

Cholangiocelulární karcinom – možnosti léčby

Marián Liberko, Renata Soumarová

Onkologická klinika, 3. LF UK a FNKV, Praha

3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Praha

Cholangiocelulární karcinom, i když se nejedná o častou malignitu, představuje vzhledem k vysoké mortalitě s ním spojené závažný medicínský problém. Pacienti v časných stádiích po potenciálně kurativním chirurgickém výkonu jsou indikováni k pooperační terapii s cílem snížit riziko lokoregionálního nebo vzdáleného relapsu. Nicméně většina pacientů s cholangiocelulárním karcinomem je diagnostikována v lokoregionálním pokročilém a/nebo metastatickém stadiu. Standardem léčby pro tyto pacienty je systémová terapie. Po letech stagnace je i v této populaci pacientů posun ke zlepšení přežití s využitím imunoterapie. Současně prohlubování poznatků o molekulární biologii onemocnění umožňuje volit léčbu na míru konkrétnímu pacientovi dle přítomnosti specifické targetabilní alterace. Článek poskytuje přehled aktuálních možností terapie tohoto onemocnění.

Klíčová slova: cholangiocelulární karcinom, NGS testování, systémová léčba, imunoterapie, cílená terapie.

Cholangiocellular carcinoma – treatment options

Cholangiocellular carcinoma represents major medical issue owing to its high mortality rate, despite not being frequent malignancy. Patients diagnosed at early stages are treated with postoperative treatment after surgery with the aim to decrease rate of locoregional or distant relapse. Nevertheless, majority of patients are diagnosed in locoregionally advanced and/or metastatic stage. These patients are treated with systemic treatment. After years of stagnation there is proven survival benefit with the use of immunotherapy. Moreover, due to our better understanding of molecular biology of disease, we are able to better tailor treatment based on presence of targetable alteration. We provide an overview of current treatment options for cholangiocarcinoma across stages.

Key words: cholangiocellular carcinoma, NGS testing, systemic treatment, immunotherapy, targeted therapy.

Úvod

Nádory žlučových cest tvoří méně než 1 % všech nádorů. Cholangiocelulární karcinom (CCA) je druhým nejčastějším nádorem jater po hepatocelulárním karcinomu a představuje asi 10–15 % primárních nádorů jater (1).

Etiologie CCA je multifaktoriální a do jisté míry závisí na specifických rizikových faktorech jednotlivých regionů. Společným rizikovým faktorem pro nádory žlučových cest je chronický zánět epitelu žlučových cest.

Je známá asociace mezi výskytem cirhózy, infekce HBV, HCV a CCA. Nezanedbatelným rizikovým faktorem vzniku CCA je i diabetes mellitus, obezita, resp. metabolický syndrom. V případě nádoru žlučníku je obecně přijímaným rizikovým faktorem chronická cholecystitida, žlučnickové kameny, porcelánový žlučník, polypy žlučníku (1).

Incidence CCA je odlišná v jednotlivých regionech, nicméně globálně je patrný trend k vzestupu incidence intrahepatálního (iCCA)

DECLARATIONS:

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest and financial disclosures:

None.

Funding/Support:

None.

Cit. zkr: **Onkologie**. 2024;18(1):48-52
<https://doi.org/10.36290/oxon.2024.010>
Článek přijat redakcí: 14. 1. 2024
Článek přijat k tisku: 31. 1. 2024

MUDr. Marián Liberko
marian.liberko@fnkv.cz

a pokles incidence distálního cholangiokarcinomu (dCCA).

Vzhledem k asymptomatickým časným stadiím iCCA je toto onemocnění v naprosté většině diagnostikováno jako lokálně pokročilé nebo metastatické, zatímco v případě dCCA, kde je častým prvním příznakem obstrukční ikterus, je vyšší procento pacientů diagnostikováno v non-metastatickém stadiu (2).

Z anatomického hlediska lze nádory žlučových cest rozdělit na intrahepatální (iCCA), perihilární (pCCA) a distální cholangiokarcinom (dCCA). V naprosté většině případů se jedná o adenokarcinomy.

V současnosti vzhledem k pokrokům v molekulární biologii dochází obecně v onkologii k odklonu od přístupu one-size-fits-all k více personalizovanému přístupu, při kterém je terapie volena dle ne/přítomnosti specifických prediktivních a prognostických markerů. Ukazuje se, že CCA je onemocnění velmi bohaté na potenciálně targetabilní alterace. Frekvence výskytu a zastoupení jednotlivých alterací je odlišná mezi jednotlivými anatomickými lokalizacemi s nejvyšším výskytem potenciálně targetabilních alterací v případě iCCA (zejména IDH1, FGFR). V případě dCCA jsou to zejména alterace BRAF a HER2 (typicky u nádorů žlučníku) (3, 4).

Optimální terapie CCA je výsledkem diskuze v rámci multidisciplinárního týmu. V časných stadiích je potenciálně kurativní modalitou chirurgický výkon následovaný adjuvantní terapií. V případě lokálně pokročilého a/nebo metastatického onemocnění je základem terapie systémová léčba chemoterapií. Nicméně v současnosti ale roste podíl pacientů, kteří jsou léčeni specifickými preparáty dle přítomnosti identifikované targetabilní alterace (Tab. 1).

Nemetastatický cholangiocelulární karcinom

V případě časných stadií CCA je metodou volby chirurgický výkon s následnou adjuvantní terapií ke snížení rizika recidivy onemocnění, která se uvádí až v 80 % ve 3 letech od resekce (5, 6). BCAT, randomizovaná studie fáze III, hodnotila efekt podání adjuvantního gemcitabinu po resekci vůči observaci. 225 pacientů bylo randomizováno v poměru 1:1 mezi jednotlivá ramena. Do studie byli

randomizováni pouze pacienti s pCCA a dCCA. Výsledky studie neprokázaly přínos gemcitabinu pro přežití (mOS 62,3 vs. 63,8 měsíce, HR 1,01, $p = 0,964$). Rovněž nebyl pozorován rozdíl v parametru doby do relapsu (mRFS: 36,0 vs. 39,9 měsíce, HR 0,93, $p = 0,693$). Signifikantní benefit nebyl nalezen ani v případě podskupin stratifikovaných dle postižení lymfatických uzlin a R0 vs. R1 resekce. Nicméně plánovaných 6 cyklů gemcitabinu dle protokolu dokončilo pouze 52 % pacientů z důvodu toxicity (7).

PRODIGE 12, randomizovaná studie fáze III, hodnotila efekt intenzifikované adjuvantní chemoterapie (GEMOX vs. observace) u pacientů s CCA bez ohledu na lokalizaci primárního nádoru. Primárním cílem studie byl RFS. Celkem 196 pacientů bylo randomizováno 1:1 mezi jednotlivá ramena. Ani tato studie nepřinesla lepší výsledky s chemoterapií pro přežití bez relapsu (mRFS 30,4 vs. 18,5 měsíce, HR 0,88, $p = 0,48$). Obdobně nebyl nalezen benefit ani v parametru mOS (75,8 vs. 50,8 měsíce, HR 1,08, $p = 0,74$). Zajímavým poznatkem studie bylo, že adjuvantní GEMOX neměl negativní vliv na čas do deteriorace kvality života pacientů ve srovnání s observací (8).

CCA je velmi heterogenní onemocnění, jednak co se týká anatomické lokalizace, výskytu potenciálně targetabilních alterací, dosažení R0 vs. R1 resekce, N0 vs. N1 onemocnění. Vzhledem k tomu, že studie, které zahrnovaly pacienty bez ohledu na anatomickou lokalizaci, resp. bez ohledu na R status nebo N pozitivitu či negativitu, byly negativní, byla snaha zjistit, zda u více selektované populace pacientů s CCA bude benefit adjuvantní terapie prokázán.

STAMP byla studie, která randomizovala 101 pacientů s nádory extrahepatálních žlučových cest (pCCA, dCCA) a N1 onemocněním v poměru 1:1 mezi rameno cDDP + gemcitabin vs. kapecitabin. Primárním cílem studie byl DFS. Dvouletý DFS byl 38,5 % vs. 25,1 % (HR 0,96, $p = 0,430$) a mOS byl 35,7 vs. 35,7 měsíce (HR 1,08, $p = 0,404$) pro cDDP + gemcitabin vs. kapecitabin. Dle očekávání byla vyšší toxicita G3–4 v rameni s kombinovanou terapií (84 % vs. 16 %). Lze tedy konstatovat, že ani tato studie nebyla pozitivní a kombinovaný režim nepřinesl benefit pro pacienty ve srovnání s adjuvantním kapecitabinem (9).

BILCAP, randomizovaná studie fáze III, randomizovala 447 pacientů bez ohledu

na anatomickou lokalizaci v poměru 1:1 k adjuvantnímu kapecitabinu vs. observaci. Primárním cílem bylo OS. V ITT populaci byl mOS 51,1 měsíce v rameni s kapecitabinem a 36,4 měsíce v rameni s observací (HR 0,81, $p = 0,097$). V per protocol populaci byl mOS 53 měsíců v rameni s kapecitabinem a 36 měsíců v rameni s observací (HR 0,75, $p = 0,028$). BILCAP je první studií s adjuvantní terapií u CCA, která prokázala benefit adjuvantní terapie ve srovnání s observací (10). Benefit adjuvantního kapecitabinu byl prokázán i při delším mediánu sledování populace (11). Rovněž byl prokázán benefit bez ohledu na R0 vs. R1 resekci, N0 vs. N1 onemocnění, dobře/středně vs. špatně diferencované nádory (11).

ASCOT, randomizovaná studie fáze III, randomizovala 440 pacientů bez ohledu na anatomickou lokalizaci v poměru 1:1 mezi adjuvantní S-1 a observací. Primárním cílem byl OS. Tříletý OS byl 77,1 % vs. 67,6 % pro rameno S-1 (HR 0,69, $p = 0,0080$). Tříletý RFS byl 62,4 % vs. 50,9 % ve prospěch ramene s adjuvantní terapií (HR 0,80, $p = 0,088$). Studie prokázala benefit adjuvantního S-1 u pacientů po resekci (12).

Vzhledem k poměrně častým lokálním/lokoregionálním recidivám bylo předmětem zájmu i postavení radioterapie v adjuvantní terapii CCA. Nicméně vzhledem k heterogenitě a relativní vzácnosti tohoto typu onemocnění jsou data většinou retrospektivní. Jednou z mála prospektivních studií je SWOG 0809, multicentrická studie fáze II, která zahrnovala 79 pacientů s extrahepatálním CCA a karcinomem žlučníku. Zařazováni byli pouze pacienti s T2–4, nebo N1, nebo R1 resekci. Pacienti byli léčeni 4 cykly adjuvantní kombinované chemoterapie gemcitabin + kapecitabin s následnou chemoradioterapií (konkomitantně byl podáván kapecitabin). Dvouletý OS byl 65 %, mOS byl 35 měsíců (13). I přes limitované množství pacientů se zdá, že postavení radioterapie v adjuvantní terapii dCCA, pCCA a karcinomu žlučníku může být zvažováno, zejména v případě R1 resekce.

Aktuálně jsou očekávány výsledky studie ACTICCA-1, která testuje adjuvantní chemoterapii cDDP + gemcitabin vs. observaci (původní protokol), resp. cDDP + gemcitabin vs. kapecitabin, který je aktuálním standardem adjuvantní terapie pacientů s CCA (14).

Výsledky jednotlivých prezentovaných studií s adjuvantní terapií u pacientů s CCA nelze přímo srovnávat (velikost souboru, anatomická lokalizace, evropská/asijská populace), nicméně v současnosti je dle mezinárodních guidelines doporučována adjuvantní terapie kapecitabinem pro naprostou většinu pacientů s CCA po chirurgickém výkonu.

Lokoregionálně pokročilé a metastatické onemocnění – bez targetabilních alterací

Vzhledem k asymptomatickým časným stadiím je naprostá většina pacientů s CCA diagnostikována v lokoregionálně pokročilém nebo metastatickém stadiu. Také často dochází ke generalizaci u pacientů po operaci a adjuvantní terapii. Standardem léčby pro tyto pacienty je paliativní chemoterapie. Již od roku 2010 je indikována pro pacienty s metastatickým onemocněním kombinace cDDP + gemcitabin. Registrační studie fáze III, ABC-02, randomizovala 410 pacientů k cDDP + gemcitabin vs. gemcitabin samotný. Studie prokázala benefit kombinovaného režimu, mOS byl 11,7 vs. 8,2 měsíce (HR 0,64, $p < 0,001$). Byl prokázán i benefit v parametru mPFS pro kombinovaný režim, 8,0 vs. 5,0 měsíce (HR 0,63, $p < 0,001$). Intenzifikace terapie vedla i ke zlepšení kontroly onemocnění (CR + PR + SD), 81,4 % vs. 71,8 %, $p = 0,049$ (15).

Nádory hepatobiliárního traktu mají obecně velmi nepříznivou prognózu, a proto byly hledány možnosti zlepšení těchto neuspokojivých výsledků. Analogicky ke karcinomu pankreatu byl u pacientů s CCA testován mFOLFIRINOX proti standardu cDDP + gemcitabin. V rámci studie fáze II–III, PRODIGE 38 AMEBICA, byl tento přístup hodnocen na populaci 191 pacientů s CCA. Primárním cílem studie bylo 6měsíční PFS. U pacientů s mFOLFIRINOX byl 6měsíční PFS 44,6 % vs. 47,3 % u pacientů s cDDP + gemcitabin. mPFS byl analogicky 6,2 vs. 7,4 měsíce a mOS 11,7 vs. 13,8 měsíce. Intenzifikace režimu nevedla k signifikantnímu zlepšení ORR (35 % vs. 19,4 %). Ani analýza podskupin neidentifikovala populaci pacientů, která by měla větší benefit z mFOLFIRINOX než cDDP + gemcitabin. Nicméně toxicita vyššího stupně G3 byla mezi rameny srovnatelná (72,8 % vs. 72 %) (16).

Efektivitu tripletu u pacientů s CCA hodnotila i studie fáze II, ve které byl testován režim cDDP + gemcitabin + nab-paclitaxel (GAP). V rámci 60 zařazených pacientů bylo dosaženo velmi slibných výsledků – mPFS byl 11,8 měsíce, mOS 19,2 měsíce a ORR 45 % (17). Velmi slibné výsledky režimu GAP vedly k iniciaci studie fáze III, SWOG 1815, která měla za cíl prokázat superioritu GAP vs. cDDP + gemcitabin. Celkem bylo do studie zařazeno 441 pacientů s randomizací 2 : 1. Prezentované výsledky nepotvrdily očekávání na základě pozitivních signálů ze studie fáze II. mOS byl 14,0 měsíce pro GAP vs. 12,7 měsíce pro cDDP + gemcitabin, $p = 0,65$. Obdobně nebyl pozorován signifikantní rozdíl v parametru mPFS (8,2 vs. 6,4 měsíce, $p = 0,43$). Nebyl pozorován signifikantní rozdíl ani v podskupinách dle lokalizace onemocnění (iCCA, pCCA, dCCA), nebo stadia (lokoregionálně pokročilý, metastatický). Nicméně byl patrný nesignifikantní trend k delšímu mOS u pacientů s nádory žlučníku (17,0 vs. 9,3 měsíce) a u pacientů s lokoregionálně pokročilým onemocněním (19,2 vs. 13,7 měsíce). Jedná se ale o podskupinové analýzy s malým počtem pacientů, a proto je potřeba tyto výsledky validovat na větších souborech pacientů (18). I vzhledem k vysokému ORR režimu GAP a slibným výsledkům u pacientů s lokoregionálně pokročilým onemocněním je ke zvážení studovat tento režim u pacientů v rámci neoadjuvantního přístupu.

V současnosti tedy intenzifikace chemoterapie není cestou ke zlepšení výsledků u pacientů s lokoregionálně pokročilým a/nebo metastatickým onemocněním.

Obecně jsou nádory žlučových cest považovány za imunitně chladné nádory, u kterých je malý předpoklad přínosu imunoterapie. Nicméně jsou k dispozici práce, které ukazují, že i nádory žlučových cest vykazují expresi PD-L1 a CTLA 4 v nádorovém mikroprostředí (19). Navíc je obecně přijímáno, že kombinace chemoterapie s imunoterapií může být efektivní i u tzv. imunitně chladných nádorů, kdy chemoterapie zvyšuje expresi neoantigenů, a vede tak k synergii s imunoterapií. Tato hypotéza byla potvrzena ve studii fáze II, kde byli pacienti s CCA léčeni jednou ze 3 kombinací: cDDP + gemcitabin → cDDP + gemcitabin + durvalumab + tremelimumab ($n = 32$), cDDP + gemcitabin + durvalumab ($n = 49$), nebo

cDDP + gemcitabin + durvalumab + tremelimumab ($n = 47$). Rameno cDDP + gemcitabin + durvalumab bylo spojeno s ORR 72 % a mOS 20,2 měsíce a vedlo k iniciaci registrační studie fáze III – TOPAZ-1 (20, 21).

V rámci studie TOPAZ-1 bylo 685 pacientů randomizováno v poměru 1 : 1 k cDDP + gemcitabin + durvalumab vs. cDDP + gemcitabin + placebo. Pacienti mohli být léčeni až 8 cykly chemoimunoterapie, a pokud byli bez progresu, pokračovali v monoterapii durvalumabem až 4 týdny do progresu. Studie splnila primární cíl, jelikož prokázala superioritu chemoimunoterapie (mOS 12,8 vs. 11,5 měsíce, HR 0,80, $p = 0,021$). Navíc v průběhu sledování došlo ke zvyšování numerického rozdílu přežívajících pacientů (ve 12 měsících: 54,1 % vs. 48 %, v 18 měsících: 35,1 % vs. 25,6 %, ve 24 měsících: 24,9 % vs. 10,4 %). Přidání durvalumabu vedlo i ke zlepšení parametru mPFS (7,2 vs. 5,7 měsíce, HR 0,75, $p = 0,001$). Přidání imunoterapie ke standardní chemoterapii vedlo i ke zvýšení ORR (26,7 % vs. 18,7 %). Jednalo se v naprosté většině o PR. CR byla popsána u 2,1 % pacientů. Nebyla identifikována podskupina pacientů, která by neměla z přidání durvalumabu benefit. S ohledem na toxicitu je nutno konstatovat, že přidání imunoterapie nevedlo k negativnímu ovlivnění toxicity G3–4 (75,7 % vs. 77,8 %), nebo k ukončení některé složky režimu (13 % vs. 15,2 %) (21). Kombinace cDDP + gemcitabin + durvalumab je v současnosti preferovaným léčebným režimem pro pacienty s lokoregionálně pokročilým a/nebo metastatickým onemocněním řadou mezinárodních onkologických společností.

Obdobnou studií TOPAZ-1 je KEYNOTE-966, ve které byl k cDDP + gemcitabinu přidán pembrolizumab. I v této studii mohli pacienti obdržet až 8 cyklů cDDP + gemcitabin + pembrolizumab, následně ale pokračovali v kombinaci gemcitabin + pembrolizumab do progresu (monoterapie durvalumabem u studii TOPAZ-1). I studie KEYNOTE-966 prokázala superioritu chemoimunoterapie pro pacienty s lokoregionálně pokročilým a/nebo metastatickým CCA (mOS 12,7 vs. 10,9 měsíce, HR 0,83, $p = 0,0034$) (22).

Studie TOPAZ-1 a KEYNOTE-966 nelze přímo srovnávat vzhledem k odlišnostem v designu a populaci pacientů. Nelze hodnotit superioritu jednoho z možných režimů, nicméně

2 velké pozitivní studie s chemoimunoterapií u CCA potvrzují opodstatněnost tohoto přístupu.

Naprostá většina pacientů s CCA dospěje v průběhu léčby 1. linie k progresi onemocnění s nutností změny režimu s cílem navození stabilizace onemocnění a udržení stávající kvality života. Dlouhou dobu nebyla k dispozici randomizovaná studie pro tuto populaci pacientů. Nicméně v roce 2021 byly publikovány výsledky studie ABC-06, která pacienty s progresí onemocnění na cDDP + gemcitabin randomizovala k FOLFOX + aktivní kontrola symptomů (ASC) vs. ASC. Studie na populaci 162 pacientů prokázala benefit FOLFOX + ASC v parametru OS (6,2 vs. 5,3 měsíce, HR 0,69, $p = 0,031$). I když mOS je delší jen o měsíc, více pacientů v rameni s FOLFOX + ASC přežilo 6 měsíců (50,6 % vs. 35,5 %) a 12 měsíců (25,9 % vs. 11,4 %). Navíc FOLFOX + ASC nevedl ke zhoršení kvality života těchto pacientů (23).

Alternativou FOLFOX ve druhé linii CCA mohou být režimy s irinotecanem, konvenčním, nebo nanolipozomálním. NIFTY, studie fáze IIb, testovala u pacientů s CCA a progresí na cDDP + gemcitabin v 1. linii kombinaci 5-FU, leucovorin, nanolipozomální irinotecan (režim používaný u pacientů s karcinomem pankreatu) vs. 5-FU, leucovorin. 178 pacientů bylo randomizováno v poměru 1 : 1. Primárním cílem bylo PFS (4,2 vs. 1,7 měsíce, HR 0,61, $p = 0,004$), který byl dosažen. Studie rovněž dosáhla sekundárního cíle OS (8,6 vs. 5,3 měsíce, HR 0,68, $p = 0,02$) (24).

Lokoregionálně pokročilé a metastatické onemocnění – s targetabilními alteracemi

CCA je onemocnění, které je velmi bohaté na potenciálně targetabilní alterace. Frekvence výskytu a zastoupení jednotlivých alterací je odlišná mezi jednotlivým anatomickými lokalizacemi s nejvyšším výskytem potenciálně targetabilních alterací v případě iCCA (zejména IDH1, FGFR). V případě dCCA jsou to zejména alterace BRAF a HER2 (typicky u nádorů žlučníku) (3, 4).

Vzhledem k dostupnosti testování NGS je doporučováno u pacientů v dobrém celkovém stavu toto vyšetření indikovat již v průběhu 1. linie léčby s cílem využít výsledky v případě progresi onemocnění (2). Aktuální ESMO gui-

delines v případě progresi na 1. linii paliativní chemoterapie doporučují personalizovanou terapii dle přítomné alterace (IDH1, FGFR, HER2, BRAF, dMMR).

IDH mutace u CCA

IDH1 mutace je nejčastější alterací u iCCA, která je přítomná u 10–20 % pacientů. Nejčastěji se jedná o IDH1 mutaci R132 (3). Mutace IDH1 (enzymu účastnícího se buněčného metabolismu) vede k získání funkce enzymu IDH1, která vede k akumulaci onkometabolitu 2-hydroxyglutarátu. Ten blokuje buněčnou diferenciaci a vede k iniciaci tumorigeneze. Ivosidenib je nová molekula specificky působící proti mutovanému formě IDH1 enzymu. Ivosidenib byl testován ve studii fáze III, ClardIDHy, ve které 185 předléčených pacientů bylo randomizováno v poměru 2 : 1 k ivosidenibu, nebo placebo. Studie splnila primární cíl PFS, kdy experimentální rameno bylo spojeno s delším mPFS (2,7 vs. 1,4 měsíce, HR 0,37, $p < 0,0001$). Šestiměsíční PFS byl 32 % vs. 0 %, 12měsíční PFS bylo 22 % vs. 0 % ve prospěch ivosidenibu (25). V aktualizované analýze byly publikovány i výsledky sekundárního cíle studie, OS. I v parametru mOS byl numerický benefit pro ivosidenib (10,3 vs. 7,5 měsíce, HR 0,79, $p = 0,09$), který ale nebyl statisticky signifikantní vzhledem k vysokému procentu cross-over (cca 70 % pacientů). Analýza mOS, která brala v úvahu vysoké procento pacientů, kteří po progresi na placebo přešli na ivosidenib, prokázala již statisticky signifikantní benefit pro ivosidenib v parametru mOS (10,3 vs. 5,1 měsíce, HR 0,49, $p < 0,001$). Ivosidenib lze tedy považovat za standard léčby pro tyto pacienty (26).

FGFR alterace u CCA

FGFR alterace (fúze, mutace, amplifikace) jsou přítomné asi u 9 % pacientů s CCA, s vyšší frekvencí výskytu v případě iCCA (27).

Pemigatinib je potentní inhibitor FGFR 1, 2, 3. Ve studii fáze II, FIGHT, byl pemigatinib testován u pacientů s progresí onemocnění na alespoň jedné linii předchozí terapie. Studie měla 3 kohorty: 107 pacientů s FGFR fúzí, 20 s jinými typy FGFR alterací a 18 bez FGFR alterací. Benefit pemigatinibu byl prokázán pouze v kohortě s FGFR fúzí, kde ORR byl 35,5 %. V této kohortě byl mPFS 6,9 měsíce a mOS 21,1 měsíce (28).

Infigratinib, inhibitor FGFR 1, 2, 3, byl v rámci studie fáze II, testován na obdobné populaci pacientů jako pemigatinib. Při znatelnosti efektivity pemigatinibu pouze u pacientů s FGFR fúzí byli zařazováni pouze pacienti s těmito alteracemi. Do studie bylo celkem zařazeno 122 pacientů. Infigratinib vedl k ORR 23,1 % a mPFS byl 7,3 měsíce (29).

Pemigatinib a infigratinib jsou reverzibilními inhibitory FGFR a obdobně jako u jakékoliv jiné cílené léčby dochází díky selektivnímu tlaku ke vzniku rezistentních klonů buněk a selhání terapie. S cílem zvýšit efektivitu FGFR inhibice byly syntetizovány ireverzibilní FGFR inhibitory. Jednou z těchto molekul je futibatib. Jedná se o kovalentní inhibitor FGFR 1, 2, 3, 4, který byl testován ve studii fáze II, PHOENIX-CCA2, u předléčených pacientů. Ve studii bylo celkem zařazeno 103 pacientů. ORR byl 42 %, mPFS 9,0 měsíce a mOS 21,7 měsíce. Numericky vyšší hodnoty ORR, mPFS, mOS mohou být důsledkem kovalentní vazby a ireverzibilní inhibice FGFR alterací futibatibem. Navíc se ukazuje, že futibatib je účinný i v případě mutací ve FGFR2 kinázové doméně, kde jiné FGFR inhibitory mají malou, resp. žádnou účinnost (30).

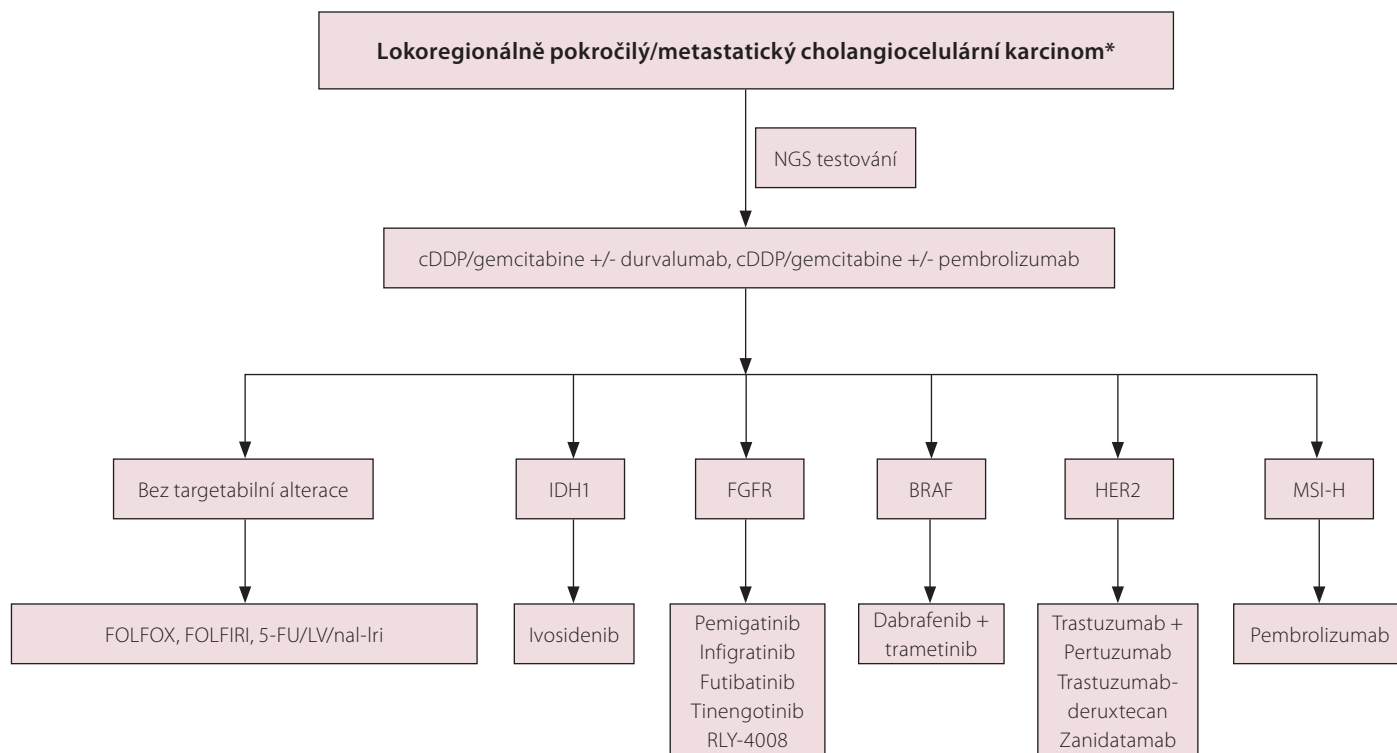
Společnou vlastností všech neselektivních FGFR 1–4 inhibitorů je toxicita (zejména hyperfosfatémie a průjem) a vznik rezistence. Jednou z nových molekul, které eliminují tyto skutečnosti, je RLY-4008, vysoce selektivní, ireverzibilní FGFR2 inhibitor (31). Výsledky byly prezentovány na ESMO 2022. Jeho efektivita byla testována ve studii fáze I/II ReFocus, kde byl RLY-4008 testován na populaci pacientů FGFR naivních. Ve studii bylo hodnoceno 38 pacientů a ORR u těchto nepředléčených pacientů byl 88 % (32).

Tinengotinib je další z FGFR2 inhibitorů, které mají díky své unikátní vazebné kapacitě schopnost inhibovat i rezistentní mutace, kde jsou jiné FGFR inhibitory neúčinné. První výsledky byly prezentovány na ESMO 2023, kde v populaci 36 pacientů s FGFR refrakterním CCA byl ORR 31 % a mPFS 6,01 měsíce (33).

BRAF mutovaný CCA

BRAF mutovaný CCA se vyskytuje přibližně u 5 % pacientů s vyšší incidencí v případě eCCA (3). Efektivita inhibice BRAF mutovaného CCA kombinací dabrafenib + trametinib

Obr. 1. Přehled možností terapie lokoregionálně pokročilého a/nebo metastatického cholangiocelulárního karcinomu



*uvedeny možnosti léčby i bez EMA, FDA registrace

byla studována v rámci studie fáze II, ROAR. Do studie bylo zařazeno 43 pacientů s BRAF V600E mutovaným předléčeným CCA. Studie prokázala ORR 47 %, mPFS byl 9,0 měsíce a mOS 14,0 měsíce (34).

HER2 pozitivní CCA

HER2 pozitivní CCA se vyskytuje přibližně u 19 % nádorů žlučníku, 17 % eCCA a 5 % iCCA (3). Jedná se o amplifikace, overexpresi, mutace. V rámci basket studie fáze IIa, MyPathway, byli pacienti s předléčeným CCA a HER2 alterací (amplifikace, overexpresi, nebo obojí) zařazeni k léčbě kombinací trastuzumab + pertuzumab. Celkem bylo zařazeno 39 pacientů, u kterých byl ORR 23 %, mPFS 4,0 měsíce a mOS 10,9 měsíce (35).

Další studií, která hodnotila benefit anti-HER2 terapie u pacientů, byla studie DESTINY-PanTumor02, kde jednou z kohort byl HER2 pozitivní CCA. Celkem bylo zařazeno do studie 267 pacientů napříč spektrem HER2

pozitivních nádorů, ze kterých bylo 41 CCA. Testovaným preparátem byl trastuzumab-deruxtecan. I v této studii se jednalo o předléčenou populaci. Dosažený ORR byl 22 % pro všechny CCA pacienty, mPFS 7,4 měsíce. Navíc, ORR byl až 56,3 % pro IHC3+ CCA pacienty, nicméně u IHC2+ byl ORR 0 % (36).

Další anti-HER2 molekulou, která byla testována v populaci HER2 pozitivního CCA, je zanidatamab, bispecifická anti-HER2 protilátka. Zanidatamab byl hodnocen ve studii fáze IIb, HERIZON-BTC-01. Do studie bylo zařazeno 80 předléčených pacientů a dosažený ORR byl 41,3 % s mPFS 5,5 měsíce (37).

dMMR/MSI-H CCA

dMMR/MSI-H CCA je velmi vzácná jednotka, vyskytující se s frekvencí přibližně u 1 % pacientů (3). Studie fáze II, KEYNOTE 158, zařadila 233 pacientů, napříč 27 typů nádorů, k monoterapii pembrolizumabem. Ve studii bylo zařazeno celkem 22 CCA pacientů, u kterých monoterapie

pembrolizumabem vedla k ORR 40,9 %, mPFS byl 4,2 měsíce a mOS 24,3 měsíce. Jedná se tedy o potenciální možnost terapie u této velmi vzácné podskupiny pacientů s CCA (38).

Závěr

Cholangiocelulární karcinom se řadí mezi malignity s nepříznivou prognózou bez ohledu na stadium, ve kterém je diagnostikován. Klasická chemoterapie dosáhla zjevně svého stropu jak v adjuvantním, tak v metastatickém stadiu a ani intenzifikace terapie nepřinesla lepší výsledky. Na druhou stranu je zřejmé, že zavádění nových molekul do terapie cholangiocelulárního karcinomu je po letech spojeno s prodloužením přežití. Studie s imunoterapií jsou již toho důkazem. Budoucnost terapie tohoto onemocnění je v časném komplexním testování pomocí NGS s následnou personalizovanou terapií dle jednotlivých alterací. Cholangiocelulární karcinom je také dalším onemocněním, u kterého je přístup one-size-fits-all neudržitelný.

LITERATURA

1. Banales JM, Marin JGG, Lamarca A, et al. Cholangiocarcinoma 2020: the next horizon in mechanisms and management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2020;17(9):557-588. doi: 10.1038/s41575-020-0310-z. Epub 2020 Jun 30. PMID: 32606456; PMCID: PMC7447603.
2. Vogel A, Bridgewater J, Edeline J, et al. Biliary tract cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treat-

- ment and follow-up. *Ann Oncol.* 2023;34(2):127-140. doi: 10.1016/j.annonc.2022.10.506. Epub 2022 Nov 10. PMID: 36372281.
3. Lamarca A, Barriuso J, McNamara MG, et al. Molecular targeted therapies: Ready for „prime time“ in biliary tract cancer. *J Hepatol.* 2020;73(1):170-185. doi: 10.1016/j.jhep.2020.03.007. Epub 2020 Mar 12. PMID: 32171892.

4. Kendre G, Murugesan K, Brummer T, et al. Charting co-mutation patterns associated with actionable drivers in intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Hepatol.* 2023;78(3):614-626. doi: 10.1016/j.jhep.2022.11.030. Epub 2022 Dec 15. PMID: 36528236.

Další literatura u autora
a na www.onkologics.cz