

Súčasná možnosti liečby pokročilého a metastatického karcinómu žľových ciest

MUDr. Mgr. Zuzana Mináriková, PhD., MUDr. Natália Pazderová, MUDr. Benjamín Špánik, MUDr. Štefan Pörsök, PhD., MPH

Klinika klinickej onkológie, Národný onkologický ústav, Bratislava

Cholangiokarcinóm (CHC) je najčastejší podtyp karcinómu žľových ciest (BTC) a ochorenie s nepriaznivou prognózou. Incidencia intrahepatálneho cholangiokarcinómu narastá, najmä v rozvinutých krajinách. Rizikové faktory zahŕňajú primárnu sklerotizujúcu cholangitídu, hepatitídy, parazitózy a genetické predispozície. Pokroky v molekulárnej diagnostike (*IDH1/2*, *FGFR2*, *KRAS*, *TP53*, *BAP1*) umožňujú personalizovanú liečbu. Štandardná chemoterapia (gemcitabín/cisplatina) je dopĺňaná imunoterapiou (durvalumab, pembrolizumab) a cieľovými liekmi (napr. pemigatinib). Prehľadový článok sumarizuje aktuálne poznatky o patogenéze a liečbe CHC s dôrazom na molekulárne cieľový prístup.

Kľúčové slová: cholangiokarcinóm, imunoterapia, personalizovaná liečba, molekulárna diagnostika

Current therapeutic options for advanced and metastatic biliary tract cancer

Cholangiocarcinoma (CCA) is the most common subtype of biliary tract cancer (BTC) and a disease with a poor prognosis. The incidence of intrahepatic cholangiocarcinoma is rising, particularly in developed countries. Risk factors include primary sclerosing cholangitis, viral hepatitis, parasitic infections, and genetic predispositions. Advances in molecular diagnostics (*IDH1/2*, *FGFR2*, *KRAS*, *TP53*, *BAP1*) have enabled the development of personalized therapeutic strategies. Standard chemotherapy (gemcitabine/cisplatin) is increasingly combined with immunotherapy (durvalumab, pembrolizumab) and targeted agents (e.g., pemigatinib). This review article summarizes current knowledge into the pathogenesis and treatment of CCA, with emphasis on a molecularly targeted approach.

Key words: cholangiocarcinoma, immunotherapy, personalized treatment, molecular diagnostics

Onkológia (Bratisl.), 2025;20(5):291-300

Klasifikácia, incidencia, epidemiológia, rizikové faktory a prognóza

Nádory zo žľových ciest (biliary tract cancer, BTC) predstavujú spektrum invazívnych nádorov, zvyčajne adenokarcinómov, vychádzajúcich zo žľčníka alebo ductus cysticus (žľčníkový karcinóm – gallbladder carcinoma, GBC), resp. zo žľových ciest (cholangiokarcinóm – CHC). Cholangiokarcinóm, zhubný nádor epitelu žľových ciest, delíme na intrahepatálny (iCCA) a extrahepatálny (eCCA) – a ten ďalej na perihilárny (pCCA) a distálny (dCCA) typ. CHC predstavuje agresívne zhubné ochorenie žľových ciest s výrazne nepriaznivou prognózou, najmä v pokročilých štádiách (17, 18). Napriek pokrokom v diagnostike a liečbe zostáva celkové prežítie pacientov s metastatickým ochorením nízke (2). I keď ide o relatívne vzácne ochorenie, jeho incidencia má v posledných desaťročiach v západných krajinách stúpajúci trend, najmä v prípade intrahepatálneho CHC. Výskyt extrahepatálneho CHC zostáva stabilný alebo mierne klesá (1, 2, 3).

Globálne sa ročná incidencia CHC pohybuje medzi 0,3 – 2 prípadmi na

100 000 obyvateľov, pričom najvyšší výskyt je zaznamenaný v juhovýchodnej Ázii, čo súvisí s endemickým výskytom parazitárnych infekcií. V Európe sa incidencia iCCA zvyšuje, pravdepodobne výsledkom zlepšenej diagnostiky a klasifikácie (3). Na Slovensku sú dáta menej systematicky zaznamenávané, no podľa údajov Národného centra zdravotníckych informácií (NCZI) ide o desiatky až nižšie stovky prípadov ročne, pričom väčšina pacientov je diagnostikovaná, žiaľ, až v pokročilom štádiu (4).

K hlavným rizikovým faktorom CHC patrí primárna sklerotizujúca cholangitída (PSC), hepatobiliárne parazitózy, hepatolitíaza, choledochálne cysty, cirhóza pečene, chronická infekcia vírusmi hepatitídy B a C, ako aj expozícia toxickým látkam (6). V posledných rokoch sa venuje pozornosť genetickým a molekulárnym charakteristikám CHC. Medzi časté genetické alterácie patria mutácie v génoch *IDH1* a *IDH2* (izocitrátdehydrogenáza 1 a 2), fúzie *FGFR2* (Fibroblast Growth Factor Receptor 2, receptor pre fibroblastový rastový faktor 2) – najmä pri intrahepatálnych formách,

ako aj *KRAS* (onkogén *KRAS*, Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog), *TP53* (gén pre tumor supresorový proteín p53), *ARID1A* (AT-Rich Interaction Domain 1A, „interakčná doména s vysokým obsahom adenínu a tymínu, typ 1A“) a *BAP1* (BRCA1 Associated Protein 1, proteín asociovaný s BRCA1) (15, 16). Genetická špecifikácia CHC má diagnostický, prognostický a najmä terapeutický význam, pretože otvára nové možnosti personalizovanej liečby.

Prognóza CHC je nepriaznivá, päťročné prežítie je menej ako 20 % (3). Kuratívna resekcia je možná len u menej než 30 % pacientov (6). Rôzne metaanalýzy a multicentrické štúdie udávajú priemerné 5-ročné prežítie v rozmedzí 7 – 10 %, so zlepšením prežívania u pacientov po kuratívnej resekcii (20 – 25 %) a horšími výsledkami v prípade metastatického ochorenia (1 – 5 %) (1, 5). Celkovo je však väčšina pacientov diagnostikovaná v metastatickom štádiu (7). Medián celkového prežívania pri metastatickom ochorení sa podľa najnovších publikovaných štúdií a klinických dát pohybuje v rozmedzí medzi 6 až 12 me-

siacmi (1, 5, 7). Predĺženie prežívania je u vybraných pacientov možné dosiahnuť použitím najnovších imunoterapeutických prístupov, prípadne využitím cieľenej liečby (7).

Liečba v prvej línii BTC

V prvej línii pokročilého BTC je dnes svetovým štandardom liečby chemoterapia v kombinácii s imunoterapiou. Iniciálne v liečbe BTC postupne prichádzali dôkazy o prínose chemoterapie porovnaním s BSC (best supportive care, najlepšia podporná liečba) na celkové prežívanie (OS – overall survival) (14). Následne v britskej multicentrickej randomizovanej štúdii fázy III – ABC-02, kombinácia gemcitabín – cisplatina (GC) preukázala benefit na OS v porovnaní s monoterapiou gemcitabínom (8). Zistenia boli potvrdené na ázijskej populácii japonskou randomizovanou štúdiou fázy II – BT22 (9). Medián celkového prežívania v štúdii ABC-02 bol v prípade použitia kombinovanej liečby 11,7 mesiaca (95 % CI: 9,5 – 14,3) oproti 8,1 mesiaca (95 % CI: 6,5 – 9,1) pri monoterapii gemcitabínom (HR: 0,64; 95 % CI: 0,52 – 0,80; $p < 0,001$), čo predstavuje 36 % zníženie rizika smrti pri použití kombinovanej liečby. V štúdii BT22 bol trend podobný (HR 0,69; 95 % CI: 0,42 – 1,13; $p = 0,13$), hoci štatisticky nevýznamný, pravdepodobne pre menšiu vzorku pacientov ($n = 84$). Konfidenčné intervaly sa však prekrývali, čo naznačuje konzistentný efekt v rôznych populáciách, aj keď dôkaz z BT22 nie je taký robustný (8, 9, 10). Aktuálne nie je dostatok dôkazov na odporúčanie pokračovania v uvedenej liečbe dlhšie ako 6 mesiacov, pričom rozhodnutie by malo závisieť od toxicity, znášanlivosti a odpovede tumoru (10). S cieľom zníženia toxicity liečby môže byť cisplatina nahradená oxaliplatinou pre zníženie rizika renálneho poškodenia (11). Rovnocennou kombináciou je podanie gemcitabínu v kombinácii s molekulou S1 (fluoropyrimidínový derivát – tegafur – gimeracil – oteracil) u japonských pacientov (12). V prípade zníženého výkonnostného stavu (PS 2 – performance status) alebo krehkosti pacienta prichádza do úvahy aj monoterapia gemcitabínom. Ak je zabezpečená adekvátna priechodnosť žlčových

ciest (pri ich postihnutí), je možné použiť kombinovanú liečbu aj v prípade mierne zvýšených hladín bilirubínu (13).

Použitie imunoterapie v prvej línii BTC

Na použitie imunoterapie sú kľúčovými štúdie TOPAZ-1 a KEYNOTE-966. Štúdia TOPAZ-1 bola medzinárodná, randomizovaná, dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná klinická štúdia fázy III, ktorej cieľom bolo vyhodnotiť účinnosť a bezpečnosť pridania inhibítora kontrolného bodu imunity (ICI – immune checkpoint inhibitor) zameraného na ligand PD-L1 (programmed death-ligand 1) – durvalumabu, k štandardnej chemoterapii gemcitabín + cisplatina (GC) u pacientov s pokročilým alebo metastatickým biliárnym karcinómom (BTC). Do štúdie bolo zaradených 685 pacientov zo 17 krajín, ktorí boli náhodne rozdelení v pomere 1 : 1 do dvoch skupín – experimentálna skupina dostávala durvalumab spolu s chemoterapiou počas 8 cyklov, následne pokračovala v monoterapii durvalumabom až do progresie ochorenia alebo intolerancie. Kontrolná skupina dostávala rovnakú chemoterapiu v kombinácii s placebom a následne pokračovala v samotnom placebe (19, 24).

Primárnym cieľom štúdie bolo celkové prežívanie, medzi sekundárne ciele patrilo PFS, miera objektívnej odpovede (ORR) a hodnotenie bezpečnostného profilu. Po mediáne sledovania 23,4 mesiaca bol zaznamenaný medián celkového prežívania 12,9 mesiaca v skupine s durvalumabom, v porovnaní s 11,3 mesiaca v skupine s placebom. Tento rozdiel bol štatisticky významný s HR 0,76 (95 % CI: 0,64 – 0,91), čo predstavuje 24 % zníženie rizika úmrtia. Medián PFS bol takisto vyšší v skupine s durvalumabom (7,2 vs. 5,7 mesiaca) a miera odpovede dosiahla 26,7 % oproti 18,7 % v skupine s placebom (19, 20). Navyše, trojročné celkové prežívanie bolo 14,6 % v skupine s durvalumabom oproti iba 6,9 % v kontrolnej skupine, čo poukazuje na dlhodobý klinický prínos (20). Z hľadiska bezpečnosti bol durvalumab dobre tolerovaný. Závažné nežiaduce účinky (stupeň 3 – 4) sa vyskytli u 74 % pacientov, čo je porovnateľné so 75 % v skupine s placebom. Imunitne sprostredkované

nežiaduce účinky sa síce očakávajú častejšie vyskytli pri terapii durvalumabom (12,7 % vs. 4,7 %), ale väčšina bola mierneho až stredného stupňa a len 2,4 % dosiahlo stupeň 3 alebo 4. Štúdia TOPAZ-1 teda potvrdila, že pridanie durvalumabu k štandardnej chemoterapii vedie k štatisticky aj klinicky významnému zlepšeniu prežívania bez podstatného navýšenia toxicity. Táto kombinácia sa preto stala novým štandardom prvej línie liečby u pacientov s pokročilým alebo metastatickým BTC (20, 21).

Podobný dizajn mala štúdia KEYNOTE-966 – medzinárodná, randomizovaná, dvojito zaslepená a placebom kontrolovaná klinická štúdia fázy III, hodnotiaca účinnosť a bezpečnosť pridania pembrolizumabu, imunoterapie z triedy inhibítorov PD-1, k štandardnej chemoterapii (GC) u pacientov s pokročilým alebo metastatickým biliárnym karcinómom. Do štúdie bolo zaradených až 1 069 pacientov, ktorí boli v pomere 1 : 1 randomizovaní do dvoch skupín. Dizajn a ciele štúdie boli obdobné ako v štúdii TOPAZ-1. Kľúčové výsledky ukázali štatisticky významný rozdiel mediánu OS (12,7 vs. 10,7 mesiaca; HR 0,83; 95 % CI: 0,72 – 0,95; $p = 0,0034$), čo predstavuje približne 17 % zníženie rizika úmrtia. Podobne došlo aj k zlepšeniu prežívania bez progresie (medián PFS 6,5 vs. 5,6 mesiaca), ako aj miery ORR (26,1 % vs. 15,5 %). Bezpečnostný profil pembrolizumabu bol zhodný s očakávaniami pre imunoterapiu a podobný ako v štúdii TOPAZ-1 s durvalumabom. K prerušeniu liečby pre nežiaduce udalosti došlo u 15 % pacientov v skupine s pembrolizumabom a u 9 % v kontrolnej skupine (22). Štúdia KEYNOTE-966 preukázala, že aj kombinácia pembrolizumabu so štandardnou chemoterapiou poskytuje štatisticky aj klinicky významné zlepšenie celkového prežívania u pacientov s pokročilým BTC a predstavuje tak novú alternatívu liečby prvej línie pre túto ťažko liečiteľnú diagnózu (22, 23). Sumárne môžeme konštatovať, že kombinácia cisplatiny a gemcitabínu s pembrolizumabom alebo durvalumabom predstavuje vhodnú možnosť prvolíniovej liečby. V súčasnosti neexistujú žiadne zreteľné klinické, biochemické ani molekulárne biomarkery ani výrazné rozdiely v účinnosti či to-

xicite, ktoré by uprednostňovali jeden inhibítor imunitného kontrolného bodu pred druhým (23).

Intenzifikovaná liečba prvej línie BTC

Intenzifikácia chemoterapie prostredníctvom trojkombinačných režimov je v štádiu hodnotenia. V tomto kontexte je zaujímavá japonská štúdia KHBO1401-MITSUBA, ktorá porovnávala štandardnú chemoterapiu GC s trojkombináciou po pridaní S1 – tzv. režim GCS. Štúdia preukázala zlepšenie miery ORR aj celkového prežívania v prípade tripletu (24, 25). Zaradených bolo 246 pacientov s neliečiteľným alebo recidivujúcim pokročilým biliárnym karcinómom. Medián OS dosiahol 13,5 mesiaca v GCS skupine oproti 12,6 mesiaca v skupine so štandardnou chemoterapiou s hodnotou HR 0,79 (90 % CI: 0,628 – 0,996; $p = 0,046$), čo naznačuje približne 21 % zníženie rizika úmrtia. Medián PFS dosiahol 7,4 mesiaca oproti 5,5 pri použití doubletu (HR 0,75; 95 % CI: 0,577 – 0,970; $p = 0,015$). Výrazný rozdiel sa prejavil aj v miere objektívnej odpovede – 41,5 % v GCS ramene oproti iba 15,0 % pri použití štandardného GC režimu (25). Výsledky ukazujú, že GCS režim vedie k štatisticky významnému a klinicky relevantnému zlepšeniu sledovaných parametrov, čo podporuje použiteľnosť tohto režimu aj v klinickej praxi (25).

Naopak, režim mFOLFIRINOX (5-fluorouracil – leukovorín – irinotekán – oxaliplatina; (štúdia PRODIGE 38 AMEBICA, fáza II) a kombinácia gemcitabín – cisplatina – nab-paklitaxel (GAP) (štúdia SWOG S1815, fáza III) nepreukázali lepšiu účinnosť než štandardná dvojkombinácia cisplatina – gemcitabín u pacientov s pokročilým BTC (26, 27). V obidvoch štúdiách bola zaznamenaná vyššia miera toxicity pri použití tripletu oproti štandardnej dvojkombinácii GC. V štúdii PRODIGE 38 AMEBICA realizovanej vo Francúzsku bol porovnávaný režim mFOLFIRINOX s kombináciou GC u pacientov s pokročilým biliárnym karcinómom. Výsledky ukázali, že mFOLFIRINOX nepreukázal významné zlepšenie celkového prežívania, keďže medián OS bol 11,7 mesiaca v skupine s mFOLFIRINOXom oproti 13,8 mesiaca v skupine

Tabuľka 1. Kľúčové štúdie v liečbe metastatického karcinómu žlčových ciest

Štúdia	Línia	Liečebná stratégia	Výsledok (% zlepšenie)
ABC-02	1.	cisplatina + gemcitabín vs. gemcitabín	OS 11,7 vs. 8,1 m (HR 0,64), PFS 8,0 vs. 5,0 m (HR 0,7), ORR 26,1 vs. 15,5 %
BT22	1.	cisplatina + gemcitabín vs. gemcitabín	OS 11,2 vs. 7,7m (HR 0,69), PFS 5,8 vs. 3,7m (HR 0,66, bez štatistického potvrdenia), ORR 19,5 vs. 12,5 %
TOPAZ-1	1.	gemcitabín + cisplatina + durvalumab vs. GC	OS 12,9 vs. 11,3 m (HR 0,76), PFS 7,2 vs. 5,7 m (HR 0,75), ORR 26,7 vs. 18,7 %
KEYNOTE-966	1.	gemcitabín + cisplatina + pembrolizumab vs. GC	OS 12,7 vs. 10,9 m (HR 0,83), PFS 6,5 vs. 5,6 m (0,86), ORR 26,1 vs. 15,5 %
FUGA-BT	1.	gemcitabín + cisplatina + S-1 vs. GC	OS 13,5 vs. 12,6 m (HR 0,79), PFS 7,4 vs. 5,5 m (0,86), ORR 41,5 vs. 15,0 %
SWOG S1815	1.	gemcitabín + cisplatina + nab-paklitaxel vs. GC	OS bez signifikantného zlepšenia; zvýšená toxicita
PRODIGE 38 AMEBICA	1.	mFOLFIRINOX vs. GC	OS bez signifikantného zlepšenia; zvýšená toxicita
ABC-06	2.	FOLFOX vs. podporujúca starostlivosť	OS 6,2 vs. 5,3 m (HR 0,69), PFS neuvedené, ORR 5 %
NIFTY	2.	Nal-IRI + 5-FU/LV vs. 5-FU/LV	OS 8,6 vs. 5,5 m (HR 0,68), PFS 4,2 vs. 1,7 m (HR 0,61), ORR 14,8 vs. 5,8 %

OS – celkové prežívanie, PFS – prežívanie bez progresie, ORR – miera objektívnej odpovede, HR – pomerné riziko

s GC (HR 1,08; 95 % CI: 0,73 – 1,60; $p = 0,70$). Podobne, medián PFS dosiahol len 6,2 mesiaca pri mFOLFIRINOXe v porovnaní so 7,4 mesiaca pri GC (27, 28). Štúdia SWOG S1815 takisto nespĺnila svoj primárny cieľ, keďže medián celkového prežívania bol 14,0 mesiacov v GAP ramene oproti 13,6 mesiaca v GC ramene (HR 0,91; 95 % CI 0,72 – 1,14; $p = 0,41$), čo nepredstavovalo štatisticky signifikantné zlepšenie. Napriek negatívnym celkovým výsledkom exploratórne analýzy ukázali potenciálny benefit GAP kombinácie u pacientov s lokálne pokročilým ochorením a karcinómom žlčníka, čo môže mať význam pre budúce klinické štúdie v týchto subpopuláciách (26). Kľúčové štúdie v liečbe metastatického karcinómu žlčových ciest ukazuje tabuľka 1.

Nové trendy a prebiehajúce štúdie v prvej línii BTC

Z novínok z výročného zasadnutia American Society of Clinical Oncology (ASCO 2025) bola zaujímavá prezentácia rilvegostomigu v kombinácii s chemoterapiou pri pokročilom BTC. Ide o prvú analýzu podštúdie GEMINI-Hepatobiliary, skupina A. Štúdia GEMINI-Hepatobiliary (NCT05775159) je medzinárodná, otvorená, klinická štúdia fázy II s tzv. master protokolom zameraná na hodnotenie nových imunoterapeutických režimov u pacientov s pokročilým hepatobiliárnym karcinómom vrátane

biliárných nádorov (BTC). Cieľom je preskúmať účinnosť a bezpečnosť rôznych bišpecifických protilátok, ktoré sú zacielené na imunitné kontrolné body, a to buď v monoterapii, alebo v kombinácii s chemoterapiou. Jedným z hlavných ramien štúdie je skupina A, v ktorej sa skúma kombinácia rilvegostomigu (bišpecifickej protilátky blokujúcej PD-1 a TIGIT na T-lymfocytoch) s chemoterapiou – GC. Táto kombinácia bola predstavená na ASCO 2025 a označená ako sľubná stratégia v prvej línii liečby pokročilého BTC, hoci konkrétne výsledky účinnosti zatiaľ neboli zverejnené (29). Ďalším významným ramenom je skupina B, kde sa testuje kombinácia volrustomigu (bišpecifická protilátka zameraná na PD-1 a CTLA-4) s rovnakou chemoterapiou (29). Okrem toho štúdia obsahuje niekoľko ďalších skupín (MONO, 1A–1E), kde sa skúmajú volrustomig alebo rilvegostomig v monoterapii, ako aj v dvoj- alebo trojkombináciách s cieľovými liečivami, ako sú bevacizumab (anti-VEGF) a lenvatinib (inhibitor tyrozínkinázy). Primárne ciele štúdie zahŕňajú prežívanie bez progresie (PFS) a bezpečnostný profil, zatiaľ čo sekundárne ciele zahŕňajú celkové prežívanie (OS), mieru objektívnej odpovede (ORR) a trvanie tejto odpovede. Do štúdie sú zaradení pacienti s pokročilým alebo metastatickým BTC a dobrým výkonnostným stavom (ECOG 0–1). Aktuálne prebieha vo viacerých centrách

v USA, Európe a Ázii. Štúdia GEMINI-Hepatobiliary tak predstavuje dôležitý krok smerom k personalizovanej imunochemoterapii pri biliárnom karcinóme, pričom využíva pokročilé imunomodulačné prístupy na báze duálnej inhibície PD-1, TIGIT a CTLA-4. Výsledky jednotlivých skupín sa očakávajú v nasledujúcich rokoch a môžu mať zásadný vplyv na budúce štandardy prvej línie liečby BTC (29).

Perspektívnou je takisto prebiehajúca globálna, randomizovaná štúdia fázy III (NCT06282575) HERIZON-BTC-302, ktorá skúma kombináciu zanidatamabu + GC vs. GC samotné ± inhibitor PD-1 alebo PD-L1 (pembrolizumab alebo durvalumab, podľa rozhodnutia lekára, ak je schválený lokálne) v I. línii u pacientov s HER2-pozitívnym BTC (30). Je založená na poznatkoch zo štúdie HERIZON-BTC-01 (fáza II), ktorá preukázala sľubnú protinádorovú aktivitu pri monoterapii zanidatamabom takmer u 80 % pacientov s predliečeným HER2-pozitívnym BTC (IHC 3+ alebo IHC 2+ s ISH pozitivitou). Potvrdená miera objektívnej odpovede (ORR) bola 41,3 %, pričom odpovede boli rýchle, dlhodobé pretrvávajúce a sprevádzané zvládnuteľným bezpečnostným profilom (34). Zanidatamab je humanizovaná bišpecifická protilátka triedy IgG1 zameraná na HER2, ktorá sa viaže súčasne na dva neprekrývajúce sa epitopy na extracelulárnej doméne HER2. Vyvíja sa na liečbu solídnych nádorov exprimujúcich HER2 vrátane biliárneho karcinómu. Cieľom štúdie je potvrdenie účinnosti anti-HER2 liečby v prvej línii u pacientov s HER2-pozitívnym pokročilým/metastatickým BTC. Primárnym cieľom je PFS u pacientov s IHC 3+ aj v celkovej populácii, sekundárne ciele zahŕňajú OS a bezpečnosť (30).

Ďalšou prebiehajúcou otvorenou globálnou štúdiou je štúdia DESTINY-BTC-01 (NCT06467357), randomizovaná klinická štúdia fázy III, ktorá hodnotí účinnosť a bezpečnosť režimu trastuzumab deruxtecan (T-DXd) v kombinácii s rilvegostomigom oproti štandardu GC + durvalumab v prvej línii liečby pokročilého alebo metastatického BTC u pacientov s HER2-exprimujúcim nádorom (IHC 2+/3+). Štúdia má tri ramená: rameno A: T-DXd + rilvegostomig, rame-

no B: T-DXd v monoterapii a rameno C (štandard liečby): GemCis + durvalumab. Štúdia začala v auguste 2024 a očakávaný dátum ukončenia je máj 2029. Primárnym cieľom je opäť PFS, zatiaľ čo sekundárne a exploratívne ciele zahŕňajú celkové prežívanie (OS), potvrdenú mieru objektívnej odpovede (cORR), bezpečnosť a hodnotenia kvality života od pacientov. Cieľom je overiť, či kombinácia T-DXd s rilvegostomigom môže ponúknuť nadštandardný benefit oproti súčasnému režimu GC + durvalumab (30).

Liečba v druhej línii BTC

V druhej línii liečby biliárneho karcinómu sa terapeutické možnosti historicky opierali najmä o chemoterapiu, pričom miera odpovede zostávala limitovaná a prognóza nepriaznivá. S rastúcim poznaním molekulárnych alterácií BTC sa však začala éra cielenej liečby a imunoterapie, ktoré ponúkajú nádej na účinnejšiu a personalizovanú liečbu. Výber režimu v tejto fáze závisí od molekulárneho profilu nádoru, celkového stavu pacienta a predchádzajúcej odpovede na prvú líniu liečby (24).

V rámci druhej línie chemoterapie pokročilého alebo metastatického biliárneho karcinómu (BTC) u pacientov, ktorí zlyhali na prvej línii (zvyčajne GC), sú dostupné viaceré možnosti, pričom štandardom na základe údajov z randomizovaných štúdií je kombinácia **FOLFOX** (5-fluorouracil, leukovorín, oxaliplatin). Tento režim preukázal svoj prínos v randomizovanej kontrolovanej štúdii ABC-06, kedy dosiahol zlepšenie OS na 6,2 mesiaca v porovnaní s 5,3 mesiaca pri samotnej symptomatickej podpore (BSC). Pomerné riziko úmrtia (HR) bolo 0,69 (95 % CI: 0,50 – 0,97; p = 0,031), čo predstavuje jediný prospektívny a randomizovaný dôkaz účinnosti chemoterapie v tejto fáze ochorenia (35).

Režim **FOLFIRI** (5-FU, leukovorín a irinotekan) je v druhej línii liečby BTC používaný najmä na základe retrospektívnych analýz alebo menších prospektívnych štúdií. Niektoré z týchto prác naznačujú mierne vyššiu mieru ORR alebo dlhšie PFS v porovnaní s FOLFOX, avšak doposiaľ neexistuje dôkaz o prínose na OS z randomizovanej kontrolovanej štúdie. FOLFIRI môže byť zvážený

ako alternatíva najmä u pacientov, ktorí majú neurologickú toxicitu po predchádzajúcej liečbe (36, 37). Režim **CAPIRI** je akceptovateľnou alternatívou kombinovanej chemoterapie v 2. línii BTC u selektovaných pacientov, ale nepredstavuje štandardnú liečbu. V tomto kontexte stojí za zmienku štúdia GB-SELECT. Ide o multicentrickú, randomizovanú štúdiu fázy II, ktorá hodnotila účinnosť kombinovanej chemoterapie kapecitabínu s irinotekanom (CAPIRI) v porovnaní s irinotekanom samotným v druhej línii liečby u pacientov s pokročilým alebo metastatickým karcinómom žľazového tkaniva (GBC), ktorí progredovali po štandardnej prvej línii (zvyčajne GC). Celkovo bolo zaradených 98 pacientov, ktorí boli rovnomerne randomizovaní do dvoch terapeutických ramien. Primárnym cieľom tejto štúdie bolo 6-mesačné celkové prežívanie. Kombinácia CAPIRI viedla k mediánu PFS 3,7 mesiaca oproti 2,6 mesiaca pri monoterapii irinotekanom. Medián OS bol však mierne lepší v monoterapeutickom ramene (6,28 mesiaca vs. 5,16 mesiaca pre CAPIRI), teda pridanie kapecitabínu nepredstavovalo pre OS významný benefit. Objektívna miera odpovede dosiahla 13,3 % v skupine CAPIRI a 10,0 % v skupine s irinotekanom. Klinický benefit bol síce vyšší v ramene s CAPIRI (36,7 % vs. 30 %), avšak výskyt nežiaducich účinkov ≥ 3 stupňa bol takisto výrazne vyšší pri kombinácii liečiv (56,6 % vs. 36,6 %). Autori preto konštatovali, že hoci CAPIRI prináša mierne zlepšenie niektorých parametrov účinnosti, zvýšená toxicita bez preukázaného prínosu v celkovom prežívaní obmedzuje jeho využitie ako rutinnú druholíniovú možnosť (38). Tento režim by mal byť zvážený individuálne.

Kombinácia nanolipozomálneho irinotekanu (**nal-IRI**) s **5-FU** pri BTC bola inšpirovaná výsledkami štúdií pankreatického karcinómu. Na základe výsledkov štúdie NIFTY môže byť tento režim zvážený u pacientov s intoleranciou oxaliplatiny alebo ako alternatíva u vybraných pacientov mimo štandardného algoritmu. Štúdia NIFTY predstavuje prelomovú randomizovanú klinickú štúdiu fázy IIb, ktorá ako prvá cielene hodnotila účinnosť a bezpečnosť nanolipozomálneho irinotekanu (nal-IRI) v kombinácii s 5-fluorouracilom a leu-

kovorinom (5-FU/LV) u pacientov s pokročilým alebo metastatickým BTC po zlyhaní liečby štandardnou kombináciou cisplatiny a gemcitabínu (40). Štúdia bola multicentrická, otvorená a realizovaná v Južnej Kórei. Celkovo bolo zaradených 178 pacientov, ktorí boli randomizovaní v pomere 1 : 1 do dvoch liečebných ramien: nal-IRI + 5-FU/LV verzus 5-FU/LV samotný. Primárnym hodnoteným parametrom bolo PFS, hodnotené nezávislým centrálnym tímom. Medzi sekundárne ciele patrilo OS, ORR a bezpečnostný profil. Kombinácia nal-IRI + 5-FU/LV preukázala jasný klinický prínos: medián PFS dosiahol 4,2 mesiaca v porovnaní s 1,7 mesiaca pri samotnom 5-FU/LV (HR 0,61; 95 % CI: 0,44 – 0,86; $p = 0,004$). Medián OS bol 8,6 mesiaca oproti 5,5 v kontrolnom ramene (HR 0,68; 95 % CI: 0,48 – 0,95; $p = 0,02$). Režim zároveň vykazoval vyššiu mieru kontroly ochorenia (DCR) bez výrazného nárastu závažnej toxicity, preto kombinácia nal-IRI a 5-FU/LV predstavuje klinicky relevantnú možnosť v druhej línii liečby BTC (39, 40).

Výsledky štúdie NIFTY majú zásadný význam pre klinickú prax a liečbu pacientov s pokročilým cholangiokarcinómom, keďže predstavujú prvý presvedčivý dôkaz o účinnosti nanolipozomálneho irinotekanu v tejto indikácii, čím sa otvorila nová kapitola v liečbe tohto náročného ochorenia. Metaanalýza randomizovaných štúdií skúmajúcich aktivitu nal-IRI u predtým liečených pacientov s karcinómom žlčových ciest potvrdila, že kombinovaná terapia vykazuje štatisticky signifikantné zníženie rizika progresie (HR 0,70; 95 % CI: 0,50 – 0,97) v porovnaní s 5-FU/LV samotným (43). Na druhej strane je však dôležité poznamenať, že nemecká štúdia NALIRICC s podobným dizajnom neukázala zlepšenie v prežívaní napriek zlepšeniu objektívnej odpovede. Medián PFS bol 2,6 vs. 2,3 mesiaca ($p = 0,87$), ale medián OS 6,9 vs. 8,2 mesiaca (HR 1,08) pre nal-IRI vs. kontrolnú skupinu (41). Tento nesúlad môže byť spôsobený rozdielmi vo veľkosti vzorky (174 vs. 100 pacientov), proporciou pacientov s intrahepatálnym cholangiokarcinómom (43 % vs. 64 %) a etnickými obmedzeniami, čo poukazuje na potrebu ďalšieho výskumu v rôznych

populáciách. Z farmakokinetických štúdií vyplýva, že etnická príslušnosť má významný vplyv na farmakokinetiku nal-IRI, pričom ázijská populácia vykazuje vyššie plazmatické koncentrácie aktívneho metabolitu SN-38 ako aj zvýšenú incidenciu neutropénie 3. – 4. stupňa (23, 39, 41, 42). Napriek týmto úvahám štúdia NALIRICC je považovaná za negatívnu štúdiu, pričom nal-IRI nepriniesol benefit na OS ani PFS a kombinácia nal-IRI + 5-FU/LV nepreukázala žiadne zlepšenie v PFS ani OS v porovnaní s 5-FU/LV samotným. Je potrebné zdôrazniť aj najkontroverznejší aspekt štúdie NIFTY, čím bola dramatická zmena primárnych výsledkov po opakovanej zaslepenej centrálnej rádiologickej revízii hodnotenia PFS (30 % nesúlad). Medián PFS sa po prehodnotení v experimentálnej skupine znížil z pôvodných 7,1 mesiaca na 4,2 mesiaca, čo predstavuje takmer 41 % pokles oproti pôvodným údajom (39). Táto výrazná revízia vyvoláva vážne otázky o spoľahlivosti pôvodných nálezov a metodológii štúdie a predstavuje aj významné obmedzenie interpretácie výsledkov štúdie.

Vzhľadom na uvedené je zaujímavou najnovšia „Network“ metaanalýza publikovaná v roku 2025, ktorá predstavuje najkomplexnejšie hodnotenie dostupných možností druhej línie chemoterapie pre pokročilý biliárny karcinóm, a ktorá zahrnula osem štúdií s celkovým počtom 1 621 pacientov. Analýza bola realizovaná prostredníctvom komplexného prehľadávania literatúry v databázach PubMed, Cochrane a EMBASE do júla 2024, so zameraním na pacientov, ktorí podstúpili druhú líniu chemoterapie po zlyhaní platinového režimu prvej línie. Výsledky analýzy ukázali štatisticky významný benefit na OS u troch režimov v porovnaní s kontrolou: 5-FU/LV v kombinácii s platinou (oxaliplatina alebo cisplatina) s HR 0,52 (95 % CI: 0,30 – 0,91), nal-IRI plus 5-FU/LV s HR 0,54 (95 % CI: 0,32 – 0,92), a FOLFOX s HR 0,69 (95 % CI: 0,50 – 0,96). Pre PFS sa kombinácia nal-IRI s 5-FU/LV ukázala ako najúčinnnejšia s hazard ratio 0,61 (95 % CI: 0,44 – 0,85) v porovnaní s monoterapiou 5-FU, čo predstavuje 39 % zníženie rizika progresie. Na základe týchto výsledkov autori dospeli k záveru, že pre

druhú líniu chemoterapie BTC po zlyhaní kombinácie gemcitabínu s platinou sa kombinácia nal-IRI s 5-FU/LV javí ako najperspektívnejšia druhá línia terapie z hľadiska oboch primárnych endpointov – celkového prežívania aj prežívania bez progresie (23).

Okrem spomínaných a etablovaných režimov existujú dáta aj pre niekoľko ďalších menej používaných chemoterapeutických možností v druhej línii liečby pokročilého alebo metastatického BTC. Niektoré z nich sa používajú individuálne v klinickej praxi, iné sú predmetom prebiehajúceho výskumu. Jednou z alternatív je kombinácia gemcitabínu a oxaliplatiny (**GEMOX**), ktorá sa síce častejšie využíva v prvej línii, no v niektorých prípadoch sa opätovne podáva aj v druhej línii, najmä u pacientov s kontraindikáciou cisplatiny alebo s predchádzajúcou dlhou odpoveďou na gemcitabínový režim. Dáta podporujúce túto indikáciu sú však obmedzené prevažne na retrospektívne analýzy (23). Ďalšou možnosťou je použitie modifikovaného režimu **FOLFIRINOX** (mFOLFIRINOX). Hoci vo francúzskej štúdii fázy II PRODIGE 38 AMEBICA nepreukázal lepšiu účinnosť oproti kombinácii cisplatiny s gemcitabínom v prvej línii, jeho použitie v druhej línii je skúmané najmä u mladších pacientov v dobrom výkonnostnom stave, pri akceptácii vyššej toxicity. V staršej holandskej štúdii fázy II (NCT02456714) dosiahol mFOLFIRINOX medián PFS 6,2 mesiaca a medián OS 10,7 mesiaca s objektívnou mierou odpovede 10 % (23, 45). V prípade zlého výkonnostného stavu (ECOG ≥ 2) alebo u krehkých pacientov prichádza do úvahy aj monoterapia 5-FU alebo kapecitabínom, ktorá má nižšiu toxicitu a môže predstavovať bezpečnejší kompromis pri zachovaní určitého terapeutického efektu (42, 23).

V posledných rokoch bol v rámci BTC skúmaný aj **trifluridín/tipiracil (TAS-102)**, perorálna chemoterapia účinná pri metastatickom kolorektálnom karcinóme, s preukázanou klinickou aktivitou. Ukončená štúdia fázy II preukázala sľubnú protinádorovú aktivitu s mediánom prežívania bez progresie 3,8 mesiaca, mediánom celkového prežívania 9,1 mesiaca (95 % CI: 4,4 – 11,4 mesiaca), pričom 32 % pacientov bolo bez pro-

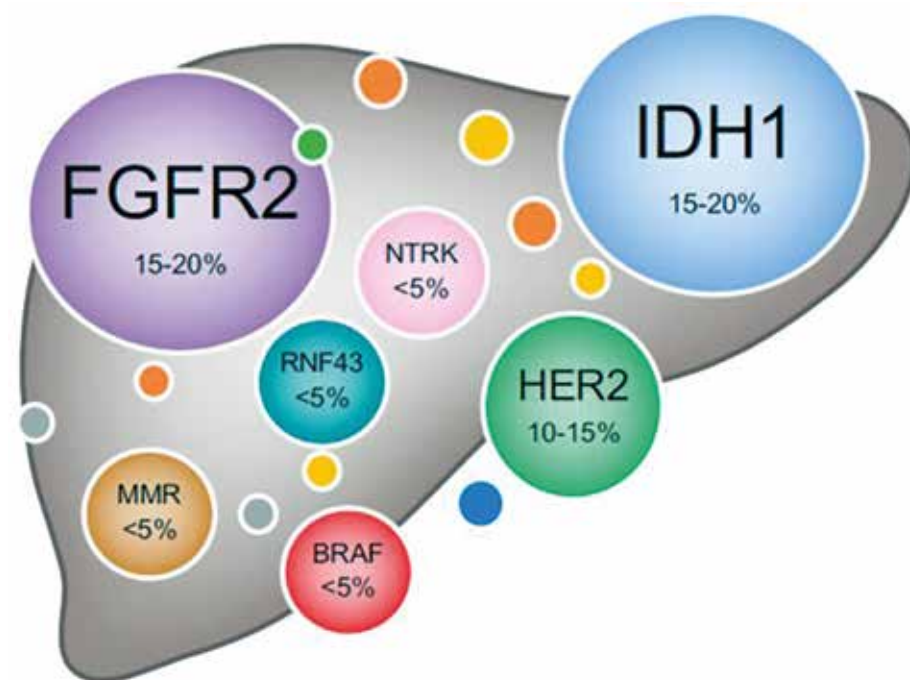
gresie po 16 týždňoch liečby, čo spĺňalo predefinované kritériá účinnosti (46). Štúdia kombinácie TAS-102 s irinotekanom dosiahla podobné výsledky s mediánom celkového prežívania 6,1 mesiaca. Režim vykazoval akceptovateľný bezpečnostný profil aj u vysoko predliečených pacientov (59,3 % dostalo tri alebo viac predchádzajúcich línii liečby), pričom najčastejšie nežiaduce účinky zahŕňali neutropéniu, anémiu a únavu stupňa G1-2. Hoci medián celkového prežívania je podobný ako pri použití režimu FOLFOX v štúdii ABC-06 (6,2 mesiaca), ide o neporovnateľné populácie a nižšiu dôkazovú úroveň (47, 48).

Možnosťou druholíniovej liečby je aj tzv. „rechallenge“ pôvodného režimu (napr. GC), ak pacient predtým profitoval z prvej línie po dlhší čas (typicky > 6 mesiacov) a k progresii došlo až po jej ukončení. Na základe robustnosti dát však FOLFOX stále zostáva preferovanou voľbou v druhej línii BTC u pacientov s dostatočným výkonnostným stavom, na základe údajov z randomizovanej štúdie ABC-6 a aj v rámci v medzinárodných odporúčaní (ESMO, NCCN). U časti pacientov však vstupuje do úvahy účasť v klinických štúdiách alebo cieľná liečba orientovaná podľa molekulárneho profilu (23).

Cieľná liečba

Cieľná liečba predstavuje paradigmatickú zmenu v manažmente pokročilého biliárneho karcinómu, pričom sa zameriava na špecifické molekulárne alterácie namiesto tradičnej chemoterapie (49). Zatiaľ čo možnosti chemoterapie v druhej línii zostávajú limitované so skromnou účinnosťou, cieľná terapia ponúka nádej na personalizovanú medicínu založenú na molekulárnom profile nádoru (50). Analýza na základe kritérií ESMO Scale for Clinical Actionability of molecular Targets (ESCAT) potvrdzuje, že pacienti s alteráciami klasifikovanými ako ESCAT tier I-II majú dlhší medián celkového prežívania (22,6 mesiaca) v porovnaní s pacientmi s alteráciami tier III-IV alebo bez ESCAT alterácií (14,3 mesiaca). Implementácia komplexného genomického profilovania umožňuje identifikovať cieľteľné alterácie približne u 50 – 66 % pacientov s pokročilým BTC (52).

Obrázok 1. Schematický prehľad terapeuticky ovplyvniteľných driver-mutácií pri nádoroch žlčových ciest



FGFR2 – receptor 2 pre fibroblastový rastový faktor, HER2 – receptor 2 pre ľudský epidermálny rastový faktor, IDH1 – izocitrátdehydrogenáza 1, NTRK – neurotrofický receptor tyrozínkinázy, MMR – deficiencia mechanizmu opravy nesprávne sparovaných báz (mismatch repair) (podľa 85)

Molekulárne profilovanie biliárnych karcinómov odhaľuje významné rozdiely medzi jednotlivými podtypmi, pričom intrahepatálny cholangiokarcinóm vykazuje najvyššiu frekvenciu cieľteľných alterácií s výskytom FGFR2 fúzií u 10 – 16 % pacientov a IDH1 mutácií u 20,3 % pacientov (54). Extrahepatálny cholangiokarcinóm sa charakterizuje vyššou frekvenciou KRAS mutácií (37,1 %) a TP53 mutácií (34,4 %), v porovnaní s intrahepatálnym typom, kde sú tieto mutácie zastúpené v nižšom percente (53, 55). Celkovo sa molekulárne alterácie nachádzajú u viac ako 80 % pacientov s BTC, pričom najčastejšie ide o mutácie TP53 a KRAS, ktoré sú asociované so signifikantne horšou prognózou (53). Schematický prehľad terapeuticky ovplyvniteľných driver-mutácií pri nádoroch žlčových ciest znázorňuje obrázok 1.

Klinicky významné mutácie v génoch **IDH1** a **IDH2** sa vyskytujú na aminokyselinových pozíciách 132 (R132) pre IDH1 a 172 (R172) pre IDH2 (58). Ivosidenib, orálny inhibítor mutovaného IDH1, je schválený pre pacientov s IDH1-mutovaným cholangiokarcinómom po progresii na predchádzajúcej liečbe. Štúdia ClariIDHy predstavuje prelomovú, multicentrickú, randomizovanú, dvoji-

to zaslepenú a placebom kontrolovanú klinickú štúdiu fázy III, ktorá hodnotila účinnosť ivosidenibu u pacientov s pokročilým cholangiokarcinómom s mutáciou IDH1. Do štúdie bolo zaradených 187 pacientov, ktorí boli randomizovaní v pomere 2 : 1 na liečbu ivosidenibom (500 mg denne) alebo placebom. Štúdia naplnila svoj primárny cieľ, medián PFS dosiahol 2,7 mesiaca v skupine s ivosidenibom oproti 1,4 mesiaca pri placebe (HR 0,37; $p < 0,0001$), čo zodpovedá 63 % redukcii rizika progresie alebo úmrtia. Aj keď bola miera objektívnej odpovede (ORR) nízka (2 % vs. 0 %), miera kontroly ochorenia (DCR) dosiahla 51 % pri ivosidenibe oproti 28 % pri placebe. Po 6 mesiacoch zostávalo bez progresie 32 % pacientov v intervenčnom ramene, zatiaľ čo v placebovej skupine to nebol ani jeden pacient. Bezpečnostný profil ivosidenibu bol priaznivý a zvládateľný – najčastejšími nežiaducimi účinkami boli únava (43 %), nauzea (41 %) a abdominálna bolesť (35 %), prevažne stupňa 1 – 2. V štúdii neboli hlásené žiadne úmrtia súvisiace s liečbou (56). Na základe týchto výsledkov bol ivosidenib v auguste 2021 schválený FDA (Food and Drug Administration) ako prvá cieľná liečba pre pacientov s IDH1-mutovaným

cholangiokarcinómom po zlyhaní 1 – 2 línií systémovej terapie. V júli 2023 získal liek registráciu aj v Európskej únii (EÚ). Aj keď v intention-to-treat analýze nebolo celkové prežívanie štatisticky významné pre vysoký podiel crossoveru (70 %), adjustovaná analýza ukázala významný benefit v OS: medián 10,3 mesiaca pre ivosidenib vs. 6,0 mesiaca pre placebo (HR 0,49; $p < 0,0001$) (56, 57).

V posledných rokoch sa **FGFR** inhibítory stali kľúčovou súčasťou liečby pacientov s intrahepatálnym cholangiokarcinómom (iCCA) s FGFR2 fúziami alebo prestavbou génu (59). Najviac klinických dôkazov pochádza zo štúdií s pemigatinibom, futibatinibom a infigratinibom, pričom v poslednom období pribúdajú aj nové molekuly ako napríklad tinengotinib (59, 60). Pemigatinib bol prvý FGFR inhibítor schválený FDA na základe dát zo štúdie FIGHT-202, kde u predliečených pacientov s FGFR2 fúziami dosiahol objektívnu mieru odpovede 35,5 % a medián PFS 7,0 mesiaca. Medián času trvania odpovede bol 9,1 mesiaca, pričom 74 % odpovedí trvalo najmenej 6 mesiacov. Podobné výsledky potvrdzujú aj ďalšie analýzy, kde ORR dosahuje 35 – 43 % a medián PFS 6,3 – 8,7 mesiaca (59). Futibatinib, ireverzibilný pan-FGFR inhibítor, v štúdií FOENIX-CCA2 preukázal ORR 41,7 %, medián PFS 8,9 mesiaca a medián OS 20,0 mesiacov, pričom účinnosť bola zachovaná aj u pacientov s komutačnými alteráciami ako TP53 (60). Infigratinib bol ďalší schválený FGFR inhibítor s preukázanou účinnosťou u pacientov s FGFR2-pozitívnym iCCA. Štúdia PROOF 301, randomizovaná štúdia fázy III porovnávajúca infigratinib s kombináciou GC v prvej línii liečby u pacientov s pokročilým cholangiokarcinómom s FGFR2 fúziami, bola však predčasne ukončená z dôvodu ťažkostí s náborom pacientov a z komerčných dôvodov, čo viedlo k stiahnutiu infigratinibu z trhu (61). Novou nádejnou molekulou je tinengotinib, ktorý v najnovšej štúdií fázy II dosiahol ORR 26,3 % (až 40 % u pacientov s rezistenciou na predchádzajúce FGFR inhibítory) a mieru kontroly ochorenia (DCR) 94,7 %, jeho výhodou je účinnosť aj pri rezistentných mutáciách ako V565F (62, 63).

Rezistencia na FGFR inhibítory je významnou výzvou. Primárna rezistencia súvisí s komutačnými alteráciami (na-

pr. BAP1, CDKN2A/B, TP53), sekundárna vzniká najčastejšie mutáciami v kinázovej doméne FGFR2 (napr. V565F) alebo aktiváciou alternatívnych signálnych dráh (EGFR, MET). Nové generácie inhibítorov (tinengotinib) a kombinované stratégie (napr. s MEK alebo EGFR inhibítormi) sú predmetom prebiehajúceho výskumu (62, 63). Práve sekundárne mutácie rezistencie proti reverzibilným, ATP-kompetitívnym FGFR inhibítormom môžu byť prekonané zmenou na ireverzibilný inhibítor FGFR (63). Čo sa týka bezpečnostného profilu FGFR inhibítorov, ten je priaznivý, pričom najčastejším nežiaducim účinkom je hyperfosfatémia (až 88 % pri futibatinibe), ďalej suchosť úst, únava či zmeny nechťov (60, 64). Závažné nežiaduce účinky stupňa ≥ 3 sú relatívne zriedkavé (do 20 %) a vedú k úprave dávky približne u 15 % pacientov (59, 60, 65). Novšie molekuly ako tinengotinib vykazujú ešte lepšiu toleranciu (63).

Klinické odporúčania (ESMO 2024) odporúčajú FGFR inhibítory ako štandardnú možnosť v druhej a ďalších líniiach liečby pre pacientov s FGFR2 fúziami/prestavbou génu po zlyhaní chemoterapie, pričom futibatinib je preferovaný pre najvyššiu účinnosť a OS (23). Pemigatinib aj futibatinib sú schválené americkou FDA aj Európskou liekovou agentúrou (EMA), schválenie pre infigratinib FDA stiahla v máji 2024 na žiadosť výrobcu (23, 61). Po progresii na prvý FGFR inhibítor je tinengotinib perspektívnou voľbou pre pacientov s rozvojom rezistencie (63). Dynamické sledovanie cirkulujúcej nádorovej DNA (ctDNA) spolu s cieľene plánovanou rebiopsiou progredujúcich tumoróznych ložísk umožňuje včasnú detekciu akvizície rezistencie a optimalizáciu následných terapeutických stratégií, čím sa znižuje riziko komplikácií a zlepšuje celková prognóza (23).

HER2 (human epidermal growth factor receptor 2) predstavuje jednu z najdôležitejších targetovateľných molekulárnych alterácií v rámci BTC. Jeho overexpressia alebo amplifikácia sa vyskytuje s rôznou frekvenciou v závislosti od anatomickej lokalizácie nádoru. Najvyšší podiel HER2-pozitívnych nádorov je pri karcinóme žľzníka (12 – 19 %), zatiaľ čo pri cholangiokarcinómoch je výskyt nižší (5 – 15 %). Celkovo sa HER2-

pozitivita vyskytuje približne pri 10 – 15 % pokročilých BTC, čo predstavuje klinicky významnú cieľovú populáciu pre HER2-cielenú terapiu (30, 74). Metaanalýza od Galdy et al. preukázala, že pacienti s expresiou HER2 3+ dosahujú 3,7-násobne vyššiu mieru objektívnej odpovede než pacienti s HER2 2+ (30). K dispozícii je niekoľko liečebných režimov s potvrdenou účinnosťou v druhej línii. V štúdií MyPathway fázy II ($n = 39$) kombinácia pertuzumabu a trastuzumabu viedla k ORR 23 %, mediánu PFS 4,7 mesiaca a mediánu OS 12,9 mesiaca. Medián trvania odpovede bol 10,8 mesiaca a miera kontroly ochorenia 51 % (67, 68). Kórejská štúdia KCSG-HB19-14 fázy II hodnotila kombináciu FOLFOX s trastuzumabom u pacientov s HER2-overexpresiou alebo amplifikáciou, refraktérnych na gemcitabín a cisplatinu. ORR dosiahla 29,4 % (95 % CI: 15,1 – 47,5 %), medián PFS 5,1 mesiaca a medián OS 10,7 mesiaca (73).

Najvýznamnejšou štúdiou v tejto oblasti je HERIZON-BTC-01 fázy IIb, ktorá hodnotila účinnosť bišpecifickej anti-HER2 protilátky zanidatamabu viažucej sa na dve odlišné domény HER2 receptora. V štúdií bolo zaradených 80 pacientov s HER2-pozitívnym (IHC 2+/3+, ISH+) pokročilým BTC po zlyhaní liečby na báze gemcitabínu. ORR dosiahla 41,3 %, medián PFS bol 5,5 mesiaca a 9-mesačná miera prežívania 69,9 % (69, 70). Na základe týchto výsledkov získal zanidatamab v novembri 2024 FDA schválenie pre predliečený, neresekabilný alebo metastatický HER2-pozitívny BTC (70).

Trastuzumab deruxtekan (T-DXd) bol hodnotený v niekoľkých štúdiách. V japonskej štúdií HERB, fázy II ($n = 32$) ORR u HER2-pozitívnych pacientov dosiahla 36,4 %. V štúdií DESTINY-PanTumor02 bola celková ORR 37,1 %, medián PFS 6,9 mesiaca (95 % CI: 5,6 – 8,0), pričom u pacientov s potvrdenou HER2 IHC 3+ expresiou dosiahla ORR až 61,3 %, PFS 11,9 mesiaca a OS 21,1 mesiaca (65, 66). T-DXd má FDA tumor-agnostické schválenie pre neresekabilné alebo metastatické HER2-pozitívne solídne nádory po predchádzajúcej systémovej liečbe (66).

Zaujímavé sú aj výsledky štúdie SGNTUC-019 fázy II, kde sa kombinoval tucatinib s trastuzumabom. Tucatinib je

vysoko selektívny orálny tyrozínkinázový inhibítor. V skupine HER2-pozitívnych nádorov bola ORR 46,7 %, medián PFS 5,5 mesiaca a 12-mesačné prežívanie 53,6 % (72). V basketovej štúdii SUMMIT fázy II bol hodnotený neratinib – ireverzibilný, pan-HER orálny tyrozínkinázový inhibítor, u 25 pacientov s HER2-mutovaným pokročilým BTC rezistentným na liečbu. ORR bola 16 % (95 % CI: 4,5 – 36,1 %), medián PFS 2,8 mesiaca a OS 5,4 mesiaca. Najčastejšou mutáciou bola S310F; komutácie v TP53 a CDKN2A súviseli s horšou odpoveďou, čo naznačuje, že HER2-amplifikované tumory reagujú lepšie než HER2-mutované (71).

Metaanalýza ôsmich štúdií u pacientov s HER2-pozitívnym BTC (n = 368) ukázala celkovú ORR 34 %, mieru kontroly ochorenia 64 %, medián PFS 4,8 mesiaca a medián OS 9,4 mesiaca; u predliečených pacientov bola ORR nižšia (30 %) (30). Bezpečnostný profil sa líši medzi jednotlivými liekmi – zanidatamab má priaznivý profil (prerušenie liečby len u 5,7 %), T-DXd je spojený s vyšším rizikom hematotoxicity a intersticiálnej pľúcnej choroby (25 %), zatiaľ čo neratinib spôsobuje najmä GIT toxicitu (56 %) (65, 66, 69, 71).

Ostatné cieliteľné mutácie

Mutácie **BRAF** sú prítomné približne u 5 % pacientov s biliárnym karcinómom. V basket štúdii fázy II – ROAR kombinácia dabrafenibu (inhibítor BRAF) a trametinibu (inhibítor MEK) dosiahla objektívnu mieru odpovede 51 %, medián PFS 9 a medián OS 14 mesiacov u predliečených pacientov s mutáciou BRAF V600E. Tieto výsledky podporujú využitie tejto kombinácie liečiv u predliečených pacientov bez ďalších terapeutických možností, pričom liečba je schválená FDA ako tumor-agnostická terapia pre solídne nádory s BRAF V600E mutáciou (78, 23). U významnej časti pacientov s BTC sa vyskytujú aj patogénne varianty génov zodpovedných za opravu dvojvláknových zlomov DNA prostredníctvom homologickej rekombinácie, konkrétne BRCA1 (1,9 %), BRCA2 (4,4 %) a PALB2 (1,9 %). Celkovo sa **HRD** vyskytuje približne u 28 % pacientov s BTC. Títo pacienti môžu lepšie odpovedať na platinové deriváty

Tabuľka 2. Zoznam cieliteľných mutácií pri nádoroch žľazových ciest

Skratka mutácie	Názov alterácie	Liečivo	Kľúčové štúdie
IDH1	isocitrate dehydrogenase 1 mutácia	ivosidenib	ClarIDHy (III)
FGFR2	fibroblast growth factor receptor 2 fúzia/rearrangement	pemigatinib; futibatinib; infigratinib	FIGHT-202; FOENIX-CCA2; QLT0267
HER2	human epidermal growth factor receptor 2 amplifikácia	zanidatamab; trastuzumab deruxtekan; trastuzumab + pertuzumab	HERIZON-BTC-01; DESTINY-PanTumor02; MyPathway
NTRK	neurotrophic tyrosine receptor kinase fúzia	larotrektnib; entrectinib	NAVIGATE; STARTRK-2
BRAF V600E	B-Raf proto-oncogén V600E mutácia	dabrafenib + trametinib	ROAR (II)
RET	rearranged during transfection fúzia	selpercatinib; pralsetinib	LIBRETTO-001; ARROW
KRAS G12C	kirsten rat sarcoma G12C mutácia	sotorasib; adagrasib	CodeBreak 100; KRYSTAL-1
MSI-H/dMMR	microsatellite instability-High / deficient mismatch repair	pembrolizumab; dostarlimab	KEYNOTE-158; GARNET
TMB-High	tumor mutational burden-High	pembrolizumab	KEYNOTE-158
BRCA1/2	breast cancer gene 1 alebo 2 mutácia	olaparib; rucaparib	NCT03207347 (fáza II)
HRD	homologous recombination deficiency	PARP inhibítory	Basket štúdie fáza II

a PARP inhibítory vďaka mechanizmu ich účinku. Hoci presná definícia HR-deficiencie v BTC zatiaľ chýba, pacienti s mutáciami BRCA1/2 a PALB2 s dobrou odpoveďou na platinovú liečbu môžu byť kandidátmi na použitie PARP inhibítorov (23, 79, 80). Deficientná oprava nesprávne spárovaných báz (dMMR) sa v BTC vyskytuje menej ako u 1 % pacientov. V prípade **MSI-H/dMMR** môže byť liečba imunoterapiou (pembrolizumab) výrazne prínosná, čo podporujú výsledky štúdie KEYNOTE-158 (fáza II), kedy v celkovej populácii 321 pacientov dosiahla miera objektívnej odpovede 30,8 %, medián PFS 3,5 a medián OS 20,1 mesiaca. V tejto indikácii má liečba FDA aj EMA schválenie ako tumor-agnostická terapia pre MSI-H/dMMR nádory (23, 81, 82, 83).

Vzácné cieliteľné alterácie

Fúzie génov **NTRK** sú extrémne zriedkavé, vyskytujúce sa približne u 0,31 % všetkých dospelých nádorov, pričom v BTC je ich prevalencia ešte nižšia. Sú však vysoko ciele liečiteľné inhibítormi ako larotrektnib, entrectinib a repotrektnib. Larotrektnib preukázal objektívnu mieru odpovede 79 % s mediánom času trvania odpovede 35,2 mesiaca v pan-cancer analýze. Entrectinib dosiahol ORR 57 % s mediánom času trvania odpovede 10 mesiacov

(84, 85). Fúzie **RET** sa vyskytujú približne pri 1,6 % testovaných nádorov a môžu byť ciele pomocou selektívnych RET inhibítorov ako selperkatinib. Vzhľadom na veľmi nízky výskyt v BTC boli tieto ciele terapie testované výlučne v basket štúdiách, sú však tumor-agnosticky schválené FDA aj EMA (23, 86).

Mutácie v génoch **RAS**, najmä KRAS, patria medzi relatívne časté genetické alterácie pri biliárnych nádoroch, pričom ich výskyt sa líši v závislosti od anatomickeho podtypu nádoru (79, 87). KRAS mutácie sú najčastejšie zastúpené pri eCCA, zatiaľ čo pri iCCA a v prípade karcinómu žľzníka je ich prevencia nižšia (79, 88). Dominujú mutácie v kodóne 12, najmä G12D a G12V (3). NRAS mutácie sú v BTC vzácnejšie a väčšina štúdií udáva výskyt pod 5 % (79). Mutácie v génoch RAS sú spojené s horšou prognózou, častejšou rezistenciou na niektoré systémové lieky a vykazujú vzájomnú exkluzivitu s FGFR2 fúziami a IDH1 mutáciami (80, 87, 90). Zároveň môžu koexistovať s ďalšími nepriaznivými genetickými alteráciami, ako sú TP53, CDKN2A/B alebo SMAD4 (80, 90). V súčasnosti neexistuje schválená cieľene zameraná terapia pre pacientov s BTC a mutáciami KRAS alebo NRAS, s výnimkou veľmi vzácných prípadov

mutácie KRAS G12C (1 % prípadov), kde je dostupná experimentálna liečba (napr. sotorasib alebo adagrasib) v klinických skúšaníach (91). Molekulárne testovanie KRAS/NRAS má preto význam predovšetkým na stratifikáciu pacientov – napríklad ako negatívny prediktívny marker pre anti-EGFR cieľnú liečbu (79, 88, 92). Zoznam cieliteľných mutácií pri nádoroch žľazových ciest je uvedený v tabuľke 2.

Follow-up a podporná liečba

U pacientov s pokročilým karcinómom žľazových ciest, ktorí podstupujú systémovú liečbu, sa odporúča pravidelné sledovanie každých 8 – 12 týždňov s cieľom prehodnotenia liečebnej odpovede. V prípade výskytu komplikácií môže byť monitoring častejší. Účinnosť terapie sa primárne hodnotí pomocou zobrazovacích vyšetrení (CT – computed tomography, počítačová tomografia, MR – magnetic resonance imaging, magnetická rezonancia), pričom ako doplnkové ukazovatele možno u pacientov s potvrdenou sekréciou využiť tumorové markery CA 19-9 (cancer antigen 19-9, nádorový antigén 19-9) alebo CEA (carcinoembryonic antigen, karcinoembryonálny antigén). Súčasťou starostlivosti je aj aktívne vyhľadávanie a manažment obštrukčných komplikácií, najmä biliárnej obštrukcie, ktorá si vyžaduje drenáž a stentovanie podľa klinickej situácie. Ak endoskopická liečba zlyhá alebo je neúplná, indikovaná je perkutánna transhepatická drenáž, pričom u pacientov s predpokladaným prežívaním nad tri mesiace sa preferuje kovový stent. Medzi ďalšie možné komplikácie patrí obštrukcia vývodu zo žalúdka, ktorú možno riešiť zavedením duodenálneho stentu, chirurgickým bypassom alebo vytvorením endoskopickej gastroenteroanastomózy. Obštrukcia pankreatického vývodu je indikáciou enzýmovej substitučnej liečby. Potrebu stentovania je vhodné zvážiť už pri úvodnom terapeutickom plánovaní, pretože sepsa ako následok obštrukcie býva častá a vyžaduje včasné rozpoznanie a cieľnú liečbu. Pacientov je potrebné informovať o očakávanej životnosti stentu, ako aj o príznakoch svedčiacich pre recidivujúcu obštrukciu alebo infekciu (23).

Záver

Metastatický karcinóm žľazových ciest zostáva jedným z najťažšie liečiteľných solídnych nádorov s celkovo nepriaznivou prognózou. V posledných rokoch sa však v liečbe tohto ochorenia udiali zásadné pokroky. Zavedenie imunitoterapie do prvej línie – najmä durvalumabu a pembrolizumabu v kombinácii s chemoterapiou – prinieslo prvýkrát významné zlepšenie dlhodobého prežívania a naznačilo potenciál trvalejšej kontroly ochorenia. V druhej línii liečby sa objavujú režimy, ktoré posúvajú hranice doterajších možností – napríklad kombinácia nanolipozomálneho irinotekanu s 5-FU ponúkla klinicky významný prínos u pacientov po zlyhaní prvej línie. Skutočný prelom nastal v oblasti cieľnej terapie: inhibítory IDH1, FGFR2 či HER2 otvorili novú éru liečby založenej na molekulárnych charakteristikách nádoru, s trvalejšími odpoveďami a lepšou toleranciou ako tradičná chemoterapia. Tieto pokroky však podčiarkujú jednu zásadnú skutočnosť – bez genetického profilovania nádorov nie je možné správne identifikovať pacientov, ktorí z týchto cielene zameraných terapií profitujú. Molekulárne testovanie by sa preto malo stať neoddeliteľnou súčasťou diagnostiky pokročilého BTC. Vzhľadom na rastúci počet dostupných možností cieľnej liečby a prebiehajúcich klinických štúdií existuje reálna nádej, že personalizovaný prístup umožní zásadne zmeniť prognózu pacientov s týmto doposiaľ ťažko liečiteľným ochorením.

Autori vyhlasujú, že nemajú žiadny potenciálny konflikt záujmov.

Literatúra

1. Rizvi S, Khan SA, Hallemeier LCH, et al. Cholangiocarcinoma – evolving concepts and therapeutic strategies. *Nat Rev Clin Oncol*. 2018;15(2):95-111.
2. Qurashi M, Vithayathil M, Khan SA. Epidemiology of cholangiocarcinoma. *Eur J Surg Oncol*. 2025 Feb;51(2):107064.
3. Pascale A, Rosmorduc O, Duclos-Vallée JC. New epidemiologic trends in cholangiocarcinoma. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2023 Nov;47(9):102223.
4. Národné centrum zdravotníckych informácií. Onkologické ochorenia v SR – štatistická ročenka. Bratislava: NCZI; 2023. Dostupné z: www.nczisk.sk.
5. Lamarca A, Valle JW, et al. Reaching out beyond first-line treatments in advanced biliary tract cancers. *Ann Oncol*. 2020;31(9):1097-1099.

6. Blehacz B. Cholangiocarcinoma: current knowledge and new developments. *Gut Liver*. 2017;11(1):13-26.
7. Valle JW, Bridgewater J, Edeline J, et al. Biliary tract cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2021;32(3):274-288.
8. Valle JW, Wasan H, Palmer DH, et al. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. *N Engl J Med*. 2010;362(14):1273-1281.
9. 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):469-474.
10. Valle JW, Furuse J, Jital M, et al. Cisplatin and gemcitabine for advanced biliary tract cancer: a meta-analysis of two randomised trials. *Ann Oncol*. 2014;25(2):391-398.
11. André T, Tournigand C, Rosmorduc O, et al. Cisplatin/gemcitabine or oxaliplatin/gemcitabine in the treatment of advanced biliary tract cancers: a systematic review. *Cancer Med*. 2014;3(3):618-634.
12. Morizane C, Okusaka T, Mizusawa J, et al. Combination gemcitabine plus S-1 versus gemcitabine plus cisplatin for advanced/recurrent biliary tract cancer: the FUGA-BT (JCOG1113) randomised phase III clinical trial. *Ann Oncol*. 2019;30(12):1950-1958.
13. Lamarca A, Benafif S, Ross P, et al. Cisplatin and gemcitabine in patients with advanced biliary tract cancer (ABC) and persistent jaundice despite optimal stenting. *Ann Oncol*. 2015;26(9):1952-1958.
14. Sharma A, Dwary AD, Mohanti BK, et al. Best supportive care compared with chemotherapy for unresectable gall bladder cancer: a randomized controlled study. *J Clin Oncol*. 2010;28(30):4581-4586.
15. Rizzo A, Brandi G. Genomic alterations in cholangiocarcinoma: clinical significance and therapeutic opportunities. *J Clin Med*. 2022;11(17):5136.
16. Normanno N, Martinelli E, Melisi D, et al. Role of molecular genetics in the clinical management of cholangiocarcinoma. *ESMO Open*. 2022;7(3):100505.
17. Nakanuma Y, Kakuda Y. Pathologic classification of cholangiocarcinoma: new concepts. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2015;29(2):277-293.
18. Banalles 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.
19. Oh DY, Ruth He A, Qin S, et al. Durvalumab plus gemcitabine and cisplatin in advanced biliary tract cancer. *NEJM Evid*. 2022 Aug;1(8):EVI02200015.
20. Goyal L, et al. Updated 3-year OS from TOPAZ-1 study. *J Hepatol*. 2024.
21. The Lancet Oncology. Durvalumab in BTC: final survival analysis. *Lancet Oncol*. 2024.
22. 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.
23. Vogel A, Bridgewater J, Edeline J, et al. ESMO Clinical Practice Guideline interim update on the management of biliary tract cancer. *ESMO Open*. 2024. doi:10.1016/j.esmoop.2024.104003. Epub 2024 Dec 17. PMID:39864891; PMCID:PMC11846563.
24. Vogel A, Benson AB, Bridgewater J, et al. Biliary tract cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2023;34(2):127-140.
25. Ioka T, Kanai M, Kobayashi S, et al. Randomized phase III study of gemcitabine, cisplatin plus S-1 versus gemcitabine, cisplatin for advanced biliary tract cancer (KHBO1401-MITSUBA). *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2023;30(2):102-110.
26. Shroff RT, King G, Colby S, et al. SWOG S1815: a phase III randomized trial of gemcitabine, cisplatin, and nab-paclitaxel versus gemcitabine and cisplatin in newly diagnosed, advanced biliary tract cancers. *J Clin Oncol*. 2023;41(4 suppl):LBA490.
27. Phelp JM, Desrame J, Edeline J, et al. Modified FOLFIRINOX versus CISGEM chemotherapy for patients with advanced biliary tract cancer (PRODIGE 38 AMEBICA): a randomized phase II study. *J Clin Oncol*. 2022;40(3):262-271.

28. Yoo C, Kim KP, Kim I, et al. Modified FOLFIRINOX as first-line treatment for advanced biliary tract cancer: a prospective multicenter phase II study. *Cancer Res Treat*. 2020;52(2):580-589.
29. Zhou J, et al. First-line irigegostomig (rive) plus chemotherapy (CTx) in advanced biliary tract cancer (BTC): primary analysis of GEMINI-Hepatobiliary substudy 2 cohort A. *J Clin Oncol*. 2025;43:4080-4080.
30. Harding JJ, Fan J, Oh DY, et al. HERIZON BTC 01 Study Group. 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.
31. 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.
32. Mizrahi JD, Gunchick V, Mody K, et al. Multi-institutional retrospective analysis of FOLFIRI in patients with advanced biliary tract cancers. *World J Gastrointest Oncol*. 2020 Jan 15;12(1):83-91.
33. Caparica R, Lengelé A, Bekolo W, et al. FOLFIRI as second-line treatment of metastatic biliary tract cancer patients. *Autops Case Rep*. 2019 Jun 24;9(2):e2019087.
34. Ramaswamy A, Ostwal V, Sharma A, et al. Efficacy of capecitabine plus irinotecan vs irinotecan monotherapy as second-line treatment in patients with advanced gallbladder cancer: a multicenter phase 2 randomized clinical trial (GB SELECT). *JAMA Oncol*. 2021 Mar 1;7(3):436-439.
35. Hyung J, Kim I, Kim KP, et al. Treatment with liposomal irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for patients with previously treated metastatic biliary tract cancer: the phase 2b NIFTY randomized clinical trial. *JAMA Oncol*. 2023 May;9(5):692-699.
36. Yoo C, Kim KP, Jeong JH, et al. Liposomal irinotecan plus fluorouracil/leucovorin versus fluorouracil/leucovorin for metastatic biliary tract cancer after progression on gemcitabine plus cisplatin (NALIRICC): a multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2021 Nov;22(11):1560-1572.
37. Schmiegel W, Saborowski A, Wenzel P, et al. Nanoliposomal irinotecan and fluorouracil plus leucovorin versus fluorouracil plus leucovorin in advanced biliary tract cancer after progression on gemcitabine plus cisplatin (NALIRICC): a multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2024 Oct;9(10):918-929.
38. Lee J, Park SH, Chang HM, et al. Recent advances in systemic therapy for advanced intrahepatic cholangiocarcinoma. *Cancers (Basel)*. 2023 Jun 8;15(12):3134.
39. Merz V, Messina C, Zecchetto C, et al. Is there room for liposomal irinotecan in biliary tract cancer? A meta-analysis of randomised trials. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2024 Feb;36(2):e133-e142.
40. Bekkouz A, de Vos-Geelen J, Mathôt RAA, et al. Efficacy and safety of FOLFIRINOX as salvage treatment in advanced biliary tract cancer: an open-label, single arm, phase 2 trial. *Br J Cancer*. 2020;122:634-639.
41. Chakrabarti S, Zemla TJ, Ahn DH, et al. Phase II trial of trifluridine/tipiracil in patients with advanced, refractory biliary tract carcinoma. *Oncologist*. 2020 May;25(5):380-e763.
42. Borad MJ, Seeber A, Tanios Bekaii-Saab T. Phase II trial of trifluridine/tipiracil and irinotecan for the treatment of advanced refractory biliary tract cancer. *J Clin Oncol*. 2020;38(4_suppl):TPS594.
43. Borad MJ, Seeber A, Mahipal A, et al. Phase II trial of trifluridine/tipiracil plus irinotecan in patients with advanced, refractory biliary tract carcinoma. *Oncologist*. 2023 Oct;28(10):e917-e926.
44. Mie T, Sasaki T, Okamoto T, et al. Current status of targeted therapy for biliary tract cancer in the era of precision medicine. *Cancers (Basel)*. 2024;16:879.
45. Ellis H, Raghavan S, Wolpin BM, et al. How we treat advanced biliary tract cancers in the second-line setting. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2023 Jan;21(1):35-42.
46. Mody K, Jain P, El-Refaei SM, et al. Clinical, genomic, and transcriptomic data profiling of biliary tract cancer reveals subtype-specific immune signatures. *JCO Precis Oncol*. 2022;6:e2100510.
47. Athauda A, Fong C, Lau DK, et al. Broadening the therapeutic horizon of advanced biliary tract cancer through molecular characterisation. *Cancer Treat Rev*. 2020 Jun;86:101998.
48. Valery M, Vasseur D, Fachinetti F, et al. Targetable molecular alterations in the treatment of biliary tract cancers: an overview of the available treatments. *Cancers (Basel)*. 2023;15(18):4446.
49. Vogel A, Segatto O, Stenzinger A, et al. FGFR2 inhibition in cholangiocarcinoma. *Annu Rev Med*. 2023;74:293-306.
50. Weinberg BA, Xiu J, Lindberg MR, et al. Molecular profiling of biliary cancers reveals distinct molecular alterations and potential therapeutic targets. *J Gastrointest Oncol*. 2019 Aug;10(4):652-662.
51. Zhu AX, Macarulla T, Javle MM, 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):1669-1677.
52. 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 Jun;21(6):796-807.
53. Uson Junior PLS, Borad MJ. Clinical utility of ivosidenib in the treatment of IDH1-mutant cholangiocarcinoma: evidence to date. *Cancer Manag Res*. 2023;15:1025-1031.
54. Abou-Alfa GK, Sahai V, Hollebecque A, et al. Pemigatinib for previously treated, locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma with FGFR2 fusions or rearrangements (FIGHT-202): a multicentre, open-label, single-arm, multicohort, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2020 May;21(5):671-684.
55. Goyal L, Meric-Bernstam F, Hollebecque A, et al. Futibatinib for FGFR2-rearranged intrahepatic cholangiocarcinoma. *N Engl J Med*. 2023 Jan 19;388(3):228-239.
56. Javle M, Roychowdhury S, Kelley RK, et al. Infigratinib (BGJ398) in previously treated patients with advanced or metastatic cholangiocarcinoma with FGFR2 fusions or rearrangements: mature results from a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2021;6(10):803-815.
57. Krook MA, Lenyo A, Wilberding M, et al. Efficacy of FGFR inhibitors and combination therapies for acquired resistance in FGFR2-fusion cholangiocarcinoma. *J Hepatol*. 2022;76(2):343-351.
58. Javle MM, Kankeu Fonkoua LA, Mahipal A, et al. Tinengotinib in patients with advanced, FGFR inhibitor-refractory or -relapsed cholangiocarcinoma: results from a multicenter, open-label, phase II study. *Ann Oncol*. 2023;34(suppl_2):S215-S216.
59. Palmer K, Hong DS. FGFR inhibitors in oncology: insight on the management of toxicities in clinical practice. *Front Oncol*. 2021 Apr 29;11:644817.
60. Yoh K, Nakamura Y, Bando H, et al. Trastuzumab deruxtecan in human epidermal growth factor receptor 2-expressing advanced biliary tract cancers: the phase 2 HERB trial. *J Clin Oncol*. 2024;42(8):1383-1391.
61. Meric-Bernstam F, Makker V, Oaknin A, et al. Efficacy and safety of trastuzumab deruxtecan in patients with HER2-expressing solid tumors: primary results from the DESTINY-PanTumor02 phase II trial. *J Clin Oncol*. 2024;42(1):47-58.
62. Javle M, Borad MJ, Azad NS, et al. Pertuzumab and trastuzumab for HER2-positive, metastatic biliary tract cancer (MyPathway): a multicentre, open-label, phase 2a, multiple basket study. *Lancet Oncol*. 2021;22(9):1290-1300.
63. Hainsworth JD, Meric-Bernstam F, Swanton C, et al. Targeted therapy for advanced solid tumors on the basis of molecular profiles: results from MyPathway, an open-label, phase IIa multiple basket study. *J Clin Oncol*. 2018;36(6):536-542.
64. Chiorean EG, Springfield C, Sahani D, et al. Zanidatamab (ZDT), a novel bispecific anti-HER2 antibody, for HER2-positive biliary tract cancer (BTC): updated phase II results from HERIZON-BTC-01. *J Clin Oncol*. 2023;41(16_suppl):4092.
65. 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.
66. Harding JJ, Piha-Paul SA, Shah RH, et al. Antitumour activity of neratinib in patients with HER2-mutant advanced biliary tract cancers. *Nat Commun*. 2023;14(1):630.
67. Meric-Bernstam F, Hainsworth JD, Byers LA, et al. A phase II basket trial of tucatinib and trastuzumab in previously treated solid tumors with HER2 alterations (SGNTUC-019). *J Clin Oncol*. 2022;40(16_suppl):3004.
68. Lee CK, Chon HJ, Cheon J, et al. Trastuzumab plus FOLFOX for HER2-positive biliary tract cancer refractory to gemcitabine and cisplatin: a multi-institutional phase 2 study of the Korean Cancer Study Group (KCSG-HB19-14). *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2023;8(1):56-65.
69. Lamarca A, Ross P, Wasan HS, et al. Advanced biliary cancer: clinical trial design, endpoints, and regulatory considerations. *J Natl Cancer Inst*. 2019;111(12):1249-1262.
70. Subbiah V, Lassen U, Élez E, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with BRAF(V600E)-mutated biliary tract cancer (ROAR): a phase 2, open-label, single-arm, multicentre basket trial. *Lancet Oncol*. 2019;20(12):1630-1639.
71. Lowery MA, Ptashkin R, Jordan E, et al. Comprehensive molecular profiling of intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinomas: potential targets for intervention. *Clin Cancer Res*. 2018;24(17):4154-4161.
72. Goyal L, Lamarca A, Casado E, et al. Homologous recombination deficiency in biliary tract cancers: prevalence and clinical implications. *J Clin Oncol*. 2021;39(15_suppl):4086.
73. Pellino A, Loupakis F, Cadamuro M, et al. Precision medicine in cholangiocarcinoma. *Transl Gastroenterol Hepatol*. 2018;3:40.
74. Le DT, Durham JN, Smith KN, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science*. 2017;357(6349):409-413.
75. 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.
76. Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, et al. Efficacy of larotrectinib in TRK fusion-positive cancers in adults and children. *N Engl J Med*. 2018;378(8):731-739.
77. Doebele RC, Drilon A, Paz-Ares L, et al. Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumors: integrated analysis of three phase 1-2 trials. *Lancet Oncol*. 2020;21(2):271-282.
78. Subbiah V, Wolf J, Konda B, et al. Tumour-agnostic efficacy and safety of selpercatinib in patients with RET fusion-positive solid tumours other than lung or thyroid tumours (LIBRE-TTO-001): a phase 1-2, open-label, single-arm trial. *Lancet Oncol*. 2022;23(12):1587-1597.
79. Moffat GT, Hu Z, Meric-Bernstam F, et al. KRAS allelic variants in biliary tract cancers. *JAMA Netw Open*. 2024;7(5):e249840.
80. Yamamoto K, Komori K, Takagi M, et al. KRAS mutation as a potential prognostic biomarker of biliary tract cancers. *Adv Med*. 2016;2016:3863659.
81. Siravegna G, Mussolin B, Buscarino M, et al. Clonal evolution and resistance to EGFR blockade in the blood of colorectal cancer patients. *Nat Med*. 2015;21(7):795-801.
82. Tanaka R, Yonemori K, Hirata M, et al. Randomised phase II trial (SWOG S1310) of single agent MEK inhibitor trametinib versus 5-fluorouracil or capecitabine in refractory advanced biliary cancer. *Eur J Cancer*. 2020;130:102-109.
83. Bekaii-Saab TS, Yaeger R, Spira AI, et al. Adagrasib in advanced solid tumors harboring a KRASG12C mutation. *J Clin Oncol*. 2023;41(25):4097-4106.
84. Valle JW, Lamarca A, Goyal L, et al. New horizons for precision medicine in biliary tract cancers. *Cancer Discov*. 2017;7(9):943-962.
85. 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.

MUDr. Mgr. Zuzana Mináriková, PhD.

Klinika klinickej onkológie, NOÚ
Klenová 1, 833 10 Bratislava
zuzana.minarikova@nou.sk