Endobiliäre Radiofrequenzablation in der palliativen Therapie des extrahepatischen cholangiozellulären Karzinoms Eine retrospektive Studie

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

der Hohen Medizinischen Fakultät

der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

Bonn

Christian Möhring

aus Querfurt 2022 Angefertigt mit der Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

- 1. Gutachterin: PD Dr. med. Maria Gonzalez-Carmona
- 2. Gutachter: Prof. Dr. med. Lukas Radbruch

Tag der Mündlichen Prüfung: 28.07.2022

Aus der Medizinischen Klinik I - Allgemeine Innere Medizin mit den Schwerpunkten Gastroenterologie, Hepatologie, Nephrologie, Infektiologie, Endokrinologie und Diabetologie Direktor: Prof. Dr. med. Christian P. Strassburg Meinen Großeltern Erika, Gisela, Günther und Hans-Georg

Inhaltsverzeichnis

	Abkürzungsverzeichnis	6
1.	Deutsche Zusammenfassung	8
1.1	Einleitung	8
1.2	Material und Methoden	16
1.3	Ergebnisse	21
1.4	Diskussion	24
1.5	Zusammenfassung	29
1.6	Literaturverzeichnis der deutschen Zusammenfassung	30
2.	Veröffentlichung	41
	Abstract	41
	Introduction	41
	Materials and Methods	42
	Results	44
	Discussion	46
	References	49
3.	Danksagung	53

Abkürzungsverzeichnis

95 % KI	95 % Konfidenzintervall			
CA 19-9	Carboanhydrate Antigen 19-9			
CEA	Carcinoembryonales Antigen			
CRP	C-reaktives Protein			
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events			
ERC	endoskopische retrograde Cholangiographie			
ERCP	endoskopische retrograde Cholangio-Pankreatikographie			
ESMO	European Society of Medical Oncology			
eRFA	endobiliäre Radiofrequenzablation			
FOLFIRI	Chemotherapie-Schema mit Folinsäure, Fluoruracil und Irinotecan			
FOLFIRINOX	Chemotherapie-Schema mit Folinsäure, Oxaliplatin, Fluoruracil und Irinotecan			
GFR	glomeruläre Filtrationsrate			
gGT	Gamma-Glutamyltransferase			
HCC	hepatozelluläres Karzinom			
HR	Hazard Ratio			
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Version 10			
MELD	Model for End-Stage Liver Disease			
n	Anzahl			
Р	Signifikanzwert			

PDT	photodynamische Therapie				
PTC	perkutane transhepatische Cholangiographie				
RFA	Radiofrequenzablation				
SEER	Surveillance, Epidemiology and End Results				
SIRT	selektive interne Radiotherapie				
TACE	transarterielle Chemoembolisation				
TNM	anatomisches Tumorklassifikationssystem über die lokale				
	Ausdehnung (T), die Lymphknotenmetastasierung (N) und				
	Fernmetastasierung (M)				

1. Deutsche Zusammenfassung

1.1 Einleitung

Das cholangiozelluläre Karzinom stellt eine seltene Tumorentität dar. Es entsteht als Folge einer malignen Transformation verschiedener Zelltypen innerhalb der intra- und extrahepatischen Gallengänge und ist in 90 – 95 % der Fälle ein Adenokarzinom (Khan et al., 2005). Typischerweise erfolgt die Einteilung des cholangiozellulären Karzinoms gemäß der anatomischen Lokalisation des Tumors. Dabei unterscheidet man eine intrahepatische, perihiläre, auch Klatskin-Tumor genannte, und distale Lokalisation. Das perihiläre und distale cholangiozelluläre Karzinom werden üblicherweise unter dem Begriff des extrahepatischen cholangiozellulären Karzinoms zusammengefasst (Rizvi et al., 2018).

Das cholangiozelluläre Karzinom macht weltweit 3 % aller gastrointestinalen Malignome aus und stellt neben dem hepatozellulären Karzinom (HCC) das zweithäufigste primäre Lebermalignom dar (Bergquist und von Seth, 2015; Vauthey und Blumgart, 1994). Aufgrund der unterschiedlichen Verteilung von Risikofaktoren und genetischen Prädispositionen unterliegen die Inzidenzraten des cholangiozellulären Karzinoms in der weltweiten Betrachtung deutlichen regionalen Schwankungen (Shaib et al., 2004). Die große Mehrheit der Patienten entwickelt ein CCC ohne einen identifizierbaren Risikofaktor (Endo et al., 2008). Insgesamt lassen sich die bekannten Risikofaktoren für die Entwicklung eines CCC in fünf Subgruppen unterteilen (allgemeine, inflammatorische, infektiöse, angeborene und chemisch-toxische Risikofaktoren). Allen Risikofaktoren gemein ist, dass sie eine chronische biliäre Entzündungsreaktion hervorrufen (Banales et al., 2020). In Südostasien, der Region mit der weltweit höchsten Inszidenzrate für CCC, sind die meisten Karzinome mit einer Infektion durch Leberegel (Opisthorchis viverrini, Clonorchis sinensis) assoziiert (Shin et al., 2010). In den westlichen Ländern ist die primär sklerosierende Cholangitis (PSC) der größte Risikofaktor (Kirstein und Vogel, 2016). PSC-Patienten haben ein Lebenszeitrisiko von 5-20 % ein CCC zu entwickeln, unter allen CCC-Patienten weisen 10 % eine PSC auf (Burak et al., 2004). Chronisch entzündliche Darmerkrankungen erhöhen ebenfalls das Risiko eines CCC. Dabei erkranken entsprechende Patienten vor allem an einem iCCC, allerdings ist auch das Risiko eines

eCCC erhöht. Die Diagnose eines CCC ist bei einer Colitis ulcerosa im Vergleich zur Crohn-Krankheit noch wahrscheinlicher (Huai et al., 2014). Eine Leberzirrhose verzehnfacht unabhängig ihrer Genese das Risiko ein CCC zu entwickeln (Sorensen et al., 1998). Die Infektion mit den Hepatitisviren B und C erhöht prävalenzassoziiert das Risiko einer malignen Entartung der Gallengangsepithelien, sodass in Südostasien eine Inzidenzassoziation mit einer Hepatitis B-Infektion und in den westlichen Ländern mit einer Hepatitis C-Infektion nachweisbar ist (Lee et al., 2008). Das metabolische Syndrom, die nicht-alkoholische Fettleber und Diabetes mellitus waren in retrospektiven Analysen mit einem erhöhten CCC-Risiko assoziiert (Palmer und Patel, 2012; Welzel et al., 2011; Wongjarupong et al., 2017). Interessanter Weise scheint eine Metformin-Therapie protektiv für die Patienten mit Diabetes mellitus zu sein (Chaiteerakij et al., 2013). Die höchste Inzidenz für ein cholangiozelluläres Karinom wird in Nord-Thailand beobachtet, mit einer Inzidenz von 85 / 100.0000. Die Inzidenz in der westlichen Welt wird mit 0,3 -3,5 / 100.000 beziffert (Banales et al., 2020). Dabei bedingt das intrahepatische cholangiozelluläre Karzinom 5 – 10 %, das perihiläre cholangiozelluläre Karzinom 50 – 70 % und das distale cholangiozelluläre Karzinom 15 – 42 % aller cholangiozellulärer Karzinome (DeOliveira et al., 2007; Khan et al., 2012, Nakeeb et al., 1996). Männer erkranken häufiger als Frauen (1,2 – 1,5 zu 1). Das durchschnittliche Alter der Patienten bei Erstdiagnose liegt im weltweiten Durschnitt bei 50 Jahren, in den westlichen Ländern der Welt bei 65 Jahren (Tyson und El-Serag, 2011).

Aufgrund der schlechten Prognose des CCC wird seit mehr als 30 Jahren in einer Vielzahl von Studien versucht, die molekularen Mechanismen der Cholangiokarzinogenese zu verstehen (Javle et al., 2016; Palmer und Patel, 2012; Raggi et al., 2015; Rizvi et al., 2018; Wei et al., 2016). Nach dem klassischen Verständnis entstehen CCC in Folge fehlregulierte Reparaturprozesse proliferierender Cholangiozyten. Dabei scheint das CCC sich aus einer Sequenz von Metaplasie, Dysplasie, Carcinoma in situ und dann invasivem Karzinom zu entwickeln. Der definitive Nachweis für dieses Modell ist jedoch noch nicht erbracht (Hezel et al, 2010). In neueren Studien konnte jedoch durch Analyse von Histologie und Zellmarkern gezeigt werden, dass sich CCC nicht nur aus veränderten Cholangiozyten entwickeln, sondern auch aus Epithelzellen peribiliärer Drüsen, hepatischen Stammzellen und ausdifferenzierten Hepatozyten (Moeini et al., 2015; Wei et al., 2016). Durch Zusammenwirken von genetischen und epigenetischen

Veränderungen in Regulatorgenen kommt es innerhalb der Karzinomvorläuferzellen zur Aktivierung von Onkogenen und zur Inaktivierung bzw. zum Verlust von Tumorsuppressorgenen (Isomoto, 2009; Tischoff et al, 2006). Auf zellulärer Ebene werden Inflammation und Cholestase, wie sie regelhaft bei typischen Risikofaktoren wie PSC, Hepatitis oder Leberegelinfektion auftreten, als ursächlich gesehen (Razumilava und Gores, 2013; Rizvi und Gores, 2013).

Das cholangiozelluläre Karzinom verursacht häufig erst in fortgeschrittenen Stadien klinische Symptome (Blechacz und Gores, 2008). Dabei unterscheiden sich die typischen Symptome des extrahepatischen cholangiozellulären Karzinoms und des intrahepatischen Karzinoms zwar voneinander, können aber auch bei der jeweils anderen Lokalisation auftreten. Beiden Lokalisationen gemein ist oft ein ungewollter Gewichtsverlust sowie ein allgemeines Unwohlsein des Patienten. Patienten mit einem extrahepatischen cholangiozellulären Karzinom klagen zudem vorrangig über Symptome einer schmerzlosen biliären Obstrukion (Ikterus, Pruritus, Stuhlentfärbung und dunkler Urin) sowie ggf. weitere B-Symptomatik. Klinisch kann eine schmerzlose, prallelastische Gallenblase tastbar sein (Courvoisier-Zeichen) oder der Patient durch eine spontane Cholangitis auffällig werden (DeOliveira et al., 2007). In der Laborchemie zeigt sich meist eine cholestatische Konstellation (Erhöhung der alkalischen Phosphatase, Gamma-Glutamyltransferase und des direkten Bilirubins) mit Anstieg der Transaminasen (Aspartat-Aminotransferase und Alanin-Aminotransferase) als Zeichen einer begleitenden Leberschädigung (de Groen et al., 1999). Es gibt keinen pathognomonischen Tumormarker. Als Tumormarker werden das Carboanhydrate-Antigen 19-9 (CA 19-9) und das Carcinoembryonales Antigen (CEA) genutzt, wobei ersterer der am häufigsten verwendete Tumormarker ist (Siqueira et al., 2002). Die initiale Bildgebung erfolgt meist mittels Abdomen-Sonographie, deren Sensitivität und Spezifität sehr untersucher- und geräteabhängig ist (de Groen et al., 1999). Zur weiteren Diagnostik wird die Computertomographie, die Magnetresonanztomographie und die Magnetresonanz-Cholangiopankreatikographie genutzt. Der große Vorteil der Schnittbildgebung ist die Abbildung aller involvierten Strukturen (Blutgefäße, Gallenwege und Leberparenchym) (Slattery und Sahani, 2006). Zur weiteren Diagnostik dienen die endoskopische retrograde Cholangiographie (ERC) sowie die perkutane transhepatische Cholangiographie (PTC) um malignitätsverdächtige Stenosen zu detektieren.

Insbesondere die ERC kann durch Probengewinnung mittels Bürstenzytologie, Feinnadelaspiration oder einer transpapillären Biopsie eine in der Bildgebung unklar gebliebene extrahepatische Tumorentität mit einer Spezifität von 100 % und einer Sensitivität von 36 – 46 % klären (Blechacz und Gores, 2008; Kurzawinski et al., 1993; Rösch et al., 2004).

Die Therapie des cholangiozellulären Karzinoms ist eine interdisziplinäre Herausforderung. Betrachtet man die Gesamtheit der Erkrankten, weist das cholangiozelluläre Karzinom eine sehr schlechte Prognose auf. Die 5-Jahres-Überlebensrate beträgt inklusive der resezierten Patienten weniger als 5 % (Khan et al., 2005). Das einzige kurative Therapieregime stellt eine R0-Resektion dar, in ausgewählten Fällen auch eine Lebertransplantation (Rea et al., 2005). Palliative Therapieansätze beinhalten biliäre Drainage, systemische Chemotherapie und lokoregionäre Verfahren (Selektive Interne Radiotherapie (SIRT), transarterielle Chemoembolisation (TACE), photodynamische Therapie (PDT) und Radiofrequenzablation (RFA)).

Die Lokalisation des Tumors ist entscheidend für die chirurgische Strategie und die Wahrscheinlichkeit einer erfolgreichen R0-Resektion (Sano et al., 2014). Die Resektabilitätsraten werden in der Literatur zwischen 30 – 80 % angeben, wobei das distale cholangiozelluläre Karzinom dabei die beste Chance für einen tumorfreien Resektionsrand aufweist (Jarnagin et al., 2001; Radtke und Königsrainer, 2016). Die häufigsten Kontraindikationen für eine kurative Resektion sind ein schlechter Allgemeinzustand des Patienten, eine fortgeschrittene lokale Tumorausdehnung mit Gefäßinfiltration, Leberlappenatrophie nicht ausreichendes bzw. residuales Lebervolumen (mind. 25 - 30 %) sowie eine Fernmetastasierung (M1) und eine retroperitoneale Lymphknotenmetastasierung (N2) (Jarnagin et al., 2001; Khan et al., 2005; Radtke und Königsrainer, 2016; Witzigmann et al., 2006). Die Operationstechnik des intrahepatischen cholangiozellulären Karzinoms orientiert sich an der anderer intrahepatischer Karzinome (v.a. HCC). Die übliche Operationstechnik ist hier eine partielle Hepatektomie mit Resektion von mindestens 4 Lebersegmenten, sowie eine umfassende Lymphadenektomie (Radtke und Königsrainer, 2016). Das perihiläre cholangiozelluläre Karzinom wird in Abhängigkeit des Stadiums nach Bismuth und Corlette operiert (de Groen et al., 1999; Olnes und Erlich, 2004). Während eine isolierte

Resektion der extrahepatischen Gallenwege nur in Ausnahmefällen Patienten mit einem Tumor im Stadium I nach Bismuth und Corlette zuteilwerden sollte, ist bei höhergradiger Ausdehnung das Standardverfahren eine Kombination aus Leberteilsresektion, Resektion des Ductus hepatocholedochus, regionale Lymphadenektomie und Roux-Y-Hepatikojejunostomie (Burke et al., 1998; Matsuo et al., 2012). Das distale cholangiozelluläre Karzinom wird in kurativer Absicht mittels en-bloc Pankreatikodoudenektomie (Operation nach Whipple oder seltener pyloruserhaltende Longmire-Traverso-Operation) in Kombination mit einer kompletten Resektion der extrahepatischen Gallengänge bis unterhalb der Hepatikusgabel und einer Lymphadenektomie operiert (Radtke und Königsrainer, 2016). Die 5-Jahresüberlebensraten für das intrahepatische, perihiläre und distale cholangiozelluläre Karzinom nach R0-Resektion betragen 22 - 44 %, 11 - 41 % und 27 - 50 % (Khan et al., 2012; Radtke und Königsrainer, 2016). Ein tumorpositiver Resektionsrand, Gefäßinfiltration, Lymphknotenmetastasen, multiple Tumorherde und Leberzirrhose sind Prädiktoren, welche in der R0-Situation mit einem reduzierten Überleben assoziiert sind (DeOliveira et al., 2007).

In einer 2019 veröffentlichten Arbeit konnten erste prospektive Hinweise für einen Überlebensvorteil bei mit kurativer Intention resezierten Patienten gezeigt werden, wenn diese adjuvant mit Capecitabin behandelt wurden im Vergleich zu einer alleinigen Nachbeobachtung. Die Intention-to-treat-Analyse zeigte zwar keinen statistisch signifikanten Vorteil, jedoch ergab die Auswertung der Per-Protokoll-Analyse einen signifikanten Überlebensvorteil für die Capecitabin-Gruppe (Primerose et al., 2019; Rizzo und Brandi, 2021). Dem gegenüber steht eine französische randomisierte Phase III Studie, welche keinen Nutzen für eine adjuvante Chemotherapie mit Gemcitabin und Oxaliplatin im Vergleich zur alleiniger Nachbeobachtung zeigte (Edeline et al., 2019). Entsprechend ist die Frage hinsichtlich einer Adjuvanz beim cholangiozellulären Karzinom zum aktuellen Zeitpunkt noch nicht eindeutig geklärt. Eine weitere multizentrische, randomisierte prospektive Phase III Studie zur adjuvanten Chemotherapie mit Gemcitabin/Cisplatin (ACTICCA-1 trial) befindet sich aktuell noch in der Rekrutierungsphase und soll die Frage der Adjuvanz weiter klären (Stein et al., 2015).

12

Ist eine kurative Behandlung nicht mehr möglich, ist eine palliative Chemotherapie mit einer Kombination aus Gemcitabin und Cisplatin die Therapie der ersten Wahl. In einer großen randomisierten multizentrischen prospektiven Phase III Studie zeigte sich ein signifikant verlängertes medianes Gesamtüberleben von 11,7 Monaten unter diesem kombinierten Chemotherapieregimen im Vergleich zum alten Standardchemotherapie mit Gemcitabin mono (Valle et al., 2010). Bei Kontraindikationen für Cisplatin, ist Oxaliplatin eine sichere und effektive Alternative (Andre et al., 2008; Jang et al., 2010). Eine standardisierte Second-Line-Chemotherapie ist aktuell nicht etabliert (Mizrahi et al., 2020; Moik et al., 2019; Rogers et al., 2014). Jedoch stehen durch die ABC-06-Studie seit kurzer Zeit prospektive randomisierte Daten zur Anwendung von mFOLFOX (Folinsäure, 5-Floururacil, Oxaliplatin) als Zweitlinientherapie zur Verfügung, welche ein statistisch signifikant verbessertes Überleben im Vergleich zu Best Supportive Care nach Erstlinienbehandlung mit Gemcitabin und Cisplatin zeigten (HR: 0,69; 95% KI: 0,50 – 0,97; P = 0,031) (Lamarca et al., 2021).

Die molekulare Charakterisierung des CCC führte in den letzten Jahren zur zunehmenden Erkenntnisse von häufigen molekularpathologischen Alterationen des CCC, wie die FGFR2-Fusion, IDH-1-Mutation, BRAF-Mutation, Her2-Amplifikation u.a., welche sich als potezielle Zielstrukturen für neue molekular gesteuerte Therapieansätze zeigten (Lamarca et al., 2020).

Mit Pemigatinib ist seit 2021 die erste zielgerichtete Therapie aus der Gruppe der FGFR-Inhibitoren für die Zweitlinientherapie bei CCC mit einer FGFR2-Translokation in Europa zugelassen und weitere Studienergebnisse zu Checkpoint-Inhibitoren und zielgerichteten Tumortherapien werden in naher Zukunft erwartet (Abou-Alfa et al., 2020; Rizzo et al., 2021).

In der palliativen Situation haben zudem lokoregionären Therapieansätze, wie die TACE (transarterielle Chemoembolisation), perkutane ablative Verfahren (RFA oder MWA), die SIRT (selektive interne Radiotherapie), sowie die stereotaktische Bestrahlung beim intrahepatischen CCC und die endobiliäre photodynamische Therapie (PDT) oder RFA beim extrahepatischen CCC einen zunehmenden Stellenwert in der Behandlung dieser Patienten und werden individuell eingesetzt. Die Radiofrequenzablation hat zudem auch durch den perkutanen transhepatischen Applikationsweg einen wichtigen Stellenwert in

der palliativen Behandlung des intrahepatischen CCC (Brandi et al., 2020; Kim et al., 2021).

Mit der photodynamischen Therapie (PDT) und der Radiofrequenzablation (RFA) stehen endobiliäre Verfahren zur Verfügung, welche den Tumor gezielt lokal zerstören können.

Zur Durchführung der PDT wird 24 – 48 Stunden vor der ERC oder PTC dem Patienten ein Photosensibilisator intravenös verabreicht, welcher in den Tumorzellen akkumuliert. Im Rahmen der Intervention wird eine Glasfaser intraduktal in den Tumor eingebracht und induziert mittels Licht, dessen Wellenlänge auf den Photosensibilisator abgestimmt ist, die Entstehung von Sauerstoffradikalen im beleuchteten Gewebe (Witzigmann et al., 2006; Zoepf, 2008).

Die Radiofrequenzablation wurde medizinhistorisch bereits für eine Vielzahl von Indikationen genutzt. Ende des 19. Jahrhunderts entdeckte der französische Physiker Jacques-Arsène d'Arsonval, dass Radiofrequenzwellen eine Gewebserwärmung induzieren (D'Arsonval, 1891). Edwin Beer unternahm ca. 20 Jahre später erste Versuche mittels Radiofrequenzablation Blasentumore zu koagulieren (Beer, 1910). 1911 beschrieb William Clark erstmals die Nutzung von hochfrequentem Strom zur Gewebskoagulation von Haut, Brustgewebe und der Cervix (Clark, 1911). Anfang des 20. Jahrhunderts erfanden Harvey Cushing und Wiliam Bovie das Bovie-Messer, dessen Technik bis heute zum Schneiden von Gewebe mit der Intention zum blutungsärmeren Operieren genutzt wird (Cushing, 1928).

Die physikalische Grundlage der Radiofrequenzablation ist die Wechselwirkung zwischen hochfrequentem sinusförmigem Wechselstrom mit der Frequenz von Radiowellen (350 -480 kHz) und biologischem Gewebe. Der emittierte Strom erzeugt im Gewebe eine Ionenoszillation, welche wiederrum eine Friktionswärme (Reibungswärme) verursacht (Dupuy und Goldberg, 2001). Diese Reibungswärme entsteht erst im Gewebe und nicht an der Elektrode selbst, sodass die Elektrode nur indirekt durch das sie umgebende Gewebe erwärmt wird. Grundvoraussetzung ist hierbei, dass es zu einem direkten Kontakt abladierendem Gewebe zwischen Elektrode und zu kommt. Durch die Temperatursensibilität des Gewebes kann dieses je nach erreichter Temperatur irreversibel geschädigt werden (Goldberg et al., 2000). Erhitzt man biologisches Gewebe

auf 45 °C, tritt nach 60 min ein irreversibler Zellschaden ein (Larson et al., 1996). Ab einer Temperatur von über 60 °C kommt es durch Proteindenaturierung zum sofortigen irreversiblen Zellschäden mit nachfolgender Koagulationsnekrose (Goldberg et al., 2000). Dabei kann ein zu schneller Anstieg der Gewebetemperatur zu einer Dehydrierung und Karbonisation in unmittelbarer Elektrodennähe führen, was wiederum zu einem deutlich erhöhten Gewebswiderstand führt und somit durch die verminderte Wärmeleitfähigkeit des Gewebes eine Verkleinerung des Ablationsareals zur Folge hat. Für die endobiliäre Radiofrequenzablation (eRFA) werden bipolare Ablationskatheter verwendet, welche zylindrische Ablationsareale induzieren (Tal et al., 2013).

Die erste Applikation von Radiofrequenzen in der Leber erfolgte 1989 durch John P. McGahan ex vivo an Rinderlebern (McGahan et al., 1990). Die erstmalige Anwendung der hepatischen Radiofrequenzablation zur Therapie eines intrahepatischen cholangiozellulären Karzinoms wurde transkutan 2002 durch Douglas P. Slakey durchgeführt (Slakey, 2002).

2011 wurde erstmals über von der endobiliären Applikation der Radiofrequenzablation berichtet (Steel et al., 2011). Seither wurde in einer Vielzahl von Studien die endoskopische Radiofrequenzablation auf Sicherheit, Durchführbarkeit und Effektivität bei malignen Gallengangsobstruktionen untersucht (Figueroa-Barojas et al., 2013; Steel et al., 2011; Yang et al., 2018). Untersuchungen zum Einfluss der endobiliären Radiofrequenzablation auf das Gesamtüberleben bei Patienten mit extrahepatischem cholangiozellulären Karzinom verglichen bisher größtenteils Stenting + endobiliäre Radiofrequenzablation mit alleinigem Stenting. Die Ergebnisse ergaben hier jeweils signifikante Überlebensvorteile für die mittels Radiofrequenzablation behandelten Gruppen. Tabelle 5 zeigt eine Übersicht der aktuellen Studienlage hinsichtlich des Einsatzes der endobiliären Radiofrequenzablation bei cholangiozellulären Karzinomen (Bokemeyer et al., 2019; Brandi et al., 2020; Dolak et al., 2014; Kang et al., 2021; Liang et al., 2015; Sharaiha et al., 2014; Sharaiha et al., 2015; Xia et al., 2021; Yang et al., 2018).

Die Effektivität der Radiofrequenzablation in Kombination mit dem palliativen Therapiestandard, der systemischen Chemotherapie, ist jedoch im Hinblick auf das extrahepatische cholangiozelluläre Karzinom bisher unklar.

Fragestellung

Ziel der vorliegenden Studie war es, mögliche synergistische Effekte einer zusätzlichen endobiliären Radiofrequenzablation und der palliativen Standardbehandlung mit systemischer Chemotherapie im Vergleich zu alleiniger systemischer Chemotherapie bei fortgeschrittenem extrahepatischen cholangiozellulären Karzinom hinsichtlich der Machbarkeit, der Sicherheit und der zu analysieren.

1.2 Material und Methoden

Studiendesign und Patienten

Die vorliegende Arbeit ist eine retrospektive Single-Center-Studie. Zur Identifizierung der Kohorte wurde aus den internen Krebsregister des Centrum für Integrierte Onkologie (CIO) Standort Bonn des Universitätsklinikums Bonn anhand der für das cholangiozelluläre Karzinom gültigen Verschlüsselungen nach der ICD-10-Klassifikation (C22.1, C24.0, C24.8, C24.9) eine Patientenliste zur Verfügung gestellt. Es wurden alle Patienten hinsichtlich des Studieneinschlusses evaluiert, welche in der Zeit zwischen 2010 und 2020 aufgrund eines nicht-kurativ resezierbaren extrahepatischen cholangiozellulären Karzinoms im Universitätsklinikum Bonn entweder mit systemischer Chemotherapie oder eine Kombination aus systemischer Chemotherapie und endobiliärer Radiofrequenzablation behandelt wurden. Die Patienten wurden entsprechend ihres Therapiekonzeptes in zwei Gruppen aufgeteilt: Kombinationstherapie aus systemischer Chemotherapie und endobiliärer Radiofreguenzablation (n = 40) oder alleinige systemische Chemotherapie (n = 26) (siehe Abbildung 1). Die Basisparameter wurden vor Beginn der palliativen Behandlung erhoben und sind in Tabelle 1 dargestellt. Die retrospektive Datenerhebung erfolgte mithilfe aller im Patientendatenmanagementsystem (AGFA HealthCare ORBIS, NICE) einsehbaren Dokumente und Daten. Die Patienten wurden bis zum Tode oder zum Ende des Beobachtungszeitraums im Mai 2020 nachverfolgt. Die Erhebung der Sterbedaten erfolgt durch das zentrale Sterberegister des UKB. Ausgeschlossen wurden Patienten mit intrahepatischem cholangiozellulären Karzinom, Gallenblasenkarzinom, gemischt hepatozellulär-cholangiozellulärem Karzinom oder einem Karzinom der Papilla Vateri.

Die Sicherung der Diagnose erfolgte mittels Zytologie oder Histologie aus Probenmaterial, welches mittels endoskopischer retrograder Cholangiographie oder intraoperativ gewonnen wurde. Das Tumoransprechen wurde mithilfe Computertomographie oder Magnetresonanztomographie, welche standardmäßig alle 2 - 3 Monate durchgeführt bewertet. Entsprechend der Bewertung des Radiologen wurde das wurden. Tumoransprechen als komplette oder partielle Remission, stabile Erkrankung oder Progression klassifiziert. Die unerwünschten Ereignisse unter der Therapie wurden gemäß den Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE V 4.03) erfasst. Therapiekomplikationen wurden als therapieassoziiert gewertet und erfasst, wenn sie innerhalb von 30 Tagen nach Chemotherapie-Zyklus oder endobiliärer Radiofrequenzablation auftraten und eine Therapieanpassung erforderten (entsprechend CTCAE Grade 3 – 5). Postinterventionelle unerwünschte Ereignisse wurden wie folgt definiert: 1. Eine postinterventionelle Cholangitis wurde diagnostiziert, wenn es innerhalb von 30 Tagen nach der Intervention zu Fieber mit einer neu aufgetretenen oder einer anhaltenden Erhöhung von Entzündungsmarkern kam, sodass eine Antibiotikatherapie indiziert war. 2. Eine postinterventionelle Pankreatitis war als abdomineller Schmerz und eine Verdreifachung des Serum-Lipase-Spiegels innerhalb von 30 Tagen nach der Intervention definiert. 3. Eine interventionsassoziierte Blutung wurde diagnostiziert, wenn entweder eine Blutung während der Intervention auftrat und direkt interventionell behandelt werden musste oder wenn der Hämoglobin-Wert postinterventionell um mehr als 2 g/dl abfiel.

Die Studie wurde durch das Ethikkomitee der medizinischen Fakultät der Universität Bonn genehmigt (Nr. 341/17). Vor der Durchführung einer endobiliären RFA, sowie vor Einleitung einer systemischen Standardchemotherapie wurden alle Patienten mündlich und schriftlich über die Durchführung und die Nebenwirkungen der Therapien vor allem hinsichtlich der eigenen individuellen Risikofaktoren aufgeklärt. Die Patienten willigten allen erfolgten Therapien schriftlich ein.

Therapieentscheidung

Die Therapieplanung erfolgte für jeden Patienten im Rahmen der wöchentlich stattfindenden interdisziplinären Tumorkonferenz an der die Fachabteilungen onkologische Gastroenterologie, Endoskopie, Chirurgie, Radiologie und Pathologie des

Universitätsklinikums Bonn teilnehmen. Primär wurde die wegweisende Frage der Operabilität geklärt. Die häufigsten Kontraindikationen für eine kurative Operation waren schwerwiegende verminderter Allgemeinzustand, Komorbiditäten oder ein fortgeschrittenes Krankheitsstadium, welches beispielsweise eine Gefäßinfiltration (T4-Stadium, TNM-Klassifikation), Fernmetastasierung (N2- oder M1-Stadium, TNM-Klassifikation) oder eine hochgradig beeinträchtigte Leberfunktion bedingte. Inoperable Patienten erhielten bei ausreichendem Allgemeinzustand und suffizienter Leber- und Nierenfunktion (Bilirubin <1,5 mg/dl, GFR >45 ml/min) eine systemische Chemotherapie sowie regelmäßige Stent- bzw. Drainagewechsel. Das erweiterte bzw. alternative Therapieregime wurde mit jedem Patienten individuell nach seinen Wünschen und unter Berücksichtigung der jeweiligen Nebenwirkungen und Toxizitäten besprochen. Zu den erweiterten Therapieoptionen zählten unter anderem RFA, PDT und selektive interne Radiotherapie (SIRT).

In der Folge wurde in regelmäßigen Kontakten mit den behandelnden Ärzten der gastroenterologischen Onkologie das Therapiekonzept unter Berücksichtigung von Toxizitäten, Nebenwirkungen, Krankheitsprogress und Allgemeinzustand des Patienten fortwährend angepasst.

Allen Patienten wurde jederzeit eine begleitende Best Supportive Care zuteil, um Alltagskompetenz zu erhalten, Schmerzen zu lindern oder Nebenwirkungen der Chemotherapie zu mindern.

Endoskopische Behandlung

Die ERC ist eine kombinierte endoskopisch-radiologische Interventionsmethode, welche mithilfe röntgendichtem Kontrastmittel zur Darstellung des ableitenden von Gallengangsystems genutzt wird. Dabei wird dem nüchternen, analgosedierten Patienten in Linksseitenlage ein Seitblickendoskop oral eingeführt und unter Sicht bis zur Papilla duodeni major vorgeschoben. Im Anschluss wird die Papille mit einem durch einen Arbeitskanal im Endoskop eingebrachten Hohlkatheter intubiert und Kontrastmittel instilliert. Auf eine Darstellung des Ductus pancreaticus in Sinne einer endoskopischen retrograden Cholangio-Pankreatikographie (ERCP) wurde zur Risikoreduktion einer Post-ERCP-Pankreatitis in einem Großteil der Untersuchungen bewusst verzichtet.

Die Darstellung der Gallenwege wurde genutzt, um den Therapieeffekt der RFA oder anderer endobiliärer Therapieverfahren zu evaluieren, Krankheitsprogress zu objektivieren und endobiliäre Stents einzubringen. Außerdem konnte im Rahmen der ERC Probenmaterial für die mikrobiologische Diagnostik bei Cholangitiden gewonnen werden oder bei unklarer Dignität der Gallengangstenose mittels Zangenbiopsie oder Bürstenzytologie eine Gewebsprobe entnommen werden.

Endobiliäres Stenting

Zur Sicherung des Gallenabflusses und Prävention der Cholestase wurden während der ERC endobiliäre Stents eingebracht. Dabei sollten Plastikstents (Doppelpigtails) planmäßig nach 3 Monaten gewechselt werden, in Fällen von Infektionen oder Dysfunktion jedoch früher. Metallstents kamen bei wiederholter Dysfunktion der Plastikstents oder wenn der Allgemeinzustand des Patienten weitere Interventionen nicht möglich machte zum Einsatz.

Radiofrequenzablation

Zur Durchführung der Radiofrequenzablation wurde die bipolare Ablationssonde Habib™ EndoHPB (Boston Scientific, Marlborough, Massachusetts, USA) und der Generator VIO[®]200 (ERBE, Tübingen, Germany) verwendet. Der Katheter hat einen Durchmesser von 8 Fr und besitzt zwei Ringelektroden, welche am distalen Ende des Katheters mit einem Abstand von 8 mm lokalisiert sind. Planmäßig sollte eine RFA alle 12 – 16 Wochen erfolgen, aufgrund von Komplikationen wie Cholangitiden oder Stentverschlüssen teilweise aber auch früher oder später. Vor Ablation wurde der in der Gallengangstenose liegende Plastikstents entfernt und mittels Durchzugs eines geblockten Ballonkatheters Zelldetritus aus den Gallengängen entfernt. Im Anschluss wurde die Ablationssondeüber den großen Arbeitskanal des Endoskops mithilfe eines Führungsdrahtes in den Gallengang eingebracht und unter röntgenologischer Durchleuchtung in der Stenose positioniert. Pro Ablationsposition wurde für 90 Sekunden mit einer Leistung von 10 Watt im Soft Coag Mode mit Effekt 8 abladiert und die Elektrode im Anschluss für 60 Sekunden zum Abkühlen am Ablationsort belassen, um eine Adhäsion und in der Folge eine Verschleppung von malignen Zellen sowie eine Verletzung des Gallengangs zu verhindern. Bei Mehrfachablation während einer Untersuchung wurde sequenziell von

distal nach proximal abladiert. Im Anschluss wurde erneut ein Plastikstent im Bereich der Stenose eingebracht oder bei Erfüllung entsprechender Kriterien ein Metallstent.

Systemische Chemotherapie

Als Erstlinientherapie wurde eine Kombination aus Gemcitabin (1000 mg/m²) und Cisplatin (25 mg/m²) oder bei Kontraindikationen für ein Platinderivat eine Gemcitabin-Monotherapie (1000 mg/m²) eingesetzt. Die Behandlung erfolgte gemäß ESMO-Leitlinien (European Society for Medical Oncology) in dreiwöchigen Zyklen mit Applikation an Tag 1 und Tag 8. Bei Niereninsuffizienz wurde Cisplatin durch Oxaliplatin (80 mg/m²) ersetzt. Bei einer GFR < 30 ml/min wurde kein Platinderivat verabreicht, sondern nur eine Gemcitabin-Monotherapie. Als Zweitlinientherapie wurden das FOLFIRI-Protokoll (Folinsäure, 5-Floururacil, Irinotecan), Cetuximab, Pembrolizumab oder Capecitabin angeboten.

Statistische Analyse

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mit SPSS[®] 22 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Mittels Kolmogorov-Smirnov-Test wurden die kontinuierlichen Variablen auf Normalverteilung getestet. Zur Darstellung kontinuierlicher Variablen werden der Median sowie das untere und obere Quartil genutzt. Um die Unterschiede der kontinuierlichen Variablen auszuwerten, wurden der t-Test und der Mann-Whitney U Test angewandt. Kategorische Variablen werden als absolute Häufigkeiten und in Prozent angegeben und die Gruppen wurden dabei mittels Chi-Quadrat-Test und dem exakten Fisher-Test verglichen. Das Gesamtüberleben sowie das progressionsfreie Überleben werden als Kaplan-Maier-Kurve dargestellt und die Signifikanz wurde mithilfe des Log-Rank-Tests ermittelt. Das Gesamtüberleben wird als Median und mit dem 95 % Konfidenzintervall (95 % KI) angegeben. Fehlten in der Analyse Follow-up-Daten, wurde der Patient zum Zeitpunkt der letzten Vorstellung in der Klinik zensiert. Für die univariaten und multivariaten Analysen nutzten wir die Cox Regressionsanalyse. Wir werteten zunächst in univariaten Analysen den Einfluss verschiedener Variablen auf das Überleben aus. Ab einem *P*-Wert ≤ 0,1 wurden die in der univariaten Analyse ermittelten "Kandidaten" in die multivariate Analyse eingeschlossen. Bei allen Analysen wurde von einer αFehlerwahrscheinlichkeit von 5 % ausgegangen und somit ein zweiseitiger *P*-Wert <0,05 als signifikant gewertet.

1.3 Ergebnisse

Allgemeine Patientencharakteristika

Die Patientencharakteristika sind in Tabelle 1 zusammengefasst. Insgesamt wurden die 66 Probanden mit nicht kurativ-resezierbarem extrahepatischen Daten von cholangiozellulären Karzinom analysiert. 26 Patienten waren weiblichen Geschlechts (39,4 %) und 40 männlichen Geschlechts (60,6 %), was einem Verhältnis von 1 zu 1,54 entspricht. Die Geschlechterverteilung zwischen den beiden Gruppen unterschied sich nicht (P = 0,610). Das mediane Alter bei Erstdiagnose lag in der Kombinations-Gruppe bei 69 Jahren und in der alleinigen Chemotherapiegruppe bei 66,5 Jahren (P = 0,187). Dabei war der jüngste Patient der Kohorte 33 Jahre alt und der älteste Patient 85 Jahre alt. 16 Patienten (24,2 %) hatten ein distales Karzinom oder Bismuth I bzw. II Karzinom und 50 Patienten (75,8 %) ein fortgeschrittenes hiläres cholangiozelluläres Karzinom entsprechend Stadium 3 und 4 nach der Bismuth-Corlette-Klassifikation. Die Verteilung der Tumorlokalisation war zwischen den beiden Therapiegruppen gleich (P = 0,682). Eine Fernmetastasierung war zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bei 28 Patienten (42,4 %) nachweisbar, mit gleicher Verteilung in beiden Gruppen (P = 0,315). Laborchemisch ergab sich zwischen den beiden Gruppen ein signifikanter Unterschied für den MELD- Score (Model for End-Stage Liver Disease; P = 0,015) mit höheren Werten in der Kombinations-Gruppe. Weitere Unterschiede hinsichtlich der Basisparameter wurden nicht beobachtet.

Therapiedaten

Die Therapiedaten sind in Tabelle 2 dargestellt. Die untersuchte Kohorte bestand aus zwei Therapiegruppen: endobiliäre RFA mit gleichzeitiger systemischer Chemotherapie (n = 40) oder alleinige systemische Chemotherapie (n = 26). Als Erstlinienchemotherapie kam bei der Mehrheit der Patienten (74,2 %) Gemcitabin in Kombination mit Cisplatin zum Einsatz. 4,5 % wurden mit einer Kombination aus Gemcitabin und Oxaliplatin behandelt und 21,2 % mittels Gemcitabin-Monotherapie. 11 Patienten (16,6 %) erhielten eine Zweitlinienchemotherapie mit Capecitabin, Cetuximab mit Pembrolizumab oder einer Kombination aus 5-Fluoruracil und Irinotecan (FOLFIRI). Die angewandten Erstlinien- und Zweitlinienprotokolle unterschieden sich nicht zwischen beiden Gruppen (P = 0,920 bzw. P = 0,165). Die Patienten der Kombinations-Gruppe erhielten im Median 5,5 Chemotherapiezyklen und die der alleinigen Chemotherapiegruppe sechs Chemotherapiezyklen der Erstlinientherapie (P = 0,680).

Die Anzahl der Radiofrequenzablationen variierte in der Kombinations-Gruppe je nach klinischem Zustand, Krankheitsfortschritt und Patientenentscheidung, sodass zwischen einer bis 20 Interventionen pro Patient durchgeführt wurden und im Median zwei. Dabei wurden 22 Patienten (55 %) mehr als einmal und 5 Patienten (12,5 %) mehr als fünf Mal mittels eRFA behandelt. Das mediane Zeitintervall zwischen den jeweiligen eRFA-Sitzungen betrug 2,9 Monate. Bei 38 Patienten (95 %) wurde die eRFA im Rahmen einer ERC durchgeführt und bei 2 Patienten (5 %) durch eine PTC.

20 (30,3 %) Patienten wurden ergänzend mittels PDT behandelt, ohne dass sich Unterschiede in der Verteilung zwischen den beiden Gruppen zeigten (P = 0,947). Außerdem wurde 22 Patienten (33,3 %) ein endobiliärer Metallstent im Behandlungsverlauf implantiert (P = 0,050).

Komplikationen

Die Verteilung der Komplikationen ist in Tabelle 4 aufgeführt. Wie zu erwarten, war die Cholangitis die häufigste Komplikation und trat bei 62,1 % der Patienten auf. Dabei waren Patienten der Kombinationstherapie-Gruppe häufiger betroffen (P = 0,031). Interventionsbezogen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in der Häufigkeit von Komplikationen wie Cholangitis, Pankreatitis, Blutung, Abszess oder Biliom zwischen den beiden Gruppen. Hämatotoxische Effekte (Neutropenie, Thrombozytopenie oder Anämie) traten in beiden Gruppen mit gleicher Häufigkeit auf.

Überlebenszeitanalyse

Die Kaplan-Meier-Kurven des Gesamtüberlebens und des progressionsfreien Überlebens für Kombinationstherapie-Gruppe vs. Chemotherapie-Gruppe sind in Abbildung 2 a – b dargestellt. Das mediane Gesamtüberleben, definiert als der Zeitraum zwischen Beginn der ersten tumorspezifischen Therapie bis zum Tode bzw. Lost to follow-up, betrug 17,3

Monate (95% KI: 10,9 – 23,8) in der Kombinationstherapie-Gruppe und 8,6 Monate (95% KI: 4,9 – 12,4) in der alleinigen Chemotherapie-Gruppe. Das mediane progressionsfreie Überleben, definiert als der Zeitraum zwischen der ersten tumorspezifischen Therapie bis zum Tumorprogress, Tod oder Lost to follow-up, lag entsprechend bei 12,9 Monaten (95% KI: 7,8 – 18,0) in der Kombinationstherapie-Gruppe und 5,7 Monaten (95% KI: 4,0 – 7,4) in der alleinigen Chemotherapie-Gruppe. Der Vergleich des Gesamtüberlebens und des progressionsfreien Überlebens zeigte im Log-Rank-Test statistisch signifikante Unterschiede zwischen beiden Therapiegruppen (P = 0,004 und P = 0,045).

In einer Subgruppenanalyse wurde das Gesamtüberleben in Abhängigkeit von Metastasierung und Therapieregimen verglichen. Dabei wurde die nicht-metastasierte Subgruppe der Subgruppe metastasierter Patienten gegenübergestellt und innerhalb der Subgruppen nach Therapieregimen unterschieden. Das mediane Gesamtüberleben lag in der Subgruppe der nicht-metastasierten Patienten bei 20,9 Monaten (95% KI: 17,9 – 24,0) für die Kombinations-Therapie vs. 12,4 Monate (95% KI: 3,7 – 21,0) für die alleinige Chemotherapie. In der Subgruppe der metastasierten Patienten wies die Kombinations-Therapie ein Gesamtüberleben von 15,0 Monaten (95% KI: 4,7 – 25,3) und die Chemotherapie von 8,6 Monaten (95% KI: 4,3 – 13,0) auf. Im Vergleich mittels Log-Rank-Test ergab sich in der nicht-metastasierten Subgruppe ein signifikanter Überlebensvorteil durch die Kombinationstherapie (P = 0,043), wohingegen die Patienten mit Metastasierung nicht von der Kombinationstherapie zu profitieren schienen (P = 0,116). Die entsprechenden Kaplan-Meier-Kurven sind in den Abbildungen 1c – d dargestellt.

Univariate und multivariate Analyse von Prädiktoren des Überlebens

Die univariate und multivariate Analyse wurde zur Identifikation von Einflussgrößen durchgeführt, welche signifikante Bedeutung für das Überleben der Patienten haben. Die Ergebnisse sind in Tabelle 3 dargestellt.

In der univariaten Analyse waren eine Metastasierung (HR = 1,941; 95 % KI: 1,113 – 3,383; P = 0,019), das Serum-Albumin (HR = 0,958; 95 % KI: 0,919 – 0,998; P = 0,042) und die Behandlung mit endobiliärer Radiofrequenzablation in Kombination mit systemischer Chemotherapie (HR = 0,438; 95 % KI: 0,248 – 0,775; P = 0,005) signifikante Prädiktoren für das Gesamtüberleben.

In die multivariate Analyse wurden alle Parameter eingeschlossen, welche in der univariaten Analyse einen Signifikanzwert $P \le 0,1$ aufwiesen. Ziel war es hier, unabhängige Prädiktoren für das Gesamtüberleben der Patienten zu identifizieren. In der multivariaten Regressionsanalyse waren eine initiale chirurgische Resektion (HR = 0,201; 95 % KI: 0,068 – 0,596; P = 0,004) und die Behandlung mit endobiliärer Radiofrequenzablation in Kombination mit systemischer Chemotherapie (HR: 0,422; 95% KI: 0,218 – 0,816; P = 0,010) unabhängige Einflussgrößen für das Gesamtüberleben.

1.4 Diskussion

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, erstmals den Einfluss der endobiliären Radiofrequenzablation (eRFA) in Kombination mit systemischer Chemotherapie auf Patienten mit fortgeschrittenem extrahepatischen cholangiozellulären Karzinom hinsichtlich Gesamtüberleben und Verträglichkeit zu untersuchen. Dazu wurden retrospektiv Patienten, welche mittels einer Kombination aus eRFA und systemischer Chemotherapie behandelt wurden, mit Patienten, welche mit alleiniger systemischer Chemotherapie behandelt wurden, verglichen. Die Ergebnisse der Studie zeigen, dass die Kombinationstherapie aus eRFA und systemischer Chemotherapie ein praktikables und sicheres Behandlungsregimen darstellt, welches das mediane Gesamtüberleben sowie auch das progressionsfreie Überleben im Vergleich zur alleinigen Chemotherapie signifikant verlängert.

Patienten Die Behandlung von mit fortgeschrittenem oder metastasiertem cholangiozellulären Karzinom ist eine interdisziplinäre Herausforderung und in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle begrenzt auf palliative Therapieoptionen. Das oberste Ziel sollte dabei die Verlängerung des Patientenlebens unter Wahrung der Lebensqualität sein. Die aktuelle Standardtherapie des fortgeschrittenen nicht-kurativ resezierbaren extrahepatischen cholangiozellulären Karzinoms ist eine systemische Chemotherapie mit Gemcitabin und Cisplatin (Valle et al., 2010). In der 2010 veröffentlichten wegweisenden Arbeit untersuchten Valle et al. Prospektiv und multizentrisch eine Kohorte von Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasierten cholangiozellulärem Karzinom,

24

Gallenblasenkarzinom oder Papillenkarzinom und konnten ein Gesamtüberleben von 11,7 Monaten für die Kombination aus Gemcitabin und Cisplatin zeigen.

Zusätzlich zur systemischen Therapie bedarf das extrahepatische cholangiozelluläre Karzinom einer Behandlung der malignen Gallengangsstriktur, um einer Cholestase und möglichen Cholangitis vorzubeugen. Dies wird in erster Linie durch die Implantation von Gallengangsstents oder die Etablierung einer transhepatischen externen Drainage sicheraestellt. Für die in diesem Rahmen zusätzlich durchführbaren lokaltumordestruktiven Therapieoptionen wie photodynamische Therapie (PDT) oder Radiofrequenzablation gibt es bisher keine generelle Empfehlung. Jedoch gibt es eine zunehmende Evidenz für die vorteilbringenden Effekte dieser Behandlungen. In einer retrospektiven Arbeit der eigenen Klinik konnte für die Kombination von PDT und systemischer Chemotherapie im Vergleich zur alleinigen systemischen Chemotherapie ein signifikanter Überlebensvorteil gezeigt werden (20 Monate vs. 10 Monate; P = 0,022) (Gonzalez-Carmona et al., 2018). Auch weitere Studien stützen diese Ergebnisse eines Überlebensvorteils unter PDT (Hong et al., 2014; Park et al., 2014; Wentrup et al., 2016). Aufgrund der potentiellen Phototoxizität ist die PDT nicht für jeden Patienten geeignet und auch nur anwendbar, wenn die endoskopische Abteilung über einen entsprechenden Laser verfügt. Alternativ steht mit der Radiofrequenzablation eine ähnliche Behandlungsmethode zur Verfügung, welche keine systemischen Nebenwirkungen verursacht und zudem keiner speziellen Geräte bedarf, da der benötigte Hochfrequenzgenerator in fast jeder Endoskopie-Abteilung zur Verfügung steht.

Seit der erstmaligen endobiliären Anwendung der Radiofrequenzablation zur Behandlung maligner Gallengangsobstruktionen durch Steel et al., bestätigten eine Vielzahl von weiteren Studien die Sicherheit und verbesserten Stentdurchgängigkeitsraten durch eRFA.

Der Effekt der eRFA auf das Gesamtüberleben bei nicht-resezierbaren extrahepatischen cholangiozellulären Karzinomen wurde bisher von einigen retrospektiven und drei prospektiven Studien analysiert. Liang und Kollegen verglichen in ihrer retrospektiven Analyse das Überleben von Patienten mit nicht-kurativ resezierbarem hilären Typ I nach Bismuth und Corlette Karzinom sowie distalen cholangiozellulärem Karzinom. Die

Patienten wurden entweder mit einer Kombination aus eRFA und Metallstent (n = 34) oder einer alleinigen Metallstent-Implantation (n = 42) behandelt. Die Ergebnisse zeigten einen signifikanten Überlebensvorteil für die eRFA + Metallstent-Gruppe (P = 0,036) (Liang et al., 2015). Eine weitere retrospektive Arbeit verglich eine heterogene Kohorte mit maligner Gallenwegsobstruktion (nicht-kurativ resezierbares cholangiozelluläres Karzinom (n = 45), Pankreaskarzinom (n = 19), Gallenblasenkarzinom (n = 1), Magen-Karzinom (n = 1) und hepatische Lebermetastasierung bei Kolonkarzinom (n = 3)) welche mittels eRFA behandelt wurde mit einer historischen Kohorte aus der Surveillance, Epidemiology and End Results-Datenbank (SEER, epidemiologische Datenbank des National Cancer Institutes, USA), welche nur mittels Stenting behandelt wurde. Die Ergebnisse zeigten signifikante Überlebensvorteile für Patienten mit Pankreaskarzinom (5,9 Monate vs. 14,6 Monate, P < 0,001) und cholangiozellulärem Karzinom (6,2 vs. 17,7 Monate, P < 0,001) bei erfolgter eRFA. Zudem war die systemische Chemotherapie ein signifikanter Prädiktor für ein verbessertes Überleben in der multivariaten Analyse, jedoch gab es keinen direkten Gruppenvergleich zwischen einer Kombination aus eRFA + systemischer Chemotherapie und alleiniger Chemotherapie (Sharaiha et al., 2015). Die erste prospektive Untersuchung des Gesamtüberlebens unter eRFA bei cholangiozellulären Karzinomen wurde 2018 von Yang und Kollegen durchgeführt. In ihrer Arbeit randomisierten sie Patienten mit hilären Typ I und II nach Bismuth und Corlette Karzinom (n = 19) und distalem cholangiozellulären Karzinom (n = 46) nach Behandlungsmethode in zwei Gruppen: eRFA + Stenting (n = 32) vs. alleiniges Stenting (n = 33). Die Ergebnisse erbrachten die erste prospektive Evidenz für ein signifikant verlängertes Gesamtüberleben unter eRFA-Therapie (13,2 Monate vs. 8,3 Monate; P < 0,001). Gleichwohl gab es in der beschriebenen Arbeit Limitationen: Karzinome vom Typ III und IV nach Bismuth wurden ausgeschlossen, die Metastasierung der Patienten wurde nicht ausgewertet und kein Patient erhielt eine leitliniengerechte systemische Chemotherapie (Yang et al., 2018). Eine weitere retrospektive Arbeit analysierte das Überleben von Patienten mit fortgeschrittenem hilären cholangiozellulären Karzinomen (Typ III und IV nach Bismuth und Corlette entsprechend). 20 Patienten wurden mit eRFA + Stenting behandelt und mit 22 gepaarten Patienten verglichen. Die eRFA + Stenting-Gruppe zeigte auch hier ein signifikant verbessertes Überleben (342 Tage vs. 221 Tage, *P* = 0,046) (Bokemeyer et al., 2019).

Alle bisherigen Studien zur Überlebensanalyse unter eRFA bei cholangiozellulären Karzinomen legten den Schwerpunkt vor allem auf den Vergleich zwischen alleinigem Stenting und einer Kombination aus eRFA + Stenting. Die Evidenz zur Anwendung der eRFA in Kombination mit der aktuellen palliativen Standardbehandlung mit systemischer Chemotherapie ist weiterhin unklar.

Die Stärke der vorliegenden Arbeit liegt daher im Vergleich der Kombination aus eRFA + systemischer Chemotherapie gegenüber alleiniger systemischer Chemotherapie.

Das mediane Überleben der hier analysierten Kombinationstherapie-Gruppe liegt mit 17,3 Monaten im oberen Bereich der durch Vorarbeiten publizierten Überlebenszeitpanne von 8,1 - 17,7 Monaten (Bokemeyer et al., 2019; Kang et al., 2021; Liang et al., 2015; Sharaiha et al., 2015; Yang et al., 2018). Jedoch ist in diesem Zusammenhang anzumerken, dass eine Vergleichbarkeit der Kombinationstherapie-Gruppe dieser Arbeit mit der Vorliteratur aufgrund von Unterschieden bei Basisparametern (Tumorlokalisation, Metastasierung) und applizierter Chemotherapie nur eingeschränkt möglich ist, da eine "eRFA + Chemotherapie"-Gruppe bisher nicht gesondert untersucht wurde. Hinweise auf einen Vorteil durch die Kombination von eRFA und Chemotherapie ergeben sich jedoch auf den Ergebnissen der multivariaten Analysen, der vorangegangenen Arbeiten. Während Yang et al. (2018) die eRFA als signifikanten positiven Prädiktor identifizierten, zeigten die Analysen von Sharaiha et al. (2015) sowie auch Liang et al. (2015) einen signifikanten positiven Einfluss durch systemische Chemotherapie auf das Gesamtüberleben. Diese Ergebnisse bestätigend, war in der multivariaten Analyse der vorliegenden Arbeit die Kombination aus eRFA und systemischer Chemotherapie ein signifikanter positiver Prädiktor für ein verbessertes Überleben (HR: 0,422; 95% KI: 0,218 -0,816; P = 0,010).

Im Vergleich zu den Ergebnissen der Phase III ABC-02-Studie, in der ein medianes Überleben von 11,7 Monaten unter Therapie mit Gemcitabin und Cisplatin berichtet wird und der Untersuchung von Dierks et al., welche für ihre Chemotherapie-Gruppen ein Gesamtüberleben von 9,5 und 9,6 Monaten berichteten, hatte unsere Chemotherapie-Gruppe ein geringfügig kürzeres Überleben von 8,6 Monaten (Dierks et al., 2018; Valle et al., 2010). Die Unterschiede im Gesamtüberleben der Chemotherapie-Vergleichsgruppe, insbesondere gegenüber der ABC-02-Studie, könnten durch Unterschiede im Hinblick auf die Patientencharakteristika zu erklären sein: Unsere Kohorte bestand ausschließlich aus Patienten mit extrahepatischem cholangiozellulären Karzinom, welche in der Subgruppenanalyse der ABC-02-Studie einen geringeren Therapievorteil unter der Chemotherapie mit Gemcitabin und Cisplatin im Vergleich mit den anderen Tumorlokalisationen zeigten und ein entsprechend kürzeres Überleben hatten.

In der Literatur wird die Komplikationsrate unter eRFA mit 17 % (95 % KI: 10 % – 25 %) beschrieben. In der Analyse unserer Kombinations-Gruppe fanden wir eine kumulative eRFA-assoziierte Komplikationsrate von 15 % (Zheng et al., 2016). Die Patienten der Kombinationstherapie-Gruppe zeigten unter der Therapie eine höhere Rate an Cholangitiden als die Patienten der alleinigen Chemotherapie-Gruppe (P = 0,031). Die Ursache für die erhöhte Rate an Cholangitiden ist einerseits durch eine mögliche Okklusion der endobiliären Stents mit durch die RFA entstehendem Zelldetritus zu erklären. Anderseits ist ein Selektionsbias als Ursache in Betracht zu ziehen, da Patienten, die auf Grundlage klinischer Befunde mittels eRFA behandelt wurden, initial vermutlich auch eine ausgeprägtere tumorbedingte biliäre Obstruktion aufweisen. In der Analyse der ERC-assoziierten Komplikationen gab es wiederum keine Unterschiede in der Komplikationsrate, was angesichts des signifikanten Unterschieds in der medianen ERC-Anzahl zwischen den Gruppen (8 Interventionen in der Kombinations-Gruppe und 3 Intervention in der Chemotherapie-Gruppe; P < 0,001) leicht überraschend ist.

In einer Subgruppenanalyse ergab sich ein signifikanter Überlebensvorteil für Patienten mit lokal-fortgeschrittenem extrahepatischen cholangiozellulären Karzinom (20,9 Monate vs. 12,4 Monate; P = 0,043) unter eRFA im Vergleich zu Patienten mit Metastasierung (15 Monate vs. 8,6 Monate; P = 0,116), die weniger von der lokalablativen Therapie profitierten. Auch die univariate Analyse hob eine Metastasierung als signifikanten Prädiktor für ein kürzeres Überleben hervor (HR = 1,941; 95 % KI: 1,113 – 3,383; P = 0,019). Die Ergebnisse deuten an, dass vor allem Patienten im nicht-metastasierten Stadium von den positiven Effekten der eRFA profitieren. Ziel zukünftiger Arbeiten sollte es unter anderem sein, genauere Auswahlkriterien für die Behandlung mit eRFA zu identifizieren, um diese Behandlungsmethode noch zielgerichteter einsetzen zu können.

Erste Versuche zur Prozessoptimierung der eRFA wurden bereits durch Yang et al. in ihrer prospektiven Arbeit unternommen: Vor jeder eRFA führten die Untersucher einen intraduktalen Ultraschall durch, um die Tumordicke zu überprüfen und um zu entscheiden, ob eine eRFA durchgeführt werden kann bzw. sollte. Der präinterventionelle intraduktale Ultraschall könnte dadurch interventionsassoziierte Komplikationen reduzieren und ermöglicht es zudem, den Effekt vorangegangener eRFA zu evaluieren. Ein weiterer Ansatz, die Anwendung der eRFA noch effektiver zu machen, ist die Entwicklung eines temperaturkontrollierten eRFA-Systems. Mit dem neuen eRFA Katheter ELRA™ (STARmed, Gyeonggi-do, Korea) steht ein System zur Verfügung, welches im Gegensatz zu dem in der vorliegenden Arbeit genutzten energiekontrollierten System Habib™ EndoHPB (Boston Scientific, Marlborough, Massachusetts, USA), temperaturkontrolliert die eRFA steuert. Bisher fehlen größere Studien, jedoch sind die ersten Ergebnisse hinsichtlich technischen Erfolges und Komplikationsraten vielversprechend (Kim et al., 2019; Lee et al., 2019; Nayar et al., 2018).

Der retrospektive Charakter stellt die Hauptlimitation der vorliegenden Arbeit dar. Obgleich die Verteilung der allgemeinen Patientencharakteristika zwischen den beiden untersuchten Gruppen homogen ist, schränkt der unvermeidbare Selektionsbias die Vergleichbarkeit insbesondere mit anderen Studien ein. Eine weitere Einschränkung stellt die relativ kleine Patientenzahl dar, die zwar unter Berücksichtigung der Seltenheit der Erkrankung im Vergleich zu anderen Arbeiten als verhältnismäßig groß betrachtet werden kann, jedoch vor allem bei Subgruppenanalysen nur eine reduzierte Aussagefähigkeit zulässt.

1.5 Zusammenfassung

Die Diagnose des extrahepatischen cholangiozellulären Karzinoms wird häufig erst in einem fortgeschrittenen Tumorstadium gestellt, sodass die Patienten nicht mehr für eine kurative R0-Resektion in Frage kommen. Eine palliative Chemotherapie mit Gemcitabin und Cisplatin stellt dann die leitliniengerechte Erstlinientherapie dar. Zur Verbesserung der lokalen Tumorkontrolle gibt es die Möglichkeit einer ergänzenden endobiliären

Radiofrequenzablation (eRFA). Die aktuelle Datenlage spricht für einen Überlebensvorteil der Patienten durch endobiliäre Radiofrequenzablation, jedoch fehlt Evidenz im Kontext mit systemischer Chemotherapie. Die Absicht dieser Arbeit war es daher, die synergistischen Effekte der systemischen Chemotherapie und eRFA in Bezug auf Überleben und Verträglichkeit zu untersuchen. Dazu wurden 66 Patienten, die in der Zeit zwischen 2010 und 2020 aufgrund eines fortgeschrittenen nicht-kurativ resezierbaren extrahepatischen cholangiozellulären Karzinoms im Universitätsklinikum Bonn behandelt untersucht. Dabei zeigte die Studiengruppe "eRFA + systemische wurden, Chemotherapie" gegenüber der Vergleichsgruppe "systemische Chemotherapie" ein signifikant besseres medianes Überleben von 17,3 Monaten (95% KI: 10,9 – 23,8) vs. 8,6 Monate (95% KI: 4,9 - 12,4) (P = 0,004). Auch die multivariate Analyse zeigte die Kombinationstherapie aus eRFA und systemischer Chemotherapie als unabhängigen signifikanten Prädiktor für ein verbessertes Überleben der Patienten (HR: 0,422; 95% KI: 0,218 - 0,816; P = 0,010). Cholangitiden traten in der Kombinationstherapie-Gruppe häufiger auf. Weitere Therapiekomplikationen traten in beiden Gruppen gleich häufigauf.

Zusammenfassend ist die Kombination aus endobiliärer Radiofrequenzablation und systemischer Chemotherapie eine vielversprechende Behandlungsmöglichkeit für Patienten mit nicht-kurativ resezierbarem extrahepatischen cholangiozellulären Karzinom, welche das Überleben der Patienten verlängern kann. Die Evidenz der vorliegenden Arbeit kann als Grundlage für kommende prospektive Arbeiten genutzt werden, um die synergistischen Effekte der endobiliären Radiofrequenzablation und systemischen Chemotherapie genauer zu beleuchten.

1.6 Literaturverzeichnis der deutschen Zusammenfassung

Abou-Alfa GK, Sahai V, Hollebecque A, Vaccaro G, Melisi D, Al-Rajabi R, Paulson AS, Borad MJ, Gallinson D, Murphy AG, Oh DY, Dotan E, Catenacci DV, Van Cutsem E, Ji T, Lihou CF, Zhen H, Féliz L, Vogel A. Pemigatinib for previously treated, locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma: a multicentre, open-label, phase 2 study. Lancet Oncol 2020; 21: 671-684 Andre T, Reyes-Vidal JM, Fartoux L, Ross P, Leslie M, Rosmorduc O, Clemens MR, Louvet C, Perez N, Mehmud F, Scheithauer W. Gemcitabine and oxaliplatin in advanced biliary tract carcinoma: a phase II study. Br J Cancer 2008; 99: 862-867

Banales JM, Marin JJG, Lamarca A, Rodrigues PM, Khan SA, Roberts LR, Cardinale V, Carpino G, Andersen JB, Braconi C, Calvisi DF, Perugorria MJ, Fabris L, Boulter L, Macias RIR, Gaudio E, Alvaro D, Gradilone SA, Strazzabosco M, Marzioni M, Coulouarn C, Fouassier L, Raggi C, Invernizzi P, Mertens JC, Moncsek A, Rizvi S, Heimbach J, Koerkamp BG, Bruix J, Forner A, Bridgewater J, Valle JW, Gores GJ. Cholangiocarcinoma 2020: the next horizon in mechanisms and management. Nature reviews Gastroenterology & hepatology 2020; 17: 557-588

Beer E. Removal of neoplasms of the urinary bladder: A new method, employing highfrequency (oudin) currents through a catheterizing cystoscope. JAMA 1910; 54: 1768-1769

Bergquist A, von Seth E. Epidemiology of cholangiocarcinoma. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2015; 29: 221-232

Blechacz B, Gores GJ. Cholangiocarcinoma: advances in pathogenesis, diagnosis, and treatment. Hepatology 2008; 48: 308-321

Bokemeyer A, Matern P, Bettenworth D, Cordes F, Nowacki TM, Heinzow H, Kabar I, Schmidt H, Ullerich H, Lenze F. Endoscopic Radiofrequency Ablation Prolongs Survival of Patients with Unresectable Hilar Cholangiocellular Carcinoma - A Case-Control Study. Sci Rep 2019; 9: 13685

Brandi G, Rizzo A, Dall'Olio FG, Felicani C, Ercolani G, Cescon M, Frega G, Tavolari S, Palloni A, De Lorenzo S, Abbati F, Mollica V, Ricci AD, Serra C. Percutaneous radiofrequency ablation in intrahepatic cholangiocarcinoma: a retrospective single-center experience. International Journal of Hyperthermia 2020; 37: 479-485

Burak K, Angulo P, Pasha TM, Egan K, Petz J, Lindor KD. Incidence and risk factors for cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis. Am J Gastroenterol 2004; 99: 523-526

Burke EC, Jarnagin WR, Hochwald SN, Pisters PW, Fong Y, Blumgart LH. Hilar Cholangiocarcinoma: patterns of spread, the importance of hepatic resection for curative operation, and a presurgical clinical staging system. Ann Surg 1998; 228: 385-394

Chaiteerakij R, Yang JD, Harmsen WS, Slettedahl SW, Mettler TA, Fredericksen ZS, Kim WR, Gores GJ, Roberts RO, Olson JE, Therneau TM, Roberts LR. Risk factors for intrahepatic cholangiocarcinoma: association between metformin use and reduced cancer risk. Hepatology 2013; 57: 648-655

Clark W. Oscillatory desiccation in the treatment of accessible malignant growths and minor surgical conditions. J Adv Ther 1911; 29: 169-183

Cushing H. Electrosurgery as an aid to the removal of intracranial tumors. Surg Gynecol Obstet 1928; 47: 751-784

d'Arsonval M. Action physiologique des courants alternatifs. CR Soc Biol 1891; 43: 283-286

de Groen PC, Gores GJ, LaRusso NF, Gunderson LL, Nagorney DM. Biliary tract cancers. N Engl J Med 1999; 341: 1368-1378

DeOliveira ML, Cunningham SC, Cameron JL, Kamangar F, Winter JM, Lillemoe KD, Choti MA, Yeo CJ, Schulick RD. Cholangiocarcinoma: thirty-one-year experience with 564 patients at a single institution. Ann Surg 2007; 245: 755-762

Dierks J, Gaspersz MP, Belkouz A, van Vugt JLA, Coelen RJS, de Groot JWB, Ten Tije AJ, Meijer WG, Pruijt JFM, van Voorthuizen T, van Spronsen DJ, Rentinck M, Ten Oever D, Smit JM, Otten HM, van Gulik TM, Wilmink JW, Groot Koerkamp B, Klümpen H. Translating the ABC-02 trial into daily practice: outcome of palliative treatment in patients with unresectable biliary tract cancer treated with gemcitabine and cisplatin. Acta Oncol 2018; 57: 807-812

Dolak W, Schreiber F, Schwaighofer H, Gschwantler M, Plieschnegger W, Ziachehabi A, Mayer A, Kramer L, Kopecky A, Schrutka-Kolbl C, Wolkersdorfer G, Madl C, Berr F, Trauner M, Puspok A, Austrian Biliary RFASG. Endoscopic radiofrequency ablation for malignant biliary obstruction: a nationwide retrospective study of 84 consecutive applications. Surg Endosc 2014; 28: 854-860 Dupuy DE, Goldberg SN. Image-guided radiofrequency tumor ablation: challenges and opportunities--part II. J Vasc Interv Radiol 2001; 12: 1135-1148

Edeline J, Benabdelghani M, Bertaut A, Watelet J, Hammel P, Joly JP, Boudjema K, Fartoux L, Bouhier-Leporrier K, Jouve JL, Faroux R, Guerin-Meyer V, Kurtz JE, Assénat E, Seitz JF, Baumgaertner I, Tougeron D, de la Fouchardière C, Lombard-Bohas C, Boucher E, Stanbury T, Louvet C, Malka D, Phelip JM. 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; 37: 658-667

Endo I, Gonen M, Yopp AC, Dalal KM, Zhou Q, Klimstra D, D'Angelica M, DeMatteo RP, Fong Y, Schwartz L, Kemeny N, O'Reilly E, Abou-Alfa GK, Shimada H, Blumgart LH, Jarnagin WR. Intrahepatic cholangiocarcinoma: rising frequency, improved survival, and determinants of outcome after resection. Ann Surg 2008; 248: 84-96

Figueroa-Barojas P, Bakhru MR, Habib NA, Ellen K, Millman J, Jamal-Kabani A, Gaidhane M, Kahaleh M. Safety and efficacy of radiofrequency ablation in the management of unresectable bile duct and pancreatic cancer: a novel palliation technique. J Oncol 2013; 2013: 910897

Goldberg SN, Gazelle GS, Compton CC, Mueller PR, Tanabe KK. Treatment of intrahepatic malignancy with radiofrequency ablation: radiologic-pathologic correlation. Cancer 2000; 88: 2452-2463

Gonzalez-Carmona MA, Bolch M, Jansen C, Vogt A, Sampels M, Mohr RU, van Beekum K, Mahn R, Praktiknjo M, Nattermann J, Trebicka J, Branchi V, Matthaei H, Manekeller S, Kalff JC, Strassburg CP, Weismuller TJ. Combined photodynamic therapy with systemic chemotherapy for unresectable cholangiocarcinoma. Aliment Pharmacol Ther 2019; 49: 437-447

Hezel AF, Deshpande V, Zhu AX. Genetics of biliary tract cancers and emerging targeted therapies. J Clin Oncol 2010; 28: 3531-3540

Hong MJ, Cheon YK, Lee EJ, Lee TY, Shim CS. Long-term outcome of photodynamic therapy with systemic chemotherapy compared to photodynamic therapy alone in patients with advanced hilar cholangiocarcinoma. Gut Liver 2014; 8: 318-323

Huai JP, Ding J, Ye XH, Chen YP. Inflammatory bowel disease and risk of cholangiocarcinoma: evidence from a meta-analysis of population-based studies. Asian Pac J Cancer Prev 2014; 15: 3477-3482

Isomoto H. Epigenetic alterations associated with cholangiocarcinoma (review). Oncol Rep 2009; 22: 227-232

Jang JS, Lim HY, Hwang IG, Song HS, Yoo N, Yoon S, Kim YH, Park E, Byun JH, Lee MA, Oh SJ, Lee KH, Kim BS, Oh SC, Kim SY, Lee SJ. Gemcitabine and oxaliplatin in patients with unresectable biliary cancer including gall bladder cancer: a Korean Cancer Study Group phase II trial. Cancer Chemother Pharmacol 2010; 65: 641-647

Jarnagin WR, Fong Y, DeMatteo RP, Gonen M, Burke EC, Bodniewicz BJ, Youssef BM, Klimstra D, Blumgart LH. Staging, resectability, and outcome in 225 patients with hilar cholangiocarcinoma. Ann Surg 2001; 234: 507-517; discussion 517-509

Javle M, Bekaii-Saab T, Jain A, Wang Y, Kelley RK, Wang K, Kang HC, Catenacci D, Ali S, Krishnan S, Ahn D, Bocobo AG, Zuo M, Kaseb A, Miller V, Stephens PJ, Meric-Bernstam F, Shroff R, Ross J. Biliary cancer: Utility of next-generation sequencing for clinical management. Cancer 2016; 122: 3838-3847

Kang H, Chung MJ, Cho IR, Jo JH, Lee HS, Park JY, Park SW, Song SY, Bang S. Efficacy and safety of palliative endobiliary radiofrequency ablation using a novel temperaturecontrolled catheter for malignant biliary stricture: a single-center prospective randomized phase II TRIAL. Surg Endosc 2021; 35: 63-73

Khan SA, Davidson BR, Goldin RD, Heaton N, Karani J, Pereira SP, Rosenberg WM, Tait P, Taylor-Robinson SD, Thillainayagam AV, Thomas HC, Wasan H, British Society of G. Guidelines for the diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma: an update. Gut 2012; 61: 1657-1669

Khan SA, Thomas HC, Davidson BR, Taylor-Robinson SD. Cholangiocarcinoma. Lancet 2005; 366: 1303-1314

Kim EJ, Cho JH, Kim YJ, Lee TH, Kim JM, Jeong S, Kim YS. Intraductal temperaturecontrolled radiofrequency ablation in malignant hilar obstruction: a preliminary study in animals and initial human experience. Endosc Int Open 2019; 7: E1293-e1300 Kim GH, Kim PH, Kim JH, et al. Thermal ablation in the treatment of intrahepatic cholangiocarcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol.* 2022; 32:1205-1215

Kirstein MM, Vogel A. Epidemiology and Risk Factors of Cholangiocarcinoma. Visc Med 2016; 32: 395-400

Kurzawinski TR, Deery A, Dooley JS, Dick R, Hobbs KE, Davidson BR. A prospective study of biliary cytology in 100 patients with bile duct strictures. Hepatology 1993; 18: 1399-1403

Lamarca A, Barriuso J, McNamara MG, Valle JW. Molecular targeted therapies: Ready for "prime time" in biliary tract cancer. J Hepatol. 2020; 73: 170-185

Lamarca A, Palmer DH, Wasan HS, Ross PJ, Ma YT, Arora A, Falk S, Gillmore R, Wadsley J, Patel K, Anthoney A, Maraveyas A, Iveson T, Waters JS, Hobbs C, Barber S, Ryder WD, Ramage J, Davies LM, Bridgewater JA, Valle JW. Second-line FOLFOX chemotherapy versus active symptom control for advanced biliary tract cancer (ABC-06): a phase 3, open-label, randomised, controlled trial. Lancet Oncol 2021; 22: 690-701

Laquiere A, Boustiere C, Leblanc S, Penaranda G, Desilets E, Prat F. Safety and feasibility of endoscopic biliary radiofrequency ablation treatment of extrahepatic cholangiocarcinoma. Surg Endosc 2016; 30: 1242-1248

Larson TR, Bostwick DG, Corica A. Temperature-correlated histopathologic changes following microwave thermoablation of obstructive tissue in patients with benign prostatic hyperplasia. Urology 1996; 47: 463-469

Lee TY, Lee SS, Jung SW, Jeon SH, Yun SC, Oh HC, Kwon S, Lee SK, Seo DW, Kim MH, Suh DJ. Hepatitis B virus infection and intrahepatic cholangiocarcinoma in Korea: a case-control study. Am J Gastroenterol 2008; 103: 1716-1720

Lee YN, Jeong S, Choi HJ, Cho JH, Cheon YK, Park SW, Kim YS, Lee DH, Moon JH. The safety of newly developed automatic temperature-controlled endobiliary radiofrequency ablation system for malignant biliary strictures: A prospective multicenter study. J Gastroenterol Hepatol 2019; 34: 1454-1459

Liang H, Peng Z, Cao L, Qian S, Shao Z. Metal Stenting with or without Endobiliary Radiofrequency Ablation for Unresectable Extrahepatic Cholangiocarcinoma. Journal of Cancer Therapy 2015; 6: 12

Matsuo K, Rocha FG, Ito K, D'Angelica MI, Allen PJ, Fong Y, Dematteo RP, Gonen M, Endo I, Jarnagin WR. The Blumgart preoperative staging system for hilar cholangiocarcinoma: analysis of resectability and outcomes in 380 patients. J Am Coll Surg 2012; 215: 343-355

McGahan JP, Browning PD, Brock JM, Tesluk H. Hepatic ablation using radiofrequency electrocautery. Invest Radiol 1990; 25: 267-270

Mizrahi JD, Gunchick V, Mody K, Xiao L, Surapaneni P, Shroff RT, Sahai V. Multiinstitutional retrospective analysis of FOLFIRI in patients with advanced biliary tract cancers. World J Gastrointest Oncol 2020; 12: 83-91

Moeini A, Sia D, Bardeesy N, Mazzaferro V, Llovet JM. Molecular Pathogenesis and Targeted Therapies for Intrahepatic Cholangiocarcinoma. Clin Cancer Res 2016; 22: 291-300

Moik F, Riedl JM, Winder T, Terbuch A, Rossmann CH, Szkandera J, Bauernhofer T, Kasparek A-K, Schaberl-Moser R, Reicher A, Prinz F, Pichler M, Stöger H, Stotz M, Gerger A, Posch F. Benefit of second-line systemic chemotherapy for advanced biliary tract cancer: A propensity score analysis. Scientific Reports 2019; 9: 5548

Nakeeb A, Pitt HA, Sohn TA, Coleman J, Abrams RA, Piantadosi S, Hruban RH, Lillemoe KD, Yeo CJ, Cameron JL. Cholangiocarcinoma. A spectrum of intrahepatic, perihilar, and distal tumors. Annals of surgery 1996; 224: 463-475

Nayar MK, Oppong KW, Bekkali NLH, Leeds JS. Novel temperature-controlled RFA probe for treatment of blocked metal biliary stents in patients with pancreaticobiliary cancers: initial experience. Endosc Int Open 2018; 6: E513-E517

Olnes MJ, Erlich R. A review and update on cholangiocarcinoma. Oncology 2004; 66: 167-179

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

Park DH, Lee SS, Park SE, Lee JL, Choi JH, Choi HJ, Jang JW, Kim HJ, Eum JB, Seo DW, Lee SK, Kim MH, Lee JB. Randomised phase II trial of photodynamic therapy plus oral fluoropyrimidine, S-1, versus photodynamic therapy alone for unresectable hilar cholangiocarcinoma. Eur J Cancer 2014; 50: 1259-1268

Primrose JN, Fox RP, Palmer DH, Malik HZ, Prasad R, Mirza D, Anthony A, Corrie P, Falk S, Finch-Jones M, Wasan H, Ross P, Wall L, Wadsley J, Evans JTR, Stocken D, Praseedom R, Ma YT, Davidson B, Neoptolemos JP, Iveson T, Raftery J, Zhu S, Cunningham D, Garden OJ, Stubbs C, Valle JW, Bridgewater J. Capecitabine compared with observation in resected biliary tract cancer (BILCAP): a randomised, controlled, multicentre, phase 3 study. Lancet Oncol 2019; 20: 663-673

Radtke A, Konigsrainer A. Surgical Therapy of Cholangiocarcinoma. Visc Med 2016; 32: 422-426

Raggi C, Invernizzi P, Andersen JB. Impact of microenvironment and stem-like plasticity in cholangiocarcinoma: molecular networks and biological concepts. J Hepatol 2015; 62: 198-207

Razumilava N, Gores GJ. Classification, diagnosis, and management of cholangiocarcinoma. Clin Gastroenterol Hepatol 2013; 11: 13-21 e11; quiz e13-14

Rea DJ, Heimbach JK, Rosen CB, Haddock MG, Alberts SR, Kremers WK, Gores GJ, Nagorney DM. Liver transplantation with neoadjuvant chemoradiation is more effective than resection for hilar cholangiocarcinoma. Ann Surg 2005; 242: 451-458; discussion 458-461

Rizvi S, Gores GJ. Pathogenesis, diagnosis, and management of cholangiocarcinoma. Gastroenterology 2013; 145: 1215-1229

Rizvi S, Eaton J, Yang JD, Chandrasekhara V, Gores GJ. Emerging Technologies for the Diagnosis of Perihilar Cholangiocarcinoma. Semin Liver Dis 2018; 38: 160-169

Rizvi S, Khan SA, Hallemeier CL, Kelley RK, Gores GJ. Cholangiocarcinoma - evolving concepts and therapeutic strategies. Nat Rev Clin Oncol 2018; 15: 95-111

Rizzo A, Brandi G. First-line Chemotherapy in Advanced Biliary Tract Cancer Ten Years After the ABC-02 Trial: "And Yet It Moves!". Cancer Treatment and Research Communications 2021; 27: 100335

Rogers JE, Law L, Nguyen VD, Qiao W, Javle MM, Kaseb A, Shroff RT. Second-line systemic treatment for advanced cholangiocarcinoma. J Gastrointest Oncol 2014; 5: 408-413

Rosch T, Hofrichter K, Frimberger E, Meining A, Born P, Weigert N, Allescher HD, Classen M, Barbur M, Schenck U, Werner M. ERCP or EUS for tissue diagnosis of biliary strictures? A prospective comparative study. Gastrointest Endosc 2004; 60: 390-396

Sano T, Shimizu Y, Senda Y, Kinoshita T, Nimura Y. Assessing resectability in cholangiocarcinoma. Hepat Oncol 2014; 1: 39-51

Shaib YH, Davila JA, McGlynn K, El-Serag HB. Rising incidence of intrahepatic cholangiocarcinoma in the United States: a true increase? J Hepatol 2004; 40: 472-477

Sharaiha RZ, Natov N, Glockenberg KS, Widmer J, Gaidhane M, Kahaleh M. Comparison of metal stenting with radiofrequency ablation versus stenting alone for treating malignant biliary strictures: is there an added benefit? Dig Dis Sci 2014; 59: 3099-3102

Sharaiha RZ, Sethi A, Weaver KR, Gonda TA, Shah RJ, Fukami N, Kedia P, Kumta NA, Clavo CM, Saunders MD, Cerecedo-Rodriguez J, Barojas PF, Widmer JL, Gaidhane M, Brugge WR, Kahaleh M. Impact of Radiofrequency Ablation on Malignant Biliary Strictures: Results of a Collaborative Registry. Dig Dis Sci 2015; 60: 2164-2169

Shin HR, Oh JK, Masuyer E, Curado MP, Bouvard V, Fang YY, Wiangnon S, Sripa B, Hong ST. Epidemiology of cholangiocarcinoma: an update focusing on risk factors. Cancer Sci 2010; 101: 579-585

Siqueira E, Schoen RE, Silverman W, Martin J, Rabinovitz M, Weissfeld JL, Abu-Elmaagd K, Madariaga JR, Slivka A. Detecting cholangiocarcinoma in patients with primary sclerosing cholangitis. Gastrointest Endosc 2002; 56: 40-47

Slakey DP. Radiofrequency ablation of recurrent cholangiocarcinoma. Am Surg 2002; 68: 395-397

Slattery JM, Sahani DV. What is the current state-of-the-art imaging for detection and staging of cholangiocarcinoma? Oncologist 2006; 11: 913-922

Sorensen HT, Friis S, Olsen JH, Thulstrup AM, Mellemkjaer L, Linet M, Trichopoulos D, Vilstrup H, Olsen J. Risk of liver and other types of cancer in patients with cirrhosis: a nationwide cohort study in Denmark. Hepatology 1998; 28: 921-925

Steel AW, Postgate AJ, Khorsandi S, Nicholls J, Jiao L, Vlavianos P, Habib N, Westaby D. Endoscopically applied radiofrequency ablation appears to be safe in the treatment of malignant biliary obstruction. Gastrointest Endosc 2011; 73: 149-153

Stein A, Arnold D, Bridgewater J, Goldstein D, Jensen LH, Klümpen HJ, Lohse AW, Nashan B, Primrose J, Schrum S, Shannon J, Vettorazzi E, Wege H. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine and cisplatin compared to observation after curative intent resection of cholangiocarcinoma and muscle invasive gallbladder carcinoma (ACTICCA-1 trial) - a randomized, multidisciplinary, multinational phase III trial. BMC Cancer 2015; 15: 564

Tal AO, Vermehren J, Friedrich-Rust M, Bojunga J, Sarrazin C, Zeuzem S, Trojan J, Albert JG. Intraductal endoscopic radiofrequency ablation for the treatment of hilar non-resectable malignant bile duct obstruction. World J Gastrointest Endosc 2014; 6: 13-19

Tischoff I, Wittekind C, Tannapfel A. Role of epigenetic alterations in cholangiocarcinoma. J Hepatobiliary Pancreat Surg 2006; 13: 274-279

Tyson GL, El-Serag HB. Risk factors for cholangiocarcinoma. Hepatology 2011; 54: 173-184

Valle J, Wasan H, Palmer DH, Cunningham D, Anthoney A, Maraveyas A, Madhusudan S, Iveson T, Hughes S, Pereira SP, Roughton M, Bridgewater J, Investigators ABCT. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. N Engl J Med 2010; 362: 1273-1281

Vauthey JN, Blumgart LH. Recent advances in the management of cholangiocarcinomas. Semin Liver Dis 1994; 14: 109-114 Wei M, Lu L, Lin P, Chen Z, Quan Z, Tang Z. Multiple cellular origins and molecular evolution of intrahepatic cholangiocarcinoma. Cancer Lett 2016; 379: 253-261

Welzel TM, Graubard BI, Zeuzem S, El-Serag HB, Davila JA, McGlynn KA. Metabolic syndrome increases the risk of primary liver cancer in the United States: a study in the SEER-Medicare database. Hepatology 2011; 54: 463-471

Wentrup R, Winkelmann N, Mitroshkin A, Prager M, Voderholzer W, Schachschal G, Jurgensen C, Buning C. Photodynamic Therapy Plus Chemotherapy Compared with Photodynamic Therapy Alone in Hilar Nonresectable Cholangiocarcinoma. Gut Liver 2016; 10: 470-475

Witzigmann H, Berr F, Ringel U, Caca K, Uhlmann D, Schoppmeyer K, Tannapfel A, Wittekind C, Mossner J, Hauss J, Wiedmann M. Surgical and palliative management and outcome in 184 patients with hilar cholangiocarcinoma: palliative photodynamic therapy plus stenting is comparable to r1/r2 resection. Ann Surg 2006; 244: 230-239

Wongjarupong N, Assavapongpaiboon B, Susantitaphong P, Cheungpasitporn W, Treeprasertsuk S, Rerknimitr R, Chaiteerakij R. Non-alcoholic fatty liver disease as a risk factor for cholangiocarcinoma: a systematic review and meta-analysis. BMC Gastroenterol 2017; 17: 149

Xia MX, Wang SP, Yuan JG, Gao DJ, Ye X, Wang TT, Wu J, Zhou DX, Hu B. Effect of endoscopic radiofrequency ablation on the survival of patients with inoperable malignant biliary strictures: A large cohort study. J Hepatobiliary Pancreat Sci 2021: 00: 1– 10

Yang J, Wang J, Zhou H, Zhou Y, Wang Y, Jin H, Lou Q, Zhang X. Efficacy and safety of endoscopic radiofrequency ablation for unresectable extrahepatic cholangiocarcinoma: a randomized trial. Endoscopy 2018; 50: 751-760

Zheng X, Bo ZY, Wan W, Wu YC, Wang TT, Wu J, Gao DJ, Hu B. Endoscopic radiofrequency ablation may be preferable in the management of malignant biliary obstruction: A systematic review and meta-analysis. J Dig Dis 2016; 17: 716-724

Zoepf T. Photodynamic therapy of cholangiocarcinoma. HPB (Oxford) 2008; 10: 161-163

www.nature.com/scientificreports

scientific reports

Check for updates

OPEN Impact of regular additional endobiliary radiofrequency ablation on survival of patients with advanced extrahepatic cholangiocarcinoma under systemic chemotherapy

41

Maria A. Gonzalez-Carmona^{1,3 \boxtimes}, Christian Möhring^{1,3}, Robert Mahn¹, Taotao Zhou¹, Alexandra Bartels¹, Farsaneh Sadeghlar¹, Maximilian Bolch¹, Annabelle Vogt¹, Dominik J. Kaczmarek¹, Dominik J. Heling¹, Leona Dold¹, Jacob Nattermann¹, Vittorio Branchi², Hanno Matthaei², Steffen Manekeller², Jörg C. Kalff², Christian P. Strassburg¹, Raphael U. Mohr^{1,4} & Tobias J. Weismüller^{1,4}

Prognosis of patients with advanced extrahepatic cholangiocarcinoma (eCCA) is poor. The current standard first-line treatment is systemic chemotherapy (CT) with gemcitabine and a platinum derivate. Additionally, endobiliary radiofrequency ablation (eRFA) can be applied to treat biliary obstructions. This study aimed to evaluate the additional benefit of scheduled regular eRFA in a real-life patient cohort with advanced extrahepatic cholangiocarcinoma under standard systemic CT. All patients with irresectable eCCA treated at University Hospital Bonn between 2010 and 2020 were eligible for inclusion. Patients were stratified according to treatment: standard CT (n = 26) vs. combination of eRFA with standard CT (n = 40). Overall survival (OS), progression free survival (PFS), feasibility and toxicity were retrospectively analyzed using univariate and multivariate approaches. Combined eRFA and CT resulted in significantly longer median OS (17.3 vs. 8.6 months, p = 0.004) and PFS (12.9 vs. 5.7 months, p = 0.045) compared to the CT only group. While groups did not differ regarding age, sex, tumor stage and chemotherapy treatment regimen, mean MELD was even higher (10.1 vs. 6.7, p = 0.015) in the eRFA + CT group. The survival benefit of concomitant eRFA was more evident in the subgroup with locally advanced tumors. Severe hematological toxicities (CTCAE grades 3 – 5) did not differ significantly between the groups. However, therapy-related cholangitis occurred more often in the combined treatment group (p = 0.031). Combination of eRFA and systemic CT was feasible, well-tolerated and could significantly prolong survival compared to standard CT alone. Thus, eRFA should be considered during therapeutic decision making in advanced eCCA.

Biliary tract cancer, representing 3% of all gastrointestinal malignancies, is a rare disease with an incidence of 2-3/100,000 in the Western world¹⁻³. The only curative treatment is radical surgery, but due to a locally advanced or metastatic stage most patients are eligible for palliative therapies only⁴. Despite the suggested survival benefits in the randomized phase III BILCAP trial by adjuvant administration of capecitabine for resected intrahepatic cholangiocarcinoma, high rates of disease recurrence are still contributing to a poor overall prognosis⁵⁻⁷. The pivotal phase III ABC-02 trial established the current palliative systemic first-line chemotherapy (CT) standard with gemcitabine and cisplatin⁸. A large number of trials investigating other combined chemotherapies or the addition of a third agent to gemcitabine and cisplatin (e.g., nab-paclitaxel, S1) failed to improve survival

¹Department of Internal Medicine I, University Hospital of Bonn, Venusberg-Campus 1, 53127 Bonn, Germany. ²Department of Surgery, University Hospital of Bonn, Bonn, Germany. ³These authors contributed equally: Maria A. Gonzalez-Carmona and Christian Möhring. ⁴These authors jointly supervised this work: Raphael U. Mohr and Tobias J. Weismüller. ^{Sem}email: maria.gonzalez-carmona@ukbonn.de; tobias.weismueller@ukbonn.de

benefit to gemcitabine plus platinum derivate⁹. In 2021, pemigatinib, the first targeted therapy for patients with unresectable cholangiocarcinoma previously treated with fibroblast growth factor receptor 2 (FGFR2) fusion or rearrangement has been approved based on the results of the phase II FIGHT-202 trial¹⁰. Further trials using checkpoint inhibitors and other targeted therapies (e.g. pembrolizumab, nivolumab, anlotinib) are ongoing and results are eagerly awaited⁹.

In eCCA, concomitant endoscopic placement of biliary metal or plastic stents is an established procedure to ensure biliary drainage and to reduce the risk of obstructive cholangitis¹¹. To improve local tumor control and biliary strictures, local ablative therapies, such as endobiliary radiofrequency ablation (eRFA) or photodynamic therapy (PDT), are applied individually.

eRFA uses a high frequency alternating current applied via a bipolar probe to generate heat that induces localized tissue necrosis^{12,13}. Similarly, in patients with small intrahepatic cholangiocarcinoma (iCCA), percutaneous thermal ablation through RFA or microwave ablation has been shown to be safe and effective in terms of survival¹⁴. Studies have also supplied evidence that eRFA prolongs stent patency in cases of eCCA, which may be beneficial in improving survival^{15–17}. However, available evidence remains insufficient, as it is mainly derived from retrospective studies with a limited number of patients with malignant biliary obstruction of diverse etiology. Some data is available for eRFA in the setting of eCCA^{18–20}. To the best of our knowledge, only one study has evaluated the efficacy of eRFA in eCCA limited to Bismuth type I and II and distal cholangiocarcinoma using a prospective cohort design. Yang et al. reported a significantly longer overall survival (OS) in the eRFA + stent group compared to the stent-only group (13.2 ± 0.6 vs. 8.3 ± 0.5 months; p < 0.001)²¹. However, patients receiving CT were excluded, hence data evaluating possible synergism of eRFA in combination with current standard of care CT are lacking. Thus, the aim of this study was to evaluate the benefit of concomitant eRFA in combination with systemic CT compared to CT alone in a real-life cohort of patients with advanced eCCA.

Materials and methods

Patient population. All patients diagnosed with non-curative resectable biopsy-proven eCCA between 2010 and 2020 at the University Hospital of Bonn, Germany, who received palliative systemic first-line CT with gencitabine \pm platinum derivate and who were treated with endobiliary stenting were eligible for inclusion (Fig. 1). Patients were stratified according to treatment: combination eRFA+CT (n=40) or standard CT only (n=26). Diagnosis was based on histological (n=64) or cytological (n=2) validation. Patients were considered inoperable because of advanced stage of disease (vascular invasion corresponding T4 stage of TNM classification or distant metastasis corresponding N2 and/or M1 stages of TNM classification) or poor performance status due to relevant comorbidities. Patients were treated with systemic CT if performance status, hepatic and renal function were considered sufficient. Concomitant eRFA was offered to every patient with obstructive biliary symptoms and informed consent was obtained. Therapy decisions were made following consensus decision by our interdisciplinary tumor board and in agreement with the individual patient wishes, especially considering toxicities of CT.

Therapeutic procedures. As first-line standard CT, a combination of gemcitabine (1000 mg/m²) and cisplatin (25 mg/m²) was applied. Unfit patients were offered gemcitabine monotherapy and, in case of renal impairment, cisplatin was replaced by oxaliplatin (80 mg/m²). Second-line therapies with FOLFIRI (folinic acid, fluorouracil and irinotecan), capecitabine or cetuximab were applied in 16.6% of patients.

Bile duct stenting was performed via endoscopic retrograde cholangiography (ERC) to treat and prevent cholestasis. Plastic stents (7Fr or 10Fr double-pigtail-stents, ENDO-FLEX, Voerde, Germany) were routinely replaced after 8–12 weeks or earlier in case of cholangitis or progressive cholestasis. When anatomically feasible, self-expanding metal stents (covered or uncovered 10 mm Wallstent[™], Boston Scientific, Marlborough, MA, USA) were applied in case of recurrent early dysfunction of plastic stents or if patient performance did not allow scheduled stent replacements. In four patients (eRFA + CT: 2, CT: 2), bile duct stenting via ERC was not possible and cholestasis was treated with percutaneous transhepatic cholangiodrainage (PTCD). A further 11 patients received PTCD during follow-up due to altered anatomy following surgery or disease progression (Table 2). In 38 patients (95%), eRFA was performed through ERC and in two patients (5%), percutaneously. After removal of plastic stents and debris, the 8Fr RFA probe (Habib EndoHPB Bipolar Radiofrequency Catheter, Boston Scientific, Marlborough, MA, USA) was placed into the strictured duct using a guidewire. Cylindrical ablation over a length of 25 mm was performed for 90 s (VIO 200, Soft Coag mode, effect 8, 10 W, ERBE, Tübingen, Germany). The electrode was allowed to cool down for 60 s before being moved. Stepwise ablation from proximal to distal was performed in strictures longer than 25 mm. After eRFA, plastic stents were inserted to ensure adequate decompression of the stricture and bile drainage. If feasible, eRFA was repeated every 3–4 months.

Data collection and study design. This is a single institution retrospective analysis. Baseline parameters (Table 1) were recorded prior to therapy. Patients were followed until death or end of observation period in May 2020. Patients lost to follow-up were censored at date of last visit. Tumor response was assessed by computer tomography and/or magnetic resonance imaging, which were performed regularly every 2–3 months. CT toxicity was recorded according to the common terminology criteria for adverse events version 4.03 (CTCAE) for grades 3–5. Median OS (mOS) was defined as the time range from application of first tumor-specific therapy until death. Median progression free survival (PFS) was defined as the time range from first tumor-specific therapy until progressive disease or death.

This study was approved by the Ethics Committee of the Medical Faculty of the University of Bonn (No. 341/17) and was conducted in accordance to the Declaration of Helsinki. Written, informed consent was obtained from the patients before therapy beginning.

42





www.nature.com/scientificreports/

Parameters	eRFA + CT (n = 40)	CT (n=26)	P-value
Age [years]	69.0 (57.5; 76.8)	66.5 (57.0; 72.0)	0.187
Gender		4	0.522
Male	23 (57.5)	17 (65.4)	
Female	17 (42.5)	9 (34.6)	
Tumor localization	1	1	0.682
Bismuth 1–2 and distal CCA	9 (22.5)	7 (26.9)	
Bismuth 3-4	31 (77.5)	19 (73.1)	
M status	1	1	0.315
M0	25 (62.5)	13 (50.0)	
M1	15 (37.5)	13 (50.0)	
Grading			0.357
G1	8 (20.0)	2 (7.7)	
G2	17 (42.5)	9 (34.6)	
G3	9 (22.5)	9 (34.6)	
G4	1 (2.5)	0 (0)	
ECOG		-	0.755
0	23 (57.5)	15 (57.7)	
1	10 (25.0)	8 (30.8)	
2	7 (17.5)	3 (11.5)	
CA 19–9 [U/ml]	207 (32; 758)	330 (80; 2263)	0.194
CEA [ng/ml]	3.1 (2.0; 5.7)	2.9 (1.8; 27.0)	0.708
Total bilirubin [mg/dl]	1.8 (0.7; 5.4)	1.0 (0.5; 2.0)	0.061
gGT [U/l]	720 (313; 1188)	396 (210; 980)	0.358
Aspartate aminotransferase [U/l]	67 (44; 145)	49 (33; 88)	0.121
Alanine aminotransferase [U/l]	70 (37; 125)	81 (40; 120)	0.990
Alkaline phosphatase [U/l]	471 (258; 630)	385 (187; 266)	0.325
INR [U/l]	1.0 (1.0; 1.1)	1.0 (1.0; 1.0)	0.095
MELD score	10.1 (7.0; 13.8)	6.7 (6.4; 9.8)	0.015
Creatinine [mg/dl]	0.8 (0.7; 1.0)	0.7 (0.6; 0.9)	0.227
CRP [mg/l]	17.7 (9.8; 55.9)	14.1 (3.9; 35.9)	0.287
Neutrophiles [/nl]	6.0 (3.7; 8.6)	4.6 (3.4; 6.7)	0.069
Lymphocytes [/nl]	1.4 (1.0; 1.9)	1.3 (0.9; 1.8)	0.660
Blood neutrophil to lymphocyte ratio	4.8 (2.3; 7.5)	4.1 (2.6; 5.1)	0.454

Table 1. Baseline characteristics. Categorical data are presented as absolute frequency with relative frequency in parentheses. Numerical data are presented as median with under and upper quartile in parentheses. P values of categorical data refer to Chi-squared test or Fisher exact test between groups eRFA + CT and CT. P values of numerical data refer to Student unpaired t test or Mann–Whitney test between groups eRFA + CT and CT. *CA19-9* carbohydrate antigen 19-9, *CCA* cholangiocarcinoma, *CEA* carcinoembryonic antigen, *CRP* C-reactive protein, *ECOG* Eastern Cooperative Oncology Group performance status, *gGT* gamma-glutamyltransferase, *INR* international normalized ratio.

Statistical analysis. Normal distribution of continuous variables was tested with the Kolmogorov–Smirnov test. Differences in continuous variables, expressed as medians and first and third quartiles, were assessed using Student unpaired t test or non-parametric Mann–Whitney test, as appropriate. Categorical variables, expressed as absolute frequencies and percentages, were compared using Pearson's Chi squared test or Fisher exact test, as appropriate. Survival was compared by log-rank test and transcribed into Kaplan–Meier diagrams. Survival is presented as median and with 95% confidence interval (CI). Univariate and multivariate analyses were performed using Cox regression forward conditional models. Parameters with p-values ≤ 0.1 in univariate analysis. Results are expressed as hazard ratio (HR) and 95% confidence interval. Two-tailed p-values ≤ 0.05 were considered statistically significant. SPSS version 22 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA, https://www.ibm.com/products/spss-statistics) was used for statistical analysis.

Results

Baseline and therapy characteristics. Between 2010 and 2020, 66 patients fulfilled the inclusion criteria: 26 (39.4%) patients were treated with CT alone and 40 (60.6%) patients received a combined therapy with CT and concomitant eRFA. Baseline characteristics are shown in Table 1. Hilar CCA Bismuth types III and IV were the predominant tumor localization in both groups (77.5% for combination group and 73.1% for CT alone). Patients receiving eRFA + CT had a worse liver function determined by higher MELD score (p=0.015)

Parameters	eRFA + CT (n = 40)	CT (n=26)	P-value
Lines of chemotherapy			0.627
Only first-line	31 (77.5)	22 (84.6)	
second-line or third-line	9 (22.5)	4 (15.4)	
First-line protocol			0.920
Gemcitabine/cisplatin	29 (72.5)	20 (76.9)	
Gemcitabine/oxaliplatin	2 (5.0)	1 (3.8)	
Gemcitabine mono	9 (22.5)	5 (19.2)	
Second-line protocol			0.165
FOLFIRI	4 (50.0)	1 (33.3)	
Cetuximab/pembrolizumab	3 (37.5)	0 (0)	
Capecitabine	1 (12.5)	2 (66.7)	
N of first-line chemotherapy cycles	5.5 (3.0; 10.3)	6 (2; 8.3)	0.680
N of eRFA	2 (1; 4)	-	-
eRFA procedure			-
Endoscopic approach	38 (95.0)	-	
Percutaneous approach	2 (5.0)	-	
Emergency ERC	11 (27.5)	8 (30.8)	0.774
PTCD			0.249
Primary	2 (5.0)	2 (7.7)	
After resection with alternated anatomy	1 (2.5)	8 (30.8)	
Disease progression	1 (2.5)	1 (3.8)	
SIRT	1 (2.5)	1 (3.8)	0.755
Photodynamic therapy	12 (30.0)	8 (30.8)	0.947
Prior surgical therapy			0.254
No surgery	19 (47.5)	10 (38.5)	
Curative intended resection with recurrence	5 (12.5)	7 (26.9)	
Exploration, but no curative surgery possible	13 (32.5)	9 (34.6)	
Metastatic surgery	3 (7.5)	0 (0)	

Table 2. Therapy characteristics. Categorical data are presented as absolute frequency with relative frequency in parentheses. Numerical data are presented as median with under and upper quartile in parentheses. *ERC* endoscopic retrograde cholangiography, *eRFA* endobiliary radiofrequency ablation, *FOLFIRI* chemotherapy regimen including folinic acid, fluorouracil and irinotecan, *SIRT* selective internal radiation therapy. P values of categorical data refer to Chi-squared test or Fisher exact test between groups eRFA + CT and CT. P values of numerical data refer to Student unpaired t test or Mann–Whitney test between groups eRFA + CT and CT.

than patients receiving CT at time of diagnosis. There were no other significant baseline differences between the combination group and the CT alone group.

All patients treated with CT received either a combination of gemcitabine and platinum derivates (cisplatin, oxaliplatin) or gemcitabine monotherapy in first-line CT. There were no significant differences in protocols, number of received cycles of CT or applied second-line CT between the two groups.

During therapy, patients received bile duct stenting or percutaneous transhepatic cholangiography interventions (PTCD) at regular intervals. If feasible, eRFA was repeated every 3–4 months. However, the total number of ablation procedures varied considerably (1–21 procedures) due to clinical performance, progression of disease, and patient decision. Overall, we performed 126 eRFAs, 55% of all patients treated with eRFA received more than one ablation, while 12.5% received more than five procedures.

A total of 20 (30.3%) patients were treated with PDT at least once, with even distribution between the combination group and the CT alone group (p = 0.947).

Therapy characteristics are shown in Table 2.

Analysis of survival. The median OS was 17.3 months (95% CI 10.9, 23.8) in the combination group and 8.6 months (95% CI 4.9, 12.4) in the CT alone group. (PFS) was 12.9 months (95% CI 7.8, 18.0) and 5.7 months (95% CI 4.0, 7.4) in the combination and the CT alone group, respectively. OS and PFS were significantly longer in the combined therapy group, determined by log-rank tests (p=0.004 and p=0.045, respectively). Kaplan-Meier analysis of OS and PFS for the combination group vs. CT alone group is shown in Fig. 2a,b.

Subgroup analysis. A subgroup analysis of patients with locally advanced disease vs. patients with metastatic disease revealed a survival benefit for the former when treated with combined CT + eRFA. Median OS was 20.9 months (95% CI 17.9, 24.0) for the combination group vs. 12.4 months for the CT alone group (95% CI 3.7, 21.0) for non-metastatic disease and 15.0 months (95% CI 4.7, 25.3) vs. 8.6 months (95% CI 4.3, 13.0) for

5

www.nature.com/scientificreports/





patients with metastatic disease. Comparison by log-rank test showed a significant survival benefit for the combination group in locally advanced stage (p=0.043) that disappeared in the presence of extrahepatic metastases (p=0.116), (Fig. 2c,d).

Univariate and multivariate analysis. The parameters identified as significant predictors of survival by univariate analysis are shown in Table 3. In a multivariate Cox regression analysis, combined eRFA with CT (HR: 0.422, 95% CI 0.218, 0.816, p = 0.010) and initial surgery with tumor resection (HR: 0.201, 95% CI 0.068, 0.596, p = 0.004) remained significant independent predictors for survival.

Toxicity. Distribution of adverse events (AE) and toxicity is shown in Table 4. Cholangitis was the most frequently observed adverse event during therapy, with more episodes in the combination group (p=0.031). Interestingly, there were no significant differences in the frequency of post-interventional cholangitis and other typical intervention-related complications, such as bleeding, pancreatitis, abscess or biloma formation between the combination group and the CT alone group. Hematological toxic effects occurred equally in both groups receiving CT. No further significant differences were found between the two groups.

Discussion

In this retrospective study, we found that endobiliary RFA in combination with systemic CT was a feasible and safe treatment regimen in our cohort of patients with unresectable eCCA that was associated with a significantly prolonged median survival (17.3 vs. 8.6 months; p = 0.004) and PFS (12.9 vs. 5.7 months; p = 0.045) compared to current standard treatment with systemic CT alone.

			HR 95% CI	
Parameters	P-value	HR	Under	Upper
Univariate analysis				
Age	0.186	0.984	0.961	1.008
Female gender	0.593	0.857	0.485	1.512
Localization of tumor	0.127	1.595	0.875	2.904
M1	0.019	1.941	1.113	3.383
Histological grading	0.644	1.067	0.811	1.403
Albumin	0.042	0.958	0.919	0.998
CRP	0.130	1.006	0.998	1.015
gGT	0.081	1.000	1.000	1.001
Alanine aminotransferase	0.237	1.002	0.999	1.005
Aspartate aminotransferase	0.834	1.001	0.996	1.005
CA19-9	0.142	1.000	1.000	1.000
ECOG at diagnosis	0.051	1.436	0.999	2.063
MELD score	0.257	1.036	0.974	1.103
eRFA + CT	0.005	0.438	0.248	0.775
Photodynamic therapy	0.875	0.955	0.536	1.701
No surgery	0.256	1.378	0.792	2.398
Primary surgery with tumor resection	0.059	0.461	0.207	1.029
Primary surgery without tumor resection	0.967	0.988	0.558	1.750
PTCD	0.416	1.303	0.688	2.467
Multivariate analysis				
eRFA+CT	0.010	0.422	0.218	0.816
Primary surgery with tumor resection	0.004	0.201	0.068	0.596

Table 3. Univariate and multivariate time-to-event analysis of baseline and therapy characteristics. CA19-9carbohydrate antigen 19-9, CRP C-reactive protein, CT chemotherapy, ECOG Eastern Cooperative OncologyGroup performance status, eRFA endobiliary radiofrequency ablation, gGT gamma-glutamyltransferase,MELD score model of end stage liver disease score, PTCD percutaneous transhepatic bile duct drainage.

Parameters	eRFA + CT $(n = 40)$	CT (n=26)	P-value	
Cholangitis during therapy	29 (72.5)	14 (53.8)	0.031	
ERCP associated	11 (27.5)	9 (34.6)	0.539	
Pancreatitis	4 (10.0)	2 (7.7)	0.750	
Cholangitis	7 (17.5)	3 (11.5)	0.257	
Biloma	1 (2.5)	0 (0)	0.417	
Bleeding	3 (7.5)	4 (15.4)	0.420	
Abscess	1 (2.5)	1 (3.8)	0.755	
eRFA associated	6 (15.0)	-	-	
Cholangitis	5 (12.5)	-	-	
Abscess	1 (2.5)	-	-	
Hematologic toxic effects				
Thrombocytopenia	9 (22.5)	10 (38.5)	0.162	
Neutropenia	4 (10.0)	4 (15.4)	0.702	
Anemia	10 (25.0)	11 (42.3)	0.140	
Leucopenia	6 (15.0)	3 (11.5)	0.689	
Nephrotoxicity	3 (7.5)	0 (0)	0.273	
Fatigue	3 (7.5)	2 (7.7)	0.977	
Thromboembolic event	3 (7.5)	5 (19.2)	0.247	

Table 4. Adverse events. Data are presented as absolute frequency with relative frequency in parentheses. Adverse events were registered if they required intervention or adaptation of therapy (CTCAE v4.0, grades 3–5). *ERCP* endoscopic retrograde cholangiopancreatography, *eRFA* endobiliary radiofrequency ablation. P values refer to Chi-squared test or Fisher exact performed between groups eRFA + CT and CT.

Scientific Reports | (2022) 12:1011 |

7

	Design	Number of patients with eCCA	Comparison groups with patients with eCCA			Barcontage of nationts
Study			eRFA±CT	Stenting±CT	P-value	with concomitant CT
eRFA + CT vs. CT	,					
Gonzalez et al. (2021)	Retrospective vs. control	66	Median OS: 17.3	Median OS: 8.6	0.004	100
eRFA vs. stenting						
Sharaiha et al. (2014) ¹⁵	Retrospective	37	Collectively median OS: 5.9		0.87	Not shown
Dolak et al. (2014) ¹⁶	Retrospective single arm	51	Median OS: 10.9			39
Liang et al. (2015) ²⁷	Retrospective	76	Median OS: 12.7 ^{a,c}	Median OS: 11.4ª	0.036	67
Sharaiha et al. (2015) ¹⁷	Retrospective	45	Mean OS: 17.7	Mean OS: 5.9	< 0.001	78 ^{b,c}
Laquiere et al. (2016) ¹⁸	Prospective	12	Mean OS: 12.3			25
Yang et al. (2018) ²¹	RCT	65	Mean OS: 13.2	Mean OS: 8.3	< 0.001	0
Bokemeyer et al. (2019) ²⁰	Retrospective	42	Mean OS: 11.4	Mean OS 7.4	0.046	31
Kang et al. (2021) ²⁸	RCT	18	Median OS: 8.1	Median OS: 6	0.281	69°
Xia et al. (2021) ²⁹	Retrospective	335	Median OS: 11.3	Median OS: 6.9	< 0.001	4
Brandi et al. (2020) ³²	Retrospective	29 ^d	Median OS for intrahepatic RFA: 27.5			34

Table 5. Comparison of other publications on eRFA and CT in CCA. Overall survival is presented in months. P-values refer to log rank test. *CCA* cholangiocarcinoma, *CT* chemotherapy, *eRFA* endobiliary radiofrequency ablation, *OS* overall survival, *RCT* randomized controlled trial. ^aVisually estimated median OS based on Kaplan–Meier survival curve. ^bOnly shown for eRFA-group. ^cOnly shown for all tumor localizations included in the study. ^dIntrahepatic cholangiocarcinoma.

, i e

Locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma are difficult to manage and limited to palliative treatment options that aim to improve patient survival and quality of life. The current standard first-line treatment option for irresectable eCCA is systemic CT with gemcitabine ± platinum-based agents⁸.

However, the median OS is still less than one year in studies evaluating standard first-line CT, while in studies with second-line therapies, an OS up to 12.1 months has been reported^{22,23}.

In addition to systemic treatment, advanced eCCA requires the endoscopic management of malignant bile duct strictures with the goal of optimal biliary drainage in order to avoid cholestasis and cholangitis. This can be done effectively through the implantation of biliary plastic or metal stents. To date, local ablative tumor therapy with PDT or eRFA has not been generally recommended for palliative treatment of eCCA. However, there is some evidence that these techniques could prolong stent patency and thus improve overall survival. In a recent retrospective study from our group, we found that PDT combined with CT resulted in significantly longer OS than CT alone²⁴. However, phototoxicity of the photosensitizer is not acceptable for all patients, limiting the use of PDT. Furthermore, a laser is required for PDT, which is not available in all endoscopy units. In contrast, eRFA has no systemic side effects, since the effect of local, high temperatures is limited to the surrounding tissue and neither additional equipment nor specific drugs are needed.

Since Steel et al. reported on the use of eRFA for the treatment of malignant biliary obstruction in 2011, several further studies have demonstrated the safety and the improved maintenance of the bile duct system through eRFA and the influence of eRFA on survival of unresectable eCCA^{17,18,21,25–29}(Table 5). However, all these studies focus on the efficacy of eRFA compared to stenting alone, disregarding the influence of current standard systemic CT, by excluding patients with CT or by matching controls with equal CT status. Accordingly, the safety and the efficacy of eRFA in combination with palliative CT for the treatment of unresectable eCCA remains unclear to date.

Consecutively, we aimed in our analysis to compare the outcome of additional combined eRFA with standard CT vs. standard CT alone. The median survival of the eRFA CT combination group (17.3 months), where the majority of patients had a Bismuth type III and IV hilar CCA, is slightly longer than most results of the already published studies (Table 5).

Furthermore, the combination therapy with eRFA and CT was a significant independent predictor of prolonged survival in the univariate as well as in the multivariate analysis, supporting the significant log-rank test result for OS for combination therapy vs. CT alone. These findings correspond to a combination of the results from Yang et al., whose multivariate analysis revealed eRFA as a main protecting factor improving patient survival, and from Sharaiha et al. and Liang et al., whose multivariate analysis presented CT as a significant predictor of improved survival^{17,21,27}.

Contrary to our previous promising results, PDT was not associated with prolonged survival in this study²⁴. However, with the availability of eRFA in our center, patients requested more eRFA for intraductal treatment of eCCA due to less side effects (phototoxicity). Hence, eRFA partly replaced PDT as first-line approach and PDT was only performed when eRFA failed, when it was technically impossible or when it was requested explicitly by the patient as first-line treatment. This kind of negative selection bias might explain the observed inefficacy of PDT. Prospective randomized studies comparing PDT and eRFA as treatment approaches for intraductal therapy of eRFA are urgently needed.

Compared to the results of the phase III ABC-02 trial, which reported a median survival of 11.7 months for gemcitabine and cisplatin, and the trial of Dierks et al., which reported a 9.5 and 9.6 months OS for their CT

groups, our eRFA + CT combination group had a longer OS of 17.3, which we regard as promising data reinforcing the possible beneficial role of eRFA for patients with $eCCA^{8,30}$.

The results of the present study provide evidence for the feasibility and tolerability of the combination of eRFA and CT, resulting in no relevant differences in frequency of hematologic toxic events compared to CT alone. Hence, no difference in dose adjustment of CT was observed. The pooled rate of adverse events after eRFA is reported with 17% (95% CI 10%, 25%)³¹. We found a comparable complication rate of 15% for the combination group. Analysis of cholangitis, the most common adverse event in CCA, showed a higher frequency of therapy-related cholangitis for the combination group compared to chemotherapy alone (p = 0.031). This might be explained by the fact that eRFA-induced necrotic tissue leads to the occlusion of biliary stents. Furthermore, a selection bias cannot be excluded for the combination group, in whose patients obstructive cholangitis is seen more often due to primary eRFA-indication-giving biliary obstruction. No differences were found concerning any ERCP-related complication (p = 0.539), which is somewhat surprising due to the significant difference in median applied ERC interventions in the combination group (eight interventions vs. three interventions, p < 0.001).

In agreement with Xia et al., our subgroup analysis revealed a significantly improved survival through combination therapy in non-metastatic eCCA (20.9 vs. 12.4 months, p = 0.043), while the effect disappeared in the presence of metastatic disease (15.0 vs. 8.6 months, p = 0.116)²⁹. These findings suggest a benefit for the combination therapy in eCCA with non-metastatic status, but a reduced influence in patients with M1 status. Future studies are required to evaluate in more detail the systemic effect of eRFA, providing information on more precise selection criteria for treatment with eRFA in patients with unresectable eCCA.

The beneficial effect of eRFA for eCCA reported in this study is also in line with the increasing evidence reported for the use of local therapy (e.g., RFA) in the therapy of intrahepatic cholangiocarcinoma (iCCA). Brandi et al. made an interesting amendment for optimization for RFA effectiveness. Their retrospective study identified intrahepatic tumor lesions < 20 mm as an independent prognostic parameter for longer progression-free survival after percutaneous ultrasound-guided RFA. Additionally, the number of overall nodules treated with RFA as well as the sum of diameter of nodules at the moment of first RFA were significant parameters affecting overall survival³². Therefore, it might be reasonable to perform additive intrahepatic RFA in patients with intrahepatic lesions < 20 mm.

In summary, our study is limited by its retrospective single center design and as therapy decisions were made based on clinical judgement, a selection bias cannot be completely excluded. However, with a cumulative number of 125 eRFA treatments and 40 patients receiving eRFA, it displays one of the largest data records of eRFA for the therapy of unresectable eCCA. Furthermore, our two groups were well balanced in terms of baseline characteristics and our study is the first to show that eRFA in combination with systemic CT is a safe and beneficial treatment regimen for the heterogenous group of patients with unresectable and mainly hilar eCCA and that it can significantly prolong the OS compared to current standard treatment with systemic CT only. To provide a general recommendation for this promising treatment option in patients with eCCA, prospective randomized confirmatory studies are urgently needed.

Data availability

The data used and analyzed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

Received: 4 July 2021; Accepted: 7 December 2021 Published online: 19 January 2022

References

- Marcano-Bonilla, L., Mohamed, E. A., Mounajjed, T. & Roberts, L. R. Biliary tract cancers: epidemiology, molecular pathogenesis and genetic risk associations. *Chin. Clin. Oncol.* 5, 61. https://doi.org/10.21037/cco.2016.10.09 (2016).
- Walter, D. et al. Cholangiocarcinoma in Germany: Epidemiologic trends and impact of misclassification. Liver Int. 39, 316–323. https://doi.org/10.1111/liv.13954 (2019).
- von Hahn, T. *et al.* Epidemiological trends in incidence and mortality of hepatobiliary cancers in Germany. *Scand. J. Gastroenterol.* 46, 1092–1098. https://doi.org/10.3109/00365521.2011.589472 (2011).
- Doherty, B., Nambudiri, V. E. & Palmer, W. C. Update on the diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma. Curr. Gastroenterol. Rep. 19, 2. https://doi.org/10.1007/s11894-017-0542-4 (2017).
- Primrose, J. N. et al. Capecitabine compared with observation in resected biliary tract cancer (BILCAP): A randomised, controlled, multicentre, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 20, 663–673. https://doi.org/10.1016/s1470-2045(18)30915-x (2019).
- Rizzo, A. & Brandi, G. BILCAP trial and adjuvant capecitabine in resectable biliary tract cancer: Reflections on a standard of care. Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol. 15, 483–485. https://doi.org/10.1080/17474124.2021.1864325 (2021).
- DeOliveira, M. L. et al. Cholangiocarcinoma: Thirty-one-year experience with 564 patients at a single institution. Ann. Surg. 245, 755–762. https://doi.org/10.1097/01.sla.0000251366.62632.d3 (2007).
- Valle, J. et al. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. N. Engl. J. Med. 362, 1273–1281. https://doi. org/10.1056/NEJMoa0908721 (2010).
- Rizzo, A. & Brandi, G. First-line chemotherapy in advanced biliary tract cancer ten years after the ABC-02 trial: "and yet it moves!". Cancer Treatm. Res. Commun. 27, 100335. https://doi.org/10.1016/j.ctarc.2021.100335 (2021).
- Abou-Alfa, G. K. et al. Pemigatinib for previously treated, locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma: A multicentre, open-label, phase 2 study. Lancet Oncol. 21, 671–684. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30109-1 (2020).
- O'Brien, S. et al. Comparing the efficacy of initial percutaneous transhepatic biliary drainage and endoscopic retrograde cholangiopancreatography with stenting for relief of biliary obstruction in unresectable cholangiocarcinoma. Surg. Endosc. 34, 1186–1190. https://doi.org/10.1007/s00464-019-06871-2 (2020).
- Mensah, E. T., Martin, J. & Topazian, M. Radiofrequency ablation for biliary malignancies. Curr. Opin. Gastroenterol. 32, 238–243. https://doi.org/10.1097/MOG.00000000000258 (2016).
- Wadsworth, C. A., Westaby, D. & Khan, S. A. Endoscopic radiofrequency ablation for cholangiocarcinoma. Curr. Opin. Gastroenterol. 29, 305–311. https://doi.org/10.1097/MOG.0b013e32835faacc (2013).

- 14. Kim, G. H. et al. Thermal ablation in the treatment of intrahepatic cholangiocarcinoma: A systematic review and meta-analysis, Eur. Radiol. https://doi.org/10.1007/s00330-021-08216-x (2021).
- Sharaiha, R. Z. *et al.* Comparison of metal stenting with radiofrequency ablation versus stenting alone for treating malignant biliary strictures: Is there an added benefit?. *Dig. Dis. Sci.* **59**, 3099–3102. https://doi.org/10.1007/s10620-014-3264-6 (2014). 15
- Dolak, W. *et al.* Endoscopic radiofrequency ablation for malignant biliary obstruction: A nationwide retrospective study of 84 consecutive applications. *Surg. Endosc.* **28**, 854–860. https://doi.org/10.1007/s00464-013-3232-9 (2014). 16
- 17. Sharaiha, R. Z. et al. Impact of radiofrequency ablation on malignant biliary strictures: results of a collaborative registry. Dig. Dis. Sci. 60, 2164-2169. https://doi.org/10.1007/s10620-015-3558-3 (2015).
- Laquiere, A. et al. Safety and feasibility of endoscopic biliary radiofrequency ablation treatment of extrahepatic cholangiocarcinoma. 18. Surg. Endosc. 30, 1242-1248. https://doi.org/10.1007/s00464-015-4322-7 (2016).
- 19. Wang, Y. et al. Percutaneous intraductal radiofrequency ablation in the management of unresectable Bismuth types III and IV hilar cholangiocarcinoma. Oncotarget 7, 53911-53920. https://doi.org/10.18632/oncotarget.10116 (2016)
- 20. Bokemeyer, A. et al. Endoscopic radiofrequency ablation prolongs survival of patients with unresectable hilar cholangiocellular carcinoma: A case-control study. Sci. Rep. 9, 13685. https://doi.org/10.1038/s41598-019-50132-0 (2019).
- 21. Yang, J. et al. Efficacy and safety of endoscopic radiofrequency ablation for unresectable extrahepatic cholangiocarcinoma: A randomized trial. Endoscopy 50, 751-760. https://doi.org/10.1055/s-0043-124870 (2018).
- 22. Moik, F. et al. Benefit of second-line systemic chemotherapy for advanced biliary tract cancer: A propensity score analysis. Sci. Rep. 9, 5548. https://doi.org/10.1038/s41598-019-42069-1 (2019).
- 23. Mizrahi, J. D. et al. Multi-institutional retrospective analysis of FOLFIRI in patients with advanced biliary tract cancers. World J. Gastrointest. Oncol. 12, 83-91. https://doi.org/10.4251/wjgo.v12.i1.83 (2020).
- 24. Gonzalez-Carmona, M. A. et al. Combined photodynamic therapy with systemic chemotherapy for unresectable cholangiocarcinoma. Aliment Pharmacol. Ther. 49, 437-447. https://doi.org/10.1111/apt.15050 (2019).
- Steel, A. W. *et al.* Endoscopically applied radiofrequency ablation appears to be safe in the treatment of malignant biliary obstruction. *Gastrointest. Endosc.* **73**, 149–153. https://doi.org/10.1016/j.gie.2010.09.031 (2011).
 Figueroa-Barojas, P. *et al.* Safety and efficacy of radiofrequency ablation in the management of unresectable bile duct and pancreatic cancer: A novel palliation technique. *J. Oncol.* **2013**, 910897. https://doi.org/10.1155/2013/910897 (2013).
- Liang, H., Peng, Z., Cao, L., Qian, S. & Shao, Z. Metal stenting with or without endobiliary radiofrequency ablation for unresectable
- extrahepatic cholangiocarcinoma. J. Cancer Ther. 6(11), 12. https://doi.org/10.4236/jct.2015.611106 (2015).
 Kang, H. *et al.* Efficacy and safety of palliative endobiliary radiofrequency ablation using a novel temperature-controlled catheter
- for malignant biliary stricture: A single-center prospective randomized phase II TRIAL. Surg. Endosc. 35, 63-73. https://doi.org/ 10.1007/s00464-020-07689-z (2021).
- Xia, M. X. et al. Effect of endoscopic radiofrequency ablation on the survival of patients with inoperable malignant biliary strictures: A large cohort study. J. Hepatobiliary Pancreat. Sci. https://doi.org/10.1002/jhbp.960 (2021).
- Dierks, J. et al. Translating the ABC-02 trial into daily practice: outcome of palliative treatment in patients with unresectable biliary tract cancer treated with gemcitabine and cisplatin. Acta Oncol 57, 807-812. https://doi.org/10.1080/0284186x.2017.14185 32 (2018).
- Zheng, X. *et al.* Endoscopic radiofrequency ablation may be preferable in the management of malignant biliary obstruction: A systematic review and meta-analysis. *J. Dig. Dis.* 17, 716–724. https://doi.org/10.1111/1751-2980.12429 (2016).
- 32. Brandi, G. et al. Percutaneous radiofrequency ablation in intrahepatic cholangiocarcinoma: a retrospective single-center experience. Int. J. Hyperth. 37, 479-485. https://doi.org/10.1080/02656736.2020.1763484 (2020).

Author contributions

M.G contributed with acquisition of data, analysis and interpretation of data, drafting of the manuscript, study concept and design, C.M. contributed with acquisition of data, analysis and interpretation of data, drafting of the manuscript, study concept and design R.M., T.Z. and A.B. contributed with critical revision of the manuscript for important intellectual content. F.S. contributed with analysis and interpretation of data. M.B. contributed with data curation, study concept and design. A.V. contributed with data curation, administrative support; D.K., D.H., L.D., J.N., V.B., H.M., S.M., J.K. and C.S. contributed with critical revision of the manuscript for important intellectual content. R.M. contributed with study design, drafting of the manuscript, study supervision. T.W. contributed with clinical procedures, study design, analysis and interpretation of data, drafting of the manuscript, study supervision.

Fundina

Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL. This work was supported by a BONFOR grant from the University of Bonn and grant number 109255 from the German Cancer Aid Association (Deutsche Krebshilfe) awarded to author M.G. The funding source had no role in design, practice or analysis of this study.

Competing interests

Author T.W. has received speaker fees from Boston Scientific, Cook-Medical and Fujifilm. Author M.G. has contributed to advisory boards for Roche, Eisai, MSD and AZ. However, these activities have no potential conflicts of interest with the manuscript. None of the other authors have any potential conflicts (financial, professional or personal) that are relevant to the manuscript.

Additional information

Correspondence and requests for materials should be addressed to M.A.G.-C. or T.J.W.

Reprints and permissions information is available at www.nature.com/reprints.

Publisher's note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/.

© The Author(s) 2022

Präsentation und Prämierung

Die Ergebnisse der Arbeit wurden im Rahmen eines Vortrages auf dem Kongress "VISZERALMEDIZIN 2021" präsentiert und dort mit einem Reisestipendium prämiert.

3. Danksagung

Zuallererst möchte ich von ganzem Herzen Frau PD Dr. med. Maria Gonzalez-Carmona für das Überlassen dieser Arbeit, ihr stets offenes Ohr und die Einblicke, die sie mir in die Welt der medizinischen Forschung gegeben hat, danken. Ich fühlte mich von Anfang an als Teil ihres Teams und werde ihr für Ihre Unterstützung bei dieser Arbeit immer dankbar sein.

Mein Dank gilt ebenso Herrn PD Dr. med. Tobias Weismüller, der mit seinen Anregungen und Ratschlägen sehr zur Qualität dieser Arbeit beigetragen hat.

Herzlichen Dank auch an Jan Feder für die Unterstützung insbesondere am Anfang der Arbeit, sowie an Dr. med. Thomas Okon für die konstruktiven Anregungen.

Jaro, dein seelischer und motivierender Beistand war "crucial".

Außerdem möchte ich mich inständig bei Regina und meiner Familie, insbesondere meinen Eltern Anja und Frank, bedanken. Danke, dass ihr mir immer den Rücken freigehalten habt und auch in den Phasen, als der Fortschritt der Arbeit stagnierte, immer an mich geglaubt habt.