

Eine Österreichische Perspektive

State of the Art in der Behandlung des cholangiozellulären Karzinoms

Die Entwicklungen beim therapeutischen Management des cholangiozellulären Karzinoms waren in den letzten Jahren sehr dynamisch und rasant, insbesondere auf dem Gebiet der molekularen Onkologie ab der palliativen Zweitlinie.

Um diese Entwicklungen nationalweit besser einordnen und Konsens über die Therapien finden zu können, haben sich österreichische Expert:innen am Rande der Jahrestagung 2022 der DGHO (Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie) in Wien getroffen. Die Empfehlungen dieser Expertengruppe wurden anschließend in der Fachzeitschrift *Frontiers in Oncology* publiziert.¹



ASS. DR.^{IN} THERESA LENTNER, BSC
Onkologie – Abteilung für Innere Medizin I
Arbeitsgruppe Gastrointestinale Onkologie
Universitätsklinikum St. Pölten



PRIV.-DOZ. DR.
HOSSEIN TAGHIZADEH, PHD, MSC
Onkologie – Abteilung für Innere Medizin I
Arbeitsgruppe Gastrointestinale Onkologie
Universitätsklinikum St. Pölten

Der Begriff des cholangiozellulären Karzinoms (CCA) umfasst eine Gruppe heterogener, bösartiger Tumoren mit aggressiver Tumorbiologie und schlechter Prognose, die dem Gallengangsepithel entstammen. Es werden drei Unterarten von CCA je nach anatomischem Ursprung unterschieden: intrahepatisch, perihilar (Klatskin-Tumor) und distal.^{2,3} Obwohl CCA eine seltene Krebserkrankung ist, deuten epidemiologische Daten auf jährlich steigende Inzidenzraten (0,3–6/100.000 Einwohner) hin.^{4,5} Die meisten Patient:innen werden im fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung vorgestellt, da CCA in den frühen Stadien in der Regel asymptomatisch sind oder nur sehr unspezifische Symptome verursachen.² Trotz moderner diagnostischer Methoden und verbesserter Therapien ist die Prognose für die Patient:innen nach wie vor schlecht. Die 5-Jahres-Überlebensraten liegen zwischen 7 und 20 %, und Rezidive sind nach Resektion wahrscheinlich.⁶ Derzeit erweitert sich die Therapielandschaft der systemischen Behandlung, während die derzeit verfügbaren Optionen Raum für Diskussionen hinsichtlich der idealen Wahl und Abfolge der Therapien lassen.

Erstlinientherapie

Weitgehender Konsens bestand über die palliative Erstlinientherapie mit Gemcitabin/Cisplatin („Gem/Cis“) für platineligible Patient:innen und wurde in Übereinstimmung mit den ESMO-Guidelines als Standardtherapie gesehen und empfohlen.⁷ Diese Therapieempfehlung basiert auf der Phase-III-Studie ABC-02, die im Jahr 2010 veröffentlicht wurde. Diese Studie zeigte, dass im Vergleich zu

Gemcitabin Monotherapie die platinbasierte Kombination das mittlere Gesamtüberleben (OS) um 3,6 Monate (11,7 gegenüber 8,1 Monaten) verbesserte, was zu einer 36%igen Reduktion der Mortalität führte (HR=0,64; p<0,001). Alle Subgruppen zeigten Vorteile im OS.⁸

Über den Zusatz der Immuntherapie mit Durvalumab basierend auf der Phase-III-Studie TOPAZ-1 konkludierten die Spezialist:innen, dass ein Subset (über 20 %) von Patient:innen von dieser Therapie dauerhaft profitieren könnte. Die Studie zeigte zwar eine überschaubare relative Risikoreduktion von 24 % hinsichtlich des OS im Experimentalarm Gem/Cis + Durvalumab versus GemCis + Placebo, jedoch erreichten die Patient:innen mit der Immunchemotherapie eine OR-Rate von 23,6 % nach 2 Jahren versus 11,5 % im Chemotherapie-Arm. Aufgrund der im TOPAZ-1 beobachteten Langzeitwirkung erhielt Durvalumab plus Gemcitabin/Cisplatin einen Punktwert von 4 gemäß der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (MCBS).^{7,9}

Ein weiterer Faktor, der für den immuntherapiebasierten Ansatz spricht, ist die Möglichkeit der Durvalumab-Erhaltungstherapie nach Absetzen von Gem/Cis. Dies bietet eine erhöhte Verträglichkeit im Vergleich zur fortgesetzten Verabreichung des platinbasierten Regimes, dessen langfristige Anwendung zwangsläufig Komplikationen wie Neuropathien hervorruft. In der TOPAZ-1-Studie führte die Verwendung von Durvalumab nicht zu einer Zunahme der Gesamtoxizität. Somit sollte laut dem österreichischen Expertenteam die Zugabe von Durvalumab zur Erstlinientherapie mit Gem/Cis bei fitten Patient:innen in Betracht

FOTOS: PRAWA (2), SHOOTADORE.COM – XXXXXX

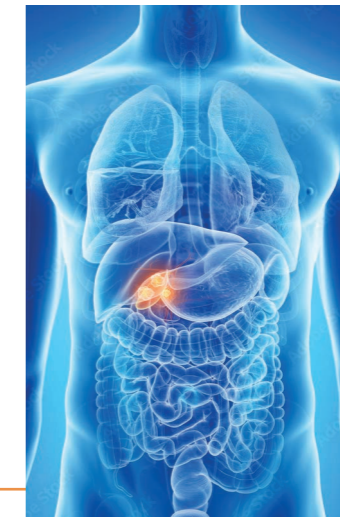
ERSTLINIENTHERAPIE

- Standard of care gemäß ESMO:
Gemcitabin + Cisplatin (ABC-02 Phase 3)
- Gemcitabin + Cisplatin + Durvalumab –
ESMO-MCBS 4 (TOPAZ-1 Phase 3)
- Gemcitabin + Cisplatin + Pembrolizumab –
(KN-966 Phase 3)

ZWEITLINIENTHERAPIE

- Für all-comers:
FOLFOX - ABC-06 (Phase 3)
- Biomarker-gesteuert:
IDH1 R132 – ESCAT I-A:
Ivrosidenib MCBS 3 (ClarIDHy Phase 3)
- FGFR2 Fusion/Rearrangement – ESCAT I-B:
Pemigatinib MCBS 3 (FIGHT-202 Phase 2)
Futibatinib MCBS 3 (FOENIX-CCA2 Phase 2)
- MSI-High – ESCAT I-C:
Pembrolizumab MCBS 2 – (KN-158 Phase 2)
- BRAF V600E – ESCAT I-B
Dabrafenib + Trametinib MCBS 3
(ROAR Phase 2)
- KRAS G12C – ESCAT I-C
– Sotorasib (CodeBreak100 Phase 1/2)
– Adagrasib (KRYSTAL-1 Phase 1/2)
- HER2 overexpression/amplification: 3+
ESCAT I-C
– Trastuzumab+Pertuzumab (MyPathway Phase 2)
– Trastuzumab Deruxtecan (HERB Phase 2)
– Trastuzumab+Tucatinib (SGTUC-019 Phase 2)
– Zanidatamab (HERIZON-BTC-01 Phase 2)

GALLENWEGSKARZINOM



Grüner Text: EMA approval

Copyright: Priv.-Doz. Dr. Hossein Taghizadeh, PhD, MSc

gezogen werden, die für eine Kombinationschemotherapie in Frage kommen und keine Kontraindikationen für Checkpoint-Inhibitoren haben.

Bei Patient:innen, die mit Gem/Cis plus Durvalumab zumindest eine Stabilisierung der Krankheit erreicht haben, kann Durvalumab nach 6 Monaten (sprich 8 Zyklen) kombinierter Behandlung als Monotherapie in der Erhaltung fortgesetzt werden. Die Reinduktion von Gem/Cis kann bei Fortschreiten nach einer Chemotherapiepause von mindestens 6 Monaten erwogen werden.

Basierend auf den TOPAZ-1-Daten wurde Durvalumab plus Gem/Cis sowohl von der US-amerikanischen Food and Drug Administration (FDA) als auch von der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) für die Erstlinientherapie von CCA zugelassen.

Nach diesem Expertenmeeting wurden die Daten der Phase-III-Studie KEYNOTE-966 veröffentlicht, die die Wirksamkeit von Immuntherapie mit Pembrolizumab in Kombination mit Gem/Cis zeigen konnte. Somit untermauerte die KEYNOTE-966 die TOPAZ-1-Studie.¹⁰

Unabhängig von der Wahl der Erstlinientherapie sollte bei fitten Patient:innen (ECOG 0–1) mit lokal fortgeschrittener Krankheit alle 2 Monate ein Restaging durchgeführt werden. Anschließend sollten diese Krankheitsfälle im

interdisziplinären Tumorboard mit der Frage nach Resektabilität/Ablation diskutiert werden. Entscheidend ist, dass im Tumorboard neben der internistischen Onkologie auch die löblichen Disziplinen Radiologie, Interventionelle Radiologie und die Chirurgie anwesend sind und mit dem Management von hepatobiliären Erkrankungen sehr vertraut sind. Im metastatischen Setting reichen Restagings alle 10–12 Wochen.

Zweitlinie

Zweitlinientherapie ohne therapierbare Mutation

Die ABC-06-Studie ist bislang die einzige positive Phase-III-Studie nach Versagen der Erstlinientherapie. Sie zeigte einen signifikanten Überlebensvorteil von FOLFOX im Vergleich zur aktiven Symptomkontrolle, was zu einer 31%igen Reduktion der Mortalität führte (medianes OS = 6,2 vs. 5,3 Monate; HR = 0,69; p = 0,031).¹¹

Die koreanische Phase-IIb-Studie NIFTY etablierte Nanoliposomal-Irinotecan (Nal-IRI) plus Fluorouracil (5-FU) und Leucovorin (LV) als alternatives Zweitlinienregime in der asiatischen Population. Hier wurde das progressionsfreie Überleben (PFS) im Vergleich zu 5-FU/LV allein signifikant verbessert (7,1 vs. 1,4 Monate; HR = 0,56; p = 0,0019), ebenso

wie das OS (8,6 vs. 5,5 Monate; HR = 0,68; p = 0,0349). Jeder Behandlungsarm umfasste bis zu 90 Patient:innen.¹² Diese Ergebnisse wurden jedoch nicht durch die deutsche NALIRICC-(AIO-HEP-0116)-Studie bestätigt, die etwa 50 Patient:innen in jedem Arm einschloss.¹³ Nal-IRI plus 5-FU/LV verlängerte im Vergleich zu 5-FU/LV weder die PFS (HR = 0,867) noch das OS (HR = 1,082), führte jedoch zu einer unerwartet hohen Rate an unerwünschten Ereignissen.¹³

Ungeachtet dieser teils widersprüchlichen Studienergebnisse wird Nal-IRI plus 5-FU/LV in österreichischen Zentren im Allgemeinen FOLFOX aufgrund der platinbasierten chemotherapieinduzierten Polyneuropathie vorgezogen und hat in der klinischen Praxis Aktivität gezeigt.¹⁴

Angesichts der kontroversen Daten scheint es ratsam, die Restaging-Intervalle unter der Therapie mit Nal-IRI plus 5-FU/LV auf circa alle 8 Wochen zu verkürzen, um im Falle eines Nichtansprechens die Therapie rechtzeitig umzustellen.

Ungefähr ein halbes Jahr nach diesem Expertenmeeting wurden die ersten Daten der Phase-II-Studie NAPOLI-2 (NCT04005339) zum Einsatz von Nal-IRI plus 5-FU/LV als Zweitlinientherapie bei CCA in der US-amerikanischen Population publiziert, die eher die Daten der NIFTY-Studie bestätigt: Das me-

fact-box

Das cholangiozelluläre Karzinom ist eine heterogene Erkrankungsgruppe, die mehrere Subtypen mit jeweils unterschiedlichen molekularen Charakteristika umfasst. Allen gemein ist die aggressive Tumorbiologie.

Die Immuntherapie hat Einzug in die Erstlinientherapie des fortgeschrittenen/metastasierten cholangiozellulären Karzinoms gehalten.

Die molekulare Analyse ist ein integraler Bestandteil des modernen therapeutischen Managements von cholangiozellulären Karzinomen und sollte vor Einleitung der Erstlinientherapie erfolgen!

Cholangiozelluläre Karzinome weisen mehrere gezielt therapierbare molekulare Aberrationen auf, die heutzutage ab Zweitlinie zielgerichtet behandelt werden sollen, u. a. IDH1, FGFR2-Fusion/Rearrangement und BRAF-V600E.

diane PFS betrug 3,9 Monate und das mediane OS lag bei 9,5 Monaten. Einschränkend muss jedoch erwähnt werden, dass diese Studie im Gegensatz zu NIFTY und NALIRICC einarmig war und nur 19 Patient:innen im Rahmen der Studie evaluierbar waren.¹⁵

In Fällen, in denen FOLFOX oder Nal-IRI nicht verwendet werden können, kann eine palliative Therapie mit Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab („LenPem“-Regime) oder Regorafenib für Patienten mit ECOG 0-1 in Betracht gezogen werden.^{16,17}

An dieser Stelle muss erwähnt werden, dass der Einsatz von Nal-IRI plus 5-FU/LV, Lenvatinib + Pembrolizumab oder Regorafenib Off-Label ist!

Zielgerichtete Zweitlinientherapie (molekular stratifiziert)

Die molekulare Charakterisierung von CCA hat mehrere therapierbare Treiber-Aberrationen aufgezeigt.

Der FGFR2-Inhibitor Pemigatinib wurde für die Anwendung bei vorbehandelten Patient:innen mit FGFR2-Fusionen oder Rearrangements zugelassen, basierend auf der Phase-II-FIGHT-

202-Studie, die eine Gesamtansprechrate von 37 % und eine Krankheitskontrollrate von 82 % zeigte. Das mediane PFS und OS betragen jeweils 7,0 und 17,5 Monate.

Bei Patient:innen mit somatischen IDH1-Mutationen zeigte die Phase-III-ClarIDHy-Studie die Überlegenheit des IDH1-Inhibitors Ivosidenib gegenüber Placebo in Bezug auf PFS (2,7 vs. 1,4 Monate; HR = 0,37; p < 0,0001) und OS (10,3 vs. 5,1 Monate nach Anpassung für Cross-over; HR = 0,49; p < 0,0001).^{19,20} Eine Krankheitskontrolle wurde in 53,2 vs. 27,9 % der Fälle erreicht.¹⁹

Die einarmige Phase-II-Basket-Studie ROAR an Patient:innen mit verschiedenen seltenen Tumortypen zeigte eine vielversprechende Aktivität des BRAF-Inhibitors Dabrafenib und des MEK-Inhibitors Trametinib bei 33 Patient:innen mit BRAF-V600E-mutiertem Gallengangkrebs. Die Ansprechrate betrug 41 %, und das mediane PFS und OS betragen jeweils 7,2 und 11,3 Monate.²¹

Darüber hinaus wurde der PD-1-Inhibitor Pembrolizumab für die Anwendung zuvor behandelter Patient:innen mit Mikrosatelliteninstabilität-Hoch (MSI-H) oder mismatch-repair-defizientem Gallengangkrebs zugelassen. Patient:innen mit NTRK-positivem CCA können mit den NTRK-Inhibitoren Larotrectinib oder Entrectinib behandelt werden, die eine tumoragnostische Zulassung für fortgeschrittene solide Tumoren mit NTRK-Fusionen erhalten haben.

Die Empfehlungen der österreichischen Expertengruppe für den Einsatz von zielgerichteten Therapien basieren auf der ESMO Scale for Clinical Actionability of molecular Targets (ESCAT).²² IDH1-Mutationen, FGFR2-Fusionen, MSI-H, NTRK-Fusionen, BRAF-V600E-Mutationen und ERBB2 (HER2) wurden gemäß der neuesten ESMO-Leitlinie für CCA als Level I eingestuft (Abb.).²² Derzeit sind keine Wirkstoffe für die Behandlung von Patient:innen mit Level-II- und -III-Veränderungen im CCA zugelassen. Angesichts der laufenden Forschungsanstrengungen im Bereich der zielgerichteten Wirkstoffe wird eine umfassende molekulare Testung empfohlen mit dem Ziel, die Patient:innen in künftige klinische Studien für Präzisionsonkologie einzuschließen.

Wenn möglich, sollte die Testung auf der Grundlage von Tumorgewebe durchgeführt werden.

Da Tumorgewebe im fortgeschrittenen Stadium schwer zu gewinnen sein kann, stellt die Liquid Biopsy eine gültige Alternative dar. Ne-

gative Ergebnisse der Liquid Biopsy schließen das Vorhandensein von Treiber-Aberrationen allerdings nicht vollständig aus und sollten durch Tumorgewebe bestätigt werden, sofern dieses später verfügbar wird.

Bei Patient:innen mit ESCAT-Level-I-Veränderungen soll eine zielgerichtete Behandlung der Zweitlinienchemotherapie vorgezogen werden.

Patient:innen mit ESCAT-Level-II- und -III-Targets, die auf evidenzbasierte Therapien refraktär sind, sollten im molekularen Tumorboard diskutiert werden.

In der Zweitlinienbehandlung ist somit die zielgerichtete Therapie auf der Grundlage potenzieller molekularer Veränderungen die bevorzugte Option. Es wird dringend empfohlen, die molekulare Analyse bezüglich der etablierten therapierbaren Veränderungen vor Beginn der Erstlinientherapie (Up-front Testing) zu veranlassen.

Es wurden bisher keine Standard-Drittlinienbehandlungen definiert.

Oxaliplatin- oder irinotecanbasierte Chemotherapie kann nach Progression nach zielgerichteter Behandlung verabreicht werden.

Zusammenfassung

Der Einsatz von Immuntherapie bereits in der Erstlinientherapie einerseits und die Applikation von zielgerichteten Therapien auf der Basis des individuellen molekularen Profils andererseits hat die Behandlungsoptionen des CCA erheblich erweitert und bereichert. Es ist anzunehmen, dass die Komplexität des therapeutischen Managements von CCA in den nächsten Jahren mit der Entwicklung von neuen molekular gesteuerten Therapien weiter zunehmen wird.

Referenzen: (1) Taghizadeh H et al., *Front Oncol* 2023; 13:1225154 (2) Banales JM et al., *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2016; 13(5):261–80 (3) Rizvi S et al., *Nat Rev Clin Oncol* 2018; 15(2):95–111 (4) Bertuccio P et al., *J Hepatol* 2019; 71(1):104–14 (5) Taghizadeh H et al., *Front Oncol* 2023; 13:1143825 (6) Lindner P et al., *HPB Surg* 2015; 2015:736049 (7) Vogel A et al., *Ann Oncol* 2023; 34(2):127–40 (8) Valle J et al., *N Engl J Med* 2010; 362(14):1273–81 (9) Oh DY et al., *Future Oncol* 2023; 19(34):2277–89 (10) Kelley RK et al., *Lancet* 2023; 401(10391):1853–65 (11) Lamarca A et al., *Lancet Oncol* 2021; 22(5):690–701 (12) Yoo C et al., *Lancet Oncol* 2021; 22(11):1560–72 (13) Allo G et al., *Mol Clin Oncol* 2022; 16(2):52 (14) Taghizadeh H et al., *Cancer Chemother Pharmacol* 2020; 86(1):109–15 (15) Weinberg BA et al., *J Clin Oncol* 2020; 38(4_suppl):TP5593–TP5593 (16) Villanueva L et al., *J Clin Oncol* 2021; 39(3_suppl):321 (17) Kim DW et al., *J Clin Oncol* 2019; 37(15_suppl):4083 (18) Abou-Alfa GK et al., *Lancet Oncol* 2020; 21(5):671–84 (19) Abou-Alfa GK et al., *Lancet Oncol* 2020. 21(6): 796–807 (20) Zhu AX et al., *JAMA Oncol* 2021; 7(11):1669–77 (21) Subbiah V et al., *Lancet Oncol* 2020; 21(9):1234–43 (22) Verdaguer H et al., *Clin Cancer Res* 2022; 28(8):1662–71