

- ▶ **Cholangiokarzinome sind eine Target-reiche Erkrankung.**
- ▶ **BRAF-V600E, IDH1, FGFR2, MSI-High:** Allein in den letzten zwei Jahren sind zahlreiche Phase-II/III-Studien mit zielgerichteten Substanzen in hochrangigen Journals publiziert worden.
- ▶ **Die Suche nach Targets geht weiter. Es bleibt spannend!**



**Update zum Cholangiokarzinom**

**Testen, testen, testen, ...**

**F**ortschritte in der molekularen Diagnostik haben es ermöglicht, relativ rasch und preiswert individuelle Tumorprofile zu erstellen. Bei immer mehr Tumorentitäten können daraus gewonnene Informationen zu einer besseren Stratifizierung der Behandlungskonzepte herangezogen werden. Neben dem Bronchus- und dem Kolonkarzinom haben rezente Studiendaten beim cholangiozellulären Karzinom die berechnete Hoffnung auf eine maß-

geschneiderte Therapie geweckt, die dem einzelnen Patienten die richtige Therapie zur rechten Zeit zur Maximierung des therapeutischen Nutzens ermöglicht und dabei ein minimales und daher gut akzeptables Nebenwirkungsspektrum bietet. Die aktuelle Zusammenfassung dient einem Update des Wissensstandes.

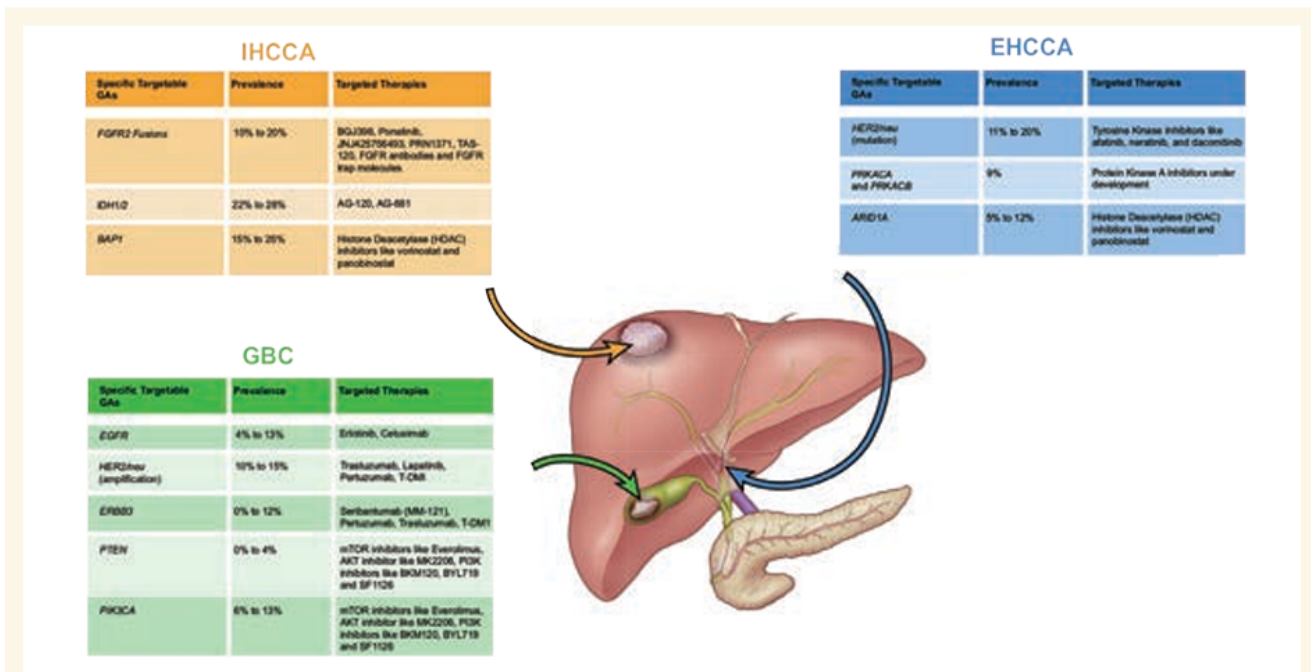


**Assoc. Prof. Priv.-Doz. Dr. Gerald Prager**



**Dr. med. univ. Hossein Taghizadeh**

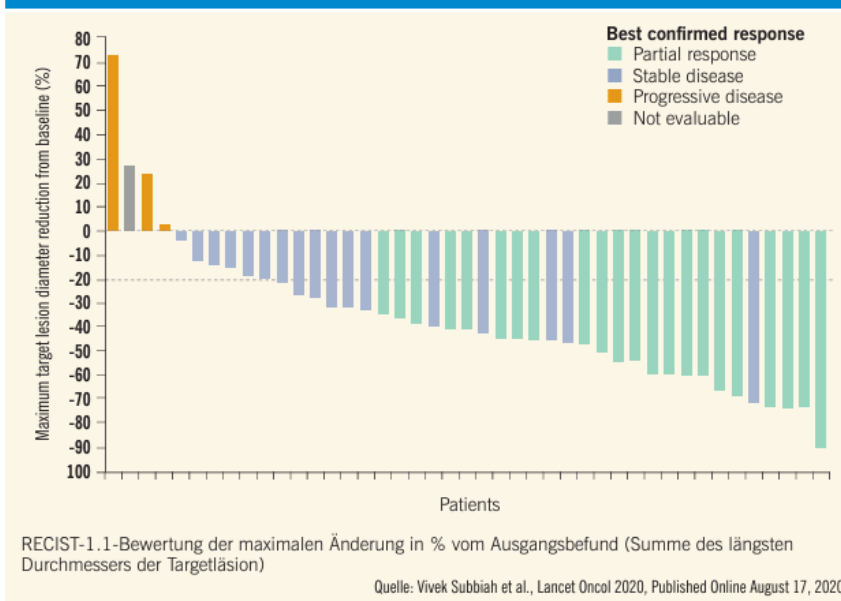
Comprehensive Cancer Center Vienna, Medizinische Universität Wien



Quelle: Jain A, Javle M. Molecular profiling of biliary tract cancer: a target rich disease. J Gastrointest Oncol 2016; 7 (5): 797-803

**Abb. 1: Cholangiokarzinome: eine Target-reiche Erkrankung**

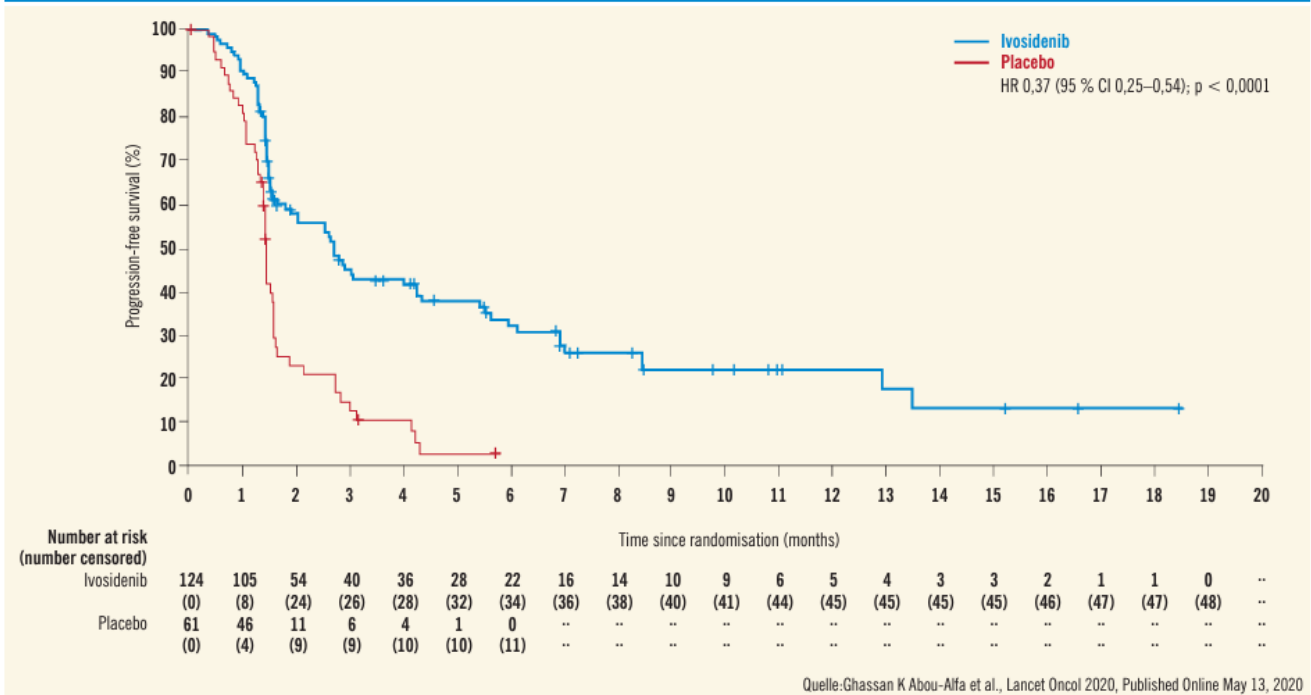
**Abb. 2:** ROAR-Basket-Studie: Dabrafenib + Trametinib bei Patienten mit BRAF-V600E-mutierten Gallen-trakt-Karzinomen



## BRAF-V600E-Mutationen

Das an unserer Abteilung entwickelte Konzept einer tumoragnostischen Blockade bei BRAF-V600E-mutierten Tumoren wurde in der dann von uns übernommenen und global durchgeführten Basketstudie ROAR u. a. auch im Cholangiokarzinom untersucht. Die soeben publizierten Daten einer Doppelblockade mit dem BRAF-Inhibitor Dabrafenib und dem MEK-Inhibitor Trametinib zeigen dabei sehr vielversprechende Ergebnisse (*Lancet Oncol 2020; 21: 1234–43*): Die vortherapierten Patienten zeigten unter dieser Chemotherapie-freien Behandlung mit der Doppelblockade in 47 % (95 % KI = 31–62) der 43 Patienten ▶

**Abb. 3:** ClarIDHy-Studie: Der primäre Endpunkt PFS konnte unter Ivosidenib vs. Placebo bei IDH1-mutierten Cholangiokarzinompatienten klar erreicht werden.



ein Ansprechen (Overall Response Rate), womit der primäre Endpunkt erreicht wurde. Obwohl 80 % der Patienten  $\geq 2$  Vortherapielinien erhielten, konnte mit Dabrafenib + Trametinib ein medianes Gesamtüberleben von 14 Monaten erreicht werden (95 % KI = 10–33) (**Abb. 2**).

### IDH1-Mutationen

Die ebenfalls erst rezent publizierte klinische Phase-III-Studie ClarIDHy (*Lancet Oncol* 2020; 21: 796–807) untersucht den Nutzen des selektiven IDH1-Inhibitors Ivosidenib (AG-120) bei detektierten IDH-Mutationen v. a. intrazellulärer Cholangiokarzinome (ca. 13 %) in vorbehandelten Patienten. Dieser small-molecular Target-Inhibitor konnte bereits bei IDH1-mutierten Patienten mit akuter myeloischer Leukämie seinen Nutzen unter Beweis stellen. 185 Patienten wurden prospektiv 2:1 gegen Placebo randomisiert, wobei ein Cross-over für die Placebo-Gruppe

nach Progress erlaubt war. Der primäre Endpunkt progressionsfreies Überleben (PFS) war unter Ivosidenib signifikant besser (median 2,7 Monate [95 % KI = 1,6–4,2] vs. 1,4 Monate [95 % KI = 1,4–1,6]; HR = 0,37; 95 % KI = 0,25–0,54; one-sided p < 0,0001). Der sekundäre Endpunkt Gesamtüberleben war mit 10,8 Monaten (95 % KI = 7,7–17,6) unter Ivosidenib ebenfalls gut. Das Nebenwirkungsprofil war dabei eher günstig mit 30 % vs. 22 % schweren Nebenwirkungen unter Ivosidenib vs. Placebo. Eine Zulassung ist in Europa noch ausständig (**Abb. 3**).

### FGFR2-Alterationen

In der wichtigen multizentrischen klinischen Phase-II-Studie FIGHT-202 (*Lancet Oncol* 2020; 21: 671–684) wurden im Zeitraum Januar 2017 bis März 2019 Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten cholangiozellulären Karzinom

eingeschlossen. Diese Patienten wurden in drei verschiedene Kohorten aufgeteilt: eine Kohorte mit FGFR2-Fusionen oder -Rearrangements (n = 107), eine Kohorte mit anderen FGF/FGFR-Alterationen (n = 20) und eine Kohorte mit keinen nachweisbaren FGF/FGFR-Alterationen (n = 18). Alle eingeschlossenen Patienten erhielten als antitumorale Therapie den oral bioverfügbaren FGFR-Inhibitor Pemigatinib mit einer Startdosis von 13,5 mg einmal täglich in einem dreiwöchigen Zyklus (2 Wochen Therapie, 1 Woche Pause). 38 der 107 Patienten (35,5 %) mit FGFR2-Fusionen oder -Rearrangements erzielten ein Therapieansprechen. Die Disease Control Rate aller 107 Patienten mit FGFR2-Fusionen oder -Rearrangements lag bei 82 %. Basierend auf dieser Studie wurde die klinische Phase-III-Studie FIGHT-302 (NCT03656536) etabliert, die Pemigatinib vs. systemische Chemotherapie Cisplatin + Gemcitabin in der Erstlinie bei inoperablen

oder metastasierten cholangiozellulären Karzinomen untersucht.

### MSI-High-Tumoren

Die klinische Phase-II-Studie KEY-NOTE-158 (*J Clin Oncol* 2019; 38: 1–10) untersuchte 233 Patienten mit 27 verschiedenen inoperablen oder metastasierten Tumorentitäten, ausgenommen Kolorektalkarzinome, die alle einen MSI-High-Status aufwiesen und mit dem Checkpoint-Inhibitor Pembrolizumab behandelt wurden. Die eingeschlossenen Patienten mit einem cholangiozellulären Karzinom (n = 22) erreichten ein Therapieansprechen von 41 % bestehend aus zwei complete responses und sieben partial responses. Somit lag das Therapieansprechen in dieser Subgruppe etwas oberhalb des Therapieansprechens in der Gesamtkohorte, das bei 34,3 % war. Das mediane PFS der Cholangiokarzinompatienten betrug 4,2 Monate und das mediane OS lag bei 24,3 Monaten.

### Zusammenfassung

„Unser Suchen kann kein Ende finden“ (Michel de Montaigne, französischer Philosoph und Essayist, 1533–1592), dieses Zitat trifft v. a. beim cholangiozellulären Karzinom zu. Die Zeiten einer systemischen Chemotherapie „für alle“, ohne das individuelle molekulare Profil zu kennen, scheinen beim cholangiozellulären Karzinom ebenso vorbei zu sein wie beim nichtkleinzelli-

gen Bronchuskarzinom. Wenngleich viele der oben genannten zielgerichteten Therapien in Europa noch auf ihre Zulassung in den jeweiligen Indikationen warten, so sollten wir schon jetzt testen. Zahlreiche klinische Studien oder

Early-Access-Programme ermöglichen bereits heute unter gewissen Voraussetzungen die Verwendung der o. g. Substanzen. Weitere größere Phase-III-Studien sind beim Rekrutieren, es bleibt also spannend! ■

**XALKORI®**  
**1st line**  
bei ROS1+ NSCLC

**XALKORI®**  
hat ein Gesamtüberleben von mehr als 4 Jahren (Median 51,4 Monate) bei ROS1+ NSCLC gezeigt<sup>1</sup>

wird von ESMO und NCCN Guidelines als Erstlinientherapie bei ROS1+ NSCLC empfohlen<sup>2,3</sup>

Xalkori® als Monotherapie ist zugelassen bei Erwachsenen zur:  
Erstlinientherapie des ALK+ fortgeschrittenen NSCLC;  
Therapie des vorbehandelten ALK+ fortgeschrittenen NSCLC;  
Behandlung des ROS1+ fortgeschrittenen NSCLC.

**mehr als 6**  
Jahre klinische Erfahrung mit XALKORI®

PF-01081537  
Fachkurzinformation siehe Seite 70

Details zu Warnhinweisen, Nebenwirkungen und Kontraindikationen kann man der aktuellen Fachinformation entnehmen, auch verfügbar auf [www.pfizermed.at](http://www.pfizermed.at).

1) Shaw AT et al. *Ann Oncol* 2019; 30:1021-1026.  
2) Flanchard et al. *Ann Oncol* 2018; 29(Suppl 4):iv192-iv237.  
3) NCCN: NCCN Guidelines V.2.019 - August 30, 2019

Pfizer Corp. Austria Ges.m.b.H., Floridsdorfer Hauptstraße 1, 1210 Wien, [www.pfizer.at](http://www.pfizer.at), [www.pfizermed.at](http://www.pfizermed.at)

**Pfizer**

**XALKORI**  
CRIZOTINIB

\* mehr als 6 Jahre bei ALK+ NSCLC und mehr als 3 Jahre bei ROS1+ NSCLC