

СЪВРЕМЕННИ ВЪЗМОЖНОСТИ ЗА СИСТЕМНА ЛЕКАРСТВЕНА ТЕРАПИЯ ПРИ КАРЦИНОМ НА ЖЛЪЧНИТЕ ПЪТИЩА



г-р Драгомир
Стоянов, гм^{1,2},
г-р Ростислав
Манев, гм^{1,2}

¹Клиника по
медицинска
онкология, УМБАЛ
„Света Марина“,
гр. Варна

²Катедра по
онкология,
Медицински
университет
„Проф. г-р Параскев
Стоянов“, гр. Варна

Карциномите на жлъчните пътища представляват спектъра от злокачествени новообразувания с относително рядка честота, равняваща се на пог 1% от всички злокачествени тумори при човека^[1]. Холангиокарциномите възникват от различни участъци от билиарното дърво. Класифицират се в две основни групи според анатомичната им локализация: интрахепатални холангиокарциноми (iCCA) и екстрахепатални холангиокарциноми (eCCA). Екстрахепаталните холангиокарциноми допълнително се подразделят на карциноми на жлъчния мехур (GBC), перихилусни холангиокарциноми (pCCA) и дистални холангиокарциноми (dCCA)^[2].

Холангиокарциномите се характеризират със значителни биологични различия на базата на молекулярно профилиране и произтичаща от това хетерогенност по отношение на клиничната им изява, агресивност, стадиране, лечение и прогноза^[3].

Първа стъпка в диагностичния процес е уточняването на анатомичната локализация на тумора. Според ръководството на AJCC всеки подтип се стадира по TNM по собствени правила^[4]. Подходът при диагностиката варира според клиничната изява на болестта. Използват се комбинация от инвазивни техники като ERCP/PTC и ендоскопски ултразвук и неинвазивни техники

КАРЦИНОМЪТ НА ЖЛЪЧНИТЕ ПЪТИЩА Е РЯДКО И ХЕТЕРОГЕННО ПО ПРИРОДА ЗЛОКАЧЕСТВЕНО НОВО-ОБРАЗУВАНИЕ, което представлява значително клинично предизвикателство поради ограничените терапевтични опции и лошата прогноза. През последните години станахме свидетели на значителен напредък в разбирането на молекулярните механизми, стоящи в основата на карциногенезата при това заболяване, което доведе до внедряване на имунотерапията, таргетната терапия и комбинирани лекарствени стратегии за лечение. Съвременните консенсусни препоръки наблягат на ролята на изчерпателното геномно профилиране с оглед определяне на потенциално таргетируеми геномни аберации и идентифицирането на пациенти, които ще извлекат полза от иновативните лекарствени терапии.

като КТ с контраст в мултифаза, ЯМР с MRCP и PET/CT.

Кръвните изследвания включват анализ за адекватна костномозъчна, бъбречна и чернодробна функция. Изследването на туморния маркер СА 19-9 не е свързано с висока специфичност, но високите му нива корелират с неблагоприятна прогноза на заболяването. Необходимо е търсене на подлежащ етиологичен фактор като HBV/HCV инфекция, алкохолен или неалкохолен стеатохепатит, холелитиаза и аутоимунни заболявания като IBD, първичен склерозиращ холангит, първична билиарна цироза. Материал за патоморфологично потвърждение се взема чрез кор-биопсия при неоперабилни пациенти или в хода на оперативното лечение при първично операбилни тумори.

Системна лекарствена терапия не трябва да бъде назначавана преди патологично потвърждение на заболяването. Не се препоръчват биопсии с вземане единствено на цитологичен материал (тънкоизглени или четкови) предвид необходимостта от хистологичен материал за коректна патоморфологична диагноза и последващо изследване на предиктивни маркери^[5].

При пациенти с неоперабилно заболяване се препоръчва изчерпателно геномно профилиране с оглед откриване на потенциално таргетируеми геномни аберации. Честотата на такива нарушения е по-висока при интрахепаталните холангиокарциноми^[6]. Макар и да липсва консенсус за точния панел за секвениране от следващо поколение (NGS) се препоръчва

Ключови гumi:

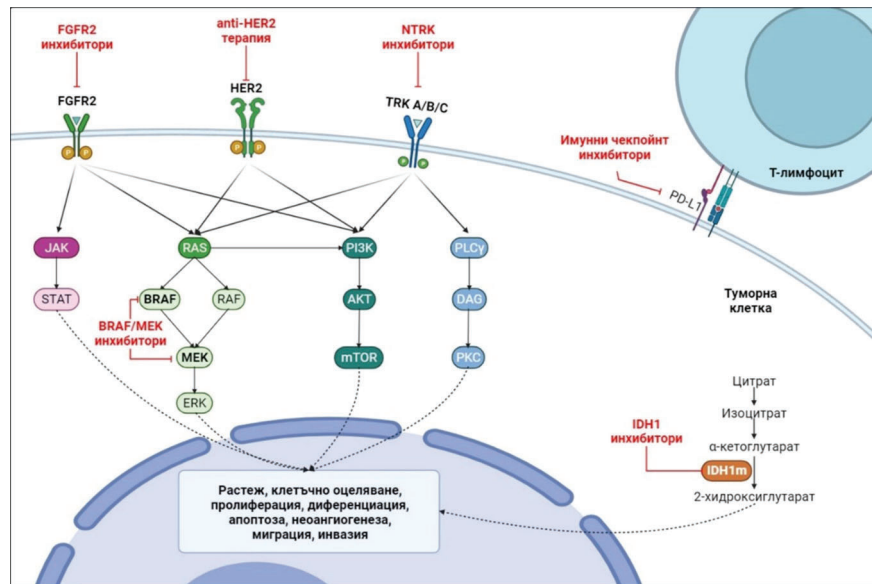
карцином на
жлъчни пътища,
таргетна
терапия,
имунотерапия

изследване на тези аберации с по-високо ниво на доказателственост за терапевтично таргетиране като IDH1, HER2, BRAF, FGFR2, NTRK и микросателитна нестабилност (MSI).

Системна терапия при локално и локално-авансирало заболяване

При ранен стадий на холангиокарцином хирургичното лечение е единствената терапевтична модалност, способна да осигури излекуване на пациентите. В малък процент от случаите е възможно извършване на R0 резекция дори и в специализираните центрове. След проведено хирургично лечение честотата на рецидивите остава висока, а петгодишната преживяемост – ниска^[7].

При пациенти с първично операбилно заболяване 3-годишната честота на рецидивите достига до 80%^[8]. Неблагоприятната прогноза при тази група пациенти е довела до провеждането на няколко клинични изпитвания, търсещи ефикасни режими за адювантна химиотерапия. Повечето от данните за тази индикация са базирани на ретроспективни малки изследвания и малко на брой рандомизирани клинични изпитвания, изследващи ефикасността на различни адювантни режими като gemcitabine + oxaliplatin (PRODIGE-12 trial), gemcitabine монотерапия (BCAT trial) и сареситабине монотерапия (BILCAP trial). Към настоящия момент единствено изпитването BILCAP демонстрира подобрене в общата преживяемост след адювантно лечение с сареситабине спря-



Фигура 1:
Основни терапевтични мишени при таргетно лечение на карциноми на жлъчните пътища

мо проследяване (OS 53 мес. срещу 36 мес., HR 0.75, $p=0.028$)^[9].

Въпреки липсата на яснота относно риска от рецидив при всяка от пациентските подгрупи в изпитването и прогностичните фактори, към настоящия момент се препоръчва адювантно лечение с 8 курса сареситабине при всички пациенти с операбилно заболяване и проведена резекция.

Системна терапия при неоперабилно авансирало и метастатично заболяване

Първа линия лечение

Химиотерапията дълго време беше единствена терапевтична опция за пациентите с неоперабилно или метастатично заболяване на първа линия лечение. Дублетната химиотерапия с cisplatin + gemcitabine демонстрира статистически и

клинично значимо удължаване на общата преживяемост спрямо монотерапия с gemcitabine (OS 11.7 мес. срещу 8.1 мес., HR 0.64, $p<0.001$)^[10]. Cisplatin доказано може да бъде заместен с oxaliplatin при пациенти с увредена бъбречна функция, а при пациенти с влошен ECOG PS=2 се използва монотерапия с gemcitabine^[11].

За първи път положителните резултати от клиничното изпитване TOPAZ-1 успяха да наложат имуно-терапията като нов стандарт на лечение за първа линия терапия при карциноми на жлъчните пътища. Добавянето на PD-L1 инхибитора durvalumab към лечението със cisplatin и gemcitabine демонстрира подобрене в общата преживяемост (OS 12.8 мес. срещу 11.5 мес., HR 0.80, $p=0.021$), честотата на обективен отговор и преживяемостта без прогресия^[12]. Типично за лечението с чекпойнт инхибитори се установява, че при пациентите с постигнат обективен отговор на фона на терапията се наблюдава голяма продължителност на отговора, която обуславя плато в кривите за преживяемост.

Втора и последващи линии лечение

Дълго време в клиничната практика са се използвали химиотерапевтични режими за втора линия лечение без подкрепящи данни от рандомизирани клинични изпитвания. За първи път клиничното изпитване ABC-06 демонстрира скромна полза за общата преживяемост при лечение с режим FOLFOX спрямо най-добри поддържащи грижи (OS 6.2 мес. срещу 5.3 мес., HR 0.69, $p=0.031$)^[13]. Проучвания на режими, съдържащи irinotecan-базирана химиотерапия, не успяват да докажат убедително превъзходство на втора линия лечение.

Близко 40% от пациентите с холангиокарцином имат потенциално таргетируеми геномни аберации (Фиг. 1)^[14]. Съгласно актуалните препоръки на ESMO и NCCN е необходимо провеждане на изчерпателно геномно профилиране на всички пациенти с неоперабилно заболяване^[5,15]. Предвид малката честота на карцинома на жлъчните пътища и молекулярната му хетерогенност все още липсват достатъчно данни относно ефикасността на таргетната терапия при това заболяване и достъпът до иновативно лечение е ограничен. В голяма част от страните по света, в това число и в България, липсва реимбурсация на таргетна терапия към настоящия момент въпреки консенсусните препоръки за лечение. По-году са представени основните таргетируеми геномни аберации и възможностите за терапевтичното им повлияване.

• IDH1 мутации

Изоцитрат дехидрогеназата (IDH) е вътреклетъчен ензим, участващ в голям брой реакции от междинния метаболизъм. Мутантните изоформи на тази ензим водят до абнорм-

но натрупване на 2-хидроксиглутарат, който пречи на нормалното метилиране на ДНК и хистоните, а от там и на важни процеси като ДНК репарация, експресия на гените, диференциация и пролиферация. Най-честата таргетируема геномна аберация при iCCA е мутацията в гена за изоцитрат дехидрогеназа 1 (IDH1). Тя се среща при 10-20% от тези тумори^[16]. Към настоящия момент ivosidenib е единственият таргетен медикамент, преминал успешно фаза 3 клинично изпитване при карцином на жлъчните пътища. Изпитването ClarIDHy доказва полза спрямо плацебо по отношение на PFS (2.7 мес. срещу 1.4 мес., HR 0.37, $p<0.00001$) и OS (10.3 мес. срещу 5.1 мес., HR 0.49, $p<0.001$)^[17,18].

• FGFR2 фузии и пренареждания

Рецепторите за фибробластния растежен фактор (FGFR) представляват семейство от пет трансмембранни рецептора, които участват в предаването на сигнали към ядрото през няколко различни сигнални пътя, имащи отношение към карциногенезата: JAK-STAT, RAS-RAF-МЕК-ЕРК и PI3K-AKT-mTOR. Най-честите геномни аберации при холангиокарциномите са FGFR фузии. Честотата на FGFR2 фузии при пациенти с холангиокарцином е между 9 и 15%^[19]. Няколко фаза 2 клинични изпитвания успяват да докажат клинична ефикасност на инхибиторите на FGFR при пациенти с холангиокарцином и налични FGFR2 фузии или пренареждания. В тези изпитвания се демонстрира честота на обективен отговор към лечението между 20% и 40%, медиана на PFS около 7 мес. и медиана на OS между 12 и 17 месеца. Към настоящия момент медикаментите remigatinib и futibatini са получили одобрение от FDA и EMA за тази индикация^[20-22].

• HER2 свръхекспресия

HER2 е член на семейството ErbB рецепторни тирозинкинази. Патологичната сигнализация по този път води до downstream активиране на RAS-RAF-МЕК-ЕРК и PI3K-AKT-mTOR сигналните каскади и стимулация на карциногенезата и туморния растеж. HER2 свръхекспресия се наблюдава при 5-10% от холангиокарциномите и до 20% от всички карциноми на жлъчния мехур. В клиничното изпитване MyPathway комбинацията от trastuzumab и pertuzumab постига честота на обективен отговор 23%, медиана на PFS 4 месеца и медиана на OS 10.9 месеца в кохортата пациенти с холангиокарцином^[23]. Към настоящия момент се провеждат клинични изпитвания и с антитела конюгати като trastuzumab-deruxtecan с първоначални данни за клинична ефикасност^[24].

• BRAF V600E мутации

BRAF генът кодира серин/треонин киназа с ключова роля в регулирането на MAPK сигналния път. Точковата мутация V600E води до патологично активиране на MAPK и стимулира туморния растеж, пролиферация и оцеляване. При близо 5% от пациентите с холангиокарцином е налична активираща BRAF V600E мутация. В групата пациенти с холангиокарцином в клиничното изпитване ROAR комбинацията от dabrafenib и trametinib води до честота на обективен отговор 51%, медиана на PFS 9 мес. и медиана на OS 14 мес.^[25].

• MSI-H/dMMR

Mismatch repair (MMR) системата участва в процесите на ДНК репарация. При мутации в гените на тази система настъпва геномна нестабилност на тумора, нараства честотата на туморните неоантиге-

ни и вероятността за отговор към прилаганата имунотерапия с имунни чекпойнт инхибитори. Честотата на дефицит в MMR системата при пациенти с карциноми на жлъчните пътища е под 1%. Във фаза 2 клиничното изпитване KEYNOTE-158 лечението с pembrolizumab в тази пациентска популация води до честота на обективен отговор 40.9%, медиана на PFS 4.2 месеца и медиана на OS 24.3 месеца^[26].

• NTRK фузии

NTRKs представляват група от тирозинкинази, които способстват карциногенезата при наличие на фузионни мутации, водещи до конститутивното им активно състояние. Тази сигнализация води до downstream активиране на набор от гени, свързани с туморната пролиферация, оцеляване и диференциация. NTRK фузии са налице при по-малко от 0.1% от пациентите с карцином на жлъчните пътища. Тумор-агностични одобрения за лечение на солидни тумори с налични NTRK фузии са получили медикаментите larotrectinib и entrectinib^[27,28]. Анализ на 55 пациенти с холангиокарцином, третирани с larotrectinib в рамките на фаза 2 клинично изпитване, установява честота на обективен отговор от 75%^[29].

Заклучение

Карциномите на жлъчните пътища се асоциират с лоша прогноза и пациентите често се диагностицират в напреднал неоперабилен стадий. Дълго време лекарствената терапия на тези заболявания се е свеждала до цитотоксична химиотерапия, която се характеризира със скромна полза по отношение на

преживяемостта без прогресия, общата преживяемост и качеството на живот на пациентите. С развитието на познанията ни върху биологията на тумора и напредъка на методите на молекулярната диагностика се идентифицираха набор от потенциално таргетируеми геномни аберации, с което се разкриват нови възможности за иновативни системни терапии. ■

Книгопис:

1. Banales J.M., et al., Cholangiocarcinoma 2020: the next horizon in mechanisms and management. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*, 2020. 17(9): p. 557-568.
2. Nakeeb, A., et al., Cholangiocarcinoma. A spectrum of intrahepatic, perihilar, and distal tumors. *Annals of surgery*, 1996. 224(4): p. 463.
3. Liao, P., et al., Analysis of metastasis and survival between extrahepatic and intrahepatic cholangiocarcinoma: A large population-based study. *Medicine*, 2021. 100(16).
4. Amin, M.B., et al., AJCC cancer staging manual. Vol. 1024. 2017: Springer.
5. Vogel, A., et al., Biliary tract cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, 2023. 34(2): p. 127-140.
6. Ahn, K.S. and K.J. Kang, Molecular heterogeneity in intrahepatic cholangiocarcinoma. *World Journal of Hepatology*, 2020. 12(12): p. 1148.
7. Spolverato, G., et al., The impact of surgical margin status on long-term outcome after resection for intrahepatic cholangiocarcinoma. *Annals of surgical oncology*, 2015. 22: p. 4020-4028.
8. Tsilimigras, D.I., et al., Very early recurrence after liver resection for intrahepatic cholangiocarcinoma: considering alternative treatment approaches. *JAMA surgery*, 2020. 155(9): p. 823-831.
9. Primrose, J.N., et al., Capecitabine compared with observation in resected biliary tract cancer (BILCAP): a randomised, controlled, multicentre, phase 3 study. *The Lancet Oncology*, 2019. 20(5): p. 663-673.
10. Valle, J., et al., Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. *New England Journal of Medicine*, 2010. 362(14): p. 1273-1281.
11. Sharma, A., et al., Modified gemcitabine and oxaliplatin or gemcitabine + cisplatin in unresectable gallbladder cancer: Results of a phase III randomised controlled trial. *European Journal of Cancer*, 2019. 123: p. 162-170.
12. Oh, D.-Y., et al., Durlavalumab plus gemcitabine and cisplatin in advanced biliary tract cancer. *NEJM evidence*, 2022. 1(8): p. EVID002200015.
13. Lamarca, A., et al., Second-line FOLFOLX chemotherapy versus active symptom control for advanced biliary tract cancer (ABC-06): a phase 3, open-label, randomised, controlled trial. *The Lancet Oncology*, 2021. 22(5): p. 690-701.
14. Silberman, J.M., et al., Comprehensive genomic profiling in FIGHT-202 reveals the landscape of actionable alterations in advanced cholangiocarcinoma. 2019, American Society of Clinical Oncology.
15. Benson, A.B., et al., NCCN Guidelines® Insights: Biliary Tract Cancers, Version 2.2023: Featured Updates to the NCCN Guidelines. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, 2023. 21(7): p. 694-704.
16. Boscoe, A.N., C. Rolland, and R.K. Kelley, Frequency and prognostic significance of isocitrate dehydrogenase 1 mutations in cholangiocarcinoma: a systematic literature review. *Journal of Gastrointestinal Oncology*, 2019. 10(4): p. 751.
17. Abu-Atta, G.K., et al., Ivosidenib in IDH1-mutant, chemotherapy-refractory cholangiocarcinoma (ClarIDHy): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *The Lancet Oncology*, 2020. 21(6): p. 796-807.
18. Zhu, A.X., et al., Final overall survival efficacy results of ivosidenib for patients with advanced cholangiocarcinoma with IDH1 mutation: the phase 3 randomized clinical ClarIDHy trial. *JAMA oncology*, 2021. 7(11): p. 1669-1677.
19. Israel, M.A., et al., Comparative genomic analysis of intrahepatic cholangiocarcinoma: biopsy type, ancestry, and testing patterns. *The Oncologist*, 2021. 26(9): p. 787-796.
20. Abu-Atta, G.K., et al., Pemigatinib for previously treated, locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma: a multicentre, open-label, phase 2 study. *The Lancet Oncology*, 2020. 21(5): p. 671-684.
21. Javle, M., et al., Phase II study of BGJ398 in patients with FGFR-altered advanced cholangiocarcinoma. *Journal of Clinical Oncology*, 2018. 36(3): p. 276.
22. Meric-Bernstam, F., et al., Futibatinib, an irreversible FGFR1-4 inhibitor, in patients with advanced solid tumors harboring FGF/FGFR aberrations: a phase I dose-expansion study. *Cancer discovery*, 2022. 12(2): p. 402-415.
23. Javle, M., et al., Pertuzumab and trastuzumab for HER2-positive, metastatic biliary tract cancer (MyPathway): A multicentre, open-label, phase 2a, multiple basket study. *The Lancet Oncology*, 2021. 22(9): p. 1290-1300.
24. Ohba, A., et al., Trastuzumab deruxetecan (T-DXd; DS-8201) in patients (pts) with HER2-expressing unresectable or recurrent biliary tract cancer (BTC): An investigator-initiated multicenter phase 2 study (HERB trial). 2022, American Society of Clinical Oncology.
25. Subbiah, V., et al., Dabrafenib plus trametinib in patients with BRAFV600E-mutated biliary tract cancer (ROAR): A phase 2, open-label, single-arm, multicentre basket trial. *The Lancet Oncology*, 2020. 21(9): p. 1234-1243.
26. Marabelle, A., et al., Efficacy of pembrolizumab in patients with noncolorectal high microsatellite instability/mismatch repair-deficient cancer: results from the phase II KEYNOTE-158 study. *Journal of Clinical Oncology*, 2020. 38(1): p. 1.
27. Doebele, R.C., et al., Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1-2 trials. *The Lancet Oncology*, 2020. 21(2): p. 271-282.
28. Hong, D.S., et al., Long-term efficacy and safety of larotrectinib in an integrated dataset of patients with TRK fusion cancer. 2021, Wolters Kluwer Health.
29. Drilon, A., et al., Efficacy of larotrectinib in TRK fusion-positive cancers in adults and children. *New England Journal of Medicine*, 2018. 378(8): p. 731-739.