

Cholangiokarcinom - morfologie, imunohistochemie, genetika

Jan Hrudka¹, Radoslav Matěj^{1,2}

¹ Ústav patologie, Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, 3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy v Praze.

² Ústav patologie a molekulární medicíny, Fakultní Thomayerova nemocnice, 3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy v Praze.

SOUHRN

Cholangiocelulární karcinom (cholangiokarcinom, CCA) představuje heterogenní skupinu zhoubných epitelových nádorů žlučových cest s rozdílnými klasifikacemi a variabilní molekulární podstatou. CCA může vznikat v intrahepatických, perihilárních nebo extrahepatických žlučových cestách a jeho incidence se celosvětově zvyšuje, přičemž nejvyšší výskyt je zaznamenán v jihovýchodní Asii v důsledku infekce motolicemi. Mezi další rizikové faktory patří primární sklerózující cholangitida, virové hepatitidy B a C, žlučové kameny, vrozené malformace žlučových cest a cirhóza. CCA bývá diagnostikován v pokročilých stádiích a má nepříznivou prognózu.

Cílem sdělení je uspořádat poněkud nepřehledné klasifikační systémy CCA a biliární prekancerózy (biliární intraepiteliální neoplazie, BillIN), se zaměřením na morfologii, molekulární profily a klinické konsekvence. Stručně je analyzována diferenciální diagnostika mezi CCA a BillIN oproti reaktivním / nenádorovým lézím, dále rozlišení intrahepatického a extrahepatického CCA, odlišení CCA od hepatocelulárního karcinomu (HCC) a metastatických adenokarcinomů. Kromě vybraných literárních zdrojů jsou prezentovány zkušenosti našeho pracoviště s různými imunohistochemickými metodami (CRP, S100P, IMP3), které považujeme za relevantní v praxi. Většinu molekulárně-patologické části zaujímá souhrn poznatků o molekulární patologii CCA, u něž se mutační profily liší podle anatomických subtypů. Intrahepatický CCA častěji nese mutace *IDH1/2*, *FGFR* a *BAP1*, zatímco perihilární a extrahepatický CCA mají častěji mutace *TP53*, *KRAS* a *ERBB2*. Alterace *FGFR2* a *IDH1* jsou spojeny s lepší prognózou a potenciálem biologické léčby, zatímco s *TP53* a *KRAS* asociované karcinomy mají prognózu významně horší. Článek zahrnuje přehled genetických alterací ovlivnitelných cílenou onkologickou terapií a recentně zavedených léčiv. Food and Drug Administration (FDA) nedávno schválila pro CCA cílenou terapii inhibitory *FGFR2* (pemigatinib, futibatinib) a *IDH1* (ivosidenib). Další možnosti představují inhibitory *BRAF*, *HER2*, *NTRK* a imunoterapie pro MSI-high a TMB-high nádory. Intrahepatický CCA obsahuje podstatně více terapeutických cílů včetně vzácných fúzí (*ALK*, *RET*) než perihilární a extrahepatický CCA, které sdílejí chudé spektrum ovlivnitelných alterací a špatnou prognózu s karcinomem pankreatu. Intrahepatický CCA se tak může z tohoto hlediska stát „nemalobuněčným plicním karcinomem gastrointestinální onkologie“.

Klíčová slova: Cholangiokarcinom – intrahepatický – extrahepatický – *IDH1* – *FGFR2* – cílená terapie

Cholangiocarcinoma – Morphology, Immunohistochemistry, and Genetics

SUMMARY

Cholangiocellular carcinoma (cholangiocarcinoma, CCA) is a heterogeneous group of malignant epithelial tumors of the bile ducts, with varying classifications and molecular characteristics. CCA can arise in intrahepatic, perihilar, or extrahepatic bile ducts, with its incidence rising globally, particularly in Southeast Asia due to liver fluke infections. Other risk factors include primary sclerosing cholangitis, viral hepatitis, gallstones, congenital bile duct malformations, and cirrhosis. CCA is often diagnosed at advanced stages and has a poor prognosis.

This article summarizes the complex classification systems of CCA and biliary precancerous lesions (biliary intraepithelial neoplasia, BillIN), focusing on morphology, molecular profiles, and clinical implications. It briefly addresses the differential diagnosis between CCA and BillIN, distinguishing intrahepatic from extrahepatic CCA, as well as differentiating CCA from hepatocellular carcinoma (HCC) and metastatic adenocarcinomas. Alongside selected literature, experiences from our institution using various immunohistochemical methods (CRP, S100P, IMP3) are presented, highlighting their relevance in routine practice. The majority of the article focuses on the molecular pathology of CCA, where mutation profiles differ according to anatomical subtypes. Intrahepatic CCA more frequently harbors mutations in *IDH1/2*, *FGFR*, and *BAP1*, while perihilar and extrahepatic CCAs are more likely to exhibit mutations in *TP53*, *KRAS*, and *ERBB2*. Alterations in *FGFR2* and *IDH1* are associated with better prognosis, while *TP53* and *KRAS* mutations indicate worse outcomes. The article provides an overview of genetic alterations that are targetable with current oncological therapies, including FDA-approved inhibitors for *FGFR2* (pemigatinib, futibatinib) and *IDH1* (ivosidenib), along with inhibitors targeting *BRAF*, *HER2*, *NTRK*, and immunotherapies for MSI-high and TMB-high tumors. Intrahepatic CCA presents a broader spectrum of therapeutic targets, including rare fusions (*ALK*, *RET*), compared to perihilar and extrahepatic CCA, which share a poor prognosis and limited therapeutic options with pancreatic cancer. In this regard, intrahepatic CCA may become the „non-small cell lung cancer of gastrointestinal oncology.“

Keywords: Cholangiocarcinoma – intrahepatic – extrahepatic – *IDH1* – *FGFR2* – targeted therapy

Cesk Patol 2024; 61(3): 148–158

Cholangiocelulární karcinom / cholangiokarcinom (CCA) je různorodé onemocnění s množstvím definic, různými klasifikačními systémy, nově popsány podtypy a stále se prohlubujícím poznáním jeho molekulární podstaty. V nejjednodušším poje-

tí se jedná o zhoubný epitelový nádor žlučových cest (1). CCA může vycházet z malých intrahepatických (intrahepatických) žlučodů, hilových žlučodů nebo extrahepatických žlučodů. Karcinomy Vaterské papily a žlučníku se sem zpravidla neřadí. Nádor má pozvolna narůstající incidenci ve Spojených státech amerických a v Evropě včetně Česka (2–4), od sedmdesátých let do roku 2000 se incidence v Americe a v Evropě zhruba zdvojnásobila (1). Incidence CCC vykazuje celosvětově značnou meziregionální variabilitu, nejvyšší je v Thajsku a Laosu z důvodu výskytu motolice thajské (*Opisthorchis viverrini*) a na Dálném východě v souvislosti s infekcí motolicí žlučovou (*Clonorchis sinensis*). V zemích bez výskytu těchto motolic se CCA vyskytuje sporadicky bez jednoznačné příčiny, a incidence zůstává nízká na

✉ Adresa pro korespondenci:

doc. MUDr. Jan Hrudka, Ph.D.

Ústav patologie 3. LF UK a FNKV

Šrobárova 1150/50, Praha 10, PSČ 100 34

Tel.: +420 267 16 2500

Fax: +420 267 16 3002

E-mail: jan.hrudka@lf3.cuni.cz