

- ▶ **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, ...

Fortschritte 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.

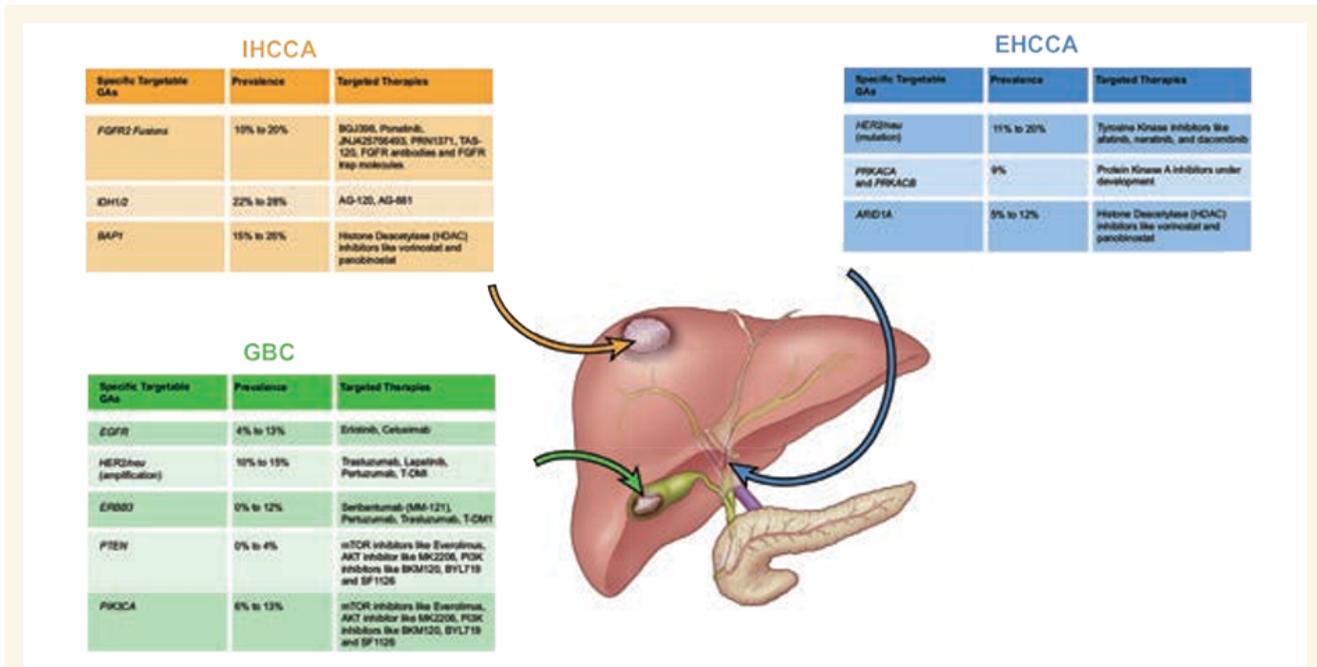


Assoc. Prof. Priv.-Doz. Dr. Gerald Prager



Dr. med. univ. Hossein Taghizadeh

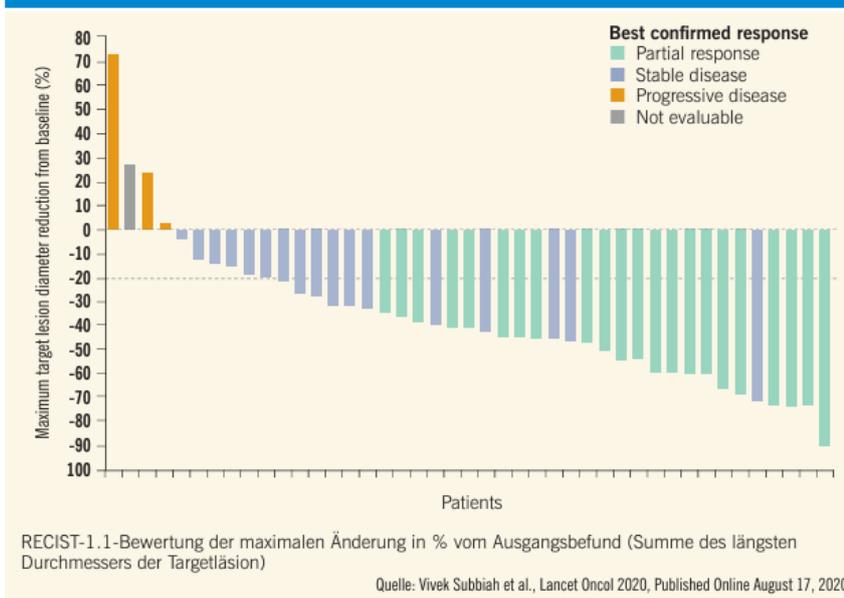
Comprehensive Cancer Center Vienna, Medizinische Universität Wien



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

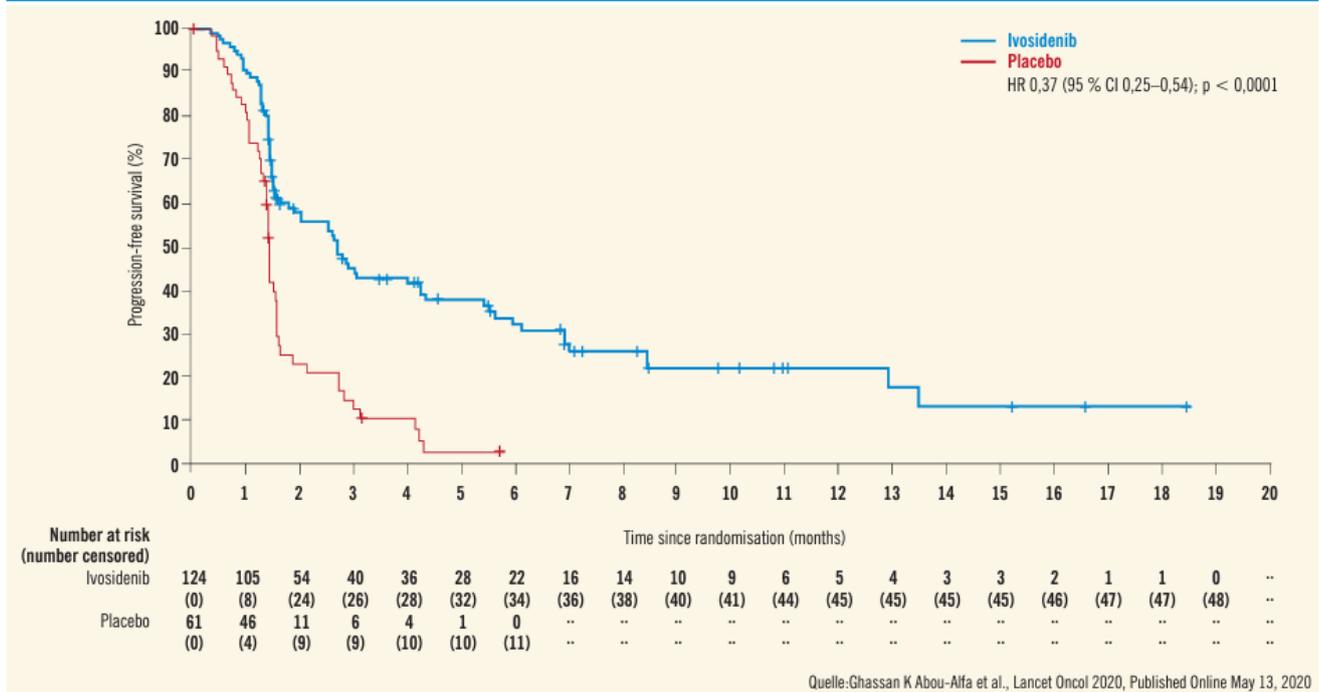
Abb. 2: ROAR-Basket-Studie: Dabrafenib + Trametinib bei Patienten mit BRAF-V600E-mutierten Gallen-trakt-Karzinomen



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 ≥ 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

