

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 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 (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 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 (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 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 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