

Systemische Therapie des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Cholangiokarzinoms: österreichisches Konsensus-Statement

Birgit Grünberger¹, Gerald W. Prager², Angela Djanani³, Wolfgang Eisterer⁴, Thomas Grünberger⁵, Katja Schmitz⁶, Lukas Weiss⁷, Thomas Winder⁸, Armin Gerger⁹

¹ Klinische Abteilung für Innere Medizin III, Hämatologie und internistische Onkologie, Univ.-Klinikum Wiener Neustadt

² Univ.-Klinik für Innere Medizin I, Medizinische Universität Wien

³ Univ.-Klinik für Innere Medizin V, Medizinische Universität Innsbruck

⁴ Abteilung für Innere Medizin und Hämatologie und Internistische Onkologie, Klinikum Klagenfurt am Wörthersee

⁵ Abteilung für Chirurgie, Klinik Favoriten, Zentrum für HPB-Chirurgie, Sigmund Freud Privatuniversität, Wien

⁶ Institut für Klinische Pathologie und Molekularpathologie, Krankenhaus St. Vinzenz Zams, Tyrolpath Obrist Brunhuber GmbH, Zams

⁷ Univ.-Klinik für Innere Medizin III mit Hämatologie, internistischer Onkologie, Hämostaseologie, Infektiologie und Rheumatologie, Paracelsus Medizinische Privatuniversität Salzburg

⁸ Innere Medizin II, Landeskrankenhaus Feldkirch

⁹ Innere Medizin 2, Landesklinikum Amstetten

KEY POINTS

- In der Erstlinientherapie des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Cholangiokarzinoms konnte in den letzten Jahren die Chemoimmuntherapie mit Cisplatin/Gemcitabine plus Durvalumab bzw. Pembrolizumab als Erstlinienstandard etabliert werden.
- Die molekulare Testung auf genetische Alterationen sollte bereits zum Diagnosezeitpunkt bevorzugt aus Tumorgewebe erfolgen und möglichst breit sein. Alle potenziell therapeutisch relevanten Varianten molekularer Aberrationen müssen abgedeckt werden. In Einzelfällen kann die Identifikation von Targets den Patient:innen die spätere Teilnahme an klinischen Studien ermöglichen.
- Generell wird angesichts der ungünstigen Prognose der Erkrankung in jedem Setting eine Studienteilnahme empfohlen.
- Ab der Zweitlinie sind bei Vorhandensein klinisch validierter, therapeutisch relevanter Alterationen zielgerichtete Substanzen der Chemotherapie grundsätzlich vorzuziehen.
- Bei All-Comers konnten positive Phase-III-Daten zur Zweitlinien-Chemotherapie bisher nur für FOLFOX generiert werden. Die Evidenzlage zu Nal-IRI plus 5-FU/LV ist

widersprüchlich, in der Praxis existieren jedoch gute Erfahrungen, weswegen beide Optionen valide erscheinen.

- Bei Nachweis molekularer Alterationen im Bereich von *IDH1*, *FGFR2*, *HER2*, *RET* und *NTRK* sowie bei MSI-H stehen ab der Zweitlinie zugelassene Therapien zur Verfügung. Darüber hinaus hat Dabrafenib/Trametinib bei *BRAF*^{V600E}-mutierten Tumoren Wirksamkeit gezeigt.

EINLEITUNG

Der Begriff des Cholangiokarzinoms (CCA) umfasst eine Gruppe heterogener Malignome, die an unterschiedlichen Stellen des Gallengangsystems ihren Ausgang nehmen können. Je nach anatomischer Lokalisation werden drei Subtypen unterschieden: intrahepatisch, perihilär und distal.^{1, 2} Zwar handelt es sich um eine seltene Entität, epidemiologische Daten deuten jedoch auf eine weltweite Zunahme in den letzten Jahrzehnten mit ansteigenden jährlichen Inzidenzraten (0,3–6/100.000) und Mortalitätsraten (1–6/100.000) hin.^{1, 3} Der Großteil der Patient:innen wird mit einer fortgeschrittenen Erkrankung vorstellig, da CCAs in den frühen Stadien meist asymptomatisch verlaufen.^{1, 4} Trotz erhöhter Awareness und verbesserter Therapien ist die Prognose nach wie vor ungünstig. Die Fünfjahres-Überlebensraten liegen zwischen 7 % und 20 %, und auch nach Resektionen ist mit Rezidiven zu rechnen.^{5–12} Vor dem Hintergrund der sich ständig erweiternden Therapielandschaft definierten österreichische Expert:innen aus den Bereichen der medizinischen Onkologie und Leberchirurgie erstmals am 9. Oktober 2022 in einer gemeinsamen Sitzung einen Konsensus zur systemischen Therapie des inoperablen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten CCA, der im Journal *Frontiers in Oncology* publiziert sowie als Expert:innenpapier auf der OeGHO-Webseite veröffentlicht wurde.^{13, 14} Am 22. Juni 2026 folgte ein virtuelles Meeting mit dem Ziel, die zwischenzeitlich verfügbar gewordenen Behandlungsoptionen in einem Update zu berücksichtigen. Die im aktuellen Dokument dargestellten Empfehlungen entsprechen dem Stand vom Juni 2026.

ERSTLINIENTHERAPIE

Die 2010 publizierte Phase-III-Studie ABC-02 etablierte Cisplatin plus Gemcitabine als Erstlinienstandardoption beim fortgeschrittenen CCA.¹⁵ Im Vergleich zur Monotherapie mit Gemcitabine verbesserte die platinbasierte Kombination das mediane Gesamtüberleben (OS) um 3,6 Monate (11,7 vs. 8,1 Monate), was einer Mortalitätsreduktion um 36 % entsprach (HR: 0,64; p < 0,001). In allen Subgruppen fand sich ein OS-Vorteil.

Dieses Standardschema konnte auf Basis der Phase-III-Studie TOPAZ-1 erweitert werden. Durch die Zugabe des PD-L1-Antikörpers Durvalumab zu Cisplatin/Gemcitabine resultierte im

Vergleich zu Cisplatin/Gemcitabine alleine ein statistisch signifikanter OS-Vorteil (12,9 vs. 11,3 Monate; HR: 0,76).¹⁶ Im Prüfarm zeigte die Kaplan-Meier-Kurve nach 18 Monaten ein Plateau mit Zweijahres-OS-Raten von 23,6 % vs. 11,5 %, was auf einen nachhaltigen Benefit bei einem Teil der Patient:innen hindeutet. Aufgrund des in TOPAZ-1 beobachteten Langzeiteffekts wurde die Kombination laut ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale (MCBS) mit einem Score von 4 bewertet.¹⁷

Ebenso konnte mittlerweile die KEYNOTE-966-Studie den klinischen Nutzen der Zugabe des PD-1-Antikörpers Pembrolizumab zu Cisplatin/Gemcitabine nachweisen (MCBS 1). In dieser Phase-III-Studie bewirkte die Kombination gegenüber Cisplatin/Gemcitabine eine OS-Verlängerung (12,7 vs. 10,9 Monate; HR: 0,83; $p = 0,0034$).¹⁸ Nach 24 Monaten lebten 24,6 % vs. 19,2 % der Patient:innen.¹⁹

Phase-III-Daten liegen mittlerweile auch aus der FIGHT-302-Studie vor, die einen zielgerichteten Ansatz in der Erstlinientherapie des fortgeschrittenen CCA prüfte.²⁰ In einer Population mit Tumoren, die positiv auf *FGFR2*-Rearrangements getestet worden waren, wurde der FGFR-Hemmer Pemigatinib mit Cisplatin/Gemcitabine verglichen. Am ASCO 2026 präsentierte Daten erbrachten einen signifikanten Vorteil der Pemigatinib-Gabe hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens (PFS; 8,3 vs. 6,8 Monate; HR: 0,58; $p = 0,007$).²¹ Das OS unterschied sich zwischen den Armen nicht, was auf den Crossover zurückzuführen sein dürfte. Die Interpretation der Daten ist dadurch eingeschränkt, dass der Kontrollarm keine Immuncheckpoint-Inhibitortherapie enthielt, auch wurde die Studie aufgrund der langsamen Rekrutierung vorzeitig beendet.

- Wir empfehlen in Übereinstimmung mit der aktualisierten Praxisleitlinie der ESMO zur Diagnose und Therapie des CCA die Kombination aus Cisplatin/Gemcitabine und Durvalumab bzw. Pembrolizumab als Erstlinientherapie des fortgeschrittenen oder metastasierten CCA (**Abb.**).^{22, 23} Derzeit existieren keine Hinweise, die eine Bevorzugung des einen oder anderen Immuncheckpoint-Inhibitors rechtfertigen würden.
- Die Verordnung der Chemoimmuntherapie setzt eine kontrollierte biliäre Drainage, ausreichende Organfunktion, einen guten Allgemeinzustand sowie das Fehlen klinisch relevanter Autoimmunerkrankungen und Infektionen voraus.
- Wenn mit der Chemoimmuntherapie zumindest eine Stabilisierung der Erkrankung erreicht wurde, kann Durvalumab bzw. Pembrolizumab nach 6 Monaten (d. h. 8 Zyklen) im Rahmen der Erhaltung als Monotherapie bzw. in Kombination mit Gemcitabine fortgesetzt werden.
- Bei Progression nach einer Chemotherapiepause von mindestens 6 Monaten kommt eine Reinduktion mit Cisplatin/Gemcitabine in Betracht.
- In der Population, die für eine platinbasierte Erstlinienchemotherapie nicht ausreichend fit erscheint, stellt die Gemcitabine-Monotherapie eine Option dar. Bei Vorliegen von

Driver-Mutationen können in ausgewählten Fällen zielgerichtete Substanzen wie Pemigatinib (*FGFR2*-Rearrangement) oder Ivosidenib (*IDH1*-Mutation) als Off-Label-Optionen zum Einsatz kommen. Weiters ist bereits in der Erstlinie ein Benefit durch eine Pembrolizumab-Monotherapie bei Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H) oder Mismatch-Repair-Defizienz denkbar (ebenfalls off-label).

- Grundsätzlich empfiehlt sich in jedem Setting primär die Teilnahme an einer klinischen Studie.

ZWEITLINIE UND SPÄTERE LINIEN

Chemotherapie

In der All-comer-Population ohne onkogene Driver-Alterationen wird nach wie vor die Chemotherapie als Behandlungsstandard empfohlen (**Abb.**).^{22, 23} FOLFOX (MCBS 1) bewirkte in der Phase-III-Studie ABC-06 im Vergleich zur aktiven Symptomkontrolle einen signifikanten OS-Vorteil mit einer Mortalitätsreduktion um 31 % (6,2 vs. 5,3 Monate; HR: 0,69; p = 0,031).²⁴ Als alternative Zweitlinienoption evaluierte die koreanische Phase-IIb-Studie NIFTY liposomales Irinotecan (Nal-IRI) in Kombination mit Fluorouracil und Leucovorin (5-FU/LV). Jeder Behandlungsarm schloss bis zu 90 Patient:innen ein. Im Vergleich zu 5-FU/LV alleine fanden sich signifikante Verbesserungen des PFS (7,1 vs. 1,4 Monate; HR: 0,56; p = 0,0019) und des OS (8,6 vs. 5,5 Monate; HR: 0,68; p = 0,0349).²⁵ Eine erneute unabhängige radiologische Bewertung ergab einen etwas geringeren PFS-Benefit (4,2 vs. 1,7 Monate; HR 0,61; p = 0,004).²⁶ Diese Ergebnisse konnten allerdings nicht durch die deutsche Phase-II-Studie NALIRICC (AIO-HEP-0116) bestätigt werden, die etwa 50 Patient:innen pro Arm umfasste.²⁷ Nal-IRI plus 5-FU/LV verlängerte hier im Vergleich zu 5-FU/LV weder das PFS (HR: 0,87) noch das OS (HR: 1,08), führte jedoch zu einer unerwartet hohen Rate an unerwünschten Ereignissen. Eine gepoolte Analyse der NIFTY- und NALIRICC-Daten erbrachte signifikante Benefits in Bezug auf PFS und objektive Ansprechraten.²⁸

An den österreichischen Zentren wird Nal-IRI plus 5-FU/LV im Allgemeinen gegenüber FOLFOX bevorzugt und hat sich in der klinischen Praxis als wirksamer erwiesen. Angesichts der kontroversiellen Studienevidenz erscheint es ratsam, das Ansprechen auf die Therapie in kürzeren Abständen zu überprüfen.

- Auf der Grundlage von Phase-III-Daten wird bei Fehlen einer vorrangig behandelbaren molekularen Alteration die Gabe von FOLFOX als Zweitlinientherapie empfohlen.^{22, 23}
- Ebenso kann Nal-IRI plus 5-FU/LV trotz kontroversieller Phase-II-Daten alternativ erwogen werden, insbesondere wenn Oxaliplatin-induzierte Neurotoxizitäten oder andere klinische Gründe gegen FOLFOX sprechen. Eine frühzeitige Responsebewertung nach 2 Monaten wird empfohlen.

- Bei Patient:innen ohne molekulare Driver-Alteration, die für eine evidenzbasierte Chemotherapie keine ausreichende Fitness aufweisen, ist Best Supportive Care indiziert.
- Die Therapiewahl sollte auf Faktoren wie dem Performance-Status und den Toxizitäten früherer Therapien (z. B. Neuropathie) basieren.

Zielgerichtete Therapien

Auf molekularer Ebene ist das CCA durch eine Reihe an Driver-Alterationen charakterisiert. In der klinischen Routinetherapie wächst die Palette zielgerichteter Behandlungsoptionen kontinuierlich an. Die im Folgenden angeführten Substanzen werden von der Praxisleitlinie der ESMO empfohlen und mit Ausnahme der Kombination aus Dabrafenib und Trametinib jeweils als Monotherapie eingesetzt (**Abb.**).^{22, 23}

- Der FGFR-Inhibitor Pemigatinib (MCBS 2) wurde basierend auf der Phase-II-Studie FIGHT-202 für die Therapie vorbehandelter Patient:innen mit *FGFR2*-Fusionen oder -Rearrangements zugelassen. FIGHT-202 zeigte eine Gesamtansprechrate von 37 % und eine Krankheitskontrollrate von 82 %.²⁹ Das mediane PFS betrug 7,0 Monate, das mediane OS 17,5 Monate.
- In derselben Indikation hat mittlerweile auch der FGFR-Inhibitor Futibatinib (MCBS 3) die EMA-Zulassung erhalten, wofür die Daten der Phase-II-Studie FOENIX-CCA2 ausschlaggebend waren.³⁰ 42 % der behandelten Patient:innen sprachen auf die Therapie an; es wurden ein medianes PFS von 9,0 Monaten und ein medianes OS von 21,7 Monaten ermittelt. Futibatinib kommt als ausgewählte, molekular begründete Sequenzoption mit begrenzter Evidenz bei Patient:innen in Frage, die unter Pemigatinib laut Liquid Biopsy Resistenzmutationen entwickelt haben.
- Bei Patient:innen mit somatischen *IDH1*-Mutationen empfehlen die Guidelines den *IDH1*-Inhibitor Ivosidenib (MCBS 2) basierend auf der Phase-III-Studie ClarIDHy. Diese ergab eine signifikante Überlegenheit von Ivosidenib vs. Placebo hinsichtlich des PFS (2,7 vs. 1,4 Monate; HR: 0,37; $p < 0,0001$) und des OS (10,3 vs. 5,1 Monate nach Anpassung des Crossover; HR: 0,49; $p < 0,0001$).^{31, 32} Eine Krankheitskontrolle resultierte in 53 % vs. 28 %.³²
- Die einarmige Phase-II-Basketstudie ROAR, die bei seltenen Tumorarten durchgeführt wurde, zeigte vielversprechende Wirksamkeit des BRAF-Inhibitors Dabrafenib in Kombination mit dem MEK-Inhibitor Trametinib (MCBS 3) bei 43 Patient:innen mit *BRAF*^{V600E}-mutierten Gallengangskarzinomen.³³ Ein Ansprechen auf die Therapie wurde in 53 % erreicht. Das mediane PFS belief sich auf 9,0 Monate und das mediane OS auf 13,5 Monate. Dabrafenib/Trametinib besaß als einziges hier angeführtes zielgerichtetes Regime zum Zeitpunkt der Publikation dieses Konsensus-Statements noch keine EMA-Zulassung.

- Im Bereich der HER2-gezielten Therapien steht seit 2025 Zanidatamab (MCBS 3) beim *HER2*-positiven CCA mit hoher *HER2*-Expression (IHC 3+) zur Verfügung. Hier erbrachte die Phase-IIb-Studie HERIZON-BTC-01 objektive Remissionen in 51,6 % sowie ein medianes PFS von 7,2 Monaten und ein medianes OS von 18,1 Monaten in der Subgruppe mit IHC 3+. ³⁴
- Das Antikörper-Wirkstoffkonjugat Trastuzumab deruxtecan (MCBS 3) wurde im Sommer 2026 basierend auf der Phase-II-Studie DESTINY-PanTumor02 für die Therapie inoperabler oder metastasierter *HER2*-positiver solider Tumore bei Fehlen suffizienter Behandlungsalternativen nach Vortherapie zugelassen. ³⁵
- Patient:innen mit *NTRK*-positivem CCA können von den *NTRK*-Inhibitoren Larotrectinib (MCBS 3), Entrectinib (MCBS 3) oder Repotrectinib profitieren, die eine tumoragnostische Zulassung für fortgeschrittene solide Tumoren mit *NTRK*-Fusionen erhalten haben. ³⁶⁻³⁸
- Ebenso wurde der RET-Inhibitor Selpercatinib (MCBS 3) beim RET-fusionspositiven CCA verfügbar. Hier zeigte die im Phase-I/II-Setting durchgeführte Basket-Studie LIBRETTO-001 klinisch relevante Effektivität bei verschiedenen Entitäten. ³⁹
- Darüber hinaus demonstrierte die Basket-Studie KEYNOTE-158 klinische Benefits von Pembrolizumab (MCBS 3) bei 22 Patient:innen mit vortherafiertem CCA und MSI-H oder Mismatch-Repair-Defizienz, wobei eine vorangegangene Immuntherapie Berücksichtigung finden muss. ⁴⁰
- Bislang wurden keine Standardbehandlungen für die Drittlinie definiert. Bei Fortschreiten der Erkrankung unter zielgerichteten Substanzen kann eine Chemotherapie auf der Basis von Oxaliplatin oder Irinotecan verabreicht werden.

RESEKTABILITÄT

Alle Patient:innen mit fortgeschrittenem CCA sollten in regelmäßigen Abständen im Hinblick auf die Möglichkeit chirurgischer oder lokal ablativer Eingriffe evaluiert werden. Insbesondere im Zusammenhang mit der Beurteilung der Resektabilität ist es essenziell, dass in den Tumorboards Chirurg:innen mit hepatobiliärer Spezialisierung vertreten sind. 2–3 Monate nach der Initiierung der Therapie sollte eine neuerliche multidisziplinäre Begutachtung erfolgen. Bei Patient:innen mit lokal fortgeschrittener Erkrankung, die für eine Tumorsektion in Frage kommen, werden Response-Beurteilungen hinsichtlich einer möglichen Resektabilität in Abständen von 2 Monaten empfohlen. Im metastasierten Setting ist ein Re-Staging alle 10–12 Wochen indiziert.

MOLEKULARE DIAGNOSTIK

- Eine frühe Reflextestung wird auch bei kurativ behandelbaren Patient:innen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung (bzw. sobald ausreichende Gewebsmengen verfügbar werden) empfohlen, da sie die Voraussetzung für ein rasches zielgerichtetes Handeln in der Zweitliniensituation darstellt.^{22, 23}
- Die Untersuchung sollte nach Möglichkeit auf der Grundlage von Tumorgewebe erfolgen. Für die Testung aus Operationspräparaten sollten Chirurgie und/oder Pathologie ideale Fixierungsbedingungen mit einer möglichst kurzen Ischämiezeit gewährleisten. Bei zytologischen Präparaten spielt ein ausreichender Tumorzellgehalt eine entscheidende Rolle.
- Da die Gewebsgewinnung in fortgeschrittenen Stadien schwierig sein kann, stellt Liquid Biopsy eine valide Alternative dar. Negative Ergebnisse der Liquid Biopsy schließen das Vorliegen onkogener Driver allerdings nicht vollständig aus und sollten zu einem späteren Zeitpunkt bestätigt werden, wenn Gewebe verfügbar wird.
- Im Rahmen der Testung müssen alle therapeutisch relevanten Varianten potenzieller molekularer Aberrationen abgedeckt werden. Eine vollständige Testung umfasst eine Mutationsanalyse ebenso wie eine Genfusionsanalyse, die immunhistochemische Bestimmung des HER2-Status und die Erfassung der Mismatch-Repair-Proteine. Somit erfordert die molekulopathologische Abklärung sowohl DNA- als auch RNA-basierte Panels.
- Bei Vorliegen molekularer Level-I-Alterationen laut ESCAT (ESMO Scale for Clinical Actionability of molecular Targets) sind zielgerichtete Substanzen einer Zweitlinien-Chemotherapie vorzuziehen. Als Level-I-Aberrationen wurden beim CCA *IDH1*-Mutationen, *FGFR2*-Fusionen/-Rearrangements, MSI-H, *NTRK1-3*-Fusionen, *BRAF*^{V600E}-Mutationen, HER2-Überexpression/-Amplifikation und *RET*-Fusionen klassifiziert; drei weitere gelten als Level-III-Alterationen (**Tab.**).^{22, 23, 41}
- Für die Behandlung von Patient:innen mit Level-III-Aberrationen existieren derzeit keine zugelassenen Substanzen. Nach dem Ausschöpfen evidenzbasierter Schemata sollten diese Patient:innen wenn möglich im molekularen Tumorboard diskutiert werden.
- Bei Nachweis von Level-II-Alterationen empfiehlt sich eine individuelle Bewertung durch das Tumorboard.
- Angesichts der kontinuierlichen Innovationen im Bereich zielgerichteter Therapien empfehlen wir umfassende Testungen auf Grundlage großer Panels, die über die von der ESMO Precision Medicine Working Group gelisteten Driver-Aberrationen hinausgehen.⁴¹ Eine breite molekulare Typisierung kann einzelnen Patient:innen mit potenziellen Targets die Teilnahme an klinischen Studien ermöglichen. Beispielsweise existiert derzeit noch keine klinische Evidenz für die Aktivität von RAS-Inhibitoren bei biliären Karzinomen, jedoch sind *RAS*-Mutationen auch beim CCA mit hoher

Wahrscheinlichkeit therapeutisch angreifbar. Zudem können umfassende Testungen, die *BRCA1/2*-Alterationen einschließen, zur Identifikation von Familien mit einem erhöhten Risiko für andere Krebsarten beitragen.

SCHLUSSFOLGERUNG

Die in diesem Artikel zusammengefassten Empfehlungen zur systemischen Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten CCA spiegeln vor dem Hintergrund einer sich wandelnden Behandlungslandschaft die Verfügbarkeit und die Erstattungssituation in Österreich im Juni 2026 wider. Die Kombination der Chemotherapie mit Durvalumab oder Pembrolizumab gilt mittlerweile als Behandlungsstandard in der Erstliniensituation. Im Zweitlinien-Setting stellt eine zielgerichtete Therapie auf der Grundlage molekularer Alterationen die bevorzugte Option dar.

Es wird dringend empfohlen, die molekulare Testung über die bekannten genomischen Aberrationen hinaus auszuweiten. CCA-Patient:innen, die grundsätzlich in spezialisierten Zentren behandelt werden sollten, können dadurch die Möglichkeit erhalten, an klinischen Studien zu neuen Therapieoptionen teilzunehmen. Innovative Wirkstoffe sowie Medikamente, die bereits bei anderen Krebsarten im Einsatz stehen, könnten in den kommenden Jahren die aktuellen Behandlungsalgorithmen neu definieren.

Für Patient:innen ohne onkogene Driver stellt FOLFOX eine potenzielle Zweitlinienoption mit einem hohen Evidenzlevel auf der Basis einer positiven Phase-III-Studie dar. Zu liposomalem Irinotecan in Kombination mit 5-FU/LV liegen kontroversielle Daten vor, wenngleich dieses Schema in klinischen Studien und in der täglichen Praxis Wirksamkeit gezeigt hat und daher als valide Zweitlinienoption in Betracht gezogen werden kann.

Interessenskonflikte (*alphabetisch*)

Angela Djanani:

- Advisory Roles or Speaker Fees: AstraZeneca, Servier, Incyte

Wolfgang Eisterer: keine

Armin Gerger:

- Advisory Roles or Speaker Fees: AstraZeneca, Servier, MSD, Pierre Fabre, Roche, Bayer, Merck, Amgen, Eli Lilly, Incyte, BMS, Daiichi Sankyo

Birgit Grünberger:

- Amgen, AstraZeneca, BMS, Celgene, Daiichi Sankyo, Eisai, Eli Lilly, Janssen Cilag, Merck, MSD, Novartis, Pierre Fabre, Roche, Sanofi Aventis, Servier

Thomas Grünberger:

- Roche, Merck, Amgen, Servier, BMS, Olympus, MSD, Incyte, AstraZeneca, Baxter, Johnson & Johnson, Astellas, Q3, Astropharma

Gerald W. Prager:

- Advisory Roles or Speaker Fees: Bayer, Servier, Roche, Merck Serono, Amgen, Eli Lilly, BMS, MSD, Pierre Fabre, Incyte, AstraZeneca, Takeda

Katja Schmitz:

- AbbVie, Amgen, AstraZeneca, Bayer, Daiichi Sankyo, Diaceutics, Discovery Life Sciences, Incyte, Janssen (Johnson & Johnson), Merck, MSD, Novartis, Pfizer, PharmaMar, Roche, Sanofi, Servier, Stemline, Takeda, Targos GmbH

Lukas Weiss:

- Stock and Other Ownership Interests: Guardant Health
- Honoraria: AbbVie, Amgen, Astellas, AstraZeneca, BMS, Daiichi Sankyo, Deciphera, Immunocore, IPSEN, Jazz Pharmaceuticals, Merck Serono, MSD, Novocure, Pierre Fabre, Servier, Takeda
- Consulting or Advisory Role: AbbVie, Amgen, Astellas, BeOne, BMS, Deciphera, Incyte, Jazz Pharmaceuticals, J&J Innovative Medicines, Lilly, Merck Serono, MSD, Novocure, Pierre Fabre, Roche, Servier, Takeda
- Travel, Accommodations, Expenses: AstraZeneca, BeOne, Daiichi Sankyo, IPSEN, J&J Innovative Medicines, Merck, Novartis, Pfizer, Pierre Fabre, Roche, Servier

Thomas Winder:

- Advisory Roles or Speaker Fees: AstraZeneca, Servier, Daiichi Sankyo, Roche, BMS, Pierre Fabre, MSD, Ratiopharm, Roche, Sanofi Aventis, Servier, Takeda

Danksagungen

Die Autoren danken Dr. Judith Moser für die redaktionelle Unterstützung. Die Publikation dieses Konsensus-Statements wurde von AstraZeneca Österreich GmbH, Incyte Biosciences Austria GmbH, Servier Austria GmbH & Taiho Oncology Europe GmbH ohne jegliche inhaltliche Einflussnahme unterstützt.

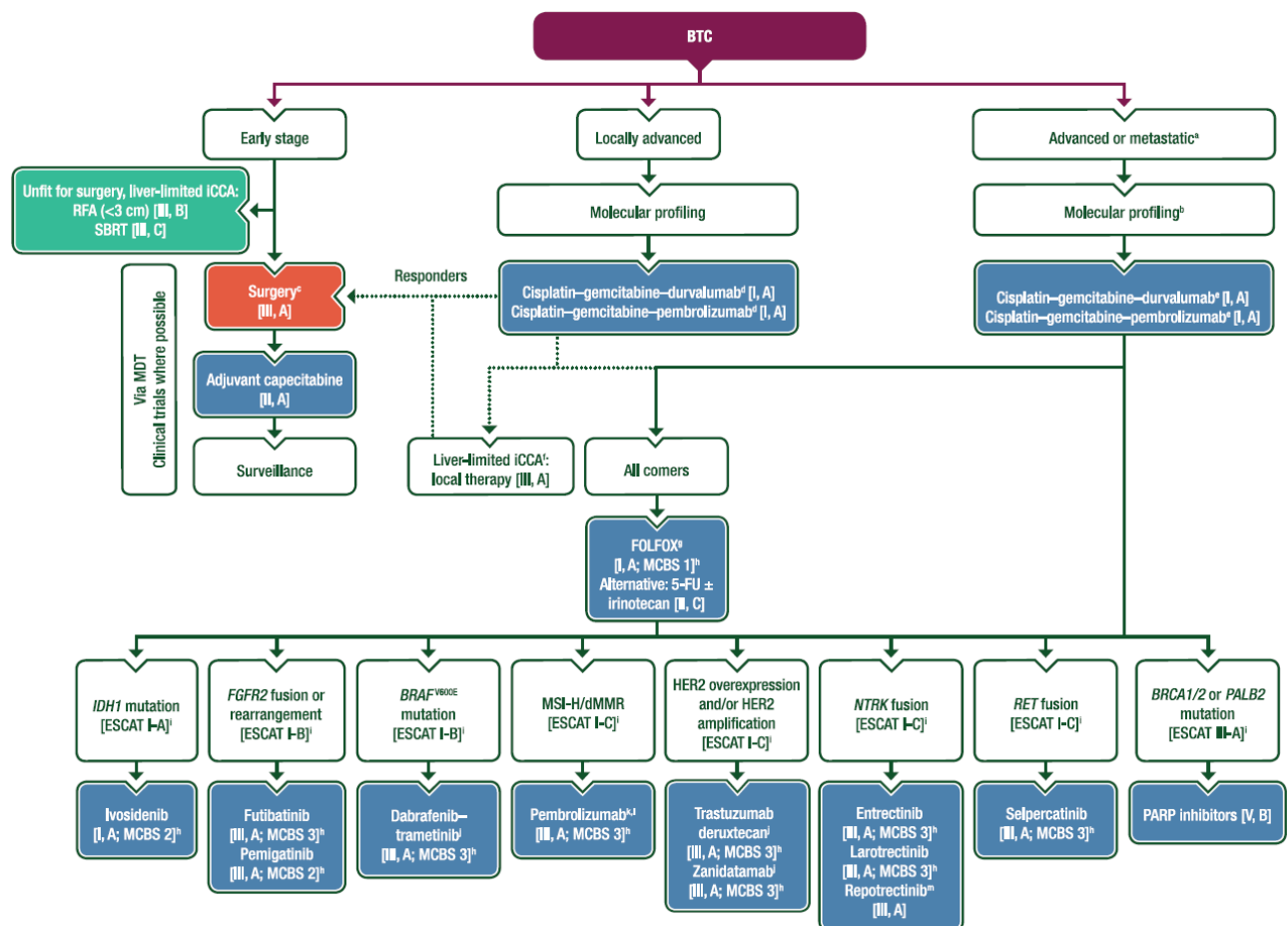
Referenzen

1. Banales JM et al., Expert consensus document: cholangiocarcinoma: current knowledge and future perspectives consensus statement from the European Network for the Study of Cholangiocarcinoma (ENS-CCA). *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2016; 13(5): 261–280.
2. Rizvi S et al., Cholangiocarcinoma – evolving concepts and therapeutic strategies. *Nat Rev Clin Oncol* 2018; 15(2): 95–111.
3. Bertuccio P et al., Global trends in mortality from intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma. *J Hepatol* 2019; 71(1): 104–114.
4. Andersen JB et al., Genomic and genetic characterization of cholangiocarcinoma identifies therapeutic targets for tyrosine kinase inhibitors. *Gastroenterology* 2012; 142(4): 1021–1031.e15.
5. Lindnér P et al., The impact of changed strategies for patients with cholangiocarcinoma in this millenium. *HPB Surg* 2015; 2015: 736049.
6. Kamsa-Ard S et al., Cholangiocarcinoma trends, incidence, and relative survival in Khon Kaen, Thailand from 1989 through 2013: a population-based cancer registry study. *J Epidemiol* 2019; 29(5): 197–204.
7. Strijker M et al., Treatment and survival of resected and unresected distal cholangiocarcinoma: a nationwide study. *Acta Oncol* 2019; 58(7): 1048–1055.
8. Alabraba E et al., Increased multimodality treatment options has improved survival for hepatocellular carcinoma but poor survival for biliary tract cancers remains unchanged. *Eur J Surg Oncol* 2019; 45(9): 1660–1667.
9. Groot Koerkamp B et al., Recurrence rate and pattern of perihilar cholangiocarcinoma after curative intent resection. *J Am Coll Surg* 2015; 221(6): 1041–1049.
10. Komaya K et al., Recurrence after curative-intent resection of perihilar cholangiocarcinoma: analysis of a large cohort with a close postoperative follow-up approach. *Surgery* 2018; 163(4): 732–738.
11. Cambridge WA et al., Meta-analysis and meta-regression of survival after liver transplantation for unresectable perihilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg* 2021; 273(2): 240–250.
12. Spolverato G et al., Management and outcomes of patients with recurrent intrahepatic cholangiocarcinoma following previous curative-intent surgical resection. *Ann Surg Oncol* 2016; 23(1): 235–243.
13. Taghizadeh H et al., Systemic treatment of patients with locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma – an Austrian expert consensus statement. *Front Oncol* 2023; 13: 1225154
14. https://www.oegho.at/fileadmin/Benutzer/Advanced_or_metastatic_cholangiocarcinoma_2022.pdf. Aufgerufen am 6.7.2026.
15. Valle J et al., Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. *N Engl J Med* 2010; 362(14): 1273–1281.
16. Oh DY et al., Durvalumab or placebo plus gemcitabine and cisplatin in participants with advanced biliary tract cancer (TOPAZ-1): updated overall survival from a randomised phase 3 study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2024; 9(8): 694–704.
17. Cherny NI et al., ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version 1.1. *Ann Oncol* 2017; 28(10): 2340–2366.

18. Kelley RK et al., Pembrolizumab in combination with gemcitabine and cisplatin compared with gemcitabine and cisplatin alone for patients with advanced biliary tract cancer (KEYNOTE-966): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2023; 401(10391): 1853–1865.
19. Finn RS et al., Three-year follow-up data from KEYNOTE-966: Pembrolizumab (pembro) plus gemcitabine and cisplatin (gem/cis) compared with gem/cis alone for patients (pts) with advanced biliary tract cancer (BTC). *J Clin Oncol* 2024; 42 (16_suppl): 4093.
20. Bekaii-Saab TS et al., FIGHT-302: first-line pemigatinib vs gemcitabine plus cisplatin for advanced cholangiocarcinoma with *FGFR2* rearrangements. *Future Oncol* 2020; 16(30): 2385–2399.
21. Bekaii-Saab TS et al., Pemigatinib for untreated unresectable/metastatic cholangiocarcinoma (mCCA) with fibroblast growth factor receptor-2 (FGFR2) rearrangement: Phase 3 FIGHT-302 results. *J Clin Oncol* 2026; 44 (suppl 16; abstr 4017).
22. Vogel A et al., ESMO Guidelines Committee, Biliary tract cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2023; 34(2): 127–140.
23. Vogel A et al., ESMO Clinical Practice Guideline interim update on the management of biliary tract cancer. *ESMO Open* 2025; 10(1): 104003.
24. Lamarca A et al., Second-line FOLFOX chemotherapy versus active symptom control for advanced biliary tract cancer (ABC-06): a phase 3, open-label, randomised, controlled trial. *Lancet Oncol* 2021; 22(5): 690–701.
25. Yoo C et al., Liposomal irinotecan plus fluorouracil and leucovorin versus fluorouracil and leucovorin for metastatic biliary tract cancer after progression on gemcitabine plus cisplatin (NIFTY): a multicentre, open-label, randomized, phase 2b study. *Lancet Oncol* 2021; 22(11): 1560–1572.
26. Hyung J et al., Treatment with liposomal irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for patients with previously treated metastatic biliary tract cancer – the phase 2b NIFTY randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2023; 9; (5): 692–699.
27. Vogel A et al., Nanoliposomal irinotecan and fluorouracil plus leucovorin versus fluorouracil plus leucovorin in patients with cholangiocarcinoma and gallbladder carcinoma previously treated with gemcitabine-based therapies (AIO NALIRICC): a multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2024; 9(8): 734–744.
28. Yoo C et al., Liposomal irinotecan for previously treated patients with biliary tract cancer: A pooled analysis of NIFTY and NALIRICC trials. *J Hepatol* 2025; 83(4): 909–916.
29. Abou-Alfa GK et al., Pemigatinib for previously treated locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma: final results from FIGHT-202. 16th International Liver Cancer Association Annual Conference, 1.–4. September 2022, Madrid. Abstract O-27.
30. Goyal L et al., Futibatinib for *FGFR2*-rearranged intrahepatic cholangiocarcinoma. *N Engl J Med* 2023; 388(3): 228–239.
31. Abou-Alfa GK et al., Ivosidenib in IDH1-mutant, chemotherapy-refractory cholangiocarcinoma (ClarIDHy): a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2020; 21(6): 796–807.

32. Zhu AX et al., Final results from ClarIDHy, a global, phase III, randomized, double-blind study of ivosidenib versus placebo in patients with previously treated cholangiocarcinoma and an isocitrate dehydrogenase 1 (*IDH1*) mutation. *J Clin Oncol* 2021; 39 (suppl 3; abstr 266).
33. Subbiah V et al., Dabrafenib plus trametinib in *BRAFV600E*-mutated rare cancers: the phase 2 ROAR trial. *Nat Med* 2023; 29(5): 1103–1112.
34. Pant S et al., Zanidatamab in HER2-positive metastatic biliary tract cancer. *JAMA Oncol* 2026; 12(1): 106–109.
35. Meric-Bernstam F et al., Efficacy and safety of trastuzumab deruxtecan in patients with HER2-expressing solid tumors: Primary results from the DESTINY-PanTumor02 phase II trial. *J Clin Oncol* 2024; 42(1): 47–58.
36. Fachinformation Vitrakvi®
37. Fachinformation Rozlytrek®
38. Fachinformation Augtyro®
39. Subbiah V et al., Tumour-agnostic efficacy and safety of selpercatinib in patients with RET fusion-positive solid tumours other than lung or thyroid tumours (LIBRETTO-001): a phase 1/2, open-label, basket trial. *Lancet Oncol.* 2022; 23(10): 1261–1273.
40. Marabelle A et al., Efficacy of pembrolizumab in patients with noncolorectal high microsatellite instability/mismatch repair-deficient cancer: Results from the phase II KEYNOTE-158 study. *J Clin Oncol* 2019; 38(11): 1–10.
41. Mosele F et al., Recommendations for the use of next-generation sequencing (NGS) for patients with metastatic cancers: a report from the ESMO Precision Medicine Working Group. *Ann Oncol* 2020; 31(11): 1491–1505.

Abb.: Therapiealgorithmus bei Gallengangskarzinomen laut Update der ESMO-Guideline aus 2025²³



^aClinical trial recommended when available.

^bMolecular profiling should be carried out before or during first-line therapy. Gene panel should include *IDH1*, *FGFR2*, *BRAF*, *HER2*, *NTRK*, *RET*, *BRCA1/2* and *PALB2* to test for hotspot mutations, but may also include genes such as *c-MET*. The rapidly evolving landscape of drug targets and predictive biomarkers may necessitate larger panels in the future.

^cSpecial considerations: (i) consider need for preoperative drainage; (ii) avoid percutaneous biopsy in resectable distal or perihilar CCA; (iii) assess future liver remnant; (iv) neoadjuvant approach (selected cases); (v) completion surgery for incidental gallbladder carcinoma stage $\geq$ T1b.

^dSalvage surgery or local therapies should be considered in responding patients with initially inoperable disease.

^eConsider gemcitabine monotherapy in patients with compromised performance status or significant debility who are at risk of toxicity from platinum-containing ChT regimens.

^fReconsider surgery in the event of adequate response to treatment.

^gRegimen without a specific licensed indication in BTC.

^hESMO-MCBS v1.1²⁶ was used to calculate scores for therapies/indications approved by the EMA or FDA. The scores have been calculated and validated by the ESMO-MCBS Working Group and reviewed by the authors (<https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-evaluation-forms>).

ⁱESCAT scores apply to alterations from genomic-driven analyses only. These scores have been defined by the authors and validated by the ESMO Translational Research and Precision Medicine Working Group.²⁵

^jFDA approved, not EMA approved.

^kAnti-PD-1 therapy is recommended for patients with MSI-H or dMMR who have not been treated with first-line immunotherapy.

^lEMA approved for MSI-H or dMMR BTC; FDA approved for all MSI-H or dMMR solid tumours.

^mNot EMA or FDA approved.

Tab.: ESCAT-Einstufung genomischer Alterationen beim fortgeschrittenen CCA^{22, 23, 41}

Gen/Protein	Alteration	ESCAT
<i>IDH1</i>	Mutation	IA
<i>FGFR2</i>	Fusion Rearrangement	IB
<i>BRAF</i> ^{V600E}	Mutation	IB
	MSI-H/dMMR	IC
<i>NTRK</i>	Fusion	IC
<i>ERBB2/HER2</i>	Überexpression und/oder Amplifikation	IC
<i>RET</i>	Fusion	IC
<i>PIK3CA</i>	Hotspot-Mutation	IIIA
<i>BRCA 1/2</i> <i>PALB2</i>	Mutation	IIIA
<i>MET</i>	Amplifikation	IIIA