



Klinična pot diagnostike in zdravljenja bolnika s holangiokarcinomom

Clinical care pathway of diagnosis and treatment of patients with cholangiocarcinoma

Mirjana Pavlova Bojadžinski*

Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva ulica 2, 1000 Ljubljana

Slovenian Journal of Gastroenterology / Gastroenterolog 2025; 3: 24–30

Ključne besede: holangiokarcinom, sistemsko zdravljenje, molekularno profiliranje, tarčno zdravljenje

Keywords: cholangiocarcinoma, systemic therapy, molecular profiling, targeted therapy

IZVLEČEK

Holangiokarcinom (CCA) je adenokarcinom epitelnih celic žolčnih vodov, ki predstavlja izjemno heterogeno skupino biliarnih malignomov. Lahko se razvije v katerem koli delu žolčevodnega sistema. Tiha prezentacija ob začetku bolezni, izrazita biološka agresivnost ter relativna odpornost na kemoterapijo prispevajo k visoki umrljivosti. Anatomske delitev na intrahepatični (iCCA), perihilarni (pCCA) in distalni tip (dCCA) dopolnjuje pomembna molekularna in fenotipska heterogenost, ki pogojuje raznolike klinične poteke in odzive na zdravljenje. Natančna opredelitev anatomske, histološke in molekularne značilnosti je zato osrednjega pomena za optimizacijo terapevtskih strategij.

Epidemiološki vzorci in dejavniki tveganja se med podtipi pomembno razlikujejo. iCCA je pogosteje povezan s presnovno boleznijo jeter, cirozo, virus-

ABSTRACT

Cholangiocarcinoma (CCA) is an adenocarcinoma arising from the epithelial cells of the bile ducts and represents a highly heterogeneous group of biliary malignancies. It may develop at any level of the biliary tree. Its silent early presentation, pronounced biological aggressiveness, and relative resistance to chemotherapy contribute to its high mortality. The anatomical classification into intrahepatic (iCCA), perihilar (pCCA), and distal (dCCA) types is complemented by substantial molecular and phenotypic heterogeneity, which drives differences in clinical behaviour and therapeutic response. Precise characterisation of anatomical, histological, and molecular features is therefore essential for optimising treatment strategies, instilling confidence in clinicians and patients alike.

Epidemiological patterns and risk factors differ markedly between subtypes. iCCA is more frequently

*Mirjana Pavlova Bojadžinski, dr. med., specialist internistične onkologije
Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva ulica 2, 1000 Ljubljana
Email: modesty4@gmail.com

nimi hepatitis in alkoholom, medtem ko sta pCCA in dCCA v Evropi pogosto posledica kroničnih vnetnih holangiopatij, v Aziji pa parazitarnih okužb. Redkejša razvojna ali dedna anomalija povečuje tveganje, vendar ne upravičuje presejalnih programov.

Diagnostični algoritem je večstopenjski in temelji na ultrazvoku, CT in MR, dopoljenih z biopsijo pri sumu na neresektabilno bolezen ali pred uvedbo sistemske terapije. Ocena resektabilnosti zahteva multidisciplinaren pristop, pri čemer so ključni dejavniki lokalna razširjenost, vaskularna invazija in funkcionalna rezerva jeter.

Pri resektabilni bolezni je kirurška resekcija edina kurativna možnost. Visoka stopnja ponovitve utemeljuje uporabo adjuvantnih pristopov. V napredovali fazi bolezni ostaja prva linija zdravljenja kombinacija cisplatina in gemcitabina z zaviralcem imunskih kontrolnih točk, sledena z režimom FOLFOX, pri bolnikih brez prepoznavnih tarčnih sprememb. Zaradi izrazite molekularne heterogenosti, zlasti pri iCCA, je zgodnje molekularno profiliranje s sekvencioniranjem naslednje generacije (NGS) ključnega pomena za identifikacijo terapevtskih tarč. Tekočinska biopsija predstavlja pomembno dopolnilo, zlasti kadar je tkivo omejeno ali pri zgodnejšem odkrivanju sekundarnih mutacij.

Hitro napredujoče razumevanje molekularnih mehanizmov holangiokarcinogeneze ter razvoj tarčnih in imunskih terapij pomembno preoblikujeta terapevtsko paradigmo. Pričakovati je, da bodo nadaljnje raziskave dodatno pojasnile vlogo imunoterapije, lokalno usmerjenih jetrnih pristopov in presaditve jeter pri izbranih bolnikih. Ključnega pomena bosta tudi integracija biomarkerjev v rutinsko klinično obravnavo ter optimizacija adjuvantnih in sistemskih strategij za izboljšanje dolgoročnih izidov te biološko kompleksne bolezni.

associated with metabolic liver disease, cirrhosis, viral hepatitis, and alcohol use. In contrast, pCCA and dCCA in Europe are commonly linked to chronic inflammatory cholangiopathies and in Asia to parasitic infections. Rare congenital or hereditary abnormalities increase risk but do not justify population-wide screening.

The diagnostic pathway is multistep and relies on ultrasound, CT, and MRI, supplemented by biopsy when unresectability is suspected or before initiating systemic therapy. Resectability assessment requires a multidisciplinary approach, with key determinants including local tumour extent, vascular involvement, and hepatic functional reserve.

For resectable disease, surgical resection remains the only curative option. The high recurrence rate supports the use of adjuvant therapy. In advanced disease, first-line treatment remains cisplatin–gemcitabine combined with an immune checkpoint inhibitor, followed by FOLFOX in patients without actionable alterations. Given the marked molecular heterogeneity—particularly in iCCA—early molecular profiling using next-generation sequencing (NGS) is critical for identifying therapeutic targets. Liquid biopsy serves as an important adjunct, especially when tissue is limited or for earlier detection of secondary mutations, to guide personalized therapy and improve outcomes.

Rapid progress in understanding the molecular mechanisms of cholangiocarcinogenesis, together with advances in targeted and immunologic therapies, is reshaping the therapeutic landscape. Ongoing research offers hope for clearer roles of immunotherapy, liver-directed treatments, and liver transplantation in selected patients. The integration of biomarkers into routine clinical practice and refinement of adjuvant and systemic strategies will be essential for improving long-term outcomes in this biologically complex disease.

UVOD

Holangiokarcinom je adenokarcinom, ki vznikne iz epitelnih celic žolčnih vodov. Vključuje skupino zelo heterogenih biliarnih malignih tumorjev, ki lahko vzniknejo na katerem koli segmentu žolčevodnega sistema. Njihova incidenca po vsem svetu narašča in trenutno predstavlja ~ 15 % vseh primarnih rakov jeter in ~ 3 % malignih obolenj prebavil. Tiha prezentacija v kombinaciji z zelo agresivnim biološkim potencialom in odpornostjo na kemoterapijo prispeva k visoki umrljivosti, ki predstavlja približno 2 % vseh smrti, povezanih z rakom, na svetovni ravni letno.

ANATOMSKA IN MOLEKULARNA KLASIFIKACIJA

Glede na anatomsko lokalizacijo se deli na tri glavne podtipe: intrahepatični CCA (iCCA), perihilarni CCA (pCCA) in distalni CCA (dCCA). Intrahepatični CCA izvira iz žolčnih vodov periferne drugega reda znotraj jetrnega parenhima. Perihilarni CCA se razvije v levem in/ali desnem jetrnem vodu ali na njunem stičišču, medtem ko distalni CCA vključuje distalni segment skupnega žolčnega voda (holedohusa), ki poteka proti dvanajstniku.

HETEROGENOST

Holangiokarcinoma (CCA) predstavlja eno od največjih ovir pri sodobni klinični obravnavi. Ta bolezen ni zgolj redka in biološko agresivna, temveč tudi izjemno raznolika na molekularni in fenotipski ravni. Genetski profil CCA se bistveno razlikuje od drugih malignomov hepatobiliarnega področja, pri čemer številne genetske spremembe delujejo kot ključni onkogeni gonilniki tumorske iniciacije in napredovanja. Poleg razlik med intrahepatično (iCCA) in ekstrahepatično obliko (eCCA) obstaja tudi pomembna variabilnost znotraj istega podtipa, kar vodi do izrazito različnega biološkega vedenja, prognoze in občutljivosti na zdravljenje med posameznimi bolniki. Ta kompleksnost zahteva precizno

in večplastno opredelitev tumorskih dejavnikov, vključno z anatomskimi, histološkimi in molekularnimi značilnostmi. Natančnejša klasifikacija omogoča poglobljeno razumevanje genetskih in transkriptomskih vzorcev posameznih podtipov CCA, kar je temelj za razvoj personaliziranih terapevtskih strategij in za identifikacijo bolnikov, ki bodo najbolj verjetno imeli korist od specifičnih tarčnih pristopov.

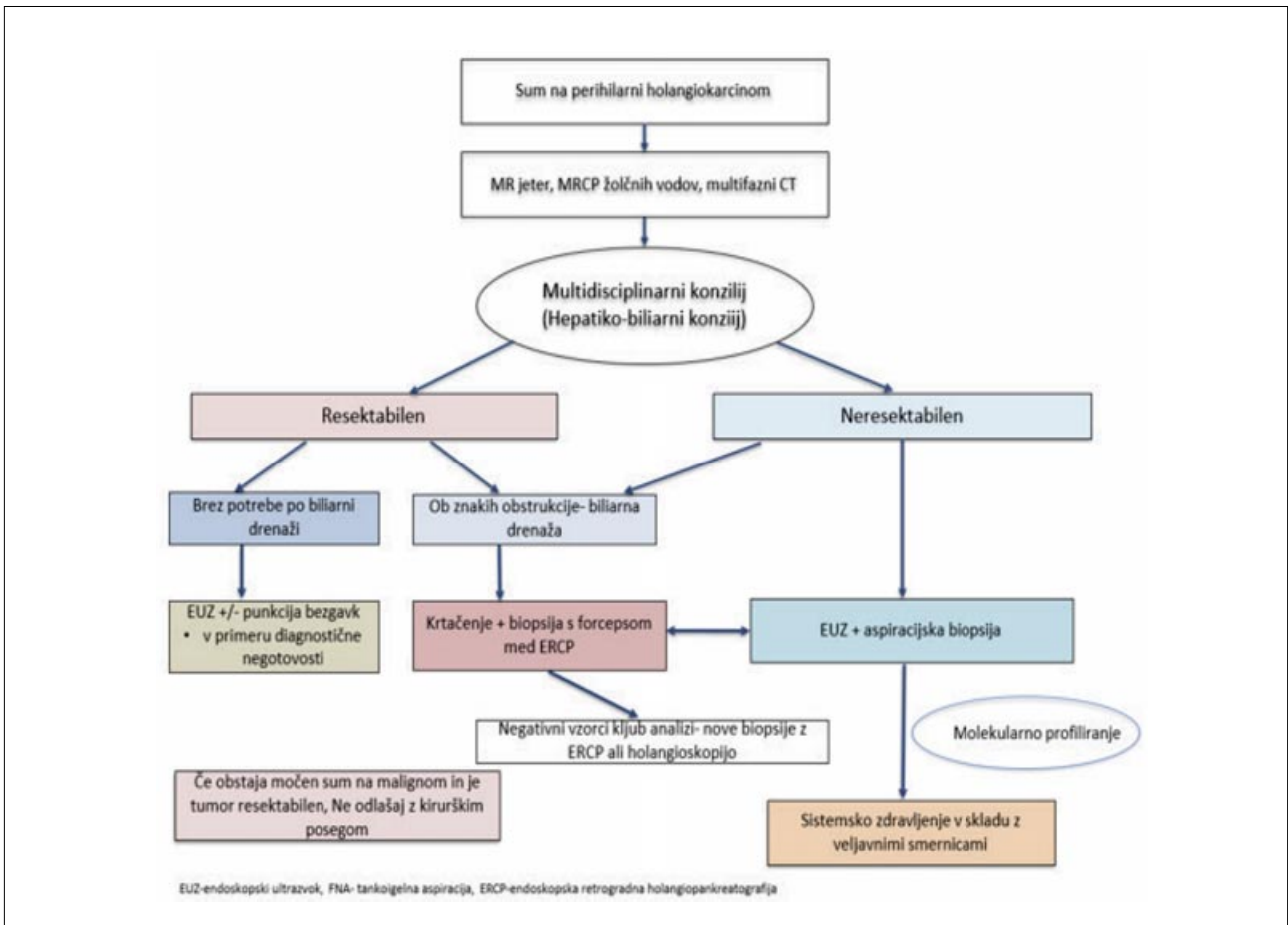
EPIDEMIOLOGIJA IN DEJAVNIKI TVEGANJA

Intrahepatični holangiokarcinom (iCCA) je po hepatocelularnem karcinomu drugi najpogostejši primarni rak jeter, povezan z dejavniki tveganja, kot so ciroza, presnovna steatopatija, kronični virusni hepatitis, alkohol in sladkorna bolezen tipa 2. Perihilarni holangiokarcinom (pCCA) je v Evropi večinoma posledica kroničnih vnetnih boleznih žolčevodov, medtem ko v Aziji k njegovi visoki pojavnosti prispevajo okužbe z jetrnimi metljaji, v Evropi in Severni Ameriki pa primarni sklerozantni holangitis. Redkejša stanja, kot so fibrocistične bolezni, holedohalne ciste, litiaza in posamezne genetske spremembe, povečujejo tveganje za CCA, a njihova povezava z malignostjo večinoma ne upravičuje sistematičnega presejanja. Splošni dejavniki tveganja, predvsem presnovne in kronične jetrne bolezni, pomembno prispevajo k naraščajoči incidenci, zlasti iCCA.

DIAGNOSTIKA

Diagnostični postopki se običajno začnejo z ultrazvokom ob pojavu obstruktivnih simptomov (npr. zlatenica), sledijo računalniška tomografija in/ali magnetna resonanca, medtem ko je biopsija indicirana predvsem pri sumu na neresektabilno bolezen ali pred uvedbo sistemskega zdravljenja. V fazi ocene resektabilnosti so ključni dejavniki lega in velikost tumorja, obseg vaskularne invazije ter zadostnost preostalega jetrnega parenhima. Odločitve sprejemajo multidisciplinarni konziliji (algoritem 1).

Diagnostični algoritem 1 pri sumu na perihilarni holangiokarcinom



ZDRAVLJENJE REKTABILNE BOLEZNI

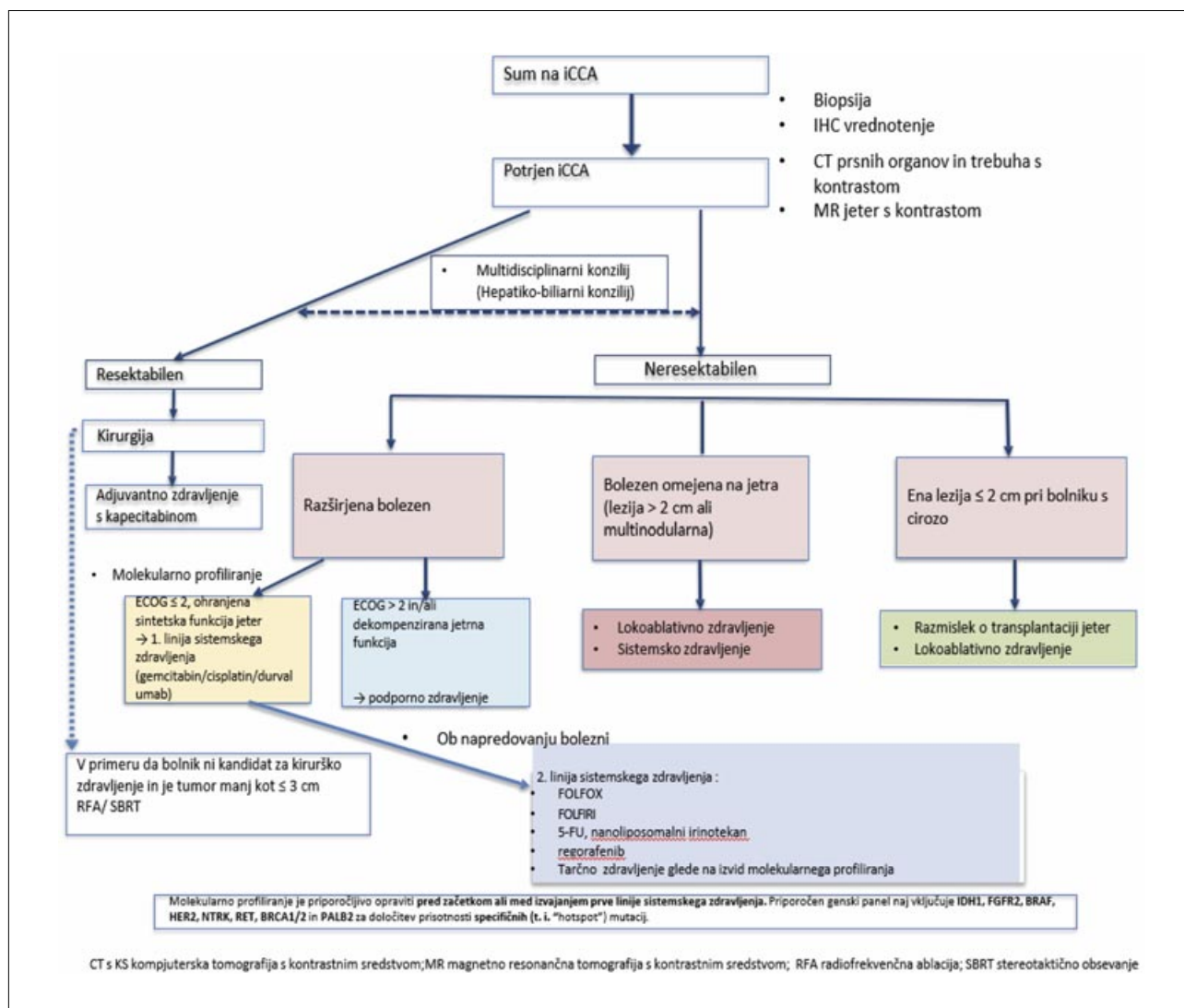
Povzetek algoritma obravnave bolnikov z raki žolčnih vodov (BTC) temelji na najnovejših dokazih in smernicah (algoritem 2). Za bolnike z resektabilno boleznijo ostaja **kirurška resekcija edini kurativni pristop**, vendar je tveganje za ponovitev kljub R0 ali R1 resekciji visoko (42–70 %). Vloga **adjuvantnega zdravljenja** je zato ključna. Od leta 2017 so bili objavljeni rezultati treh randomiziranih študij faze III po resekciji CCA in raka žolčnika. Dve študiji, PRODIGE-12 (gemcitabin/oksaliplatin) in BCAT (gemcitabin), nista dokazali koristi v primerjavi z opazovanjem, kar potrjuje tudi meta-analiza. Nasprotno pa so rezultati študije BILCAP podprli uporabo kapecitabina 6 mesecev po resekciji CCA in GBC. Čeprav primarni cilj (OS v ITT populaciji) ni bil dosežen, so bile opažene klinično pomembne koristi v vnaprej določenih analizah, zato smernice priporočajo kapeci-

tabin kot standardno adjuvantno zdravljenje. Poleg tega nekateri nerandomizirani podatki podpirajo uporabo kemo-radioterapije pri eCCA in GBC po R1 resekciji ali pri pozitivnih bezgavkah.

ZDRAVLJENJE NAPREDOVALE BOLEZNI

Pri uvedbi sistemskega zdravljenja je potrebno upoštevati več dejavnikov, predvsem splošno stanje zmogljivosti, komorbidnosti, lokalizacijo in število zasevkov, sočasno lokoablativno zdravljenje in molekularni profil malignoma. Holangiokarcinom, zlasti intrahepatični holangiokarcinomi (iCCA) s histološkimi značilnostmi majhnih vodov, pogosto vsebujejo terapevtsko pomembne tarče, opredeljene v lestvici ESCAT (ESMO Scale for Clinical Actionability of Molecular Targets). Zato je pred uvedbo sistemskega zdravljenja pri napredovali bolezni ključnega pomena molekularno genetsko

Algoritem 2 - obravnava bolnika z intrahepatičnim holangiokarcinomom



testiranje z sekvencioniranjem naslednje generacije (NGS), ali ob nezadostnem tkivnem vzorcu **tekočinska biopsija** z določitvijo cirkulirajoče tumorske DNA, saj rezultati pomembno vplivajo na izbiro najustreznejšega zdravljenja.

Pri bolnikih z napredovalo metastatsko boleznijo, ki so v dobrem splošnem stanju za sistemsko zdravljenje (PS ECOG 0–1), je po priporočilih (ESMO, NCCN) kombinacija cisplatina in gemcitabina z durvalumabom ali pembrolizumabom priporočeno zdravljenje prve linije (I, A; ESMO, NCCN kategorija I). Zaenkrat ni znanih kliničnih, biokemičnih ali molekularnih označevalcev, niti razlik v učinkovitosti ali toksičnosti, ki bi utemeljevale prednost enega zaviralca imunskih kontrolnih točk

pred drugim. Kljub izboljšanju preživetja z uvajanjem intenzivnejšega kombiniranega zdravljenja že v prvi liniji sistemskega zdravljenja, se pri večini bolnikov, sčasoma soočimo z napredovanjem bolezní.

Pri bolnikih brez specifičnih tarčnih mutacij se v drugi liniji priporoča: FOLFOX, FOLFIRI (alternativa po predhodni uporabi oxaliplatinu), na-IRI/5-FU/LV.

TARČNO ZDRAVLJENJE

Napredek v molekularni onkologiji je v zadnjem desetletju omogočil boljše razumevanje genetskih in epigenetskih mehanizmov, ki prispevajo k nastanku in napredovanju holangiokarcinoma (CCA). Sodobna molekularna klasifikacija temelji na razločeva-

Tabela 3: Tarče z terapevtskim pomenom in usmejrna zdravila

Molekularna sprememba	Pogostost pri CCA	Tarčno zdravilo	Klinična raziskava	ORR/PFS/OS	EMA/FDA status
FGFR2 fuzije	10–16 %	<u>Pemigatinib</u>	FIGHT-202	35,5 %/6,9 m/ 21,1 m	Odobreno (2021)
		<u>Futibatinib</u>	FOENIX-CCA2	42 %/9,0 m/ 21,7 m	Odobreno (2023)
IDH1 mutacije	13–20 %	<u>Ivosidenib</u>	<u>ClariDHv</u>	2 %/2,7 m/ 10,3 m	Odobreno (2023)
IDH2 mutacije	1–3 %	klinične raziskave	-	-	Ni registrirano
NTRK fuzije	< 1 %	<u>Larotrectinib</u> , <u>Entrectinib</u>	NAVIGATE, STARTRK	> 70 % dolgotrajni odzivi	FDA tumor-agnostično
Ret fuzije	redke	<u>Selpercatinib</u> , <u>Pralsetinib</u>	LIBRETTO, ARROW	~50–70 %	FDA tumor-agnostično
BRAF V600E	1–5 % pri <u>iCCA</u>	<u>Dabrafenib</u> + <u>trametinib</u>	ROAR	47 %/9,0 m/ 14,0 m	FDA tumor-agnostično
HER-2 amplifikacija/ prekomerna izraženost	20% pri <u>eCCA</u> 5% pri <u>iCCA</u>	<u>Transtuzumab</u> <u>deruxtecan</u>	HERB	ORR 37%	FDA tumor-agnostično
		<u>Zanidatamab</u>	HERIZON-BTC-01	ORR 41% <u>mOS</u> 15m HER-2 3+ ORR 51% <u>mOS</u> 18 m	Odobreno (2025)

nju med intrahepatičnim (iCCA) in ekstrahepatičnim (pCCA in dCCA) podtipom, saj se ti razlikujejo ne le anatomsko, temveč tudi po molekularnih profilih in terapevtskih tarčah. Pri intrahepatičnem holangiokarcinomu (iCCA) sta najpogostejše molekularne aberacije, mutacija izocitrat dehidrogenaze 1 (IDH-1), ki se pojavlja pri 15–20 % bolnikov, ter translokacije gena za receptor za fibroblastni rastni dejavnik (FGFR) 2, prisotne pri 10–15 %. Amplifikacija receptorske protein kinaze erbB-2 (ERBB2) je pogostejša pri ekstrahepatičnem holangiokarcinomu (eCCA) in raku žolčnika (GBC), a jo zasledimo tudi pri iCCA (v 5–15 % primerov). B-raf protonkogen (BRAF) genska mutacija V600E je prisotna v vseh oblikah rakov žolčnih vodov (BTC), in sicer v 4–5 %. Poleg tega lahko pri manjšem deležu bolnikov z BTC (< 1 %) pride v poštev tudi t. i. tumorsko agnostičen pristop, kot je tarčna terapija usmerjena proti receptorjem za nevrotrofični tirozin kinazni faktor (NTRK).

Vključitev molekularnega profiliranja v klinično prakso omogoča personalizirano sistemsko zdravljenje z usmerjenimi zdravili (npr. FGFR-inhibitorji, IDH1-inhibitorji), boljšo stratifikacijo bolnikov v kliničnih raziskavah, identifikacijo prognostičnih in prediktivnih biomarkerjev ter razvoj novih terapevtskih pristopov (tabela 3).

ZAKLJUČEK

Zdravljenje holangiokarcinoma (CCA) se nahaja v dinamičnem obdobju razvoja, ki ga poganjajo številne obetavne klinične raziskave in novi terapevtski pristopi. Edini način ozdravitve ostaja kirurška resekcija. Stopnja ponovitve bolezni je visoka, zato so nujno potrebne učinkovitejše adjuvantne strategije, vključno z razvojem biomarkerjev za ustrezno izbiro bolnikov. Pri napredovali bolezni ostaja kombinacija cisplatina in gemcitabina (CisGem), v kombinaciji z zaviralcem imunskih kontrolnih točk,

sledena z režimom FOLFOX v drugi liniji, temelj systemskega zdravljenja za večino bolnikov brez prepoznavnih tarčnih sprememb. V zadnjih letih tarčna zdravila pomembno spreminjajo terapevtsko paradigmo, predvsem pri bolnikih z intrahepatičnim holangiokarcinomom (iCCA), kjer molekularno profiliranje omogoča personalizirano zdravljenje.

Tekočinska biopsija postaja ključni del sodobnega molekularnega profiliranja pri holangiokarcinomu. Omogoča hitrejšo, manj invazivno in potencialno bolj reprezentativno identifikacijo terapevtskih tarč ter spremljanje dinamike bolezni. Ob vse večji vključenosti tarčnih terapij v standard obravnave bo njena vloga v klinični praksi še naraščala.

Potekajoče raziskave bodo verjetno dodatno opredelile vlogo imunoterapije, lokalno usmerjenih jetrnih pristopov in presaditve jeter pri zdravljenju holangiokarcinoma.

Reference

1. Neuzillet, C, Decraecker, M, Larrue, H, Ntanda-Nwandji L, Barbier, L, Barge S et. al. (2024). Management of intrahepatic and perihilar cholangiocarcinomas: Guidelines of the French Association for the Study of the Liver (AFEF). *Liver international: official journal of the International Association for the Study of the Liver.* 44. 10.1111/liv.15948.
2. EASL-ILCA Clinical Practice Guidelines on the management of intrahepatic cholangiocarcinoma Alvaro, Domenico et al *Journal of Hepatology*, Volume 79, Issue 1, 181-208.
3. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of extrahepatic cholangiocarcinoma Marzioni, Marco et al *Journal of Hepatology*, Volume 83, Issue 1, 211-238.
4. Mosconi S, Beretta GD, Labianca R, Zampino MG, Gatta G, Heinemann V. Cholangiocarcinoma. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2009; 69 (3): 259-270.
5. Nakeeb A, Pitt HA, Sohn TA, et al. Cholangiocarcinoma. A spectrum of intrahepatic, perihilar, and distal tumors. *Ann Surg.* 1996; 224 (4): 463-473; discussion 473-5.
6. Weilert F, Bhat YM, Binmoeller KF, et al. EUS-FNA is superior to ERCP-based tissue sampling in suspected malignant biliary obstruction: results of a prospective, single-blind, comparative study. *Gastrointest Endosc.* 2014; 80 (1): 97-104.
7. Moole H, Bechtold ML, Forcione D, Puli SR. A meta-analysis and systematic review: success of endoscopic ultrasound guided biliary stenting in patients with inoperable malignant biliary strictures and a failed ERCP. *Medicine (Baltimore).* 2017; 96 (3): e5154.
8. Wang C, Pang S, Si-Ma H, et al. Specific risk factors contributing to early and late recurrences of intrahepatic cholangiocarcinoma after curative resection. *World J Surg Oncol.* 2019; 17 (1): 2.
9. Edeline J, Lamarca A, McNamara MG, et al. Locoregional therapies in patients with intrahepatic cholangiocarcinoma: a systematic review and pooled analysis. *Cancer Treat Rev.* 2021; 99: 102258.
10. Primrose JN, Fox RP, Palmer DH, et al. Capecitabine compared with observation in resected biliary tract cancer (BILCAP): a randomised, controlled, multicentre, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2019; 20 (5): 663-673.
11. Jain A, Javle M. Molecular profiling of biliary tract cancer: a target rich disease. *J Gastrointest Oncol.* 2016; 7 (5): 797-80.
12. Verlingue L, Malka D, Allorant A, et al. Precision medicine for patients with advanced biliary tract cancers: an effective strategy within the prospective MOSCATO-01 trial. *Eur J Cancer.* 2017; 87: 122-130.
13. 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.
14. 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; 21 (6): 796-807.
15. Abou-Alfa GK, Sahai V, Hollebecque A, et al. Pemigatinib for previously treated, locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma: a multicentre, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2020; 21 (5): 671-684.
16. ESMO Vogel, A. et al. Clinical Practice Guideline interim update on the management of biliary tract cancer, *ESMO Open*, Volume 10, Issue 1, 104003.