management of intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Hepatol* 2014; 60(6):1268-89.
4. Khan SA, Davidson BR, Goldin RD, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma: an update. *Gut* 2012; 61(12):1657-69.
5. Klatskin G. Adenocarcinoma of the hepatic duct at its bifurcation within the porta hepatis. An unusual tumor with distinctive clinical and pathological features. *Am J Med* 1965; 38:241-56.
6. Weber SM, Ribero D, O'Reilly EM, et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma: expert consensus statement. *HPB (Oxford)* 2015; 17(8):669-80.
7. Hameed A, Pang T, Chiou J, et al. Percutaneous vs. endoscopic pre-operative biliary drainage in hilar cholangiocarcinoma - a systematic review and meta-analysis. *HPB (Oxford)* 2016; 18(5):400-10.
8. Coelen RJS, Roos E, Wiggers JK, et al. Endoscopic versus percutaneous biliary drainage in patients with resectable perihilar cholangiocarcinoma: a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2018; 3(10):681-690.
9. Mansour JC, Aloia TA, Crane CH, et al. Hilar cholangiocarcinoma: expert consensus statement. *HPB (Oxford)* 2015; 17(8):691-9.
10. Rassam F, Roos E, van Lienden KP, et al. Modern work-up and extended resection in perihilar cholangiocarcinoma: the AMC experience. *Langenbecks Arch Surg* 2018; 403(3):289-307.
11. Kelly KJ, Dukleska K, Kuk D, et al. Prognostic significance of the highest peripancreatic lymph node in biliary tract adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol* 2014; 21(3):979-85.
12. Abou-Alfa GK, Geschwind JF, Choti M, et al. Consensus conference on intrahepatic cholangiocarcinoma. *HPB (Oxford)* 2015; 17(8):661-3.
13. Buettner S, Ten Cate DWG, Bagante F, et al. Survival after Resection of Multiple Tumor Foci of Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *J Gastrointest Surg* 2019.
14. Conci S, Ruzzenente A, Vigano L, et al. Patterns of Distribution of Hepatic Nodules (Single, Satellites or Multifocal) in Intrahepatic Cholangiocarcinoma: Prognostic Impact After Surgery. *Ann Surg Oncol* 2018; 25(12):3719-3727.
15. Le Roy B, Gelli M, Pittau G, et al. Neoadjuvant chemotherapy for initially unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma. *Br J Surg* 2018; 105(7):839-847.
16. Ebata T, Mizuno T, Yokoyama Y, et al. Surgical resection for Bismuth type IV perihilar cholangiocarcinoma. *Br J Surg* 2018; 105(7):829-838.
17. Deoliveira ML, Schulick RD, Nimura Y, et al. New staging system and a registry for perihilar cholangiocarcinoma. *Hepatology* 2011; 53(4):1363-71.
18. van Vugt JLA, Gaspersz MP, Coelen RJS, et al. The prognostic value of portal vein and hepatic artery involvement in patients with perihilar cholangiocarcinoma. *HPB (Oxford)* 2018; 20(1):83-92.

19. Schimizzi GV, Jin LX, Davidson JT, et al. Outcomes after vascular resection during curative-intent resection for hilar cholangiocarcinoma: a multi-institution study from the US extrahepatic biliary malignancy consortium. *HPB (Oxford)* 2017.
20. Bagante F, Gani F, Spolverato G, et al. Intrahepatic Cholangiocarcinoma: Prognosis of Patients Who Did Not Undergo Lymphadenectomy. *J Am Coll Surg* 2015; 221(6):1031-40.e1-4.
21. Greenblatt DY, Kelly KJ, Rajamanickam V, et al. Preoperative factors predict perioperative morbidity and mortality after pancreaticoduodenectomy. *Ann Surg Oncol*. 2011; 18(8):2126-2135.
22. Hartog H, Ijzermans JN, van Gulik TM, et al. Resection of Perihilar Cholangiocarcinoma. *Surg Clin North Am* 2016; 96(2):247-67.
23. Kwon HJ, Kim SG, Chun JM, et al. Prognostic factors in patients with middle and distal bile duct cancers. *World J Gastroenterol* 2014; 20(21):6658-65.
24. Mantel HT, Westerkamp AC, Sieders E, et al. Intraoperative frozen section analysis of the proximal bile ducts in hilar cholangiocarcinoma is of limited value. *Cancer Med* 2016; 5(7):1373-80.
25. Primrose JN, Fox RP, Palmer DH, et al. Capecitabine compared with observation in resected biliary tract cancer (BILCAP): a randomised, controlled, multicentre, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2019; 20(5):663-673.
26. Edeline J, Benabdelghani M, Bertaut A, et al. Gemcitabine and Oxaliplatin Chemotherapy or Surveillance in Resected Biliary Tract Cancer (PRODIGE 12- ACCORD 18-UNICANCER GI): A Randomized Phase III Study. *J Clin Oncol* 2019;Jco1800050.
27. Valle J, Wasan H, Palmer DH, et al. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. *N Engl J Med* 2010; 362(14):1273-81.