

Metastasierte biliäre Karzinome

Prof. Dr. Georg Maschmeyer
georg.maschmeyer@charite.de

CCC – Leitlinien 2024



onkopedia leitlinien



2024

Biliäre Karzinome



SPECIAL ARTICLE

Biliary tract cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up★

A. Vogel¹, J. Bridgewater², J. Edeline^{3,4}, R. K. Kelley⁵, H. J. Klumpen⁶, D. Malka^{7,8}, J. N. Primrose⁹, L. Rimassa^{10,11}, A. Stenzinger¹², J. W. Valle^{13,14} & M. Ducreux^{8,15}, on behalf of the ESMO Guidelines Committee*



2023

Diagnostik und Therapie des Hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome

Version 4.0 – August 2023

AWMF-Registernummer: 032-053OL

263 Seiten



National Comprehensive
Cancer Network®

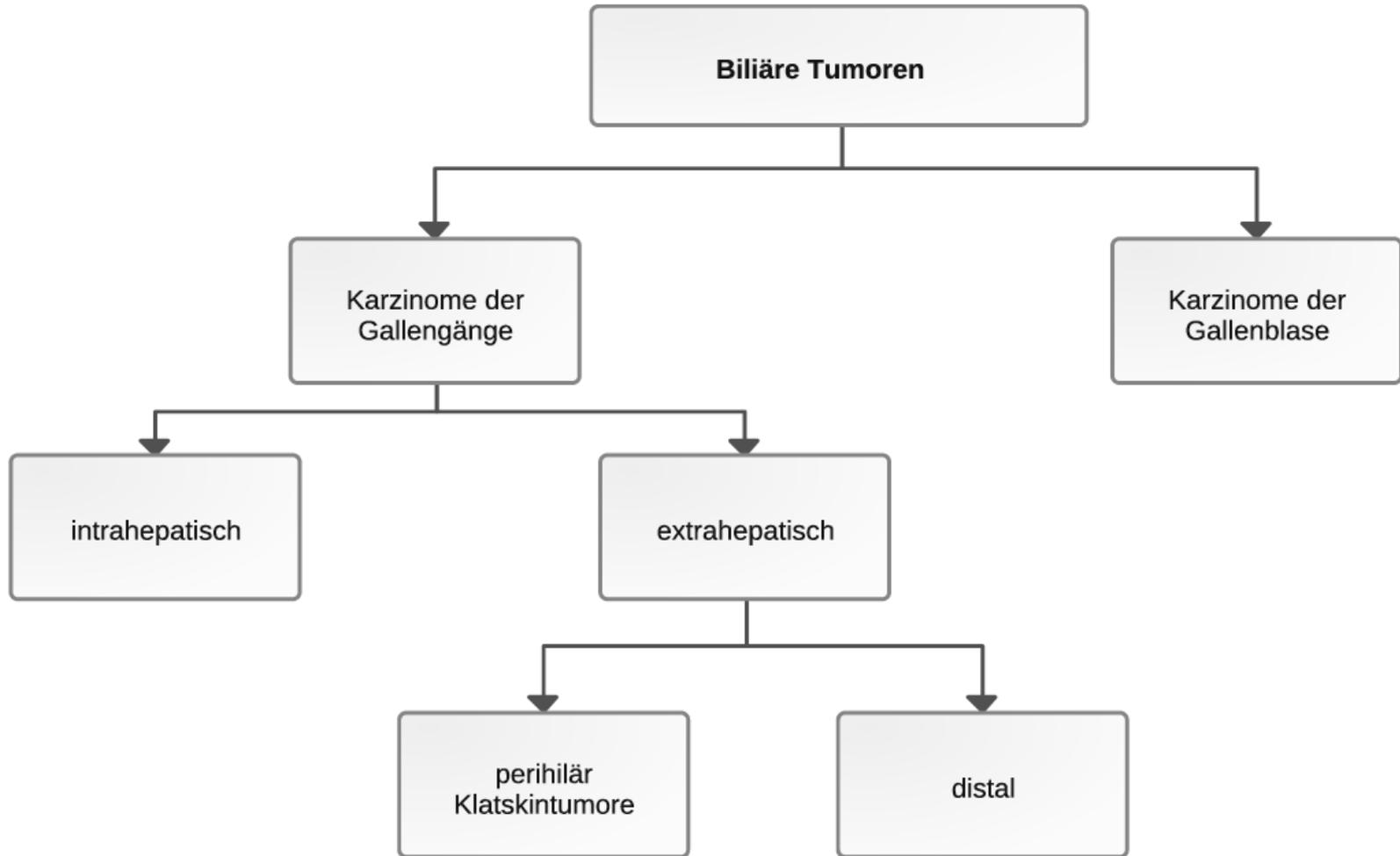
NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®)

Biliary Tract Cancers

Version 3.2023 — November 8, 2023

NCCN.org

Biliäre Karzinome

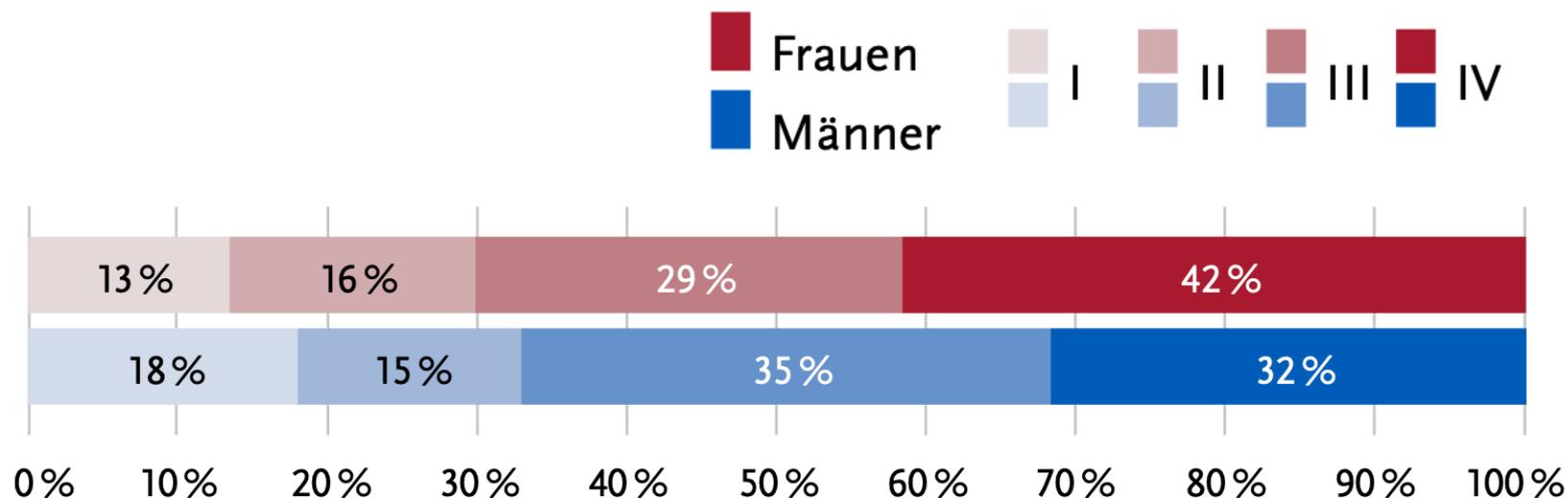


<https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/biliaere-karzinome/@@guideline/html/index.html>

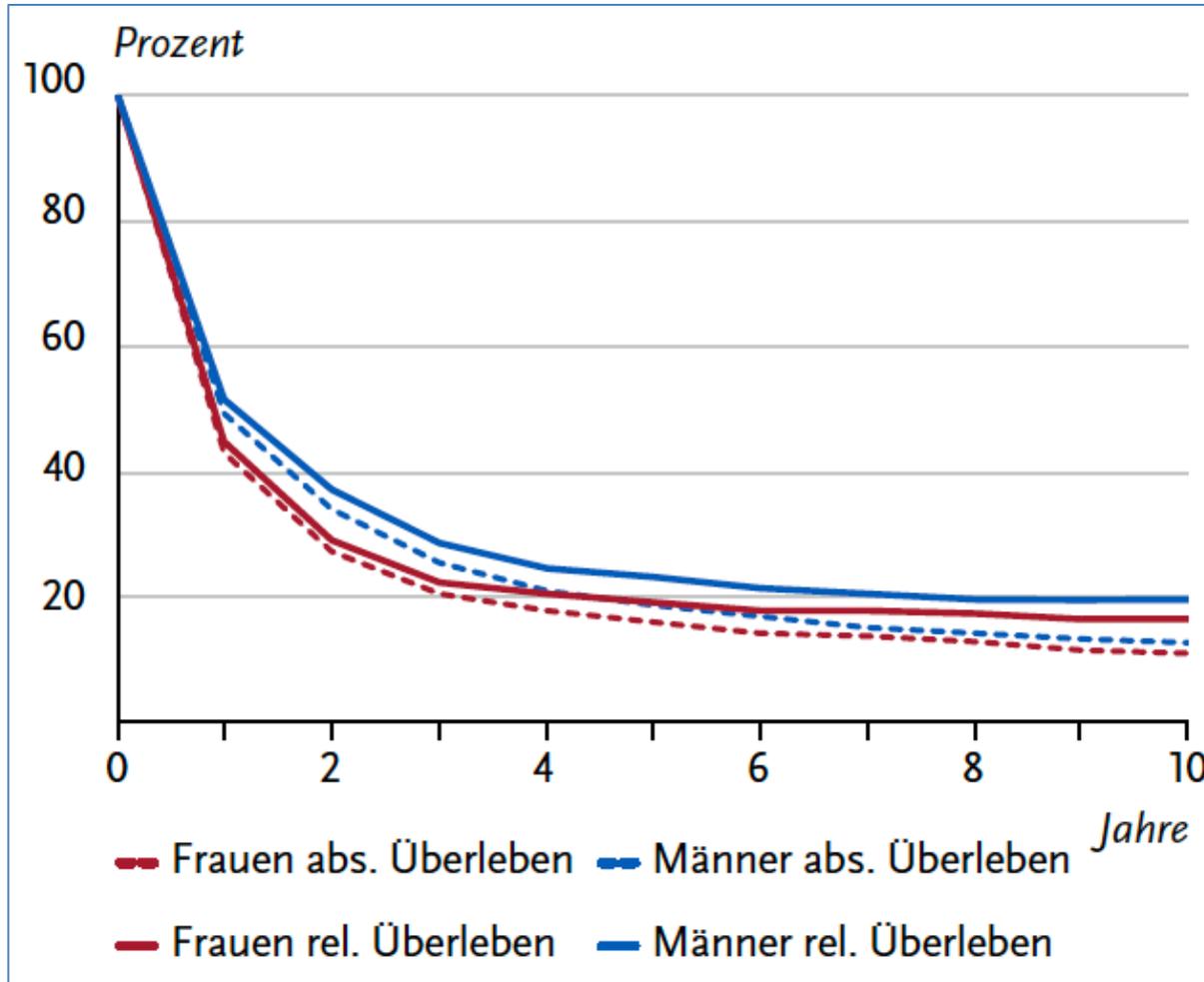
Biliäre Karzinome (BTC): Epidemiologie

- BTC treten in Europa, Australien und den USA mit einer Inzidenz von 0,3-3,5/100000 Einwohner auf
- In Deutschland jährlich ungefähr 8.000 Neudiagnosen
- In Ländern mit häufigen **Trematoden (Saugwürmer)**-Infektionen der Leber ist die Inzidenz deutlich höher
(Hundal R & Shaffer EA, Clin Epidemiol 2014;6:99-109)

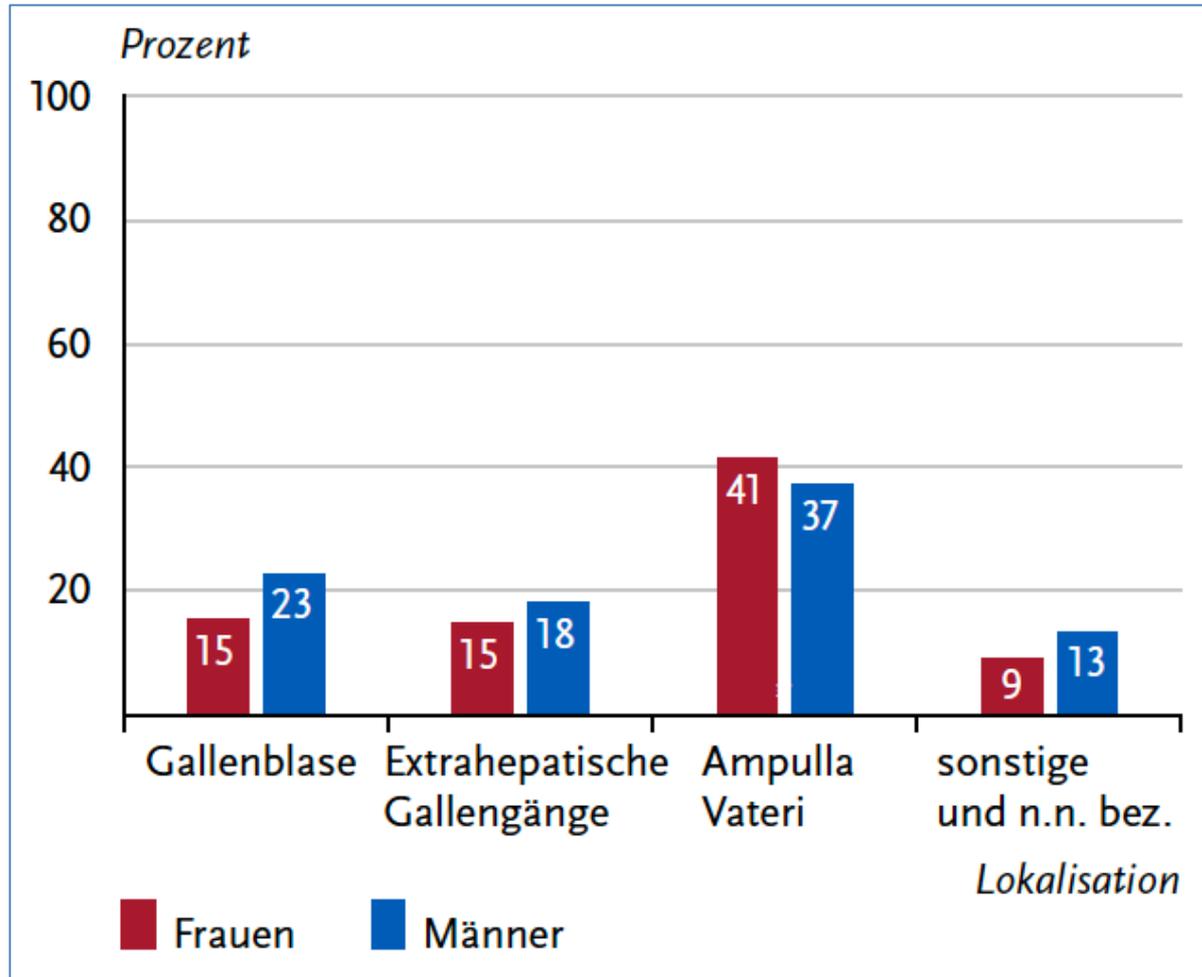
Biliäre Karzinome: Stadien bei Erstdiagnose



Biliäre Karzinome: Gesamtüberleben



Biliäre Karzinome: 5-J.-ÜL nach Lokalisation



https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2023/kid_2023_c23_c24_gallenblase.pdf?__blob=publicationFile

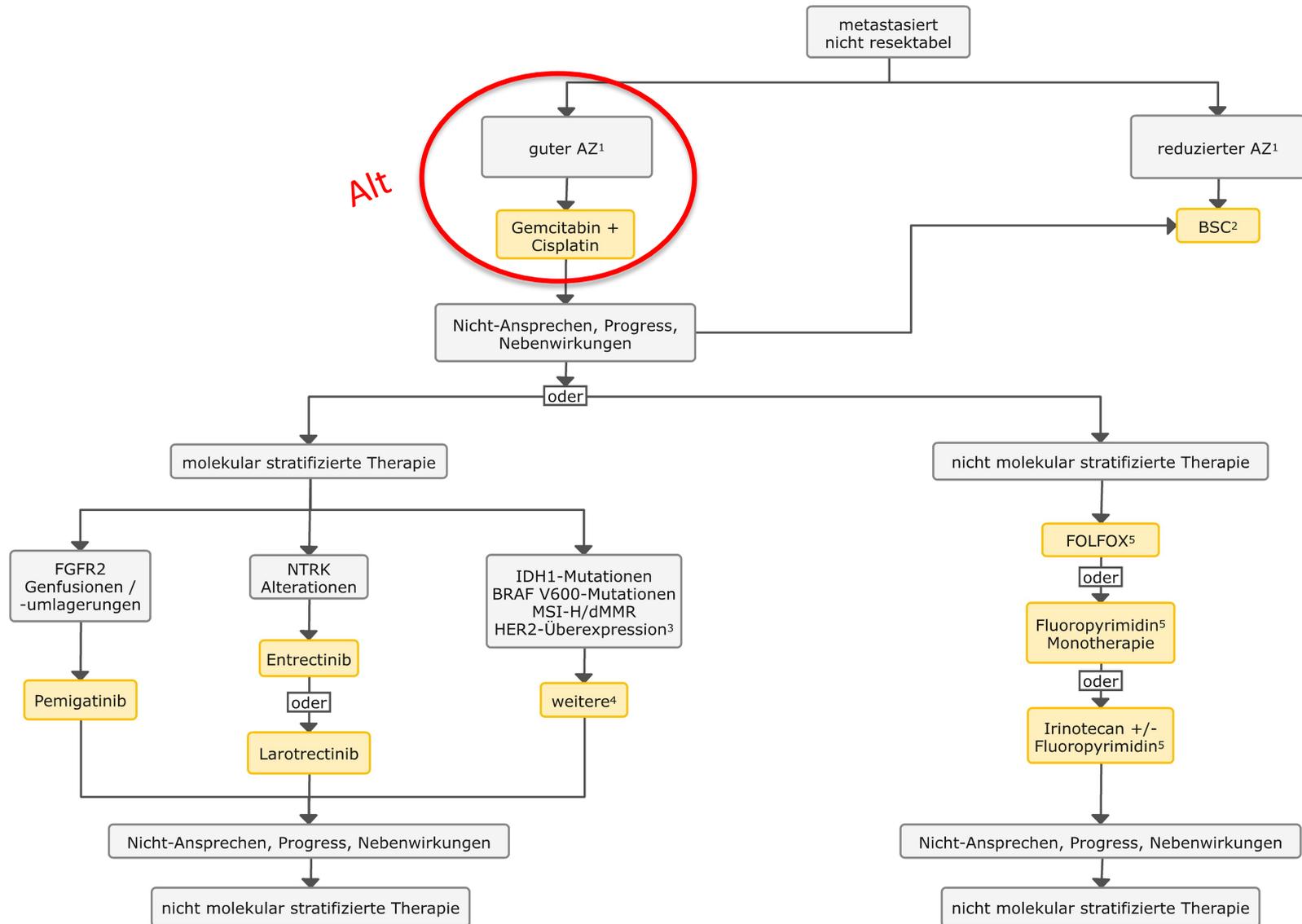
BTC – Molekularpathologie

- **77% Trefferquote** (*Tomczak A et al, Br J Cancer 2022;127:1701-1708*)
- **NGS bevorzugt, incl.**
 - IDH1/IDH2
 - HER2
 - FGFR2/FGFR3
 - NTRK
 - BRAF
 - MSI/MMR (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2)
 - BRCA2
 - CDK12/CDKN2A/CDKN2B
 - EGFR
 - GATA6
 - PIK3CA
 - KRAS G12C u.a.

Vogel A et al (ESMO Guideline), Ann Oncol 2023;34:127-140

Umemoto K et al, J Natl Cancer Inst 2022;114:1279-1286

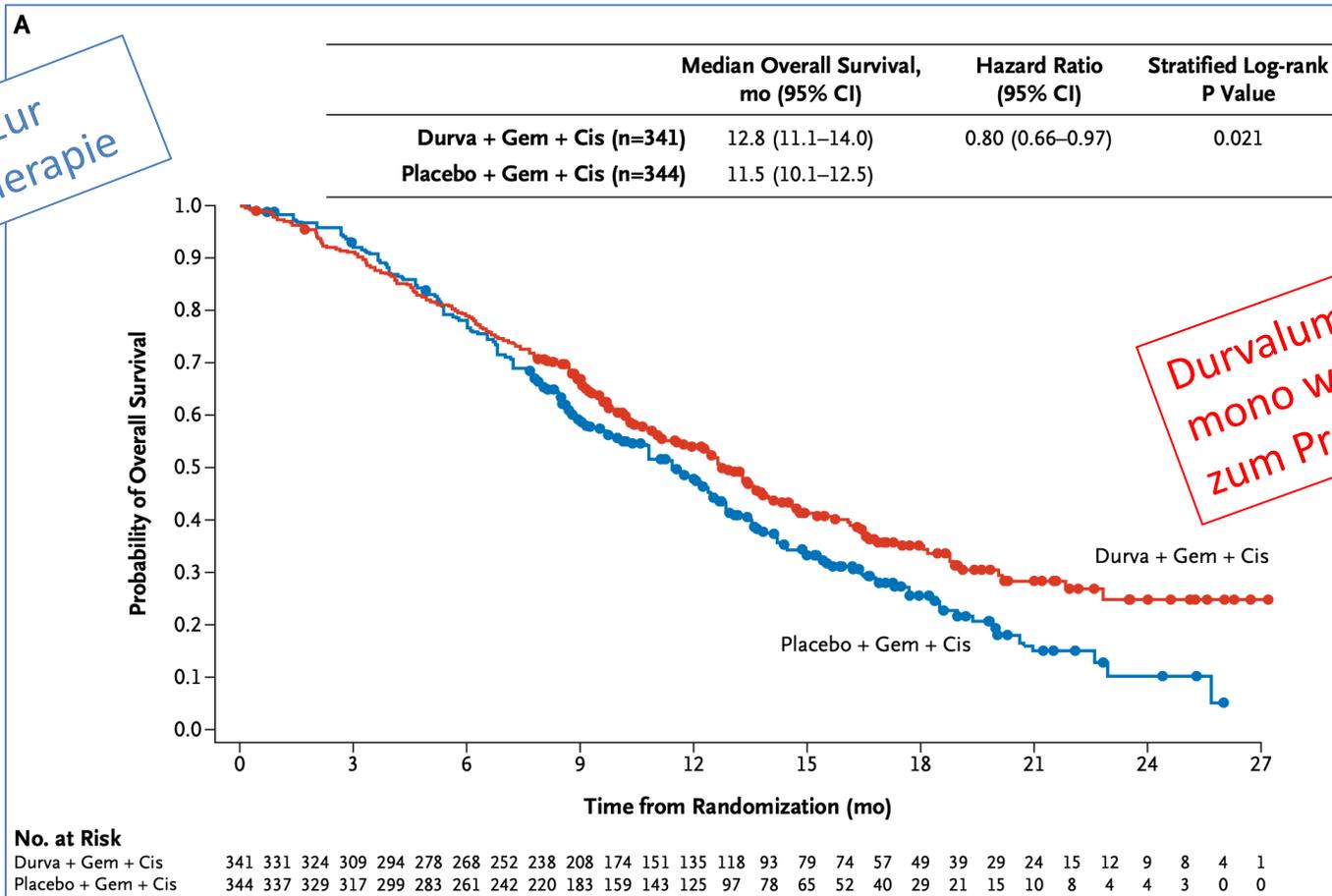
BTC – Therapie im Stadium IV 2021



BTC – (Chemo-)Immuntherapie

- Erstlinienstandard: Cis/Gem **plus Durvalumab**
 - Oh DY et al, NEJM Evidence 2022;1:8 (TOPAZ-1-Studie)

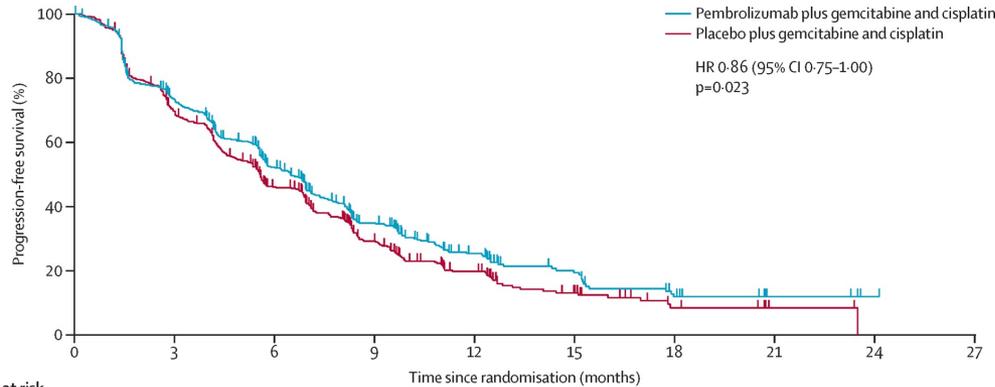
Zugelassen zur
Erstlinientherapie



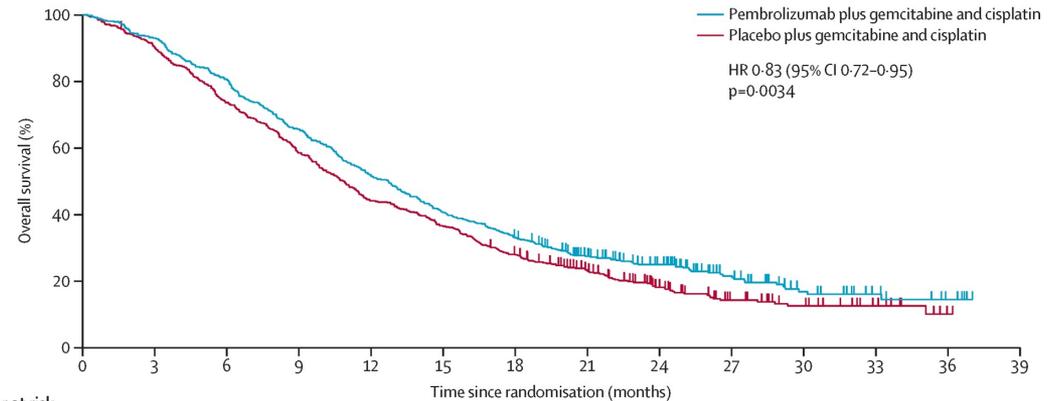
Durvalumab
mono weiter bis
zum Progreß

BTC – (Chemo-)Immuntherapie

- **Erstlinienalternative: Cis/Gem plus Pembrolizumab**
 - Kelley RK et al (KEYNOTE-966), *Lancet* 2023;401:1853-1865.



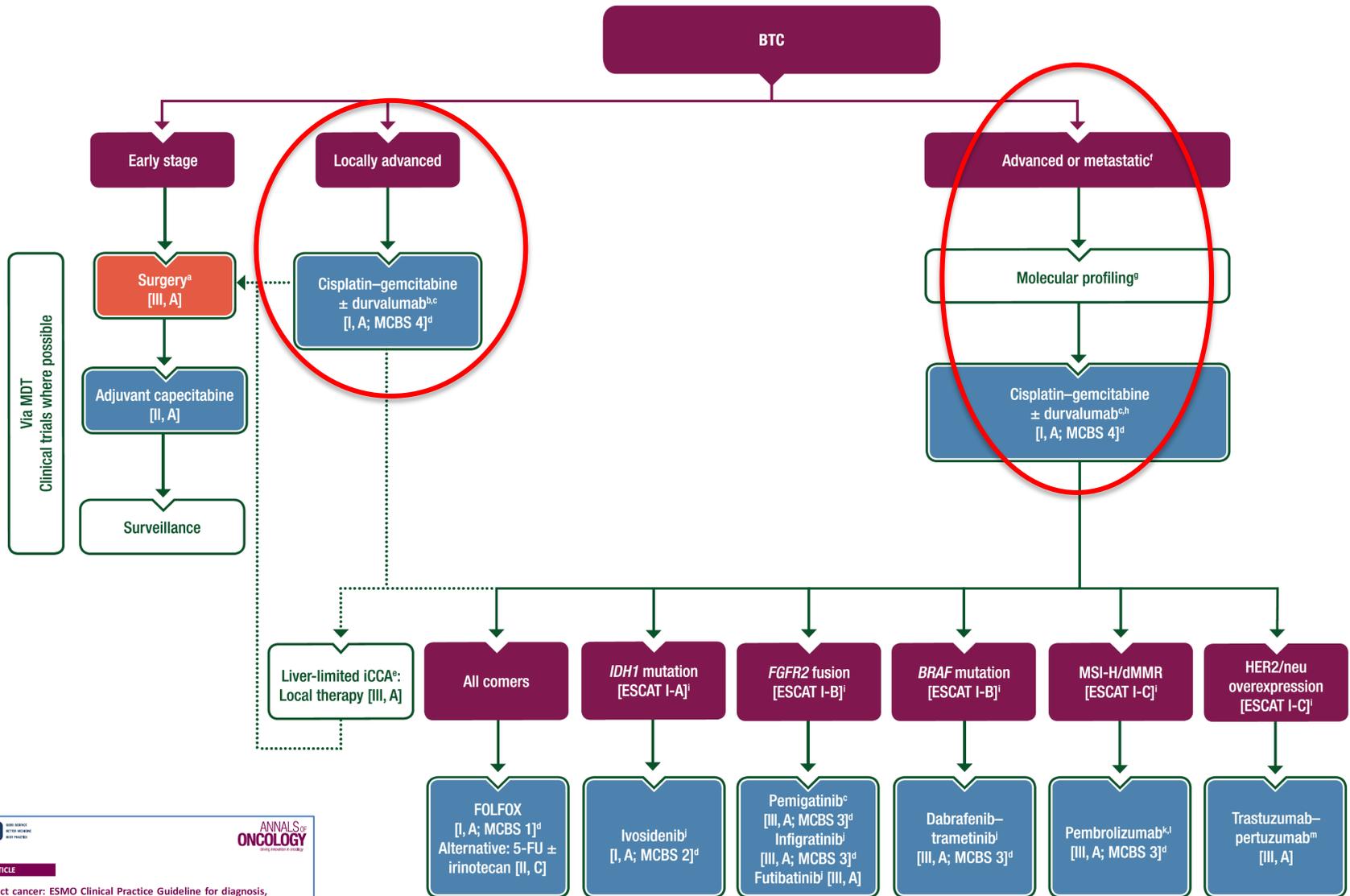
Number at risk (number censored)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
Pembrolizumab plus gemcitabine and cisplatin	533 (0)	368 (27)	238 (55)	121 (101)	62 (13)					
Placebo plus gemcitabine and cisplatin	536 (0)	352 (25)	211 (50)	99 (94)	51 (11)					



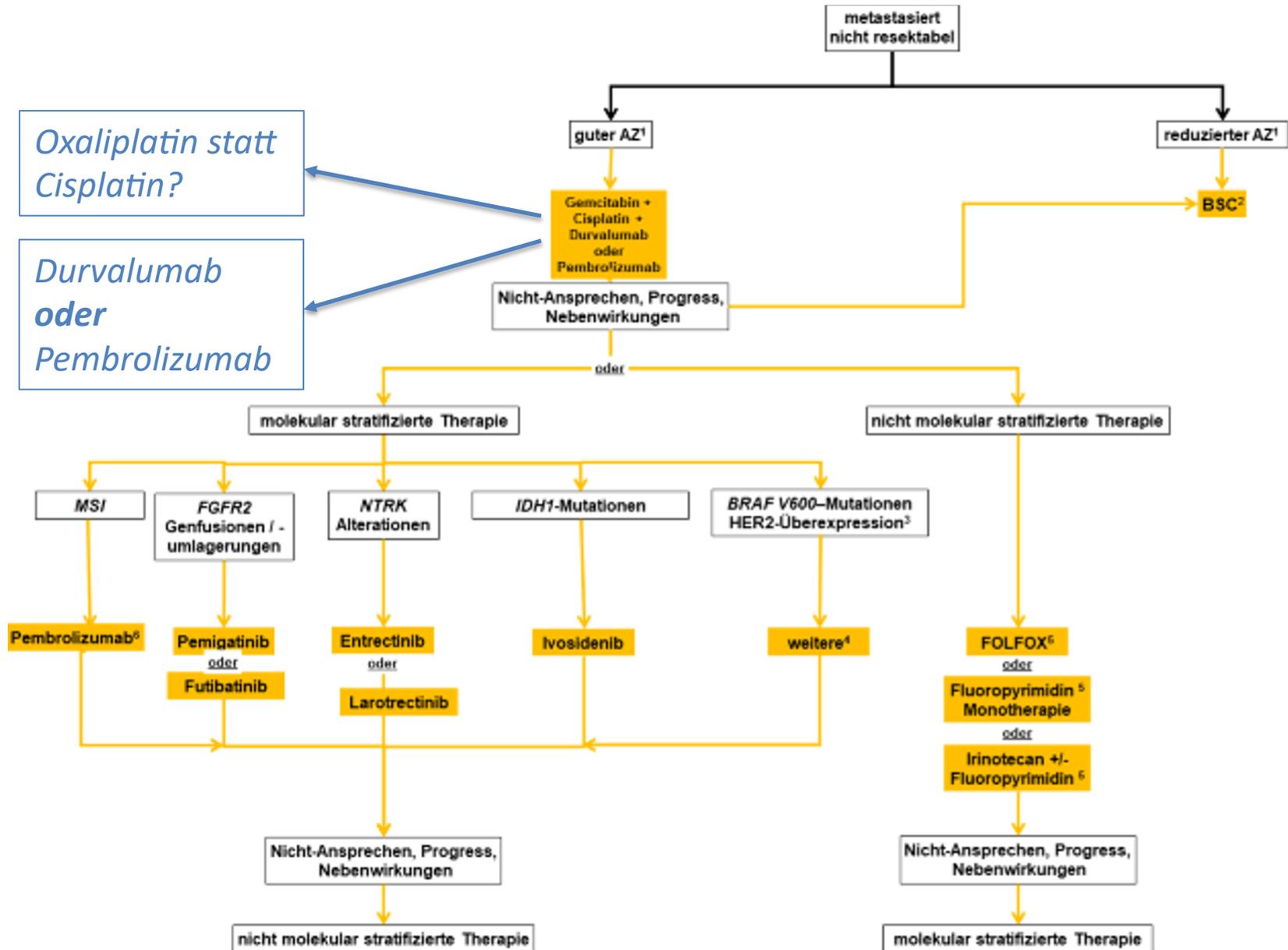
Number at risk (number censored)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39
Pembrolizumab plus gemcitabine and cisplatin	533 (0)	496 (0)	430 (0)	350 (0)	275 (0)	217 (0)	175 (1)	122 (26)	88 (50)	46 (83)	21 (100)	11 (109)	5 (114)	0 (119)
Placebo plus gemcitabine and cisplatin	536 (0)	483 (1)	394 (1)	313 (1)	236 (1)	195 (1)	148 (3)	97 (30)	59 (49)	32 (65)	20 (74)	10 (84)	1 (92)	0 (93)

Zugelassen zur
Erstlinientherapie

BTC – Therapiealgorithmus ESMO 2023

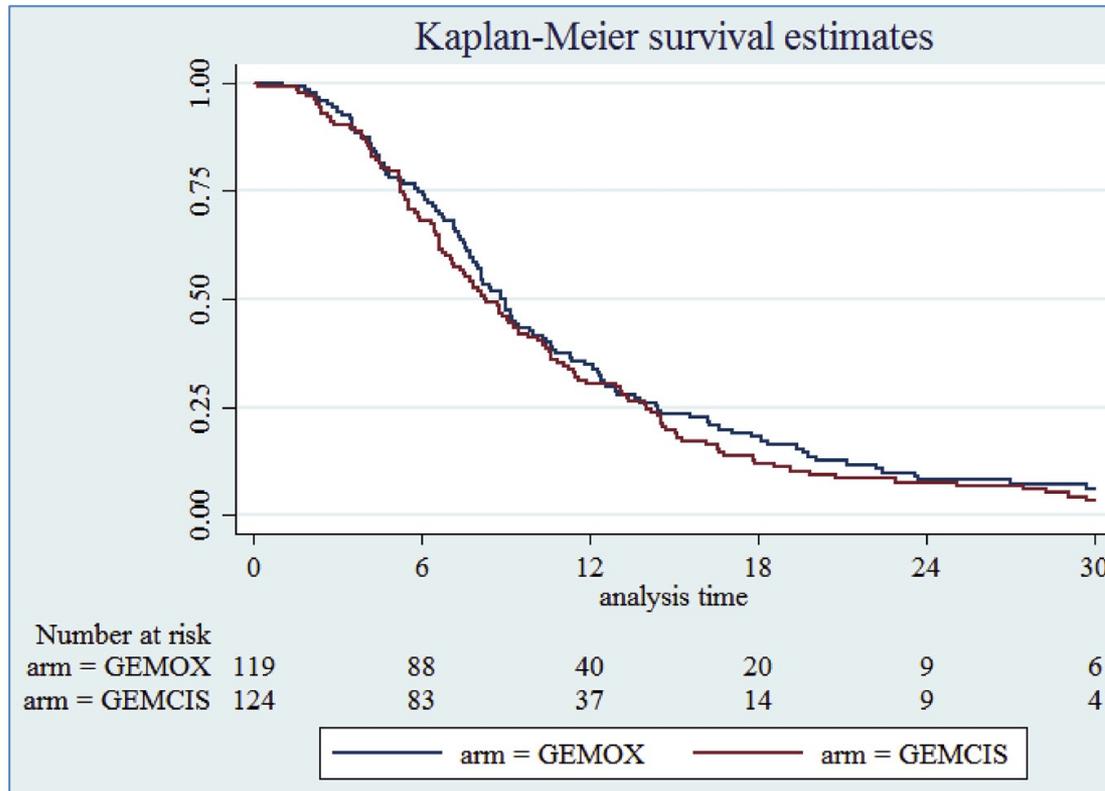


BTC – Therapiealgorithmus Onkopedia 2024



BTC: Cisplatin-ungeeignete Pat.

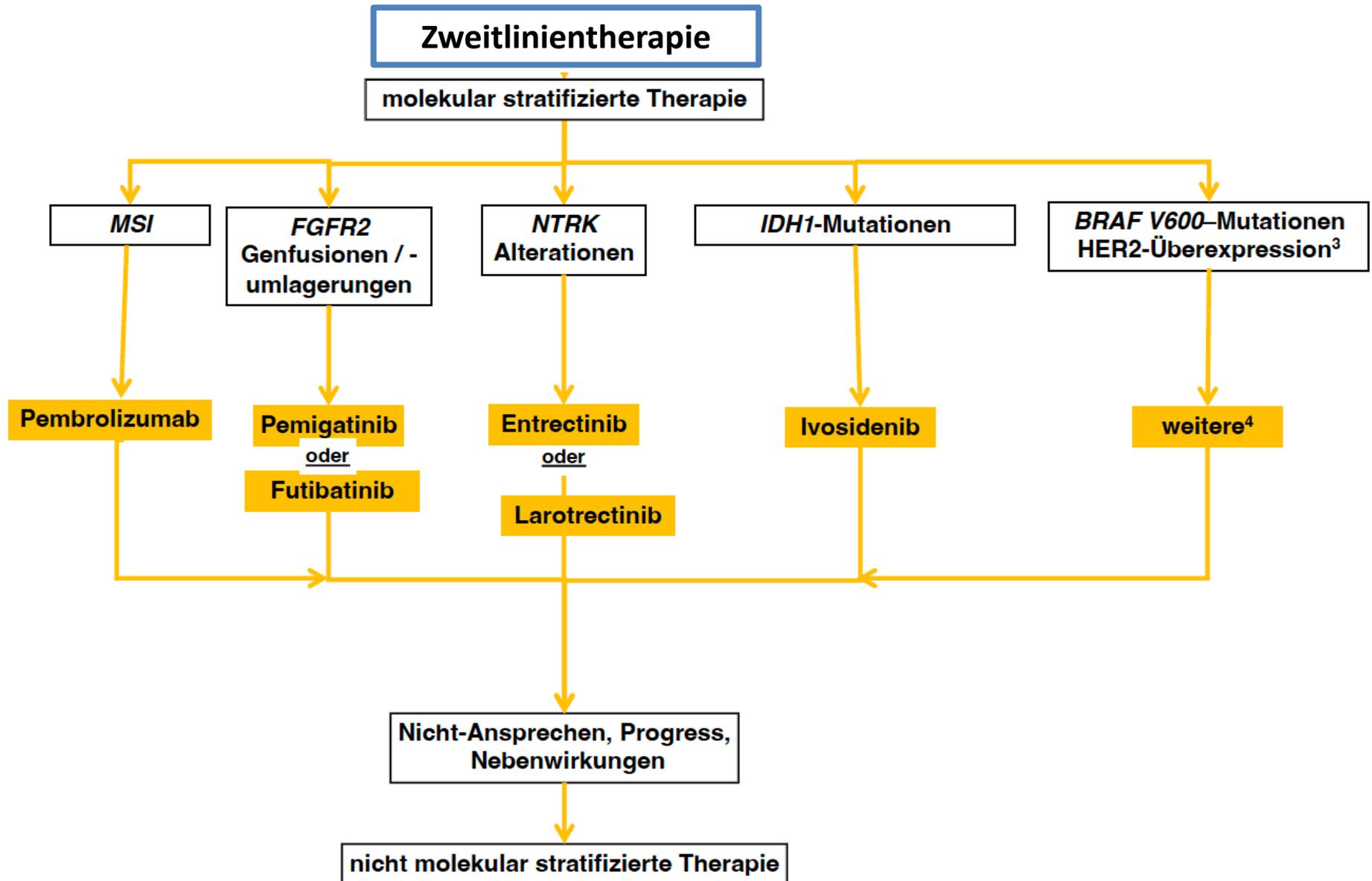
- „Bei eingeschränkter Nierenfunktion kann Oxaliplatin statt Cisplatin eingesetzt werden.“ (Onkopedia-LL 2024)



Sharma A et al, Eur J Cancer 2019;123:162-170

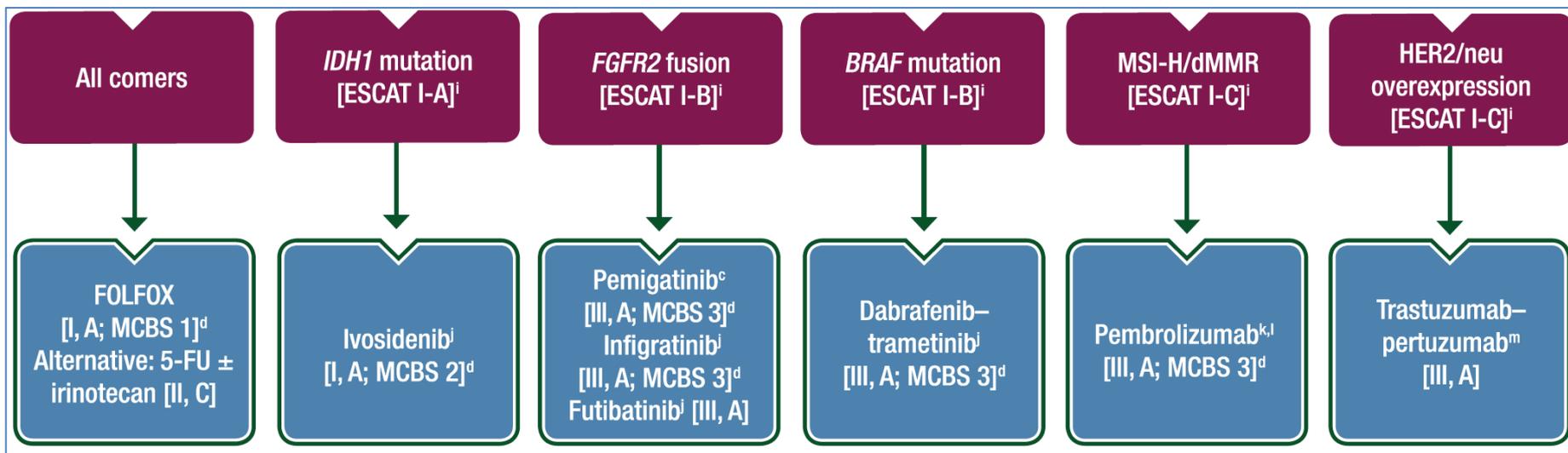
- Aber: PD(L)1-Inhibition plus Gem/Ox bislang nicht geprüft

BTC – Therapiealgorithmus Onkopedia 2024



BTC – Zielgerichtete Therapien ESMO 2023

- Empfohlen als **Zweitlinientherapie**



BTC – Zielgerichtete Therapien

Molekularpathologisch $\leq 40\%$ Targets identifizierbar

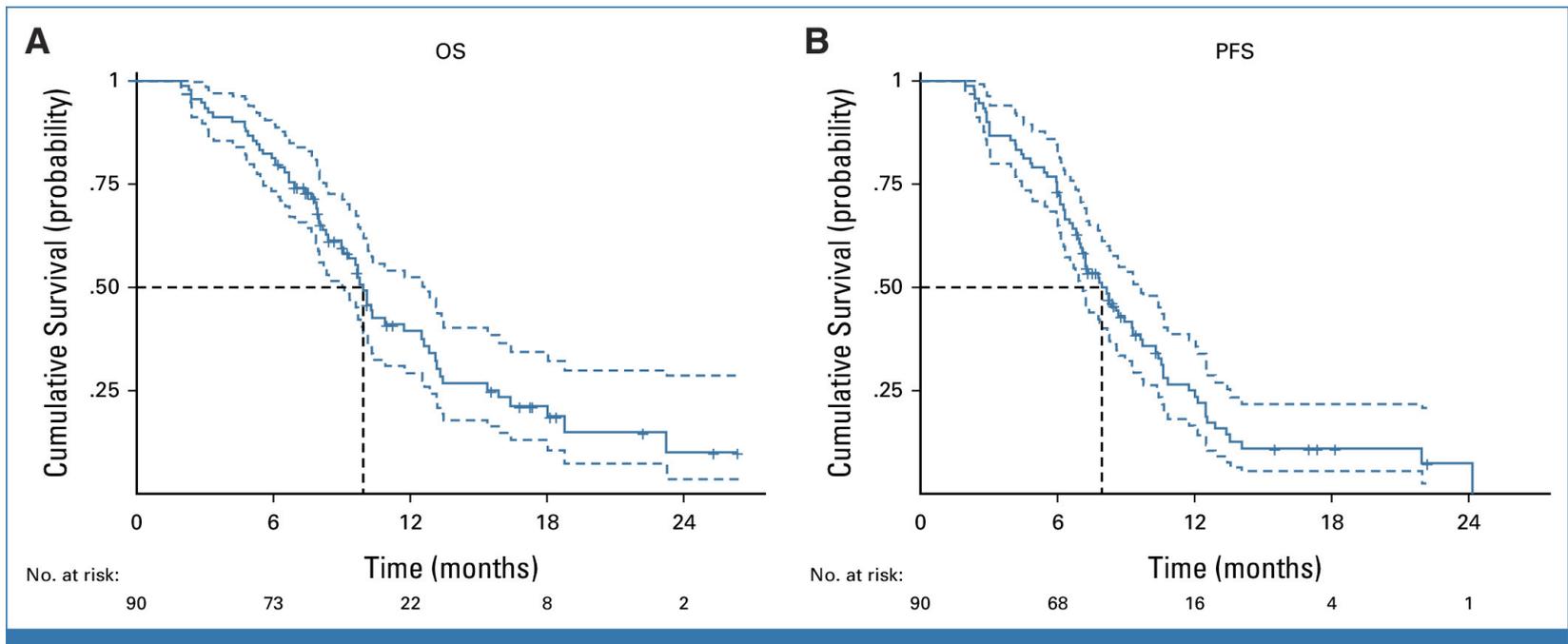
- FGFR2-Genfusionen und –umlagerungen (10-16%):
 - Pemigatinib (Futibatinib, Infigratinib) als Zweitlinientherapie
- NTRK-Fusionen ($< 1\%$):
 - Larotrectinib/Entrectinib als Primärtherapie
- IDH1-Mutationen ($\leq 25\%$):
 - Ivosidenib als Zweitlinientherapie
- BRAF V600-Mutationen (5-7%):
 - Dabrafenib/Trametinib als Zweitlinientherapie
- HER2-Mutation/-Amplifikation/-Überexpression (15%):
 - Trastuzumab-basierte Zweitlinientherapie => ORR 29,4%,
DCR 79,4% (*Lee CK et al, Lancet Gastroenterol Hepatol 2023;8:56-65*)
- KRAS^{G12C}-Mutation (1%): Adagrasib (5/12 Response, PFS 7.4 Mo.)
(*Bekaii-Saab TS et al, J Clin Oncol 2023;41:4097-4106*)

BTC – Zielgerichtete Therapie bei HER2+

- Als **Zweitlinientherapie**
 - **Trastuzumab plus Pertuzumab** (My PAtHway Studie): n=39, ORR 23%, medianes PFS 4,0 Monate (Javle Lancet Oncol 2021)
 - **Neratinib**: n=25, ORR 16%, medianes PFS 2,8 Monate (Harding Nat Commun 2023)
 - **Trastuzumab-Deruxtecan**: n=22, ORR 36%, medianes PFS 5,1 Monate (Ohba JCO 2022 – ASCO abstract 4006, *bis 3/2024 nicht publiziert*)
 - **Tucatinib + Trastuzumab**: n=29, ORR 47%, medianes PFS 5,5 Monate (Nakamura JCO 2023)
 - **Zanidatamab**: n=80, ORR 41%, medianes PFS 5,5 Monate (Harding Lancet Oncol 2023)

BTC – Zielgerichtete 1L-Therapie bei HER2+

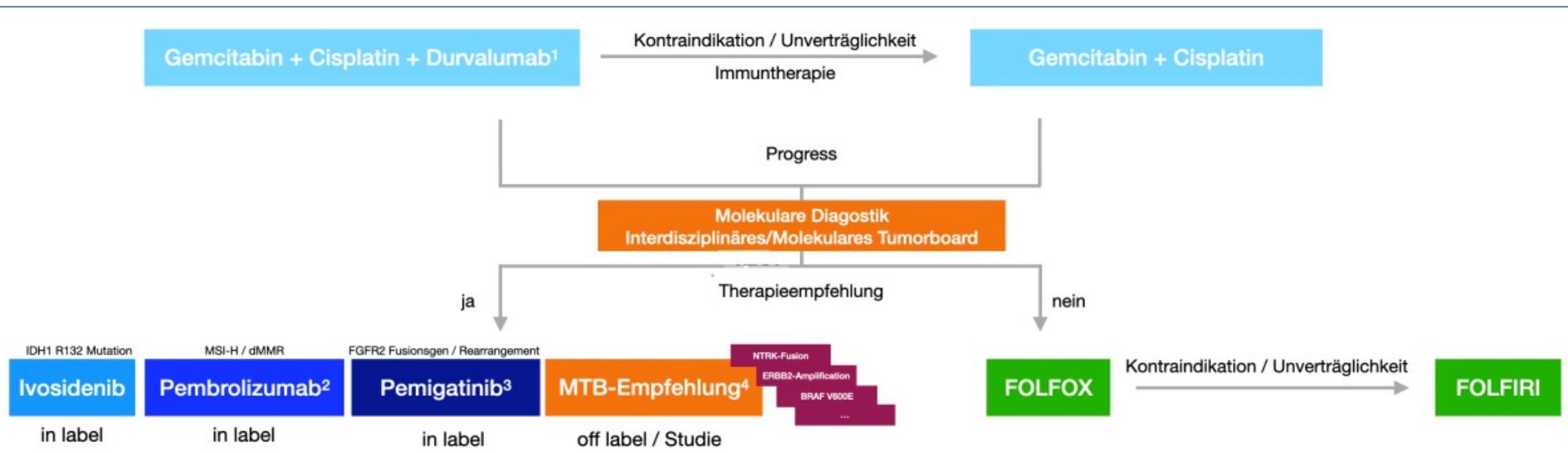
- **Cis/Gem plus Trastuzumab first-line**
- 876 screened patients, 118 (13.4%) were found to have HER2-positive status, of whom 90 were enrolled
- CR or PR was seen in 50 (55.5%) patients
- Overall disease control rate of 80%



BTC – Therapiealgorithmus AWMF 2023

Pembro fehlt noch

Ggf. Oxali- statt Cisplatin



Auch hier zielgerichtete Therapie erst ab 2L

BTC – Sekundärtherapie im Stadium IV bei fehlendem Target

- FOLFOX
- Capecitabin/Irinotecan
- Monotherapie 5-FU, Capecitabin, Irinotecan



PRINCIPLES OF SYSTEMIC THERAPY

Primary Treatment for Unresectable and Metastatic Disease

Preferred Regimens

- Durvalumab + gemcitabine + cisplatin (category 1)^{d,e,f,4}
- Pembrolizumab + gemcitabine + cisplatin (category 1)^{e,f,5}

Other Recommended Regimens

- Gemcitabine + cisplatin (category 1)⁶
- FOLFOX
- Capecitabine + oxaliplatin
- Gemcitabine + albumin-bound paclitaxel
- Gemcitabine + capecitabine
- Gemcitabine + oxaliplatin
- Gemcitabine + cisplatin + albumin-bound paclitaxel (category 2B)¹
- Single agents:
 - ▶ 5-fluorouracil
 - ▶ Capecitabine
 - ▶ Gemcitabine

Useful in Certain Circumstances

- Targeted therapy ([BIL-C 3 of 5](#))

Subsequent-Line Therapy for Biliary Tract Cancers if Disease Progression⁹

Preferred Regimens

- FOLFOX⁷

Other Recommended Regimens

- FOLFIRI (category 2B)⁸
- Regorafenib (category 2B)⁹
- Liposomal irinotecan + fluorouracil + leucovorin (category 2B)¹⁰
- See also: Preferred and Other Recommended Regimens for Unresectable and Metastatic Disease above

Useful in Certain Circumstances

- Targeted therapy ([BIL-C 3 of 5](#))
- Nivolumab (category 2B)^{e,f,11}
- Lenvatinib + pembrolizumab (category 2B)^{e,f,12}



PRINCIPLES OF SYSTEMIC THERAPY TARGETED THERAPY

Primary Treatment for Unresectable and Metastatic Disease

Useful in Certain Circumstances

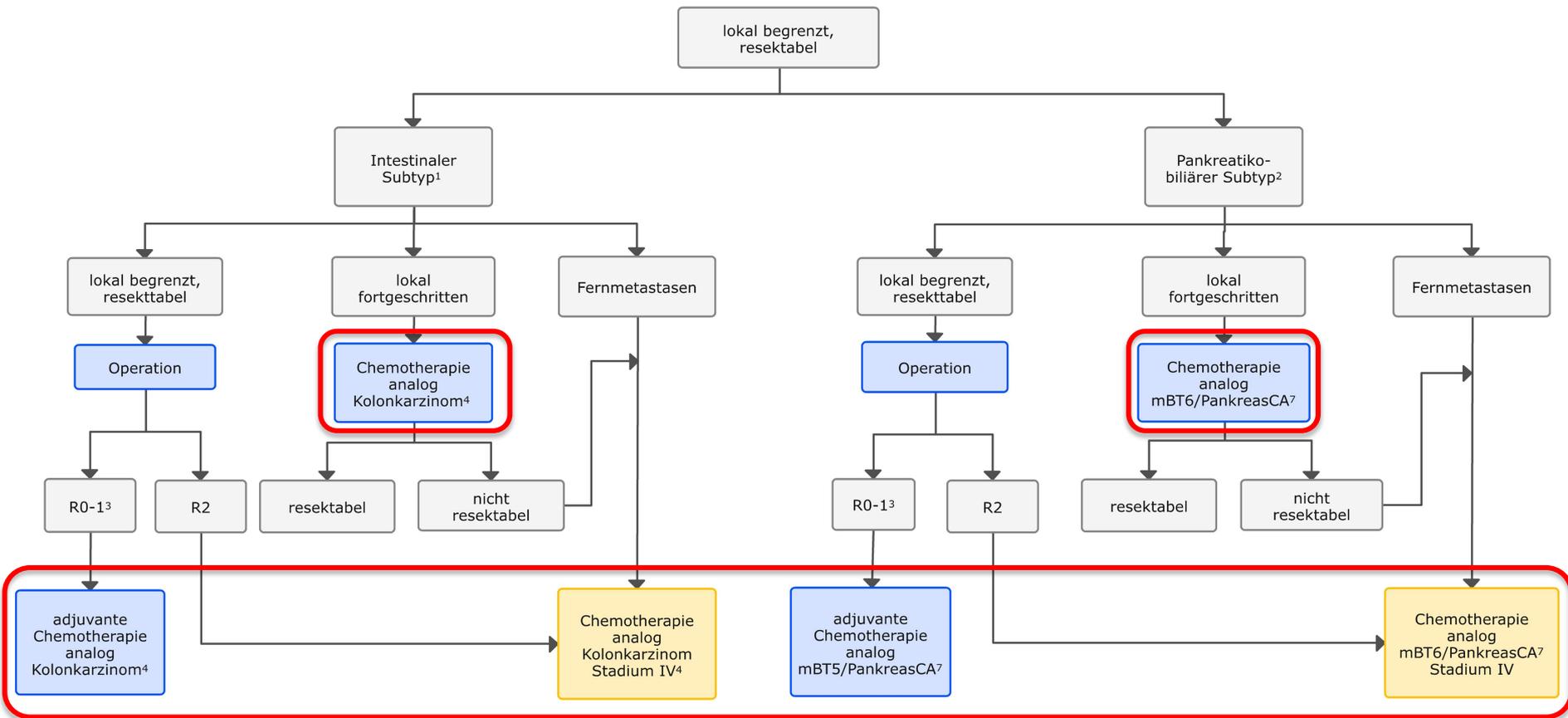
- For *NTRK* gene fusion-positive tumors:
 - Entrectinib^{13,14}
 - Larotrectinib¹⁵
- For MSI-H/dMMR tumors:
 - Pembrolizumab^{e,h,16,17,18}
- For TMB-H tumors:
 - Nivolumab + ipilimumab (category 2B)^{e,19}
- For *RET* gene fusion-positive tumors:
 - Pralsetinib (category 2B)²⁰
 - Selpercatinib for CCA (category 2B)²¹

Subsequent-Line Therapy for Biliary Tract Cancers if Disease Progression⁹

Useful in Certain Circumstances

- For *NTRK* gene fusion-positive tumors:
 - Entrectinib^{13,14}
 - Larotrectinib¹⁵
- For MSI-H/dMMR tumors:
 - Pembrolizumab^{e,f,h,16,17,18}
 - Dostarlimab-gxly (category 2B)^{e,f,i,22,23}
- For TMB-H tumors:
 - Nivolumab + ipilimumab^{e,f,j,19}
 - Pembrolizumab^{e,f,h,24}
- For *BRAF* V600E-mutated tumors
 - Dabrafenib + trametinib^{25,26}
- For CCA with *FGFR2* fusions or rearrangements:
 - Futibatinib²⁷
 - Pemigatinib²⁸
- For CCA with *IDH1* mutations
 - Ivosidenib (category 1)^{29,30}
- For HER2-positive tumors:
 - Trastuzumab^k + pertuzumab³¹
- For *RET* gene fusion-positive tumors:
 - Selpercatinib for CCA²¹
 - Pralsetinib (category 2B)²⁰

BTC Ampulla Vateri – Therapie



BTC – Lokale interventionelle Verfahren

Direkte ablativ Verfahren

- Radiofrequenzablation (RFA)
- Mikrowellenablation (MWA)
- CT-gesteuerte Hochdosis-Brachytherapie (CT-HDRBT): Methode, bei der die Strahlenquelle direkt in das betroffene Gewebe eingebracht wird. Indikationsgebiet sind Tumoren mit einer Größe > 3 cm sowie gefäß- bzw. gallengangsnahen Tumoren (Kontraindikationen für RFA)

Transarterielle Verfahren

- Transarterielle Chemoembolisation (TACE)
- Selektive interne Radiotherapie (SIRT/TARE)
- Intraarterielle Chemotherapie (HAI)
- Chemosaturation (HD-Melphalan *A. hepatica*; Ballonverschluss))
- ***Für keines dieser Verfahren stehen ausreichend evidenzbasierte Daten zur Verfügung, um es als Standardverfahren zu implementieren.***
- ***Randomisierte klinische Studien zum Vergleich dieser Methoden mit medikamentöser Tumorthherapie liegen ebenfalls nicht vor.***
- ***Deswegen sollten sie in der Regel als Ergänzung zur systemischen Therapie eingesetzt werden.***

Expertin/Experte für BTC



PD Dr. Marianne Sinn, UKE



Prof. Dr. Arndt Vogel, MHH
und Toronto (PMCC und TGH)