

Novosti v sistemskem zdravljenju napredovalih metastatskih karcinomov biliarnega trakta Novelties in the systemic treatment of advanced metastatic carcinomas of the biliary tract

doc. dr. Martina Reberšek, dr.med.^{1,2}

¹Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana

²Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

Izvleček

Raki biliarnega trakta (RBT) so redka in heterogena skupina z naraščajočo incidenco in visoko umrljivostjo. Po ocenah število novih primerov in smrti zaradi RBT po vsem svetu narašča, vendar sta incidenca in umrljivost v jugovzhodni Aziji najvišji na svetu, kar v teh regijah predstavlja pravi javnozdravstveni problem. BTC ima slabo prognozo s celokupnim preživetjem manj od 1 leta. Nova dognanja o molekularno genetski heterogenosti RBT in novi terapevtskih pristopi omogočajo tem bolnikom daljša preživetja in boljšo kvaliteto življenja.

Ključne besede: metastatski adenokarcinomi biliarnega trakta, sistemska kemoterapija, imunoterapija, tarčno zdravljenje

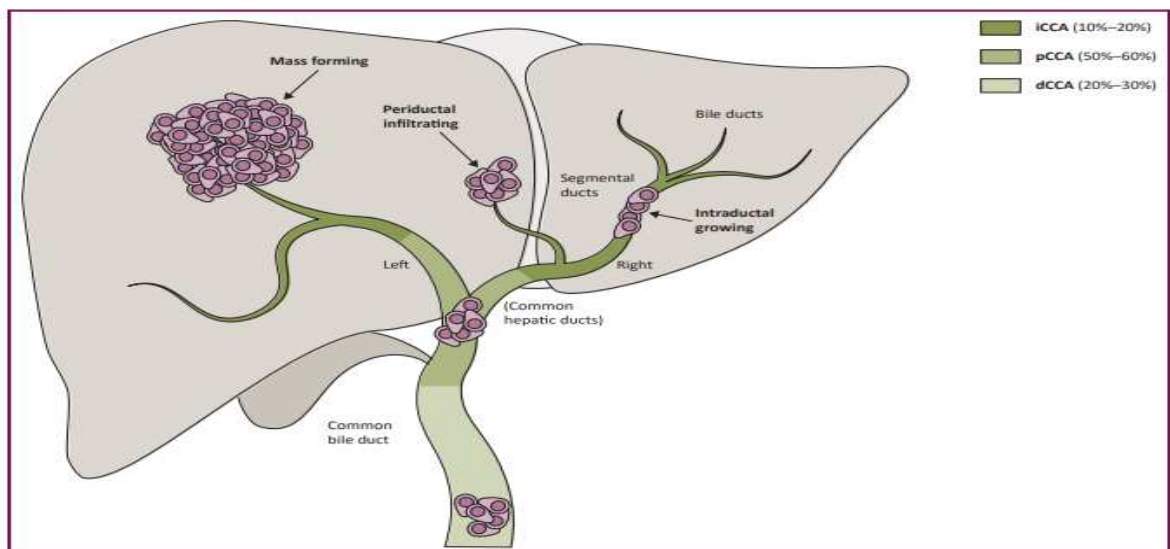
Abstract

Biliary tract cancers (BTCs) are a rare and heterogeneous group of cancers with increasing incidence and high mortality. It is estimated that the number of new cases and deaths due to BTC is increasing worldwide, but the incidence and mortality in Southeast Asia are the highest in the world, representing a real public health problem in these regions. BTC has a poor prognosis with an overall survival of less than 1 year. New insights into the molecular genetic heterogeneity of BTC and new therapeutic approaches allow these patients to survive longer and have a better quality of life.

Key words: metastatic adenocarcinomas of the biliary tract, systemic chemotherapy, immunotherapy, targeted therapy

1. Uvod

Raki biliarnega trakta so redka in heterogena skupina rakov. Večina bolnikov z RBT je starih 65 let ali več. Incidenca znaša približno 10.000 novih primerov na leto v Evropi (0,5 do 3 primeri na 100.000 prebivalcev) in 12.000 novih primerov na leto v ZDA (1,6 primera na 100.000 prebivalcev). Incidenca je večja v Aziji, kjer je 5,7 do 85 primerov na 100.000 ljudi. Po podatkih Registra raka Slovenije 2022 je bilo v letu 2019 odkritih 260 novih primerov raka jeter in intrahepatičnega holangiokarcinoma in 198 novih primerov karcinoma žolčnika in ekstrahepatičnega holangiokarcinoma. Med rake biliarnega trakta prištevamo intrahepatalni holangiokarcinom, ekstrahepatični holangiokarcinom, perihilarni holangiokarcinom in distalnega holangiokarcinom, ampularni karcinom in rak žolčnika. Holangiokarcinom predstavlja 15 % vseh primarnih intrahepatalnih tumorjev in je za hepatocelularnim karcinomom drugi najpogostejši primarnega raka jeter. Glavni etiološki dejavniki so kronične virusne okužbe (virus hepatitisa B in virus hepatitisa C), ciroza ali nealkoholna zamaščenost jeter, debelost, uživanje alkohola, tobak, sladkorna bolezen, kronično vnetje žolčnih poti in zastoj žolča (v endemičnih območjih, na primer v Aziji, predvsem zaradi sklerozantnega holangitisa ali okužb z jetrno glisto).

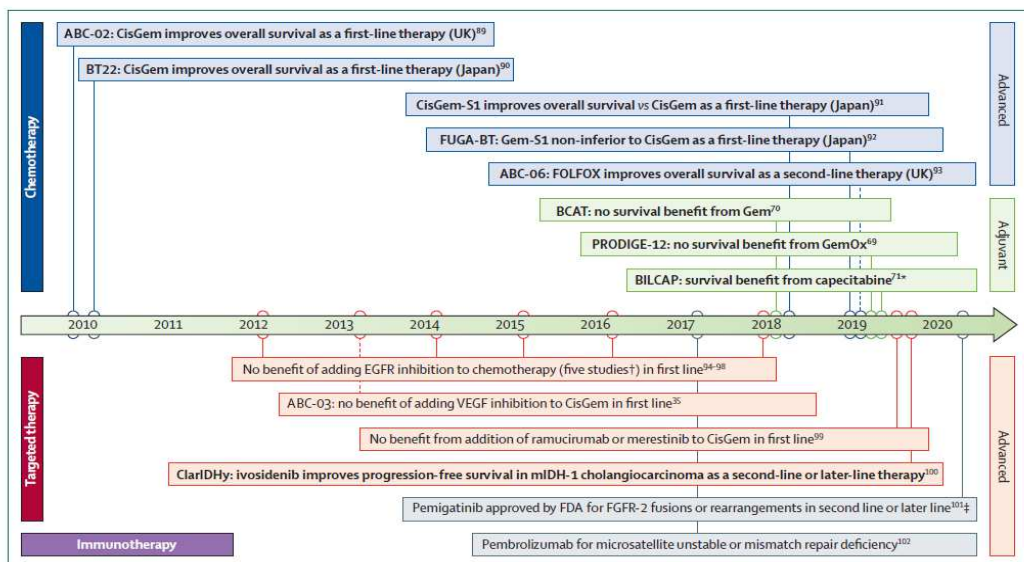


Slika 1: Anatomska klasifikacija in pogostost RBT

2. Sistemsko zdravljenje metastatske napredovale bolezni

Pri številnih bolnikih z RBT je bolezen diagnosticirana v napredovali fazi, zato je v večini primerov neozdravljiva. Prvo zdravljenje je operacija primarnega tumorja, odkritega v zgodnjih stadijih pri izbranih bolnikih in je edino potencialno kurativno zdravljenje.

RBT imajo sicer slabo prognozo, saj je mediana celokupnega preživetja je manj kot 12 mesecev. Petletno preživetje se giblje med 9 % in 25 % pri intrahepatičnem holangiokarcinomu, 10 % do 15 % pri ekstrahepatičnem holangiokarcinomu ter 15 % do 35 % pri karcinomu žolčnika, kar je odvisno od stadija bolezni. V zadnjih 10 letih se je prognoza bolnikov bistveno spremenila, predvsem zaradi možnosti sistemskega zdravljenja, tako adjuvantnega, predvsem pa sistemskega zdravljenja metastatske bolezni, zlasti tarčnega zdravljenja.



Slika 2: Časovnica razvoja sistemskega zdravljenja RBT

2. a Sistemska kemoterapija

1. RED

Kombinacija cisplatina in gemcitabina je odobrena prva linija zdravljenja neresektabilnega ali napredovalega raka biliarnega trakta. V randomizirano, klinično raziskavo faze III ABC-02 je bilo vključenih 410 bolnikov z lokalno napredovalim ali metastatskim holangiokarcinomom, rakom žolčnika

ali ampularnim rakom. Kombinacija cisplatina in gemcitabina je izboljšala celokupno preživetje in preživetje brez progressa bolezni za 30 % v primerjavi z gemcitabinom v monoterapiji. Srednje celokupno preživetje bolnikov s kombinirano kemoterapijo je bilo 11.7 meseca napram 8.1 meseca pri bolnikih z gemcitabinom v monoterapiji. (HR, 0,64; 95 % CI, 0,52-0,80; $P < .001$), srednje preživetje brez progressa bolezni pa 8.0 meseca napram 5.0 meseca pri bolnikih z gemcitabinom v monoterapiji (HR, 0,63; 95 % CI, 0,51-0,77; $P < .001$).

Trenutno potekajo številne klinične raziskave, v katerih se preverjata učinkovitost in varnost številnih zdravil v prvi in drugi liniji zdravljenja z različnimi odobreno zdravljenju prve linije ostaja zdravljenje s cisplatinom in gemcitabinom, glede na klinično raziskavo TOPAZ-1, ki je prvič po več letih pokazalo izboljšanje celokupnega preživetja, preživetja brez progressa bolezni in višji delež objektivnih odgovorov na zdravljenje pri bolnikih, ki so prejeli kombinacijo kemoterapije s cisplatinom in gemcitabinom v kombinaciji z imunoterapijo z durvalumabom in se tako priporoča kot izbira zdravljenja 1. reda pri bolnikih, ki nimajo mutacij voznikov.

2. RED

Edina randomizirana kontrolirana študija na tem področju je študija ABC-06 (NCT01926236), v kateri so bolniki prejeli ali kemoterapijo FOLFOX ali samo paliativnim podporno zdravljenje po 1. redu kemoterapiji s cisplatinom in gemcitabinom. Študija je dosegla primarni končni cilj z izboljšanim celokupnim preživetjem (HR 0-69, 95 % CI 0-50-0-97, $p=0-031$). Čeprav je bila mediana izboljšanja skupnega preživetja majhna, 6.2 meseca napram 5.3 meseca, je bilo klinično pomembno 15-odstotno izboljšanje opaženo pri 6-mesečnem (50-6 % proti 35-5 %) in 12-mesečnem (25-9 % proti 11-4 %) preživetju. Trenutno je prvi izbor v 2. redu zdravljenja kemoterapija FOLFOX, kot drugi izbor FOLFIRI, liposomalni irinotekan v kombinaciji s 5-fluorouracilom in levkovorinom.

2.b. Imunoterapija

V klinično raziskavo faze II KEYNOTE-158 so bili vključeni bolniki z napredovalimi nekolorektalnimi tumorji z MSI-H/dMMR, ki so prejeli imunoterapijo s pembrolizumabom. Analize podskupine bolnikov holangiokarcinomom so pokazale objektivni odgovor na zdravljenje v 40.9 % (95 % CI, 20,7 %-63,6 %). Srednje preživetje brez ponovitve bolezni in celokupno preživetje sta bila 4.2 meseca in 24.3 mesecev. Podatki iz študije so tudi pokazali, da imajo bolniki z visokim mutacijskim bremenom (TMB-H) boljši odgovor na imunoterapijo kot bolniki z nizkim mutacijskim bremenom. Devetindvajset odstotkov bolnikov v skupini TMB-H je doseglo objektivni odziv v primerjavi s 6 % v skupini brez TMB-H. Na podlagi teh študij je FDA leta 2017 in 2020 razširila odobritev pembrolizumaba na zdravljenje neresektabilnih ali metastatskih solidnih tumorjev MSI-H, dMMR ali TMB-H, ki so napredovali po predhodnem zdravljenju in nimajo zadovoljivih alternativnih možnosti zdravljenja.

Dostarlimab-gxly, drugo protitelo proti PD-1, je bilo preučevano v klinični raziskavi faze I z dvema kohortama. V 1. kohorto so bile vključene bolnice z napredovalim ali ponavljajočim se rakom endometrija MSI-H/dMMR, v 2. kohorto pa 106 bolnikov z napredovalimi solidnimi tumorji, ki niso endometrijski, s hipermutacijo POLE ali MSI-H/dMMR, v 93.4% s tumorji prebavi, vključno z raki biliarnega trakta. Vmesna analiza, je pokazala objektivni odgovor v 41.6 % (95 % CI, 34,9 %-48,6 %) v skladu s standardom RECIST v1.1., z objektivnim odgovorom v 2. kohorti je bil 38.7 % (95 % CI, 29,4-48,6 %). Srednje trajanje odgovora ni bilo doseženo, srednja doba spremljanja je bila 12.4 meseca za 2. kohorto.

2.c. Tarčno zdravljenje

Poleg anatomske heterogenosti so študije molekularnega profiliranja pokazale precejšnjo medsebojno molekularno heterogenost rakov biliarnega trakta. Nekatere molekularne aberacije so povezane z anatomsko podenoto tumorja, kot so translokacije gena za receptor za fibroblastni rastni dejavnik (FGFR) 2 in mutacije izocitrat dehidrogenaze-1 (IDH1) (ki se pojavljajo skoraj izključno pri intrahepatičnem holangiokarcinomu), ter mutacije protoonkogenega KRAS (KRAS) in amplifikacija receptorske tirozin-proteinske kinaze erbB-2 (ERBB2), ki so pogostejše pri ekstrahepatičnem holangiokarcinomu in raku žolčnika.

Table 1. Molecular alterations and frequencies by biliary tract cancer subtype (in bold the most frequent alteration)¹⁷⁻²³

	iCCA (%)	eCCA (%)	GBC (%)
<i>TP53</i> mutations	18-35	40-48	50-59
<i>KRAS</i> mutations	20-25	12-42	0-8
<i>IDH1</i> mutations	16-29	0-7	0-2
<i>CDKN2A/B</i> mutations	6-26	6-17	4-19
<i>ARID1A</i> mutations	15-21	7-19	4-20
<i>BAP1</i> mutations	15	0-6	2
<i>FGFR2</i> fusions	5-14	3	1
<i>FGFR1</i> mutations	7	0	0
<i>FGFR2</i> mutations	8	0	0
<i>FGFR3</i> mutations	5	3	0
<i>SMAD4</i> mutations	10-12	21-24	4
<i>PIK3CA</i> mutations	8	0-4	7-14
<i>MET</i> amplification	2-7	0	1
<i>BRAF</i> mutations	4.4	5.4	4.9
<i>IDH2</i> mutations	4	0	0-1
<i>HER2</i> amplification	2.5-3	8-11	7-16
<i>ARID1B</i> mutations	2-3	3-7	4-6
<i>MYC</i> amplification	2.5	5.4	3.9
<i>TET 1-3</i> mutations	1.9	5.4	1
<i>NTRK 1-3</i> mutations	1.3	2.7	5.5
<i>PTEN</i> loss	1	1	1-7
<i>RET</i> mutations	0	2.7	0

Slika 3: Molekularno genetske značilnosti RBT

NTRK

Pri genih nevrotrofne receptorske tirozinske kinaze (NTRK)1-3 lahko pride do fuzije kinazne domene NTRK z različnimi partnerji v zgornjem toku, kar povzroči prekomerno izražanje himernega proteina in konstitutivno aktivno, od liganda neodvisno signalizacijo v spodnjem toku. Fuzije NTRK so vpletene v nastanek številnih tumorjev in so prisotne v približno 1% rakov biliarnega trakta. NTRK zaviralca entrektinib in larotrektinib, je pokazalo učinkovitost pri solidnih tumorjih, pozitivnih na fuzijske gene NTRK genskimi fuzijami in izbira možnosti zdravljenja drugega ali naslednjega reda pri bolnikih z napredovalim metastatskim rakom biliarnega trakta z NTRK genskimi fuzijami.

IDH

Mutacije IDH1/2 najdemo pri 10 % do 23 % intrahepatičnih holangiokarcinomov. Prognostični pomen te mutacije pri intrahepatičnih holangiokarcinomi povsem jasn, vendar je mutacija IDH1, ki predstavlja 0.8 % (95 % CI, 0,4-1,5 %) bolnikov z ekstrahepatičnimi holangiokarcinomi, povezana s slabo prognozo pri teh bolnikih. V klinični raziskavi faze III s 185 bolniki z napredovalim holangiokarcinomom z mutacijo IDH1 je bilo pri zdravljenju z zaviralcem IDH1 ivosidenibom v primerjavi s placebom doseženo značilno podaljšanje časa brez progressa bolezni (mediana 2.7 meseca proti 1.4 meseca; HR, 0,37; P < .0001).

BRAF

Pogostost BRAF V600E pri RBT je zelo majhna, v 1-5 %, najpogosteje pa jo najdemo pri bolnikih z intrahepatičnim holangiokarcinomom. Multicentrično košarično preskušanje faze 2 z zaviralcem BRAF dabrafenibom v kombinaciji z zaviralcem MEK trametinibom v več skupinah tumorjev je vključevalo napredovale RBT, odporne na standardno zdravljenje. Delni odgovor na zdravljenje je bil dosežen v 36 % primerov, srednje preživetje brez napredovanja bolezni je bilo 9.2 meseca, celokupno preživetje pa 11.7 mesecev. Klinična raziskava ROAR (Rare Oncology Agnostic Research) faze II, v katerem so preizkušali učinkovitost in varnost dabrafeniba in trametiniba, je bilo vključenih 43 bolnikov, 91 % jih je imelo intrahepatični holangiokarcinom, 2 % perihilarni holangiokarcinom, 2 % karcinom žolčnika, 2 % pa sta bila neznanega izvora. Po neodvisni oceni je bil objektivni odgovor na zdravljenje dosežen v 47 %, srednji čas brez ponovitve bolezni 9 mesecev, srednje celokupno preživetje pa 14 mesecev.

HER2

Pomnožitev gena HER2 je bilo ugotovljeno pri do 18 % ekstrahepatičnih holangiokarcinomov. Pri bolnikih z metastatskimi bezgavkami je lahko gena HER2 povezano s slabo prognozo. Pri bolnikih z rakom biliarnega trakta se lahko s prekomernim izražanjem, pomnožitvijo ali mutacijo aktivira receptorska tirozin-proteinska kinaza erbB-2 (ERBB2; HER2), ki je član družine EGFR. Pri raku žolčnika in ekstrahepatičnem holangiokarcinomu lahko pride do prekomerne ekspresije ali amplifikacije gena ERBB2 v 15-20 % primerov, pri intrahepatičnem holangiokarcinomu pa je stopnja aktivacije veliko nižja. V majhni

kohorti bolnikov raka žolčnih poti (n=7), zdravljenih s trastuzumabom in pertuzumabom, sta dva bolnika dosegla objektivni odgovor, pri treh dodatnih bolnikih pa se je bolezen dalj časa (>6 mesecev) stabilizirala. V košarični klinični raziskavi, v katero so bili vključeni bolniki z mutacijami ERBB2 ali ERBB3, zdravljenih z neratinibom, je bil pri dveh od devetih bolnikov z rakom žolčnih poti dosežen delni odgovor.

FGFR fuzije

Genomske spremembe, vključno z receptorji za fibroblastni rastni faktor (FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4 ali FGFR19), aktivirajo pot FGFR v približno 20 % intrahepatičnih holangiokarcinomov. Najpogostejše spremembe so kromosomske fuzije eksonov 1 do 17 FGFR2, ki jih najdemo v 10-16 % intrahepatičnih holangiokarcinomov. Nastale himerične beljakovine FGFR2 konstitutivno aktivirajo pot in spodbujajo proliferacijo. FGFR2 ima lahko tudi točkovne mutacije in amplifikacijo ali prekomerno izražanje. Zaviralci FGFR prve generacije so usmerjeni na več receptorjev, nimajo globoke anti-FGFR inhibicije in imajo številne neželene učinke. Tako so številni novi zaviralci izoform FGFR 1-3 pokazali koristi pri napredovalih holangiokarcinomov s sintezo genov FGFR2, vključno z različnimi ATP-kompetitivnimi reverzibilnimi zaviralci (erdafitinib, infigratinib, pemigatinib in derazantinib) in kovalentnim zaviralcem futibatatinibom, ki ni ATP-kompetitiven.

Mutacije FGFR so sicer lahko povezane z ugodno prognozo. V klinični raziskavi faze II FIGHT-202 je objektivni odgovor na zdravljenje s FGFR zaviralcem pemigatinibom, objektivni odgovor dosežen v 35.5 % bolnikov s holangiokarcinomom, ki so imeli FGFR2 fuzije. V drugi študiji faze II, je bilo z zdravljenjem z infigratinibom, zaviralcem FGFR1-3, pri bolnikih s predhodno zdravljenim napredovalim ali metastatskim holangiokarcinomom s fuzijami ali preureditvami FGFR2, dosežen objektivni odgovor v 23.1 % (95 % CI, 15,6 %-32,2 %). Srednje trajanje odgovora je bilo 5,0 mesecev, srednji čas brez ponovitve bolezni pa 7,3 mesecev (95 % CI, 5,6 mesecev-7,6 mesecev).

RET fuzije

Visoko selektivni zaviralec RET fuzij pralsetinib je pokazal protitumorsko delovanje pri bolnikih z različnimi solidnimi tumorji, pozitivnimi na fuzijo RET, kar je pokazala analiza raziskave ARROW faze I/II. V raziskavo ARROW, ki je potekala od marca 2017 do oktobra 2021, je bilo vključenih 587 bolnikov, 29 bolnikov s solidnimi raki, razen bolnikov z NSCLC in rakom ščitnice. Med vključenimi 23 bolniki s solidnimi raki, so bili tudi 3 bolniki s holangiokarcinomom, z RET fuzijami. Objektivni odgovor je bil dosežen pri 57% bolnikov, pri čemer so trije bolniki dosegli popoln odgovor, deset bolnikov pa delni odgovor. Srednje trajanje odgovora (DOR) je bilo 11,7 meseca ob srednjem času opazovanja 26,7 meseca, stopnja DOR pa je bila 69 % po 6 mesecih in 39 % po 12 mesecih. Od 13 bolnikov z odgovorom na zdravljenje je bil DOR pri devetih ≥ 6 mesecev, pri dveh ≥ 18 mesecev in pri enem ≥ 24 mesecev. Srednji čas do odgovora je bil ob zaključku zbiranja podatkov 1,9 meseca, pri štirih bolnikih pa je odgovor na zdravljenje še vedno trajal. Srednje preživetje brez napredovanja bolezni (PFS) je bil 7,4 meseca pri srednjem času opazovanja 28,5 meseca, stopnja PFS pa je bila 60 % po 6 mesecih in 41 % po 12 mesecih. Celokupno preživetje (OS) je bilo 13,6 meseca pri srednjem času opazovanja 23,5 meseca, pri čemer je bila stopnja OS 78 % po 6 mesecih in 54 % po 12 mesecih.

3. Zaključek

Bolniki z raki biliarnega trakta so še vedno pogosto diagnosticirani v napredovali fazi, v stadiju IV, ko je bolezen v večini primerov neozdravljiva. Prvo zdravljenje je operacija primarnega tumorja, kot edino potencialno kurativno zdravljenje. Glede na sedanje razumevanje biologije teh rakov in molekularno heterogenost podskupin teh rakov se priporoča, da se že pred začetkom systemskega zdravljenja napredovale metastatske bolezni opravi obsežno molekularno- genetsko profiliranje, saj tako lahko omogočimo personalizirano, bolniku prilagojeno zdravljenje in s tem boljšo prognozo.

Literatura

- Rak v Sloveniji 2019. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Register raka Republike Slovenije, 2022.

- National Comprehensive Cancer Network: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: hepatobiliary cancers. V.2.2022 (on line). Available: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/hepatobiliary.pdf. Cited October 6th 2022.
- Fostea RM, Fontana E, Torga G, Arkenau HT. Recent Progress in the Systemic Treatment of Advanced/Metastatic Cholangiocarcinoma. *Cancers (Basel)*. 2020 Sep 11;12(9):2599.
- Valle JW, Kelley RK, Nervi B, Oh DY, Zhu AX. Biliary tract cancer. *Lancet*. 2021 Jan 30;397(10272):428-444. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00153-7. PMID: 33516341.
- Mirallas O, López-Valbuena D, García-Illescas D, Fabregat-Franco C, Verdaguer H, Tabernero, et al. Advances in the systemic treatment of therapeutic approaches in biliary tract cancer. *ESMO Open*. 2022 Jun;7(3):100503.
- Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, DuBois SG, Lassen UN, Demetri GD, et al. Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion-Positive Cancers in Adults and Children. *N Engl J Med*. 2018 Feb 22;378(8):731-739.
- 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 Jun;21(6):796-807. Erratum in: *Lancet Oncol*. 2020 Oct;21(10):e462.
- Salama AKS, Li S, Macrae ER, Park JI, Mitchell EP, Zwiebel JA, et al. Dabrafenib and Trametinib in Patients With Tumors With *BRAFV600E* Mutations: Results of the NCI-MATCH Trial Subprotocol H. *J Clin Oncol*. 2020 Nov 20;38(33):3895-3904.
- Hainsworth JD, Meric-Bernstam F, Swanton C, Hurwitz H, Spigel DR, Sweeney C, et al. Targeted Therapy for Advanced Solid Tumors on the Basis of Molecular Profiles: Results From MyPathway, an Open-Label, Phase IIa Multiple Basket Study. *J Clin Oncol*. 2018 Feb 20;36(6):536-542.
- Abou-Alfa GK, Sahai V, Hollebecque A, Vaccaro G, Melisi D, Al-Rajabi R, et al. Pemigatinib for previously treated, locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma: a multicentre, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2020 May;21(5):671-684.
- Subbiah, V., Cassier, P.A., Siena, S. *et al.* Pan-cancer efficacy of pralsetinib in patients with *RET* fusion-positive solid tumors from the phase 1/2 ARROW trial. *Nat Med* **28**, 1640–1645 (2022).