

Journal für
**Gastroenterologische und
Hepatologische Erkrankungen**

Fachzeitschrift für Erkrankungen des Verdauungstraktes

**Medikamentöse und molekulare
Therapie des cholangiozellulären
Karzinoms**

Grünberger B

*Journal für Gastroenterologische
und Hepatologische Erkrankungen*

2013; 11 (1), 22-26

Österreichische Gesellschaft
für Gastroenterologie und
Hepatologie

www.oeggh.at



ÖGGH

Österreichische Gesellschaft
für Chirurgische Onkologie

www.aco-asso.at

acoasso
Österreichische Gesellschaft für Chirurgische Onkologie
Austrian Society of Surgical Oncology

Homepage:

**[www.kup.at/
gastroenterologie](http://www.kup.at/gastroenterologie)**

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

Indexed in EMBASE/Compendex, Geobase
and Scopus

www.kup.at/gastroenterologie

Member of the



Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P.b.b. 032035263M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

Medikamentöse und molekulare Therapie des cholangiozellulären Karzinoms

B. Grünberger

Kurzfassung: Das cholangiozelluläre Karzinom (CCC) ist mit 0,5–1 % aller Neoplasien eine seltene Krankheit. Die Karzinome der Gallengänge werden in intra- und extrahepatische (hier werden weiters das perihiläre CCC bzw. der Klatskin-Tumor und das distale CCC unterschieden) Gallengangskarzinome unterteilt, wobei das Gallenblasenkarzinom eine Sonderstellung einnimmt. Nach wie vor ist die einzige kurative Therapieoption beim Gallenwegskarzinom die chirurgische Entfernung des Tumors. Eine adjuvante Chemotherapie nach erfolgter Resektion ist derzeit nicht Standard, wird aber in prospektiven Studien untersucht. Bei Patienten mit Risikofaktoren sollte allerdings eine adjuvante Therapie überlegt werden. Bei ca. 75 % der Tumoren liegt bei Diagnosestellung bereits ein lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Stadium vor. In diesem Setting ist bei gutem Allgemeinzustand derzeit eine Kombinationstherapie von Gemcitabin mit einem Platin (Cisplatin oder Oxaliplatin) Standard, bei Verabreichung einer

Monotherapie sollte Gemcitabin bzw. 5-Fluorouracil verabreicht werden. Die Kombinationstherapien mit zielgerichteten Therapien werden derzeit in vielen Studien untersucht, die Ergebnisse müssen allerdings vor dem routinemäßigen Einsatz abgewartet werden. Weitere Therapieoptionen stellen die Photodynamische Therapie, eine lokoregionäre Therapie sowie die Lebertransplantation dar.

Schlüsselwörter: cholangiozelluläres Karzinom, Chemotherapie, zielgerichtete Therapie

Abstract: Medical and Molecular Treatment of Cholangiocarcinoma. The cholangiocellular carcinoma (CCC) represents with an incidence of 0.5–1.0 % of all solid tumors an orphan disease. CCC summarizes tumors originating from the intra- and extrahepatic bile ducts as well as the gallbladder. At the moment, the only available curative treatment option is surgical resection of

the tumor. Adjuvant chemotherapy can not be regarded as standard of care due to the fact that recurrence even after curative resection is common but it is currently studied in several prospective trials. 75 % of newly diagnosed CCCs present in a locally advanced or metastatic stage where combination therapy of gemcitabine and a platin (cisplatin or oxaliplatin) are seen as the standard approach, gemcitabine or 5-fluorouracil are used as the classical monotherapy agents. Target agents are currently studied as potential magnifiers of therapeutic efficacy, but their routine use has to await trial results. Alternative treatment options are the photodynamic therapy especially for the central perihilar CCC (Klatskin tumor), loco-regional therapies, and liver transplantation in some centers. **J Gastroenterol Hepatol Erkr 2013; 11 (1): 22–6.**

Key words: cholangiocellular carcinoma, chemotherapy, targeted therapy

■ Einleitung

Das cholangiozelluläre Karzinom (CCC) ist nach dem hepatozellulären Karzinom der zweithäufigste primäre Lebertumor, es zählt allerdings mit 0,5–1 % aller Neoplasien zu den seltenen malignen Erkrankungen. Die Inzidenz der intrahepatischen cholangiozellulären Karzinome in Österreich hat in den vergangenen Jahren sowohl bei Männern als auch bei Frauen zugenommen, die der extrahepatischen dagegen abgenommen. Der Altersgipfel der Erkrankung in Österreich liegt zwischen dem 60. und 65. Lebensjahr.

Die Karzinome der Gallengänge werden in intra- und extrahepatische Gallengangskarzinome unterteilt, wobei das Gallenblasenkarzinom eine Sonderstellung einnimmt. Das extrahepatische cholangiozelluläre Karzinom kann man weiters in das perihiläre CCC bzw. den Klatskin-Tumor (entsteht im Bereich des Konfluenz der beiden Ductus hepatici) und in das distale CCC unterteilen.

Die einzige kurative Therapieoption stellt die operative Sanierung dar. Diese ist nur sinnvoll, wenn eine R0-Resektion durchgeführt werden kann. Allerdings sind leider ca. 75 % der Tumoren bei Diagnosestellung bereits lokal fortgeschritten oder metastasiert, weswegen keine Operation (primär) durchgeführt

werden kann. Somit ist eine exakte präoperative Diagnostik unbedingt notwendig, um eventuell unnötige Eingriffe zu vermeiden.

Bei Patienten im fortgeschrittenen beziehungsweise metastasierten Stadium ist bei akzeptablem Allgemeinzustand eine palliative Chemotherapie Standard.

■ Risikofaktoren/Ätiologie

Gallenblasenkarzinom

Etwa 75 % aller Patienten mit Gallenblasenkarzinom leiden an Cholezystolithiasis, allerdings entwickeln nur 1–2 % aller Patienten mit Gallensteinen ein Gallenblasenkarzinom. Risikofaktoren stellen die Porzellangallenblase (Karzinom in bis zu 60 %), Gallenblasenpolypen (> 0,5–1 cm), Adipositas, chronischer Salmonellenbefall sowie pankreatikobiliäre Ganganomalien dar.

Gallenwegskarzinom

Als Risikofaktoren gelten die primär sklerosierende Cholangitis (das Lebenszeitrisko liegt bei 10–30 %), Colitis ulcerosa, Hepatolithiasis, das Caroli-Syndrom sowie chronischer Befall der Gallengänge mit Parasiten.

■ Histologie

Mehr als 90 % der Gallengangs- bzw. Gallenblasenkarzinome sind Adenokarzinome. Weitere Formen sind Plattenepithelkarzinome, kleinzellige Karzinome und undifferenzierte, muzinöse bzw. adenosquamöse Karzinome.

Eingelangt am 25. November 2011; angenommen am 16. April 2012; Pre-Publishing Online am 3. August 2012

Aus der Abteilung für Innere Medizin, Krankenhaus der Barmherzigen Brüder Wien

Korrespondenzadresse: Univ.-Doz. Dr. med. Birgit Grünberger, Abteilung für Innere Medizin, Krankenhaus der Barmherzigen Brüder Wien, A-1020 Wien, Johannes-von-Gott-Platz 1; E-Mail: birgit.gruenberger@chello.at

■ Stadieneinteilung/Klassifikation

Die Stadieneinteilung erfolgt nach der TNM-Klassifikation (derzeit 7. Ausgabe), wobei zwischen intrahepatischem, extrahepatischem und Gallenblasenkarzinom unterschieden wird. Im Gegensatz zur vorangegangenen 6. Ausgabe werden die extrahepatischen Tumoren weiter in proximale/perihiläre und distale Cholangiokarzinome unterteilt. Die Stadieneinteilung spielt allerdings klinisch eine untergeordnete Rolle, da das Stadium mittels Bildgebung oft nicht eindeutig festgelegt werden kann. Es sollte somit bei technischer Resektabilität immer der Versuch einer kurativen Operation erfolgen.

■ Symptome

Die initialen Symptome wie Gewichtsverlust, Müdigkeit, Übelkeit, Erbrechen und Oberbauchschmerzen sind meist unspezifisch. Ein (zumeist schmerzloser) Verschlussikterus findet sich bei mehr als der Hälfte aller Patienten mit Gallengangs-/Gallenblasenkarzinom, beim Klatskin-Tumor sogar in fast 100 % der Fälle. Der Ikterus geht typischerweise mit dunklem Urin, Steatorrhö sowie mit Juckreiz (Pruritus) einher. Weiters können sich im fortgeschrittenen Stadium auch Aszites, Spider naevi sowie eine hepatische Enzephalopathie bilden.

■ Diagnostik

Neben der Erhebung der Anamnese sowie der klinischen Untersuchung sollte ein Routinelabor inklusive Tumormarkern (CEA und CA 19-9) vorliegen.

Bei Vorliegen eines Ikterus sollte zunächst eine Abklärung mittels Ultraschall erfolgen, wobei man bei fast der Hälfte der Patienten den Tumor bereits bei dieser Untersuchung erkennen kann. Bei Unklarheiten bzw. zur weiteren Abklärung ist eine weitere bildgebende Diagnostik nötig. Bei Durchführung einer Computertomographie (CT) sollte eine triphasische Kontrastmittelserie durchgeführt werden. Eine Untersuchung mittels Magnetresonanztomographie (MRT) hat den Vorteil, dass eine Kombination von Kontrastmittel-MRT und MRCP (Magnetresonanztomographie-Cholangio-Pankreatikographie) durchgeführt werden kann. Die Fluorodeoxyglukose-Positronen-Emissionstomographie (FDG-PET) zählt nach wie vor nicht zu den Routineuntersuchungen bei Verdacht oder auch gesicherter Diagnose von cholangiozellulären Karzinomen, wobei der Stellenwert vor allem beim intrahepatischen CCC zunimmt, da diese Tumoren besonders gut 18-FDG aufnehmen und somit eventuell befallene Lymphknoten oder auch Fernmetastasen dargestellt werden können. Mittels ERCP bzw. Endosonographie kann eine Beurteilung einer möglichen Infiltration des Duodenums oder Pankreas durch ein distales CCC erfolgen. Weiters kann dadurch auch eine Histologie gewonnen werden. Bei Vorliegen von Lebermetastasen und geplanter palliativer Therapie kann auch durch die Biopsie dieses Material (Ultraschall oder CT-gezielt) zur histologischen Diagnosesicherung gewonnen werden.

■ Therapie

Die einzige kurative Therapieoption stellt nach wie vor die operative Sanierung dar. Diese ist nur sinnvoll, wenn eine R0-Resektion durchgeführt werden kann. Allerdings sind leider

ca. 75 % der Tumoren bei Diagnosestellung bereits lokal fortgeschritten oder metastasiert, weswegen keine Operation (primär) durchgeführt werden kann.

Adjuvante Chemotherapie

Obwohl das 5-Jahres-Überleben nach kurativer Resektion nur bei 20–40 % liegt, konnte bis dato kein Nachweis erbracht werden, dass eine adjuvante Therapie zu einer Lebensverlängerung führt. In der bislang einzig publizierten randomisierten Studie von Takada et al. [1], in der sowohl Patienten mit Pankreaskarzinom, Gallenblasenkarzinom, Gallengangskarzinom sowie dem Karzinom der Ampulla Vateri eingeschlossen waren, konnte in der „Intention-to-treat“-Analyse kein signifikanter Unterschied bezüglich des medianen Überlebens gezeigt werden. Lediglich in der Gruppe der Gallenblasenkarzinome, die keiner kurativen Resektion unterzogen werden konnten, zeigte sich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich des 5-Jahres-Überlebens: 8,9 % in der Chemotherapiegruppe vs. 0 % in der Kontrollgruppe (Chirurgie alleine) mit $p = 0,0226$.

Ein systematischer Review und eine Metaanalyse zur adjuvanten Therapie in der Behandlung des Gallengangskarzinoms wurden beim ASCO 2011 von Horgan et al. vorgestellt [2]. Es wurden 20 Studien analysiert, in die 6712 Patienten eingebracht wurden, die eine adjuvante Chemotherapie, Strahlentherapie oder beides nach erfolgter, intendierter kurativer Operation mit Operation alleine verglichen. Diese Analyse unterstützt die Gabe einer adjuvanten Chemotherapie, vor allem bei Patienten mit Risikofaktoren, wie positiven Lymphknoten oder auch positivem Resektionsrand. In einer rezent erschienenen Arbeit im *Journal of Clinical Oncology* [3] wurde ein Nomogramm entworfen, das einen möglichen Nutzen einer adjuvanten Radiochemotherapie für das resektable Gallenblasenkarzinom zeigt. Dieses Modell zeigt einen möglichen Überlebensvorteil in einer Gruppe von Patienten, die zumindest einen T2- oder N1-Tumor haben. Nichtsdestoweniger sind unbedingt prospektiv-randomisierte Studien vonnöten, um die Frage sowohl bei Hochrisikopatienten als auch bei Patienten ohne Risikofaktoren zu klären, ob eine adjuvante Chemotherapie bzw. Radiochemotherapie einen Überlebensvorteil bringt.

Nachsorge nach kurativer Chirurgie bzw. adjuvanter Chemotherapie

In den ersten 2 Jahren sollte alle 3 Monate eine klinische sowie laborchemische Untersuchung inklusive Tumormarkern (CEA und CA 19-9) durchgeführt werden. Alle 6 Monate beziehungsweise bei Beschwerden ist eine Bildgebung indiziert.

Palliative Chemotherapie

Im palliativen Setting, das heißt wenn eine kurative Operation nicht möglich ist, ist bei akzeptablem Allgemeinzustand und fehlenden schweren Komorbiditäten eine Chemotherapie heutzutage der Goldstandard. Voraussetzung dafür ist eine suffiziente Galleableitung (Bilirubin sollte < 2 g/dl sein). Der Zeitpunkt des Therapiebeginns ist üblicherweise bei Diagnosestellung. Das primäre Therapieziel ist nicht nur, das Überleben zu verlängern, sondern auch die Lebensqualität zu verbessern bzw. zu erhalten.

Das Problem beinahe aller derzeit vorliegenden Studien, die die Wirksamkeit einer palliativen Chemotherapie zu evaluie-

ren versuchen, ist die Heterogenität der Studienpopulation sowie die geringe Fallzahl. In vielen Studien sind sowohl Gallengangstumoren (intra- und extrahepatisches CCC) als auch Gallenblasentumoren, Tumoren der Papilla Vateri und manchmal sogar Pankreaskarzinome inkludiert. Weiters sind die meisten Analysen retrospektiv durchgeführt worden. Erstmals wurde im Jahre 1996 von Glimelius et al. [4] in einer Studie gezeigt, dass es durch die Verabreichung einer palliativen Chemotherapie mit 5-Fluorouracil (5-FU)/LV zu einer signifikanten Verlängerung des medianen Überlebens kommt. Ebenfalls konnte in dieser Studie die Lebensqualität durch die Therapie signifikant im Gegensatz zu der unbehandelten Gruppe verbessert werden.

Eine im Jahr 2007 erschienene gepoolte Analyse von klinischen Studien beim fortgeschrittenen Gallengangstumor von Eckel et al. [5] bietet einen ausgezeichneten Überblick über die bis dahin erschienen Daten: Es wurden alle Chemotherapiestudien, auch solche mit kleiner Fallzahl und nicht-randomisierte Studien, analysiert, die von 1985 bis Juli 2006 publiziert wurden (auch ASCO-Abstracts wurden inkludiert). Ansprechrate (= CR + PR), Tumorkontrollrate (CR + PR + SD), Gesamtüberleben sowie Nebenwirkungen wurden analysiert. Es wurden 104 Studien mit insgesamt 2810 Patienten ausgewertet: Pro Studie waren lediglich im Durchschnitt 25 (5–65) Patienten inkludiert, die eine gepoolte Ansprechrate und Tumorkontrollrate von 22,6 % und 57,3 % sowie ein Gesamtüberleben von 8,2 Monaten hatten. Weiters konnte eine höhere Ansprechrate bei Gallenblasenkarzinomen im Gegensatz zu Gallengangskarzinomen gezeigt werden; interessanterweise war aber das Gesamtüberleben für Gallenblasenkarzinome kürzer. Der Vergleich Monotherapie versus Kombinationstherapie von 2 beziehungsweise von 3 Substanzen im Hinblick auf die Ansprechrate zeigt, dass eine Zweifachkombination eine deutlich höhere Ansprechrate zeigt als die Therapie mit einer oder > 2 Substanzen (Mono vs. 2 vs. ≥ 3: 15,3 % vs. 28 % vs. 19,1 %). Weiters wurde die Wirksamkeit unterschiedlicher Substanzen (Fluoropyrimidin, Gemcitabin, Platine, Anthrazykline, Mitomycin C, Taxane sowie Irinotecan) in einer Subgruppenanalyse ausgewertet: Therapien, die Gemcitabin oder auch ein Platin beinhalten, zeigen eine hochsignifikante Verbesserung der Ansprechrate und Tumorkontrollrate gegenüber Gemcitabin bzw. platinfreien Kombinationen. In dieser Analyse konnte weiters gezeigt werden, dass Kombinationen mit Gemcitabin und platinhaltigen Regimes ein erhöhtes Ansprechen und Tumorkontrollrate haben, allerdings zeigte sich keine signifikante Verbesserung des Überlebens. Somit wurde von den Autoren konkludiert, dass diese Kombination bis zum Vorliegen eines evidenzbasierten Standards den vorübergehenden Standard darstellt.

Beim ASCO 2009 kam dann die Bestätigung der Überlegenheit des Kombinationsregimes von Gemcitabin mit einem Platin: Valle et al. stellten den ABC-02 Trial vor: Eine prospektiv-randomisierte Phase-III-Studie, die Gemcitabin mit der Kombination Gemcitabin/Cisplatin verglich [6]. Inkludiert wurden 410 Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangio-, Gallenblasen- oder Ampullenkarzinom, die entweder Cisplatin in der Dosierung von 25 mg/m² gefolgt von Gemcitabin 1000 mg/m² am Tag 1 und 8 alle 3 Wochen für 8 Zyklen oder Gemcitabin 1000 mg/m² am Tag 1, 8, 15 alle 4 Wochen für 6 Zyklen erhielten. Primärer Endpunkt war das

Gesamtüberleben. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 8,2 Monaten zeigte sich folgendes Ergebnis: Das mediane Gesamtüberleben in der Kombinationsgruppe war signifikant verlängert im Gegensatz zur Monotherapiegruppe (11,7 vs. 8,1 Monate; $p < 0,001$), ebenfalls kam es zu einer signifikanten Verbesserung des progressionsfreien Überlebens im Gemcitabin/Cisplatin-Arm (8,0 vs. 5,0 Monate; $p < 0,001$). Die Nebenwirkungen waren bis auf eine erhöhte Neutropenie im Kombinationsarm (bei allerdings gleicher Neutropenie-assoziiierter Infektionsrate) vergleichbar.

Sollte Cisplatin nicht verfügbar sein bzw. wenn aufgrund des Nebenwirkungsprofils darauf verzichtet werden muss, kann als Alternative Gemcitabin in Kombination mit Oxaliplatin verabreicht werden. Mehrere Phase-II-Studien zeigen eine gute Wirksamkeit und auch ein akzeptables Toxizitätsprofil dieser Kombination (GemOx). Wenn aufgrund des Allgemeinzustandes oder des Nebenwirkungsprofils keine Kombinationstherapie möglich ist, kann eine Monotherapie mit Gemcitabin durchgeführt werden.

Die ESMO-Guidelines aus dem Jahre 2010 [7] empfehlen beim metastasierten CCC bei Möglichkeit eine Kombinationstherapie von Gemcitabin mit einem Platin (Cisplatin bzw. Oxaliplatin), als Monotherapie Gemcitabin oder 5-FU.

Kombinationstherapien mit zielgerichteten Therapien

Die Zugabe von so genannten zielgerichteten Therapien zur Standardchemotherapie hat in den vergangenen Jahren bei vielen Tumorentitäten zu einer höheren Ansprechrate und teilweise auch zu einer signifikanten Verlängerung des rezidivfreien und Gesamtüberlebens geführt. Auch beim cholangiozellulären Karzinom wurden diese „neuen“ Substanzen in einer Reihe von Phase-II-Studien untersucht; allerdings fehlen prospektiv-randomisierte Phase-III-Studien, um einen sicheren Vorteil beweisen zu können. Eine Übersichtsarbeit aus dem Jahre 2010 zeigt die ersten Studienergebnisse mit unterschiedlichen zielgerichteten Substanzen [8]. Wir konnten in einer monozentrisch-prospektiv durchgeführten Studie mit der Kombination von GemOx mit Cetuximab (einem Antikörper gegen den epidermalen Wachstumsfaktor) bei 30 Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem CCC zeigen, dass diese Kombination im Vergleich zu historischen Daten zu einer deutlich erhöhten Ansprechrate mit 63 % sowie einer Tumorkontrollrate von 80 % führt [9]. Weiters wurden die Patienten nach jeweils 2 Monaten Therapie in einem interdisziplinären Tumorboard besprochen und von Leberchirurgen die Möglichkeit einer Resektion bewertet: Es konnten insgesamt 9 primär nicht resektable Patienten (30 %) sekundär einer kurativen Operation unterzogen werden. Das progressionsfreie Überleben konnte bei diesen Patienten im Gegensatz zu den nicht resezierten Patienten von 6,8 auf 21,2 Monate verlängert werden. Das mediane Gesamtüberleben von allen eingebrachten Patienten lag bei 15,2 Monaten und bei nicht resezierten Patienten bei 11,6 Monaten; bei den kurativ operierten Patienten war dies nach einem Nachbeobachtungszeitraum von 22 Monaten noch nicht erreicht. Dieselbe Therapiekombination wird in einer randomisierten Phase-II-Studie (Bingo Trial; GemOx ± Cetuximab) untersucht, deren abschließende Ergebnisse zurzeit noch nicht vorliegen.

Beim jährlichen Meeting der „American Society of Clinical Oncology“ wurden 2011 auf dem Gebiet der palliativen Therapie beim CCC weitere Studien präsentiert: Jesen et al. [10] präsentierten eine Studie, in der 46 K-ras-Wild-type-Patienten mit einer Kombination aus Gemcitabin, Oxaliplatin, Capecitabin und Panitumumab behandelt wurden. Das 6-Monats-progressionsfreie Überleben lag bei 74,2 %, das mediane PFS lag bei 8,3 und das mediane Gesamtüberleben bei 10,0 Monaten. Das mediane Überleben ist allerdings mit 10,7 Monaten trotz der Kombination der Chemotherapie mit einem Antikörper im Vergleich zu den Daten der Publikation der Phase-III-Studie mit der Kombination Cisplatin/Gemcitabin [6] (medianes Überleben 11,7 Monate) nicht verlängert. Bei den evaluierbaren Patienten zeigten sich eine Ansprechrate von 33 % und eine Tumorkontrollrate von 86 %.

Weiters wurde eine Phase-III-Studie von Lim et al. vorgestellt [11]: Hier wurde die Kombination von GemOx mit oder ohne Erlotinib (ein Tyrosinkinaseinhibitor) verglichen. Es wurden Patienten mit histologisch nachgewiesenen, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem CCC, Gallenblasenkarzinom oder Ampullenkarzinom eingebracht. Der primäre Endpunkt war das progressionsfreie Überleben. Insgesamt wurden von Februar 2009 bis August 2010 268 Patienten (133 im GemOx-Arm und 135 im GemOx/Erlotinib-Arm) randomisiert. Die Ansprechrate war im experimentellen Arm signifikant erhöht, allerdings zeigte sich keine signifikante Verlängerung des medianen progressionsfreien Überlebens (5,8 Monate vs. 4,2 Monate im GemOx-Arm; $p = 0,080$). In einer Subgruppenanalyse konnte gezeigt werden, dass bei Patienten mit CCC eine signifikante Verlängerung des PFS mit der Kombination GemOx/Erlotinib erreicht werden konnte (5,9 vs. 3,0 Monate; $p = 0,049$).

Therapiedauer

Das maximale Ansprechen ist in der Regel nach 6 Zyklen erreicht, eine längere Therapiedauer als 6 Monate ist derzeit nicht Standard. Auch gibt es bis dato keinen Hinweis, bei Remission eine Erhaltungstherapie durchzuführen. Ob eine Erhaltungstherapie bei der Verwendung von zielgerichteten Substanzen sinnvoll ist, muss in Studien geklärt werden.

Therapiekontrolle/Nachsorge

Eine Kontrolle der Wirksamkeit der Therapie sollte alle 2–3 Zyklen erfolgen, um eine unnötige Verabreichung bei Progress zu vermeiden. Dies sollte mittels bildgebender Verfahren erfolgen. Weiters müssen unter laufender Chemotherapie regelmäßig Laborkontrollen durchgeführt werden.

Rezidivtherapie

Sollte die primäre Therapie eine R0-Resektion gewesen sein, kann bei Auftreten eines erneut operablen Rezidivs eine Re-Resektion überlegt werden. Ist eine kurative Operation nicht möglich, ist bei gutem Allgemeinzustand eine palliative Chemotherapie indiziert.

Bei Progress nach/unter einer Erstlinientherapie kann bei nach wie vor gutem Allgemeinzustand und fehlenden Cholestasezeichen eine Zweitlinientherapie überlegt werden. Allerdings gibt es dazu keine randomisierten Studien. Ein Überlebensvorteil konnte bis dato nicht beschrieben werden.

Weitere Therapieoptionen

Lebertransplantation

Nach derzeitiger Datenlage ist die Lebertransplantation aufgrund der hohen Rezidivrate nur in sehr ausgewählten Fällen zu diskutieren. Eine neoadjuvante Radiochemotherapie mit anschließender Lebertransplantation beim ursprünglich nicht resektablen phCCC zeigte ein erstaunliches Ergebnis: Nach vorangegangener Chemotherapie mit 5-FU sowie einer Teletherapie gefolgt von einer endoluminalen Brachytherapie mittels Iridium-192-Sonden und anschließender Capecitabin-Gabe (bis zur Transplantation) konnte ein 5-Jahres-Überleben von 82 % im Gegensatz zu 21 % bei Patienten, die nur reseziert wurden (Patienten mit Klatskin-Tumor im UICC-Stadium I oder II), erreicht werden [12]. Allerdings muss auf die hohe Mortalität und Morbidität (7 %) dieses Therapieschemas hingewiesen werden.

Regionale Chemotherapie

Bei in der Leber lokalisierter Ausbreitung kann eine lokale Applikation via der A. hepatica überlegt werden. In einer Übersichtsarbeit aus dem Jahre 1998 wurden Ergebnisse mit einer Ansprechrate von 20–78 % präsentiert, wobei die verwendeten Substanzen vor allem 5-FU und Mitomycin C waren [13].

Eine rezent erschienene Arbeit im *International Journal of Cancer* beschreibt 115 Patienten mit nicht-resektablen CCC, die mittels Chemoembolisation therapiert wurden [14]. Als Chemotherapeutikum wurden Gemcitabin und Mitomycin C (sowohl als Monotherapie als auch in der Kombination beider Substanzen) sowie eine Kombination von Gemcitabin, Mitomycin C und Cisplatin verwendet. Ein Ansprechen zeigte sich in 8,7 % der Fälle, in weiteren 57,4 % konnte eine Stabilität erreicht werden. Das mediane Überleben lag bei 13 Monaten.

Photodynamische Therapie (PDT)

Die PDT ist eine relativ neue, lokoregionäre minimalinvasive Therapieform. Zwei prospektive randomisierte Studien konnten eine Verlängerung des Überlebens durch die Erweiterung einer PDT zur rein palliativen Drainage zeigen. In der ersten Studie [15] lag das mediane Überleben bei 498 Tagen bei der Kombination von PDT mit Photofrin® und bei 98 Tagen ($p < 0,0001$) bei einer alleinigen Drainage. In der zweiten Studie wurde der Photosensitizer Photosan® verwendet [16]. Das mediane Überleben lag bei 630 Tagen bei der Kombination von Drainage und PDT im Gegensatz zu 210 Tagen bei Drainage alleine ($p = 0,019$).

Die häufigsten Nebenwirkungen sind Cholangitiden sowie eine geringe Phototoxizität der Haut.

■ Interessenkonflikt

Die Autorin verneint einen Interessenkonflikt.

Literatur:

1. Takada T, Amano H, Yasuda H, et al. Is postoperative adjuvant chemotherapy useful for gallbladder carcinoma? A phase III multicenter prospective randomized controlled trial in patients with resected pancreaticobiliary carcinoma. *Cancer* 2002; 95: 1685–95.
2. Horgan AM, Amir E, Walter T, et al. Adjuvant therapy in the treatment of biliary tract

■ Relevanz für Praxis und Fragen

Nach wie vor ist die einzige kurative Therapieoption beim Gallenwegskarzinom die chirurgische Entfernung des Tumors.

Eine adjuvante Chemotherapie nach erfolgter Resektion ist derzeit nicht Standard, sollte aber bei Patienten mit Risikofaktoren diskutiert werden.

Im fortgeschrittenen bzw. metastasierten Setting und gutem Allgemeinzustand ist derzeit eine Kombinationstherapie von Gemcitabin mit einem Platin (Cisplatin oder Oxaliplatin) der Goldstandard.

1. Welche Risikofaktoren gelten für die Entstehung des Gallenwegskarzinoms?

- Hepatholithiasis
- Hepatitis B
- Primär sklerosierende Cholangitis
- Befall der Gallengänge mit Parasiten
- Alkoholabusus

2. Durch die Verabreichung einer adjuvanten Therapie wird

- das Rezidivrisiko bei allen Patienten gesenkt,
- wahrscheinlich das Überleben bei Patienten mit Risikofaktoren verlängert, aber prospektive Daten fehlen,
- lediglich die Chance auf ein Rezidiv beim Vorliegen eines extrahepatischen CCC verringert.

3. Bei gutem Allgemeinzustand sollte als Erstlinien-Chemotherapie folgende Substanz zum Einsatz kommen:

- Capecitabin
- Kombinationstherapie mit Gemcitabin und einem Platin
- Kombination von Gemcitabin/Oxaliplatin und Cetuximab
- Kombination von 5-Fluorouracil mit Mitomycin C

Lösung

cancer (BTC): A systematic review and meta-analysis. J Clin Oncol 2011; 29 (Suppl): # 4050.

3. Wang SJ, Lemieux A, Kalpathy-Cramer J, et al. Nomogram for predicting the benefit of adjuvant chemoradiotherapy for resected gallbladder cancer. J Clin Oncol 2011; 29: 4627–32.

4. Glimelius B, Hoffman K, Sjoden PO, et al. Chemotherapy improves survival and quality of life in advanced pancreatic and biliary cancer. Ann Oncol 1996; 7: 593–600.

5. Eckel F, Schmid RM. Chemotherapy in advanced biliary tract carcinoma: a pooled analysis of clinical trials. Br J Cancer 2007; 96: 896–902.

6. Valle J, Wasan H, Palmer DH, et al.; ABC-02 Trial Investigators. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. N Engl J Med 2010; 362: 1273–81.

7. Eckel F, Brunner T, Jelic S; on behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Biliary cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2010; 21 (Suppl 5): v65–v69.

8. Wiedmann M, Mössner J. Molecular targeted therapy of biliary tract cancer – results of the first clinical studies. Curr Drug Targets 2010; 11: 834–50.

9. Grünberger B, Schüller J, Heubrandtner U, et al. Cetuximab, gemcitabine, and oxaliplatin in patients with unresectable advanced or metastatic biliary tract cancer: a phase 2 study. Lancet Oncol 2010; 11: 1142–8.

10. Jensen LH, Lindebjerg J, Ploen J, et al. Marker driven systemic treatment of inoperable cholangiocarcinomas: Panitumumab and combination chemotherapy in KRAS

wild-type tumors. J Clin Oncol 2011; 29 (Suppl): # 4101. http://meeting.ascpubs.org/cgi/content/abstract/29/15_suppl/4101?sid=cdf6526d-1082-41d9-b0ea-be5c372266a5 [gesehen 15.05.2012].

11. Lim HY, Lee J, Chang H, et al. Phase III study of gemcitabine/oxaliplatin (GEMOX) with or without erlotinib in unresectable, metastatic biliary tract carcinoma. J Clin Oncol 2011; 29 (Suppl): # LBA4032. http://www.asco.org/ascov2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&confID=102&abstractID=79960 [gesehen 15.05.2012].

12. Rea DJ, Heimbach JK, Rosen CB, et al. Liver transplantation with neoadjuvant chemoradiation is more effective than resection for hilar cholangiocarcinoma. Ann Surg 2005; 242: 451–8.

13. Hejna M, Pruckmayer M, Raderer M. The role of chemotherapy and radiation in the management of biliary cancer: a review of the literature. Eur J Cancer 1998; 34: 977–86.

14. Vogl TJ, Naguib NN, Nour-Eldin NE, et al. Transarterial chemoembolization in the treatment of patients with unresectable cholangiocarcinoma: results and prognostic factors governing treatment success. Int J Cancer 2012; 131: 733–40.

15. Ortner MA, Caca K, Berr F, et al. Successful photodynamic therapy for nonresectable cholangiocarcinoma: A randomized prospective study. Gastroenterology 2003; 125: 1355–63.

16. Zopf T, Jakobs R, Arnold JC, et al. Palliation of nonresectable bile duct cancer: Improved survival after photodynamic therapy. Am J Gastroenterol 2005; 100: 2426–30.

PD Dr. Birgit Grünberger

1994–2000 Medizinstudium an der Medizinischen Universität Wien. 2000–2001 Dissertation zum Thema „Raltitrexed und Oxaliplatin beim kolorektalen Karzinom“. 2001 Promotion. 2007 Fachärztin für Innere Medizin. 2008 Habilitation im Fach Innere Medizin, Verleihung der Lehrbefugnis, Medizinische Universität Wien. 2007–2010 Zusatzfacharztausbildung für Hämato-Onkologie.



Richtige Lösung von S. 26: 1a, c, d; 2b; 3b

← Zurück

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

☒ [Bilddatenbank](#)

☒ [Artikeldatenbank](#)

☒ [Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ [Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)