



Cholangiozelluläres Karzinom (CCA)

Behandlung des CCA im Jahr 2024/25: Österreich als Hotspot

In den letzten Jahren haben sich die therapeutischen Strategien zum Management des cholangiozellulären Karzinoms rasant weiterentwickelt, insbesondere im Bereich der molekularen Onkologie ab der palliativen Zweitlinie. Diese Fortschritte erfordern eine kontinuierliche Anpassung der Richtlinien. Über diese Entwicklungen hatte ich die Ehre, einen Vortrag beim Niederösterreichischen Onkologietag auf dem Campus der renommierten Karl Landsteiner Privatuniversität in Krems zu halten, zu dem mich der Schirmherr der Veranstaltung, OA Priv.-Doz. Dr. Josef Singer, PhD, freundlicherweise eingeladen hatte.

Das cholangiozelluläre Karzinom (CCA) bezeichnet eine Gruppe heterogener maligner Tumoren mit aggressiver Tumorbiologie und ungünstiger Prognose, die vom Gallengangsepithel ausgehen. Entsprechend ihrem anatomischen Ursprung werden drei Subtypen des CCA unterschieden: das intrahepatische, das perihiläre („Klatskin-Tumor“) und das distale CCA.^{1,2} Obwohl das CCA zu den seltenen Krebserkrankungen zählt, weisen epidemiologische Daten auf eine steigende jährliche Inzidenzrate hin (0,3–6 pro 100 000 Einwohner).^{3,4} Besonders das intrahepatische CCA hat für Österreich eine besondere Relevanz, da die Mortalität für diese Subentität gemäß den aktuellen Richtlinien der EASL (Europäische Arbeitsgemeinschaft zum Studium der Leber) die höchste in Europa ist: Allein für diese Form beträgt die Mortalität über 6 pro 100 000 Personenjahre.⁵

Die Mehrheit der Patient:innen wird in einem fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung vorstellig, da das CCA in frühen Stadien meist asymptomatisch bleibt oder lediglich unspezifische Symptome verursacht.¹ Trotz moderner diagnostischer Verfahren und fortgeschrittener Therapien bleibt die Prognose für diese Patient:innengruppe ungünstig. Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt bei lediglich 7–20%, und Rezidive nach chirurgischer Resektion

sind häufig.⁶ Aktuell wird die Landschaft der systemischen Behandlungen stetig erweitert, wobei jedoch weiterhin Diskussionen über die optimale Wahl und Reihenfolge der Therapien geführt werden.

Erstlinientherapie

Lange Zeit wurde die palliative Erstlinientherapie mit Gemcitabin/Cisplatin („Gem/Cis“) für Platin-eligible Patient:innen als beste Therapie angesehen. Von den Leitlinien der ESMO (Europäische Gesellschaft für Medizinische Onkologie) aus dem Jahr 2022 wird sie immer noch als Standardtherapie empfohlen.⁷ Diese Therapieempfehlung basiert auf der Phase-III-Studie ABC-02, veröffentlicht im Jahr 2010. Diese zeigte, dass im Vergleich zur Gemcitabin-Monotherapie die platinbasierte Kombination das mediane Gesamtüberleben (mOS) um 3,6 Monate (11,7 gegenüber 8,1 Monaten) verlängerte, was zu einer 36%igen Reduktion der Mortalität führte (HR: 0,64; $p < 0,001$). Alle Subgruppen profitierten im OS.⁸

Einzug der Immuntherapie

Später hielt jedoch – wie in vielen anderen Tumorentitäten – auch die Immuntherapie Einzug in das Management des biliären Karzinoms. Bis jetzt wurden zwei Immuncheckpoint-Inhibitoren in zwei gro-

KEYPOINTS

- Das cholangiozelluläre Karzinom (CCA) repräsentiert eine heterogene Krankheitsgruppe, die verschiedene Subtypen mit jeweils charakteristischen molekularen Eigenschaften umfasst. Allen Subtypen gemein ist eine ausgeprägte Tumoraggressivität.
- Die Immuntherapie mit Durvalumab oder Pembrolizumab in Kombination mit der Chemotherapie hat inzwischen einen festen Platz in der Erstlinientherapie des fortgeschrittenen oder metastasierten CCA.
- Die molekulare Analyse stellt einen zentralen Bestandteil des modernen therapeutischen Managements von CCA dar und soll möglichst vor der Initiierung der Erstlinientherapie erfolgen.
- CCA weisen unterschiedliche molekulare Aberrationen auf, die gezielt therapeutisch adressiert werden können und ab der Zweitlinientherapie spezifisch behandelt werden sollten. Zu diesen Aberrationen zählen unter anderem IDH1-Mutationen, FGFR2-Fusionen/-Rearrangements, HER2-Überexpression und BRAF^{V600E}-Mutationen.

ßen Phase-III-Studien untersucht und mittlerweile von der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) zugelassen: Durvalumab und Pembrolizumab.

Die beiden Zulassungsstudien, TOPAZ-1 und KEYNOTE-966, untersuchten jeweils Durvalumab oder Pembrolizumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin als

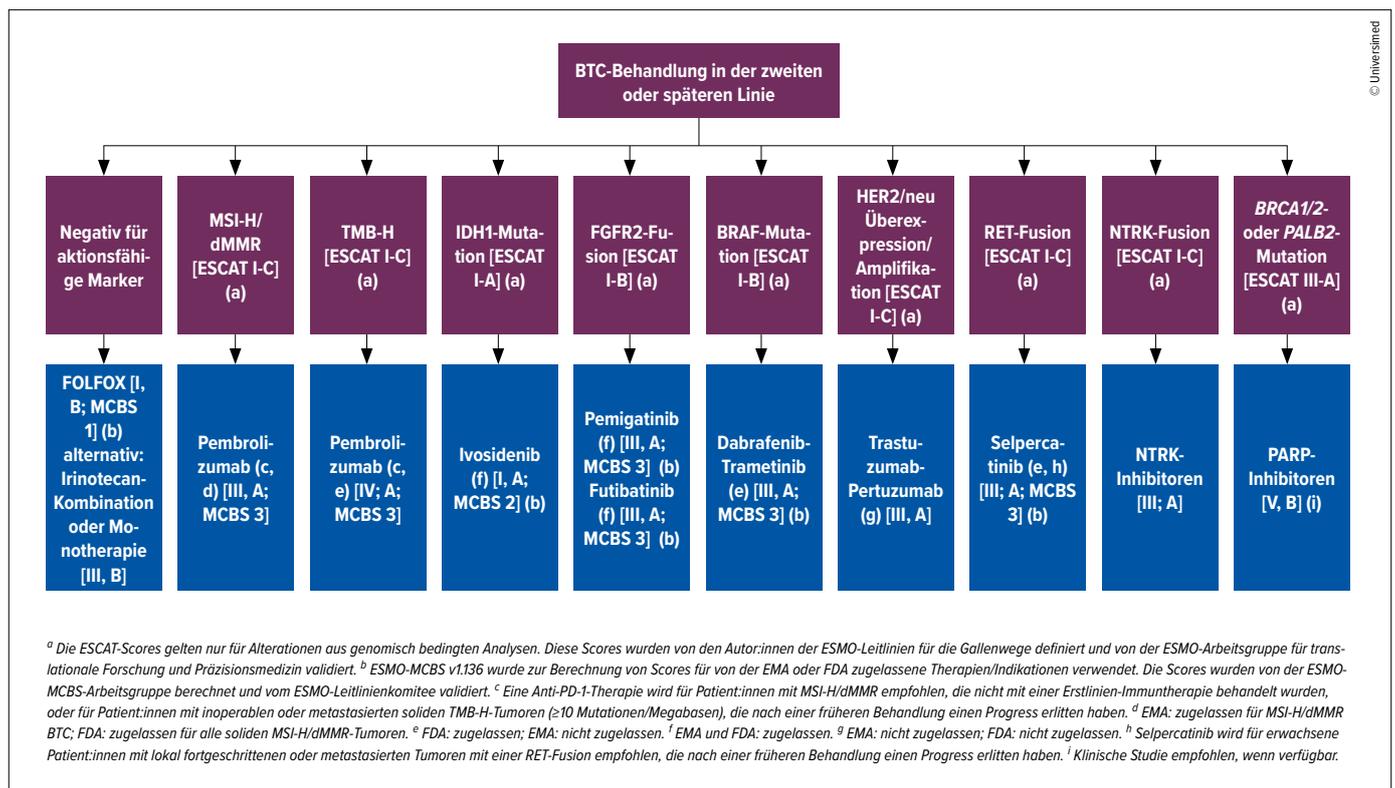


Abb. 1: Einsatz der zielgerichteten Therapien ab palliativer Zweitlinie für biliäre Karzinome (BTC) gemäß den rezenten „Pan-Asian Adapted ESMO Guidelines“ (modifiziert nach Chen LT et al.)²³

Erstlinientherapie für Patient:innen mit fortgeschrittenem Gallengangskarzinom.^{9,10}

Beide Studien erreichten eine statistisch signifikante, jedoch eher überschaubare Verlängerung des mOS. Sie führten außerdem zu einer Verlängerung des medianen progressionsfreien Überlebens (mPFS). Die TOPAZ-1-Studie zeigte ein mOS von 12,8 Monaten in der Durvalumab-Gruppe im Vergleich zu 11,5 Monaten in der Placebo-Gruppe (HR: 0,80). Die KEYNOTE-966-Studie berichtete über ein mOS von 12,7 Monaten in der Pembrolizumab-Gruppe gegenüber 10,9 Monaten in der Placebo-Gruppe (HR: 0,83).

Die Verlängerung des mOS ist zwar bescheiden, allerdings scheint ein Anteil an Patient:innen (über 20%) von der Immunchemotherapie längerfristig zu profitieren. In den aktualisierten Überlebensdaten der TOPAZ-1-Studie zeigt sich, dass nach zwei Jahren 22,9% der Patient:innen im Durvalumab-plus-Chemotherapie-Arm versus 13,1% im Chemotherapie-allein-Arm lebten. Da jedoch die Differenz zwischen dem Experimentalarm und dem Kontrollarm nun auf unter 10% gefallen ist (9,8%), bedeutet das, dass die ursprüngliche „Magni-

tude of clinical benefit scale“ (MCBS)-Punkteanzahl der ESMO von 4 auf 1 herabgestuft werden durfte. Ebenso liegt die mOS-Rate in KEYNOTE-966 nach zwei Jahren bei 24,6% im Pembrolizumab-plus-Chemotherapie-Arm versus 19,2% im Chemotherapie-allein-Arm, was einem Punkt auf der ESMO-MCBS entspricht.

Ein wichtiger Unterschied zwischen beiden Studien ist, dass in der KEYNOTE-966-Studie die Chemotherapie mit Gemcitabin nach initial acht Zyklen Gemcitabin/Cisplatin bis zum Fortschreiten der Erkrankung zusammen mit Pembrolizumab fortgesetzt wurde, während Gemcitabin/Cisplatin in der TOPAZ-1-Studie auf acht Zyklen begrenzt war und lediglich Durvalumab in der Erhaltungsphase fortgesetzt wurde. Die Reinduktion von Gemcitabin/Cisplatin kann bei Fortschreiten der Erkrankung nach einer Chemotherapiepause von mindestens sechs Monaten erwogen werden. Falls das mPFS unter sechs Monaten liegen sollte, sollte die Therapie gänzlich auf eine Zweitlinientherapie umgestellt werden.

Der Nutzen von Durvalumab in Kombination mit Gemcitabin/Cisplatin konnte in zwei großen multizentrischen retrospekti-

ven Studien belegt werden.^{11,12} Für Pembrolizumab fehlen zurzeit noch die „Real life“-Daten.

Unabhängig von der Wahl der Erstlinientherapie sollte bei fitten Patient:innen (ECOG 0–1) mit lokal fortgeschrittener Krankheit alle zwei Monate ein Re-Staging durchgeführt werden. Anschließend sollten diese Krankheitsfälle im interdisziplinären Tumorboard mit der Frage nach Resektabilität/Ablation diskutiert werden. Entscheidend ist, dass im Tumorboard neben Vertreter:innen der internistischen Onkologie auch jene der löblichen Disziplinen Radiologie, interventionelle Radiologie und Chirurgie anwesend und alle mit dem Management von hepatobiliären Erkrankungen sehr vertraut sind.¹³

Im metastatischen Setting ist ein Re-Staging alle 10–12 Wochen ausreichend.

Zweitlinientherapie

Zweitlinie ohne therapierbare Mutation

Die ABC-06-Studie ist bislang die einzige positive Phase-III-Studie nach Versagen der Erstlinientherapie. Die ABC-06-Studie zeigte einen signifikanten Überlebensvorteil von FOLFOX (Folinsäure, Fluorouracil,

Fortgeschrittenes/metastasiertes cholangiozelluläres Karzinom

Erstlinientherapie

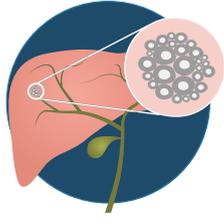
Standard of Care gemäß ESMO:
Gemcitabin + Cisplatin (ABC-02, Phase III)

Gemcitabin + Cisplatin + Durvalumab ESMO-MCBS 1 (TOPAZ-1, Phase III)

Gemcitabin + Cisplatin + Pembrolizumab (KEYNOTE-966, Phase III)

Falls Platin-untauglich FOLFIRILIP (NIFE Phase II)

Cholangiozelluläres Karzinom



Zweitlinientherapie

Für alle Patient:innen:
FOLFOX – (ABC-06, Phase III)
FOLFIRILIP (NIFE Phase II) und NAPOLI-2 Phase II

Biomarker-gesteuert:
IDH1 (R123) – ESCAT I-A:
Ivosidenib MCBS 2 (ClariDHy, Phase III)

FGFR2-Fusion/-Rearrangement – ESCAT I-B:
Pemigatinib MCBS 2 (FIGHT-202, Phase II)
Futibatinib MCBS 3 (FOENIX-CCA2, Phase II)
Tinengotinib (NCT04919642, Phase II)

MSI-High – ESCAT I-C
Pembrolizumab MCBS 2 (KEYNOTE-158, Phase II)

BRAF^{V600E} – ESCAT I-B
Dabrafenib + Trametinib MCBS 3 (ROAR, Phase II)

KRAS^{G12C} – ESCAT I-C

- Sotorasib (CodeBreak100, Phase I/II)
- Adagrasib (KRYSTAL-1, Phase I/II)

HER2-Expression/-Amplifikation – ESCAT I-C

- Trastuzumab + FOLFOX (KCSG-HB19-1, Phase II)
- Trastuzumab + Pertuzumab (MyPathway, Phase II)
- Trastuzumab Deruxtecan (HERB, Phase II, und DESTINY-PanTumor02, Phase II)
- Trastuzumab + Tucatinib (SGTUC-019, Phase II)
- Zanidatamab (HERIZON-BTC-01, Phase II)

Blauer Text: EMA-Approval

Abb. 2: Erst- und Zweitlinientherapie des fortgeschrittenen/metastasierten cholangiozellulären Karzinoms (CCA)

Oxaliplatin) 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; $p=0,031$).¹⁴

Der Einsatz von nanoliposomalem Irinotecan in Kombination mit Fluorouracil (5-FU) und Leucovorin (LV) („FOLFIRILIP“-Regime) in der palliativen Zweitlinie ist kontroverser und wurde bisher in drei Phase-II-Studien und in mehreren retrospektiven Kohortenstudien untersucht.

Die koreanische Phase-IIb-Studie NIFTY etablierte Nanoliposomal Irinotecan (Nal-IRI) plus 5-FU und LV als alternatives Zweitlinienregime in der asiatischen Population. Hier wurde das PFS im Vergleich zu 5-FU/LV allein signifikant verlängert (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.¹⁵ Diese Ergebnisse wurden jedoch nicht durch die deutsche NALIRICC(AIO-HEP-0116)-Studie bestätigt, die etwa 50 Patient:innen in jedem Arm einschloss.¹⁹ Nal-IRI plus 5-FU/LV verlängerte im Vergleich zu nur 5-FU/LV weder das PFS (HR: 0,867) noch das OS (HR: 1,082), führte jedoch zu einer unerwartet hohen Rate an unerwünschten Ereignissen.¹⁶

Die 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 bestätigen hingegen die Daten der NIFTY-Studie: Das mPFS betrug 3,9 Mona-

te und das mOS lag bei 9,5 Monaten. Einschränkung 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.¹⁷

Angesichts der kontroversen Studienlage wurden zwei Metaanalysen durchgeführt. Hyung et al. konnten in ihrer Metaanalyse, die auf individuellen Patient:innendaten aus randomisierten Studien basiert, zeigen, dass die Gruppe mit liposomalem Irinotecan plus 5-FU/LV ($n=88$) ein signifikant längeres OS aufwies im Vergleich zur mFOLFOX-Gruppe ($n=49$, paarweiser Log-Rank-Test, $p=0,02$) sowie zur mFOLFIRI-Gruppe ($n=50$, $p=0,03$).¹⁸

Die zweite Metaanalyse, durchgeführt von Merz et al., zeigte ebenfalls einen eindeutigen Vorteil: FOLFIRILIP führte zu einer statistisch signifikanten Reduktion des Progressionsrisikos (HR: 0,70) im Vergleich zu 5-FU/LV allein.¹⁹

Auch die „Real life“-Daten aus Österreich zeigen den Nutzen dieser Therapiekombination.^{11,20}

Somit wird ungeachtet dieser teils widersprüchlichen Studienergebnisse Nal-IRI plus 5-FU/LV in österreichischen Zentren im Allgemeinen FOLFOX aufgrund der Platin-induzierten Polyneuropathie vorgezogen und hat in der klinischen Praxis Aktivität gezeigt.²⁰

Angesichts der kontroversen Daten scheint es jedoch ratsam, die Re-Staging-Intervalle unter der Therapie mit Nal-IRI plus 5-FU/LV auf circa alle acht Wochen

zu verkürzen, um im Falle eines Nichtansprechens die Therapie rechtzeitig umzustellen.

In Fällen, in denen FOLFOX oder Nal-IRI nicht verwendet werden können, kann eine palliative Therapie mit Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab („Len-Pem“-Regime) oder Regorafenib für Patient:innen mit ECOG 0–1 in Betracht gezogen werden.^{21,22}

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 genetische Treiber-Aberrationen aufgezeigt, sodass das CCA zu einer „Vorzeige-Erkrankung“ für die Relevanz der Präzisionsonkologie geworden ist.

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. Negative Ergebnisse der Liquid Biopsy schließen das Vorhandensein von Aberrationen, insbesondere von Genfusionen, allerdings nicht aus und sollten durch Tumorgewebe bestätigt werden, sofern dieses später verfügbar wird.

In der Zweitlinienbehandlung ist somit die zielgerichtete Therapie auf der Grundlage potenzieller molekularer Verände-

rungen die bevorzugte Option. Es wird dringend empfohlen, die molekulare Analyse bezüglich der etablierten therapierbaren Veränderungen vor Beginn der Erstlinientherapie („up-front testing“) zu veranlassen.

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.

Zu den interessanten und klinisch relevantesten Aberrationen gehören derzeit laut den neuesten „Pan-Asian Adapted ESMO Guidelines“ vom August 2024 unter anderem folgende:²³ IDH1-Mutationen, FGFR2-Fusionen, MSI-H, NTRK-Fusionen, RET-Fusionen, BRAF^{V600E}-Mutationen und HER2-Amplifikation/Expression. All diese Aberrationen wurden gemäß der neuesten ESMO-Leitlinie für CCA als ESCAT („ESMO scale of clinical actionability for molecular targets“) Level I eingestuft (Abb. 1).²⁴ Derzeit sind keine Wirkstoffe für die Behandlung von Patient:innen mit Level-II- und -III-Veränderungen im CCA zugelassen.

Bei Patient:innen mit ESCAT-Level-I-Veränderungen soll eine zielgerichtete Behandlung der Zweitlinien-Chemotherapie bevorzugt werden. Patient:innen mit ESCAT-Level-II- und -III-Targets, die auf evidenzbasierte Therapien refraktär sind, sollten im molekularen Tumorboard diskutiert werden.

Welche zielgerichteten Therapien gibt es?

Die FGFR2-Inhibitoren Pemigatinib und Futibatinib wurden beide für die Anwendung bei vorbehandelten Patient:innen mit FGFR2-Fusionen oder Rearrangements zugelassen, basierend auf den Phase-II-Studien FIGHT-202 und FOENIX-CCA2. In der FIGHT-202-Studie lag unter Pemigatinib die Gesamtansprechrate bei 37%, mit einer medianen Ansprechdauer von 9,1 Monaten und mit einer Krankheitskontrollrate von 82%.²⁵ Das mPFS betrug 7,0 und das mOS 17,5 Monate. In der FOENIX-CCA2 lag das mPFS bei 9,0 und das mOS bei 21,7 Monaten. Die Gesamtansprechrate lag bei 42%, mit einer medianen Ansprechdauer von 9,7 Monaten. Die Krankheitskontrollrate von 83% war ähnlich der in der FIGHT-202-Studie.

Bei Patient:innen mit somatischen IDH1-Mutationen zeigte die Phase-III-Cl-

riDHy-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).^{24,25} Eine Krankheitskontrolle wurde in 53,2 vs. 27,9% der Fälle erreicht.²⁴

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%, das mediane PFS betrug 7,2 Monate, das mediane OS 11,3 Monate.²⁶

Darüber hinaus wurde der PD-1-Inhibitor Pembrolizumab für die Anwendung in der Situation zuvor behandelter Patient:innen mit hoher Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H) oder „mismatch repair“-defizientem CCA zugelassen.

Patient:innen mit NTRK-positivem CCA können mit den NTRK-Inhibitoren Larotrectinib oder Entrectinib behandelt werden. Diese haben eine tumoragnostische Zulassung für fortgeschrittene solide Tumoren mit NTRK-Fusionen erhalten. Patient:innen mit einer RET-Fusion sollten mit Selpercatinib behandelt werden.

Für die HER2-Expression gibt es gleich mehrere verschiedene Therapieansätze als anti-HER2-gerichtete Therapie: Es gibt einmal die Kombination von FOLFOX-Chemotherapie kombiniert mit Trastuzumab.²⁷ Daneben besteht die Möglichkeit der Verwendung von Trastuzumab Deruxtecan als Immunchemokonjugat.^{28,29} Auch die che-

motherapiefreie Kombination aus Trastuzumab + Pertuzumab ist möglich.³⁰ Der bispezifische Antikörper Zanidatamab hat ähnlich dem Trastuzumab Deruxtecan vielversprechende Daten gebracht.³¹ All diese Therapieoptionen sind jedoch noch immer „off-label“!

Es wurden bisher keine Standard-Drittlinienbehandlungen definiert. Oxaliplatin- oder Irinotecan-basierte Chemotherapie kann nach Progression nach zielgerichteter Behandlung verabreicht werden. ■

Autor:

OA Priv.-Doz. Dr. **Hossein Taghizadeh**, PhD, MSc
Onkologie – Abteilung für Innere Medizin I
Arbeitsgruppe Gastrointestinale Onkologie
Universitätsklinikum St. Pölten
E-Mail: hossein.taghizadeh@stpoelten.lknoe.at

■1502

Literatur:

- Banales JM et al.: Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2016; 13(5): 261-80
- Rizvi S et al.: Nat Rev Clin Oncol 2018; 15(2): 95-111
- Bertuccio P et al.: J Hepatol 2019; 71(1): 104-14
- Taghizadeh H et al.: Front Oncol 2023; 13: 1143825
- European Association for the Study of the Liver: J Hepatol 2023; 79(1): 181-208
- Lindner P et al.: HEP Surg 2015; 2015: 736049
- Vogel A et al.: Ann Oncol 2023; 34(2): 127-40
- Valle J et al.: N Engl J Med 2010; 362(14): 1273-81
- Kelley RK et al.: Lancet 2023; 401(10391): 1853-65
- Oh DY et al.: N Engl J Med Evid 2022; 1(8): EVIDoaa2200015
- Reimann P et al.: Cancer Immunol Immunother 2024; 73(12): 251
- Rimini M et al.: Eur J Cancer 2024; 208: 114199
- Taghizadeh H et al.: Front Oncol 2023; 13: 1225154
- Lamarca A et al.: Lancet Oncol 2021; 22(5): 690-701
- Yoo C et al.: Lancet Oncol 2021; 22(11): 1560-72
- Allo G et al.: Mol Clin Oncol 2022; 16(2): 52
- Weinberg BA et al.: J Clin Oncol 2020; 38(4_suppl): TPS593
- Hyung J et al.: Cancer Res Treat 2024
- Merz V et al.: Clin Oncol (R Coll Radiol) 2024; 36(2): 87-97
- Taghizadeh H et al.: Cancer Chemother Pharmacol 2020; 86(1): 109-15
- Villanueva L et al.: J Clin Oncol 2021; 39(3_suppl): 321
- Kim DW et al.: J Clin Oncol 2019; 37(15_suppl): 4083
- Chen LT et al.: ESMO Open 2024; 9(8): 103647
- Verdaguer H et al.: Clin Cancer Res 2022; 28(8): 1662-71
- Abou-Alfa GK et al.: Lancet Oncol 2020; 21(5): 671-84
- Subbiah V et al.: Lancet Oncol 2020; 21(9): 1234-43
- Lee CK et al.: Lancet Gastroenterol Hepatol 2023; 8(1): 56-65
- Ohba A et al.: Future Oncol 2022; 18(19): 2351-60
- Meric-Bernstam F et al.: J Clin Oncol 2024; 42(1): 47-58
- Javle M et al.: Lancet Oncol 2021; 22(9): 1290-300
- Harding JJ et al.: Lancet Oncol 2023; 24(7): 772-82

FAZIT

Der Einsatz von immuntherapeutischen Wirkstoffen bereits in der Erstlinientherapie und die Applikation von zielgerichteten Therapien auf der Basis des individuellen molekularen Profils haben die Behandlungsoptionen des CCA erheblich erweitert und bereichert (Abb. 2). Es ist anzunehmen, dass die Komplexität des therapeutischen Managements von CCA in den nächsten Jahren mit der Entwicklung von neuen molekularbiologischen Therapien weiter zunehmen wird.