

IDH mutovaný cholangiokarcinom

IDH1 mutace je nejčastější alterací u iCCA, kde je přítomná u 10–20 % pacientů. Nejčastěji se jedná o IDH1 mutaci R132 (3). Mutace IDH1 (enzymu účastníciho se buněčného metabolismu) vede k získání funkce enzymu IDH1, která vede k akumulaci onkometabolitu 2-hydroxyglutarátu, který blokuje buněčnou diferenciaci a vede k iniciaci tumorigeneze. Ivosidenib je molekula specificky působící proti mutované formě IDH1 enzymu. Ivosidenib byl testován ve studii fáze III, ClardIDHy, kde 185 předléčených pacientů bylo randomizováno v poměru 2:1 k ivosidenibu vs. 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 (32). 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 (33). Jsou již k dispozici i data z reálné praxe, která potvrzují benefit ivosidenibu. V roce 2023 byl prezentován soubor 11 italských pacientů, kteří byli ivosidenibem léčeni v 2.–4. linii. Pozorovaný mPFS byl 4,4 měsíce a mOS byl 15 měsíců. Kontrola onemocnění byla 63 %, včetně 2 pacientů, kteří dosáhli částečné odpovědi (34). Léčbu ivosidenibem lze zvažovat u všech pacientů v dobrém celkovém stavu s příslušnou targetabilní alterací, samozřejmě s rizikem inefektivity a časného selhání terapie. Je proto potřeba identifikovat prediktory odpovědi na ivosidenib nad rámec detekce IDH1 mutace.

FGFR2 fúze u cholangiokarcinomu

FGFR2 alterace (fúze, mutace, amplifikace) jsou přítomné asi u 9 % pacientů s CCA, s vyšší frekvencí výskytu v případě iCCA (35).

Pemigatinib je potentní inhibitor FGFR 1, 2, 3. Ve studii fáze II, FIGHT-202, byl pemigatinib testován u pacientů s progresí onemocnění

na alespoň jedné linii předchozí terapie. Studie měla 3 kohorty: 107 pacientů s FGFR fúze, 20 s jinými typy FGFR alterací a 18 bez FGFR alterací. Benefit pemigatinibu byl prokázán pouze v kohortě s FGFR fúze, kde ORR byl 35,5 %. V této kohortě byl mPFS 6,9 měsíce a mOS 21,1 měsíce (36). Aktualizované, finální výsledky tato data potvrzují (37). I v případě pemigatinibu přibývá dat z reálné klinické praxe, která potvrzují výsledky registrační studie. Byla prezentována práce z francouzských a italských center, kde bylo pemigatinibem léčeno celkem 72 pacientů s mPFS 8,7 měsíce, mOS 17,1 měsíce a profil toxicity odpovídal předchozím zkušenostem (38). Obdobný benefit z léčby v reálné praxi pemigatinibem u pacientů ($n = 120$) v USA byl recentně prezentován, kdy mPFS byl 7,4 měsíce (39).

Infigratinib, inhibitor FGFR 1, 2, 3, byl v rámci studie fáze II testován na obdobné populaci pacientů jako pemigatinib. Při znalosti efektivity pemigatinibu pouze u pacientů s FGFR fúze 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 (40).

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 futibatinib. 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 futibatinibem. Navíc se ukazuje, že futibatinib je účinný i v případě mutací v FGFR2 kinázové doméně, kde jiné FGFR inhibitory mají malou, resp. žádnou účinnost (41).

Společnou vlastností všech neselektivních FGFR 1–4 inhibitorů je toxicita (zejména hyperfosfatemie a průjem) a vznik rezistence. Jednou z nových molekul, které eliminují tyto skutečnosti, je RLY-4008, vysoce selektivní, ireverzibilní FGFR2 inhibitor (42). 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 % (43).

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 (44).

BRAF mutovaný cholangiokarcinom

BRAF mutovaný CCA se vyskytuje přibližně u 5 % pacientů s vyšší incidencí v případě eCCA (3). Efektivita inhibice BRAF mutovaného CCA kombinací dabrafenib + trametinib 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 (45).

Her2 pozitivní cholangiokarcinom

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 (46).

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-de-ruxtecán. I v této studii se jednalo o předléčenou populaci. Dosažený ORR byl 22 % pro všechny CCA pacienty, mPFS byl 7,4 měsíce. Navíc ORR byl až 56,3 % pro IHC3+ CCA pacienty, nicméně u IHC2+ byl ORR 0 % (47).

Další anti-Her2 molekulou, která byla testována v populaci Her2 pozitivního CCA, je zanidatamab, bispecifická anti-Her2 protilátka. Zanidatamab byl hodnocen v studii fáze IIb, HERIZON-BTC-01. Do studie bylo zařazeno 80 předléčených pacientů a dosažený ORR