



- ▶ Biliäre Karzinome sind eine heterogene Erkrankungsgruppe, die mehrere Subtypen mit jeweils unterschiedlichen **molekularen Merkmalen** umfasst. Biliäre Karzinome weisen generell eine aggressive Tumorbilologie auf.
- ▶ Biliäre Karzinome sind ein Vorzeigemodell für Präzisionsonkologie und weisen mehrere **gezielt therapierbare** molekulare Aberrationen auf, die heutzutage zielgerichtet behandelt werden können, u. a. IDH1 und FGFR2 Fusion/Rearrangement und BRAF V600E.
- ▶ Die **molekulare Analyse** ist ein integraler Bestandteil des modernen therapeutischen Managements von Biliären Karzinomen und sollte vor Einleitung der Therapie durchgeführt werden.

Präzisionsonkologie

Biliäre Karzinome

Biliäre Karzinome (Biliary Tract Cancer = BTC) stammen vom Gallenepithel ab. BTC weisen eine aggressive Tumorbilologie auf und geht mit einer schlechten Prognose einher. BTC sind eine komplexe und heterogene Erkrankungsgruppe, die mehrere Subtypen mit jeweils unterschiedlichen molekularen Merkmalen umfasst. Obwohl BTC relativ selten sind, nimmt die Häufigkeit weltweit zu. Die späte Diagnose, die begrenzten Behandlungsmöglichkeiten und das mangelnde Verständnis der molekularen Mechanismen tragen zu einer schlechten Prognose mit einer niedrigen 5-Jahres-Überlebensrate (< 10 %) bei. Die systemische Chemotherapie mit Gemcitabin+Cisplatin ist Standard of Care in der palliativen Erstlinie, und die Kombination mit der Immuntherapie Durvalumab gemäß der Phase-III-Studie TOPAZ-1 sollte laut ESMO in der palliativen Erstlinie erwogen werden.

Präzisionsonkologie

Jedoch ist das Gebiet der BTC im starken Wandel, der v. a. ab der Zweitlinie evident wird. Die molekulare Charakterisierung mithilfe des Next-Generation Sequencing (NGS) und der Entwicklung von zielgerichteten Therapien haben die BTC zu einem Vorzeigemodell der Präzisionsonkologie gemacht. Die BTC, insbesondere die intrahepatischen cholangiozellulären Karzinome, weisen viele molekulare Ab-



Dr. in Theresa Schmalfuß

Arbeitsgruppe Gastrointestinale Onkologie, Onkologie - Klinische Abteilung für Innere Medizin 1, Universitätsklinikum St. Pölten



Dr. Hossein Taghizadeh, PhD, MSc

Arbeitsgruppe Gastrointestinale Onkologie, Onkologie - Klinische Abteilung für Innere Medizin 1, Universitätsklinikum St. Pölten



Assoz.-Prof. Priv.-Doz. Dr. Gerald Prager
Klinische Abteilung für Onkologie, Universitätsklinik für Innere Medizin I, Medizinische Universität Wien

errationen auf, die ab der Zweitlinie behandelt werden können. Beispielsweise kann gegen die IDH1 R132-Mutation Ivosidenib eingesetzt und gegen FGFR2-Fusionen und Rearrangements Pemigitinib angewendet werden. Beide Therapien sind oral anzuwenden und sowohl von der FDA als auch von der EMA zugelassen. Gegen die FGFR2-Fusionen und Rearrangements kann auch Futibatinib eingesetzt werden, das vor kurzem von der Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) eine positive Opinion erhalten hat. Weitere behandelbare molekulare Läsionen sind u. a. BRAF V600E, KRAS G12C, Microsatellite Instability-High (MSI-H), HER2-Amplifikationen und NTRK-Fusionen (**Abb.**).

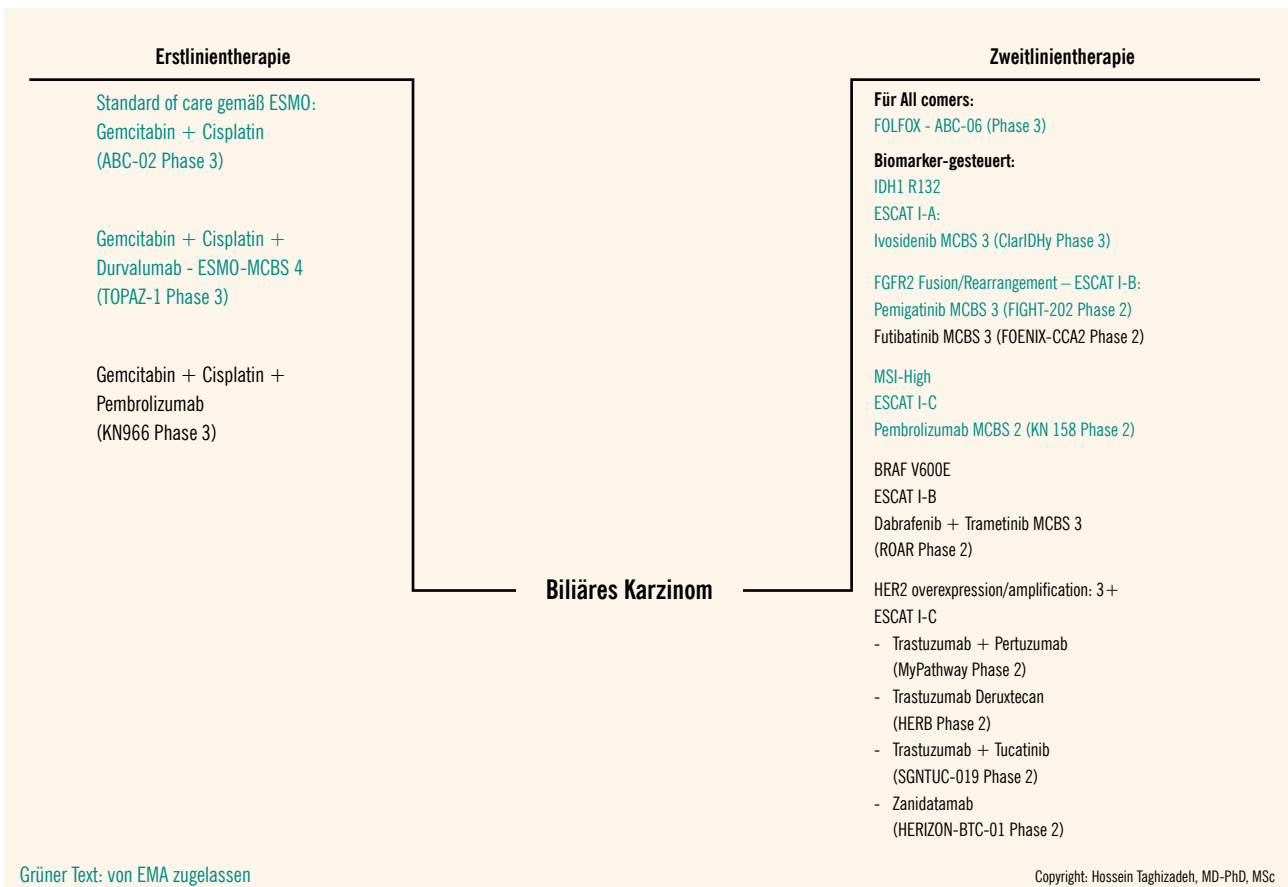
Daher ist die Erstellung von molekularen Profilen für das moderne therapeutische Management von BTC, insbesondere nach

Versagen der Erstlinientherapie, unerlässlich und wird sowohl von der European Society for Medical Oncology (ESMO) als auch von der American Society of Clinical Oncology (ASCO) empfohlen.

Ziel dieser praxisnahen Studie war es, die molekularen Profile metastasierter BTC-Fälle zu analysieren und die identifizierten molekularen Veränderungen gezielt zu behandeln. Durch das Verständnis der molekularen Merkmale von BTC können personalisierte Behandlungsansätze entwickelt werden, um die Behandlungsergebnisse der Patient:innen zu optimieren.

Methodik

Die Studie umfasste eine retrospektive Analyse von Patient:innen mit metastasiertem BTC im Zeitraum 2013–2022,



Grüner Text: von EMA zugelassen

Copyright: Hossein Taghizadeh, MD-PhD, MSc

Abb.: Übersicht Erst- und Zweitlinientherapie des BTC

die an einem dieser drei Zentren einem molekularen Profiling unterzogen wurden: AKH Wien/MUW Wien, UK St. Pölten/KLPU und UK Krems/KLPU. Das molekulare Profil wurde mithilfe von Immunhistochemie und NGS angefertigt. Die identifizierten genetischen Aberrationen wurden anhand der ESMO-Scale for Clinical Actionability of molecular

Targets (ESCAT) bewertet, um ihren klinischen Stellenwert auf der Grundlage der verfügbaren Daten zu beurteilen.

Resultate

Insgesamt wurde das molekulare Profil von 92 Patient:innen mit einem metastasierten BTC untersucht. Alle Patient:innen

waren Kaukasier, und die Kohorte umfasste 52 Männer und 40 Frauen. Die häufigste Subentität war das intrahepatische cholangiozelluläre Karzinom mit über 60 %. Insgesamt identifizierten wir 205 molekulare Aberrationen, darunter 198 Mutationen in 89 verschiedenen Genen bei 61 Patient:innen.

Die häufigsten Mutationen fanden sich in den Genen KRAS und TP53. Weitere häufige beobachtete Mutationen waren PIK3CA, FGFR2, DNMT3A, IDH1, IDH2, CDKN2A, BAP1, NF1 und NF2. Diese genetischen Läsionen machten zusammen über 40 % aller Mutationen aus. Bei 15 Patient:innen wurden keine Mutationen festgestellt. Bei 16 Patient:innen schlug die molekulare Profilerstellung fehl, weil kein oder nicht genügend Material zur Verfügung stand. Auf der Grundlage der aktuellen ESCAT-Klassifikation (**Tab.**) wiesen 19 Patient:innen eine gezielt therapiebare molekulare Aberration mit mindestens einer ESCAT-III-Stufe auf, was 25 % aller Patient:innen (n = 76) mit einer erfolgreichen molekularen Analyse entspricht. ▶

Tab.: Molekulare Aberration und ESCAT Tier	
Molekulare Aberration	ESCAT Tier
IDH1 R132	ESCAT I-A
FGFR2 Fusion/Rearrangement	ESCAT I-B
BRAF V600E	ESCAT I-B
MSI-High	ESCAT I-C
HER 2 overexpression/amplification	ESCAT I-C
NTRK fusion	ESCAT I-C
KRAS G12C	ESCAT I-C
BRCA 1/2	ESCAT III-A
PALB2	ESCAT III-A
PIK3CA	ESCAT III-A
KRAS G12C	ESCAT III-A
MET amplification	ESCAT III-A
RET fusion	ESCAT III-A

Copyright: Theresa Schmalfuß, MD; Hossein Taghizadeh, MD-PhD, MSc

Insgesamt erhielten zehn Patient:innen eine zielgerichtete Therapie basierend auf dem molekularen Profil, darunter ein Patient mit einer BRAF-V600E-Mutation, der ein partielles Ansprechen erreichte, zwei Patient:innen mit MSI-H-Status (Mikrosatelliteninstabilität hoch), die mit Pembrolizumab behandelt wurden und ein komplettes Ansprechen erzielten, und ein Patient mit einer FGFR2-Genfusion, der mit Pemigatinib eine stabile Erkrankung erreichte.

Fazit

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass in dieser Studie häufige molekulare Aberrationen bei metastasierten BTC-Patient:innen identifiziert und die Durchführbarkeit gezielter Therapien auf der Grundlage individueller molekularer Profile nachgewiesen wurde. Die Ergebnisse verdeutlichen das Potenzial für personalisierte Behandlungsansätze bei BTC

auf der Grundlage molekularer Merkmale. Folglich ist die Erstellung molekularer Profile ein integraler Bestandteil des modernen therapeutischen Managements von BTC-Patient:innen und sollte in der klinischen Routinepraxis vor Einleitung der Therapie (upfront) durchgeführt werden. ■

Literatur beim Verfasser