

Bölüm 23

SAFRA YOLLARI TÜMÖRLERİNDE İMMÜNOTERAPİ

Cemile KARADENİZ¹

GİRİŞ

Safra yolları kanserleri yada kolanjiokarsinoma, safra kesesi, intra ve ekstrahepatik safra yollarını döşeyen epitelden kaynaklanan invaziv kanserlerdir. Nadir görülen kanserlerdir. Yaşla birlikte insidansı artar, en sık 50-70 yaş arasında görülür, spesifik risk faktörleri bulunmamasına rağmen tanımlanan birkaç risk faktörleri arasında safra yolu taşları, tekrarlayan piyojenik enfeksiyonlar, kronik karaciğer hastalığı, viral yada paraziter enfeksiyonlar, genetik bazı hastalıkları bulunmaktadır. %90 üzerinde adenokarsinom histolojisindedir. Erken dönemde lenf nodu ve uzak metastazla karakterize hastalıktır. Çeşitli genetik anormalliklerin tanımlandığı bu kanserin tedavisi halen zor ve tedaviye rağmen mortal seyirlidir. Hastaların %10'unundan daha azı erken evrede tespit edilir. Küratif tedavilere rağmen tekrarlama oranı yüksek olan bu kanserde metastatik hastalıkta ortalama sağkalım süresi 1 yıldan azdır.

TANIM

Günümüzde kolanjiokarsinoma intrahepatik, perihiler ve ekstrahepatik safra yollarından kaynaklanan kanserler olarak tanımlanmaktadır.⁽¹⁾ Safra kesesi ve ampulla wateri tümörleri bu tanım dışında kalmaktadır. İntrahepatik kolanjiokarsinomlar sağ ve sol hepatik bifurkasyon proximaline kadar uzanan karaciğer içi intrahepatik küçük safra kanalları ve bifurkasyon proximaline uzanan büyük intrahepatik safra kanallarını içerir, ekstrahepatik safra kanalları perihiler ve duodenuma kadar uzanan distal segmentleri içerir. Ortak hepatik kanal bifurkasyonunu tutan tümörler Klatskin tümörleri yada hiler kolanjiokarsinoma olarakta adlandırılır. Genel olarak safra yolu kanserlerinin %50'si perihiler bölgeden, %40'ı distal segmentlerden ve %10 intrahepatik bölgeden kaynaklanır.⁽¹⁾

¹ Uzman Doktor, Hatay Devlet Hastanesi Tıbbi Onkoloji cblacksea@gmail.com

çalışmalarda umut vericidir, ancak anjiyogenez inhibitörlerinin rol, kontrollü çalışmaların olmaması nedeni ile bilinmemektedir.⁽²⁸⁾ Kansere karşı konakçı bağışıklık tepkisi, kanserle ilişkili antijenlerin, antijen sunan hücreler yoluyla sunulan kanser hücreleri tarafından salınmasıyla indüklenir. Kansere bağlı bu antijenlerin bazıları farklı kanserlerde kanser aşılı olarak değerlendirilmiştir. Kolanjiokanserinde bunlar arasında Wilms tümör geni-1 antijeni (WT1) ve Mucin-1 (MUC-1) bulunur. Aşılarla yapılan faz I çalışmada stabil yanıt görülmesi üzerine faz II çalışmalar planlanmıştır.⁽²⁹⁾

SONUÇ

Safra yolu kanserleri, karmaşık genetik ilişkileri olan nadir bir kanser modelidir. Bu anatomik alan genomik olarak oldukça farklı neoplazmların bir koleksiyonu gibidir. İntrahepatik, ekstrahepatik ve perihiler kanserin her birinde yapılan özel çalışmalar yerine, belirli bir mutasyona yönelik belirli bir hedefe yönelik tedavinin çalışması ilerde mümkün olabilir. Hastalar, genomik özellikleri bilgilendirilen, seçilen doğru hedefle tanımlanmış/kişiselleştirilmiş bir yaklaşımla tedavi edildiğinde, nihayet bu zor hastalıkla başa çıkmak mümkün olacaktır.

Mevcut bilgi sınırlı olmasına rağmen, kolanjiyokarsinomların gelişimine katkıda bulunan genetik yolların anlaşılmasındaki ilerlemelerin, terapötik yarar için başarılı bir şekilde hedeflenebilecek sürücü mutasyonlarını belirleyeceği umulmaktadır. Bununla birlikte, şu anda prognoz veya tedavi seçmek için kullanılan herhangi bir moleküler belirteç maalesef yoktur. Halen, immünoterapötik ajanlarla ilgili çalışmalar devam etmektedir ve mevcut araştırma ilaçlarının hiçbirisi bu hastalık grubu için onaylanmamıştır.

Anahtar Kelimeler: Safra yolu kanserleri, Kolanjiokarsinoma, İmmünoterapi

KAYNAKÇA

1. DeOliveira ML, Cunningham Sc, Cameron JL, et al, Cholangiocarcinoma:thirty-one year experience with 564 patients at a single institution,Ann Surg 2007;245:755
2. Andrew J. Lee, Yun Shin Chun Intrahepatic cholangiocarcinoma: the AJCC/UICC 8th edition updates , Chin Clin Oncol 2018;7(5):52
3. Deoliveira ML, Schulick RD, Nimura Y, et al. New staging system and a registry for perihilar cholangiocarcinoma. Hepatology 2011; 53:1363
4. Türkiye Sağlık Bakanlığı-Türkiye Halk Sağlığı 2019 istatistikleri <https://hsqm.saglik.gov.tr/depo/birimler/kanserdb/istatistik/2009kansraporu-1> adresinden ulaşılmıştır.
5. Patel T. Increasing incidence and mortality of primary intrahepatic cholangiocarcinoma in the United States. Hepatology 2001; 33:1353.
6. Jepsen P, Vilstrup H, Tarone RE, et al. Incidence rates of intra- and ekstrahepatic cholangiocarcinomas in Denmark from 1978 through 2002. J Natl Cancer Inst 2007; 99:895.
7. Albores-Saavedra J, Henson DE. Atlas of tumor pathology, second series fascicle 22: Tumors of the gallbladder and ekstrahepatic bile ducts. 2nd ed. Bethesda (MD): Armed Forces Institute of Pathology 1986; p.28-123

8. Nakanuma Y, Harada K, Ishikawa A, et al. Anatomic and molecular pathology of intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2003; 10:265.
9. Isa T, Tomita S, Nakachi A, et al. Analysis of microsatellite instability, K-ras gene mutation and p53 protein overexpression in intrahepatic cholangiocarcinoma. *Hepatogastroenterology* 2002; 49:604
10. Taniai M, Higuchi H, Burgart LJ, Gores GJ. p16INK4a promoter mutations are frequent in primary sclerosing cholangitis (PSC) and PSC-associated cholangiocarcinoma. *Gastroenterology* 2002; 123:1090.
11. Borger DR, Tanabe KK, Fan KC, et al. Frequent mutation of isocitrate dehydrogenase (IDH)1 and IDH2 in cholangiocarcinoma identified through broad-based tumor genotyping. *Oncologist* 2012; 17:72.
12. Blechacz B, Komuta M, Roskams T, Gores GJ. Clinical diagnosis and staging of cholangiocarcinoma. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2011; 8:512.
13. Saini S. Imaging of the hepatobiliary tract. *N Engl J Med* 1997; 336:1889.
14. Kluge R, Schmidt F, Caca K, et al. Positron emission tomography with [(18)F]fluoro-2-deoxy-D-glucose for diagnosis and staging of bile duct cancer. *Hepatology* 2001; 33:1029.
15. Hasegawa S, Ikai I, Fujii H, et al. Surgical resection of hilar cholangiocarcinoma: analysis of survival and postoperative complications. *World J Surg* 2007; 31:1256.
16. Jarnagin WR, Ruo L, Little SA, et al. Patterns of initial disease recurrence after resection of gallbladder carcinoma and hilar cholangiocarcinoma: implications for adjuvant therapeutic strategies. *Cancer* 2003; 98:1689. Washburn WK, Lewis WD, Jenkins RL. Aggressive surgical resection for cholangiocarcinoma. *Arch Surg* 1995; 130:270.
17. Nakeeb A, Tran KQ, Black MJ, et al. Improved survival in resected biliary malignancies. *Surgery* 2002; 132:555.
18. Neoptolemos JP, Moore MJ, Cox TF, et al. Effect of adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid or gemcitabine vs observation on survival in patients with resected perihilar adenocarcinoma: the ESPAC-3 periampullary cancer randomized trial. *JAMA* 2012; 308:147.
19. Goldstein RM, Stone M, Tillery GW, et al. Is liver transplantation indicated for cholangiocarcinoma? *Am J Surg* 1993; 166:768.
20. Jacobson SD, Alberts SR, Mahoney MR, et al. Phase II trial of gemcitabine, 5-fluorouracil, and leucovorin in patients with unresectable or metastatic biliary and gallbladder carcinoma (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22:275a.
21. Mazzaferro V, El-Rayes BF, Droz Dit Busset M, et al. Derazantinib (ARQ 087) in advanced or inoperable FGFR2 gene fusion-positive intrahepatic cholangiocarcinoma. *Br J Cancer* 2019; 120:165.
22. Bahleda R, Italiano A, Hierro C, et al. Multicenter Phase I Study of Erdafitinib (JNJ-42756493), Oral Pan-Fibroblast Growth Factor Receptor Inhibitor, in Patients with Advanced or Refractory Solid Tumors. *Clin Cancer Res* 2019; 25:4888.
23. Lowery MA, Burris HA 3rd, Janku F, et al. Safety and activity of ivosidenib in patients with IDH1-mutant advanced cholangiocarcinoma: a phase 1 study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2019; 4:711.
24. Wainberg ZA, Lassen UN, Elez E, et al. Efficacy and safety of dabrafenib (D) and trametinib (T) in patients (pts) with BRAF V600E-mutated biliary tract cancer (BTC): A cohort of the ROAR basket trial (abstract). *J Clin Oncol* 37, 2019 (suppl 4; abstr 187). Abstract available online at <https://meetinglibrary.asco.org/record/169315/abstract> (Accessed on January 25, 2019).
25. Vaishnavi A, Le AT, Doebele RC. TRKing down an old oncogene in a new era of targeted therapy. *Cancer Discov* 2015; 5:25.
26. Ross JS, Wang K, Gay L, et al. New routes to targeted therapy of intrahepatic cholangiocarcinomas revealed by next-generation sequencing. *Oncologist* 2014; 19:235.
27. Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, et al. Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion-Positive Cancers in Adults and Children. *N Engl J Med* 2018; 378:731.

28. Goldstein D, Lemech C, Valle J et al, New molecular and immunotherapeutic approaches in biliary cancer. *Esmopen* 2016 2:1506
29. Oka Y, Tsuboi A, Taguchi T, et al., Induction of WT1 (Wilms' tumor gene)-specific cytotoxic T lymphocytes by WT1 peptide vaccine and the resultant cancer regression. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004;101:13885-13890.