

Zielgerichtete Therapien beim Cholangiokarzinom – vom Standard zur gelebten Praxis

Das Cholangiokarzinom steht paradigmatisch für den Wandel der Onkologie von undifferenzierten Chemotherapien hin zu individualisierten molekularen Therapiekonzepten. Der folgende Beitrag beleuchtet den aktuellen Stand zielgerichteter Therapien beim Cholangiokarzinom sowie deren klinische Anwendung und die Herausforderungen bei der Auswahl geeigneter Patient:innen anhand molekularer Marker.



DR.^{IN} THERESA LENTNER, BSC
Universitätsklinikum St. Pölten



OA PRIV.-DOZ. DR.
HOSSEIN TAGHIZADEH, PHD, MSC
Abteilung für innere Medizin I,
Arbeitsgruppe gastrointestinale Onkologie,
Universitätsklinikum St. Pölten

Das Cholangiokarzinom (CCA) galt über Jahrzehnte als onkologisch schwer behandelbare Entität mit begrenzten therapeutischen Möglichkeiten jenseits der platinbasierten Chemotherapie. Erst die zunehmende molekulare Charakterisierung dieser Tumoren hat ein differenziertes Bild therapierbarer genetischer Alterationen eröffnet und die Behandlung des CCA grundlegend verändert. Insbesondere beim intrahepatischen Cholangiokarzinom (iCCA) weisen FGFR2-Fusionen, IDH1-Mutationen und HER2-Amplifikationen eine hohe klinische Relevanz auf.

Epidemiologie und Klassifikation

Das CCA umfasst maligne Neoplasien des biliären Systems und wird anatomisch in intrahepatische (iCCA), perihiläre (pCCA) und distale (dCCA) Subtypen eingeteilt.¹ Obwohl die Gesamtinzidenz gering ist, zeigt sich insbe-

sondere für das iCCA weltweit ein deutlicher Anstieg – auch in europäischen Ländern. Neben Infektions- und Umweltfaktoren spielen chronische Lebererkrankungen, Adipositas und nichtalkoholische Steatohepatitis eine wachsende Rolle. Österreich weist hierbei die höchste iCCA-Inzidenz Europas auf.²

Systemtherapie des fortgeschrittenen Cholangiokarzinoms

Da frühe klinische Symptome unspezifisch sind, erfolgt die Diagnose meist erst im metastasierten Stadium, in dem kurative Optionen wie Resektion oder Transplantation nicht mehr infrage kommen. Über viele Jahre bildete die Kombination aus Gemcitabin und Cisplatin gemäß der ABC-02-Studie den Therapiestandard in der Erstlinie.³ Mit den Studien TOPAZ-1 und KEYNOTE-966 wurde dieser Standard durch die Hinzunahme von Durvalumab bzw. Pembrolizumab zur Chemoimmuntherapie weiterentwickelt.^{4,5} Trotz dieser Fortschritte tritt bei den meisten Patient:innen nach sieben bis acht Monaten ein Progress auf. Nur etwa 40 % der Patient:innen erreichen eine Zweitlinientherapie.⁶

In der Zweitlinie etablierte die Phase-III-Studie ABC-06 erstmals eine evidenzbasierte Option: Die Kombination aus 5-FU und Oxaliplatin (mFOLFOX) führte zu einem signifikanten, wenn auch moderaten Überlebensvorteil gegenüber rein palliativer Betreuung.⁷ Die Kombination aus 5-FU und nanoliposomalem Irinotecan (nal-IRI) wurde in mehreren Phase-II-Studien (NIFTY, NALIRICC, NAPOLI-2) mit teils divergenten Ergebnissen in der Zweitlinie untersucht; eine Metaanalyse bestätigte schließlich einen Überlebensvorteil in diesem Setting.^{8–10}

An dieser Stelle hat die molekulare Onkologie das Therapiekonzept des Cholangiokarzinoms grundlegend erweitert und bereichert – sodass diese Entität heute als Musterbeispiel für die erfolgreiche Umsetzung der Präzisionsonkologie gilt.

Molekulare Zielstrukturen beim Cholangiokarzinom

Die Heterogenität des CCA erfordert eine konsequente molekulare Diagnostik, die heute integraler Bestandteil des klinischen Alltags ist. Rund 40 % aller CCA – insbesondere intrahepatische – weisen genetische Alterationen mit therapeutischer Relevanz auf. Die wichtigsten Targets sind FGFR2-Fusionen, IDH1-Mutationen, HER2-Amplifikationen, BRCA1/2-, BRAF-V600E- und KRAS-G12C-Mutationen sowie selten RET- oder NTRK-Fusionsereignisse.¹¹

Eine große multizentrische Real-World-Analyse aus Deutschland und Österreich (Welland S et al., JHEP Reports 2025, n = 1.500) zeigte, dass 40 % der Patient:innen mit biliären Karzinomen eine therapierbare genomische Alteration aufwiesen. Patient:innen, die eine molekular zielgerichtete Therapie erhielten, erreichten ein medianes Gesamtüberleben von 31,8 Monaten gegenüber 22,8 Monaten in der Kontrollgruppe. Die Studie unterstreicht die Notwendigkeit standardisierter NGS-Diagnostik und bestätigt die Präzisionsonkologie als klinische Realität bei biliären Tumoren.^{11,12}

Gemäß aktuellen ESMO- und NCCN-Leitlinien sollte ein umfassendes NGS-Profilings bereits bei Diagnosestellung eines fortgeschrittenen biliären Karzinoms erfolgen.¹³ Ist kein ausreichend tumorhaltiges Gewebe verfügbar, bietet die Liquid Biopsy eine zunehmend eta-

blierte Alternative – auch im Rahmen der österreichischen Empfehlungen.

FGFR2

FGFR2-Fusionen oder -Rearrangements treten bei etwa 10–15 % der Patient:innen mit iCCA auf. Die FIGHT-202-Studie belegt für Pemigatinib eine objektive Ansprechrate (ORR) von 35,5 %, ein medianes progressionsfreies Überleben (PFS) von 7,0 Monaten und ein medianes Gesamtüberleben (OS) von 17,5 Monaten.¹⁴

Futibatinib bestätigte diese Wirksamkeit in der FOENIX-CCA2-Studie mit einer ORR von 42 %, einem medianen PFS von 9,0 Monaten und einem OS von 21,7 Monaten.¹⁵ Sekundäre Resistenzentwicklungen – etwa On-Target-Mutationen (FGFR2 V565/N550) oder Off-Target-Aktivierungen alternativer Signalwege – stellen eine therapeutische Herausforderung dar. Neue Pan-FGFR-Inhibitoren wie Tinengotinib, derzeit in der Phase-III-Studie FIRST-308 (auch in Österreich rekrutierend), sollen diese Resistenzmechanismen überwinden.¹⁶

IDH1

Etwa 10 % der intrahepatischen Cholangiokarzinome (iCCA) weisen eine IDH1-R132-Mutation auf. Der orale IDH1-Inhibitor Ivosidenib entfaltet eine zytostatische Wirkung, indem er die Bildung des Onkometaboliten 2-Hydroxyglutarat hemmt und dadurch die normale Zelldifferenzierung wiederherstellt. In der ClarIDHy-Studie führte Ivosidenib zu einer signifikanten Verlängerung des PFS (2,7 vs. 1,4 Monate; HR 0,37) sowie des OS (10,3 vs. 5,1 Monate; adjustierte HR 0,49) bei guter Verträglichkeit und stabiler Lebensqualität. Das mediane OS lag bei 10,5 Monaten.¹⁷

Diese Ergebnisse konnten in der Phase-IIIb-Studie ProviDHe bestätigt werden: Das mediane PFS betrug 4,7 Monate, das OS 15,5 Monate.¹⁸ Seit 2021 ist Ivosidenib für vorbehandelte, IDH1-mutierte Cholangiokarzinome zugelassen. Aktuell wird eine Kombinationstherapie von Ivosidenib mit Durvalumab und Gem/Cis in einer Phase-I/II-Studie (NCT06501625) un-

tersucht, um den therapeutischen Nutzen dieser zielgerichteten Strategie weiter zu optimieren.¹⁹

HER2

Bei Gallenblasenkarzinomen finden sich HER2-Überexpressionen oder ERBB2-Amplifikationen in circa 15–20 % der Fälle. Die HERIZON-BTC-01-Studie zeigte für den bispezifischen Antikörper Zanidatamab eine ORR von 41 %, ein medianes PFS von 5,5 Monaten, eine Dauer des Ansprechens von 14,9 Monaten und ein medianes OS von 15,5 Monaten. Zanidatamab wurde mittlerweile von EMA und FDA für diese Indikation zugelassen.²⁰

Auch Antikörper-Wirkstoff-Konjugate erweitern das therapeutische Spektrum: Trastuzumab-Deruxtecan (T-DXd) erzielte in der DESTINY-PanTumor02-Studie bei HER2-3+-Tumoren eine ORR von 56 % und ein medianes PFS von 7,4 Monaten.²¹

Weitere molekulare Targets

Neben den etablierten Zielstrukturen gewinnen auch seltener vorkommende, aber therapeutisch relevante Alterationen an Bedeutung:

BRAF V600E: Therapiekombination aus Dabrafenib + Trametinib gemäß der Phase-II-Studie ROAR²²

KRAS G12C: Adagrasib in laufenden Studien mit vielversprechender Aktivität²³

NTRK-Fusionsgene: Larotrectinib und Entrectinib mit tumorübergreifender Wirksamkeit

RET-Fusionsgene: Selpercatinib und Pralsetinib in Einzelfällen erfolgreich eingesetzt

Resümee/Ausblick

Das Cholangiokarzinom steht paradigmatisch für den Wandel der Onkologie von undifferenzierten Chemotherapien hin zu individualisierten molekularen Therapiekonzepten. Die Präzisionsonkologie ist beim CCA heute gelebte klinische Realität. NGS-Profilings, zielgerichtete Wirkstoffauswahl und strukturiertes molekulares Monitoring sind feste Bestandtei-

le einer modernen onkologischen Versorgung. Die kommenden Jahre werden durch die Integration weiterer Targets (insbesondere KRAS, MTAP Loss), die Optimierung der Therapiesequenz und Strategien zur Überwindung erworbener Resistenzen geprägt sein – mit dem klaren Ziel, Überlebenszeit und Lebensqualität von Patient:innen mit Cholangiokarzinom nachhaltig zu verbessern. •

fact-box

Präzisionsonkologie ist beim Cholangiokarzinom etablierte klinische Realität.

NGS-Profilings identifiziert therapieentscheidende Alterationen in 40 % der Fälle.

Zielgerichtete Therapien zeigen signifikante Überlebensvorteile und sind gelebte Praxis – wirksam, verträglich, patientenzentriert.

Referenzen: (1) Banales JM et al., Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2020; 17(9): 557–88 (2) European Association for the Study of the Liver, J Hepatol 2023; 79(1):181–208 (3) Valle J et al., N Engl J Med 2010; 362(14):1273–81 (4) Oh DY et al., Lancet Gastroenterol Hepatol 2024; 9(8):694–704 (5) Kelley RK et al., Lancet 2023; 401(10391):1853–65 (6) Chamberlain CX et al., J Gastrointest Oncol 2021; 12(2):658–68 (7) Lamarca A et al., Lancet Oncol 2021; 22(5):690–701 (8) Vogel A et al., Lancet Gastroenterol Hepatol 2024; 9(8):734–44 (9) Yoo C et al., Lancet Oncol 2021; 22(11):1560–72 (10) Weinberg BA et al., JCO 2020; 38(4_suppl):TP5593–TP5593 (11) Welland S et al., JHEP Rep; im Druck (12) Taghizadeh H et al., Front Oncol 2023; 13:1225154 (13) Vogel A, Ducreux M on behalf of the ESMO Guidelines Committee. ESMO Open 2025; 10(1):104003 (14) Vogel A et al., ESMO Open 2024; 9(6):103488 (15) Goyal L et al., JCO 2024; 42(16_suppl):4009–4009 (16) Javle MM et al., J Clin Oncol 2024; 42(3_suppl):TP5575–TP5575 (17) Abou-Alfa GK et al., Lancet Oncol 2020; 21(6):796–807 (18) Bridgewater JA et al., Ann Oncol 2025; 36:5103 (19) Harding JJ et al., JCO 2025; 43(16_suppl):TP54219–TP54219 (20) Pant S et al., JCO 2024; 42(16_suppl):4091–4091 (21) Oh DY et al., JCO 2024; 42(16_suppl):4090–4090 (22) Subbiah V et al., Lancet Oncol 2020; 21(9):1234–43 (23) Bekaii-Saab TS et al., JCO 2023; 41(25):4097–4106