



Az epehólyagrák a leggyakrabban előforduló epe eredetű daganat. Általában késői stádiumban diagnosztizálják és rendkívül magas a mortalitása. Gyakran az epekövek miatt végzett epehólyag eltávolítás utáni szövetszövetekben véletlen kerül felismerésre.

Az epeúti daganatok epidemiológiája világszerte eltérő. Az elmúlt évtizedekben világszerte nőtt a CCA általános előfordulása, és az elmúlt 10 évben az iCCA incidenciája gyorsan, 109%-kkal emelkedett.

A biliaris daganatok eltérő genomikai és epigenomikai profilok közötti különbségek arra utalnak, hogy különböző biomarkerekre és eltérő onkológiai kezelésekre lehet szükség a daganatok anatómiai altípusának figyelembevételével.

A BTC-k összességében rossz prognózissal rendelkeznek, a becslő 5 éves túlélési arány körülbelül 10%. A negatív rezekciós széllel végzett teljes sebészi rezekció az egyetlen potenciálisan gyógyító terápiás beavatkozás.

BEVEZETÉS

- Világszerte növekvő incidencia.
- A primér májdaganatok 15%-a biliaris.
- A GI daganatok 3%-a biliaris.
- Agresszív viselkedés – a legtöbb beteg nem rezekálható (lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus betegségben szenved).
- Rossz prognózis:
 - 5 éves OS <20%
 - BSC esetén OS <4 hónap
- Heterogenitás.

ANATÓMIAI ÉS MOLEKULÁRPATOLÓGIAI PROFILOK

Rizikofaktorok
Egyszerűsített morfológiai anomáliák, PSC, PSC, Opisthorchis viverrini, Lynch-szindróma, obezitás, diabétesz.

Molekuláris profil
TP53 mutáció (47,1-59%), ERBB2 amplifikáció (2,2-2,9%), CDKN2A/B vesztés (5,9-19%), ARID1A mutáció (2%), ZEB1 mutáció (6,2-15%), PIK3CA mutáció (0,9-2,2-5%), NRAS mutáció (0,5%), BRAF mutáció (1-2,5%).

Rizikofaktorok
Egyszerűsített morfológiai anomáliák, PSC, PSC, Opisthorchis viverrini, obezitás, diabétesz.

Molekuláris profil
KRAS mutáció (1,1-4,2%), TP53 mutáció (40%), SMAD4 mutáció (2%), CDKN2A/B vesztés (1%), ERBB2 amplifikáció (1,2-2%), ARID1A mutáció (1,2%), IDH1/2 mutáció (0-7%), PIK3CA mutáció (7%), MET mutáció (0,7%), BRAF mutáció (0%), MET amplifikáció (1%).

ABTC TERÁPIÁS MEGKÖZELÍTÉSE

GBC (Cholecystectomy)

iCCA (Anatómiai májrezekció, Nemi anatómiai májrezekció)

eCCA (Panzerektómiás májrezekció, Rese v. hepaticus jejunektómia)

Adjuváns kemoterápia (Dapurizolam hatóanyag)

I. Stádium
• Kemoterápia
• Ciszplatin + Irinotecan + Durvalumab

II. Stádium
• Kemoterápia
• FOLFIRI
• Target terápia

III. Stádium
• Kemoterápia
• Target terápia
• Immunoterápia

A tünetek hiánya miatt a betegség korai szakaszában (különösen az iCCA esetében) a BTC-k körülbelül 60%-át előrehaladott stádiumban diagnosztizálják, amikor a daganat irrezekálabilis vagy metasztatikus. A BTC-k többsége a rezekciót követően kiújul, a recidíva további rezekcióra alkalmatlanná válik. A jelentett kiújulási arány pedig nagyon magas, meghaladja a 60%-ot. Ilyen esetekben a BTC-k elsődleges terápiás módszere a szisztémás kezelés.

A BTC arany standard, első vonalbeli terápiája a 6 hónapig tartó CisGem-kezelés, amely a lokálisan előrehaladott vagy áttétes BTC-ben szenvedő betegeknél hatékonyabbnak bizonyult, mint a gemcitabin önmagában. Az ABC-02 kulcsfontosságú III-as fázisú vizsgálat, függetlenül a biliaris eredetű primer tumor helyétől, a CisGem jelentős PFS- és OS-előnyét igazolta a mono-gemcitabinnal szemben.

A BTC terápiás lehetőségeinek bevezetése Európában

Adjúváns | **First-Line** | **Second-Line**

2018: GemCis ABC-02

2019: Capecitabine BILCAP, Larotrectinib LOXC-170-14021, SCOUT NAVIGATE

2020: Entrectinib STARTRK-2, STARTTR-2, ALKA-572-001

2021: Pembrolizumab KEYNOTE-158, Pemigatinib FIGHT-202

2022: Durvalumab + GemCis TOGAZ-1

2023: Futibatinib FOENX-CCA2, Ivosidenib CleoDify

BTC ESMO guideline - 2024

CCA

- Early stage**: Surgery, Adjuvant capecitabine, Surveillance
- Locally advanced**: GemCis + durvalumab
- Advanced or metastatic**: Molecular profiling, GemCis ± durvalumab

Molecular profiling results:

- All comers: FOLFOX Alternative: 5-FU ± irinotecan
- IDH1 mutation: Ivosidenib
- FGFR2 fusion: Pemigatinib, Infigratinib, Futibatinib
- BRAF mutation: Dabrafenib-trametinib
- MSI-H/dMMR: Pembrolizumab
- HER2/neu overexpression: Trastuzumab-pertuzumab

MEGÁLLAPÍTÁSOK

- A növekvő incidenciájú BTC-k rossz prognózissal rendelkeznek, a becslő 5 éves túlélési arány körülbelül 10%. A lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus betegségben szenvedő betegek medián túlélése 1 év.
- Az anatómiai altípus szerint osztályozott BTC-k rendkívül heterogének. Az alcsoportok amelyek eltérő prognózist és terápiára adott választ eredményeznek.
- A negatív rezekciós széllel végzett műtét az egyetlen potenciálisan gyógyító terápiás beavatkozás. Az ASCO és az ESMO irányelvek a rezekálható BTC esetében az adjuváns kapecitabint ajánlják standard kezelési módszerként.
- Mivel a BTC-k több mint 60%-a rezekciót követően kiújul, illetve több mint 60%-a előrehaladott stádiumban jelentkezik, az elsődleges terápiás módszer a szisztémás kezelés. A gemcitabinnal és ciszplatin kombinációs kemoterápia az előrehaladott betegségben szenvedő betegek kezelési módja.
- A citotoxikus kemoterápiás kezelés szerény előnyökkel jár. Az új célzott terápiás és immunterápiás stratégiák fontos szerepet játszanak a terápiás megközelítések fejlesztésében.
- A célzott terápiák újabb kezelési lehetőséget jelentenek a specifikus mutációkkal rendelkező betegek számára, ugyanakkor a rezisztencia korai kialakulása komoly problémát jelent és további kihívások elé állít bennünket.
- Napjainban a durvalumab immunterápiával kombinált gemcitabin-ciszplatin kemoterápia vált a standard of care szisztémás frontvonalbeli kezelési lehetőséggé.

A citotoxikus szisztémás kemoterápia a helyileg előrehaladott, nem rezekálabilis vagy metasztatikus BTC-ben szenvedő betegek kezelésének fő pillére, azonban az alacsony választási arány és a PFS és OS szerény javulása azt jelzi, hogy új terápiás lehetőségekre van szükség.

Target kezelési lehetőségek az előrehaladott BTC-ben

IV

- FGFR2 fúzió → FGFR gátló
- IDH-1 mutáció → Ivosidenib
- BRAF mutáció → Dabrafenib - Trametinib
- MSI-H → PD1 gátló
- NTRK fúzió → NTRK gátló
- RET fúzió → Pralsetinib
- HER2 amplifikáció → Pertuzumab - Trastuzumab
- HER2 amplifikáció → FOLFOX - Trastuzumab
- HER2 amplifikáció → Zanidatamab
- KRAS → KRAS gátló

2L

Agnoztikus terápia

FDA engedélyezett

MI KELL A PATOLÓGUSNAK??

	Tissue-Based Assays		Nucleic Acid-Based Assays	
	IHC	FISH	RT-qPCR	NGS (RNA or DNA)
IDH1	Not appropriate	Not appropriate	Appropriate	NGS DNA > NGS RNA
FGFR2	Not appropriate	Risk of false negatives	Not appropriate	NGS RNA > NGS DNA
NTRK	Appropriate for screening	Appropriate	Not appropriate	NGS RNA > NGS DNA
MSI-H	Appropriate	Not appropriate	Appropriate	NGS DNA
BRAF	Not appropriate	Not appropriate	Appropriate	NGS DNA > NGS RNA
HER2	Appropriate	Appropriate	Not appropriate	NGS DNA

ESMO Level I Ajánlás

Összefoglalva, az elmúlt 10 évben előrelépés történt a BTC epidemiológiai és molekuláris profiljának jellemzése terén, valamint korlátozott előrelépés történt a BTC kezelésének javítása terén. Azonban továbbra is számos jelentős hiányosság van, amelyekkel foglalkozni kell e rendkívül halálos kimenetelű betegség terhének csökkentése érdekében.