

a pokles incidence distálního cholangiokarcinomu (dCCA).

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

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

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

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

Nemetastatický cholangiocelulární karcinom

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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