

Hoffnung auf zielgerichtete Therapien

# Das cholangiozelluläre Karzinom – aktuelle Therapieansätze

Cholangiozelluläre Karzinome (CCC) sind aggressiv und metastasieren früh. Therapeutische Interventionen sind bislang wenig erfolgreich. Chirurgische Verfahren können nur in wenigen Fällen eingesetzt werden und die adjuvanten Therapien konnten bis jetzt nicht überzeugen. In diesem Beitrag werden die Epidemiologie und die therapeutischen Ansätze inkl. der neuen zielgerichteten Therapien besprochen.

+

Les carcinomes cholangiocellulaires (CCC) sont agressifs avec un développement précoce de métastases. Les interventions thérapeutiques ont eu jusqu'à maintenant peu de succès. Les interventions chirurgicales ne peuvent être utilisées que dans quelques cas et les traitements adjuvants ne pouvaient pas convaincre jusqu'à présent. Dans l'article ci-dessous l'épidémiologie et les approches thérapeutiques sont discutées, y compris les nouvelles thérapies ciblées.

Das cholangiozelluläre Karzinom (CCC) ist nach dem hepatozellulären Karzinom der zweithäufigste primäre Lebertumor und macht 10-20% aller primären Lebertumore aus. Nur 6-8% der CCC sind intrahepatisch, 50-67% sind perihilär (z.B. Klatskin-Tumor) und 27-42% sind distal (Abb. 1). In der Schweiz werden pro Jahr ca. 300 Patienten mit CCC und Gallenblasenkarzinomen diagnostiziert (1). In vielen Ländern nimmt die Inzidenz des CCC Karzinoms



Dr. med. Daniel Helbling  
Zürich

Dr. med. Andreas Hunsicker-Schneider  
Zürich

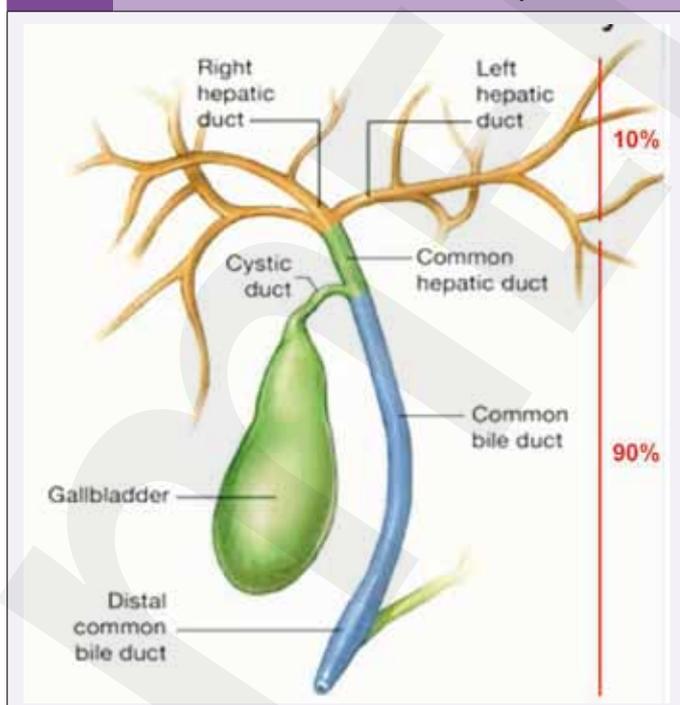
PD Dr. med. Ulf Petrausch  
Zürich

zu. Ähnlich wie das klassische Pankreaskarzinom sind CCCs aggressiv und metastasieren früh. Das Gallenblasenkarzinom, welches im Vergleich zum CCC eine noch schlechtere Prognose hat, nimmt eine Sonderstellung ein und wird in diesem Artikel nicht besprochen.

## Chirurgie beim CCC

Die chirurgisch-therapeutische Konzeption für Patienten mit gesichertem cholangiozellulären Karzinom (CCC) benötigt eine sorgfältige Evaluation hinsichtlich möglicher Resektabilität, insbesondere der funktionellen Leberreserve und der allgemeinen Operabilität unter Berücksichtigung bestehender Komorbiditäten (chronische Lebererkrankung, portale Hypertension). Unter kurativer Intention erfordern CCC in der Regel eine extensive Leberchirurgie einschliesslich der Kombination mit aufwändigen gefässrekonstruktiven Verfahren. Hinsichtlich der technischen Operabilität bestehen heutzutage durch die grossen Fortschritte und die Perfektionierung der Leberchirurgie in den vergangenen 25 Jahren fast keine Einschränkungen mehr. Als entscheidende Determinanten für die Resektabilität gelten die Ausdehnung des Tumors bezüglich der intrahepatischen und extrahepatischen Gallenwege, die Tumorbeziehungen zur hepatischen Gefässversorgung, eine bestehende lobare Leberparenchymatrophie und letztlich der Nachweis einer regionalen und insbesondere Fernmetastasierung. Für die topographische Ausdehnung des Tumors innerhalb des Gallenwegsystems hat sich die modifizierte Bismuth-Corlette-Klassifikation bewährt, die aber keine Aussage zur Resektabilität oder Überleben erlaubt und deshalb mit der TNM-Klassifikation ergänzt werden muss. In der präoperativen Planung ermöglicht der Inflow-Outflow-Parenchym-Algorithmus anhand eines hochauflösenden multi-phasischen AngioCT eine zuverlässige 3D-Orientierung über den Tumorbezug zu den Pfortaderästen, den Lebervenen, den zu erwartenden operativen Aufwand und die Schätzung des verbleibenden funktionellen Leberrestes, der mindestens 20% bis 30% betragen sollte.

ABB. 1 Über 90% der CCCs entstehen extra-hepatisch



Durch konsequentes Einbeziehen der explorativen Laparoskopie in das chirurgisch-onkologische Konzept lassen sich bis zu 30% irresektable Tumoren feststellen, die in der präoperativen Bildgebung nicht als solche erkennbar gewesen sind. Bei gegebener Operabilität müssen zu Beginn des Eingriffs die pankreatoduodenalen und interaortokavalen Lymphknotenstationen (Station 13–16) einschliesslich die am Truncus coeliacus (Station 9) biopsiert und der histologischen Schnellschnittuntersuchung zugeführt werden. Bei metastatischem Befall ist eine kurative Resektion nicht möglich. Bei vorgeschädigtem Leberparenchym (vakuolige Degeneration bei Steatosis, Steatohepatitis, Steatofibrose, stattgehabte CTx) muss der funktionelle Leberrest um 10% bis 25% höher kalkuliert werden, wodurch sich eine funktionelle Inoperabilität ergeben kann. Können unter diesen Voraussetzungen jedoch Fernmetastasen ausgeschlossen werden, ist zu entscheiden, ob die Resektion als zweizeitiges Konzept nach Volumeninduktion des Leberparenchyms durch Pfortaderokklusion durchgeführt wird.

### Adjuvante Chemotherapie

Obwohl das 5-Jahres-Überleben nach kurativer Resektion nur bei 20–40% liegt, konnte bisher keine adjuvante Therapiestudie überzeugen. In der bislang einzig publizierten randomisierten Studie mit kleiner Fallzahl (2) waren nebst Patienten mit CCC auch Patienten mit Gallenblasenkarzinom und Pankreaskarzinom eingeschlossen. Lediglich in der Gruppe der Gallenblasenkarzinome, die keiner kurativen Resektion unterzogen werden konnten, zeigte sich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich des 5-Jahres-Überlebens. Bis zum Vorliegen von weiteren Studiendaten (z.B. ACTICCA-1 Studie) wird aktuell bei gutem Allgemeinzustand, entsprechender Lebenserwartung und fehlenden konkurrenzierenden Todesursachen in Analogie zum Pankreaskarzinom eine adjuvante Therapie mit Gemcitabin über sechs Monate mit dem Patienten diskutiert, speziell bei nodal positiven Patienten. Eine zusätzliche Strahlentherapie sollte bei Patienten mit nicht vollständig reseziertem Primärtumor in Betracht gezogen werden.

### Lokoregionale Interventionen

Die lokale Tumorkontrolle scheint oft Prognose-bestimmend und daher werden immer öfter auch lokale Verfahren wie z.B. SIRT, TACE, RFA und Radiochirurgie in einem Gesamtkonzept eingesetzt. Für alle diese Verfahren gibt es kleinere Studien, welche die Wirksamkeit in klar umschriebenen Situation belegen. Grundsätzlich kommen diese Verfahren zur Anwendung, wenn die Operation nicht in einer R0-Intention durchgeführt werden kann und wenn keine oder nur eine sehr geringe extra-hepatische Metastasierung vorliegt. Da diese Verfahren z. T. konkurrenzieren und die Datenlage auf kleinen Fallzahlen beruht, sind die interdisziplinären Teams aufgefordert, Behandlungspfade zu definieren und die eigenen Daten periodisch kritisch zu hinterfragen.

### Palliative Chemotherapie

Im palliativen Setting ist die Chemotherapie der Goldstandard. Voraussetzung dafür ist eine suffiziente Gallenableitung. In Analogie zur bedeutenden ABC-02-Studie wird diese Behandlung in der Regel mit Cisplatin (Tag 1)/Gemzar (Tag 1, 8) alle 21 Tage über sechs Zyklen d. h. 24 Wochen durchgeführt. Aufgrund der relativ geringen Cisplatin-Dosierung wird die Behandlung meist recht gut toleriert. Mit dieser Kombination konnte das Gesamtüberleben von 8.1 Monaten (für Gemcitabin alleine) auf 11.7 Monate verlängert werden. Als Alterna-

Medikamentös zugängliche genetische Veränderung beim CCC und die Anzahl der laufenden Studien		
Genetische Veränderung	Häufigkeit beim CCC	Anzahl klinischer Studien (clinicaltrials.gov)
ERBB2 Amplifikation	4–11%	5
BRAF Substitution	3–5%	27
KRAS Substitution	22–44%	15
PI3KCA Substitution	5–7%	12
FGFR1-3 Fusions und Amplifikation	11%	4
CDKN2A/B Loss	17–27%	1
IDH1/2 Substitution	bis 20%	4
ARID1A Alteration	12–18%	Keine
MET Amplifikation	0–2%	7

tive zu Cisplatin wurde in mehreren Phase-II-Studien auch Oxaliplatin in Kombination mit Gemcitabin verwendet und zeigte eine gute Wirksamkeit bei einem akzeptablen Toxizitätsprofil.

Meist weniger als 10% der Patienten werden mit weiteren Chemotherapielinien behandelt und es gibt auch keine eigentlichen Standards mehr. Aktive Substanzen/Kombinationen sind u. a. FOLFOX, CAPOX oder GEMOX. Die Rolle der Biologicals ist hier unklar, weil keine grösseren randomisierten Studien durchgeführt wurden. Enttäuschend war auch, dass eine randomisierte Phase-II-Studie bei KRAS-wt-Patienten keinen Benefit von Panitumumab in Kombination mit GEMOX zeigte. Ebenso war in einer neulich publizierten Phase-II-Studie die Zugabe von Cediranib, einem oralen Multikinaseinhibitor, zu Cisplatin und Gemcitabin nicht mit verbessertem progressionsfreien Überleben vergesellschaftet (3).

### Zielgerichtete Therapien basierend auf molekularen Testverfahren (z.B. Next Generation Sequencing)

Gerade das CCC ist offenbar ein Tumor, welcher mittels zielgerichteter Therapie relativ gut zugänglich ist. Interessante Fallberichte wie z.B. die Behandlung mit Dabrafenib / Trametinib eines CCC mit BRAF-Mutation (4) zeigen, dass die Selektion einer Therapie basierend auf den molekularen Veränderungen und nicht mehr zwingend basierend auf der Histologie/Herkunft des Tumorgewebes auch bei diesem Tumortyp wegweisend sein könnte. Zur Zeit laufen etliche Studien, welche ausgesuchte genetische Veränderungen beim CCC zum Ziel haben (Tab.1). In der Schweiz sind aber die allermeisten dieser Studien nicht eröffnet, so dass hiesige Patienten davon leider in der Regel nicht profitieren können, ausser sie sind gewillt ins Ausland zu reisen.

### Immune-Checkpoint-Blockade beim CCC

Neue Daten deuten darauf hin, dass CCCs durch das Immunsystem erkannt werden, denn es konnte gezeigt werden, dass eine chronische Inflammation in CCCs abläuft (5). Diese Entzündungsreaktion hat aber zur Folge, dass es als Gegenreaktion (adaptive immune suppression) zu einer Expression von immunologischen Bremsmechanismen (Immune-Checkpoints) kommt. Daher sieht es so aus, als ob Subgruppen von CCCs aufgrund der Expression von Immune-

Checkpoints einer Immune-Checkpoint-Blockade zugänglich sind. Basierend auf dieser Hypothese gibt es sehr frühe experimentelle, klinische Erfahrungen mit der Immune-Checkpoint-Blockade. In einer grösseren Studie zeigte ein Patient mit Mikrosatelliten-instabilem (MSI high) Gallengangskarzinom ein Ansprechen auf die Blockade von PD-1. MSI high Tumoren sind besonders gut durch das Immunsystem zu erkennen. Es laufen im Augenblick einige Studien, die den Stellenwert von Immune-checkpoint-Inhibitoren beim CCC weiter testen. Hier werden vor allem Kombinationsverfahren getestet, bei denen Immune-Checkpoint-Inhibitoren mit lokal ablativen Verfahren eingesetzt werden (TACE, SIRT). Zusätzlich wird die Kombination mit Tumor-spezifischen Impfstoffen überprüft.

**Dr. med. Daniel Helbling**  
**Dr. med. Andreas Hunsicker-Schneider**  
**PD Dr. med. Ulf Petrausch**

Gastrointestinales Tumorzentrum Zürich – GITZ  
 Seestrasse 259, 8038 Zürich  
 daniel.helbling@ozh.ch

**+** **Interessenkonflikt:** Die Autoren haben keinen Interessenkonflikt im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

**Literatur:**

1. Schweizerischer Krebsbericht 2015
2. Takada et al. Purpose, use, and preparation of clinical practice guidelines for the management of biliary tract and ampullary carcinomas. J Hepatobiliary Pancreat Surg 2008;15:2-6
3. Valle JW et al. Cediranib or placebo in combination with cisplatin and Gemcitabine chemotherapy for patients with advanced biliary tract cancer (ABC-03): a randomised phase 2 trial. Lancet Oncol 2015;16:967-78
4. Loaiza-Bonilla A, et al. Dramatic response to davrafenib and trametinib combination in a BRAF V600E-mutated cholangiocarcinoma: implementation of a molecular tumor board and next-generation sequencing for personalized medicine. Ecancer-medicalscience 2014;8:479
5. Chai Y. Immunotherapy of biliary tract cancer. Tumour Biol 2016 Jan 4. [Epub ahead of print]

**Take-Home Message**

- ◆ Nur die wenigsten CCCs können in kurativer Intention operiert werden
- ◆ Nebst der klassischen palliativen Chemotherapie sollten andere lokale Verfahren interdisziplinär diskutiert werden, falls der hepatische Befall Prognose-bestimmend ist
- ◆ Die Suche nach spezifischen genetischen Veränderungen, welche die Therapiewahl beeinflussen, ist beim CCC vielversprechend
- ◆ Es gibt auch immunogene CCC, bei welcher die Immune-Checkpoint-Blockade wirksam sein dürfte

**Messages à retenir**

- ◆ Seulement très peu des CCCs peuvent être opérés avec une intention curative
- ◆ En plus des chimiothérapies palliatives classiques d'autres options locales devraient être discutées dans une approche interdisciplinaire, si l'affection hépatique est déterminante pour le pronostic
- ◆ La recherche de mutations génétiques spécifiques qui influencent le choix du traitement est prometteur chez le CCC
- ◆ Il y a aussi des CCCs immunogènes, dans lesquels le blocage des points de contrôles immunitaires pourrait être efficace