

# **Systemische Chemotherapie bei fortgeschrittenem Gallengangs- und Gallenblasenkarzinom sowie Einfluss einer Dosisreduktion**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

der Hohen Medizinischen Fakultät

der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

Bonn

**Jan Feder**

aus Troisdorf

2023

Angefertigt mit der Genehmigung  
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachterin: Fr. PD. Dr. med. Maria A. Gonzalez-Carmona
2. Gutachterin: Fr. Prof. Dr. Marieta Ioana Toma

Tag der Mündlichen Prüfung: 25. November 2022

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik I  
Direktor: Prof. Dr. Christian Strassburg

## Inhalt

<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	4
<b>1. Deutsche Zusammenfassung</b> .....	6
1.1 Einleitung.....	6
1.2 Material und Methoden .....	9
1.2.1 Patienten .....	9
1.2.2 Therapieentscheidung .....	9
1.2.3 Studiendesign und Datenerhebung .....	10
1.2.4 Statistische Analyse .....	11
1.3 Ergebnisse .....	11
1.3.1 Patientencharakteristika .....	11
1.3.2 Behandlungscharakteristika.....	12
1.3.3 Effektivität der Erstlinienchemotherapie mit Gemcitabin/Platinderivat .....	13
1.3.4 Zweitlinienchemotherapie.....	14
1.3.5 Toxizität .....	15
1.4 Diskussion.....	15
1.5 Zusammenfassung .....	25
1.6 Literaturverzeichnis der deutschen Zusammenfassung.....	26
<b>2. Veröffentlichung</b> .....	36
<b>3. Danksagung</b> .....	49

## Abkürzungsverzeichnis

5FU, 5-Fluorouracil

ASK, aktive Symptomkontrolle

CA 19-9, Carbohydrate-Antigen 19-9

CCA, cholangiozelluläres Karzinom

CI, Konfidenzintervall

CR, komplette Remission

CT, Computertomographie

CTCAE, common terminology criteria for adverse events

DCR, Krankheitskontrollrate

eCCA, extrahepatisches Gallengangskarzinom

ECOG, Eastern cooperative oncology group performance status

ERCP, endoskopische retrograde Cholangiopankreatographie

FGFR, Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor

G, Gemcitabin

GC, Gemcitabin-Cisplatin

HR, hazard ratio

iCCA, intrahepatisches Gallengangskarzinom

IDH, Isocitratdehydrogenase

INR, international normalized ratio

LDH, Lactatdehydrogenase

mOS, mittleres Gesamtüberleben

MRT, Magnetresonanztomographie

n, Anzahl der Patienten

n.s., nicht signifikant

ORR, Gesamtansprechrate

OS, Gesamtüberleben

p, p-Wert

PD, fortschreitende Erkrankung

PDT, photodynamische Therapie

PR, partielle Remission

PTC, perkutane transhepatische Cholangiographie

RECIST, Response Evaluation Criteria in Solid Tumors

RFA, Radiofrequenzablation

SC, systemische Chemotherapie

SD, stabiler Krankheitszustand

SIRT, selektive Interne Radionuklid-Therapie

TACE, transarterielle Chemoembolisation

γGT, Gamma-Glutamyl-Transferase

## 1. Deutsche Zusammenfassung

### 1.1 Einleitung

Tumore des hepatobiliären Systems sind selten. In der westlichen Welt gibt es eine Inzidenz von etwa 2-3 Fällen pro 100.000 Einwohner pro Jahr (Banales et al., 2016; Banales et al., 2020; Marcano-Bonilla et al., 2016; Razumilava und Gores, 2013; Walter et al., 2019). Insgesamt machen die cholangiozellulären Tumore weltweit 15 % aller primären Lebertumore und 3 % aller gastrointestinalen Tumore aus (Banales et al., 2020). Interessanterweise zeigen sich für die cholangiozellulären Karzinome deutliche regionale Unterschiede (Clements et al., 2020). Im Nordosten Thailands zeigt sich die höchste Inzidenz mit ungefähr 100 Fällen pro 100.000 Einwohner und liegt damit im Vergleich deutlich höher als in Europa (Mosconi et al., 2009). Solche regionalen Unterschiede lassen sowohl exogene als auch (epi-)genetische Einflüsse hinsichtlich der Karzinogenese vermuten. Wie bei anderen Tumorentitäten zeigt sich auch bei den cholangiozellulären Tumoren ein gehäuftes Auftreten bei chronischer Inflammation (Rizvi und Gores, 2013). Die vermehrte Freisetzung von beispielsweise Zytokinen und Wachstumsfaktoren führt über verschiedene Kaskaden letztlich zu einer vermehrten Schädigung der DNA, einer Umgehung der Apoptose und zu einer vermehrten Zellproliferation (Rizvi und Gores, 2013). Alle drei Aspekte erhöhen das Risiko der Zelltransformation (Rizvi und Gores, 2013). Neben den exogenen Einflüssen hat man in den zurückliegenden Jahren aber auch genetische und epigenetische Faktoren gefunden, welche den Zellzyklus und über diesen eine Zelltransformation beeinflussen, bspw. Mutationen der Isocitrat-Dehydrogenasen (IDH) 1 und 2 (Rizvi und Gores, 2013). Insbesondere in den asiatischen Ländern gelten Infektionen mit den Parasiten *Opisthorchis viverrini* und *Clonorchis sinensis* als führende Risikofaktoren der Karzinogenese (Clements et al., 2020). In der westlichen Welt gilt die primär sklerosierende Cholangitis (PSC) als bekanntester Risikofaktor (Clements et al., 2020). Daneben fanden sich in einer großen Meta-Analyse von Clements et al. aus dem Jahr 2020 auch Gallengangszysten, Leberzirrhose, Choledocholithiasis, eine Infektion mit Hepatitis B und/oder C, Diabetes Mellitus Typ II, Rauchen, Alkoholmissbrauch oder chronisch entzündliche Darmerkrankungen als weitere Risikofaktoren für die Entstehung cholangiozellulärer Tumore (Clements et al., 2020). Es zeigten sich dabei jedoch unterschiedliche Wichtungen der Risikofaktoren entsprechend der unterschiedlichen

Subgruppen der cholangiozellulären Tumore (Clements et al., 2020). Insbesondere bei den intrahepatischen Gallengangskarzinomen wurde in der westlichen Welt in den letzten Jahrzehnten eine zunehmende Inzidenz einhergehend mit einer erhöhten Mortalität beobachtet (Banales et al., 2016; Marcano-Bonilla et al., 2016; Razumilava und Gores, 2013; Walter et al., 2019). Als Erklärung vermutet man eine Zunahme der entsprechenden Risikofaktoren – Diabetes Mellitus Typ II, Leberzirrhose, Cholelithiasis und chronisch entzündliche Darmerkrankungen - aufgrund des westlichen Lebensstils (Clements et al., 2020). Einzige kurative Therapieoption der hepatobiliären Tumore ist die komplette Tumoresektion (Doherty et al., 2017a). Da die Tumore erst spät erkannt werden, sind nur wenige Patienten primärkurativ operabel. Für das iCCA gibt es beispielsweise stark schwankende Daten mit einer Resektionsrate zwischen 18 % und 70 % (Morise et al., 2010). Bei fortgeschrittenem, inoperablem Stadium haben Patienten eine schlechte Prognose (DeOliveira et al., 2007). Die systemische Chemotherapie ist hier Mittel der ersten Wahl. Seit der Studie von Valle et al. im Jahr 2010 hat sich Gemcitabin in Kombination mit Cisplatin als Erstlinientherapie bei nicht-operablem Gallengangskarzinom etabliert (Valle et al., 2010). Die Daten zeigten gegenüber einer Gemcitabin-Monotherapie eine signifikante Zunahme des Gesamtüberlebens von 8,1 Monaten zu 11,7 Monaten ( $p < 0,001$ ) (Valle et al., 2010). Oxaliplatin, mit einem etwas anderem Nebenwirkungsprofil, zeigte keine signifikanten Unterschiede bezüglich des Gesamtüberlebens und kann als Alternative für Cisplatin verwendet werden (André et al., 2008; Jang et al., 2010). Das Gesamt- und progressionsfreie Überleben ist aber weiterhin, gerade durch hohe Rezidivraten, gering (DeOliveira et al., 2007). Viele Patienten in einem „real-life Setting“ erfüllen leider nicht die Anforderungen der klinischen Studien. Für diese Patienten gibt es bisher nur wenige Daten (Dierks et al., 2018). Im klinischen Alltag fiel zudem auf, dass viele Patienten aufgrund der Nebenwirkungen keine vollständige Therapieadhärenz sowohl bezüglich der applizierten Dosis, als auch hinsichtlich des Applikationsintervalls erreichen. Begleitend zur systemischen Chemotherapie oder als Alternative dazu haben sich palliative lokoregionäre Therapien, wie endobiliäre Radiofrequenzablation (RFA) oder photodynamische Therapie (PDT) bei extrahepatischem cholangiozellulärem Karzinom oder die selektive interne Radionuklid-Therapie (SIRT), die transarterielle Chemoembolisation (TACE) und die RFA bei intrahepatischem cholangiozellulären

Karzinom etabliert (Gonzalez-Carmona et al., 2019; Gonzalez-Carmona et al., 2022). Diese zeigten einen signifikanten Benefit auf das Gesamt- und progressionsfreie Überleben bei einer insgesamt guten Verträglichkeit und sollten bei Therapieentscheidungen mitberücksichtigt werden (Gonzalez-Carmona et al., 2019; Gonzalez-Carmona et al., 2022). Aufgrund neuer Möglichkeiten und Erkenntnisse in der molekularen Klassifikation der Tumore und antreibender Mutationen gibt es neue vielversprechende zielgerichtete Therapieansätze (Lamarca et al., 2020). Dabei sind insbesondere die Phase III-CLARIDHY und die FIGHT-202-Studie für Patienten mit iCCA und *IDH-1* Mutationen oder Fusionen im Gen des *FGFR-2* zu erwähnen (Abou-Alfa et al., 2020; Vogel et al., 2019). Dennoch ist das entsprechende Patientenkollektiv gering und die zielgerichtete Therapie für die meisten Patienten keine Therapieoption.

Gerade wegen der hohen Rezidivrate spielt die Zweitlinientherapie eine wichtige Rolle. Bezüglich des Therapieregimes gibt es aber noch keine einheitlichen Behandlungsempfehlungen. Die ABC-06 Studie mit FOLFOX (Folinsäure, 5-Fluorouracil, Oxaliplatin) als Zweitlinientherapie zeigte gute Ergebnisse (Lamarca et al., 2019). In der Studie erhielten die Patienten die Zweitlinientherapie nach Beendigung der Erstlinientherapie. Das Ende der Therapie war aber nicht von einem reduzierten Allgemeinzustand oder einem Tumorprogress abhängig, sondern endete immer nach 6 Monaten (Lamarca et al., 2019). Im klinischen Alltag erhalten Patienten jedoch oft erst die Zweitlinientherapie bei Progress oder nicht tolerablen Nebenwirkungen unter der Erstlinientherapie. Zu diesem Patientenkollektiv gibt es weiterhin nur wenige Daten und noch keine prospektiven Studien. Lediglich in vereinzelt retrospektiven Studien scheint es einen Überlebensvorteil unter der Zweitlinientherapie für bestimmte Patienten zu geben – bisher zeigte allerdings kein Regime einen deutlichen Vorteil und die Prognose bleibt weiterhin schlecht (Brieau et al., 2015; Fornaro et al., 2015; Moik et al., 2019; Schweitzer et al., 2019).

Zusammenfassend ist das Ziel dieser Studie die Erst- und Zweitlinientherapie bei unselektierten Patienten mit Gallengangs- und Gallenblasenkarzinom in einem klinischen Alltag zu evaluieren und Daten bezüglich oft nötiger individueller, patientenorientierter Therapieanpassung hinsichtlich Dosis- und Applikationsintervall zu sammeln.



## 1.2 Material und Methoden

### 1.2.1 Patienten

Erfasst wurden Patienten, bei denen zwischen 2010 und 2018 am Universitätsklinikum Bonn die Diagnose eines Tumors des hepatobiliären Systems (einschließlich iCCA, eCCA und Gallenblasenkarzinom) diagnostiziert wurde. Von den Patienten wurden diejenigen, welche eine systemische Chemotherapie mit Gemcitabin/Platinderivat erhielten und entsprechende Einschlusskriterien erfüllten, in die Auswertung aufgenommen. Bei 98,3 % der Patienten erfolgte die Diagnose auf Basis einer histologischen Validierung. Bei einem Patienten (1,7 %) war lediglich ein cytologischer Nachweis möglich. In wöchentlich stattfindenden interdisziplinären Konferenzen, sogenannten „Tumorboards“, wurde die Therapieentscheidung mit Vertretern der Abteilungen Radiologie, Chirurgie sowie onkologische Gastroenterologie getroffen und regelmäßig evaluiert. Als inoperabel galten Patienten, wenn ein fortgeschrittenes Tumorstadium vorlag (Gefäßinfiltration entsprechend Stadium T4 der TNM-Klassifikation oder Metastasen entsprechend N2 und/oder M1-Stadien). Ebenso als inoperabel galten Patienten, wenn die körperliche Verfassung für eine Operation zu eingeschränkt war. Die Chemotherapie erfolgte, wenn der gesundheitliche Status sowie die Leber- und Nierenfunktion eine Therapie ermöglichten und es dem Wunsch des Patienten entsprach.

### 1.2.2 Therapieentscheidung

Alle in die Studie eingeschlossenen Patienten erhielten in der Erstlinientherapie eine Kombination aus Cisplatin, einem Chemotherapeutikum aus der Gruppe der Platinderivate, und Gemcitabin, einem Chemotherapeutikum aus der Gruppe der Pyrimidinanaloga, entsprechend dem Schema, wie es in der ABC-02-Studie beschrieben wurde (Cisplatin 25 mg/m<sup>2</sup> gefolgt von Gemcitabin 1000 mg/m<sup>2</sup> an Tag 1 und Tag 8 alle drei Wochen). Cisplatin akkumuliert in den Tubulusepithelzellen und kann zu einer dosisabhängigen Schädigung derselbigen führen (Kintzel, 2001). Neben der Anpassung der Dosis an die Nierenfunktion, sollte bei einer fortgeschrittenen oder zunehmenden Nierenfunktionseinschränkung ein weniger nephrotoxisches Platinderivat verwendet werden. Bei den cholangiozellulären Tumoren hat sich hierfür Oxaliplatin etabliert. Es zeigte sich kein Einfluss auf Gesamt- und progressionsfreies Überleben und

wurde auch in unserer Studie bei oben genannter Indikation alternativ verwendet (André et al., 2008; Jang et al., 2010). Abbruchkriterien der Erstlinientherapie waren eine Progredienz der Erkrankung oder entsprechende Nebenwirkungen.

Eine Anpassung der Therapie wurde zur Verminderung oder Vermeidung zu starker Nebenwirkungen in Rücksprache mit dem behandelnden Arzt und dem Wunsch des Patienten durchgeführt. Zur Knochenmarksregeneration von der Chemotherapie wurde zunächst als Deeskalation das Applikationsintervall auf zwei Wochen verlängert. Gegebenenfalls erfolgte zudem oder stattdessen eine Reduktion der Chemotherapie-dosis. Eine Anpassung erfolgte zumeist bei Nebenwirkungen von Grad III oder IV nach den CTCAE-Kriterien. Bei älteren Patienten und Patienten mit Vorerkrankungen, wurde die Anpassung bereits bei Nebenwirkungen von Grad I und II sowie jederzeit auf Patientenwunsch durchgeführt.

Bei Progredienz oder Auftreten von zu starken Nebenwirkungen wurde die Erstlinientherapie beendet. Im Anschluss daran kam es zu einer Zweitlinienchemotherapie, sofern es die körperliche Verfassung zuließ und den Wünschen des Patienten entsprach. Bei 57 % der Patienten wurde als Zweitlinientherapie das Schema FOLFIRI (Folinsäure, 5-Fluorouracil und Irinotecan) verwendet, gefolgt von Gemcitabin/Cetuximab (19 %) und weiteren, bspw. FOLFOX (Folinsäure, 5-Fluorouracil und Oxaliplatin).

### 1.2.3 Studiendesign und Datenerhebung

In dieser retrospektiven Studie wurden alle Patienten mit inoperablem cholangiozellulärem Tumor am Universitätsklinikum Bonn, welche zwischen 2010 und 2018 eine systemische Chemotherapie mit Gemcitabin/Platinderivat erhielten, erfasst und im Hinblick auf Gesamt- und progressionsfreies Überleben evaluiert. Die in der Tabelle 1 aufgeführten Baseline-Parameter wurden vor Beginn der Therapie erhoben. Cut-Off der Datenerhebung war März 2018 oder der Tod des Patienten. Bei einem „Lost-to-Follow Up“ wurden die Patienten ab dem Tag des letzten Kontakts in der Auswertung zensiert. Das Ansprechen der Chemotherapie wurde entsprechend der RECIST-Kriterien, Version 1.1, in der Regel alle 8-12 Wochen von den hauseigenen Radiologen via Computertomographie (CT) oder Magnetresonanztomographie (MRT) evaluiert. Es erfolgte die Einteilung in komplette oder partielle Remission (CR, PR), einen stabilen

Krankheitszustand (SD) oder ein Fortschreiten der Erkrankung (PD). Nebenwirkungen wurden anhand der CTCAE-Kriterien (Version 4.03) erfasst. Die Studie wurde vom „Ethischen Komitee der Medizinischen Fakultät der Uniklinik Bonn“ vor Beginn überprüft und genehmigt (No. 341/17).

#### 1.2.4 Statistische Analyse

Mit dem nicht-parametrischen Mann-Whitney-U-Test wurden Unterschiede in den kontinuierlichen Variablen ausgewertet. Diese sind als Median sowie erstes und drittes Quartil ausgedrückt. Kategoriale Variablen hingegen wurden mit Pearsons Chi-Quadrat-Test oder Fishers exaktem Test verglichen. Diese sind als absolute Häufigkeiten und Prozentsätze ausgedrückt. Mit dem Log-Rank-Test wurde das Überleben der Gruppen verglichen und die Ergebnisse anschließend in Kaplan-Meier-Diagramme transkribiert. Folgende Definitionen haben wir hinsichtlich Gesamt- und progressionsfreiem Überleben gewählt: das Gesamtüberleben wurde definiert als Intervall vom Tag der ersten tumorspezifischen Therapie bis zum Tod, das progressionsfreie Überleben als Intervall vom Tag der Erst- oder Zweitlinientherapie bis zum Progress der Krankheit oder dem Tod des Patienten. Sowohl die uni- als auch die multivariate Analyse wurden mit Cox-Regressionsmodellen durchgeführt. In die multivariate Analyse flossen nur Variablen ein, die signifikante p-Werte in der univariaten Analyse zeigten. Die Auswertung erfolgte über multivariate rückwärtsbedingte Cox-Regressionsanalyse. Als statistisch signifikant galten p-Werte  $\leq 0,05$ . Für die statistische Analyse wurde SpSS Version 22 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA) verwendet .

### 1.3 Ergebnisse

#### 1.3.1 Patientencharakteristika

182 Patienten erhielten im oben genannten Zeitraum die Diagnose eines nicht-operablen Tumors des hepatobiliären Systems. Davon erhielten 131 Patienten (72 %) eine systemische Chemotherapie. Bei 105 Patienten (80,15 %) wurde eine Kombination von Gemcitabin und einem Platinderivat verwendet. Da viele nach Diagnosestellung eine heimatnahe Applikation der Chemotherapie wünschten und regelmäßige klinische Verlaufskontrollen dort erhielten, erfüllten von den 105 Patienten letztlich nur 58 Patienten die Einschlusskriterien für diese Studie (s. Abbildung 1).

Für die 58 Patienten sind die Baseline-Charakteristika in Tabelle 1 aufgeführt. Das mittlere Alter unserer Patientenkohorte betrug 59,5 Jahre, etwa 60 % der Patienten waren männlich und die allermeisten präsentierten sich in einem guten Allgemeinzustand (97 % erreichten einen ECOG-Status von 0 oder 1). Bei 41,38 % der Patienten lag ein Nikotinabusus vor, bei 13,79 % ein Alkoholabusus und 20,69 % der Patienten litten an einem Diabetes mellitus Typ II. Eine Hepathopathie, welche eine Zirrhose im Stadium Child Pugh A und B, Steatohepatitis oder eine chronische HBV/HCV-Infektion einschloss, bestand bei fast 30 % unserer Patienten, eine vorbeschriebene Cholelithiasis bei etwa 24 % und eine primär sklerosierende Cholangitis (PSC) bestand bei sechs Patienten (10 %). Sieben Patienten (~12 %) litten zudem an einer chronisch-entzündlichen Darmerkrankung (M. Crohn oder Colitis ulcerosa). Interessanterweise hatten 10 Patienten (17 %) bereits eine durchgemachte nicht-biliäre Tumorerkrankung, die als geheilt nach einem remissionsfreien Intervall von 5 Jahren galt. Eine Aspirineinnahme, welche in vereinzelt Studien einen protektiven Faktor gegenüber der Entwicklung eines insbesondere intrazellulären cholangiozellulären Karzinoms hatte, zeigte sich bei 15,52 % der Patienten in unserer Kohorte (Lapumnuaypol et al., 2019; Shen und Shen, 2021; Xiong et al., 2018).

Hinsichtlich der Tumorklassifikation lag bei etwa 48 % der Patienten ein extrahepatisches Gallengangskarzinom, bei 43 % ein intrahepatisches Gallengangskarzinom und bei 9 % ein Gallenblasenkarzinom vor. Alle Tumore wurden als nicht operabel eingestuft. Bei 41 Patienten (70,7 %) bestand bereits am Diagnosedatum eine Metastasierung: 29 % mit hepatischer Metastasierung, 36 % mit extrahepatischer Metastasierung und 5 % mit sowohl intra- als auch extrahepatischen Metastasen. Bei 18 Patienten (31,03 %) hatte der Tumor einen hohen (G3), bei 26 Patienten (44,83 %) einen mittleren (G2) und nur bei 8 Patienten (13,79 %) einen niedrigen Malignitätsgrad (G1).

### 1.3.2 Behandlungscharakteristika

In unserer Studie benötigten die meisten Patienten eine Anpassung der Chemotherapie, die in einem verlängertem Applikationsintervall und ergänzender Dosisreduktion bestehen konnte. Nur 17 Patienten (29 %) erhielten acht Zyklen der Chemotherapie in voller Dosierung nach dem Protokoll der ABC-02-Studie. Hauptgründe für eine

Anpassung der Therapie waren unerwünschte Nebenwirkungen. In den Baseline-Parametern der beiden Gruppen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede. Risikofaktoren wie Nikotin- oder Alkoholabusus zeigten sich gehäuft in der Gruppe ohne Therapiemodifikation. Patienten mit primär sklerosierender Cholangitis sowie Patienten mit einer chronisch-entzündlichen Darmerkrankung waren hingegen ausschließlich in der Gruppe mit Therapiemodifikation zu finden. Ebenso zeigte sich in derselben Gruppe eine Häufung von Tumoren mit hohem Malignitätsgrad. Ein weiterer interessanter Punkt ist die begleitende chirurgische Therapie: Nur Patienten unter modifizierter Therapie erhielten eine palliative Operation (25,9 %). Neben der chirurgischen Intervention spielen zunehmend unterstützende lokale Verfahren eine Rolle. 33 Patienten (57 %) erhielten mindestens eine lokale Therapie in Form einer photodynamischen Therapie (PDT), einer Radiofrequenzablation (RFA) oder einer Radioembolisation (SIRT). Unterschiede zwischen den beiden Gruppen fanden sich aber nicht - weder in der Verteilung der Verfahren noch in der Häufigkeit der Anwendung ( $p = 0,910$ ).

### 1.3.3 Effektivität der Erstlinienchemotherapie mit Gemcitabin/Platinderivat

Das Gesamtüberleben der Gesamtkohorte lag bei 12,2 Monaten (95 % CI: 8,51; 15,89). Das mediane progressionsfreie Überleben betrug 6,9 Monate (95 % CI: 5,07; 8,80) (s. Abbildung 2A, B). 10 Patienten (17 %) erzielten eine partielle Remission. Eine komplette Remission wurde nicht erreicht, weshalb die Gesamtansprechrates ebenfalls bei 17 % liegt. 31 Patienten zeigten einen stabilen Verlauf ohne Progredienz (54 %) und bei 13 Patienten (22 %) kam es zu einem Progress unter der Erstlinienchemotherapie. Insgesamt erzielten wir somit eine Krankheitskontrollrate (DCR) von 71 %. Beim Gesamtüberleben ließen sich keine signifikanten Unterschiede in der primären Tumorklassifikation erfassen. Trotz nicht vorhandener Signifikanz fand sich bei Patienten mit einem extrahepatischen (14,5 Monate (95 % CI: 8,65; 20,42)) oder einem intrahepatischen cholangiozellulären Karzinom (10,8 Monate (95 % CI: 8,42; 13,18)) ein niedrigeres Gesamtüberleben gegenüber Patienten mit einem Gallenblasenkarzinom (22,2 Monate (95 % CI: 0,65; 43,68)) ( $p$  für log-rank = 0,190). Ebenso ein niedrigeres Gesamtüberleben zeigte sich bei Patienten mit einer Anpassung und damit Reduktion des Chemotherapieregimes (10,8 Monaten (95 % CI: 7,72; 13,88)) gegenüber den Patienten mit uneingeschränkter Applikation nach dem ABC-02-Protokoll (15,6 Monate (95 % CI: 12,03; 19,11)). Auch dieser Unterschied blieb ohne Signifikanz

(HR 1,61; 95 % CI: 0,87; 2,98;  $p = 0,127$ ) (s. Abbildung 2C). Signifikant verkürzt war hingegen das progressionsfreie Intervall in der Gruppe mit Dosisanpassung mit 5,6 Monaten (95 % CI: 4,81; 6,4) im Vergleich zu 12,3 Monaten (95 % CI: 8,61; 16,05) in der Gruppe ohne Dosisanpassung (HR 1,99; 95 % CI: 1,08; 3,66;  $p = 0,024$ ) (s. Abbildung 2D). Parallel dazu war die Krankheitskontrolle in der modifizierten Gruppe geringer (61 % vs. 94 %;  $p = 0,012$ ), wohingegen in der gesamten Ansprechrates keine signifikanten Unterschiede (15 % vs. 24 %;  $p = 0,458$ ) zu finden waren.

Um herauszufinden, welche Rolle die Therapieadhärenz im Hinblick auf das Überleben der Patienten spielt und um mögliche weitere unabhängige Faktoren als Einfluss auf das Gesamtüberleben zu ermitteln, führten wir eine uni- und multivariate Analyse durch. Als Variablen verwendeten wir die Baseline-Parameter, die Tumorätiologie und die Therapiecharakteristika. In der univariaten Analyse fanden sich gammaGT, Neutrophilen-zu-Lymphozyten-Ratio, LDH, Albumin und ein CA-19-9-Wert über 200 U/ml als unabhängige Prädiktoren für das Gesamtüberleben. In der multivariaten Analyse fanden sich noch LDH, ein Marker des Zellzerfalls, (HR 1,007; 95 % CI: 1,003; 1,010;  $p < 0,001$ ) und gammaGT, ein Parameter der Cholestase, (HR 1,001; 95 % CI: 1,000; 1,001;  $p = 0,029$ ) als unabhängige Marker für den Einfluss auf das Gesamtüberleben. Eine Modifikation der Chemotherapie jedoch hatte keinen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben.

Hinsichtlich der Tumorätiologie zeigte sich, dass Patienten mit eCCA ein signifikant kürzeres progressionsfreies Überleben aufwiesen, wenn es zu einer Therapie-modifikation kam. Sie erreichten ein PFS von 5,7 Monaten im Vergleich zu 12,3 Monaten bei Patienten mit eCCA ohne Modifikation ( $p = 0,028$ ). Das Gesamtüberleben war mit 10,9 Monaten gegenüber 14,6 Monaten ebenfalls leicht reduziert, aber ohne Signifikanz ( $p = 0,157$ ). Für Patienten mit iCCA zeigten sich weder signifikante Unterschiede im Hinblick auf das Gesamtüberleben noch auf das progressionsfreie Überleben (s. Abbildung 3).

#### 1.3.4 Zweitlinienchemotherapie

Insgesamt 21 Patienten (36 %) erhielten eine Zweitlinienchemotherapie. Von den 21 Patienten erhielten 57 % als Protokoll FOLFIRI (Folinsäure, 5-FU und Irinotecan). Das mediane Gesamtüberleben der Patienten mit Erst- und Zweitlinientherapie lag bei 14,0

Monaten im Vergleich zu 10,2 Monaten bei den Patienten, die nur die Erstlinientherapie erhielten (HR 0,98; 95 % CI: 0,55; 1,76;  $p = 0,458$ ). Im Vergleich zu den Patienten mit bester supportiver Versorgung, welche ein mittleres Gesamtüberleben nach Ende der Erstlinientherapie von 2,9 Monaten hatten, erzielten Patienten mit Zweitlinientherapie ein Gesamtüberleben von 7,1 Monaten (HR 0,64; 95 % CI: 0,35; 1,16;  $p = 0,135$ ) (s. Abbildung 4). Beste Antwort war ein stabiler Krankheitszustand, welcher bei vier Patienten (19 %) erreicht wurde. Interessanterweise zeigten sich für die unterschiedlichen Therapieregime der Zweitlinienchemotherapie keine Unterschiede bezüglich des therapiespezifischen Überlebens ( $p$  for log-rank = 0,459). Patienten, welche die Zweitlinientherapie erreichten, waren häufiger unter 65 Jahren ( $p = 0,015$ ) und litten gehäuft an intrahepatischen Tumoren und Gallenblasentumoren ( $p = 0,024$ ).

#### 1.3.5 Toxizität

Hämatotoxische Effekte waren erwartungsgemäß am häufigsten vorzufinden (69 %). 10 Patienten (17 %) entwickelten signifikante Mengen an Aszites und neun Patienten (16 %) präsentierten thromboembolische Ereignisse von Grad 3-4 nach der CTCAE-Klassifikation. Eine Verschlechterung der Nierenfunktion war selten (s. Tabelle 3). Wie Tabelle 4 zu entnehmen zeigte sich für die Zweitlinientherapie eine ähnliche Verteilung. Auch hier kam es am häufigsten zu hämatotoxischen Effekten (52 %) und sechs Patienten (28,6 %) entwickelten eine signifikante Menge an Aszites (Grad 3-4 der CTCAE-Klassifikation). Eine Verschlechterung der Nierenfunktion war im Vergleich zur Erstlinientherapie gehäuft bei 23,8 % der Patienten nachweisbar. Im Vergleich beider Gruppen zeigten sich in der Gruppe ohne Therapiemodifikation signifikant häufiger hämatotoxische Nebenwirkungen (88 % vs. 61 %;  $p = 0,041$ ), wie beispielsweise Thrombo- oder Neutropenie ( $p = 0,042$  und  $p = 0,026$ ), aber auch eine Verschlechterung der Leberfunktion mit Anstieg der Alanin-Aminotransferase-Level und biliäre Sepsis waren vermehrt zu finden ( $p = 0,016$  und  $p = 0,030$ ). Für die anderen Nebenwirkungen fanden sich keine signifikanten Unterschiede.

#### 1.4 Diskussion

Cholangiozelluläre Tumore sind insgesamt selten mit einer jedoch zunehmenden Inzidenz in den letzten Jahren (Banales et al., 2020). Da die Tumore erst zu einem späten Zeitpunkt klinisch apparent werden, sind nur wenige Patienten primärkurativ

operabel. Das Mittel der Wahl ist daher bei den meisten Patienten die systemische Chemotherapie mit Gemcitabin und einem Platinderivat, sofern die klinischen Voraussetzungen dafür erfüllt sind (André et al., 2008; Jang et al., 2010; Valle et al., 2010). Seit der Studie von Valle et al. aus dem Jahr 2010 hat sich Gemcitabin mit Cisplatin als Erstlinientherapie etabliert. Die Studie zeigte einen signifikanten Überlebensvorteil der Kombination beider Präparate im Vergleich zur Monotherapie bei keiner signifikanten Zunahme der Nebenwirkungen (Valle et al., 2010). Das Gesamtüberleben lag in der Studie bei 11,7 Monaten im Vergleich zur Monotherapie von 8,1 Monaten ( $p < 0,001$ ) (Valle et al., 2010). Oxaliplatin, insbesondere bei Patienten mit zunehmender oder fortgeschrittener Nierenfunktionseinschränkung, zeigte als Alternative ein ähnliches Ergebnis und ist bei der Therapie äquivalent einzusetzen (André et al., 2008; Jang et al., 2010). Daten aus der klinischen Praxis liegen aber weiterhin nur wenige vor und teilweise mit deutlichen Unterschieden im Outcome (Dierks et al., 2018). Zudem gibt es zur Zweitlinientherapie, die in unserer Studie bei 36 % der Patienten eine Rolle spielte, weiterhin nur wenige Daten. Daher haben wir in dieser Studie das Gesamt- und progressionsfreie Überleben, die Nebenwirkungen und eine mögliche Modifikation des Therapieschemas mit den entsprechenden Auswirkungen auf das Gesamtüberleben bei unselektierten Patienten aus dem klinischen Alltag untersucht. Zudem haben wir für unsere Patientenkohorte den Benefit einer möglichen Zweitlinientherapie evaluiert .

Trotz „real-life Setting“ und unselektierter Patientenkohorte erzielten wir in unserer Studie vergleichbare Werte bezüglich Gesamt- und progressionsfreiem Überleben mit anderen, randomisierten prospektiven und retrospektiven Studien (André et al., 2008; Jang et al., 2010; Valle et al., 2010). Es zeigte sich unter Therapie mit Gemcitabin und einem Platinderivat ein Gesamtüberleben von 12,2 Monaten (95 % CI: 8,51; 15,89) sowie ein progressionsfreies Überleben von 6,9 Monaten (95 % CI: 5,07; 8,80). In der japanischen FUGA-BT-Studie mit 354 Patienten wurde ein mittleres Gesamtüberleben von 13,5 Monaten bei einem etwas kürzeren progressionsfreiem Überleben von 5,8 Monaten erfasst (Morizane et al., 2019). Eine weitere Studie aus Japan, die KHBO1401-MITSUBA-Studie zeigte ein mittleres Gesamtüberleben von 12,6 Monaten und ein progressionsfreies Überleben von 5,5 Monaten (Sakai et al., 2018). Weitere Phase-III-Studien, welche Gemcitabin und Oxaliplatin als Erstlinientherapie im Vergleich zu



weiteren kombinierten Therapieregimen oder in Ergänzung mit weiteren Chemotherapeutika evaluierten, beschrieben etwas niedrigere Werte bezüglich dem mittleren Gesamtüberleben und dem progressionsfreien Intervall (Kim et al., 2015; Kim et al., 2019; Lee et al., 2012). Beispielhaft ist hier die Studie von Kim et al. aus dem Jahr 2019 zu nennen mit einem mittleren Gesamtüberleben von 10,4 Monaten und einem progressionsfreien Überleben von 5,3 Monaten (Kim et al., 2019). In keiner der Studien konnte für andere Kombinationen oder Erweiterungen ein signifikanter Benefit bezüglich Gesamt- und progressionsfreiem Überleben dokumentiert werden (Kim et al., 2015; Kim et al., 2019; Lee et al., 2012). Mehr Daten finden sich in Studien mit retrospektivem Design. Eine große Studie aus Korea mit 740 Patienten untersuchte bspw. Faktoren, die Einfluss aufs Gesamtüberleben hatten. In der Studie zeigte sich ein kürzeres Gesamtüberleben (mOS von 10,4 Monaten (95 % CI: 9,6; 11,2)), ein kürzeres progressionsfreies Überleben (PFS von 5,2 Monaten (95 % CI: 4,7; 5,6)) sowie eine kleinere Krankheitskontrollrate (DCR von 60 %) im Vergleich zu unserer Studie (Kim et al., 2017). Eine multizentrische, retrospektive Studie aus den Niederlanden mit einer Gesamtkohorte von 138 Patienten, welche Gemcitabin und Cisplatin erhielten, beschrieb ebenfalls insgesamt niedrigere Werte (Dierks et al., 2018). In der Studie wurde zwischen Patienten unterschieden, welche die Einschlusskriterien der ABC-02-Studie erfüllten und Patienten, die diese Kriterien nicht erfüllten. Das Gesamtüberleben der beiden Gruppen lag dicht beieinander: 69 Patienten, welche die Kriterien erfüllten, erreichten ein Gesamtüberleben von 9,6 Monaten (95 % CI: 6,7; 12,5), für die 63 Patienten, welche die Kriterien nicht erfüllten, lag es bei 9,5 Monaten (95 % CI: 7,7; 11,3) (Dierks et al., 2018). Es zeigten sich zwischen den Studien jedoch signifikante Unterschiede in den Baseline-Charakteristika, was eine Vergleichbarkeit mit unseren Daten erschwert und eine Erklärung für das geringere Outcome liefert. 48 % unserer Patienten litten an einem extrahepatischen cholangiozellulären Karzinom, 43 % hatten ein intrahepatisches cholangiozelluläres Karzinom und bei nur 9 % der Patienten lag ein Gallenblasentumor vor. Im Vergleich hierzu waren es in der ABC-02-Studie sowie in den beiden oben genannten Studien mit 35,8 %, 25 % und 18,1 % der Patienten ein deutlich höherer Anteil (Dierks et al., 2018; Kim et al., 2017; Valle et al., 2010). Auf histologischer, molekularer und genetischer Ebene weisen Gallenblasen- und extrahepatische cholangiozelluläre Tumore Unterschiede im Vergleich zum intra-

hepatischen cholangiozellulären Tumor auf (Ghidini et al., 2019; Marcano-Bonilla et al., 2016). Diese Unterschiede erklären möglicherweise auch die unterschiedlichen Ansprechraten auf die systemische Chemotherapie. In unserer Studie erreichten Patienten mit einem Gallenblasentumor das längste Gesamtüberleben mit 22,2 Monaten, bei allerdings entsprechend kleiner Kohorte. Diese Tendenz zeigte sich ebenso in der Subgruppenanalyse der ABC-02-Studie. Dort erzielten Patienten mit Gallenblasentumoren eine deutlich bessere Antwort und ein verlängertes Gesamtüberleben im Vergleich zu den anderen Tumorentitäten unter der systemischen Chemotherapie (Valle et al., 2010). Eine Signifikanz bezüglich des Gesamtüberlebens in Bezug auf die Tumorlokalisation zeigte sich in unserer Studie, wie auch schon in der Studie von Kim et al., allerdings nicht ( $p$  im Log-rank = 0,190) (Kim et al., 2017). Diesbezüglich sind weitere Studien erforderlich.

Weitere Parameter für ein Ansprechen der Chemotherapie sind die Gesamtansprechrate (ORR) und Krankheitskontrollrate (DCR). In unserer Studie zeigte sich eine ORR von 17 % und eine DCR von 71 %, welche im Vergleich zur ABC-02-Studie etwas niedriger war (in der ABC-02-Studie 81,4 %) (Valle et al., 2010).

17,2 % unserer Patienten erhielten vor der systemischen Chemotherapie eine Operation in kurativer Intention. In der Studie von Valle et al. waren es 18,1 % der Patienten, was als Hinweis für eine vergleichbare Tumorlast zwischen den beiden Gruppen gewertet werden kann (Valle et al., 2010).

Für die bekannten onkogenen Risikofaktoren Nikotinabusus (41,38 % vs. ~28 % (Atzendorf et al., 2019)), Alkoholmissbrauch (13,79 % vs. 3,1 % (Atzendorf et al., 2019)) sowie Diabetes mellitus Typ II (20,69 % vs. 9,9 % (Tamayo et al., 2016)) zeigten sich erhöhte Prävalenzen gegenüber der deutschen Normalbevölkerung. Bei Adipositas, einem unspezifischen onkogenem Risikofaktor, zeigte sich für unsere Population kein signifikanter Unterschied zur deutschen Allgemeinbevölkerung (24,14 % vs. ~23 % (Mensink et al., 2013)). Dies unterstützt die Feststellung der großen Meta-Analyse von Clements et al., dass ein übermäßiges Körpergewicht zumindest für die cholangiozellulären Tumore keinen speziellen Risikofaktor darstellt (Clements et al., 2020). Bezüglich der Aspirineinnahme, welche in unserer Kohorte bei 15,52 % lag, gibt es keine Vergleichswerte der Normalpopulation in Deutschland. Hinsichtlich eines

protektiven Effektes sind weitere Studien notwendig. Diese sollten insbesondere mit Blick auf das Risiko einer kontinuierlichen Aspirineinnahme interpretiert werden.

Ein weiterer, immer wichtiger werdender Aspekt in der Therapie der hepatobiliären Tumore spielt die begleitende, tumorspezifische lokale Therapie. Die endobiliäre photodynamische Therapie (PDT) und die Radiofrequenz-Ablation (RFA) scheinen einen positiven Effekt auf das Gesamtüberleben zu haben, insbesondere bei Patienten mit eCCA (Gonzalez-Carmona et al., 2019). In unserer Studie erhielten 33 Patienten (56,9 %) eine solche lokale Therapie mit RFA, PDT und/oder SIRT. In der ABC-02-Studie bekamen nur 0,5 % der Patienten eine Therapie mit PDT (Valle et al., 2010). Bei 37,3 % wurden weitere Therapien angewendet, welche aber leider nicht genauer klassifiziert sind (Valle et al., 2010). Der positive Effekt dieser lokalen Therapie zeigt sich auch in weiteren Studien, sodass bei der Vergleichbarkeit ein Einfluss aufs Gesamtüberleben nicht ausgeschlossen werden kann. Zur Verifizierung oder Überprüfung sind weitere Studien sehr wünschenswert.

In der ABC-02-Studie erhielten die Patienten die Chemotherapie nach einem strikten Schema – zwei Wochen Chemotherapie gefolgt von einer Woche Pause. Im klinischen Alltag zeigte sich aber, dass viele Patienten aufgrund von Nebenwirkungen dieses Schema nicht einhalten konnten, sodass es gehäuft zu einer Streckung der Applikation auf alle zwei Wochen und/oder begleitender Dosisreduktionen kam. Dies führte zu einer Reduktion der Toxizität und die Patienten konnten die Erstlinientherapie nach diesem modifizierten Schema weiter fortführen. Das Ziel der Applikation entsprechend dem ABC-02-Schema mit 8 Zyklen ohne Dosisreduktion oder verzögerter Applikation war nur bei 29 % unserer Patienten möglich. In der ABC-02-Studie erreichten 55 % der Patienten dieses Ziel (Valle et al., 2010). Unter der Therapiemodifikation zeigte sich in unserer Studie eine signifikante Verkürzung des progressionsfreien Überlebens (5,6 Monate;  $p$  für log-rank = 0,024), was die im Vergleich zur ABC-02-Studie erniedrigte Krankheitskontrollrate und das erniedrigte progressionsfreie Überleben erklärt. Hinsichtlich des Gesamtüberlebens jedoch war weder in der uni- noch in der multivariaten Analyse eine statistische Signifikanz festzustellen (10,8 Monate;  $p$ -log-rank = 0,127). Die statistische Auswertung erfolgte allerdings nur bei der kleinen Fallzahl, sodass eine endgültige Aussage hierzu nicht möglich ist. Die Patienten ohne

Therapiemodifikation erreichten in unserer Studie sogar ein längeres Gesamt- und progressionsfreies Überleben (OS von 15,6 Monaten und PFS von 12,3 Monaten) als die Patienten in der ABC-02-Studie.

Trotz oder vielleicht auch wegen der Therapiemodifikation erhielten die Patienten in unserer Gesamtkohorte im Schnitt sieben Zyklen Chemotherapie (Range 1-36). Andere Studien, bspw. die Studie von Kim et al. mit einer mittleren Anzahl von fünf Zyklen, oder die multizentrische Studie aus den Niederlanden, mit einer mittleren Anzahl von sechs Zyklen, erzielten eine niedrigere Therapieexposition (Dierks et al., 2018; Kim et al., 2017). Dies könnte ein möglicher Hinweis für eine Besserung der Therapieadhärenz durch die Therapiemodifikation sein, was wiederum einen möglichen Vorteil hinsichtlich des Gesamtüberlebens darstellen könnte.

Im Weiteren untersuchten wir, welche Patienten eher eine Modifikation der Chemotherapie benötigten. Patienten mit primär sklerosierender Cholangitis oder chronisch-entzündlicher Darmerkrankung waren ausschließlich in der Gruppe mit Modifikation zu finden. Zudem zeigte sich in der Gruppe ein höheres Durchschnittsalter von etwa vier Jahren sowie eine Häufung von Tumoren mit hohem Malignitätsgrad. Nikotin- oder Alkoholabusus zeigten sich gehäuft in der Gruppe ohne Modifikation. Aufgrund der kleinen Kohorte ist eine adäquate Äußerung zu prädisponierenden Faktoren nicht möglich. Hierfür bedarf es weiterer Studien.

In einer weiteren Subgruppenanalyse zeigte sich, dass Patienten mit eCCA und Modifikation ein signifikant kürzeres progressionsfreies Überleben im Vergleich zu Patienten mit eCCA ohne Modifikation ( $p = 0,023$ ) aufwiesen. Ein geringeres Ansprechen auf die Therapie mit Gemcitabin und Cisplatin bei eCCA fand sich bereits in der ABC-02-Studie (Valle et al., 2010), weshalb man in Zusammenschau der Befunde für eCCA möglicherweise eine höhere Dosisabhängigkeit für die Krankheitskontrolle hat. Auswirkungen aufs Gesamtüberleben wurden nicht festgestellt. Für Patienten mit iCCA zeigte sich dieser Effekt nicht.

In unserer Studie fand sich im Vergleich zur ABC-02-Studie und weiteren Phase-III-Studien eine erhöhte Nebenwirkungsrate, insbesondere im Hinblick auf hämatotoxische Effekte (Kim et al., 2015; Kim et al., 2019; Lee et al., 2012; Morizane et al., 2019; Sakai

et al., 2018; Sharma et al., 2019; Valle et al., 2010). Im Vergleich zur ABC-02-Studie mit einer bspw. Neutropenierate von 25,3 % (absolut 50 Patienten) zeigte sich bei uns eine Rate von 39,66 % (absolut 23 Patienten) (Valle et al., 2010). In der BT-22-Studie hingegen lag wiederum eine im Vergleich zu unserer Studie leicht erhöhte Neutropenierate von 56,1 % vor (Okusaka et al., 2010). Eine ähnliche Verteilung findet sich auch bei der Anämie unter systemischer Chemotherapie. In der ABC-02-Studie zeigten sich bei 7,6 % der Patienten eine relevante Anämie, in der BT-22 Studie bei 36,6 % und in unserer Studie lag die Anämierate sogar bei 46,6 % (Okusaka et al., 2010; Valle et al., 2010). Beim Vergleich ist jedoch zu berücksichtigen, dass sowohl in der BT-22-Studie als auch in unserer Studie die Applikation der Chemotherapie bis zum Tumorprogress fortgeführt wurde (Okusaka et al., 2010). In der ABC-02-Studie hingegen nur für 24 Wochen (Valle et al., 2010). In der retrospektiven Studie von Dierks et al. zeigte sich eine Neutropenierate von 32,8 % sowie eine Anämierate von 6,6 % (Dierks et al., 2018). Die nicht-hämatologischen Nebenwirkungen zeigten in den oben genannten Studien eine ähnliche Verteilung. Die den Patienten sehr belastenden Nebenwirkungen Übelkeit und Erbrechen waren in der ABC-02-Studie bei 4,0 % sowie 5,1 % zu finden, in unserer Studie erfassten wir diese Nebenwirkung bei 10,3 % sowie 5,2 % der Patienten (Valle et al., 2010).

Häufigste Ursache für ein Ende der Erstlinientherapie war ein Krankheitsprogress (53,4 %). Bei 24,1 % der Patienten waren die Nebenwirkungen ursächlich für ein Ende der Therapie. Interessanterweise zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen hinsichtlich einer Beendigung der Therapie aufgrund von Nebenwirkungen (19,5 % vs. 35,3 %,  $p = 0,311$ ). 10,3 % der Patienten verstarben vorzeitig und ein Patient wünschte die vorzeitige Beendigung (1,7 %).

Aufgrund der hohen Rate an Progredienz oder Unverträglichkeit der Erstlinientherapie spielt die Zweitlinientherapie eine zunehmend wichtige Rolle. Bisher gibt es für eine Zweitlinientherapie nach Gemcitabin und Cisplatin jedoch nur wenige „real-life Daten“. Die Phase-III ABC-06 Studie verglich FOLFOX als Zweitlinientherapie mit aktiver Symptom-Kontrolle (ASK) gegenüber isolierter aktiver Symptom-Kontrolle (Lamarca et al., 2019). Die Daten zeigten einen signifikanten Vorteil mit einem Gesamtüberleben von 6,2 Monaten unter einer Therapie mit FOLFOX gegenüber 5,3 Monaten bei lediglich

ASK (Lamarca et al., 2019). In der Studie wurde jedoch die Erstlinientherapie nach einem Maximum von 6 Monaten beendet, unabhängig von der Entwicklung der Tumorerkrankung oder dem Allgemeinzustand des Patienten. Bei uns erhielten Patienten die Erstlinientherapie bis zu einem Progress oder nicht-tolerierbaren Nebenwirkungen. Für dieses Patientenkollektiv gibt es bislang wenig Evidenz aus einer prospektiven Studie für eine Zweitlinienchemotherapie nach Progress unter Gemcitabin/Cisplatin. Es gibt lediglich wenige Daten aus retrospektiven Studien, welche einen Vorteil für die Zweitlinientherapie aufzeigen (Brieau et al., 2015; Fornaro et al., 2015; Schweitzer et al., 2019). In unserer Studie erhielten 36,2 % (21 Patienten) eine Zweitlinientherapie. Eine ähnliche Häufigkeit (32,5 %) zeigte sich auch in der retrospektiven Studie von Brieau et al. (Brieau et al., 2015). Bei 36 Patienten war eine Zweitlinientherapie aus folgenden Gründen nicht möglich: bei 43,2 % kam es zu einem vorzeitigen Tod nach Progredienz unter Gemcitabin/Platinderivat, bei 21,6 % war der Allgemeinzustand für eine weitere Chemotherapie zu schlecht, bei 13,5 % wurde nur eine lokale Therapie fortgeführt und in 10,8 % wünschten die Patienten keine weitere Therapie. Auffallend war, dass Patienten, welche eine Zweitlinientherapie erhielten, im Schnitt um elf Jahre jünger waren. Unter Zweitlinienchemotherapie wurde ein mittleres Gesamtüberleben von 7,1 Monaten gegenüber 2,9 Monaten in der Gruppe ohne Zweitlinientherapie ( $p = 0,135$ ) erreicht. Das progressionsfreie Überleben lag bei 3,3 Monaten. Ähnliche Daten findet man beispielsweise im Review von Lamarca et al. über die Zweitlinientherapie bei fortgeschrittenen Tumoren des biliären Systems. Dort fand sich eine mittlere Gesamtüberlebensrate von 7,2 Monaten sowie ein progressionsfreies Überleben von 3,2 Monaten, ausgehend vom ersten Applikationstag der Zweitlinientherapie (Lamarca et al., 2014). Ebenso fand sich eine Gesamtüberlebensrate von 6,6 Monaten sowie ein progressionsfreies Überleben von 3,0 Monaten unter Zweitlinientherapie in der Studie von Fornaro et al. (Fornaro et al., 2015). In dieser multizentrischen Studie mit 174 Patienten kam allerdings ein großes Spektrum an Therapieregimen zum Einsatz. Am häufigsten wurde 5-FU oder Capecitabin verwendet (28 %) (Fornaro et al., 2015). Gleichermäßen ein 5-FU basiertes Chemotherapieregime als Zweitlinientherapie erhielten 124 Patienten in der Studie von Lowery et al. (Lowery et al., 2019). Dort wurde ein mittleres Gesamtüberleben von 11,0 Monaten dokumentiert (95 % CI: 8,8 – 13,1) (Lowery et al., 2019). Die retrospektive Studie von Schweitzer et al. mit 142 Patienten

erreichte ein mittleres Gesamtüberleben von 9,9 Monaten. Hier erhielten 70,4 % der Patienten ein 5-FU-basiertes Chemotherapieregimen (Schweitzer et al., 2019). In unserer Studie wurde am häufigsten FOLFIRI verwendet. Es kam bei 57,1 % der Patienten zum Einsatz. Für unsere Studie und in Zusammenschau der bisher vorliegenden Befunde, kann man vermuten, dass bestimmte Patientengruppen von einer insbesondere 5-FU-basierten Chemotherapie als Zweitlinientherapie profitieren.

Acht Patienten erreichten (38,1 % nach Zweitlinientherapie) eine Drittlinientherapie, welches vergleichbar mit anderen Studien ist (Schweitzer et al., 2019). Gründe gegen die Durchführung einer Drittlinientherapie waren ein reduzierter Allgemeinzustand (69,23 %), der Wunsch des Patienten (15,38 %) oder weitere Gründe (7,69 %). Ein Patient verstarb vorzeitig durch den Krankheitsprogress (7,69 %).

Zusammenfassend sind die Ergebnisse unter Erst-, Zweit- und Drittlinientherapie für mittleres Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben weiterhin ernüchternd. Weitere Therapieoptionen und Studien werden benötigt .

Ein neuer Ansatzpunkt, der bereits bei anderen Tumorentitäten Anwendung findet, ist die „personalisierte“, auf Biomarkern basierende, gezielte Therapie (Niederlag et al., 2010). Durch neue Möglichkeiten der Sequenzierung bestimmter Tumore zeigen sich immer wieder Enzyme oder Rezeptoren, welche in der Kaskade der Tumorentwicklung, Tumorerhaltung oder insbesondere auch beim Tumorwachstum eine entscheidende Rolle spielen (Rodrigues et al., 2021). Durch diese neuen Erkenntnisse lassen sich Tumore nicht mehr nur nach ihrem Ursprungsgewebe, sondern auch nach ihrem genetischen Profil gruppieren. Diese zunächst nur forensische Subklassifizierung der Tumore scheint einen Einfluss auf die klinischen Verläufe zu haben und der Einsatz von entsprechenden Antikörpern/Inhibitoren bringt für bestimmte Gruppen einen deutlichen Überlebensvorteil (Abou-Alfa et al., 2020; Rodrigues et al., 2021; Vogel et al., 2019). Auch bei den cholangiozellulären Karzinomen finden sich in verschiedenen Studien immer wieder Hinweise auf unterschiedliche Ansprechraten der einzelnen Tumorentitäten (Abou-Alfa et al., 2020; Valle et al., 2010; Vogel et al., 2019). Auf genetischer, epigenetischer und molekularer Ebene gibt es bei den verschiedenen Tumorentitäten Gemeinsamkeiten, aber auch Unterschiede (Rodrigues et al., 2021). Diese Unterschiede sind eine mögliche Erklärung für unterschiedliche Ansprechraten,

ermöglichen aber auch neue Therapieoptionen. Neben der histopathologischen und molekulargenetischen Untersuchung der Tumore liefern bereits bestimmte Risikofaktoren Hinweise auf mögliche Treibermutationen (Rodrigues et al., 2021). Diese sollten in der Klassifizierung der Patienten und bezüglich der Therapieoptionen berücksichtigt werden. Beim intrahepatischen cholangiozellulären Karzinom hat man bereits mehrere klinisch-relevante Alterationen gefunden, die mit entsprechenden Antikörpern oder Inhibitoren gezielt therapiert werden können. Die ersten Ergebnisse hinsichtlich des Gesamt- und progressionsfreien Überlebens waren sehr positiv (Abou-Alfa et al., 2020; Vogel et al., 2019). Die FIGHT-202-Studie zeigte beispielsweise ein besseres klinisches Outcome für Patienten mit iCCA und *FGFR-2*-Fusion oder -rearrangement bei Erhalt von Pemigatinib (Vogel et al., 2019). Ein weiteres Beispiel ist der Einsatz von Ivosidenib bei Patienten mit *IDH-1* Mutation, welches in der ClarIDHy Studie, eine Phase III, placebo-kontrollierte Studie untersucht wurde. Es zeigte einen Anstieg sowohl des mittleren Gesamtüberlebens von 10,8 Monaten im Vergleich zu 9,7 Monaten und des progressionsfreien Überlebens von 2,7 im Vergleich zu 1,4 Monaten in der Zweitlinientherapie (Abou-Alfa et al., 2020). Sowohl *IDH-1*-Mutationen als auch *FGFR-2*-Fusionen wurden jedoch lediglich bei einer Minderheit der Patienten nachgewiesen. *IDH-1*-Mutationen fanden sich bei 13-15 % der Patienten mit cholangiozellulären Tumoren und *FGFR-2*-Fusionen bei 13-15 % der Patienten mit iCCA (Ross et al., 2014).

Eine ebenfalls neue Therapieoption ist die Dreifach-Therapie mit Gemcitabin/Cisplatin und Nab-Paclitaxel. Nab-Paclitaxel ist eine an Albumin gebundene Form des Paclitaxels und hat beim Pankreaskarzinom bisher gute Erfolge gezeigt (Hoff et al., 2011). Durch Reduktion des umgebenden lockeren Bindegewebes hat es die Wirkung des Gemcitabins an den Tumorzellen verstärkt (Hoff et al., 2011). Eine Phase-II-Studie mit 60 Patienten zeigte ein mittleres Gesamtüberleben von 19,2 Monaten und ein progressionsfreies Überleben von 11,8 Monaten (Shroff et al., 2019). Eine prospektive Phase-III-Studie, SWOG 1815, mit der oben aufgeführten Kombination rekrutiert momentan Patienten. Nachteil der Dreifach-Therapie ist jedoch, dass die Patienten für diese über einen sehr guten Allgemeinzustand verfügen müssen. Dieser ist bei Patienten mit einer fortgeschrittenen Tumorerkrankung oft nicht vorhanden.



Für die Mehrheit der Patienten stellt daher die Chemotherapie mit Gemcitabin/Cisplatin und eine 5-FU-basierte Zweitlinientherapie die aktuell noch vielversprechendste Option dar.

Limitierende Faktoren unserer Studie sind das monozentrische Design, das retrospektive Setting und die relativ geringe Probandenzahl. Aufgrund des monozentrischen Designs kann ein „selection bias“ nicht ausgeschlossen werden. Zudem weist die Studie aufgrund der relativ geringen Probandenzahl eine niedrige statistische Stärke auf. Trotz dieser limitierenden Faktoren liefert unserer Studie wertvolle Daten aus einem „real-life Kontext“. Bei der Behandlung eines palliativen cholangiozellulären Tumors spielt im klinischen Alltag das Gleichgewicht zwischen einer Chemotherapieadhärenz mit entsprechender Chemotherapiedosis und der Lebensqualität des Patienten unter selbiger Therapie die entscheidende Rolle. Diesen Balanceakt und die Frage nach Einfluss einer Dosisreduktion und/oder Anpassung des Applikationsintervalls aufs Gesamtüberleben – eine Frage, welche die behandelnden Ärzte im Alltag beschäftigt - haben wir versucht in dieser Studie abzubilden.

### 1.5 Zusammenfassung

Zusammenfassend zeigt unsere Studie, dass die Kombination von Gemcitabin/Platinderivat eine gut verträgliche und akzeptable Therapie in der klinischen Praxis ist. Trotz unselektierter Patientenkohorte zeigten sich vergleichbare Werte für das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben mit prospektiven Phase II/III-Studien. Die Herausforderung bei der Betreuung von Patienten mit cholangiozellulären Tumoren im fortgeschrittenen, inoperablem Stadium ist ein Gleichgewicht zwischen dem Benefit der Therapie und der Lebensqualität der Patienten zu finden. Daher haben wir in dieser Studie nach dem Einfluss einer Dosisreduktion und Verlängerung des Applikationsintervall auf das Gesamt- und progressionsfreie Überleben geschaut. Zunächst zeigte sich trotz Therapieanpassung ein klarer Überlebensvorteil gegenüber der aktiven Symptomkontrolle. Ebenso zeigte sich, mit im Durchschnitt sieben applizierten Chemotherapiezyklen, im Vergleich zu anderen Studien eine vermeintlich bessere Therapieadhärenz. Um zu schauen, welche Patienten von einer Dosis- und Therapieanpassung nicht profitieren und um weitere, unabhängige Risikofaktoren für Gesamt- und progressionsfreies Überleben zu ermitteln, führten wir eine Subgruppen-

analyse durch. Diese zeigte bei Patienten mit einem extrahepatischen cholangiozellulären Karzinom eine signifikante Verkürzung des progressionsfreien Überlebens sowie ein kürzeres Gesamtüberleben unter Therapiemodifikation. Dies lässt eine höhere Dosisabhängigkeit für die Krankheitskontrolle beim extrahepatischen cholangiozellulären Karzinom vermuten. Die Option einer Dosis- und Therapie-anpassung sollte im Alltag ständig evaluiert werden, um die Lebensqualität des Patienten bei einer insgesamt weiterhin leider schlechten Prognose möglichst hoch zu halten. Begleitend zur systemischen Chemotherapie haben sich palliative lokoregionäre Therapien, wie Radiofrequenzablation, photodynamische Therapie, selektive interne Radionuklid-Therapie oder transarterielle Chemoembolisation etabliert, welche zu einer Verbesserung des Gesamt- und progressionsfreien Überlebens bei einer insgesamt guten Verträglichkeit beizutragen scheinen. Bei einer hohen Rezidivrate unter der Erstlinientherapie spielt die Zweitlinientherapie zunehmend eine größere Rolle. In unserer Studie zeigte sich ein Überlebensvorteil bei Gabe einer 5-FU-basierten Zweitlinientherapie, welche in weiteren prospektiven Studien evaluiert werden sollte. Bei weiterhin schlechter Prognose sollten neue Therapieansätze evaluiert werden. Eine vielversprechende Option scheint die „personalisierte“, auf Biomarkern basierende, gezielte Therapie zu sein. Alterationen lassen sich jedoch bisher nur bei einem kleinen Teil der Patienten nachweisen, weshalb für die meisten Patienten weiterhin die Zweifachkombination mit Gemcitabin und einem Platinderivat als Erstlinientherapie verwendet wird.

#### 1.6 Literaturverzeichnis der deutschen Zusammenfassung

Abou-Alfa GK, Macarulla T, Javle MM, Kelley RK, Lubner SJ, Adeva J, Cleary JM, Catenacci DV, Borad MJ, Bridgewater J, Harris WP, Murphy AG, Oh D-Y, Whisenant J, Lowery MA, Goyal L, Shroff RT, El-Khoueiry AB, Fan B, Wu B, Chamberlain CX, Jiang L, Gliser C, Pandya SS, Valle JW, Zhu AX. Ivosidenib in IDH1-mutant, chemotherapy-refractory cholangiocarcinoma (ClarIDHy): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *The Lancet Oncology* 2020; 21: 796–807

André T, Reyes-Vidal JM, Fartoux L, Ross P, Leslie M, Rosmorduc O, Clemens MR, Louvet C, Perez N, Mehmud F, Scheithauer W. Gemcitabine and oxaliplatin in advanced biliary tract carcinoma: a phase II study. *British journal of cancer* 2008; 99: 862–867

Atzendorf J, Rauschert C, Seitz N-N, Lochbühler K, Kraus L. The Use of Alcohol, Tobacco, Illegal Drugs and Medicines: An Estimate of Consumption and Substance-Related Disorders in Germany. *Deutsches Arzteblatt international* 2019; 116: 577–584

Banales JM, Cardinale V, Carpino G, Marzioni M, Andersen JB, Invernizzi P, Lind GE, Folseraas T, Forbes SJ, Fouassier L, Geier A, Calvisi DF, Mertens JC, Trauner M, Benedetti A, Maroni L, Vaquero J, Macias RIR, Raggi C, Perugorria MJ, Gaudio E, Boberg KM, Marin JJG, Alvaro D. Expert consensus document: Cholangiocarcinoma: current knowledge and future perspectives consensus statement from the European Network for the Study of Cholangiocarcinoma (ENS-CCA). *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology* 2016; 13: 261–280

Banales JM, Marin JJG, Lamarca A, Rodrigues PM, Khan SA, Roberts LR, Cardinale V, Carpino G, Andersen JB, Braconi C, Calvisi DF, Perugorria MJ, Fabris L, Boulter L, Macias RIR, Gaudio E, Alvaro D, Gradilone SA, Strazzabosco M, Marzioni M, Coulouarn C, Fouassier L, Raggi C, Invernizzi P, Mertens JC, Moncsek A, Rizvi S, Heimbach J, Koerkamp BG, Bruix J, Forner A, Bridgewater J, Valle JW, Gores GJ. Cholangiocarcinoma 2020: the next horizon in mechanisms and management. *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology* 2020; 17: 557–588

Brieau B, Dahan L, Rycke Y de, Boussaha T, Vasseur P, Tougeron D, Lecomte T, Coriat R, Bachet J-B, Claudez P, Zaanan A, Soibinet P, Desrame J, Thiot-Bidault A, Trouilloud I, Mary F, Marthey L, Taieb J, Cacheux W, Lièvre A. Second-line chemotherapy for advanced biliary tract cancer after failure of the gemcitabine-platinum combination: A large multicenter study by the Association des Gastro-Entérologues Oncologues. *Cancer* 2015; 121: 3290–3297

Clements O, Eliahoo J, Kim JU, Taylor-Robinson SD, Khan SA. Risk factors for intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Journal of hepatology* 2020; 72: 95–103

DeOliveira ML, Cunningham SC, Cameron JL, Kamangar F, Winter JM, Lillemoe KD, Choti MA, Yeo CJ, Schulick RD. Cholangiocarcinoma: thirty-one-year experience with 564 patients at a single institution. *Annals of surgery* 2007; 245: 755–762

Dierks J, Gaspersz MP, Belkouz A, van Vugt JLA, Coelen RJS, Groot JWB de, Tije AJ ten, Meijer WG, Pruijt JFM, van Voorthuizen T, van Spronsen DJ, Rentinck M, Oever D ten, Smit JM, Otten HM, van Gulik TM, Wilmink JW, Groot Koerkamp B, Klümpen H. Translating the ABC-02 trial into daily practice: outcome of palliative treatment in patients with unresectable biliary tract cancer treated with gemcitabine and cisplatin. *Acta oncologica (Stockholm, Sweden)* 2018; 57: 807–812

Doherty B, Nambudiri VE, Palmer WC. Update on the Diagnosis and Treatment of Cholangiocarcinoma. *Current gastroenterology reports* 2017a; 19: 2

Doherty MK, McNamara MG, Aneja P, McInerney E, Moignard S, Horgan AM, Jiang H, Panzarella T, Jang R, Dhani N, Hedley D, Knox JJ. Long term responders to palliative chemotherapy for advanced biliary tract cancer. *Journal of gastrointestinal oncology* 2017b; 8: 352–360

Fornaro L, Vivaldi C, Cereda S, Leone F, Aprile G, Lonardi S, Silvestris N, Santini D, Milella M, Caparello C, Musettini G, Pasquini G, Falcone A, Brandi G, Sperduti I, Vasile E. Second-line chemotherapy in advanced biliary cancer progressed to first-line platinum-gemcitabine combination: a multicenter survey and pooled analysis with published data. *Journal of experimental & clinical cancer research* : CR 2015; 34: 156

Ghidini M, Pizzo C, Botticelli A, Hahne JC, Passalacqua R, Tomasello G, Petrelli F. Biliary tract cancer: current challenges and future prospects. *Cancer management and research* 2019; 11: 379–388

Gonzalez-Carmona MA, Bolch M, Jansen C, Vogt A, Sampels M, Mohr RU, van Beekum K, Mahn R, Praktiknjo M, Nattermann J, Trebicka J, Branchi V, Matthaei H, Manekeller S, Kalff JC, Strassburg CP, Weismüller TJ. Combined photodynamic therapy with systemic chemotherapy for unresectable cholangiocarcinoma. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2019; 49: 437–447

Gonzalez-Carmona MA, Möhring C, Mahn R, Zhou T, Bartels A, Sadeghlar F, Bolch M, Vogt A, Kaczmarek DJ, Heling DJ, Dold L, Nattermann J, Branchi V, Matthaei H, Manekeller S, Kalff JC, Strassburg CP, Mohr RU, Weismüller TJ. Impact of regular additional endobiliary radiofrequency ablation on survival of patients with advanced extrahepatic cholangiocarcinoma under systemic chemotherapy. *Scientific reports* 2022; 12: 1011

Hoff DD von, Ramanathan RK, Borad MJ, Laheru DA, Smith LS, Wood TE, Korn RL, Desai N, Trieu V, Iglesias JL, Zhang H, Soon-Shiong P, Shi T, Rajeshkumar NV, Maitra A, Hidalgo M. Gemcitabine plus nab-paclitaxel is an active regimen in patients with advanced pancreatic cancer: a phase I/II trial. *JCO* 2011; 29: 4548–4554

Jang J-S, Lim HY, Hwang IG, Song HS, Yoo N, Yoon S, Kim YH, Park E, Byun JH, Lee MA, Oh SJ, Lee KH, Kim BS, Oh SC, Kim SY, Lee SJ. Gemcitabine and oxaliplatin in patients with unresectable biliary cancer including gall bladder cancer: a Korean Cancer Study Group phase II trial. *Cancer chemotherapy and pharmacology* 2010; 65: 641–647

Kim BJ, Hyung J, Yoo C, Kim K-P, Park S-J, Lee SS, Park DH, Song TJ, Seo DW, Lee SK, Kim M-H, Park J-H, Cho H, Ryoo B-Y, Chang H-M. Prognostic factors in patients with advanced biliary tract cancer treated with first-line gemcitabine plus cisplatin: retrospective analysis of 740 patients. *Cancer chemotherapy and pharmacology* 2017; 80: 209–215

Kim ST, Jang K-T, Lee SJ, Jang H-L, Lee J, Park SH, Park YS, Lim HY, Kang WK, Park JO. Tumour shrinkage at 6 weeks predicts favorable clinical outcomes in a phase III study of gemcitabine and oxaliplatin with or without erlotinib for advanced biliary tract cancer. *BMC cancer* 2015; 15: 530

Kim ST, Kang JH, Lee J, Lee HW, Oh SY, Jang JS, Lee MA, Sohn BS, Yoon SY, Choi HJ, Hong JH, Kim M-J, Kim S, Park YS, Park JO, Lim HY. Capecitabine plus oxaliplatin versus gemcitabine plus oxaliplatin as first-line therapy for advanced biliary tract cancers: a multicenter, open-label, randomized, phase III, noninferiority trial. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* 2019; 30: 788–795

Kintzel PE. Anticancer drug-induced kidney disorders. *Drug safety* 2001; 24: 19–38

Lamarca A, Barriuso J, McNamara MG, Valle JW. Molecular targeted therapies: Ready for "prime time" in biliary tract cancer. *Journal of hepatology* 2020; 73: 170–185

Lamarca A, Hubner RA, David Ryder W, Valle JW. Second-line chemotherapy in advanced biliary cancer: a systematic review. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* 2014; 25: 2328–2338

Lamarca A, Palmer DH, Wasan HS, Ross PJ, Ma YT, Arora A, Falk S, Gillmore R, Wadsley J, Patel K, Anthony A, Maraveyas A, Waters JS, Hobbs C, Barber S, Ryder D, Ramage J, Davies LM, Bridgewater JA, Valle JW. ABC-06 | A randomised phase III, multi-centre, open-label study of active symptom control (ASC) alone or ASC with oxaliplatin / 5-FU chemotherapy (ASC+mFOLFOX) for patients (pts) with locally advanced / metastatic biliary tract cancers (ABC) previously-treated with cisplatin/gemcitabine (CisGem) chemotherapy. *JCO* 2019; 37: 4003

Lapumnuaypol K, Tiu A, Thongprayoon C, Wijarnpreecha K, Ungprasert P, Mao MA, Cheungpasitporn W. Effects of aspirin and non-steroidal anti-inflammatory drugs on the risk of cholangiocarcinoma: a meta-analysis. *QJM : monthly journal of the Association of Physicians* 2019; 112: 421–427

Lee J, Park SH, Chang H-M, Kim JS, Choi HJ, Lee MA, Chang JS, Jeung HC, Kang JH, Lee HW, Shin DB, Kang HJ, Sun J-M, Park JO, Park YS, Kang WK, Lim HY. Gemcitabine and oxaliplatin with or without erlotinib in advanced biliary-tract cancer: a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. *The Lancet Oncology* 2012; 13: 181–188

Lowery MA, Goff LW, Keenan BP, Jordan E, Wang R, Bocobo AG, Chou JF, O'Reilly EM, Harding JJ, Kemeny N, Capanu M, Griffin AC, McGuire J, Venook AP, Abou-Alfa GK, Kelley RK. Second-line chemotherapy in advanced biliary cancers: A retrospective, multicenter analysis of outcomes. *Cancer* 2019; 125: 4426–4434

Marcano-Bonilla L, Mohamed EA, Mounajjed T, Roberts LR. Biliary tract cancers: epidemiology, molecular pathogenesis and genetic risk associations. *Chinese clinical oncology* 2016; 5: 61

Mensink GBM, Schienkiewitz A, Haftenberger M, Lampert T, Ziese T, Scheidt-Nave C. Übergewicht und Adipositas in Deutschland: Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz* 2013; 56: 786–794

Möhring C, Feder J, Mohr RU, Sadeghlar F, Bartels A, Mahn R, Zhou T, Marinova M, Feldmann G, Brossart P, Websky M von, Matthaei H, Manekeller S, Glowka T, Kalff JC, Weismüller TJ, Strassburg CP, Gonzalez-Carmona MA. First Line and Second Line Chemotherapy in Advanced Cholangiocarcinoma and Impact of Dose Reduction of Chemotherapy: A Retrospective Analysis. *Front. Oncol.* 2021; 11

Moik F, Riedl JM, Winder T, Terbuch A, Rossmann CH, Szkandera J, Bauernhofer T, Kasperek A-K, Schaberl-Moser R, Reicher A, Prinz F, Pichler M, Stöger H, Stotz M, Gerger A, Posch F. Benefit of second-line systemic chemotherapy for advanced biliary tract cancer: A propensity score analysis. *Scientific reports* 2019; 9: 5548

Morise Z, Sugioka A, Tokoro T, Tanahashi Y, Okabe Y, Kagawa T, Takeura C. Surgery and chemotherapy for intrahepatic cholangiocarcinoma. *World journal of hepatology* 2010; 2: 58–64

Morizane C, Okusaka T, Mizusawa J, Katayama H, Ueno M, Ikeda M, Ozaka M, Okano N, Sugimori K, Fukutomi A, Hara H, Mizuno N, Yanagimoto H, Wada K, Tobimatsu K, Yane K, Nakamori S, Yamaguchi H, Asagi A, Yukisawa S, Kojima Y, Kawabe K, Kawamoto Y, Sugimoto R, Iwai T, Nakamura K, Miyakawa H, Yamashita T, Hosokawa A, Ioka T, Kato N, Shioji K, Shimizu K, Nakagohri T, Kamata K, Ishii H, Furuse J. Combination gemcitabine plus S-1 versus gemcitabine plus cisplatin for advanced/recurrent biliary tract cancer: the FUGA-BT (JCOG1113) randomized phase III clinical trial. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* 2019; 30: 1950–1958

Mosconi S, Beretta GD, Labianca R, Zampino MG, Gatta G, Heinemann V. Cholangiocarcinoma. *Critical reviews in oncology/hematology* 2009; 69: 259–270

Niederlag W, Lemke HU, Rienhoff O. Personalisierte Medizin und individuelle Gesundheitsversorgung : Medizin- und informationstechnische Aspekte. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz* 2010; 53: 776–782

Okusaka T, Nakachi K, Fukutomi A, Mizuno N, Ohkawa S, Funakoshi A, Nagino M, Kondo S, Nagaoka S, Funai J, Koshiji M, Nambu Y, Furuse J, Miyazaki M, Nimura Y. Gemcitabine alone or in combination with cisplatin in patients with biliary tract cancer: a comparative multicentre study in Japan. *British journal of cancer* 2010; 103: 469–474



Razumilava N, Gores GJ. Notch-driven carcinogenesis: the merging of hepatocellular cancer and cholangiocarcinoma into a common molecular liver cancer subtype. *Journal of hepatology* 2013; 58: 1244–1245

Rizvi S, Gores GJ. Pathogenesis, diagnosis, and management of cholangiocarcinoma. *Gastroenterology* 2013; 145: 1215–1229

Rodrigues PM, Olaizola P, Paiva NA, Olaizola I, Agirre-Lizaso A, Landa A, Bujanda L, Perugorria MJ, Banales JM. Pathogenesis of Cholangiocarcinoma. *Annual review of pathology* 2021; 16: 433–463

Ross JS, Wang K, Gay L, Al-Rohil R, Rand JV, Jones DM, Lee HJ, Sheehan CE, Otto GA, Palmer G, Yelensky R, Lipson D, Morosini D, Hawryluk M, Catenacci DVT, Miller VA, Churi C, Ali S, Stephens PJ. New routes to targeted therapy of intrahepatic cholangiocarcinomas revealed by next-generation sequencing. *The oncologist* 2014; 19: 235–242

Sakai D, Kanai M, Kobayashi S, Eguchi H, Baba H, Seo S, Taketomi A, Takayama T, Yamaue H, Ishioka C, Sho M, Takeyama Y, Fujimoto J, Toyoda M, Shimizu J, Goto T, Yoshimura K, Hatano E, Nagano H, Ioka T. Randomized phase III study of gemcitabine, cisplatin plus S-1 (GCS) versus gemcitabine, cisplatin (GC) for advanced biliary tract cancer (KHBO1401-MITSUBA). *Annals of Oncology* 2018; 29: viii205

Schweitzer N, Kirstein MM, Kratzel A-M, Mederacke Y-S, Fischer M, Manns MP, Vogel A. Second-line chemotherapy in biliary tract cancer: Outcome and prognostic factors. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver* 2019; 39: 914–923

Sharma A, Kalyan Mohanti B, Pal Chaudhary S, Sreenivas V, Kumar Sahoo R, Kumar Shukla N, Thulkar S, Pal S, Deo SV, Pathy S, Ranjan Dash N, Kumar S, Bhatnagar S, Kumar R, Mishra S, Sahni P, Iyer VK, Raina V. Modified gemcitabine and oxaliplatin or gemcitabine + cisplatin in unresectable gallbladder cancer: Results of a phase III randomised controlled trial. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)* 2019; 123: 162–170

Shen X, Shen X. A potential role for aspirin in the prevention and treatment of cholangiocarcinoma. *International journal of cancer* 2021; 148: 1323–1330

Shroff RT, Javle MM, Xiao L, Kaseb AO, Varadhachary GR, Wolff RA, Raghav KPS, Iwasaki M, Masci P, Ramanathan RK, Ahn DH, Bekaii-Saab TS, Borad MJ. Gemcitabine, Cisplatin, and nab-Paclitaxel for the Treatment of Advanced Biliary Tract Cancers: A Phase 2 Clinical Trial. *JAMA oncology* 2019; 5: 824–830

Tamayo T, Brinks R, Hoyer A, Kuß OS, Rathmann W. The Prevalence and Incidence of Diabetes in Germany. *Deutsches Arzteblatt international* 2016; 113: 177–182

Valle J, Wasan H, Palmer DH, Cunningham D, Anthoney A, Maraveyas A, Madhusudan S, Iveson T, Hughes S, Pereira SP, Roughton M, Bridgewater J. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. *The New England journal of medicine* 2010; 362: 1273–1281

Vogel A, Sahai V, Hollebecque A, Vaccaro G, Melisi D, Al-Rajabi R, Paulson AS, Borad MJ, Gallinson D, Murphy AG, Oh D-Y, Dotan E, Catenacci DV, van Cutsem E, Lihou CF, Zhen H, Féliz L, Abou-Alfa GK. FIGHT-202: A phase II study of pemigatinib in patients (pts) with previously treated locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma (CCA). *Annals of Oncology* 2019; 30: v876

Walter D, Ferstl P, Waidmann O, Trojan J, Hartmann S, Schnitzbauer AA, Zeuzem S, Kraywinkel K. Cholangiocarcinoma in Germany: Epidemiologic trends and impact of misclassification. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver* 2019; 39: 316–323

Xiong J, Xu W, Bian J, Huang H, Bai Y, Xu Y, Lu X, Zhao H. Aspirin use is associated with a reduced risk of cholangiocarcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Cancer management and research* 2018; 10: 4095–4104

## 2. Veröffentlichung



ORIGINAL RESEARCH  
published: 10 November 2021  
doi: 10.3389/fonc.2021.717397



## OPEN ACCESS

**Edited by:**

Jiang Chen, Zhejiang University, China

**Reviewed by:**

Ruxandra Mare, Victor Babes  
University of Medicine  
and Pharmacy,  
Romania Nobumasa Mizuno,  
Aichi Cancer Center, Japan

**\*Correspondence:**

Maria A. Gonzalez-Carmona  
maria.gonzalez-carmona@ukbonn.de

<sup>†</sup>These authors have contributed  
equally to this work and share  
first authorship

**Specialty section:**

This article was submitted  
to Gastrointestinal  
Cancers,  
a section of the  
journal *Frontiers  
in Oncology*

**Received:** 30 May 2021

**Accepted:** 22 October 2021

**Published:** 10 November 2021

**Citation:** Möhring C, Feder J,  
Mohr RU, Sadeghlar F, Bartels A,  
Mahn R, Zhou T, Marinova M,  
Feldmann G, Brossart P, von  
Websky M, Matthaei H,  
Manekeller S, Glowka T,  
Kalff JC, Weismüller TJ, Strassburg  
CP and Gonzalez-Carmona MA  
(2021) First Line and Second Line  
Chemotherapy in Advanced  
Cholangiocarcinoma and Impact  
of Dose Reduction of  
Chemotherapy: A  
Retrospective Analysis. *Front. Oncol.*  
11:717397.  
doi: 10.3389/fonc.2021.717397

# First Line and Second Line Chemotherapy in Advanced Cholangiocarcinoma and Impact of Dose Reduction of Chemotherapy: A Retrospective Analysis

Christian Möhring<sup>1†</sup>, Jan Feder<sup>1†</sup>, Raphael U. Mohr<sup>1</sup>, Farsaneh Sadeghlar<sup>1</sup>,  
Alexandra Bartels<sup>1</sup>, Robert Mahn<sup>1</sup>, Taotao Zhou<sup>1</sup>, Milka Marinova<sup>2</sup>, Georg  
Feldmann<sup>3</sup>, Peter Brossart<sup>3</sup>, Martin von Websky<sup>3</sup>, Hanno Matthaei<sup>3</sup>, Steffen  
Manekeller<sup>3</sup>, Tim Glowka<sup>3</sup>, Jörg C. Kalff<sup>3</sup>, Tobias J. Weismüller<sup>1</sup>, Christian P.  
Strassburg<sup>1</sup> and Maria A. Gonzalez-Carmona<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Department of Internal Medicine I, University Hospital, Bonn, Germany, <sup>2</sup>Department of Radiology, University  
Hospital, Bonn, Germany, <sup>3</sup>Department of Internal Medicine III, University Hospital, Bonn, Germany, <sup>4</sup>Department of  
Visceral Surgery, University Hospital, Bonn, Germany

**Objective:** Prognosis of patients with irresectable cholangiocarcinoma is still poor. The ABC-02 trial established the current first line (1L) standard systemic chemotherapy (CT) with gemcitabine/platinum derivate for advanced cholangiocarcinoma. However, the majority of patients needed therapy adaptations. Thus, the aim of this study was to evaluate 1L and second line (2L) therapy regimens and the impact of therapy adaptations in an unselected real-life cohort of patients with advanced cholangiocarcinoma.

**Materials and Methods:** This is a single institution retrospective analysis of patients with irresectable cholangiocarcinoma who were treated with gemcitabine/platinum derivate from 2010 to 2018. Overall survival (OS), progression-free survival (PFS) and toxicity were analyzed for all patients, especially with regard to CT de-escalation.

**Results:** Fifty-eight patients receiving gemcitabine/platinum derivate were included in the analysis. Median OS and PFS were 12.2 and 6.9 months. Interestingly, 41 patients (71%) needed therapy de-escalation. However, despite reduced CT exposition, there was no significant difference in OS (10.8 months vs. 15.6 months,  $p = 0.127$ ), and patients suffered from less adverse events during CT. 21 (36%) patients reached 2L CT, most often with FOLFIRI (57%). Survival beyond the end of 1L CT was 7.1 months with 2L CT vs. 2.9 months with BSC.

**Conclusion:** In our study, the combination of gemcitabine/platinum derivate showed similar OS and PFS as randomized prospective phase II/III trials. Therapy regimen

adaptions were needed in the majority of patients. However, individualized modifications of the therapy regimen allowed better tolerance as well as continuation of therapy and did not significantly influence median OS. Furthermore, our study revealed a potential survival benefit with 2L CT for selected patients.

Keywords: bile duct carcinoma, cholangiocellular carcinoma, first line palliative chemotherapy, second line palliative chemotherapy, retrospective analysis, gemcitabine/cisplatin, FOLFIRI

## INTRODUCTION

Biliary tract cancer (BTC), including intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma (iCCA, eCCA) and gallbladder carcinoma, represents about 3% of all gastrointestinal malignancies. In the Western world, BTC is a rare disease with an incidence of 2-3/100,000 cases per year, but mortality rates have been increasing in the last decades, in line with increasing incidence of iCCA (1–4). The only curative treatment is radical surgery (5). However, at diagnosis, most patients already present an advanced or metastatic stage and tumor resection is debarred. Moreover, high rates of disease recurrence contribute to a poor overall prognosis (6).

In recent years, very promising information on the molecular classification and discovery of actionable mutations and genetic alterations in cholangiocarcinoma was published, enabling novel personalized therapeutic options for some patients. Therefore, the phase III study, CLARIDHY, and the phase II study, FIGHT-202, show promising results in patients with iCCA with IDH-1 mutation or FGFR-2-fusions or rearrangements, respectively (7, 8). However, the majority of patients with advanced cholangiocarcinoma is negative for these biomarkers and can only be treated with chemotherapy.

For patients with advanced cholangiocarcinoma, the phase III ABC-02 trial established the current first line (1L) systemic chemotherapy (CT) standard with gemcitabine and cisplatin. Data showed a significant benefit in overall survival (OS) for patients treated with gemcitabine and cisplatin vs. those treated with gemcitabine alone (11.7 months vs. 8.1 months,  $p < 0.001$ ) (9). When contraindicated, oxaliplatin can be applied instead of cisplatin (10, 11). Evaluation of gemcitabine/cisplatin in a daily practice context is necessary to further prove the efficacy of this therapy in a non-selected group of patients with clinical characteristics different from those in the trial population. Data published to date are limited and show different outcomes (12). Despite the presentation of the phase III trial with FOLFOX during second line (2L) therapy, to date, limited experience with 2L therapy for advanced cholangiocarcinoma after gemcitabine/cisplatin has been

Abbreviations: 5FU, 5-fluorouracil; CI, confidence interval; CTCAE, common terminology criteria for adverse events; ECOG, Eastern cooperative oncology group performance status; ERCP, endoscopic retrograde cholangiopancreatography; G, gemcitabine; GC, gemcitabine-cisplatin; HR, hazard ratio; IHD, ischemic heart disease; INR, international normalized ratio; mOS, median overall survival; n, number of patients; n.s., not significant; OS, overall survival; p, p-value; PDT, photodynamic therapy; PTC, percutaneous transhepatic cholangiography; RFA, radiofrequency ablation; SC, systemic chemotherapy; SIRT, selective internal radiation therapy; TACE, transcatheter arterial chemoembolization;  $\gamma$ GT, gamma-glutamyl transferase.

documented in a real world setting (13). Contrary to this phase III 2L trial, in many clinical practices, suitable patients usually receive 2L CT only when tumor progression under 1L therapy was documented or 1L CT was not tolerated. In this setting, no prospective phase III data about the effect of 2L CT has been provided to date. Only some retrospective data support the use of 2L CT as it might provide disease control for selected patients, but no regimen could prove superiority, and prognosis remains poor (14–17).

Thus, the aim of this study was to evaluate 1L and 2L therapy regimens in a real-life cohort of patients with advanced cholangiocarcinoma. Furthermore, the impact of individualized dose reduction of 1L CT on survival was analyzed in our cohort of patients.

## MATERIALS AND METHODS

### Patient Characteristics

All patients diagnosed with unresectable BTC between 2010 and 2018 at the University Hospital of Bonn, Germany, were evaluated for inclusion into this study (Table 1). Diagnosis was based on histological (98.3%) or cytological (1.7%) validation. Therapy decision was performed in weekly multidisciplinary conferences (tumor boards) attended by representatives from the departments of oncological gastroenterology. Patients were considered inoperable because of advanced stage of disease (vascular invasion corresponding T4 stage of TNM classification or distant metastasis corresponding N2 and/or M1 stages of TNM classification), but also because of poor performance status due to severe comorbidities. Systemic CT was applied if performance status, hepatic, and renal function were considered sufficient and in accordance with the wishes of the patients.

### Treatment Decision

All patients included in this study received combined 1L CT with gemcitabine and cisplatin as described in the ABC-02 trial (cisplatin 25 mg/m<sup>2</sup> followed by gemcitabine 1000 mg/m<sup>2</sup> on days 1 and 8 every three weeks) until toxicity or progression of disease. Oxaliplatin was used instead cisplatin in patients with low renal function or worsening renal function during cisplatin therapy.

At the discretion of the attending physician, in order to reduce or to avoid increase of toxicity, de-escalation of gemcitabine/cisplatin was adapted to application of gemcitabine/cisplatin every two weeks. Especially in older and comorbid patients, decision of therapy adaption was based on CTCAE grade 1 and 2 adverse events and according to patient wishes.

**TABLE 1** | Baseline and therapy characteristics.

Parameter, Units Reference interval	Total (n = 58)		Non-modified gem/platinum derivate (n = 17)		Modified gem/platinum derivate (n = 41)		P-value
	N	%	N	%	N	%	
<b>Age</b>	59.5	50.75; 70	57	48; 69.5	61	51.5; 70.5	0.329
<b>Gender</b>							0.106
male	35	60.3	13	76.5	22	53.7	
female	23	39.7	4	23.5	19	46.3	
<b>ECOG</b>							0.781
0	33	56.9	9	52.9	24	58.5	
1	23	39.7	7	41.2	16	39	
2	2	3.4	1	5.9	1	2.4	
<b>Localization of tumor</b>							0.409
Bismuth 1-2	3	5.2	-	-	3	7.3	
Bismuth 3-4	24	41.4	10	58.8	14	34.1	
distal	1	1.7	-	-	1	2.4	
intrahepatic	25	43.1	6	35.3	19	46.3	
gallbladder	5	8.6	1	5.9	4	9.8	
<b>Staging</b>							0.533
locally advanced	17	29.3	4	23.5	13	31.7	
metastasis	41	70.7	13	76.5	28	68.3	
<b>Localization of metastasis</b>							0.897
no metastasis	17	29.3	4	23.5	13	31.7	
hepatic	17	29.3	6	35.3	11	26.8	
extrahepatic	21	36.2	6	35.3	15	36.6	
hepatic & extrahepatic	3	5.2	1	5.9	2	4.9	
<b>Malignancy grade</b>							<b>0.007</b>
1	8	13.8	6	35.3	2	4.9	
2	26	44.8	6	35.3	20	48.8	
3	18	31	3	17.6	15	36.6	
<b>Previous surgery</b>							0.958
none	48	82.8	14	82.4	34	82.9	
curative intended surgery	10	17.2	3	17.6	7	17.1	
<b>Concomitant surgery</b>							<b>0.006</b>
none	42	72.4	16	94.1	26	63.4	
palliative OP	15	25.9	-	-	15	36.6	
curative OP	1	1.7	1	5.9	-	-	
<b>Local concomitant therapies</b>							0.912
none	25	43.1	7	41.2	18	43.9	
RFA and/or PDT	22	37.9	7	41.2	15	36.6	
SIRT	9	15.5	3	17.6	6	14.6	
other (e.g. HIFU)	1	1.7	-	-	1	2.4	
RFA and/or PDT + SIRT	1	1.7	-	-	1	2.4	
<b>1L protocol</b>							0.166
Gem/Cis	50	86.2	13	76.5	37	90.2	
Gem/Ox	8	13.8	4	23.5	4	9.8	
<b>2L protocol</b>							0.765
FOLFIRI	12	57.1	4	23.5	8	19.5	
gemcitabine/cetuximab	4	19.0	2	11.7	2	4.9	
capecitabine/FOLFOX/ other	5	23.8	1	5.8	4	9.7	
<b>Medical conditions</b>							
aspirin intake	9	15.52	2	11.76	7	17.07	0.472
nicotine abuse	24	41.38	13	76.47	11	26.83	<b>0.006</b>
alcohol abuse	8	13.79	5	29.41	3	7.32	<b>0.040</b>
Diabetes mellitus II	12	20.69	2	11.76	10	24.4	0.240
Adiposity	14	24.14	4	23.53	10	24.4	0.613
Cholelithiasis	14	24.14	2	11.76	12	29.27	0.138
Hepatopathy	17	29.31	5	29.41	12	29.27	0.613
Nephropathy	5	8.62	1	5.88	4	9.76	0.539
Previous malignancy	10	17.24	2	11.76	8	19.51	0.384
ischemic heart disease	8	13.79	2	11.76	6	14.63	0.568
Apoplex	5	8.62	3	17.65	2	4.88	0.144
primary sclerosing cholangitis	6	10.34	-	-	6	14.63	0.111

(Continued)

TABLE 1 | Continued

Parameter, Units Reference interval	Total (n = 58)		Non-modified gem/platinum derivate (n = 17)		Modified gem/platinum derivate (n = 41)		P-value
	N	%	N	%	N	%	
inflammatory Bowel Disease	7	12.07	-	-	7	17.07	0.074
<b>Biochemical conditions</b>							
Neutrophil to lymphocyte ratio							0.151
<5	41	70.7	10	58.8	31	75.6	
>5	16	27.6	7	41.2	9	22	
dNLR							0.429
<3	41	70.7	11	64.7	30	73.2	
>3	16	27.6	6	35.3	10	24.4	
CA19-9, U/ml 34	228	61.25; 2621.35	743.1	210.9; 3806.8	163.5	54.7; 961.33	0.642
Alkaline phosphatase, U/l 40 – 130 (m)	298.5	172.25; 489.5	362	221.5; 481	217	146; 498.5	0.982
Total bilirubin, mg/dl 0.9 (f)	0.65	0.41; 1.21	0.74	0.48; 1.26	0.61	0.35; 1.19	0.844
Albumin, mg/dl 35-52	3.56	2.94; 3.86	3.38	2.71; 3.87	3.62	2.94; 3.86	0.474
Creatinine, mg/dl 0.7-1.2 (m)	0.75	0.61; 0.91	0.78	0.62; 0.94	0.74	0.59; 0.91	0.804
INR 0.9-1.1	1	1; 1.1	1	0.9; 1	1	1; 1.1	0.107
CRP, mg/l 0-3	12.8	4.8; 37.2	18.7	3.85; 47.3	11.45	5.15; 33.13	0.959
yGT, U/l 40 (f)	381.5	153.25; 824	508	331.5; 1207.5	313	118.5; 789.5	0.291
AST, U/l 35 (f)	41.0	28; 70.75	47	33; 78	40	26; 71	0.183
ALT, U/l 35 (f)	39.5	24; 100	64	33; 115.5	38	21; 82.5	0.496

Numerical data are presented as median with lower and upper quartile in parentheses. Categorical data are presented as absolute frequency with relative frequency in parentheses. ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; CA19-9, carbohydrate antigen 19-9; CEA, carcinoembryonic antigen; CRP, C-reactive protein; dNLR, derived neutrophil to lymphocyte ratio; ECOG, Eastern cooperative oncology group performance status; FOLFIRI, folinic acid, fluorouracil, and irinotecan; gGT, gamma-glutamyl transferase; Gem/Cis, gemcitabine and cisplatin; Gem/Ox, gemcitabine and oxaliplatin; HIFU, high intensity focused ultrasound; INR, international normalized ratio; LDH, lactate dehydrogenase; N, number; PDT, photodynamic therapy; RFA, radiofrequency ablation; SC, systemic chemotherapy; SIRT, radioembolization.

Adiposity includes every documented Body-Mass-Index  $\geq 30$ ; hepatopathy includes documented chronic liver disease in medical history (cirrhosis Child Pugh A-B, steatohepatitis or chronic hepatitis B infection); nephropathy includes documented chronic kidney disease (stage II-IV due to different etiologies in patient history). Statistically significant values are marked in bold.

After progression of disease or occurrence of toxicity, 2L therapy was offered if performance status was considered sufficient and in accordance with patient wishes. The most frequently applied 2L CT was FOLFIRI (folinic acid, fluorouracil and irinotecan) (57%). Other therapy regimens were FOLFOX (folinic acid, fluorouracil and oxaliplatin), capecitabine (24%) or gemcitabine/cetuximab (19%).

## Data Collection and Study Design

This is a single institution retrospective analysis of patients with irresectable cholangiocarcinoma who were treated with gemcitabine/platinum derivate in 1L therapy from 2010 to 2018. Baseline parameters (Table 1) were recorded prior to therapy. Patients were followed until death or March 2018. When lost to follow-up, patients were censored at date of last visit. Tumor response was assessed by computer tomography and/or magnetic resonance imaging (MRI), which were performed regularly every 8-12 weeks. According to the radiologist's evaluation, tumor response was classified as complete or partial remission (CR, PR), stable disease (SD) or progressive disease (PD) corresponding to the response evaluation criteria in solid tumors (RECIST, version 1.1). CT toxicity was recorded according to the common terminology criteria for adverse events (CTCAE, version 4.03).

This study was reviewed and approved by the Ethics Committee of the Medical Faculty of the University of Bonn (No. 341/17).

## Statistical Analysis

Differences in continuous variables, expressed as medians and first and third quartiles were assessed using non-parametric Mann-Whitney test. Categorical variables, expressed as absolute frequencies and percentages, were compared using Pearson's chi squared test or Fisher's exact tests. Survival was compared by log-rank test and transcribed into Kaplan-Meier diagrams. OS, defined as the time period from application of first tumor-specific therapy until death. PFS, defined as the time period from beginning first line chemotherapy or second line chemotherapy until disease progression or death.

Uni- and multivariate analyses were performed using Cox regression models. Variables that showed significant p-values in univariate analysis were included in multivariate backward conditional Cox regression analysis. P-values  $\leq 0.05$  were considered statistically significant. SPSS version 22 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA) was used for statistical analysis.

## RESULTS

### Patient Characteristics at Base Line

A total of 182 patients with unresectable BTC was identified. Of this total, 131 (72%) received systemic chemotherapy, and of these, 105 received a combination of gemcitabine with platinum derivative as palliative 1L therapy. Of these 105 patients, 58 fulfilled our inclusion criteria for evaluation in this study (47 patients performed the therapy outside of our hospital with missing data) (s. **Figure 1**, flow chart).

Patient characteristics of these 58 patients are shown in **Table 1**. Median age at diagnosis was 59.5 years and 35 patients (60%) were male. eCCA was diagnosed in 48%, iCCA in 43%, and 9% of patients presented gallbladder carcinoma. At the time of diagnosis, 41 patients (70.7%) presented metastasis, with 29% being hepatic metastasis, 36% extrahepatic metastasis and 5% hepatic and extrahepatic metastasis. Interestingly, ten patients (17%) had a previous non-biliary malignancy which was considered cured, implying a remission-free interval of at least five years after complete tumor remission. Six patients (10%) had a history of primary sclerosing cholangitis (PSC), a known risk factor for BTC, particularly at a young age. The vast majority of patients was fit, with 97% presenting an Eastern cooperative oncology group (ECOG) performance status of 0 or 1.

### Treatment Characteristics

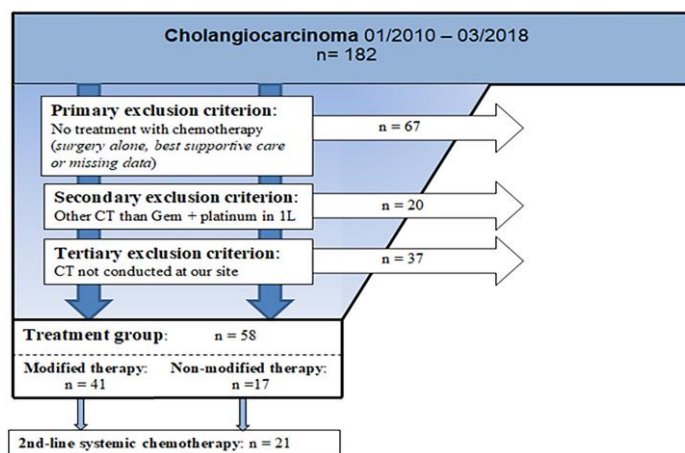
Seventeen patients (29%) completed at least eight cycles of chemotherapy according to the ABC-02 protocol, while the majority of patients (41 patients, 71%) required therapy reductions with modification in timing and sometimes additional dosage reduction of CT in the first cycles of CT (s. **Table 1**). Reasons for dosage modification were especially adverse events and in particular, hematologic toxic effects. The

baseline characteristics of patients requiring de-escalation were similar to those of patients, who tolerated the standard therapy. However, risk factors, such as nicotine and alcohol abuse, were more frequent in the group of patients treated with unmodified CT than in the group that required a modified/reduced CT regimen. Interestingly, patients in the non-modified CT group had tumors with lower malignancy grading. Concomitant surgical therapy was performed in 27.5% of all patients and was significantly different between the two groups of patients: only patients treated according to modified and reduced CT protocol needed palliative surgery (25.9%), while this was not required by any of the patients treated according to the unaltered ABC-02 protocol ( $p = 0.010$ ). By contrast, only one patient underwent surgery with an initial curative intention, and this patient was treated according to the unaltered ABC-02 protocol. Additional to systemic CT, 33 (57%) patients received at least one locoregional treatment, including photodynamic therapy (PDT), radiofrequency ablation (RFA) or radioembolization, with equal distribution in both groups ( $p = 0.910$ ). No significant differences in the additional locoregional treatments between the two groups of patients were observed.

### Efficacy of 1L Therapy With Gemcitabine/ Platinum Derivate

The median OS for the whole study population was 12.2 months (95% CI: 8.51, 15.89) and median progression free survival (PFS) was 6.9 months (95% CI: 5.07, 8.80) (s. **Figures 2A, B**). Ten patients (17%) reached, as best response, PR, 31 (54%) SD and 13 (22%) progressed under 1L CT. Thus, overall response rate (ORR) was 17% and disease control rate (DCR) was 71%.

While the primary tumor localization did not seem to have any statistically significant influence on OS, patients with gallbladder cancer [22.2 months (95% CI: 0.65, 43.68)] had a longer OS than patients



**FIGURE 1** | Flowchart of inclusion criteria. N, number; Gem, gemcitabine; CT, chemotherapy.



with eCCA [14.5 months (95% CI: 8.65, 20.42)] or iCCA (10.8 months (95% CI: 8.42, 13.18) (p for log-rank = 0.190).

Interestingly, median OS for patients who required protocol reduction was slightly reduced to 10.8 months (95% CI: 7.72, 13.88) vs. 15.6 months (95% CI: 12.03, 19.11) for patients who received CT according to the unaltered ABC-02 protocol. However, this difference seems to be not significant (HR 1.61; 95% CI: 0.87, 2.98; p = 0.127) (Figure 2C). PFS was reduced to 5.6 months (95% CI: 4.81, 6.40) compared to 12.3 months (95% CI: 8.61, 16.05) in the group with unaltered CT protocol (HR 1.99; 95% CI: 1.08, 3.66; p = 0.024), (Figure 2D). Disease control was achieved more often with the unaltered CT protocol than in the modified group (94% vs. 61%, p = 0.012), while no difference in ORR was observed (24% vs. 15%, p = 0.458).

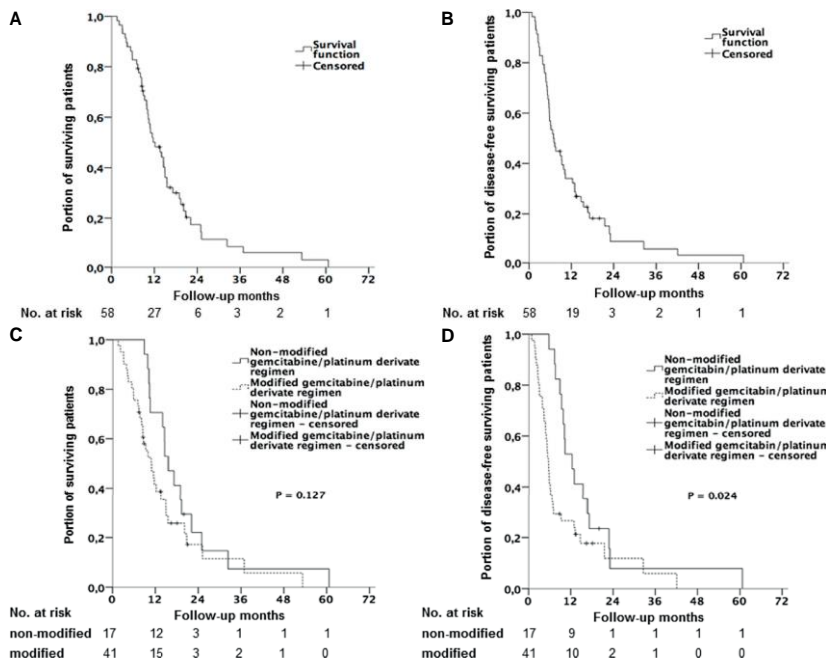
In order to clarify the role of adherence to the CT protocol in survival and to stratify further possible independent predictors for survival, univariate and multivariate analysis of baseline, tumor and therapy characteristics were performed. As shown in Table 2, in the univariate analysis, some parameters were identified as predictors of survival, including gGT, neutrophile- to-lymphocyte ratio, LDH, albumin and CA 19-9-level over 200 U/ml. In the multivariate analysis, LDH (HR 1.007, 95% CI 1.003, 1.010, p <0.001) and gGT (HR 1.001, 95% CI 1.000, 1.001, p = 0.029) were identified as independent factors influencing overall survival (Table 2).

Reduction of CT was not found to be a negative predictor of survival.

Figure 3 shows the results of a subgroup analysis of patients suffering from eCCA and iCCA. Accordingly, in patients suffering from eCCA, CT protocol modification had no statistically significant influence on median OS (14.6 months vs. 10.9 months, p = 0.157). However, a statistically significant longer median PFS (12.3 months vs. 5.7 months, p = 0.028) was found in patients where CT protocol was maintained, than in patients with modified CT. By contrast, no influence of CT regimen modification on OS and PFS was observed in patients with iCCA.

### Efficacy of 2L Therapy

Twenty-one patients (36%) were fit enough to receive 2L CT. The most often applied protocol in the 2L setting was FOLFIRI (folinic acid, fluorouracil and irinotecan) (57%). Median OS (mOS) of the patients receiving 1L and 2L CT was 14.0 months, while the mOS for patients receiving only 1L was 10.2 months (HR 0.98; 95% CI: 0.55, 1.76; p = 0.458). Survival beyond the end of 1L CT was 2.9 months in patients receiving only best supportive care (BSC) vs. 7.1 months in patients receiving 2L CT (HR 0.64; 95% CI: 0.35, 1.16; p = 0.135) (Figure 4). There was no difference in 2L therapy-specific survival between the 2L CT therapy regimen (p for log-rank = 0.459). Best response to 2L CT was SD, which was reached



**FIGURE 2 |** Kaplan-Meier curves with log-rank p. (A) Overall survival (OS) for all patients receiving combined 1L CT with gemcitabine and platinum derivate. (B) Progression free survival (PFS) for all patients receiving a combined 1L CT with gemcitabine and platinum derivate. (C) Overall survival (OS) stratified by therapy regimen (gemcitabine/platinum derivate without dose reduction vs. modified/reduced gemcitabine/platinum derivate). (D) Progression free survival (PFS) stratified by therapy regimen (gemcitabine/platinum derivate without dose reduction vs. modified/reduced gemcitabine/platinum derivate).

**TABLE 2** | Univariate and Multivariate Analysis.

Univariate	Reference interval	P-Value	HR	95% CI for HR	
				lower	upper
Male gender		0.143	1.597	0.853	2.992
Age		0.276	0.986	0.961	1.011
Extrahepatic CCA		0.212		Reference	
Intrahepatic CCA		0.493	1.232	0.679	2.235
Gallbladder carcinoma		0.159	0.414	0.121	1.414
Metastatic disease		0.454	1.279	0.671	2.438
Histological grading 1		0.245		Reference	
Histological grading 2		0.651	0.823	0.353	1.917
Histological grading 3		0.382	1.470	0.620	3.489
CA19-9 >200 IU/L		<b>0.039</b>	1.897	1.034	3.481
Alkaline phosphatase		0.732	1.000	0.999	1.001
LDH (U/L)	250	< <b>0.001</b>	1.006	1.003	1.009
Total bilirubin, mg/dl	1.4 (m) 0.4 (f)	0.738	0.979	0.862	1.111
Serum albumin, mg/dl	35-52	<b>0.049</b>	1.180	1.001	1.391
Creatinine, mg/dl	0.7-1.2 (m) 0.5-0.9 (f)	0.306	0.434	0.088	2.146
CRP, mg/ml	0-3	0.064	1.007	1.000	1.015
AST, U/l	50 (m) 35(f)	0.631	1.001	0.996	1.007
ALT, U/l	50 (m) 35 (f)	0.922	1.000	0.996	1.004
yGT, U/l	60 (m) 40 (f)	<b>0.048</b>	1.001	1.000	1.001
Leucocytes, 10 <sup>3</sup> /μl	3.9-10.2	0.082	1.112	0.987	1.254
Neutrophile to lymphocyte ratio		<b>0.001</b>	1.121	1.046	1.201
ECOG 0		0.202		Reference	
ECOG 1		0.083	1.696	0.933	3.082
ECOG 2		0.912	0.921	0.215	3.940
Nicotine abuse		0.454	0.799	0.445	1.437
Metal stenting		0.081	2.310	0.903	5.911
Ethanol abuse		0.545	1.271	0.585	2.763
PSC		0.403	1.447	0.609	3.439
Any local therapy		0.762	0.915	0.516	1.623
GemOx as 1L		0.220	0.574	0.237	1.394
Modification of 1L CT		0.130	1.609	0.869	2.980
2L CT treatment		0.942	0.979	0.545	1.758
<b>Multivariate</b>					
LDH (U/L)	250	< <b>0.001</b>	1.007	1.003	1.010
yGT U/l	60(m) 40(f)	<b>0.029</b>	1.001	1.000	1.001
Serum albumin mg/dl	35-52	0.071	1.166	0.987	1.377

1L, first line; ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; CCA, cholangiocellular carcinoma; CRP, C-reactive protein; CT, chemotherapy; ECOG, Eastern cooperative oncology group performance status; yGT, gamma-glutamyl transferase; Gem/Ox, gemcitabine and oxaliplatin; LDH, lactate dehydrogenase; PSC, primary sclerosing cholangitis. Statistically significant values are marked in bold.

in 19% (four patients). Baseline characteristics that were more frequent in the group receiving 2L CT were initial age younger than 65 years ( $p = 0.015$ ) and intrahepatic or gallbladder tumor localization ( $p = 0.024$ ).

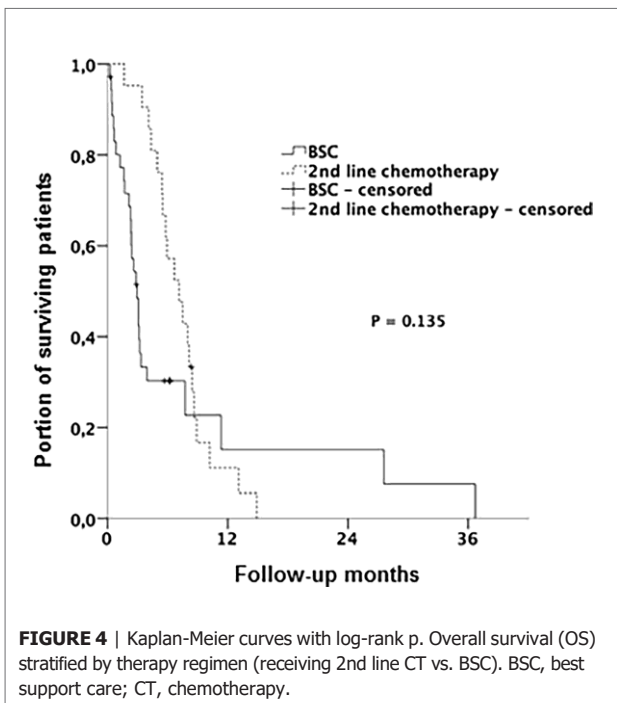
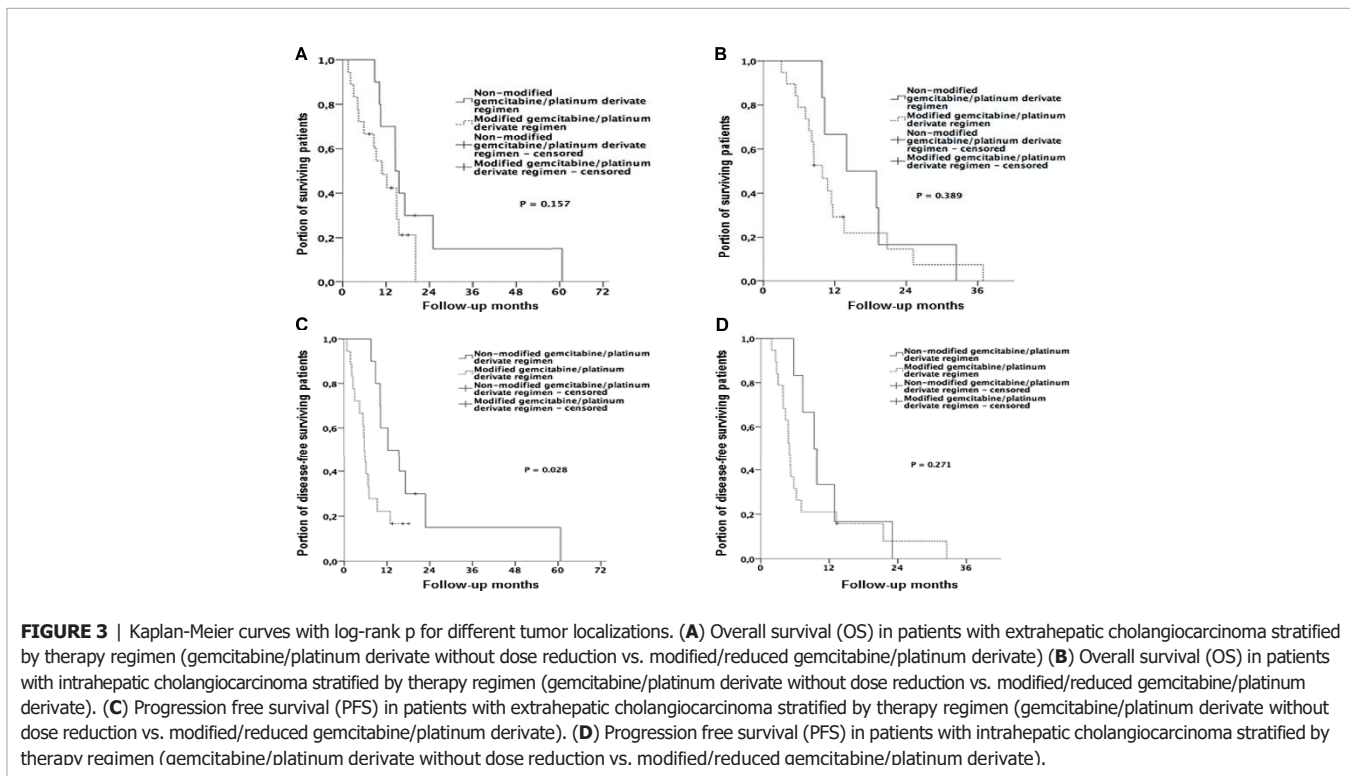
## Toxicity

Distribution of adverse events (AE) is shown in **Table 3**. Hematologic toxic effects were the most frequent AEs (69%). Ten patients (17%) developed significant amounts of ascites, nine patients (16%) presented grade 3-4 thromboembolic events, while impaired renal function was seldom seen. Similar distribution of AEs was observed under 2L CT (**Table 4**). In the group with adherence to ABC-02 CT protocol, significantly more frequent grade 3 and 4 hematologic toxicities (88% vs. 61%,  $p = 0.041$ ), such as

decreased platelet and neutrophil counts, were documented ( $p = 0.042$  and  $p = 0.026$ , respectively). Furthermore, significantly more frequent liver function impairment with increased alanine aminotransferase level and more biliary sepsis was detected in the group of patients treated according to the ABC-02 CT protocol ( $p = 0.016$  and  $p = 0.030$ , respectively).

## DISCUSSION

Biliary tract cancer is a rare but increasing malignancy, which is still very difficult to treat. Surgical resection is the only curative option and at the time of diagnosis, this is suitable only for a minority of patients. For the majority of patients, systemic chemotherapy remains



the current treatment of choice. Since 2010, a combination of gemcitabine and platinum derivate is the established standard 1L systemic therapy for patients with advanced cholangiocarcinoma (9–11). Data from the phase III ABC-02 showed a significant benefit in OS for patients treated with gemcitabine and cisplatin vs. those treated with gemcitabine alone (11.7 months vs. 8.1 months,  $p < 0.001$ ) (9). When contraindicated, oxaliplatin might be applied instead of cisplatin (10, 11). However, data evaluating the efficacy and tolerability of gemcitabine/platinum derivate in a daily practice context in non-selected patients are still sparse and showed different outcomes to date (12). Furthermore, experience with 2L therapy in patients with advanced cholangiocarcinoma after gemcitabine/cisplatin remains limited. Thus, in this retrospective study, 1L CT with gemcitabine/platinum derivate and use of 2L CT for patients with advanced cholangiocarcinoma were studied in a real-life cohort of patients. Furthermore, the impact of individualized dose reduction of 1L CT on survival was especially analyzed in our cohort of patients. Despite this being an unselected patient cohort, gemcitabine/platinum derivate achieved similar benefit on OS with 12.2 months (95% CI: 8.51, 15.89) and on PFS with 6.9 months (95% CI: 5.07, 8.80) when compared to the data published in prospective trials (9–11). Furthermore, ORR was 17% and disease DCR was 71%. In particular, our findings are comparable to

**TABLE 3** | Adverse events in 1L chemotherapy.

Adverse Events 1L Chemotherapy (Grade 3 - 4)		Total (n=58)	Non-modified SC (n=17)	Modified SC (n=41)	P-Value
Hematologic toxic effects	Leucopenia	15 (25.9)	5 (29.4)	10 (24.4)	0.094
	Thrombopenia	24 (41.4)	11 (64.7)	13 (31.7)	<b>0.042</b>
	Anemia	27 (46.6)	9 (52.9)	18 (43.9)	0.734
Liver function	Neutropenia	23 (39.7)	11 (64.7)	12 (29.3)	<b>0.026</b>
	Increased alanine aminotransferase level	11 (19.0)	7 (41.5)	4 (9.8)	<b>0.016</b>
	Ascites	10 (17.2)	3 (17.7)	1 (5.6)	0.130
Non-hematological toxic effects	Anorexia	6 (10.3)	2 (11.8)	4 (9.8)	0.819
	Fatigue	2 (3.5)	1 (5.9)	1 (5.6)	0.513
	Nausea	6 (10.3)	2 (11.8)	4 (9.8)	0.819
	Vomiting	3 (5.2)	1 (5.9)	2 (4.9)	0.875
	Impaired renal function (GFR)	3 (5.2)	1 (5.9)	2 (4.9)	0.875
	Infection				
	without neutropenia	15 (25.9)	6 (35.3)	9 (22.0)	0.467
	with neutropenia	1 (1.7)	0	1 (5.6)	0.516
	biliary sepsis	7 (12.1)	5 (29.4)	2 (4.9)	<b>0.030</b>
	other	6 (10.3)	2 (11.8)	0	0.148
	Thromboembolic event	9 (15.5)	3 (17.7)	6 (14.3)	0.773
	Polyneuropathy	3 (5.2)	1 (5.9)	2 (4.9)	0.875
	Obstipation	1 (1.7)	0	1 (5.6)	0.516
Diarrhea	1 (1.7)	0	1 (5.6)	0.516	

Categorical data are presented as absolute frequency with relative frequency in parentheses n, number; GFR, glomerular filtration rate. Statistically significant values are marked in bold.

**TABLE 4** | Adverse events in 2L chemotherapy.

Adverse Events 2L Chemotherapy (n = 21)		Grade 1-2	Grade 3-4
Hematologic toxic effects	Leucopenia	10 (47.6)	6 (28.6)
	Thrombopenia	17 (81.0)	2 (9.5)
	Anemia	12 (57.1)	8 (38.1)
	Neutropenia	2 (9.5)	5 (23.8)
Liver function	Increased alanine aminotransferase level	18 (85.7)	0 (0)
	Ascites	3 (14.3)	6 (28.6)
Non-hematological toxic effects	Alopecia	1 (4.8)	0 (0)
	Anorexia	8 (38.1)	5 (23.8)
	Fatigue	12 (57.1)	3 (14.3)
	Nausea	3 (14.3)	1 (4.8)
	Vomiting	1 (4.8)	0 (0)
	Impaired renal function (GFR)	5 (23.8)	5 (23.8)
	Infection		
	without neutropenia	3 (14.3)	5 (23.8)
	with neutropenia	0 (0)	1 (4.8)
	biliary sepsis	0 (0)	1 (4.8)
	Thromboembolic event	3 (14.3)	1 (4.8)
	Polyneuropathy	5 (23.8)	0 (0)
	Obstipation	3 (14.3)	0 (0)
Diarrhea	6 (28.6)	2 (9.5)	

Categorical data are presented as absolute frequency with relative frequency in parentheses. n, number; GFR, glomerular filtration rate.

the findings of the ABC-02 trial regarding OS (11.7 months) but are slightly lower regarding PFS (6.9 vs. 8.0 months in the ABC-02 trial, respectively) or DCR (71% vs. 81.4% in the ABC-02 trial, respectively) (9). 17.1% of our patients were radically treated compared to 18.1% of the patients in the study by Valle et al. (9). This can indicate a comparable tumor burden in both groups.

One of the main reasons for the reduced PFS in comparison to the study by Valle et al. seems to be the reduced therapy exposure due to the adaption of therapy frequency to every two weeks in our cohort of

patients. Moreover, 36.2% of our patients received a 2L therapy explaining a longer survival despite shorter PFS. The second prospective randomized trial, BT-22, published 2010 by Okusaka et al., showed a similar OS with 11.2 months (95% CI: 9.1-12.5), but a slightly lower outcome in PFS with 5.8 months (95% CI: 4.1-8.2) than our cohort (18).

Further phase III randomized studies have been conducted after the ABC-02 study in order to improve the efficacy of gemcitabine/cisplatin or gemcitabine/oxaliplatin as first line therapy. Unfortunately, none of these studies could show a

significant benefit of additional combined therapies compared to gemcitabine/platinum derivate.

In terms of efficacy, the Japanese trial FUGA-BT including 354 patients showed slightly better mOS of 13.5 months and shorter PFS with 5.8 months than our cohort (19). The KHBO1401-MITSUBA trial also from Japan, showed similar mOS with 12.6 months and shorter PFS with 5.5 months for the patients in the gemcitabine/cisplatin arm (20). Interestingly, gemcitabine plus cisplatin showed shorter mOS with 8.3 months (95% CI=0.60-1.02) in patients with unresectable gallbladder cancer compared to the ABC-02 trial or compared to our cohort (21). Further phase III trials using gemcitabine and oxaliplatin as standard first line therapy in patients with advanced biliary tract cancer showed lower efficacy in terms of mOS and PFS than our cohort (22–24).

The use of gemcitabine/platinum derivate in unselected patients with advanced cholangiocarcinoma in clinical daily practice has been studied in several retrospective studies. A large retrospective analysis from Korea with 740 patients showed a lower mOS of 10.4 months (95% CI:9.6-11.2), lower median PFS of 5.2 months (95% CI:4.7-5.6) and lower DCR of 60% compared to our cohort of patients (25). A multicentric retrospective study from The Netherlands with 138 patients receiving gemcitabine/cisplatin also showed lower outcomes compared to our findings: mOS of 9.6 months (95% CI:6.7-12.5) in patients meeting the ABC-02 trial criteria and mOS of 9.5 months (95% CI:7.7-11.3) in patients who did not meet the ABC-02 trial criteria.

Analysis of the baseline characteristics revealed many differences between the above-mentioned trials, which can confound comparisons of the outcomes. In our study, 48% of the patients had eCCA, 43% iCCA and only 9% of patients had gallbladder carcinoma. By comparison, in the ABC-02 trial, 35.8% of patients receiving gemcitabine/cisplatin had gallbladder carcinoma (9). In the retrospective trials mentioned above, 25% and 18.1%, respectively, of patients had gallbladder carcinoma (12, 25). From a histological, molecular and genetic point of view, gallbladder carcinoma and eCCA are different tumor entities than iCCA with different prognosis (1, 26). In accordance with the subgroup analysis in the ABC-02 trial, where patients with gallbladder carcinoma showed improved response to systemic chemotherapy with gemcitabine/cisplatin, our patients with gallbladder cancer ( $n = 4$ ) had the longest mOS of all three tumor localizations with 22.2 months (9). However, all in all there was no significant difference in overall survival between the three tumor localizations in our group ( $p$  for log-rank = 0.190), supporting the findings of Kim et al. (25).

Lastly, concomitant tumor-specific local therapies may have also influenced the outcome of our patients receiving CT. For instance, there is increasing evidence that concomitant endobiliary local therapies, such as PDT and RFA, seem to have a beneficial effect on survival, especially in patients with eCCA (27). In the here presented study, 33 patients (56.9%) received concomitant local therapy with RFA, PDT or SIRT. In the ABC-02 trial, only 0.5% of the gemcitabine/cisplatin patients were concomitantly treated with PDT, while 37.3% received unspecified

other therapies. A positive effect of locally applied therapies cannot be ruled out and must be studied in further trials.

In our real-life cohort of unselected patients, chemotherapy regimen was delayed to every two weeks and was sometimes additionally dose-reduced much more frequently than in the ABC-02 in order to avoid or to reduce toxicity. For instance, only 29% of our patients were able to complete the ABC-02 protocol of eight cycles of chemotherapy without doses reduction or timing delay, while in the ABC-02 trial, 55% of patients completed treatment on schedule for 24 weeks (9). This may be a main reason why PFS and DCR observed in our total cohort were lower than in the ABC-02 trial. However, while the patients in our cohort with full adherence to the ABC-02 protocol showed an even better outcome in terms of OS and PFS (15.6 and 12.3 months respectively) than patients in the ABC-02 trial, no statistically significant difference in comparison to our modified CT group was detectable for OS (10.8 months,  $p$  for log-rank = 0.127). By contrast, patients needing a modified chemotherapy protocol reached reduced PFS (5.6 months,  $p$  for log-rank = 0.024). Accordingly, in the univariate and the multivariate analysis, reduction of chemotherapy had no statistically significant influence on OS. As expected, the median age of the modified CT group was about four years above the median age of the group treated in full adherence to the ABC-02 protocol. Interestingly, nicotine or alcohol abuse in the medical history were much frequent in the patients treated according to the unmodified chemotherapy protocol and all patients with underlying PSC required modified CT regimen.

Regarding therapy exposure, our patients reached a median number of gemcitabine/platinum derivate cycles of seven (range 1-36). The study by Kim et al., with a median number of five cycles, as well as the multicentric study from The Netherlands, with a median number of six cycles, showed lower therapy exposure (12, 25). Modification of the therapy regimen may explain an increased adherence to therapy allowing longer therapy exposure, which seems to have a major benefit in terms of survival (28).

In a further subgroup analysis of patients suffering from eCCA and iCCA, patients with eCCA showed significantly shorter PFS when CT protocol was modified than patients with non-modified CT ( $p = 0.023$ ). This effect was not seen in patients with iCCA and therapy modification did not affect OS in both localizations. These findings partially reflect the results of the subgroup analysis of the ABC-02 trial, which demonstrated a slightly lesser effect of gemcitabine and cisplatin in the therapy of eCCA (9). Our results additionally suggest a possible stronger dose-dependence for disease control in extrahepatic CCA localization.

Regarding toxicity assessment, we registered more adverse events, especially hematologic toxic ones, than the ABC-02 trial or the further performed phase III trials with gemcitabine plus platinum derivate as standard arm (e.g. 35.1% grade 3-4 toxicities in the FUGA-BT trial (9, 19–24). However, our data are similar to the findings reported by the prospective Japanese BT22 study, which recorded a decreased neutrophil amount in seven patients (43.8%) vs.

23 patients (39.66%) in our study. Of note, as in our patients, in the BT-22 study, chemotherapy was applied until progression of the disease, while in the ABC-02 trial, treatment was applied only until 24 weeks, explaining the lower toxicity (18). In the retrospective trial by Dierks et al., similar hematologic toxicities were observed (neutropenia in 32.8% and platelet reduction in 11.7%) (12). Non-hematologic events were comparable in all three studies. For example, fatigue, nausea or vomiting were recorded in 4.2% of patients in the BT22 study vs. 10.3% in our study vs. 4.1% in the chemotherapy in daily practice trial by Dierks et al. In our study, the most frequent reason for ending 1L CT was progression of disease (53.4%), followed by toxicity (24.1%) and early death (10.3%). Only one patient asked for termination of CT (1.7%). Interestingly, in the modified group, the number of patients, who stopped 1L CT because of adverse events, did not differ significantly to these in the group without CT modification (19.5% vs. 35.3%,  $p = 0.311$ ). In the study of Kim et al., only 9% of patients discontinued chemotherapy due to treatment-related toxicities or patient's wish. However, no information on frequency and severity of adverse events was presented (25).

Despite the presentation of the phase III ABC-06 trial with FOLFOX in 2L CT, very limited experience with 2L therapy for advanced cholangiocarcinoma after gemcitabine/cisplatin has been documented to date in a real world setting (13). In the ABC-06 study, FOLFOX as 2L CT with active symptom control (ASC) vs. ASC alone showed a significant difference in OS with 6,2 months vs. 5.3 months. However, contrary to this 2L trial from the UK, where 1L CT is currently interrupted after a maximum of six months of treatment, in our clinical practice, fit patients usually receive 1L CT until disease progression or therapy intolerance. Patients meeting the criteria will subsequently be treated with 2L CT to the end of 1L CT. In this setting, no prospective phase III data about the effect of chemotherapy has been provided to date. Only some retrospective data supports the use of 2L chemotherapy as it might provide disease control for selected patients (14–16). In our cohort, 21 patients (36.2%) received 2L CT, mainly with FOLFIRI ( $n=12$ , 57.1%). Reasons against 2L included early death after progressive disease under gemcitabine/platinum derivate (43.2%), reduced general condition (21.6%), patient's wish (10.8%) or continuation of local therapy alone (13.5%).

Patients receiving 2L CT were in general about 11 years younger and achieved a mOS of 7.1 months vs. 2.9 months in the group without CT ( $p = 0.135$ ). PFS under 2L CT was 3.3 months. These data are similar to the findings from the systematic review by Lamarca et al. on 2L CT in advance biliary cancer with mOS of 7.2 months and PFS of 3.2 months, calculated from first administration of 2L CT (29). Likewise, in the multicenter study with 174 patients published by Fornaro et al., patients achieved a mOS of 6.6 months and a PFS of 3.0 months with 2L CT (16). However, in this study, a wide variety of therapy regimens were used. The most frequent regimen used was a monotherapy with 5-FU or capecitabine in 28% of patients, while double or triple combinations were also applied. In another study by Lowery et al. with 124 patients also receiving 5-FU-based CT, a mOS of 11.0

months (95% CI: 8.8 – 13.1) was reported (30). The retrospective trial by Schweitzer et al. reported on 142 patients treated with 2L CT achieving a mOS of 9.9 months. In this cohort, 5-FU-based CT was also the most frequently used CT (70.4%) (15). Taking into account all the above mentioned data, our study reinforces the benefit of 2L 5-FU-based CT in patients with advanced cholangiocarcinoma.

At least eight patients (38.1%) reached 3L CT. These data are comparable to other studies (15). Reasons against 3L CT were, in most cases, a reduction of the general condition (69.23%), patient's wish (15.38%), early death due to progressive disease (7.68%) and other reasons (7.69%).

Nevertheless, OS and PFS in biliary tract cancer are still disappointing.

More therapy options and further studies are needed. One therapy option is the triple combination with gemcitabine/ cisplatin and nab-paclitaxel. A phase II study with 60 patients showed OS of 19.2 months and PFS of 11.8 months (31). A prospective phase III study, SWOG 1815, with exactly this combination is currently recruiting. However, the patients for the triple combination must show a very good performance status, which is not frequently found in patients in an advanced disease stage. A new and promising therapeutic approach is personalized medicine. Especially for iCCA, some targeted agents have been identified, which seem to prolong OS. The Fight 202-study showed a better clinical outcome in patients with iCCA and FGFR-2-fusions or -rearrangements when receiving pemigatinib (7). Furthermore, the use of ivosidenib in patients with IDH1-mutations, investigated in the ClarIDHy trial, a randomized, placebo controlled phase III study, showed increased median PFS (2.7 months vs. 1.4 months in the placebo group) and increased median OS (10.8 months vs. 9.7 months) (8). However, IDH1-mutations are detected in only 13- 15% of patients with cholangiocarcinoma and FGFR-2 fusion in only about 13-15% of patients with iCCA. Thus, for the majority of patients, CT with gemcitabine/cisplatin and 5-FU-based 2L CT are still playing an important role in the therapy of advanced cholangiocarcinoma and may be an acceptable option for unselected patients, as confirmed in the present study.

As this is a single center study, a selection bias cannot be excluded. Other important limitations of our study are its retrospective design and the low statistical power due to the small number of patients included. Nevertheless, this retrospective design shows data in a real world setting in the treatment of palliative cholangiocarcinoma, where the balance between adherence to chemotherapy protocol in order to prolong survival and preserving of the health-related quality of life in patients with a poor overall prognosis remains a challenge. The strength of the present study is the analysis of the impact of dose reduction on OS, addressing the important question of the treating physician as to whether chemotherapy modification affects the outcome of cholangiocarcinoma patients.

In conclusion, our study shows that the combination of gemcitabine/platinum derivate is a feasible and tolerable therapy in unselected patients of daily clinical practice achieving similar OS and PFS as the randomized prospective phase II/III trials.

However, the majority of patients needed therapy regimen adaptations, achieving also a clear benefit in terms of survival and a more acceptable tolerability. Thus, dose modifications or de-escalation should be evaluated during 1L CT with gemcitabine/platinum derivate to maintain quality of life for patients with very poor overall prognosis. Furthermore, our study reveals a potential survival benefit with 2L CT with FOLFIRI in selected patients, which should be evaluated in prospective trials.

## DATA AVAILABILITY STATEMENT

The raw data supporting the conclusions of this article will be made available by the authors, without undue reservation.

## ETHICS STATEMENT

This retrospective study was reviewed and approved by the Ethics Committee of the Medical Faculty of the University of Bonn (No. 341/17). Written informed consent for participation was not required for this study in accordance with the national legislation and the institutional requirements.

## AUTHOR CONTRIBUTIONS

CM: acquisition of data, analysis and interpretation of data, drafting of the manuscript, study concept and design. JF: acquisition of data, analysis and interpretation of data, drafting of the manuscript, study concept and design. RUM: acquisition

of data, analysis and interpretation of data, drafting of the manuscript, study concept and design. FS: critical revision of the manuscript for important intellectual content. AB: critical revision of the manuscript for important intellectual content. RM: critical revision of the manuscript for important intellectual content. TZ: critical revision of the manuscript for important intellectual content. MM: critical revision of the manuscript for important intellectual content. GF: critical revision of the manuscript for important intellectual content. PB: critical revision of the manuscript for important intellectual content. MW: critical revision of the manuscript for important intellectual content. HM: critical revision of the manuscript for important intellectual content. SM: critical revision of the manuscript for important intellectual content. TG: critical revision of the manuscript for important intellectual content. JK: critical revision of the manuscript for important intellectual content. TW: critical revision of the manuscript for important intellectual content. CS: critical revision of the manuscript for important intellectual content. MG-C: acquisition of data, analysis and interpretation of data, drafting of the manuscript, study concept and design. All authors contributed to the article and approved the submitted version.

## FUNDING

This work was supported by the following grants awarded to MG-C: GO 1874/1-2 grant from the “Deutsche Forschungsgemeinschaft” (DFG), BONFOR from the University of Bonn, grant number 109255 from the “Deutsche Krebshilfe” (German Cancer Aid) and grant from the Reuthersche endowment fund of the University of Bonn.

## REFERENCES

- Marcano-Bonilla L, Mohamed EA, Mounajjed T, Roberts LR. Biliary Tract Cancers: Epidemiology, Molecular Pathogenesis and Genetic Risk Associations. *Chin Clin Oncol* (2016) 5:61. doi: 10.21037/cco.2016.10.09
- Walter D, Ferstl P, Waidmann O, Trojan J, Hartmann S, Schnitzbauer AA, et al. Cholangiocarcinoma in Germany: Epidemiologic Trends and Impact of Misclassification. *Liver Int* (2019) 39:316–23. doi: 10.1111/liv.13954
- Banales JM, Cardinale V, Carpino G, Marzioni M, Andersen JB, Invernizzi P, 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) 13:261–80. doi: 10.1038/nrgastro.2016.51
- Razumilava N, Gores GJ. Notch-Driven Carcinogenesis: The Merging of Hepatocellular Cancer and Cholangiocarcinoma Into a Common Molecular Liver Cancer Subtype. *J Hepatol* (2013) 58:1244–5. doi: 10.1016/j.jhep. 2013.01.017
- Doherty B, Nambudiri VE, Palmer WC. Update on the Diagnosis and Treatment of Cholangiocarcinoma. *Curr Gastroenterol Rep* (2017) 19:2. doi: 10.1007/s11894-017-0542-4
- 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) 245:755–62. doi: 10.1097/ 01.sla.0000251366.62632.d3
- Vogel A, Sahai V, Hollebecque A, Vaccaro G, Melisi D, Al-Rajabi R, et al. LBA40 - FIGHT-202: A Phase II Study of Pemigatinib in Patients (Pts) With Previously Treated Locally Advanced or Metastatic Cholangiocarcinoma (CCA). *Lancet Oncol* (2020) 21:671–84. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30109-1
- Abou-Alfa GK, Macarulla T, Javle MM, Kelley RK, Lubner SJ, Adeva J, et al. Ivosidenib in IDH1-Mutant, Chemotherapy-Refractory Cholangiocarcinoma (ClarIDHy): A Multicentre, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study. *Lancet Oncol* (2020) 21:796–807. doi: 10.1016/S1470-2045(20) 30157-1
- 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) 362:1273–81. doi: 10.1056/NEJMoa0908721
- Jang JS, Lim HY, Hwang IG, Song HS, Yoo N, Yoon S, et al. Gemcitabine and Oxaliplatin in Patients With Unresectable Biliary Cancer Including Gall Bladder Cancer: A Korean Cancer Study Group Phase II Trial. *Cancer Chemother Pharmacol* (2010) 65:641–7. doi: 10.1007/s00280-009-1069-7
- Andre T, Reyes-Vidal JM, Fartoux L, Ross P, Leslie M, Rosmorduc O, et al. Gemcitabine and Oxaliplatin in Advanced Biliary Tract Carcinoma: A Phase II Study. *Br J Cancer* (2008) 99:862–7. doi: 10.1038/sj.bjc.6604628
- Dierks J, Gaspersz MP, Belkouz A, van Vugt JLA, Coelen RJS, de Groot JWB, et al. Translating the ABC-02 Trial Into Daily Practice: Outcome of Palliative Treatment in Patients With Unresectable Biliary Tract Cancer Treated With Gemcitabine and Cisplatin. *Acta Oncol* (2018) 57:807–12. doi: 10.1080/ 0284186X.2017.1418532

13. Lamarca A, Palmer DH, Wasan HS, Ross PJ, Ma YT, Arora A, et al. ABC-06 | A Randomised Phase III, Multi-Centre, Open-Label Study of Active Symptom Control (ASC) Alone or ASC With Oxaliplatin/5-FU Chemotherapy (ASC +mFOLFOX) for Patients (Pts) With Locally Advanced/Metastatic Biliary Tract Cancers (ABC) Previously-Treated With Cisplatin/Gemcitabine (CisGem) Chemotherapy. *J Clin Oncol* (2019) 37:4003–. doi: 10.1200/JCO.2019.37.15\_suppl.4003
14. Brieau B, Dahan L, De Rycke Y, Boussaha T, Vasseur P, Tougeron D, et al. Second-Line Chemotherapy for Advanced Biliary Tract Cancer After Failure of the Gemcitabine-Platinum Combination: A Large Multicenter Study by the Association Des Gastro-Enterologues Oncologues. *Cancer* (2015) 121:3290–7. doi: 10.1002/cncr.29471
15. Schweitzer N, Kirstein MM, Kratzel AM, Mederacke YS, Fischer M, Manns MP, et al. Second-Line Chemotherapy in Biliary Tract Cancer: Outcome and Prognostic Factors. *Liver Int* (2019) 39:914–23. doi: 10.1111/liv.14063
16. Fornaro L, Vivaldi C, Cereda S, Leone F, Aprile G, Lonardi S, et al. Second-Line Chemotherapy in Advanced Biliary Cancer Progressed to First-Line Platinum-Gemcitabine Combination: A Multicenter Survey and Pooled Analysis With Published Data. *J Exp Clin Cancer Res* (2015) 34:156. doi: 10.1186/s13046-015-0267-x
17. Moik F, Riedl JM, Winder T, Terbuch A, Rossmann CH, Szkandera J, et al. Benefit of Second-Line Systemic Chemotherapy for Advanced Biliary Tract Cancer: A Propensity Score Analysis. *Sci Rep* (2019) 9:5548. doi: 10.1038/s41598-019-42069-1
18. Okusaka T, Nakachi K, Fukutomi A, Mizuno N, Ohkawa S, Funakoshi A, et al. Gemcitabine Alone or in Combination With Cisplatin in Patients With Biliary Tract Cancer: A Comparative Multicentre Study in Japan. *Br J Cancer* (2010) 103(4):469–74. doi: 10.1038/sj.bjc.6605779
19. Morizane C, Okusaka T, Mizusawa J, Katayama H, Ueno M, Ikeda M, et al. Combination Gemcitabine Plus S-1 Versus Gemcitabine Plus Cisplatin for Advanced/Recurrent Biliary Tract Cancer: The FUGA-BT (JCOG1113) Randomized Phase III Clinical Trial. *Ann Oncol* (2019) 30:1950–8. doi: 10.1093/annonc/mdz402
20. Sakai D, Kanai M, Kobayashi S, Egushi H, Baba H, Seo S, et al. 6150 - Randomized Phase III Study of Gemcitabine, Cisplatin Plus S-1 (GCS) Versus Gemcitabine, Cisplatin (GC) for Advanced Biliary Tract Cancer (KHBO1401- MITSUBA). *Ann Oncol* (2018) 29:Page viii205.
21. Sharma A, Kalyan Mohanti B, Pal Chaudhary S, Sreenivas V, Kumar Sahoo R, Kumar Shukla N, et al. Modified Gemcitabine and Oxaliplatin or Gemcitabine + Cisplatin in Unresectable Gallbladder Cancer: Results of a Phase III Randomised Controlled Trial. *Eur J Cancer* (2019) 123:162–70. doi: 10.1016/j.ejca.2019.10.004
22. Kim ST, Kang JH, Lee J, Lee HW, Oh SY, Jang JS, et al. Capecitabine Plus Oxaliplatin Versus Gemcitabine Plus Oxaliplatin as First-Line Therapy for Advanced Biliary Tract Cancers: A Multicenter, Open-Label, Randomized, Phase III, Noninferiority Trial. *Ann Oncol* (2019) 30:788–95. doi: 10.1093/annonc/mdz058
23. Kim ST, Jang KT, Lee SJ, Jang HL, Lee J, Park SH, et al. Tumour Shrinkage at 6 Weeks Predicts Favorable Clinical Outcomes in a Phase III Study of Gemcitabine and Oxaliplatin With or Without Erlotinib for Advanced Biliary Tract Cancer. *BMC Cancer* (2015) 15:530. doi: 10.1186/s12885-015-1552-y
24. 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) 13:181–8. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70301-1
25. Kim BJ, Hyung J, Yoo C, Kim KP, Park SJ, Lee SS, et al. Prognostic Factors in Patients With Advanced Biliary Tract Cancer Treated With First-Line Gemcitabine Plus Cisplatin: Retrospective Analysis of 740 Patients. *Cancer Chemother Pharmacol* (2017) 80:209–15. doi: 10.1007/s00280-017-3353-2
26. Ghidini M, Pizzo C, Botticelli A, Hahne JC, Passalacqua R, Tomasello G, et al. Biliary Tract Cancer: Current Challenges and Future Prospects. *Cancer Manag Res* (2019) 11:379–88. doi: 10.2147/CMAR.S157156
27. Gonzalez-Carmona MA, Bolch M, Jansen C, Vogt A, Sampels M, Mohr RU, et al. Combined Photodynamic Therapy With Systemic Chemotherapy for Unresectable Cholangiocarcinoma. *Aliment Pharmacol Ther* (2019) 49:437–47. doi: 10.1111/apt.15050
28. Doherty MK, McNamara MG, Aneja P, McInerney E, Moignard S, Horgan AM, et al. Long Term Responders to Palliative Chemotherapy for Advanced Biliary Tract Cancer. *J Gastrointest Oncol* (2017) 8:352–60. doi: 10.21037/jgo.2017.03.06
29. Lamarca A, Hubner RA, David Ryder W, Valle JW. Second-Line Chemotherapy in Advanced Biliary Cancer: A Systematic Review. *Ann Oncol* (2014) 25(12):2328–38. doi: 10.1093/annonc/mdu162
30. Lowery MA, Goff LW, Keenan BP, Jordan E, Wang R, Bocobo AG, et al. Second-Line Chemotherapy in Advanced Biliary Cancers: A Retrospective, Multicenter Analysis of Outcomes. *Cancer* (2019) 125:4426–34. doi: 10.1002/cncr.32463
31. Shroff RT, Javle MM, Xiao L, Kaseb AO, Varadhachary GR, Wolff RA, et al. Gemcitabine, Cisplatin, and Nab-Paclitaxel for the Treatment of Advanced Biliary Tract Cancers: A Phase 2 Clinical Trial. *JAMA Oncol* (2019) 5:824–30. doi: 10.1001/jamaoncol.2019.0270

Conflict of Interest: Author MG-C has contributed to advisory boards for Roche, Eisai, MSD and AZ. However, these activities have no potential conflicts of interest with the manuscript.

The remaining authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Publisher's Note: All claims expressed in this article are solely those of the authors and do not necessarily represent those of their affiliated organizations, or those of the publisher, the editors and the reviewers. Any product that may be evaluated in this article, or claim that may be made by its manufacturer, is not guaranteed or endorsed by the publisher.

Copyright © 2021 Möhring, Feder, Mohr, Sadeghlar, Bartels, Mahn, Zhou, Marinova, Feldmann, Brossart, von Websky, Matthaei, Manekeller, Glowka, Kalff, Weismüller, Strassburg and Gonzalez-Carmona. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY). The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) and the copyright owner(s) are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.



### **3. Danksagung**

Ich möchte mich an dieser Stelle bei allen Menschen bedanken, die mich bei der Erstellung dieser Arbeit unterstützt haben.

An erster Stelle möchte ich mich bei Frau PD Dr. med. Maria A. Gonzalez-Carmona am Institut der Medizinischen Klinik und Poliklinik I des Universitätsklinikums Bonn bedanken, die mir die Möglichkeit gegeben hat, diese Arbeit unter Ihrer Leitung durchzuführen. Ich danke für die Betreuung und die ständige Diskussions- und Hilfsbereitschaft. Insbesondere der konstruktive Austausch und die regelmäßigen Gespräche auf fachlicher und persönlicher Ebene waren eine große Hilfe für mich und haben mich stets positiv beeinflusst und ermutigt.

Besonderen Dank auch an Christian Möhring, der mit mir zusammen die der vorliegenden Dissertationsarbeit zugrundeliegende Publikation erarbeitet hat. Ebenso möchte ich Raphael Mohr und Annabelle Vogt für Ihre stete Hilfsbereitschaft danken.

Bei meinen Eltern und meiner Schwester möchte ich mich ebenso bedanken. Danke für die uneingeschränkte und vielseitige Unterstützung während dem Verfassen dieser Arbeit sowie während meines gesamten Studiums.

Darüber hinaus gilt mein Dank allen Verwandten, Freunden und Studienkollegen/-innen, die mich auch in schwierigen Zeiten unterstützt und immer wieder motiviert haben. Das war stets ein großer Rückhalt für mich, der als wichtiger Teil zum Erfolg meines Studiums beigetragen hat.