

Colangiocarcinoma: l'esperienza clinica italiana con la *targeted therapy*

LE OPZIONI DI TRATTAMENTO DELLA MALATTIA AVANZATA

Monica Niger

LA PROFILAZIONE MOLECOLARE IN OTTICA TARGETED THERAPIES

Matteo Fassan

LA PROSPETTIVA DEI PAZIENTI

Paolo Leonardi

L'IMPORTANZA DELL'INQUADRAMENTO INIZIALE

Caterina Vivaldi

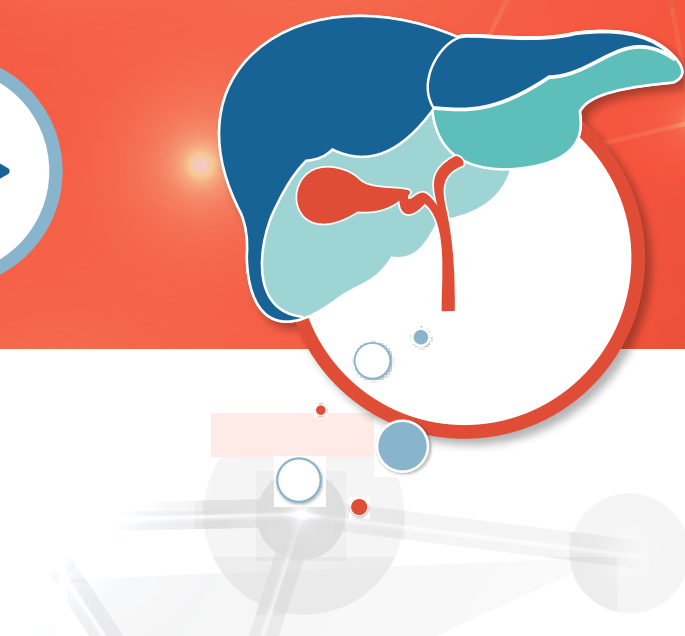
L'INTEGRAZIONE MULTIDISCIPLINARE

Silvio Ken Garattini

IL CAMBIO DI PARADIGMA NELL'ALGORITMO TERAPEUTICO

Anna Diana, Jessica Orefice,
Anna Perna





Le opzioni di trattamento della malattia avanzata

Monica Niger, Oncologia Medica 1, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano

I colangiocarcinomi rappresentano meno del 3% delle neoplasie gastrointestinali e sono un gruppo di tumori eterogenei derivanti dall'albero biliare intraepatico (iCCA), periilare (pCCA) e distale (dCCA). Sono tumori rari, ma la loro incidenza e la mortalità sono aumentate in tutto il mondo negli ultimi decenni. Ogni anno, in Italia, sono stimati circa 5.400 nuovi casi di carcinoma della colecisti e delle vie biliari (3.000 donne e 2.400 uomini). I colangiocarcinomi sono di solito asintomatici nelle fasi iniziali e, quindi, nella maggioranza dei casi vengono diagnosticati quando la malattia è già in fase avanzata. I segni e i sintomi più frequenti sono l'ittero, il dolore addominale, l'astenia, la perdita di peso e i processi infettivi, in particolare delle vie biliari.

Solo il 25% dei pazienti è candidabile ad un intervento chirurgico con intento di guarigione ed il tasso di recidiva è molto alto. Ciò si traduce in una prognosi severa, con un tasso di sopravvivenza a cinque anni complessivamente inferiore al 20% [1].

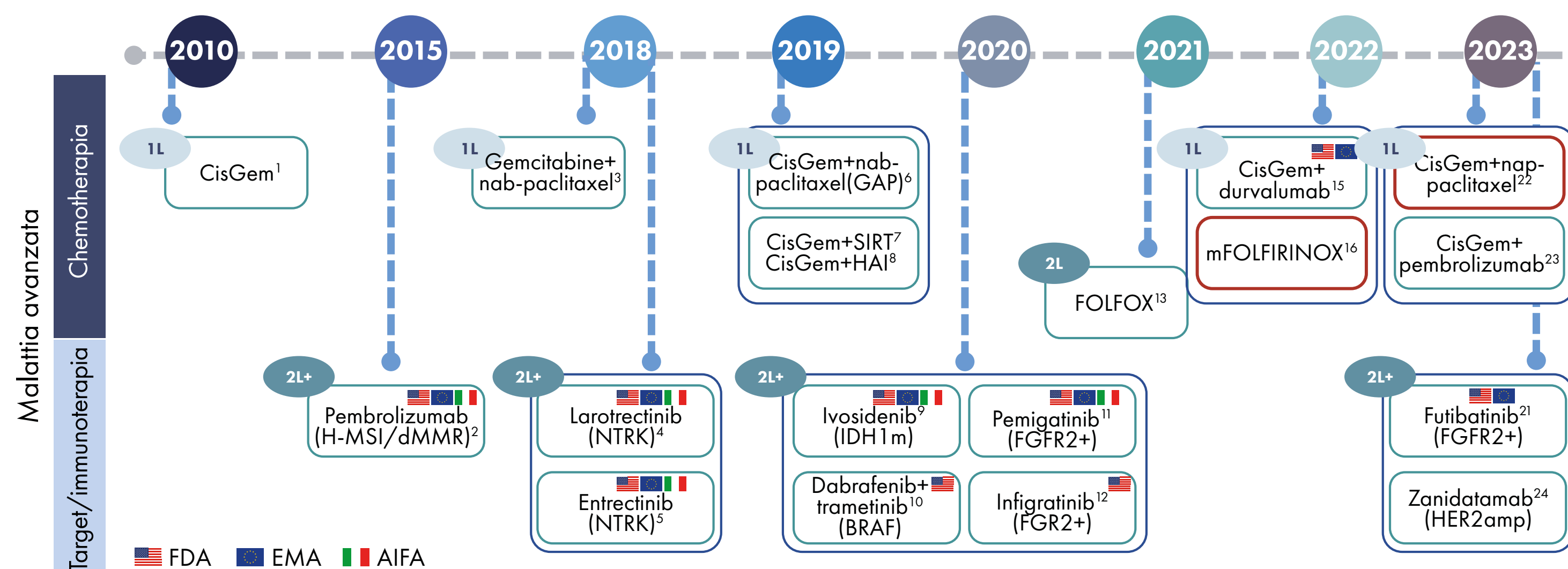
Negli ultimi anni la ricerca clinica ha raggiunto risultati incoraggianti per i pazienti con malattia metastatica o non resecabile

Terapia medica

Negli ultimi anni si è verificata un'importante accelerazione della ricerca clinica sulla patologia, con risultati molto incoraggianti per i pazienti affetti da malattia metastatica o non resecabile (Figura 1).

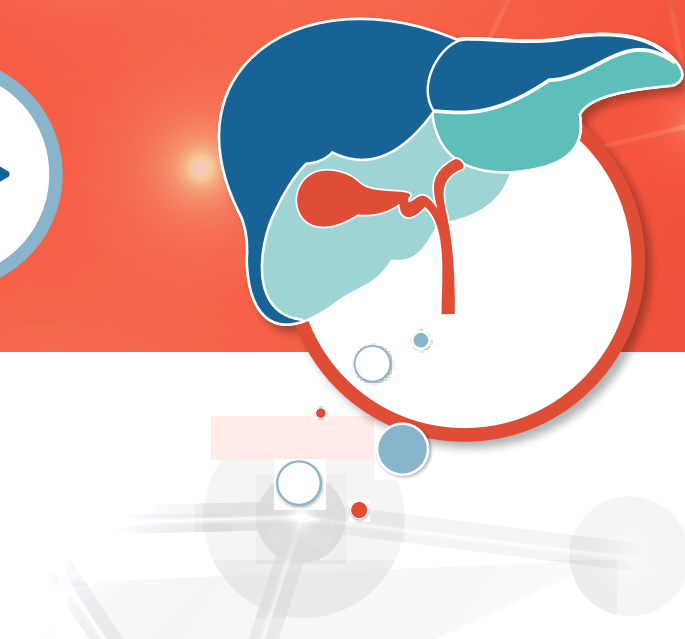
Per questi malati, il trattamento standard di prima linea della malattia avanzata è stato per molti anni la combinazione di cisplatino e gemcitabina (CisGem) [2]. Recentemente, la

Fig. 1 Timeline delle principali novità per il trattamento dei pazienti affetti da colangiocarcinoma avanzato



I trial di fase III randomizzati sono riportati in grassetto. I trial positivi sono nei riquadri verdi, i negativi in quelli rossi. Le bandiere indicano l'approvazione da parte degli enti regolatori.

1L, prima linea; 2L, seconda linea; CISGEM, cisplatino/gemcitabina; dMMR, deficient DNA mismatch repair; EMA, European Medicines Agency; FDA, United States Food and Drug Administration; SIRT, selective internal radiotherapy; HA, Hepatic Arterial Infusion; Nal-Iri-5FU-LV, liposomal irinotecan/fluorouracile/leucovorin



Le opzioni di trattamento della malattia avanzata Monica Niger

Dati recenti hanno rivoluzionato il trattamento di prima linea introducendo la chemio-immunoterapia come nuovo standard terapeutico

pubblicazione di due studi, il TOPAZ-1 [3] ed il Keynote 966 [4], ha dimostrato la maggiore efficacia della combinazione di chemioterapia CisGem con immunoterapia, rispettivamente durvalumab e pembrolizumab, quando confrontati con schema classico. In particolare, lo studio TOPAZ-1, che ha randomizzato 685 pazienti a CisGem e placebo vs CisGem e durvalumab, ha dimostrato che l'aggiunta di durvalumab conferisce un miglioramento statisticamente significativo della sopravvivenza mediana (OS, 12.8 mesi vs 11.5 mesi, HR 0.8, 95% CI 0.66-0.97; P=0.021) e della *progression free survival* (PFS, 7.2 mesi vs 5.7 mesi, HR 0.75 95% CI, 0.63-0.89; P=0.001).

Risultati simili sono quelli dello studio Keynote 966, in cui 1069 pazienti sono stati randomizzati a CisGem e pembrolizumab o a CisGem e placebo. L'aggiunta di pembrolizumab ha conferito un miglioramento della sopravvivenza mediana (OS, 12.7

mesi vs 10.9 mesi, HR 0.83, 95% CI 0.72-0.95, one-sided p=0.0034 [p=0.0200]).

Questi studi hanno rivoluzionato il trattamento di prima linea per i tumori delle vie biliari (colangiocarcinoma e carcinomi della colecisti), introducendo la chemio-immunoterapia come nuovo standard. A questo proposito, durvalumab ha già ottenuto l'approvazione di EMA in questo *setting*, in combinazione con CisGem.

Per quanto riguarda la terapia di seconda linea, le evidenze prospettiche e derivate da studi randomizzati sono piuttosto limitate e per anni le linee guida internazionali hanno raccomandato la sola *best supportive care* come terapia per i pazienti in progressione a CisGem.

Al momento lo standard terapeutico è il regime FOLFOX (5 fluoruracile/leucovorin + oxaliplatino), sulla scorta dello studio di fase III ABC-06 [5] che ha dimostrato un beneficio di sopravvivenza rispetto alla sola terapia di supporto (tasso di OS a 12 mesi 25.9% vs 11.4%).

Targeted therapy

Recenti studi traslazionali eseguiti con tecniche di sequenziamento di nuova generazione hanno svelato un complesso panorama molecolare, identificando diverse alterazioni genetiche potenzialmente targettabili (**Figura 2**).

In particolare, le mutazioni oncogeniche nei geni isocitrato deidrogenasi 1 e 2 (*IDH1/IDH2*) e le fusioni che coinvolgono il recettore del fattore di crescita del fibroblasto 2 (*FGFR2*) sono tra le alterazioni molecolari più frequenti, identificate soprattutto nei pazienti con iCCA.

Diversi farmaci inibitori di *IDH1*, *IDH2* e *FGFR2* sono in fase di sviluppo per il trattamento del colangiocarcinoma, con risultati di efficacia tali da portare a diversi farmaci approvati da FDA e da EMA.



Le opzioni di trattamento della malattia avanzata Monica Niger

Ivosidenib è un inibitore di *IDH1* che ha dimostrato efficacia, rispetto al placebo, nel migliorare PFS e OS dei i pazienti con malattia metastatica *IDH1* mutata pretrattata con chemioterapia nello studio di fase III ClarIDHy (mPFS 2.7 mesi vs 1.4 mesi; HR 0.37 [95% CI 0.25–0.54]; mOS (tenendo conto del crossover): 10.3 mesi vs 5.1 mesi; HR 0.49 [95% CI, 0.34-0.70]) [6]. Alla luce di questi risultati, il farmaco ha ottenuto l'approvazione di FDA e di EMA in questo *setting*, anche se purtroppo non è ancora disponibile in Italia.

Studi traslazionali hanno rivelato un complesso panorama molecolare, identificando alterazioni genetiche potenzialmente targettabili

Pemigatinib e futibatinib sono inibitori di FGFR che hanno ricevuto l'approvazione di FDA e di EMA per il trattamento di pazienti affetti da colangiocarcinoma avanzato pretrattati con chemioterapia e portatori di fusione/riarrangiamento di FGFR2, sulla scorta dei risultati positivi di due trial di fase II, con tassi di risposta intorno al 40% ed

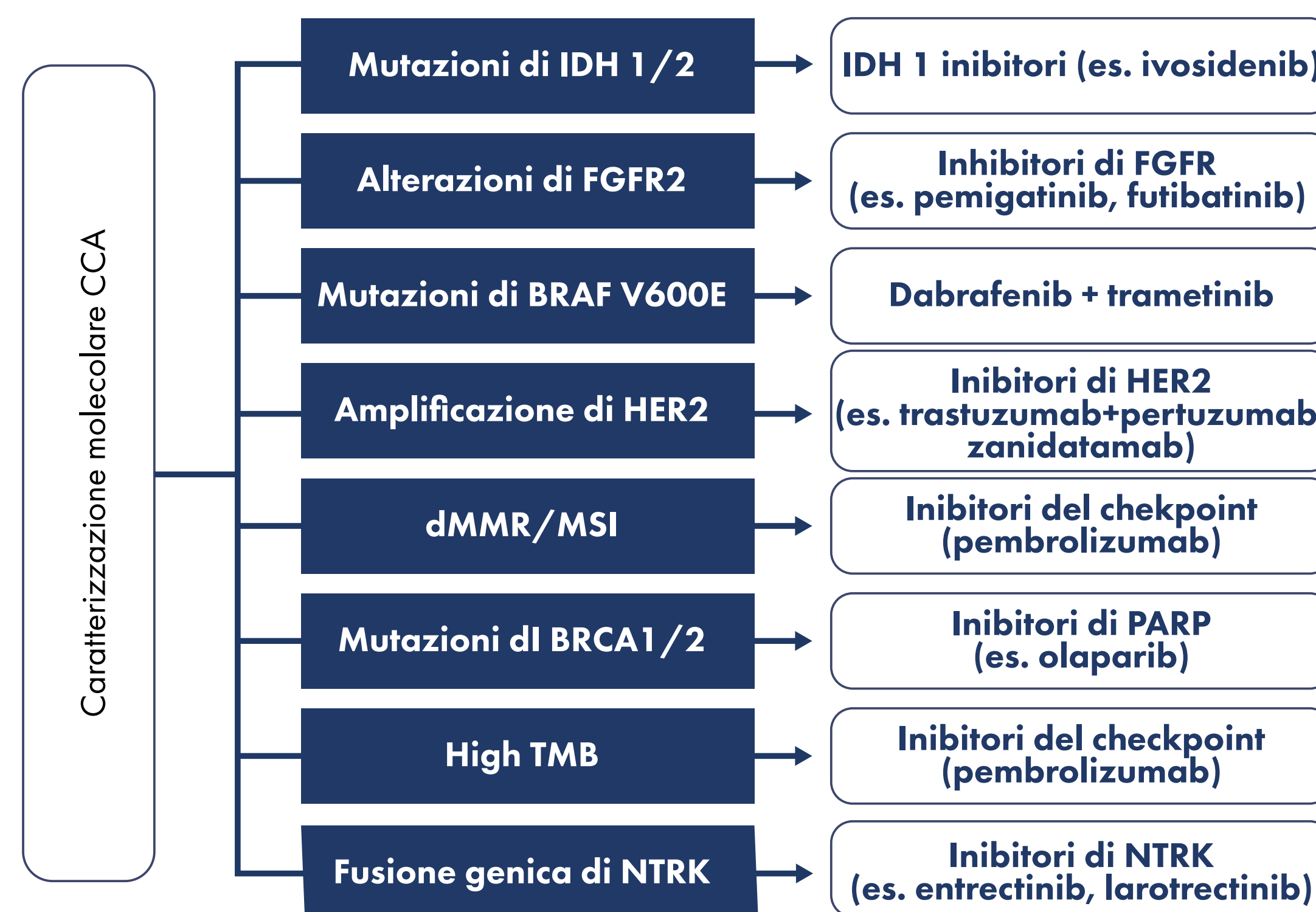
una mPFS dai 7 ai 9 mesi [7,8]. Pemigatinib ha ottenuto anche l'approvazione di AIFA in questa indicazione, ed è pertanto attualmente l'unico degli FGFR2 inibitori disponibile in Italia.

Pemigatinib è inibitore della chinasi di FGFR1, 2 e 3 che inibisce la fosforilazione e la segnalazione di FGFR e diminuisce la vitalità cellulare nelle cellule che esprimono alterazioni genetiche di FGFR.

Le fusioni o i riarrangiamenti di FGFR2 sono le alterazioni più comuni e si verificano nel 10-16% dei iCCA.

Lo studio multicentrico, in aperto, monobraccio FIGHT 202 ha valutato l'efficacia e la sicurezza di pemigatinib in pazienti affetti da colangiocarcinoma avanzato in progressione ad almeno una linea di chemioterapia.

Fig. 2 Possibili target e rispettivi potenziali approcci terapeutici attuali e futuri nel colangiocarcinoma



CCA: colangiocarcinoma; IDH1/2: Isocitrato deidrogenasi 1 o 2; FGFR2: recettore del fattore di crescita del fibroblasto 2 (FGFR2); HER2: Erb-B2 Receptor Tyrosine Kinase 2; BRAF: B-Raf proto-oncogene, serine/threonine kinase; BRCA1/2: BRCA1 e 2 DNA Repair Associated gene; PARP: Poly(ADP-Ribose) Polymerase; H-MSI: instabilità dei microsatelliti, dMMR: deficit della riparazione del mismatch repair; TMB: tumor mutational burden; NTRK: Neurotrophic Receptor Tyrosine Kinase



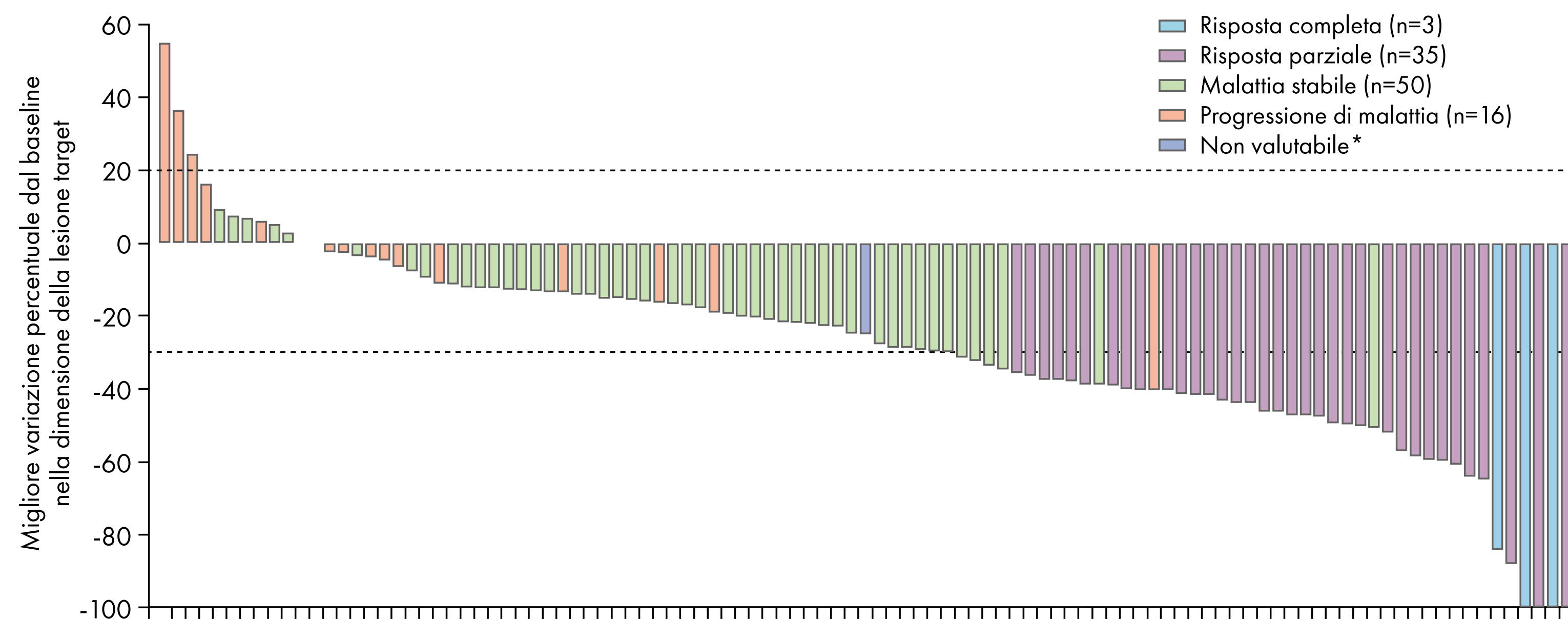
Le opzioni di trattamento della malattia avanzata Monica Niger

Pemigatimib è certamente un'opzione terapeutica da valutare per i pazienti con riarrangiamenti/fusioni di FGFR2

I pazienti hanno ricevuto pemigatinib per os, 13.5 mg al giorno per 14 giorni, in cicli di 21 giorni, fino alla progressione della malattia o a tossicità inaccettabile. Su una popolazione di 107 pazienti, l'età mediana era 56 anni; il 27.1% ed il 12.1% dei pazienti aveva ricevuto 2 o > 3 linee di trattamento chemioterapico prima di avviare pemigatinib, rispettivamente. I dati di efficacia sono particolarmente incoraggianti: il 37% dei pazienti ha avuto una risposta obiettiva di malattia (**Figura 3**), con una durata mediana della risposta di circa 8 mesi, una mPFS di 6.9 mesi ed una mOS di 21.1 mesi.

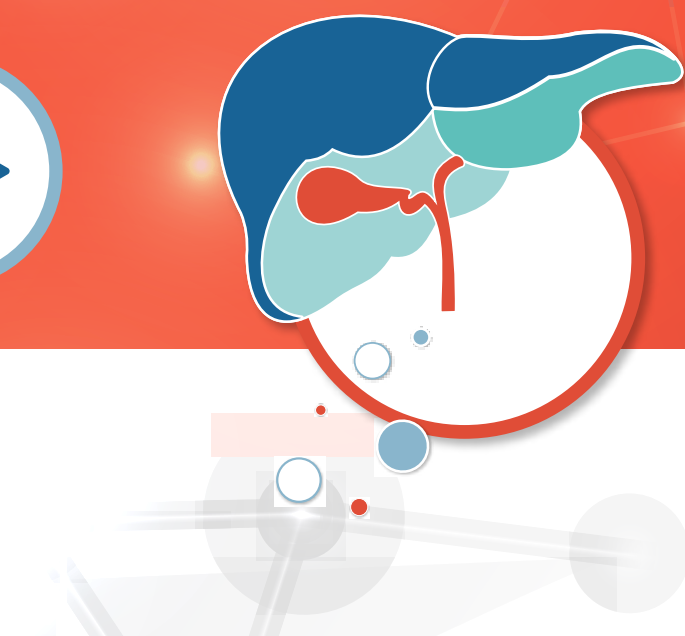
Il trattamento è stato complessivamente ben tollerato, anche se sono da segnalare tossicità "di classe" come l'alterazione del metabolismo del fosforo (in particolare iperfosfatemia), la tossicità ungueale e, in rari casi, la tossicità oculare (distacco sieroso della retina di grado 1-2, autolimitante) e l'iponatriemia. Questi effetti collaterali sono generalmente controllabili con la riduzione della dose o l'interruzione della terapia. Pemigatinib è certamente un'opzione terapeutica da valutare per i pazienti con riarrangiamenti/fusioni di FGFR2. Degna di nota è anche la recente approvazione AIFA dell'utilizzo di pembrolizumab per i pazienti affetti da tumori delle vie biliari avanzati ed in progressione a terapia standard quando presente instabilità dei microsatelliti. Questa alterazione si trova in meno dell'1% dei malati, ma pembrolizumab ha dato ottimi risultati nel trial Keynote-158 (tasso di risposta 40.9%, mPFS 4.2 mesi, mOS 24.3 mesi) [9]. Altrettanto raro è il riscontro di fusioni a carico di NTRK, per cui hanno ricevuto l'approvazione agnostica anche di AIFA entrectinib e larotrectinib.

Fig. 3 Migliore variazione percentuale dal baseline nella dimensione della lesione target per i singoli pazienti con fusioni o riarrangiamenti di FGFR2



Le barre colorate indicano le risposte confermate valutate da RECIST 1.1. FGFR=recettore del fattore di crescita dei fibroblasti. RECIST 1.1=Criteri di valutazione della risposta nei tumori solidi versione 1.1. *Il paziente presentava una diminuzione della dimensione della lesione target ma non era valutabile per la risposta utilizzando RECIST.

Abou-Alfa GK et al. Lancet Oncol. 2020;21:671-684



Le opzioni di trattamento della malattia avanzata Monica Niger

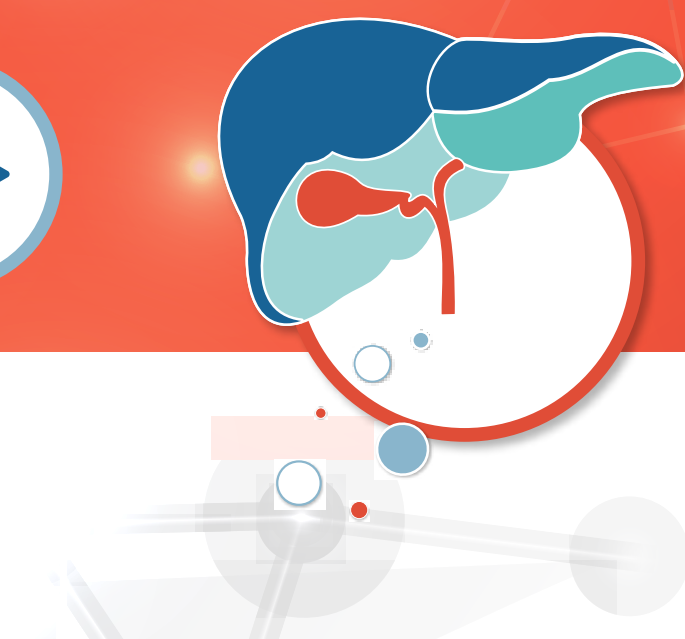
Anche l'inibizione di HER2 nei pazienti pretrattati portatori di amplificazione sembra dare ottimi risultati. In questo ambito, abbiamo diversi studi positivi di cui riportiamo i dati già pubblicati:

- ▶ trastuzumab + pertuzumab (tasso di risposta 23%, mPFS 4 mesi, mOS 10.9 mesi) [10]
- ▶ zanidatamab (tasso di risposta 41.3%, mPFS 5.5 mesi) [11]

Infine, la combinazione di dabrafenib + trametinib è stata approvata da FDA per il trattamento dei pazienti pretrattati con la mutazione V600E di BRAF sulla scorta dell'esito del trial ROAR (tasso di risposta 47%, mPFS 9 mesi, mOS 14 mesi) [12].

In base a quanto descritto sopra si rende chiara la necessità di eseguire una profilazione molecolare completa a tutti i pazienti affetti da tumori delle vie biliari avanzati candidabili a terapia medica, per garantire l'eventuale accesso a questi nuovi farmaci.

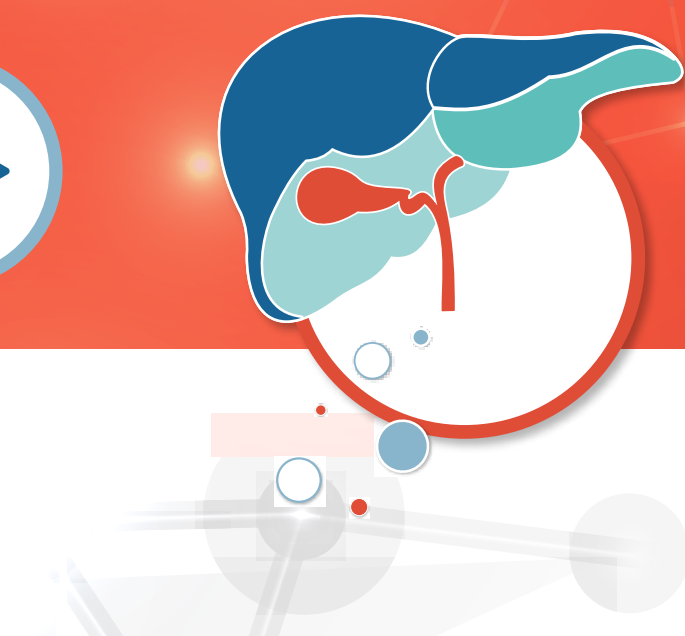
Le recenti evidenze sostengono la necessità di eseguire una profilazione molecolare completa a tutti i pazienti con tumori avanzati delle vie biliari



Bibliografia

Le opzioni di trattamento della malattia avanzata *Monica Niger*

1. Banales JM, Marin JJG, Lamarca A, et al. Cholangiocarcinoma 2020: the next horizon in mechanisms and management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2020; 17(9):557-588.
2. Valle J, Wasan H, Palmer DH, et al. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. *N Engl J Med.* 2010; 362(14):1273-1281.
3. Oh D-Y, He AR, Qin S, et al. A phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled study of durvalumab in combination with gemcitabine plus cisplatin (GemCis) in patients (pts) with advanced biliary tract cancer (BTC): TOPAZ-1. *Journal of Clinical Oncology.* 2022; 40(4):378-378.
4. Kelley RK, Ueno M, Yoo C, et al. Pembrolizumab in combination with gemcitabine and cisplatin compared with gemcitabine and cisplatin alone for patients with advanced biliary tract cancer (KEYNOTE-966): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2023; 401(10391):1853-1865.
5. Lamarca A, Palmer DH, Wasan HS, et al. Second-line FOLFOX chemotherapy versus active symptom control for advanced biliary tract cancer (ABC-06): a phase 3, open-label, randomised, controlled trial. *Lancet Oncol.* 2021; 22(5):690-701.
6. Abou-Alfa GK, Macarulla T, Javle MM, et al. Ivosidenib in IDH1-mutant, chemotherapy-refractory cholangiocarcinoma (ClarIDHy): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2020; 21(6):796-807.
7. Abou-Alfa GK, Sahai V, Hollebecque A, et al. Pemigatinib for previously treated, locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma: a multicentre, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2020; 21(5):671-684.
8. Goyal L, Meric-Bernstam F, Hollebecque A, et al. Futibatinib for FGFR2-Rearranged Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *N Engl J Med.* 2023; 388(3):228-239.
9. Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, et al. Efficacy of Pembrolizumab in Patients With Noncolorectal High Microsatellite Instability/Mismatch Repair-Deficient Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study. *J Clin Oncol.* 2020; 38(1):1-10.
10. Javle M, Borad MJ, Azad NS, et al. Pertuzumab and trastuzumab for HER2-positive, metastatic biliary tract cancer (MyPathway): a multicentre, open-label, phase 2°, multiple basket study. *Lancet Oncol.* 2021; 22(9):1290-1300.
11. Harding JJ, Fan J, Oh DY, et al. Zanidatamab for HER2-amplified, unresectable, locally advanced or metastatic biliary tract cancer (HERIZON-BTC-01): a multicentre, single-arm, phase 2b study. *Lancet Oncol.* 2023; 24(7):772-782.
12. Kam AE, Masood A, Shroff RT. Current and emerging therapies for advanced biliary tract cancers. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2021; 6(11):956-969.



La profilazione molecolare in ottica *targeted therapies*

Matteo Fassan, Anatomia Patologica, Università degli Studi di Padova

La profilazione molecolare del colangiocarcinoma è un dato imprescindibile nell'attuale panorama della medicina oncologica di precisione.

Il 40-50% dei colangiocarcinomi presenta alterazioni genomiche clinicamente utilizzabili come bersaglio molecolare (1,2). Questo ha spinto le recenti linee guida della Società Europea di Oncologia Medica (ESMO) a raccomandare l'analisi multigenica di sequenziamento massivo di ultima generazione (*Next Generation Sequencing*, NGS) su tutti i carcinomi delle vie biliari (3). I geni che devono essere inclusi nella analisi sono le fusioni a carico dei geni *FGFR2* e *NTRK*, le mutazioni a carico dei geni *IDH1* e *BRAF*, le amplificazioni del gene *HER2* e la presenza di alterazioni a carico del complesso della riparazione del DNA agli errori di replicazione e di ricombinazione genetica (i.e. *DNA mismatch repair*; MMR) (**Tabella 1**).

Vi sono notevoli differenze nelle prevalenze di queste alterazioni molecolari a seconda della localizzazione della neoplasia, con le forme intraepatiche molto più ricche in alterazioni a bersaglio molecolare rispetto alle forme periilari ed extraepatiche (1,2). Invece, non vi sono differenze tra campione ottenuto da tumore primitivo o malattia

metastatica, essendo queste alterazioni importanti e precocemente presenti nel processo di carcinogenesi biliare (4).

Tre sono i tipi di campioni che vengono utilizzati per l'analisi molecolare in pratica clinica:

campioni di resezione chirurgica, campioni bioptici e prelievi citologici (5). I campioni di resezione chirurgica rappresentano il campione ideale per la diagnostica molecolare, sia per quantità di tessuto in esame che per la possibilità di microdisse-

Tab. 1 Alterazioni genetiche che devono essere testate nei carcinomi del tratto biliare

Alterazione	Prevalenza	Metodo di analisi
Mutazioni di <i>IDH1</i>	1-18% (10-20% iCCA)	NGS basata sull'analisi di DNA (metodiche di PCR se il campione è insufficiente/inadeguato per analisi NGS)
Fusioni di <i>FGFR2</i>	5-7% (10-15% iCCA)	NGS basata sull'analisi di RNA (FISH se il campione è insufficiente/inadeguato per analisi NGS)
Amplificazioni di <i>ERBB2 (HER2)</i>	5-10%	IHC e/o FISH o NGS basata sull'analisi di DNA
Mutazione <i>BRAF^{V600E}</i>	1-7%	NGS basata sull'analisi di DNA (metodiche di PCR se il campione è insufficiente/inadeguato per analisi NGS)
Fusioni di <i>NTRK</i>	<1%	IHC e validazione con NGS basata sull'analisi di RNA
MMRd/MSI	<1%	IHC, analisi MSI o NGS basata sull'analisi del DNA

iCCA, colangiocarcinoma intraepatico; NGS, Next Generation Sequencing; FISH, Fluorescent *in situ* hybridization; IHC, immunostochimica; MSI, instabilità microsatellitare; MMRd, mismatch repair complex deficiency.

Circa la metà dei colangiocarcinomi presenta alterazioni genomiche clinicamente utilizzabili come bersaglio molecolare

LE OPZIONI DI TRATTAMENTO DELLA MALATTIA AVANZATA

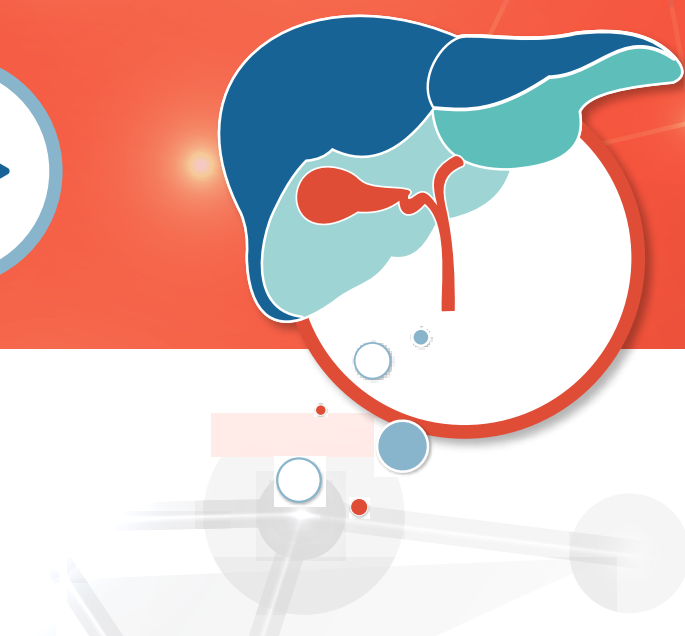
LA PROFILAZIONE MOLECOLARE IN OTTICA TARGETED THERAPIES

LA PROSPETTIVA DEI PAZIENTI

L'IMPORTANZA DELL'INQUADRAMENTO INIZIALE

L'INTEGRAZIONE MULTIDISCIPLINARE

IL CAMBIO DI PARADIGMA NELL'ALGORITMO TERAPEUTICO



La profilazione molecolare in ottica *targeted therapies* Matteo Fassan

care con maggiore facilità le aree di interesse da andare ad analizzare. Tuttavia, la maggior parte dei pazienti si presenta con malattia avanzata/metastatica alla diagnosi e quindi le neoplasie risultano spesso non più aggredibili dal punto di vista chirurgico. Inoltre un campionamento bioptico adeguato non sempre è possibile per le forme periilari o extraepatiche, spesso diagnosticate su materiale citologico, che raramente risulta rappresentativo per una diagnosi molecolare estesa a geni multipli (3).

Pertanto, nonostante tutti i tentativi di ottenere materiale adeguato alla profilazione molecolare, circa un 30% dei campioni risulta non analizzabile nella pratica clinica (6). Il motivo principale del fallimento della profilazione molecolare risiede nell'insufficiente contenuto in cellule tumorali nel campione bioptico.

Esistono varie tipologie di metodiche di analisi molecolari che possono essere utilizzate nella profilazione molecolare dei colangiocarcinomi. Sebbene le metodiche di NGS siano quelle più appropriate nella gestione di questo tipo di profilazione, perché consentono il rilevamento di molteplici alterazioni genetiche attuabili attraverso un massiccio sequenziamento parallelo di diversi geni, la loro distribuzione sul territorio nazionale è eterogenea e in alcuni casi il loro utilizzo può risultare perfino di minor valore diagnostico rispetto a metodiche alternative di analisi (soprattutto nei casi in cui il materiale è estremamente limitato). Altre metodiche che possono essere applicate per specifiche alterazioni sono l'immunoistochimica (proteine MMR, NTRK, BRAF^{V600E} e HER2), la ibridazione *in situ* (FISH o CISH; FGFR2 e HER2) o strategie di sequenziamento del DNA o dell'RNA basate su PCR (IDH1, BRAF e NTRK) (7,8).

Due principali famiglie di pannelli NGS esistono oggi nella pratica clinica. Quelli basati sulla analisi del DNA sono in grado di rilevare qualsiasi tipo di alterazione genomica comprese le varianti a singolo nucleotide (SNV), le variazioni del numero di copie geniche, i riarrangiamenti, il carico mutazionale del tumore (TMB) e l'instabilità microsatellitare (MSI). Tuttavia, alcuni dei pannelli NGS basati su DNA possono avere prestazioni variabili nella analisi dei geni di fusione (come ad esempio FGFR2 e NTRK), che quindi devono preferibilmente essere analizzati con metodiche NGS basate sulla analisi dell'RNA.

La FISH può risultare una buona metodica di analisi ortogonale nella valutazione soprattutto a carico del gene FGFR2. Questa metodica utilizza sonde di DNA marcate con fluorescenza per mirare a specifiche posizioni cromosomiche all'interno del nucleo per rilevare e quantificare le amplificazioni geniche e i riarrangiamenti noti, comprese le fusioni geniche (5,7,8). Anche qui esistono due differenti tipologie di analisi. La FISH *dual fusion* permette di identificare le fusioni con partner specifici, mentre la FISH *break-apart* permette di riconoscere fusioni anche con partner genici non conosciuti ma presenta difficoltà nella valutazione di riarrangiamenti intracromosomici (9). Visto il numero elevato di partner di fusione per FGFR2, l'approccio *break-apart* è quello da preferire nella profilazione dei colangiocarcinomi.

Nel caso di materiale bioptico/citologico inadeguato e impossibilità alla rebiopsia, le raccomandazioni ESMO (3) suggeriscono la possibilità di profilare le alterazioni molecolari tramite biopsia liquida. Buoni risultati sono stati ottenuti per l'analisi mutazionale di IDH1 e BRAF, mentre dati contrastanti sono stati pubblicati in merito alla valutazione dei geni di fusione e sono necessari pertanto ulteriori studi in merito (10,11).

Disponibili diverse metodiche di analisi molecolare: NGS e FISH sono i saggi utilizzati più di frequente

LE OPZIONI
DI TRATTAMENTO DELLA
MALATTIA AVANZATA

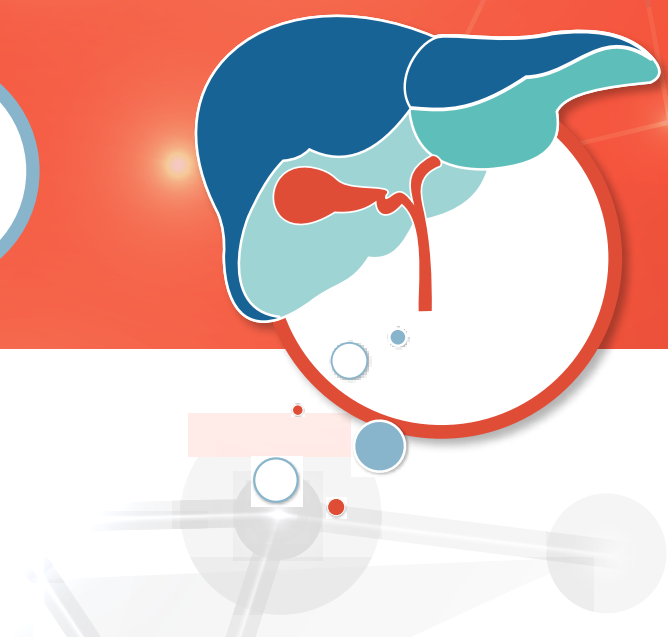
LA PROFILAZIONE
MOLECOLARE IN OTTICA
TARGETED THERAPIES

LA PROSPETTIVA
DEI PAZIENTI

L'IMPORTANZA
DELL'INQUADRAMENTO
INIZIALE

L'INTEGRAZIONE
MULTIDISCIPLINARE

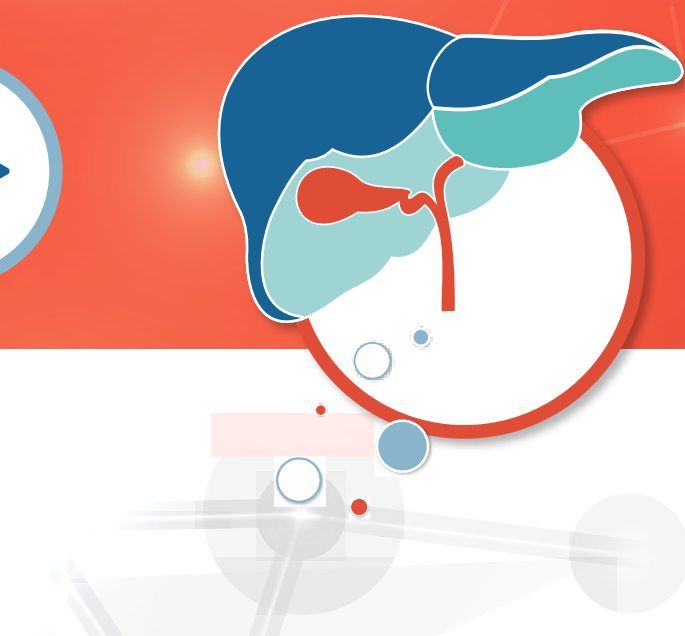
IL CAMBIO DI PARADIGMA
NELL'ALGORITMO
TERAPEUTICO



Bibliografia

La profilazione molecolare in ottica *targeted therapies* Matteo Fassan

1. Silverman IM, Hollebecque A, Friboulet L, et al. Clinicogenomic Analysis of FGFR2-Rearranged Cholangiocarcinoma Identifies Correlates of Response and Mechanisms of Resistance to Pemigatinib. *Cancer Discov.* 2021;11(2):326–39.
2. Kendre G, Murugesan K, Brummer T, et al. Charting co-mutation patterns associated with actionable drivers in intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Hepatol.* 2023;78(3):614–26.
3. Vogel A, Bridgewater J, Edeline J, et al. Biliary tract cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2023;34(2):127–40.
4. Lowery MA, Ptashkin R, Jordan E, et al. Comprehensive Molecular Profiling of Intrahepatic and Extrahepatic Cholangiocarcinomas: Potential Targets for Intervention. *Clin cancer Res an Off J Am Assoc Cancer Res.* 2018;24(17):4154-61.
5. Angerilli V, Fornaro L, Pepe F, et al. FGFR2 testing in cholangiocarcinoma: translating molecular studies into clinical practice. *Pathologica.* 2023;115(2):71–82.
6. Lamarca A, Kapacee Z, Breeze M, et al. Molecular Profiling in Daily Clinical Practice: Practicalities in Advanced Cholangiocarcinoma and Other Biliary Tract Cancers. *J Clin Med.* 2020;9(9).
7. Bekaii-Saab TS, Bridgewater J, Normanno N. Practical considerations in screening for genetic alterations in cholangiocarcinoma. *Ann Oncol.* 2021;32(9):1111–26.
8. Normanno N, Martinelli E, Melisi D, et al. Role of molecular genetics in the clinical management of cholangiocarcinoma. *ESMO open* 2022;7(3):100505.
9. Neumann O, Burn TC, Allgäuer M, et al. Genomic architecture of FGFR2 fusions in cholangiocarcinoma and its implication for molecular testing. *Br J Cancer.* 2022;127(8):1540–9.
10. Goyal L, Meric-Bernstam F, Hollebecque A, et al. Updated results of the FOENIX-CCA2 trial: Efficacy and safety of futibatinib in intrahepatic cholangiocarcinoma (iCCA) harboring FGFR2 fusions/rearrangements. *J Clin Oncol [Internet]* 2022;40(16_suppl):4009.
11. Berchuck JE, Facchinetti F, Di Toro DF, et al. The clinical landscape of cell-free DNA alterations in 1671 patients with advanced biliary tract cancer. *Ann Oncol.* 2022;33(12):1269–83.



La prospettiva dei pazienti

Paolo Leonardi, Presidente Associazione Pazienti Italiani Colangiocarcinoma, APIC

La *targeted therapy* ha raggiunto anche il colangiocarcinoma. I nuovi farmaci, assieme agli immunoterapici, non fanno uscire dalla malattia, danno però del tempo in più e, per quel tempo, condizioni di vita migliori. Il tempo in più (il farmaco che sembra darne di più ha un moltiplicatore pari a 2,7 della speranza di vita) può essere usato per ridurre la massa tumorale, rendendo operabile il paziente o rendendo l'operazione meno invasiva – la chirurgia è ancora l'unica via per superare il colangiocarcinoma. In Italia circa il 28% dei casi diagnosticati è operabile e, di questi, ce la fa circa la metà, spesso conoscendo recidive e dunque subendo negli anni diverse operazioni.

L'entusiasmo si raffredda quando si vede quali farmaci target sono effettivamente disponibili per il malato di colangiocarcinoma. L'unico farmaco coperto dal Servizio Sanitario Nazionale (SSN) è pemigatinib, che serve a chi ha una mutazione FGFR2. Per l>IDH1 c'è ivosidenib, che è appena stato proposto all'esame dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), e sul quale da ottobre saranno fatti

studi clinici in 13 centri in Italia. E chi non è curato in uno di questi centri? Ci sono diversi altri farmaci, testati, che non sono disponibili nel nostro paese, alcuni dei quali si trovano in altre nazioni dell'Unione Europea.

Alcuni medici riescono ad averli per i propri pazienti, altri no. In un anno e mezzo

pemigatinib è stato prescritto a meno di 40 pazienti. Perché? Per somministrare un farmaco target bisogna conoscere la mutazione cellulare propria del paziente – per esempio, è FGFR2 o IDH1? O è un'altra ancora – per esempio BRAF? Ci vuole un test. Il test genomico ideale oggi è l'NGS (Next Generation Sequencing). Lo scorso dicembre un emendamento alla finanziaria ha allocato 200.000 euro/anno per 3 anni per chi riceve una diagnosi di colangiocarcinoma.

Come Associazione abbiamo sponsorizzato l'emendamento, considerandolo un cuneo per estendere presto il test a tutti coloro che ricevono una diagnosi di colangiocarcinoma. Nell'occasione, s'è fissato il costo del test in 1300 euro. Dunque, sono coperti circa 153 test l'anno per 3 anni. Nel 2020 le diagnosi di colangiocarcinoma in Italia sono state 5400. Alcuni centri fanno comunque questi test perché sono rilevanti per la loro ricerca, ma il test dovrebbe essere garantito a tutti – su che base accettabile scegliere i 153 tra i 5400?

Una prima questione è: qual è il costo giusto di un NGS?

A Londra al convegno dell'AMMF, ente benefico del Regno Unito che fornisce sostegno alle persone affette da colangiocarcinoma, si è detto che il costo varia da 100 a 500 dollari. Ponendo che il costo possa essere ridotto in Italia da 1300 a 100 euro, solo 2000 pazienti potrebbero avere un test NGS coperto dal SSN.

Un'alternativa potrebbe essere fare i test solo per le mutazioni per cui esiste un farmaco, un test che costerebbe assai meno.

Il recente emendamento alla finanziaria che ha aumentato il fondo per i test NGS è un passo importante ma resta ancora molto da fare

LE OPZIONI
DI TRATTAMENTO DELLA
MALATTIA AVANZATA

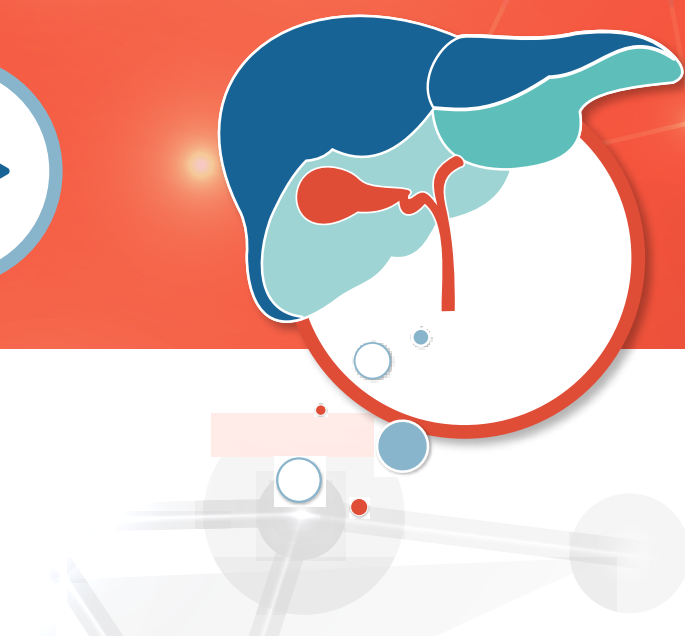
LA PROFILAZIONE
MOLECOLARE IN OTTICA
TARGETED THERAPIES

LA PROSPETTIVA
DEI PAZIENTI

L'IMPORTANZA
DELL'INQUADRAMENTO
INIZIALE

L'INTEGRAZIONE
MULTIDISCIPLINARE

IL CAMBIO DI PARADIGMA
NELL'ALGORITMO
TERAPEUTICO



La prospettiva dei pazienti Paolo Leonardi

Chi ha un tumore raro ha, anche rispetto ai nuovi farmaci, un problema in più. Spesso non si fanno studi clinici sul tumore raro perché farli non è economicamente remunerativo. Nello stesso tempo un farmaco a target molecolare che serve in una mutazione nel tumore A, potrebbe funzionare in certa misura anche nel tumore B. Infatti, legati a una mutazione piuttosto che a un particolare tumore, questi sono detti farmaci agnostici. In totale almeno 8 di questi farmaci potrebbero essere somministrati a pazienti con colangiocarcinoma, coprendo complessivamente tra il 40 ed il 50% dei pazienti.

Perché dunque non somministrare un farmaco agnostico ai pazienti con colangiocarcinoma? Perché, anche se esistono, e sono cari, non sono davvero disponibili e questo ha a che fare con il loro reperimento e con il loro costo. Il costo naturalmente dipende in buona parte da quanto lo si usa.

Per quanti più tumori si usa un farmaco, il suo prezzo dovrebbe proporzionalmente diminuire. Molti di questi farmaci non si trovano in Italia, alcuni sono proposti tra i 14.000 e i 16.000 euro, e al mercato "nero" arrivano a 40.000-50.000 euro.

Un avviso dell'AIFA del 24 maggio 2023 recita: "In caso di urgenza, le strutture ospedaliere possono decidere autonomamente di avviare percorsi di terapia che i clinici ritengono più adeguati, facendo anche riferimento a fondi ospedalieri o regionali dedicati alla copertura di tali regimi terapeutici, in attesa di ricevere eventualmente un rimborso da parte di AIFA. Si desidera quindi chiarire che l'avvio del trattamento non necessita di alcuna autorizzazione preventiva da parte di AIFA, essendo tale autorizzazione relativa esclusivamente al rimborso del costo sostenuto dall'Azienda ospedaliera o dalla Regione, secondo i limiti riportati nel preventivo approvato."

Trattandosi di un tumore che cresce rapidamente, le persone con colangiocarcinoma vivono l'urgente necessità di accedere a un trattamento di medicina personalizzata

L'urgenza in un malato di tumore c'è, in un malato di colangiocarcinoma ancor più che in altri casi, perché è un tumore che cresce rapidamente. Ma non è l'urgenza tipica, come quella che porta in ospedale chi ha un incidente grave, un infarto, un'emorragia cerebrale.

L'avviso dell'AIFA per il cittadino, come la maggior parte degli avvisi delle nostre autorità, non è trasparente. Si crede ingenuamente che dunque si possa avere qualunque farmaco utile. Non è così.

I fondi ospedalieri o regionali devono pre-autorizzare il farmaco? Che limiti hanno esattamente questi fondi? Quale dimensione dovrebbero avere per soddisfare le esigenze reali? In quale eventualità l'AIFA rimborsa?

Inoltre, come ho detto, molti farmaci non sono disponibili in Italia – magari in Francia sì. Perché?

Oggi si tende a concedere un medicamento quando gli studi clinici l'hanno provato sicuro, anche se non ne è ancora documentata l'efficacia. Questo non sembra essere ancora riconosciuto dal nostro sistema sanitario. Chi ha un tumore grave però meriterebbe che anche questa questione fosse decisa rapidamente e senza opacità che permettano di non fare quello che si autorizza.

"Ogni persona – ha dichiarato recentemente Marina Cerimele, Direttore generale Istituti Fisioterapici Ospitalieri di Roma – ha diritto di accesso ad un trattamento di medicina personalizzata, capace di offrire i migliori risultati possibili... Vorremmo che fosse dato l'accesso assieme al diritto di accesso."



L'importanza dell'inquadramento iniziale per impostare la corretta strategia di trattamento

Caterina Vivaldi, U.O. Oncologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana, Pisa

Anamnesi

S.B. è un paziente di sesso maschile, di 52 anni, che si è presentato alla nostra attenzione dopo che, per comparsa di difficoltà digestive e tensione addominale, si era sottoposto ad una ecografia dell'addome completo che aveva documentato epatomegalia con fegato a struttura disomogenea in relazione a plurime lesioni nodulari ipoecogene. Il paziente si presentava in buone condizioni generali (ECOG performance status 0), riferiva in anamnesi una pregressa infezione da HBV, agli ematochimici bilirubina totale 1.65 mg/dl, bilirubina diretta 1.1 mg/dl, CEA 6.5 ng/ml, Ca19.9 21 U/ml, AFP 5 ng/ml. A completamento di stadiazione si era sottoposto a una TC torace/addome con mezzo di contrasto che evidenziava una lesione centroepatica delle dimensioni massime di 16 cm associata a multiple alterazioni focali a carico di entrambi i lobi epatici con analoghe caratteristiche contrastografiche, la maggiore di 6,7 cm in S5/S4 oltre ad ascite di moderata entità in tutti i quadranti addominali (**Figura 1**). Il paziente veniva sottoposto a biopsia epatica eco-guidata che riportava: "materiale epatico inglobante rare cellule epiteliali atipiche isolate e in piccoli gruppi in organizzazione tubulare con immunofenotipi CK7+, CK 8/18 +, Hepatocyte -, glypican 3 -, HSP70 -; in materiale molto scarso i reperti morfologici e immunofenotipici depongono per neoplasia epiteliale suggestiva di origine dalle vie biliari o di natura secondaria, il materiale non consente ulteriori precisazioni diagnostiche". A completamento di stadiazione il paziente eseguiva, inoltre, colonscopia ed esofagogastroduodenoscopia risultate entrambe negative. Per l'ascite il paziente veniva poi sottoposto a paracentesi evacuativa.

Percorso terapeutico

Alla luce del quadro di colangiocarcinoma intraepatico avanzato, considerando il buon performance status e il discreto compenso epatico, il paziente veniva candidato a intraprendere trattamento di prima linea con cisplatino e

Fig. 1 La TC basale



La TC torace/addome evidenziava una lesione centroepatica associata a multiple alterazioni focali ai lobi epatici ed ascite moderata in tutti i quadranti addominali

LE OPZIONI
DI TRATTAMENTO DELLA
MALATTIA AVANZATA

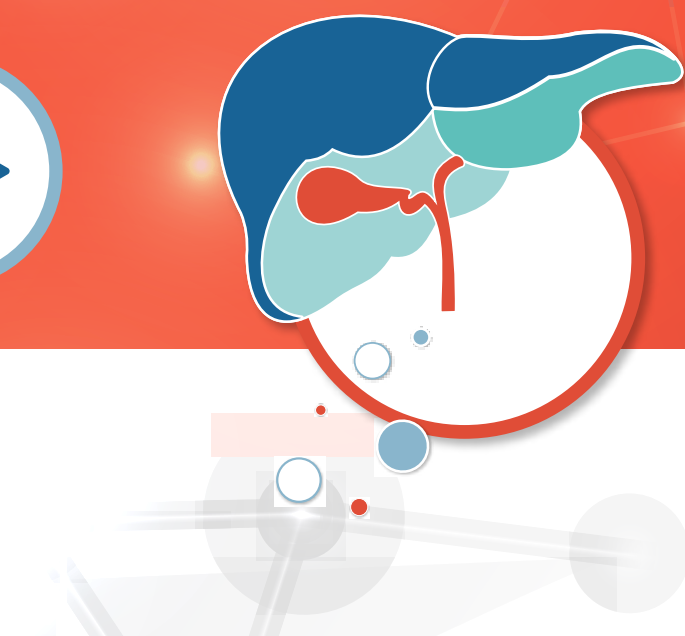
LA PROFILAZIONE
MOLECOLARE IN OTTICA
TARGETED THERAPIES

LA PROSPETTIVA
DEI PAZIENTI

L'IMPORTANZA
DELL'INQUADRAMENTO
INIZIALE

L'INTEGRAZIONE
MULTIDISCIPLINARE

IL CAMBIO DI PARADIGMA
NELL'ALGORITMO
TERAPEUTICO



L'importanza dell'inquadramento iniziale per impostare la corretta strategia di trattamento Caterina Vivaldi

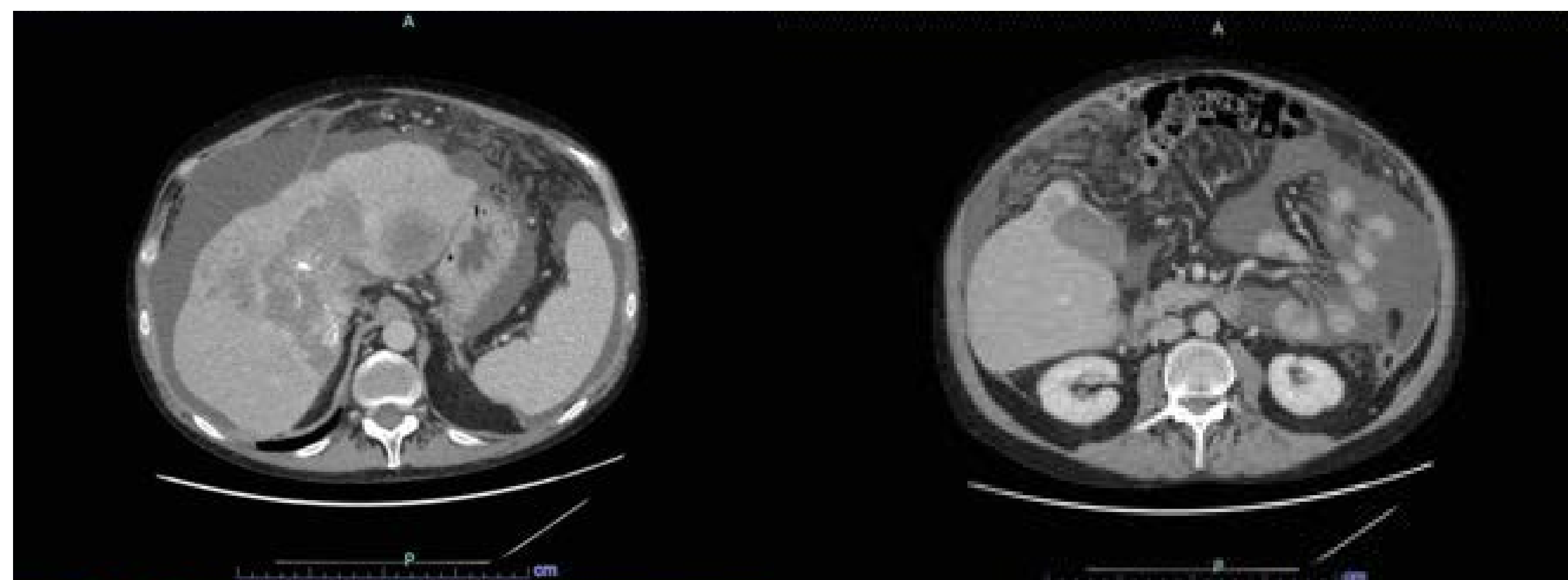
gemcitabina secondo i risultati dello studio di fase 3 ABC-02 (1). Dopo una iniziale stabilizzazione di malattia, una TC di controllo (**Figura 2**) effettuata a circa 5 mesi dall'inizio del trattamento documentava una sostanziale stabilità dell'impegno epatico di malattia associato a una progressione a livello peritoneale con lieve diffuso incremento del noto ispessimento nodulare con noduli maggiori di 9 mm ex 5 mm e necessità di posizionare un drenaggio addominale per il peggioramento del versamento ascitico. Veniva richiesta la valutazione del riarrangiamento di *FGFR2* ma il materiale della biopsia non era sufficiente per tale analisi. Per tale motivo decidevamo di programmare una nuova biopsia epatica e di intraprendere un trattamento di seconda linea secondo schema FOLFOX sulla base dei risultati dello studio randomizzato di fase 3 ABC-06 (2).

Sulla seconda biopsia un'analisi NGS documentava la presenza della fusione *FGFR2-BICC1*. Nel frattempo il paziente aveva effettuato una TC torace/addome di rivalutazione dopo 4 cicli di FOLFOX che documentava ulteriore progressione dell'impegno peritoneale. In quel periodo era attivo il programma di uso compassionevole per il farmaco a bersaglio molecolare pemigatinib sulla base dei risultati dello studio di fase II Fight-202 (3) per cui, dopo le necessarie autorizzazioni, il paziente intraprendeva il trattamento con tale farmaco, terapia che ha proseguito per oltre un anno con stabilità a livello epatico e dell'impegno peritoneale.

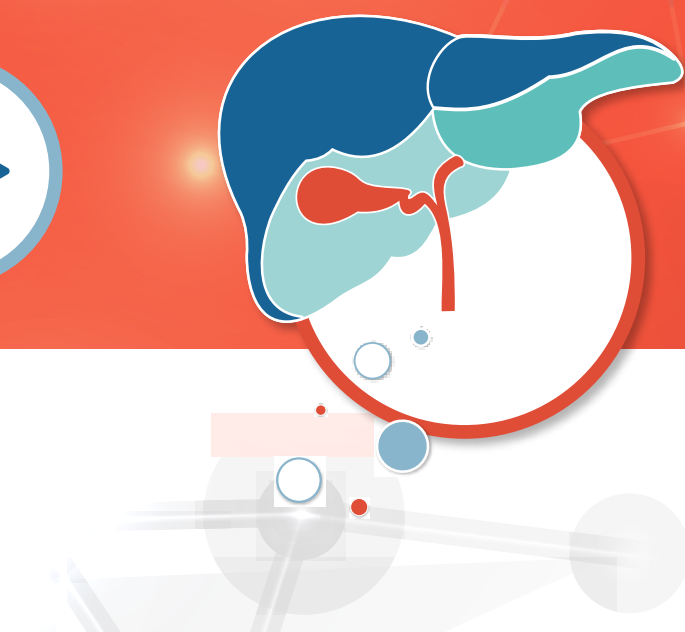
Conclusioni e commento

Il colangiocarcinoma rappresenta una neoplasia poco frequente alle nostre latitudini e di difficile diagnosi, soprattutto per quanto riguarda la forma intraepatica. In presenza di lesioni epatiche di nuovo riscontro l'ipotesi di un colangiocarcinoma intraepatico deve essere sempre presa in considerazione nella diagnosi differenziale. L'armamentario terapeutico si è evoluto molto negli ultimi anni e un corretto inquadramento iniziale consente di poter offrire le opzioni migliori ai nostri pazienti. La profilazione molecolare estesa, raccomandata dalle maggiori società scientifiche, riveste un'importanza primaria nelle scelte terapeutiche e deve essere effettuata precocemente in modo che eventuali farmaci a bersaglio molecolare possano essere utilizzati prima che le condizioni cliniche si deteriorino.

Fig. 2 La TC prima dell'avvio del trattamento con pemigatinib



La profilazione molecolare estesa è di importanza primaria nelle scelte terapeutiche e deve essere effettuata precocemente



Bibliografia

L'importanza dell'inquadramento iniziale per impostare la corretta strategia di trattamento Caterina Vivaldi

1. Valle J, et al. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. N Engl J Med. 2010;362(14):1273-81.
2. Lamarca A, et al. Second-line FOLFOX chemotherapy versus active symptom control for advanced biliary tract cancer (ABC-06): a phase 3, open-label, randomised, controlled trial. Lancet Oncol. 2021;22(5):690-701.
3. Abou-Alfa GK, et al. Pemigatinib for previously treated, locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma: a multicentre, open-label, phase 2 study. Lancet Oncol. 2020;21(5):671-684.

LE OPZIONI
DI TRATTAMENTO DELLA
MALATTIA AVANZATA

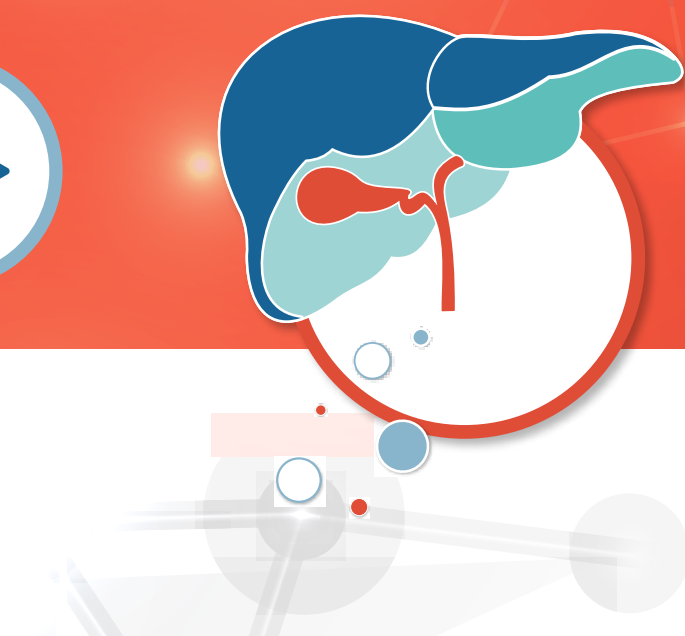
LA PROFILAZIONE
MOLECOLARE IN OTTICA
TARGETED THERAPIES

LA PROSPETTIVA
DEI PAZIENTI

L'IMPORTANZA
DELL'INQUADRAMENTO
INIZIALE

L'INTEGRAZIONE
MULTIDISCIPLINARE

IL CAMBIO DI PARADIGMA
NELL'ALGORITMO
TERAPEUTICO



L'integrazione multidisciplinare nel management del colangiocarcinoma

Silvio Ken Garattini, Dipartimento di Oncologia, Azienda Sanitaria Universitaria del Friuli Centrale, Udine

Anamnesi e storia terapeutica

A.S. è una donna di 62 anni con anamnesi patologica remota positiva per vitiligine e maculopatia degenerativa. Nessuna terapia cronica assunta. A luglio 2020 la paziente accedeva a prima visita oncologica per evidenza di localizzazioni epatiche multiple da "colangiocarcinoma dei piccoli dotti multifocale" (biopsia epatica). Si presentava con ECOG PS 0 (Karnofsky 100%), esami ematochimici con alterazione G1 delle transaminasi (AST 98 U/L e ALT 72 U/L, bilirubina totale nei limiti) e algie non controllate in fianco dx con irradiazione al dorso.

Decisioni terapeutiche e discussioni multidisciplinari

Veniva proposto un trattamento di prima linea con cisplatino e gemcitabina e presa in carico da parte della Terapia del Dolore. Contestualmente, si inviava il caso al *Molecular Tumor Board* (MTB) dell'Azienda Sanitaria Universitario del Friuli Centrale (ASU FC) per approfondimenti molecolari. In tale sede si concordava per valutazione con pannello multigenico disponibile nell'ambito di uno studio clinico nazionale di terapia agnostica. Dall'esecuzione del pannello NGS (DNA 324 geni e 36 introni) su materiale paraffinato emergeva: fusione di *FGFR2-VCL*, perdita del gene *CDKN2A* e di *CDKN2B*, TMB (*Tumor Mutational Burden* 0.0), MSS (*Microsatellite stable*). Il MTB suggeriva di accedere al trattamento con il farmaco anti *FGFR2* pemigatinib tramite uso in EAP (*Expanded Access Program*) al momento dell'eventuale progressione alla prima linea. Dopo 6 cicli di cisplatino e gemcitabina, si assisteva a stabilità epatica e, previa condivisione multidisciplinare, a gennaio 2021 la paziente veniva sottoposta a triplice resezione epatica e linfadenectomia loco-regionale seguita da 8 cicli di capecitabina adiuvante. Nel febbraio 2022, a circa 6 mesi dal termine del trattamento adiuvante, si riscontrava progressione linfonodale ilare epatica e peri aorto-cavale. Si discuteva con la paziente la possibilità di accedere a programma EAP di pemigatinib sottolineando però la possibile tossicità oculare derivante dal trattamento (distacco della retina). Dopo condivisione con l'oculista ospedaliero di fiducia, la paziente decideva di optare per tale trattamento. Si avviava pertanto pemigatinib 13.5 mg die per 14 giorni e 7 di pausa dal 04.03.22 previa valutazione oculistica basale e autorizzazione dallo sponsor dell'EAP. Durante tutta la terapia la paziente tollerava bene il trattamento e si dimostrava stabile dal punto di vista oculistico ai controlli specialistici bimestrali (valutazione clinica e tomografia OCT). Dopo iniziale risposta parziale al trattamento, a settembre 2023 si constatava tuttavia ripresa epatica e progressione linfonodale addominale per la quale attualmente la paziente è in valutazione per trattamento *target* anti-*FGFR2* con futibatini in programma EAP nazionale, come suggerito dal MTB ASU FC.

Il trattamento dei tumori delle vie biliari richiede competenze estese che spaziano dall'abilità internistica fino alla conoscenza molecolare

LE OPZIONI
DI TRATTAMENTO DELLA
MALATTIA AVANZATA

LA PROFILAZIONE
MOLECOLARE IN OTTICA
TARGETED THERAPIES

LA PROSPETTIVA
DEI PAZIENTI

L'IMPORTANZA
DELL'INQUADRAMENTO
INIZIALE

L'INTEGRAZIONE
MULTIDISCIPLINARE

IL CAMBIO DI PARADIGMA
NELL'ALGORITMO
TERAPEUTICO



L'integrazione multidisciplinare nel management del colangiocarcinoma Silvio Ken Garattini

Conclusioni e commento

Il trattamento del colangiocarcinoma ha sempre rappresentato una sfida complicata a causa di: scarsa prognosi, difficili condizioni cliniche (es. ostruzioni delle vie biliari, colangiti ricorrenti e cachessia neoplastica), ed assenza di opzioni di chemioterapia efficaci. Recentemente il panorama di trattamento di questa patologia si è però arricchito di opzioni di trattamento a bersaglio molecolare diretti contro le fusioni di *FGFR2* (1) e le mutazioni di *IDH1* (2), particolarmente presenti nei colangiocarcinomi intraepatici (circa il 50%). Il caso clinico descritto offre lo spunto per le seguenti conclusioni pratiche per il *management* del colangiocarcinoma avanzato:

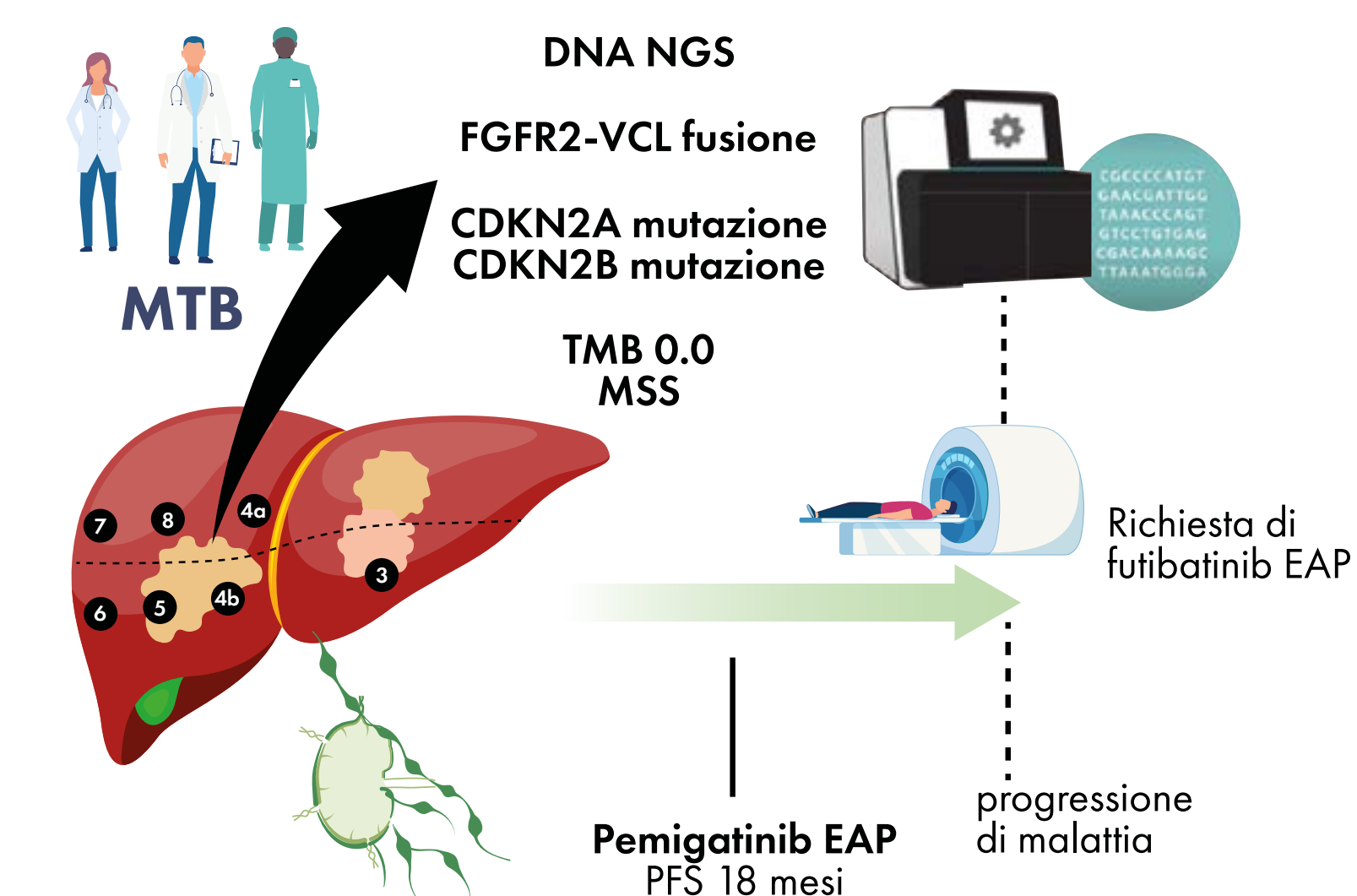
- ▶ la multidisciplinarietà clinica (oncologo, radioterapista, chirurgo, terapista del dolore, oculista ecc..) è fondamentale per la corretta gestione dei pazienti con diagnosi di colangiocarcinoma avanzato (**Figura 1**)
- ▶ il percorso terapeutico deve essere condiviso con il paziente di fronte ad opportunità di trattamenti non rimborsati e potenzialmente con tossicità inusuali e gravi in soggetti predisposti
- ▶ l'analisi mutazionale dovrebbe essere precoce (alla diagnosi)
- ▶ il materiale biologico utile alla diagnostica molecolare deve essere valutato in quantità e qualità per ottimizzare la performance del test diagnostico
- ▶ in assenza di percorsi diagnostici condivisi a livello nazionale, il tipo di test da eseguire (NGS vs altra metodica, pannello ristretto vs esteso, DNA vs RNA) deve essere discusso collegialmente possibilmente all'interno di MTB dedicati
- ▶ il ruolo del MTB è quello di interpretare alterazioni molecolari complesse o infrequenti e fornire indicazioni circa il ricorso a trattamenti EAP, in studio clinico o *off-label* (**Figura 2**).

In conclusione, il trattamento moderno dei tumori delle vie biliari richiede competenze estese che spaziano dall'abilità internistica alla conoscenza molecolare. Per la copertura di queste competenze risulterà sempre più importante l'integrazione sapiente tra professionisti diversi che abbiano il comune obiettivo di garantire percorsi terapeutici sempre più lunghi, competenti e farmacologicamente all'avanguardia.

Fig. 1 Colangiocarcinoma: la gestione multidisciplinare



Fig. 2 Ruolo del *Molecular Tumor Board*



LE OPZIONI DI TRATTAMENTO DELLA MALATTIA AVANZATA

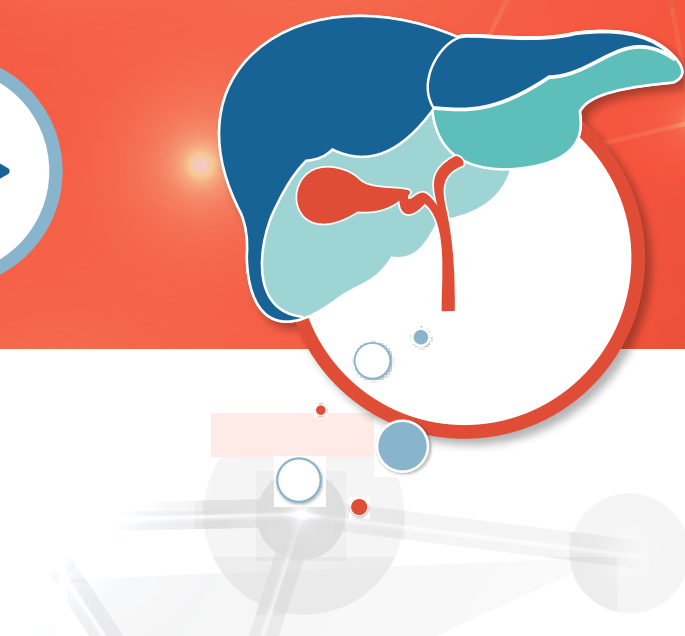
LA PROFILAZIONE MOLECOLARE IN OTTICA TARGETED THERAPIES

LA PROSPETTIVA DEI PAZIENTI

L'IMPORTANZA DELL'INQUADRAMENTO INIZIALE

L'INTEGRAZIONE MULTIDISCIPLINARE

IL CAMBIO DI PARADIGMA NELL'ALGORITMO TERAPEUTICO



Bibliografia

L'importanza dell'inquadramento iniziale per impostare la corretta strategia di trattamento Silvio Ken Garattini

1. Abou-Alfa GK, et al. Pemigatinib for previously treated, locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma: a multicentre, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2020;21(5):671-684.
2. Zhu AX, 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 Oncol.* 2021; 7(11): 1–10.

LE OPZIONI
DI TRATTAMENTO DELLA
MALATTIA AVANZATA

LA PROFILAZIONE
MOLECOLARE IN OTTICA
TARGETED THERAPIES

LA PROSPETTIVA
DEI PAZIENTI

L'IMPORTANZA
DELL'INQUADRAMENTO
INIZIALE

L'INTEGRAZIONE
MULTIDISCIPLINARE

IL CAMBIO DI PARADIGMA
NELL'ALGORITMO
TERAPEUTICO



Verso un cambio di paradigma nell'algoritmo terapeutico

Anna Diana, in collaborazione con Jessica Orefice ed Anna Perna, UOC Oncologia, Ospedale del Mare, Napoli

Presentazione clinica

Nell'ottobre 2020 afferiva in ambulatorio per visita oncologica una donna di 40 anni che, in seguito a comparsa di dolore addominale ed inappetenza, aveva praticato degli accertamenti clinico-strumentali prescritti dal medico curante. In particolare, il referto della TAC dell'addome con mezzo di contrasto documentava la presenza di una voluminosa lesione epatica sospetta per colangiocarcinoma (CCA). Dopo aver concluso l'iter diagnostico-stadiativo, nel dicembre 2020 la paziente veniva sottoposta ad intervento chirurgico di epatectomia sinistra e colecistectomia. L'esame istologico definitivo confermava la diagnosi di colangiocarcinoma dei dotti biliari intraepatici (iCCA), scarsamente differenziato, senza interessamento linfonodale (stadio patologico pT2 G3 pN0). Nel post-chirurgico (gennaio 2021), la paziente eseguiva una TC torace-addome con mezzo di contrasto con evidenza ad entrambi i polmoni di alcuni micronoduli, il maggiore di 8 mm al lobo superiore destro (non presenti alla TC pre-operatoria), nonché presenza lungo il margine di sezione epatica di un'area ipodensa delle dimensioni di circa 25 x 18 mm, reperti suggestivi per recidiva di malattia.

Percorso terapeutico

La paziente veniva dunque candidata a ricevere terapia sistemica di prima linea con cisplatino-gemcitabina g1, g8 q21. Nel febbraio 2021, la paziente si recava presso il nostro *day hospital* per effettuare le valutazioni propedeutiche all'avvio del trattamento chemioterapico. Non sussistevano comorbidità e la paziente non assumeva farmaci. Alla visita le condizioni cliniche erano buone, i parametri vitali e i test cardiologici nella norma, la ferita chirurgica correttamente cicatrizzata. Pertanto si procedeva con l'avvio del trattamento chemioterapico programmato. Inoltre, alla luce delle caratteristiche della malattia, si avviava profilazione molecolare mediante Pannello FoundationOne®CDx.

A maggio 2021 la paziente eseguiva una prima rivalutazione dello stato di malattia con TC torace-addome con mezzo di contrasto che evidenziava una sostanziale stabilità di malattia, confermando la presenza di multiple metastasi polmonari.

Proseguiva quindi il trattamento chemioterapico per 6 cicli totali ed eseguiva rivalutazioni strumentali ogni 3 mesi con un quadro radiologico di stabilità sino ad ottobre 2022, quando veniva registrata una progressione di malattia in sede polmonare. In particolare, l'esame TC documentava incremento in numero e in dimensioni delle metastasi polmonari mentre l'esame PET con 18 F-FDG mostrava la presenza di plurime aree di captazione del tracciante di significato patologico, le maggio-

Globalmente, nei pazienti con CCA in stadio avanzato, i risultati ottenuti dalla chemioterapia in termini di outcome sono ad oggi piuttosto deludenti

LE OPZIONI
DI TRATTAMENTO DELLA
MALATTIA AVANZATA

LA PROFILAZIONE
MOLECOLARE IN OTTICA
TARGETED THERAPIES

LA PROSPETTIVA
DEI PAZIENTI

L'IMPORTANZA
DELL'INQUADRAMENTO
INIZIALE

L'INTEGRAZIONE
MULTIDISCIPLINARE

IL CAMBIO DI PARADIGMA
NELL'ALGORITMO
TERAPEUTICO



Verso un cambio di paradigma nell'algoritmo terapeutico Anna Diana, in collaborazione con Jessica Orefice ed Anna Perna

ri a sede retrosternale, SUV max 11.8 e 4.9 (**Figura 1**). I marker tumorali di novembre 2022 risultavano in netto aumento (AFP 303.4 UI/ml, CA-19/9 89.3 UI/ml).

La profilazione molecolare sul campione tumorale evidenziava un'alterazione a carico di *FGFR2* e, dopo discussione multidisciplinare, la paziente iniziava il trattamento con pemigatinib

Nel frattempo, pervenuto l'esito della profilazione molecolare sul campione tumorale che evidenziava la presenza di un'alterazione a carico del gene *FGFR2* (ovvero di una fusione, *FGFR2-INA*), dopo discussione multidisciplinare del caso, la paziente veniva candidata a ricevere trattamento di seconda linea con pemigatinib.

Nel dicembre 2022, la paziente iniziava l'assunzione

di pemigatinib, per OS, al dosaggio di 13.5 mg/die g1-14 ogni 21 giorni. Dopo il primo ciclo di terapia si segnalavano i seguenti effetti collaterali: iperfosforemia, diarrea, alopecia, xerostomia e xeroftalmia, tutti di grado lieve (G1). Continuava quindi il trattamento con pemigatinib a dose piena. A partire dal terzo ciclo si segnalava la comparsa di tossicità ungueale alle mani di lieve entità.

Follow-up

A marzo 2023, dopo circa tre mesi di terapia, la paziente eseguiva una prima rivalutazione di malattia che documentava una risposta metabolica completa al trattamento con scomparsa delle focalità polmonari evidenziate al precedente esame del novembre 2022 (**Figura 2**).

Si decideva, pertanto, di proseguire il trattamento in corso allo stesso dosaggio, che la paziente ha ben tollerato, fino al sesto ciclo di terapia. Dopo il sesto ciclo di terapia iniziava ad evidenziarsi un peggioramento della tossicità ungueale alle dita delle mani con comparsa di sintomatologia dolorosa e conseguente limitazione nelle attività quotidiane. Si decideva pertanto di ridurre il dosaggio di pemigatinib a 9 mg/die e si affidava la paziente alle cure dello specialista dermatologo per la ge-

Fig. 1 PET con ¹⁸F-FDG pre-trattamento

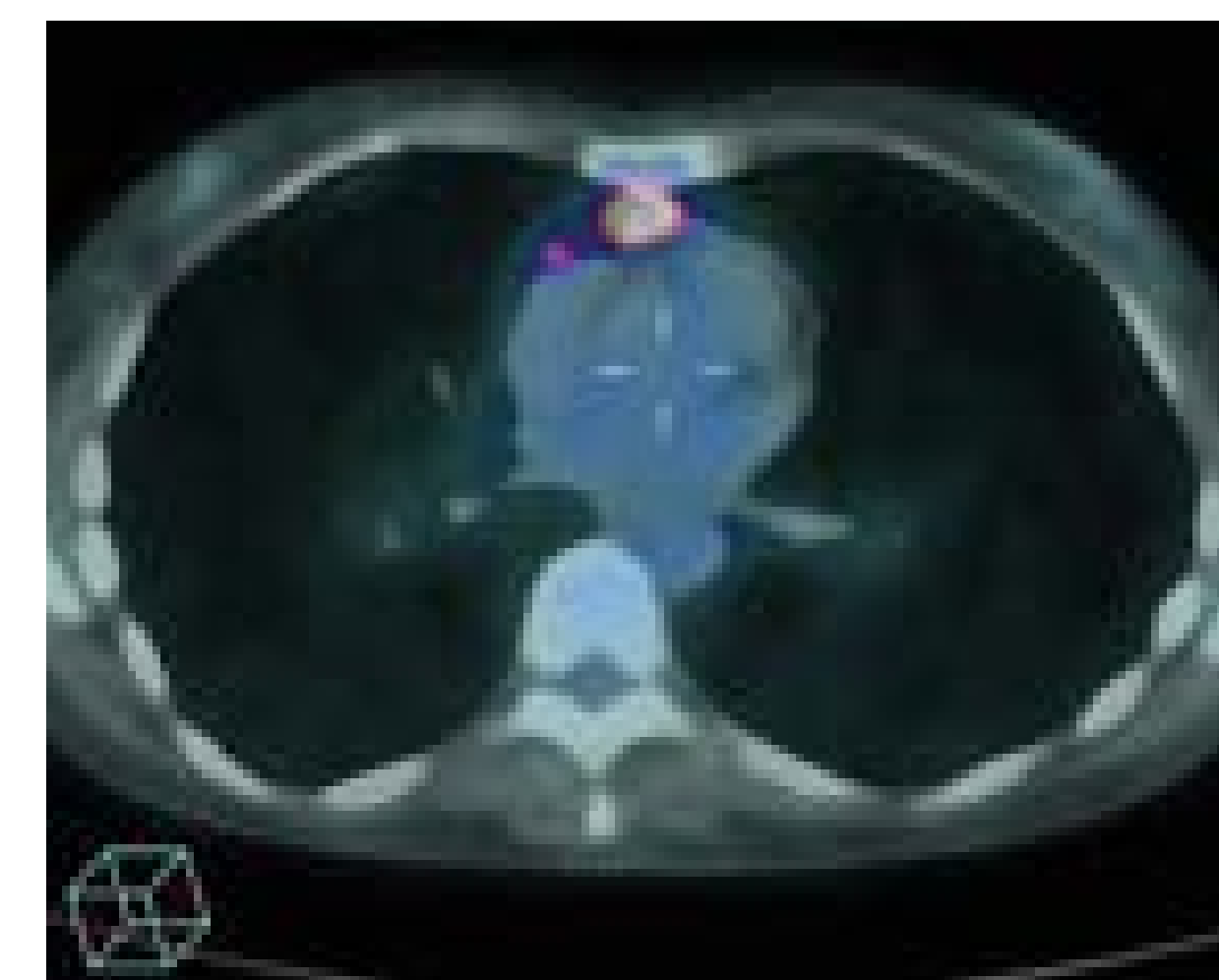


Fig. 2 Rivalutazione a 3 mesi dall'inizio della terapia



TC torace pre-trattamento



TC torace dopo 3 mesi di terapia con pemigatinib



Verso un cambio di paradigma nell'algoritmo terapeutico Anna Diana, in collaborazione con Jessica Orefice ed Anna Perna

stione tempestiva dell'evento avverso. Ai cicli successivi si evidenziava un netto miglioramento della tossicità ungueale con buon controllo della sintomatologia locale. Ad agosto 2023, dopo 8 mesi di trattamento, la paziente praticava una nuova rivalutazione con PET con ¹⁸F-FDG che confermava l'assenza di ripresa di malattia e il mantenimento della risposta radiologica completa al trattamento (**Figura 3**).

La paziente è attualmente in cura con pemigatinib 9 mg conseguendo una brillante risposta al trattamento senza impatto significativo sulla qualità della vita.

Conclusioni e commento

Globalmente, nei pazienti affetti da CCA in stadio avanzato, i risultati ottenuti dalla chemioterapia in termini di *outcome* sono ad oggi piuttosto deludenti (1-3); per tale motivo negli ultimi anni la ricerca si è dedicata all'avanzamento tecnologico nell'ambito della biologia molecolare consentendo di identificare diverse alterazioni geniche sul campione tumorale che rappresentano potenziali bersagli di terapie mirate. Tra questi rientrano i riarrangiamenti/fusioni del gene *FGFR2*, che sono riscontrati quasi esclusivamente nel iCCA, in circa il 10-16% dei casi. (4)

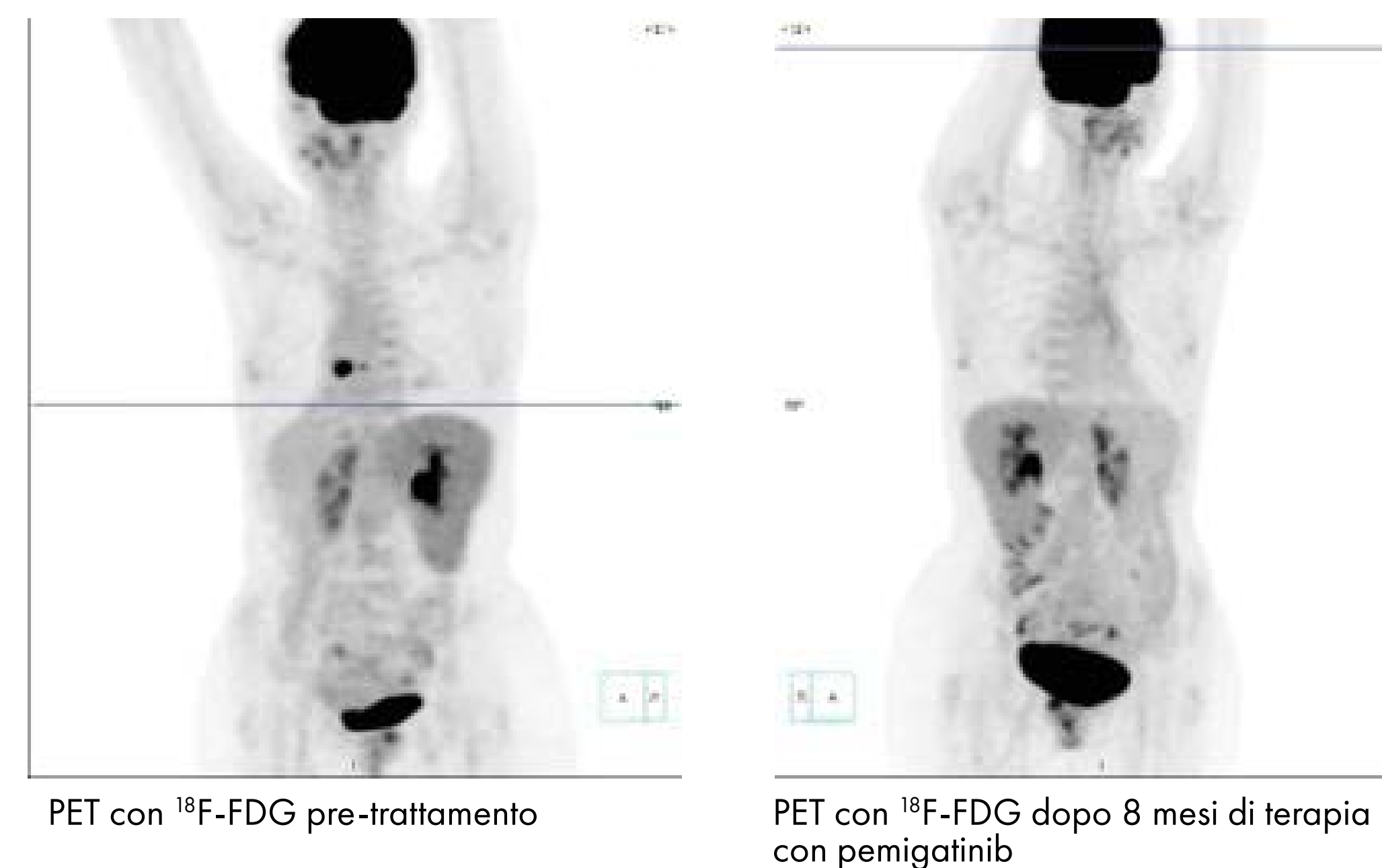
L'inibitore selettivo orale di *FGFR 1/2/3* pemigatinib è attualmente indicato in Italia in monoterapia per il trattamento di pazienti affetti da CCA localmente avanzato o metastatico, con fusione o riarrangiamento di *FGFR2*, in progressione dopo almeno una linea precedente di terapia sistemica.

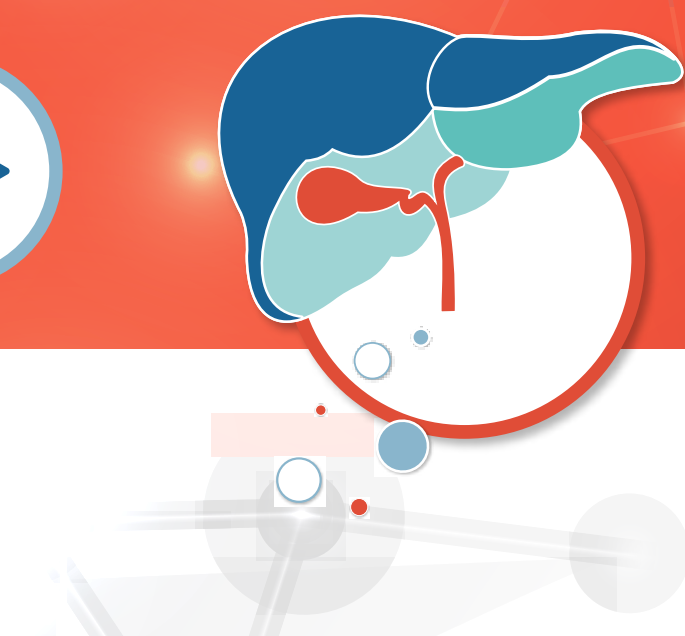
La paziente, attualmente in cura con pemigatinib, ha conseguito una risposta radiologica completa e duratura senza impatto negativo sulla qualità della vita

Nel caso specifico sopradescritto, la paziente ha conseguito una risposta radiologica completa, rapida e duratura nel tempo senza impatto negativo sulla qualità di vita. Ad oggi, dopo quasi 3 anni dalla diagnosi di malattia metastatica, la paziente non ha evidenza radiologica di ripresa di malattia.

Sulla scorta di questi dati e dai risultati preliminari degli studi in corso, è auspicabile che vi sia un cambio di paradigma nell'algoritmo terapeutico del CCA, sia nel *setting* di malattia avanzata sia nello stadio precoce, per i pazienti affetti da neoplasie con specifiche alterazioni geniche aggredibili con terapie basate sulla medicina di precisione.

Fig. 3 Rivalutazione a 3 mesi dall'inizio della terapia





Bibliografia

Verso un cambio di paradigma nell'algoritmo terapeutico Anna Diana, in collaborazione con Jessica Orefice ed Anna Perna

1. Valle J, Wasan H, Palmer DH, et al. ABC-02 Trial Investigators. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. N Engl J Med. 2010;362(14):1273-81.
2. Okusaka T, Nakachi K, Fukutomi 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.
3. Oh DY, He AR, Qin S, et al. A phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled study of durvalumab in combination with gemcitabine plus cisplatin (GemCis) in patients (pts) with advanced biliary tract cancer (BTC): TOPAZ-1. NEJM Evid. 2022; 1(8). doi:10.1056/EVIDoa2200015.
4. Saborowski A, Lehmann U, Vogel A. FGFR inhibitors in cholangiocarcinoma: what's now and what's next? Ther Adv Med Oncol. 2020;12:1758835920953293.

**LE OPZIONI
DI TRATTAMENTO DELLA
MALATTIA AVANZATA**

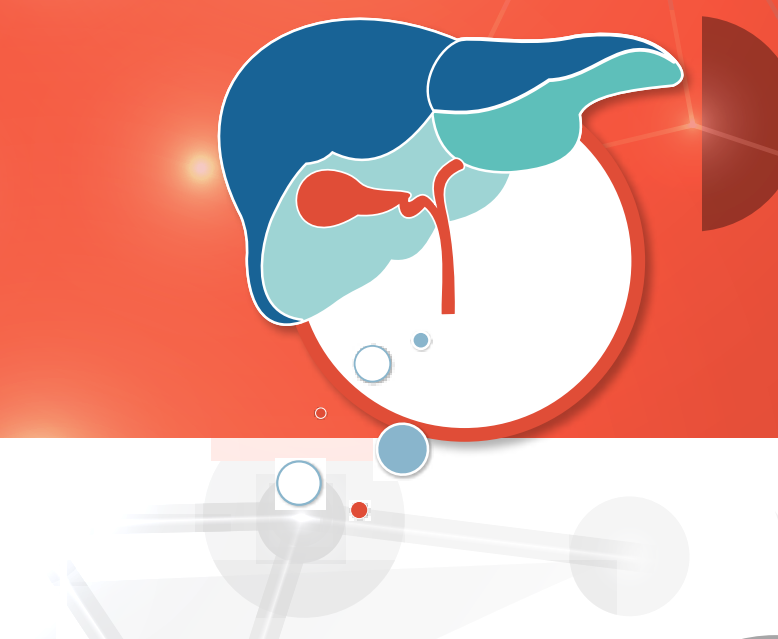
**LA PROFILAZIONE
MOLECOLARE IN OTTICA
TARGETED THERAPIES**

**LA PROSPETTIVA
DEI PAZIENTI**

**L'IMPORTANZA
DELL'INQUADRAMENTO
INIZIALE**

**L'INTEGRAZIONE
MULTIDISCIPLINARE**

**IL CAMBIO DI PARADIGMA
NELL'ALGORITMO
TERAPEUTICO**



Supplemento 1 Numero 3 La Rivista Italiana delle Malattie Rare - Ottobre 2023 - Anno VII

Quadrimestrale di aggiornamento medico

Pubblicazione registrata al Tribunale di Milano n.11 del 10 gennaio 2017

Direttore Responsabile: **Ida Tacconi**

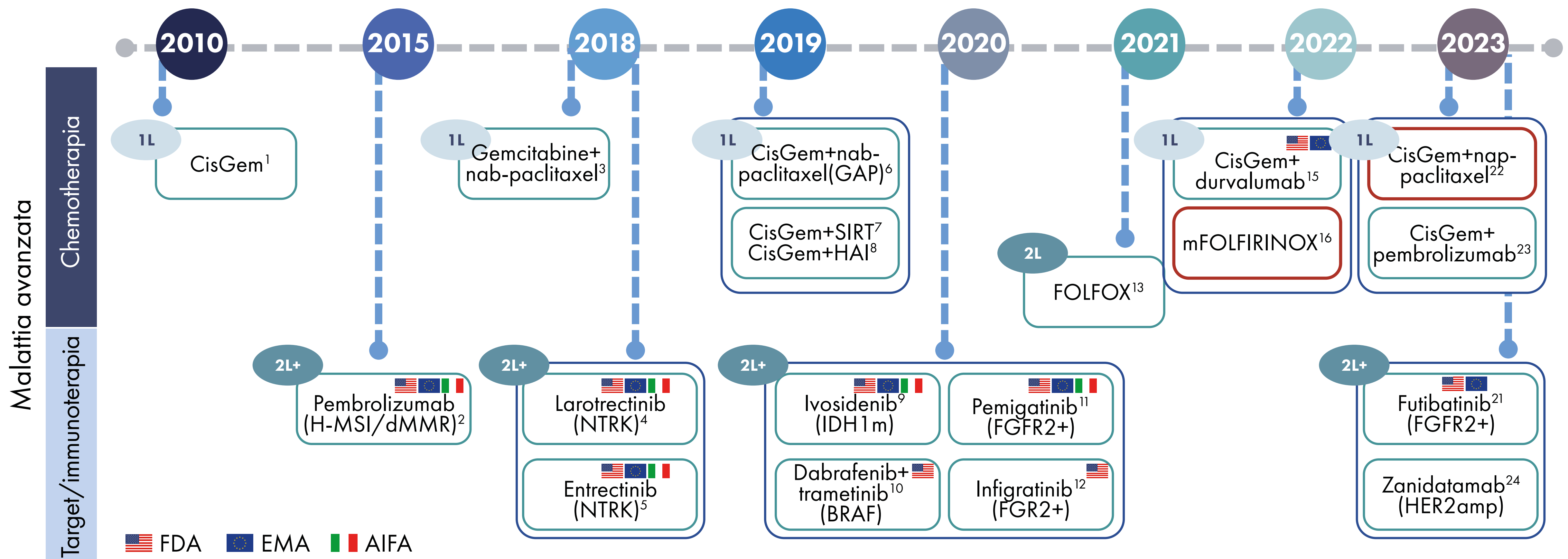
Redazione: **Luca Annovazzi, Anna Invernizzi, Monica Luciani**

Impaginazione: **Marcella Ronca**

Segreteria di Redazione: **Arianna Nespolon**

Editore: **Med Point srl** - via G.B. Giorgini 16, 20151 Milano

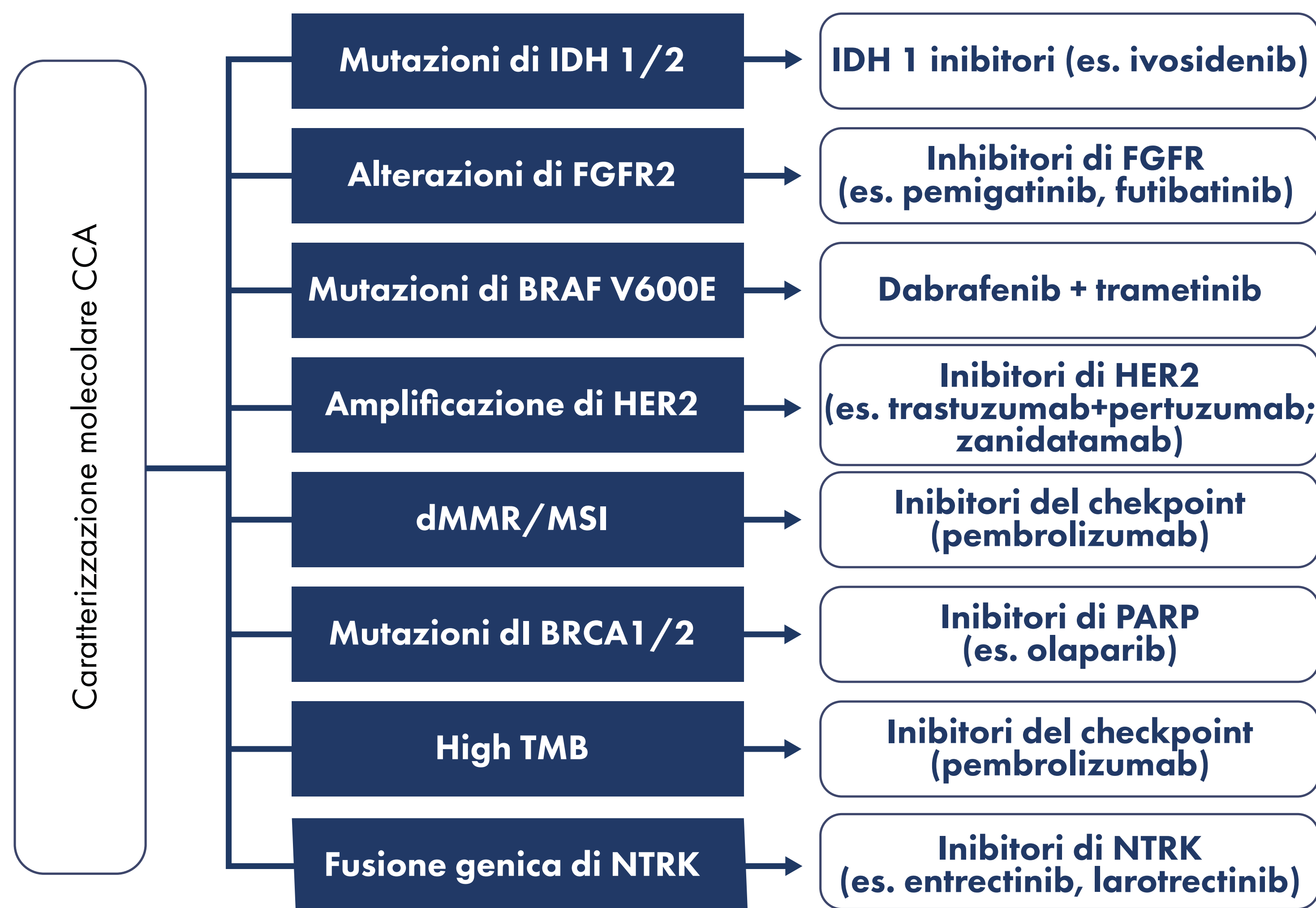
Fig. 1 Timeline delle principali novità per il trattamento dei pazienti affetti da colangiocarcinoma avanzato



I trial di fase III randomizzati sono riportati in grassetto. I trial positivi sono nei riquadri verdi, i negativi in quelli rossi. Le bandiere indicano l'approvazione da parte degli enti regolatori.

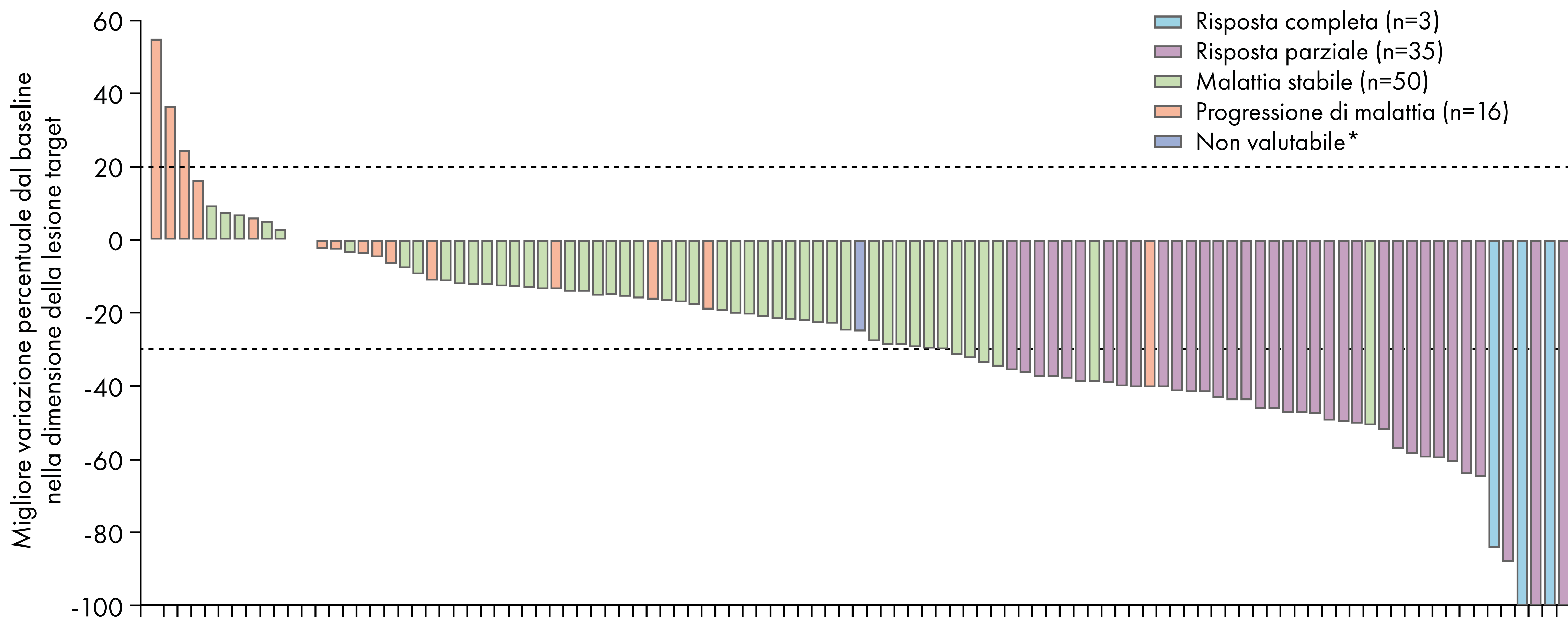
1L, prima linea; 2L, seconda linea; CISGEM, cisplatino/gemcitabina; dMMR, deficient DNA mismatch repair; EMA, European Medicines Agency; FDA, United States Food and Drug Administration; SIRT, selective internal radiotherapy; HAI, Hepatic Arterial Infusion; Nal-Iri-5FU-LV, liposomal irinotecan/fluorouracile/leucovorin

Fig. 2 Possibili *target* e rispettivi potenziali approcci terapeutici attuali e futuri nel colangiocarcinoma



CCA: colangiocarcinoma; IDH1/2: Isocitrato deidrogenasi 1 o 2; FGFR2: recettore del fattore di crescita del fibroblasto 2 (FGFR2); HER2: Erb-B2 Receptor Tyrosine Kinase 2; BRAF: B-Raf proto-oncogene, serine/threonine kinase; BRCA1 / 2: BRCA1 e 2 DNA Repair Associated gene; PARP: Poly(ADP-Ribose) Polymerase; H-MSI: instabilità dei microsatelliti, dMMR: deficit della riparazione del mismatch repair; TMB: tumor mutational burden; NTRK: Neurotrophic Receptor Tyrosine Kinase

Fig. 3 Migliore variazione percentuale dal baseline nella dimensione della lesione target per i singoli pazienti con fusioni o riarrangiamenti di FGFR2



Le barre colorate indicano le risposte confermate valutate da RECIST 1.1. FGFR=recettore del fattore di crescita dei fibroblasti. RECIST 1.1=Criteri di valutazione della risposta nei tumori solidi versione 1.1. *Il paziente presentava una diminuzione della dimensione della lesione target ma non era valutabile per la risposta utilizzando RECIST.

Tab. 1 Alterazioni genetiche che devono essere testate nei carcinomi del tratto biliare

Alterazione	Prevalenza	Metodo di analisi
Mutazioni di <i>IDH1</i>	1-18% (10-20% iCCA)	NGS basata sull'analisi di DNA (metodiche di PCR se il campione è insufficiente/inadeguato per analisi NGS)
Fusioni di <i>FGFR2</i>	5-7% (10-15% iCCA)	NGS basata sull'analisi di RNA (FISH se il campione è insufficiente/inadeguato per analisi NGS)
Amplificazioni di <i>ERBB2 (HER2)</i>	5-10%	IHC e/o FISH o NGS basata sull'analisi di DNA
Mutazione <i>BRAF^{V600E}</i>	1-7%	NGS basata sull'analisi di DNA (metodiche di PCR se il campione è insufficiente/inadeguato per analisi NGS)
Fusioni di <i>NTRK</i>	<1%	IHC e validazione con NGS basata sull'analisi di RNA
MMRd/MSI	<1%	IHC, analisi MSI o NGS basata sull'analisi del DNA

iCCA, colangiocarcinoma intraepatico; NGS, Next Generation Sequencing; FISH, Fluorescent *in situ* hybridization; IHC, immunoistochimica; MSI, instabilità microsatellitare; MMRd, mismatch repair complex deficiency.

Fig. 1 La TC basale

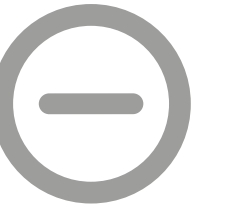


Fig. 2 La TC prima dell'avvio del trattamento con pemigatinib

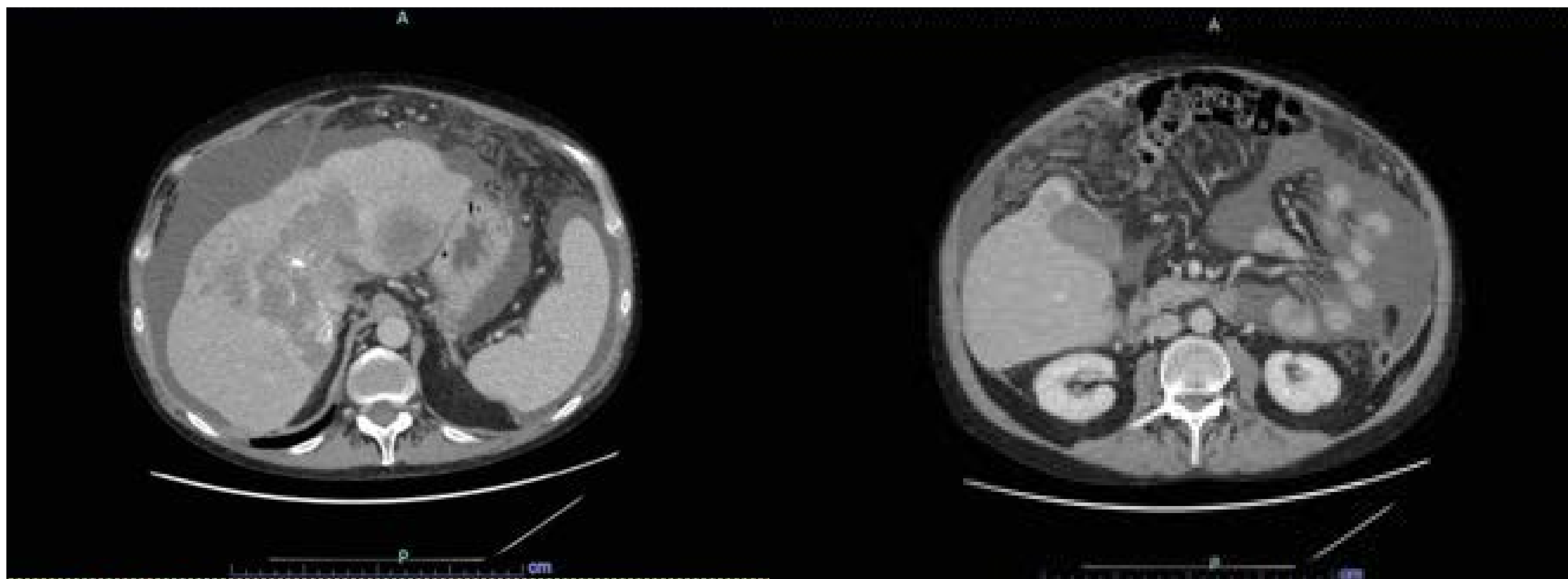
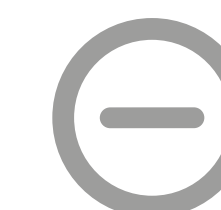


Fig. 1 Colangiocarcinoma: la gestione multidisciplinare

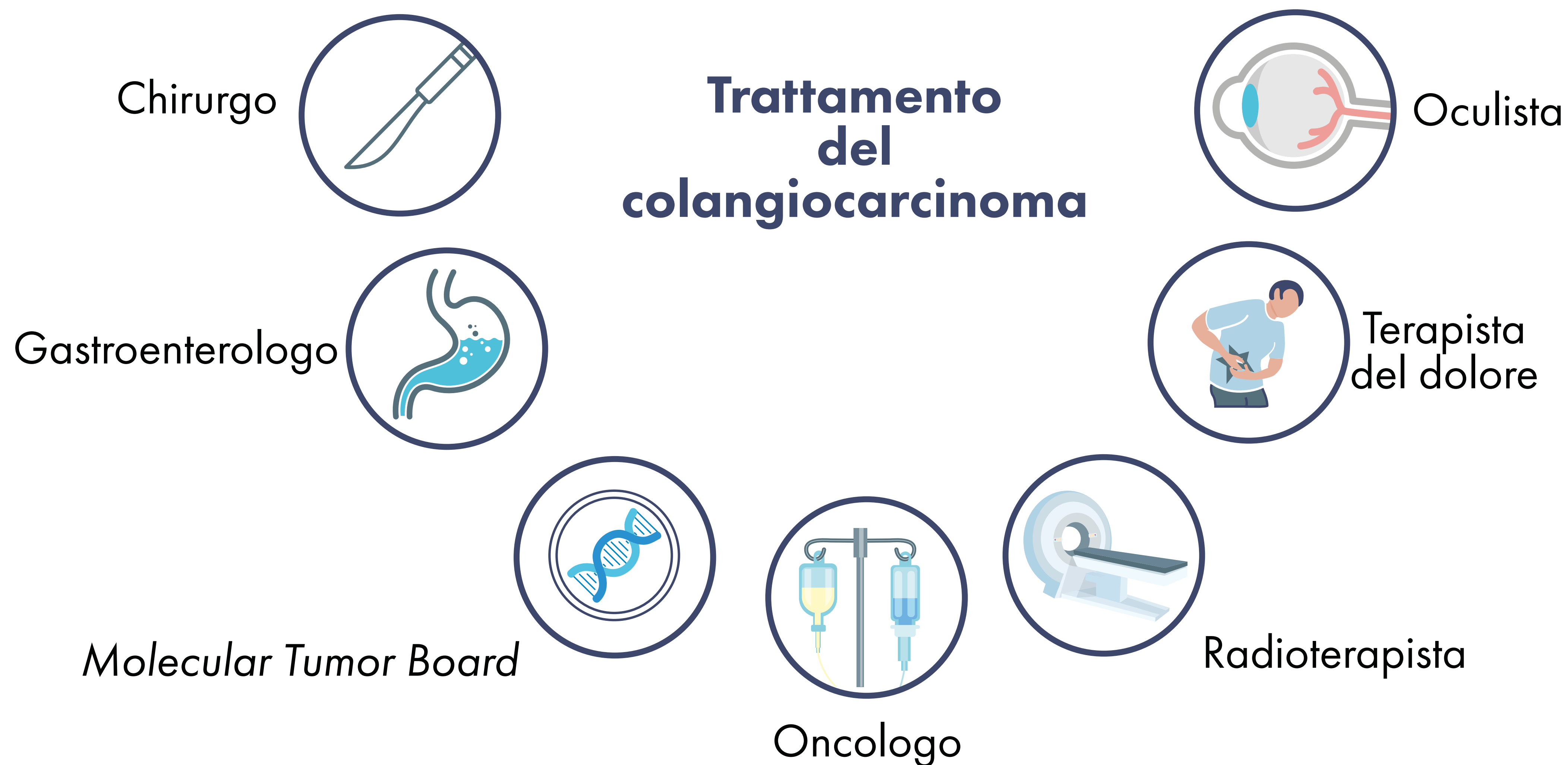


Fig. 2 Ruolo del *Molecular Tumor Board*

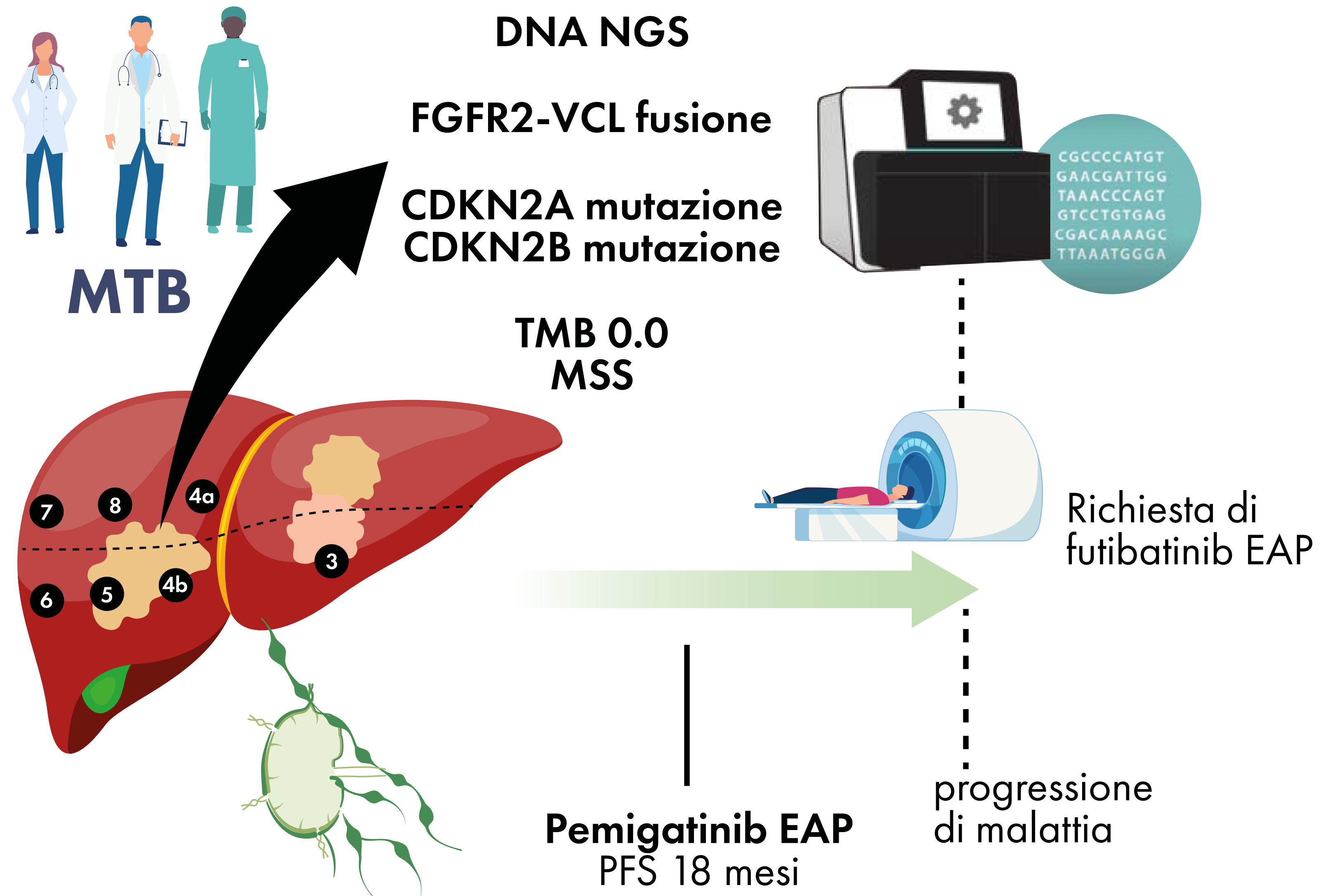


Fig. 1 PET con ^{18}F -FDG pre-trattamento

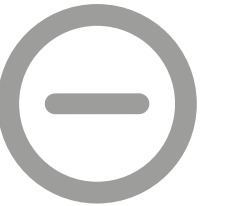
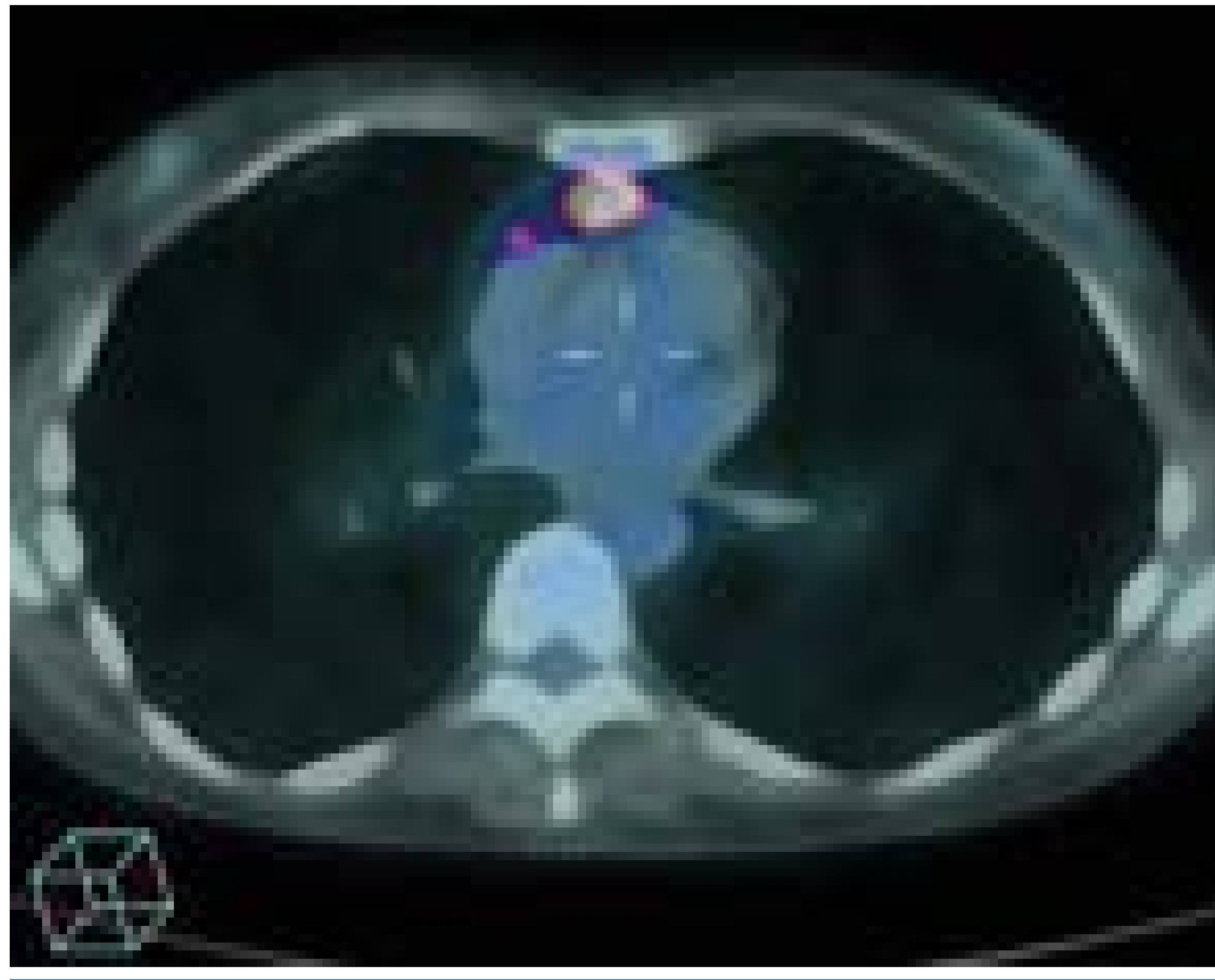
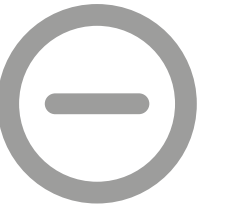
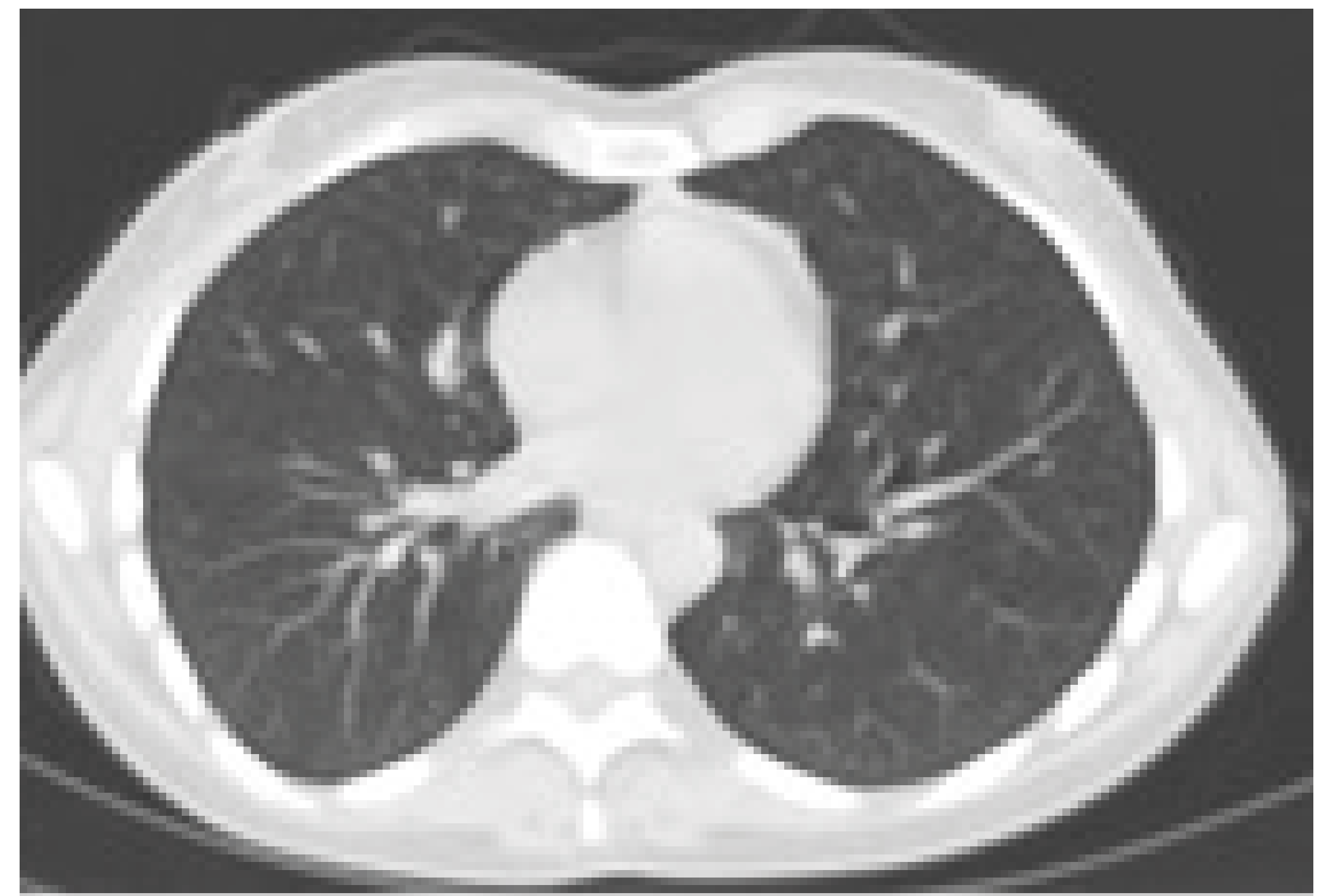


Fig. 2 Rivalutazione a 3 mesi dall'inizio della terapia



TC torace pre-trattamento



TC torace dopo 3 mesi di terapia con pemigatinib

Fig. 3 Rivalutazione a 3 mesi dall'inizio della terapia

