

Výsledky jednotlivých prezentovaných studií s adjuvantní terapií u pacientů s CCA nelze přímo srovnávat (velikost souboru, anatomická lokalizace, evropská/asijská populace), nicméně v současnosti je dle mezinárodních guidelines doporučována adjuvantní terapie kapecitabinem pro naprostou většinu pacientů s CCA po chirurgickém výkonu.

Lokoregionálně pokročilé a metastatické onemocnění – bez targetabilních alterací

Vzhledem k asymptomatickým časným stadiím je naprostá většina pacientů s CCA diagnostikována v lokoregionálně pokročilém nebo metastatickém stadiu. Také často dochází ke generalizaci u pacientů po operaci a adjuvantní terapii. Standardem léčby pro tyto pacienty je paliativní chemoterapie. Již od roku 2010 je indikována pro pacienty s metastatickým onemocněním kombinace cDDP + gemcitabin. Registrační studie fáze III, ABC-02, randomizovala 410 pacientů k cDDP + gemcitabin vs. gemcitabin samotný. Studie prokázala benefit kombinovaného režimu, mOS byl 11,7 vs. 8,2 měsíce (HR 0,64, $p < 0,001$). Byl prokázán i benefit v parametru mPFS pro kombinovaný režim, 8,0 vs. 5,0 měsíce (HR 0,63, $p < 0,001$). Intenzifikace terapie vedla i ke zlepšení kontroly onemocnění (CR + PR + SD), 81,4 % vs. 71,8 %, $p = 0,049$ (15).

Nádory hepatobiliárního traktu mají obecně velmi nepříznivou prognózu, a proto byly hledány možnosti zlepšení těchto neuspokojivých výsledků. Analogicky ke karcinomu pankreatu byl u pacientů s CCA testován mFOLFIRINOX proti standardu cDDP + gemcitabin. V rámci studie fáze II–III, PRODIGE 38 AMEBICA, byl tento přístup hodnocen na populaci 191 pacientů s CCA. Primárním cílem studie bylo 6měsíční PFS. U pacientů s mFOLFIRINOX byl 6měsíční PFS 44,6 % vs. 47,3 % u pacientů s cDDP + gemcitabin. mPFS byl analogicky 6,2 vs. 7,4 měsíce a mOS 11,7 vs. 13,8 měsíce. Intenzifikace režimu nevedla k signifikantnímu zlepšení ORR (35 % vs. 19,4 %). Ani analýza podskupin neidentifikovala populaci pacientů, která by měla větší benefit z mFOLFIRINOX než cDDP + gemcitabin. Nicméně toxicita vyššího stupně G3 byla mezi rameny srovnatelná (72,8 % vs. 72 %) (16).

Efektivitu tripletu u pacientů s CCA hodnotila i studie fáze II, ve které byl testován režim cDDP + gemcitabin + nab-paclitaxel (GAP). V rámci 60 zařazených pacientů bylo dosaženo velmi slibných výsledků – mPFS byl 11,8 měsíce, mOS 19,2 měsíce a ORR 45 % (17). Velmi slibné výsledky režimu GAP vedly k iniciaci studie fáze III, SWOG 1815, která měla za cíl prokázat superioritu GAP vs. cDDP + gemcitabin. Celkem bylo do studie zařazeno 441 pacientů s randomizací 2 : 1. Prezentované výsledky nepotvrdily očekávání na základě pozitivních signálů ze studie fáze II. mOS byl 14,0 měsíce pro GAP vs. 12,7 měsíce pro cDDP + gemcitabin, $p = 0,65$. Obdobně nebyl pozorován signifikantní rozdíl v parametru mPFS (8,2 vs. 6,4 měsíce, $p = 0,43$). Nebyl pozorován signifikantní rozdíl ani v podskupinách dle lokalizace onemocnění (iCCA, pCCA, dCCA), nebo stadia (lokoregionálně pokročilý, metastatický). Nicméně byl patrný nesignifikantní trend k delšímu mOS u pacientů s nádory žlučníku (17,0 vs. 9,3 měsíce) a u pacientů s lokoregionálně pokročilým onemocněním (19,2 vs. 13,7 měsíce). Jedná se ale o podskupinové analýzy s malým počtem pacientů, a proto je potřeba tyto výsledky validovat na větších souborech pacientů (18). I vzhledem k vysokému ORR režimu GAP a slibným výsledkům u pacientů s lokoregionálně pokročilým onemocněním je ke zvážení studovat tento režim u pacientů v rámci neoadjuvantního přístupu.

V současnosti tedy intenzifikace chemoterapie není cestou ke zlepšení výsledků u pacientů s lokoregionálně pokročilým a/nebo metastatickým onemocněním.

Obecně jsou nádory žlučových cest považovány za imunitně chladné nádory, u kterých je malý předpoklad přínosu imunoterapie. Nicméně jsou k dispozici práce, které ukazují, že i nádory žlučových cest vykazují expresi PD-L1 a CTLA 4 v nádorovém mikroprostředí (19). Navíc je obecně přijímáno, že kombinace chemoterapie s imunoterapií může být efektivní i u tzv. imunitně chladných nádorů, kdy chemoterapie zvyšuje expresi neoantigenů, a vede tak k synergii s imunoterapií. Tato hypotéza byla potvrzena ve studii fáze II, kde byli pacienti s CCA léčeni jednou ze 3 kombinací: cDDP + gemcitabin → cDDP + gemcitabin + durvalumab + tremelimumab ($n = 32$), cDDP + gemcitabin + durvalumab ($n = 49$), nebo

cDDP + gemcitabin + durvalumab + tremelimumab ($n = 47$). Rameno cDDP + gemcitabin + durvalumab bylo spojeno s ORR 72 % a mOS 20,2 měsíce a vedlo k iniciaci registrační studie fáze III – TOPAZ-1 (20, 21).

V rámci studie TOPAZ-1 bylo 685 pacientů randomizováno v poměru 1 : 1 k cDDP + gemcitabin + durvalumab vs. cDDP + gemcitabin + placebo. Pacienti mohli být léčeni až 8 cykly chemoimunoterapie, a pokud byli bez progresu, pokračovali v monoterapii durvalumabem až 4 týdny do progresu. Studie splnila primární cíl, jelikož prokázala superioritu chemoimunoterapie (mOS 12,8 vs. 11,5 měsíce, HR 0,80, $p = 0,021$). Navíc v průběhu sledování došlo ke zvyšování numerického rozdílu přežívajících pacientů (ve 12 měsících: 54,1 % vs. 48 %, v 18 měsících: 35,1 % vs. 25,6 %, ve 24 měsících: 24,9 % vs. 10,4 %). Přidání durvalumabu vedlo i ke zlepšení parametru mPFS (7,2 vs. 5,7 měsíce, HR 0,75, $p = 0,001$). Přidání imunoterapie ke standardní chemoterapii vedlo i ke zvýšení ORR (26,7 % vs. 18,7 %). Jednalo se v naprosté většině o PR. CR byla popsána u 2,1 % pacientů. Nebyla identifikována podskupina pacientů, která by neměla z přidání durvalumabu benefit. S ohledem na toxicitu je nutno konstatovat, že přidání imunoterapie nevedlo k negativnímu ovlivnění toxicity G3–4 (75,7 % vs. 77,8 %), nebo k ukončení některé složky režimu (13 % vs. 15,2 %) (21). Kombinace cDDP + gemcitabin + durvalumab je v současnosti preferovaným léčebným režimem pro pacienty s lokoregionálně pokročilým a/nebo metastatickým onemocněním řadou mezinárodních onkologických společností.

Obdobnou studií TOPAZ-1 je KEYNOTE-966, ve které byl k cDDP + gemcitabinu přidán pembrolizumab. I v této studii mohli pacienti obdržet až 8 cyklů cDDP + gemcitabin + pembrolizumab, následně ale pokračovali v kombinaci gemcitabin + pembrolizumab do progresu (monoterapie durvalumabem u studie TOPAZ-1). I studie KEYNOTE-966 prokázala superioritu chemoimunoterapie pro pacienty s lokoregionálně pokročilým a/nebo metastatickým CCA (mOS 12,7 vs. 10,9 měsíce, HR 0,83, $p = 0,0034$) (22).

Studie TOPAZ-1 a KEYNOTE-966 nelze přímo srovnávat vzhledem k odlišnostem v designu a populaci pacientů. Nelze hodnotit superioritu jednoho z možných režimů, nicméně