

Diagnose und Behandlungsstrategien

# Tumore des biliären Trakts

Adenokarzinome des biliären Trakts machen etwa 1% aller Tumorerkrankungen aus. Aktuell liegt die seit Jahren kontinuierlich steigende Inzidenz in Europa bei ca. 4/100000 Einwohner pro Jahr [1]. Während biliäre Tumore in Europa und Nordamerika verhältnismässig selten sind, ist deren Inzidenz in Südamerika und Asien deutlich höher. Das Gallenblasenkarzinom ist unter allen Tumorerkrankungen die häufigste Todesursache bei chilenischen Frauen [2]. Als Risikofaktoren für die Entwicklung biliärer Tumore gelten eine primär sklerosierende Cholangitis, Choledochuszysten, Gallenblasen- und Gallengangsteine, ein zirrhotischer Leberumbau, Virushepatitiden, sowie diverse parasitäre Erkrankungen [3].



Dr. med. Anja Fischli  
Zürich



Dr. med. Panagiotis Samaras  
Zürich

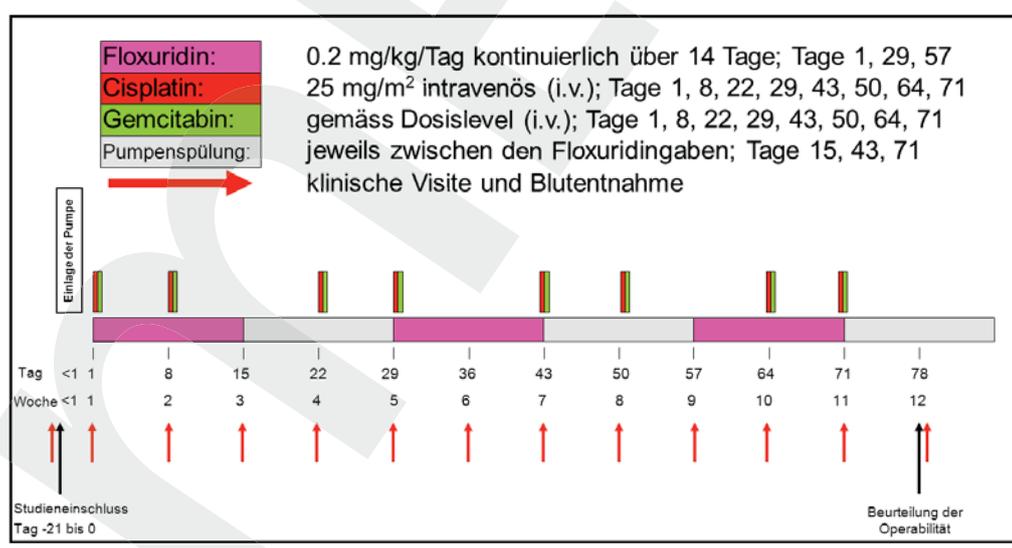
Les adénocarcinomes des voies biliaires comptent environ 1% de toutes de maladies tumorales. Actuellement, l'incidence en Europe est d'environ 4/100000 habitants par an [1]. Bien que les tumeurs biliaires en Europe et en Amérique du Nord soient relativement rares, l'incidence est beaucoup plus élevée en Amérique du Sud et en Asie. Le carcinome des voies biliaires est parmi tous les cancers, la principale cause de mort des femmes chiliennes [2]. Les facteurs de risque pour le développement de tumeurs biliaires sont une cholangite primaire sclérosante, les kystes du cholédoque, les pierres de la vésicule biliaire et de la voie biliaire, un remodelage du foie cirrhotique, l'hépatite virale et diverses maladies parasitaires [3].

Man unterscheidet Gallenblasenkarzinome von Karzinomen der Gallenwege, sog. Cholangiokarzinomen (CCC), und diese werden wiederum je nach Lokalisation in intrahepatische (20–25%), perihiläre (50–60%) und distal extrahepatische (20–25%) CCC aufgeteilt. Eine Sonderform stellen Karzinome der Ampulla vateri dar, welche aufgrund der lokalen anatomischen Verhältnisse sowohl eine biliäre als auch eine intestinale Histologie aufweisen können.

Die Diagnose kann bei intrahepatischen Tumoren durch eine perkutane Biopsie, bei distalen Läsionen mittels endoskopischer retrograder Cholangio-Pankreatikographie (ERCP) und Durchführung einer Bürstenzytologie gestellt werden. Ist der Gallengang endoskopisch nicht sondierbar, kann bei Cholestase mittels perkutaner transhepatischer Cholangiodrainage (PTCD) gespült und nach extern drainiert werden. Wird bei primär resektablem Befund auf eine Biopsie oder ERCP verzichtet zur Vermeidung eines Tumorseedings, kann eine MR-Cholangio-Pankreatikographie (MRCP) zur Beurteilung der Obstruktion und der Tumorausbreitung durchgeführt werden.

In der klinischen Praxis liefert eine kontrastmittelgestützte Computertomographie von Thorax und Abdomen wichtige Informationen sowohl zur lokalen Anatomie als auch zum Ausmass der systemischen Ausdehnung der Erkrankung. Neuere Studien konnten zeigen, dass eine PET-CT eine hohe Sensitivität und Spezifität für die Detektion von Fernmetastasen hat [4]. Ein endoskopischer Ultraschall (EUS) zur gezielten Feinnadelbiopsie regionaler Lymphknoten, sowie ein endoskopischer intraduktaler Ultraschall (IDUS) zur Abgrenzung von benignen Strukturen ergänzen das diagnostische Repertoire.

ABB. 1 Behandlungsplan in der neoadjuvanten USZ-Studie für nicht-metastasierte intrahepatische oder hiläre Cholangiokarzinome (ONK-USZ-003)



Prüfärzte: Dr. Panagiotis Samaras, PD Dr. Stefan Breitenstein

Bislang existieren keine spezifischen Serummarker für biliäre Tumore. Das Carbohydratantigen 19-9 (CA19-9) weist eine hohe Sensitivität beim Pankreaskarzinom auf und ist in bis zu 75% der Fälle auch bei biliären Adenokarzinomen erhöht. In der täglichen Praxis dient es der Verlaufskontrolle unter einer Therapie. Die Bestimmung des  $\alpha$ -Fetoproteins (AFP) kann zur Abgrenzung von einem hepatozellulären Karzinom hilfreich sein [5]. Der neue hepatobiliäre Serummarker Golgi-Phosphoprotein 2 (GOLPH2) wird derzeit noch in klinischen Studien prospektiv validiert [6].

### Therapieoptionen/ Behandlungsstrategien

#### Frühstadium/lokalisierte Tumore

Eine operative Resektion stellt die einzig mögliche kurative Behandlungsoption dar, jedoch kommt diese nur bei ca. 30% der Patienten in Frage. Eine mikroskopisch komplette (R0)-Resektion muss angestrebt werden, da verbliebene Tumoranteile die Prognose deutlich verschlechtern, ebenso wie eine schlechte Tumordifferenzierung und der Befall regionaler Lymphknoten. Je nach Tumorlokalisation im Gallenwegssystem werden bei vollständiger R0-Resektion 5-Jahres-Überlebensraten zwischen 30% und 60% berichtet [7,8].

Bislang liegen überwiegend retrospektive Daten zum Stellenwert einer adjuvanten Chemotherapie oder einer kombinierten Radiochemotherapie (RCT) nach Resektion vor. Eine randomisierte Phase-III Studie mit negativem Resultat ist berichtet worden, welche jedoch ein heute nicht mehr gängiges Therapieregime geprüft hat [9].

Kürzlich wurde eine randomisierte Studie zum Stellenwert einer adjuvanten Chemotherapie mit 5-FU oder Gemcitabin nach kurativ intendierter Resektion von periampullären Karzinomen veröffentlicht. Zur Verbesserung der statistischen Aussagekraft der Studie wurden dabei neben Patienten mit „echten“ ampullären Karzinomen auch Patienten mit distalen CCC eingeschlossen. Obwohl das mediane Gesamtüberleben der adjuvant behandelten Patienten länger war (43 gegenüber 35 Monaten ohne Chemotherapie), konnte erst nach Adjustierung für die Risikofaktoren distales Cholangiokarzinom, schlechter Differenzierungsgrad und Lymphknotenbefall in der multivariaten Analyse ein Vorteil für die Chemotherapie festgestellt werden [10]. Aufgrund der limitierten Datenlage besteht derzeit noch kein allgemein akzeptierter Therapiestandard für die adjuvante Situation. Gemäss NCCN-Empfehlungen kann aber in der klinischen Praxis bei Patienten mit inkompletter Resektion oder positiven Lymphknoten eine additive Behandlung mit Gemcitabin oder einem Fluoropyrimidin respektive eine RCT erwogen werden.

Mehrere klinische Studien sind derzeit noch offen, die die Wertigkeit einer adjuvanten Chemotherapie untersuchen. Am Universitätsspital Zürich wird Patienten nach Resektion eines intra- oder

extrahepatischen Adenokarzinoms, Gallenblasenkarzinome eingeschlossen, eine Kombination mit Cisplatin und Gemcitabin über 6 Monate im Rahmen einer Phase-II Studie angeboten.

Ein neoadjuvantes Behandlungsprotokoll wurde von der Mayo-Klinik für Patienten mit nicht resektablen, aber lokal begrenzten hilären CCC entwickelt. Zuerst erfolgt eine kombinierte perkutane Radiotherapie (insgesamt 45 Gy) plus 5-FU sowie eine intraluminale Brachytherapie (20–30 Gy). Nach der Bestrahlung wird die Chemotherapie mit 5-FU oder Capecitabin fortgesetzt. Im Anschluss daran erfolgt, wenn möglich, eine Lebertransplantation. Durch dieses neue Konzept konnte die 5-Jahres-Überlebensrate auf über 80% erhöht werden, womit ein deutlicher Anstieg des Gesamtüberlebens erreicht werden konnte verglichen mit Patienten, welche primär reseziert wurden [11]. Allerdings bedingt dieses komplexe Behandlungskonzept eine hohe drop-out Rate, da ein substantieller Teil der Patienten infolge Tumorprogression oder therapiebedingten Komplikationen nicht bis zur Transplantation kommt. An

| TAB. 1 Publizierte Phase-II/III Studien mit neuen zielgerichteten Therapien in der Erstlinientherapie |     |        |                        |                    |                       |
|---|-----|--------|------------------------|--------------------|-----------------------|
| Therapie  | N   | RR (%) | Mediane Dauer (Monate) |                    | Autor                 |
|   |     |        | PFS/TTP                | OS                 |                       |
| Bevacizumab + GEMOX   | 35  | 45     | 7.0                    | 13.2 (9% 2.-Linie) | Zhu et al.[18]        |
| Bevacizumab + Erlotinib   | 53  | 12     | 4.4                    | 9.9 (9% 2.-Linie)  | Lubner et al.[18]     |
| Cetuximab + GEMOX   | 30  | 63     | 8.8                    | 15.2               | Grünberger et al.[20] |
| Sorafenib   | 31  | 0      | 3                      | 9                  | El-Koueiry et al.[21] |
| GEMOX – Erlotinib   | 133 | 16     | 4.2                    | 9.5                | Lee et al.[22]        |
| GEMOX + Erlotinib   | 135 | 30     | 5.8                    | 9.5                |                       |
| GEMOX + Panitumumab   | 46  | 33     | 8.3                    | 10                 | Jensen et al.[23]     |

RR, Ansprechrage; PFS, progressions-freies Überleben; OS, Gesamtüberleben.

| TAB. 2 Aktuell rekrutierende randomisierte Phase-II/III Studien gemäss „ClinicalTrials.gov“ |                      |  |       |
|---|----------------------|--|-------|
| Studie/Sponsor  | Behandlungssituation | Behandlung                                 | Phase |
| AstraZeneca   | Nicht-resektabel     | GEM±Vandetanib                             | 2     |
| NHRI Taiwan   | Nicht-resektabel     | GEMOX±Cetuximab                            | 2     |
| RCC Italy   | Nicht-resektabel     | GEMOX±Panitumumab                          | 2     |
| NCIC Clinical Trial Group   | Nicht-resektabel     | GEM±Capecitabine                           | 3*    |
| UCL / Astra-Zeneca (ABC-03)   | Nicht-resektabel     | GEMCIS±Cediranib                           | 3     |
| Vejle Hospital, Denmark   | Nicht-resektabel     | GEMOXEL-Panitumumab vs GEMOXEL-Bevacizumab | 2     |
| University of Louisville  | Nicht-resektabel     | GEMCIS-DC Bead IRI vs GEMCIS               | 2     |
| Samsung Medical Center, Korea   | Nicht-resektabel     | GEMOX vs XELOX                             | 3     |
| UNICANCER   | Adjuvant             | GEMOX vs Beobachtung                       | 3     |
| Southampton University  | Adjuvant             | Capecitabine vs Beobachtung                | 3     |

\* Studie abgebrochen

unserem Zentrum erhalten die Patienten eine kombinierte RCT mit Capecitabin. Auf eine intraluminale Brachytherapie wird verzichtet zugunsten eines zusätzlichen IMRT-Boosts. Nach Abschluss der Bestrahlung wird die Chemotherapie mit Capecitabin weiter fortgesetzt bis zur Lebertransplantation.

Am USZ ist derzeit auch eine neoadjuvante Phase-I Studie offen für Patienten mit primär nicht resektablen intrahepatischen oder hilären CCC, die nicht für eine Transplantation qualifizieren. Hierbei werden als Erstlinientherapie systemisch Cisplatin und Gemcitabin sowie intraarteriell Floxuridin verabreicht mit dem Ziel, den Tumor soweit zu verkleinern, dass er anschliessend resektabel wird (Abbildung 1). Grundlage dieses Studienkonzepts ist eine Phase-II Studie, welche aussergewöhnlich hohe Ansprech- und Tumorkontrollraten allein durch intraarteriell in die Leber verabreichtes Floxuridin (FUDR) berichtet hat [12]. FUDR ist ein aktiver Metabolit von 5-FU mit einer über 90%igen hepatischen Extraktionsrate, so dass die systemische Toxizität kaum ins Gewicht fällt. Durch diese Studie bietet sich Patienten, für die sonst nur eine systemische Chemotherapie als Erstbehandlung in Frage käme, bei gutem Ansprechen noch die Chance auf eine kurative Behandlungsstrategie.

### Fortgeschrittene, nicht-resektable Stadien

In den meisten Fällen ist der Tumor bei Diagnosestellung schon so weit fortgeschritten, dass eine Operation nicht mehr in Frage kommt. In diesen Fällen muss mit den Patienten die Wertigkeit einer systemischen Chemotherapie besprochen werden. Bis vor kurzem standen Resultate grosser randomisierter Studien zur Behandlung von Patienten mit biliären Tumoren nicht zur Verfügung. Das Basismedikament war seit längerem Gemcitabin in Analogie zu dessen moderater Wirksamkeit beim Pankreaskarzinom [13]. 2007 wurde in einer Metaanalyse aller verfügbaren Phase-II Studien aufgezeigt, dass mit einer Kombination aus Gemcitabin und einem Platinderivat die besten Ergebnisse bezüglich Ansprechen und Gesamtüberleben erzielt werden können [14]. Diese Hypothese konnte durch eine randomisierte Phase-III Studie (ABC-02) vor kurzem bestätigt werden. Dabei wurde die Kombination Cisplatin plus Gemcitabin mit dem „provisorischen“ Standard Gemcitabin allein verglichen. Zwei Drittel der in die Studie eingeschlossenen Patienten hatten ein intra- oder extrahepatisches CCC, und ein Drittel hatte ein Gallenblasenkarzinom. Durch die Kombinationstherapie konnte das mediane progressionsfreie Überleben um drei Monate (8 gegenüber 5 Monate) und das mediane Gesamtüberleben um knapp vier Monate (11,7 gegenüber 8.1 Monate) verbessert werden. Ein Tumorsprechen wurde mit der Kombination bei über 26% und eine Tumorkontrolle bei über 81% der Patienten erreicht. Diese Ergebnisse haben die Kombinationstherapie aus Gemcitabin und Cisplatin als neuen Standard für biliäre Adenokarzinome etabliert [15].

Bislang existieren noch keine grösseren klinischen Studien zu möglichen Zweitlinientherapien nach Progression auf Cisplatin und Gemcitabin. In der klinischen Praxis werden gerade bei Patienten in gutem Allgemeinzustand Capecitabin, Oxaliplatin, 5-FU oder Irinotecan als Einzeltherapien oder in variierenden Kombinationen eingesetzt. Bei isoliertem hepatischem Befall kann die Durchführung einer selektiven internen Radiotherapie (SIRT) erwogen werden, allerdings liegen zur Wirksamkeit dieser Modalität bislang nur kleine Fallserien vor, das berichtete mediane Gesamtüberleben der behandelten Patienten lag bei 9 bis 22 Monaten [16,17]. Weitere

Therapieoptionen stellen die Radiofrequenzablation und die gezielte perkutane Bestrahlung einzelner Herde dar.

### Ausblick

Da die Effektivität von Zytostatika bei dieser heterogenen Gruppe von Tumoren nur moderat ist, richteten sich die Forschungsanstrengungen in den vergangenen Jahren auf die Entschlüsselung der molekularen Grundlagen für deren Pathogenese. So konnten verschiedene Gene identifiziert werden, die bei der Entstehung biliärer Tumore eine Rolle spielen, u.a. EGFR, KRAS, BRAF, VEGF und TP53. Diese Erkenntnisse bilden die Rationale für den Einsatz neuer zielgerichteter Substanzen in klinischen Studien, entweder als Monotherapie oder in Kombination mit Zytostatika, allerdings sind die bisherigen Resultate eher enttäuschend (Tabelle 1). Aktuell rekrutierende randomisierte Studien, sowohl für Patienten mit nicht-resektablen Tumoren als auch nach Resektion im adjuvanten Setting, sind in Tabelle 2 dargestellt. Ein interdisziplinärer Austausch zwischen Onkologen, Chirurgen, Radio-Onkologen, Gastroenterologen und Pathologen bleibt auch in Zukunft essentiell, um die für den Patienten bestmögliche Therapiestrategie festzulegen.

**Dr. med. Anja Fischli**  
**Dr. med. Panagiotis Samaras**

Klinik für Onkologie, Universitätsspital Zürich, Rämistrasse 100, 8091 Zürich  
panagiotis.samaras@usz.ch

### + Literatur

am Online-Beitrag unter: [www.medinfo-verlag.ch](http://www.medinfo-verlag.ch)

### Take-Home Message

- ◆ Die einzige Chance auf Heilung besteht bislang nur bei einer kompletten Tumorsektion
- ◆ Bei nicht resektablem hilären Cholangiokarzinom stellt die Lebertransplantation eine kurative Option dar
- ◆ Eine Chemotherapie mit Cisplatin/Gemcitabin ist derzeit Standard bei lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Cholangiokarzinom
- ◆ Bislang gibt es noch keine etablierte Zweitlinientherapie
- ◆ (Neo-) adjuvante Therapiekonzepte müssen derzeit noch als experimentell angesehen werden, wenn möglich ist eine Behandlung im Rahmen einer Studie anzustreben
- ◆ Für eine optimale Behandlung von Patienten mit einem Cholangiokarzinom ist ein interdisziplinäres Management erforderlich

### Message à retenir

- ◆ La seule chance de guérison actuellement est une résection complète de la tumeur
- ◆ Dans le cholangiocarcinome hilaire, la transplantation du foie représente une option curative
- ◆ La chimiothérapie par cisplatine/gemcitabine est actuellement la norme pour le cholangiocarcinome localement avancé ou métastatique
- ◆ Jusqu'ici une thérapie de deuxième ligne n'est pas mise en place
- ◆ Des concepts thérapeutiques (néo-) adjuvants doivent actuellement être considérés comme expérimentale. Si possible, un traitement dans une étude doit être envisagé
- ◆ Pour un traitement optimal des patients atteints d'un cholangiocarcinome la prise en charge multidisciplinaire est nécessaire

## Literatur:

1. Eckel F, Brunner T, Jelic S. Biliary cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2011 Sep;22 Suppl 6:vi40-4.
2. Randi G, Malvezzi M, Levi F, Ferlay J, Negri E, Franceschi S, et al. Epidemiology of biliary tract cancers: an update. *Ann Oncol.* 2009 Jan;20(1):146-59.
3. Shaib Y, El-Serag HB. The epidemiology of cholangiocarcinoma. *Semin Liver Dis.* 2004 May;24(2):115-25.
4. Petrowsky H, Wildbrett P, Husarik DB, Hany TF, Tam S, Jochum W, et al. Impact of integrated positron emission tomography and computed tomography on staging and management of gallbladder cancer and cholangiocarcinoma. *J Hepatol.* 2006 Jul;45(1):43-50.
5. Nehls O, Gregor M, Klump B. Serum and bile markers for cholangiocarcinoma. *Semin Liver Dis.* 2004 May;24(2):139-54.
6. Riener MO, Stenner F, Liewen H, Soll C, Breitenstein S, Pestalozzi BC, et al. Golgi phosphoprotein 2 (GOLPH2) expression in liver tumors and its value as a serum marker in hepatocellular carcinomas. *Hepatology.* 2009 May;49(5):1602-9.
7. DeOliveira ML, Cunningham SC, Cameron JL, Kamangar F, Winter JM, Lillemoe KD, et al. Cholangiocarcinoma: thirty-one-year experience with 564 patients at a single institution. *Ann Surg.* 2007 May;245(5):755-62.
8. Jonas S, Thelen A, Benckert C, Biskup W, Neumann U, Rudolph B, et al. Extended liver resection for intrahepatic cholangiocarcinoma: A comparison of the prognostic accuracy of the fifth and sixth editions of the TNM classification. *Ann Surg.* 2009 Feb;249(2):303-9.
9. Takada T, Amano H, Yasuda H, Nimura Y, Matsushiro T, Kato 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 Oct 15;95(8):1685-95.
10. Neoptolemos JP, Moore MJ, Cox TF, Valle JW, Palmer DH, McDonald AC, et al. Effect of adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid or gemcitabine vs observation on survival in patients with resected periampullary adenocarcinoma: the ESPAC-3 periampullary cancer randomized trial. *JAMA.* 2012 Jul 11;308(2):147-56.
11. Rea DJ, Heimbach JK, Rosen CB, Haddock MG, Alberts SR, Kremers WK, et al. Liver transplantation with neoadjuvant chemoradiation is more effective than resection for hilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg.* 2005 Sep;242(3):451-8; discussion 8-61.
12. Jarnagin WR, Schwartz LH, Gultekin DH, Gonen M, Haviland D, Shia J, et al. Regional chemotherapy for unresectable primary liver cancer: results of a phase II clinical trial and assessment of DCE-MRI as a biomarker of survival. *Ann Oncol.* 2009 Sep;20(9):1589-95.
13. Burris HA, 3rd, Moore MJ, Andersen J, Green MR, Rothenberg ML, Modiano MR, et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol.* 1997 Jun;15(6):2403-13.
14. Eckel F, Schmid RM. Chemotherapy in advanced biliary tract carcinoma: a pooled analysis of clinical trials. *Br J Cancer.* 2007 Mar 26;96(6):896-902.
15. Valle J, Wasan H, Palmer DH, Cunningham D, Anthony A, Maraveyas A, et al. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. *N Engl J Med.* 2010 Apr 8;362(14):1273-81.
16. Ibrahim SM, Mulcahy MF, Lewandowski RJ, Sato KT, Ryu RK, Masterson EJ, et al. Treatment of unresectable cholangiocarcinoma using yttrium-90 microspheres: results from a pilot study. *Cancer.* 2008 Oct 15;113(8):2119-28.
17. Saxena A, Bester L, Chua TC, Chu FC, Morris DL. Yttrium-90 radiotherapy for unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma: a preliminary assessment of this novel treatment option. *Ann Surg Oncol.* 2010 Feb;17(2):484-91.
18. Zhu AX, Meyerhardt JA, Blaszkowsky LS, Kambadakone AR, Muzikansky A, Zheng H, et al. Efficacy and safety of gemcitabine, oxaliplatin, and bevacizumab in advanced biliary-tract cancers and correlation of changes in 18-fluorodeoxyglucose PET with clinical outcome: a phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2010 Jan;11(1):48-54.
19. Lubner SJ, Mahoney MR, Kolesar JL, Loconte NK, Kim GP, Pitot HC, et al. Report of a multicenter phase II trial testing a combination of biweekly bevacizumab and daily erlotinib in patients with unresectable biliary cancer: a phase II Consortium study. *J Clin Oncol.* 2010 Jul 20;28(21):3491-7.
20. Gruenberger B, Schueller J, Heubrandtner U, Wrba F, Tamandl D, Kaczirek K, et al. Cetuximab, gemcitabine, and oxaliplatin in patients with unresectable advanced or metastatic biliary tract cancer: a phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2010 Dec;11(12):1142-8.
21. El-Khoueiry AB, Rankin CJ, Ben-Josef E, Lenz HJ, Gold PJ, Hamilton RD, et al. SWOG 0514: a phase II study of sorafenib in patients with unresectable or metastatic gallbladder carcinoma and cholangiocarcinoma. *Invest New Drugs.* 2012 Aug;30(4):1646-51.
22. Lee J, Park SH, Chang HM, Kim JS, Choi HJ, Lee MA, et al. Gemcitabine and oxaliplatin with or without erlotinib in advanced biliary-tract cancer: a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2012 Feb;13(2):181-8.
23. Jensen LH, Lindebjerg J, Ploen J, Hansen TF, Jakobsen A. Phase II marker-driven trial of panitumumab and chemotherapy in KRAS wild-type biliary tract cancer. *Ann Oncol.* 2012 Feb 23.