

Nádory žlučových cest

Marián Liberko^{1,2}, Renata Soumarová^{1,2}

¹Onkologická klinika 3. LF UK a FNKV, Praha

²3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Praha

Nádory žlučových cest představují závažný medicínský problém vzhledem k vysoké mortalitě. V případě časných stadií jsou pacienti po potenciálně kurativním chirurgickém výkonu indikováni k pooperační terapii s cílem snížení rizika recidivy a prodloužení přežití. Většina pacientů s nádory žlučových cest je diagnostikována v lokoregionálně pokročilém a/nebo metastatickém stadiu. Standardem léčby pro tyto pacienty je systémová terapie, nově v kombinaci s imunoterapií. Prohlubování poznatků o molekulární biologii tohoto onemocnění umožňuje u části pacientů volit léčbu na míru konkrétnímu pacientovi dle přítomnosti specifické targetabilní alterace. Článek poskytuje přehled aktuálních možností terapie tohoto onemocnění napříč stadii.

Klíčová slova: nádory žlučových cest, NGS testování, systémová léčba, imunoterapie, cílená terapie.

Biliary tract cancer

Biliary tract tumors represent a serious medical problem due to the high mortality rate. In the case of early stages, after potentially curative surgery, patients are indicated for postoperative therapy to reduce the risk of recurrence and prolong survival. Most patients with biliary tract cancer are diagnosed at locoregionally advanced and/or metastatic stages. The standard of care for these patients is systemic therapy, now combined with immunotherapy. Increasing knowledge of the molecular biology of this disease allows tailored treatment to be selected in a proportion of patients according to the presence of a specific targetable alteration. This article provides an overview of current therapeutic options for this disease across stages.

Key words: biliary tract tumors, NGS testing, systemic therapy, immunotherapy, targeted therapy.

Úvod

Nádory žlučových cest tvoří přibližně < 1 % všech nádorů. Cholangiocelulární karcinom (CCA) je druhým nejčastějším nádorem jater po hepatocelulárním karcinomu a představuje asi 10–15 % primárních nádorů jater (1). Z anatomického hlediska lze nádory žlučových cest rozdělit na iCCA, perihilární (pCCA) a dCCA. V naprosté většině případů se jedná o adenokarcinomy.

Etiologie CCA je multifaktoriální a do jisté míry závisí na specifických rizikových faktorech jednotlivých regionů. Společným rizikovým faktorem pro nádory žlučových cest je chronický zánět epitelu žlučových cest. Je známá aso-

ciace mezi výskytem cirhózy, infekce HBV, HCV a CCA. Nezanedbatelným rizikovým faktorem vzniku CCA je i diabetes mellitus, obezita, resp. metabolický syndrom. V případě nádoru žlučníku je obecně přijímaným rizikovým faktorem chronická cholecystitida, žlučnickové kameny, porcelánový žlučník, polypy žlučníku (1).

Incidence CCA je odlišná v jednotlivých regionech, nicméně globálně je patrný trend k vzestupu incidence intrahepatálního (iCCA) a pokles incidence distálního (dCCA) cholangiocarcinomu. Vzhledem k asymptomatickým časným stadiím iCCA je toto onemocnění v naprosté většině diagnostikováno jako lokálně pokročilé nebo metastatické, zatímco v přípa-

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest and financial disclosures:

None.

Funding/Support:

None.

Cit. zkr: *Onkologie*. 2025;19(4):230-236

<https://doi.org/10.36290/xon.2025.043>

Článek přijat redakcí: 15. 6. 2025

Článek přijat k tisku: 2. 7. 2025

MUDr. Marián Liberko, Ph.D.

marian.liberko@fnkv.cz

dě dCCA, kde je častým prvním příznakem obstrukční ikterus, je vyšší procento pacientů diagnostikováno v non-metastatickém stadiu (2).

V současnosti vzhledem k pokrokům v molekulární biologii dochází obecně v onkologii k odklonu od přístupu one-size-fits-all k více personalizovanému přístupu, kdy 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 jednotlivým anatomickými lokalizacemi, s nejvyšším výskytem potenciálně targetabilních alterací v případě iCCA (zejména IDH1, FGFR2). 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, kdy je v časných stadiích potenciálně kurativní modalitou chirurgický výkon následován 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.

Nemetastatické onemocnění – operační výkon a adjuvantní terapie

U časných stadií CCA je metodou volby potenciálně kurativní chirurgický výkon s následnou adjuvantní terapií ke snížení rizika recidivy onemocnění, která se uvádí až v 80 % v horizontu 3 let od resekce (5, 6).

BCAT, randomizovaná studie fáze III, hodnotila u pacientů po resekci efekt adjuvantního gemcitabinu vs. observace. Do studie byli zařazeni pouze pacienti s pCCA a dCCA. Celkem 225 pacientů bylo randomizováno v poměru 1 : 1. Výsledky studie byly negativní a nebyl prokázán benefit adjuvantního gemcitabinu po resekci (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 ve prospěch adjuvantní chemoterapie nebyl nalezen ani v případě podskupin stratifikovaných dle postižení lymfatických uzlin a R0 vs. R1 resekce. Nicméně

plánovaných 6 cyklů adjuvantního gemcitabinu dle protokolu dokončilo pouze 52,1 % z důvodu toxicity (7).

Benefit kombinovaného režimu v populaci pacientů s metastatickým onemocněním vedl ke snahám testovat platinový dublet v adjuvantním podání. PRODIGE 12, randomizovaná studie fáze III, hodnotila efekt adjuvantního režimu 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. Ani tato studie nepřinesla benefit v RFS pro pacienty léčené režimem GEMOX vs. observace (30,4 vs. 18,5 měsíce, HR 0,88, $p = 0,48$). Obdobně nebyl nalezen benefit 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, R0 vs. R1 resekce, N0 vs. N1 onemocnění. Skutečnost, že studie, které randomizovaly pacienty bez ohledu na anatomickou lokalizaci, R0 vs. R1 resekci, nebo postižení lymfatických uzlin byly negativní, byla snaha zjistit, zda u více selektované populace pacientů s CCA bude benefit adjuvantní chemoterapie prokázán.

STAMP byla studie, která randomizovala 101 pacientů s nádory výhradně extrahepatálních žlučových cest (pCCA, dCCA) a N1 onemocněním v poměru 1 : 1 mezi rameno cisplatina (cDDP) + gemcitabin vs. capecitabine. Primárním cílem studie bylo přežívání bez progresu (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. capecitabine, respektive. 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 capecitabinem (9).

V současnosti existují pouze 2 studie s adjuvantní chemoterapií, které prokázaly její benefit ve srovnání s observací: anglická studie BILCAP a asijská studie ASCOT.

BILCAP, randomizovaná studie fáze III, randomizovala 447 pacientů bez ohledu na anatomickou lokalizaci v poměru 1 : 1 k adjuvant-

nímu capecitabinu vs. observaci. Primárním cílem bylo OS. V ITT populaci byl mOS 51,1 měsíce v rameni s capecitabinem a 36,4 měsíce v rameni s observací (HR 0,81, $p = 0,097$). V per protokol populaci byl mOS 53 měsíců v rameni s capecitabinem 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 capecitabinu byl prokázán i při delším mediánu sledování (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 k adjuvantnímu S-1 vs. observaci. 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 tedy prokázala benefit adjuvantního S-1 u pacientů po resekci v asijské populaci (12).

Aktuálně jsou očekávány výsledky studie ACTICCA-1, která testuje adjuvantní chemoterapii cDDP + gemcitabin vs. observaci (původní protokol), resp. cDDP + gemcitabin vs. capecitabine, který je aktuálním standardem adjuvantní terapie pacientů s CCA (13).

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 k dispozici většinou retrospektivní data. 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 + capecitabine s následnou chemoradioterapií (konkomitantně byl podáván capecitabine). Dvouletý OS byl 65 %, mOS byl 35 měsíců (14). 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.

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 mezinárodními guidelines doporučována adjuvantní terapie capecitabinem pro naprostou většinu pacientů s CCA po chirurgickém výkonu.

Lokoregionálně pokročilé onemocnění – neoadjuvantní terapie

Vzhledem k asymptomatickým časným stadiím je naprostá většina pacientů s CCA diagnostikována v lokoregionálně pokročilém, nebo metastatickém stadiu (navíc často dochází ke generalizaci u pacientů po operaci a adjuvantní terapii).

V řadě případů lokoregionálně pokročilého onemocnění je u řady nádorů (nádory prsu, pankreatu, rekta) indikována neoadjuvantní terapie s cílem downsizingu a downstagingu onemocnění s umožněním potenciálně kurativního chirurgického zákroku. V případě nádorů žlučových cest je k dispozici těchto dat podstatně méně. Důvodem je jednak relativně nižší četnost výskytu této malignity, jednak biologická heterogenita jednotlivých subtypů cholangiokarcinomu v závislosti od lokalizace ve žlučovém stromu, jednak skutečnost, že není znám preferovaný režim chemoterapie +/- zařazení radioterapie do algoritmu, a konečně není ani konsenzus ohledem pokročilosti stadia, kdy je jednoznačně indikována neoadjuvantní terapie.

Recentně na ASCO 2025 byly prezentovány výsledky dvou studií fáze III, které testovaly neoadjuvantní přístup u nemocných s nádory žlučových cest. Studie POLCA-GB randomizovala 124 pacientů s lokoregionálně pokročilým karcinomem žlučníku (T3/T4, N+ a M0 dle stagingové laparoskopie) v poměru 1:1 k předoperační chemoterapii (4 cykly cDDP + gemcitabin) vs. předoperační chemoradioterapii a chemoterapii (LD 55–57 Gy na oblast primárního tumoru, resp. 45 Gy na oblast regionálních lymfatických uzlin ve 25 frakcích + 2 cykly cDDP + gemcitabin) s následným chirurgickým výkonem a dokončením adjuvantní chemoterapie (2 cykly cDDP + gemcitabin v rameni s neoadjuvantní chemoterapií a 4 cykly cDDP + gemcitabin

pro pacienty v rameni s neoadjuvantní chemoradioterapií). Primárním cílem studie byl OS, sekundárním cílem byl event-free survival (EFS), míra R0 resekce, akutní a pozdní toxicita, pooperační komplikace a kvalita života pacientů v jednotlivých ramenech. Studie prokázala signifikantně delší přežívání v rameni s neoadjuvantní chemoradioterapií (mOS: 21,8 vs. 10,15 měsíce, $p = 0,0028$). Neoadjuvantní chemoradioterapie vedla rovněž ke zlepšení parametru EFS (10,61 vs. 4,89 měsíce, $p = 0,001$). S ohledem na chirurgický výkon bylo k exploraci indikováno 65 % pacientů v rameni s neoadjuvantní chemoradioterapií a 45,7 % pacientů v rameni s neoadjuvantní chemoterapií ($p = 0,02$). Míra R0 resekce byla vyšší v rameni s neoadjuvantní radioterapií (84,2 % vs. 70,3 %, $p = 0,02$) (15).

Druhou studií, která prokázala signál benefitu neoadjuvantní/perioperační chemoterapie u pacientů s nádory žlučových cest (karcinom žlučníku, intrahepatální, extrahepatální cholangiokarcinom), byla studie GAIN. Zařazování pacientů do studie bylo ukončeno po zařazení 68 pacientů z důvodu pomalého náboru. Pacienti byli randomizováni v poměru 1:1 k neoadjuvantní/perioperační chemoterapii (3 cykly cDDP + gemcitabin před a po operaci) vs. primárnímu chirurgickému výkonu +/- adjuvantní terapie dle volby investigátora. I přes limitovaný počet zařazených pacientů studie prokázala jednoznačný benefit neoadjuvantního/perioperačního přístupu, kde mOS byl 27,79 vs. 14,62 měsíce, $p = 0,0355$. Podobně byl benefit experimentálního ramene pozorován v parametru EFS (14,62 vs. 4,37 měsíce, $p = 0,0032$). Neoadjuvantní/perioperační léčba vedla rovněž k vyššímu procentu dosažených R0 resekcí a nevedla ke zvýšení morbidit (16).

Dle výsledků prezentovaných studií lze očekávat, že v blízké budoucnosti budeme schopni lépe definovat skupinu pacientů s nádory žlučových cest, u kterých je neoadjuvantní terapie indikována a mohla by vést ke zlepšení onkologických výsledků.

Lokoregionálně pokročilé a metastatické onemocnění – bez targetabilních alterací

Standardem léčby pro pacienty s lokoregionálně pokročilým, nebo metastatickým

onemocněním je paliativní chemoterapie. Již od roku 2010 je standardem 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, kdy 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 %, $p = 0,049$ (17).

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 lokoregionálně pokročilým nebo metastatickým 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 %). Navíc ani analýza podskupin neidentifikovala populaci pacientů, která by měla větší benefit z mFOLFIRINOX než cDDP + gemcitabin. Nicméně toxicita $> G3$ byla mezi rameny srovnatelná (72,8 % vs. 72 %) (18).

Efektivitu tripletu hodnotila i studie fáze II, kde byl testován režim cDDP + gemcitabin + nab-paclitaxel (GAP). V rámci 60 zařazených pacientů bylo dosaženo velmi slibných výsledků, kdy mPFS byl 11,8 měsíce, mOS 19,2 měsíce a ORR 45 % (19). Velmi slibné výsledky režimu GAP vedly k iniciaci studie fáze III, SWOG 1815, která měla za cíl prokázat superioritu GAP vs. cDDP + gemcitabin v populaci pacientů s lokoregionálně pokročilým (27 %), nebo metastatickým onemocněním (73 %). Celkem bylo do studie zařazeno 441 pacientů s randomizací 2:1. Prezentované výsledky ale nenaplnily 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 (20). Vzhledem k vysokému ORR režimu GAP a slibným výsledkům u pacientů s lokoregionálně pokročilým onemocněním je ke zvážení indikovat a dále 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. Kromě intenzifikace terapie byly i snahy o zlepšení výsledků léčby pomocí modifikace struktury standardních preparátů s cílem zvýšení jejich účinnosti. Recentně byly publikovány výsledky studie fáze III, NuTide:121 u nepředléčených pacientů ($n = 773$), kteří byli randomizováni 1:1 k cDDP + gemcitabin vs. cDDP + NUC-1031. NUC-1031 je modifikovaný gemcitabin s řadou výhodných vlastností dle výsledků preklinických studií (např. vyšší koncentrace aktivní látky uvnitř nádorové buňky). Slibné preklinické signály se nepotvrdily a studie byla předčasně ukončena. Terapie NUC-1031 + cDDP sice vedla k vyšší míře ORR ve srovnání s kontrolním ramenem (18,7 % vs. 12,4 %), toto se ale neprojevilo ve zlepšení primárního cíle studie mOS (9,2 vs. 12,6 měsíce, HR 1,79). Současně nebyl pozorován benefit experimentálního ramene v parametru mPFS (4,9 vs. 6,4 měsíce, HR 1,45). Navíc více pacientů v experimentálním rameni mělo vyšší míru jaterní toxicity, což vedlo k časnějšímu ukončení léčby ve srovnání s kontrolním ramenem (21).

Obecně jsou nádory žlučových cest považovány za imunitně chladné nádory, kde je malý předpoklad benefitu imunoterapie. Nicméně jsou k dispozici práce, které ukazují, že i nádory žlučových cest vykazují expresi PD-L1 a CTLA 4 v nádorovém mikroprostředí (22). 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 tak k iniciaci registrační studie fáze III – TOPAZ-1 (23, 24).

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, když 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 prospěch ramene s imunoterapií (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. V rámci podskupinových analýz nebyla jasně identifikována populace, která by z přidání durvalumabu benefitovala více ve srovnání s jinými podskupinami. U části pacientů může přidání imunoterapie vést k dlouhodobé kontrole onemocnění; v současnosti ale zatím neumíme tuto podskupinu přesně identifikovat. 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 %) (24). Kombinace cDDP + gemcitabin + durvalumab je v současnosti preferovaným léčebným režimem pro pacienty s lokoregionálně pokročilým a/nebo metastatickým onemocněním řadou mezinárodních onkologických společností. Navíc recentně publikovaná data 3letého přežívání potvrzují dlouhodobý benefit chemoterapie + durvalumabu u části pacientů (3letý OS: 14,6 % vs. 6,9 %) (25).

Obdobnou studii TOPAZ-1 je KEYNOTE-966, kde k režimu cDDP + gemcitabin byl 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 studii 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, $p = 0,0034$) (26).

V současnosti neexistují prediktivní markery, které by signalizovaly vyšší benefit chemoimunoterapie vs. chemoterapie samotné, a tak je kombinovaná terapie nabízena všem pacientům, u kterých není přítomná kontraindikace k imunoterapii. Dle současných znalostí není ani jasná preference durvalumabu, nebo pembrolizumabu v 1. linii léčby vzhledem k velmi podobným HR, mOS randomizovaných studií. Dle tvaru Kaplan-Meierových (KM) křivek se zdá, že pembrolizumab díky časnějšímu oddělení KM křivek může mít efekt v širší populaci pacientů než v případě durvalumabu, nicméně 2leté a 3leté OS data jsou prakticky identická.

Nádory žlučových cest jsou obecně považovány za tzv. immune cold a efekt imunoterapie tak může být limitován. Na druhou stranu je známo, že anti-VEGF preparáty mají potenciál modifikovat mikroprostředí nádoru a zvyšovat tak senzitivitu vůči současně podávané imunoterapii. Tento přístup byl testován ve studii fáze II, IMbrave 151. Celkem 162 pacientů bylo randomizováno 1:1 k chemoterapii (cDDP + gemcitabin) + atezolizumab + bevacizumab vs. chemoterapie (cDDP + gemcitabin) + atezolizumab + placebo. Přidání anti-VEGF preparátu k chemoimunoterapii nebylo spojeno s delším mPFS (8,3 vs. 7,9 měsíce, HR 0,67). Současně nebyl pozorován rozdíl v parametru mOS (14,9 vs. 14,6 měsíce, HR 0,97). Přidání anti-VEGF nebylo spojeno s vyšší mírou toxicity (27).

Naprostá většina pacientů s CCA dospěje v průběhu léčby 1. linie k progresi onemocnění s nutností změny režimu s cílem navození stabilizace onemocnění a udržení stávající kvality života. Dlouhou dobu nebyla k dispozici randomizovaná studie pro tuto populaci pacientů. Nicméně v roce 2021 byly publikovány výsledky studie ABC-06, která pacienty s progresí onemocnění na cDDP +

gemcitabin randomizovala k FOLFOX + aktivní kontrola symptomů (ASC) vs. ASC. Studie na populaci 162 pacientů prokázala benefit FOLFOX + ASC v parametru OS (6,2 vs. 5,3 měsíce, HR 0,69, $p = 0,031$). I když mOS je delší sotva o měsíc, více pacientů v rameni s FOLFOX + ASC přežilo 6 měsíců (50,6 % vs. 35,5 %) a 12 měsíců (25,9 % vs. 11,4 %). Navíc FOLFOX + ASC nevedl ke zhoršení kvality života těchto pacientů (28).

Alternativou FOLFOX ve druhé linii CCA mohou být režimy s irinotecanem, konvenčním, nebo nanoliposomálním. Nicméně data pro podání nanoliposomálního irinotecanu jsou kontroverzní. Asijská studie NIFTY, studie fáze IIb, testovala u pacientů s CCA a progresí na cDDP + gemcitabin v 1. linii kombinaci 5-FU + leucovorin + nanoliposomální irinotecan (režim používaný u pacientů s karcinomem pankreatu) vs. 5-FU + leucovorin. 178 pacientů bylo randomizováno v poměru 1 : 1. Primárním cílem byl PFS (4,2 vs. 1,7 měsíce, HR 0,61, $p = 0,004$), který byl dosažen. Studie rovněž dosáhla sekundárního cíle OS (8,6 vs. 5,3 měsíce, HR 0,68, $p = 0,02$) (29). Na dru-

hou stranu evropská studie NALIRICC, fáze II, neprokázala benefit 5-FU + leucovorinu + nanoliposomálního irinotecanu vs. 5-FU + leucovorinu, a navíc kombinace byla více toxická (30). Recentně publikovaná poolovaná analýza pacientů ze studií NIFTY a NALIRICC ale podporuje další výzkum nanoliposomálního irinotecanu v populaci pacientů s nádory žlučových cest, kteří progredovali na režimu cDDP + gemcitabin v 1. linii léčby. Analýza prokázala v experimentálním rameni delší mPFS a ORR. Současně byla zdůrazněna potřeba managementu toxicity (v evropské populaci častější gastrointestinální toxicita, zatímco v asijské populaci byla pozorována častěji hematologická toxicita) (31).

V případě lokoregionálně pokročilého metastatického onemocnění a bez průkazu targetabilních alterací zůstává nadále standardem terapie kombinace cDDP + gemcitabin, kterou lze v případě nepřítomnosti kontraindikací doplnit o imunoterapii. V případě progresse onemocnění máme robustní data o efektivitě režimu FOLFOX v linii druhé, i když je potřeba konstatovat, že klinický benefit pro pacienty je

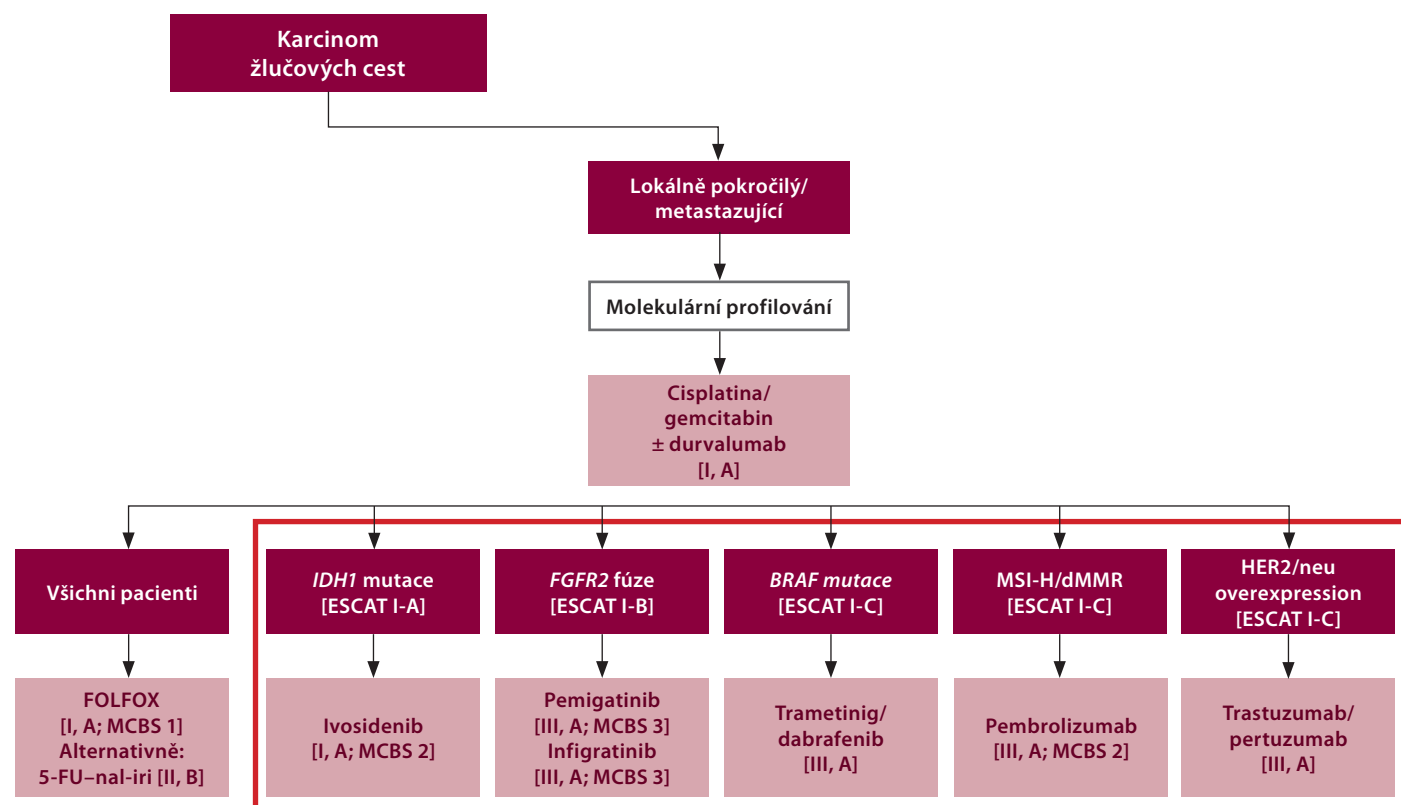
zcela marginální. Další řadu systémové terapie je tedy potřeba pečlivě zvažovat dle celkového stavu pacienta, rozsahu postižení, délky trvání odpovědi na předchozí linii léčby.

Lokoregionálně pokročilé a metastatické onemocnění – s targetabilními alteracemi

Frekvence výskytu a zastoupení jednotlivých alterací je odlišná mezi jednotlivým anatomickými lokalizacemi s nejvyšším výskytem potenciálně targetabilních alterací v případě iCCA (zejména IDH1, FGFR). V případě dCCA jsou to zejména alterace BRAF a Her2 (typicky u nádorů žlučníku) (3, 4).

Vzhledem k široké dostupnosti je testování pomocí „next generation sequencing“ (NGS) u pacientů v dobrém celkovém stavu (PS 0–1 WHO) potřeba indikovat již v průběhu 1. linie léčby s cílem disponovat výsledky v případě progresse onemocnění (2). Aktuální ESMO guidelines v případě progresse na 1. linii paliativní chemoterapie doporučují personalizovanou terapii dle přítomné alterace (IDH1, FGFR2, HER2, BRAF, dMMR) (Tab. 1).

Tab. 1. Pokud je u pacienta identifikována mutace, cílená léčba je první volbou (1)



Převzato a upraveno: 1. Modrá kniha České onkologické společnosti, 31. aktualizace 2025. 2. SPC přípravku TIBSOVO – datum poslední revize 12/2023. Biliary tract: cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. <https://www.esmo.org/guidelines/guidelines-by-topic/gastrointestinal-cancers/biliary-tract-cancer>.

IDH mutovaný cholangiokarcinom

IDH1 mutace je nejčastější alterací u iCCA, kde je přítomná u 10–20 % pacientů. Nejčastěji se jedná o IDH1 mutaci R132 (3). Mutace IDH1 (enzymu účastnícího se buněčného metabolismu) vede k získání funkce enzymu IDH1, která vede k akumulaci onkometabolitu 2-hydroxyglutarátu, který blokuje buněčnou diferenciaci a vede k iniciaci tumorigeneze. Ivosidenib je molekula specificky působící proti mutované formě IDH1 enzymu. Ivosidenib byl testován ve studii fáze III, ClardIDHy, kde 185 předléčených pacientů bylo randomizováno v poměru 2:1 k ivosidenibu vs. placebo. Studie splnila primární cíl PFS, kdy experimentální rameno bylo spojeno s delším mPFS (2,7 vs. 1,4 měsíce, HR 0,37, $p < 0,0001$). Šestiměsíční PFS byl 32 % vs. 0 %, 12měsíční PFS bylo 22 % vs. 0 % ve prospěch ivosidenibu (32). V aktualizované analýze byly publikovány i výsledky sekundárního cíle studie – OS. I v parametru mOS byl numerický benefit pro ivosidenib (10,3 vs. 7,5 měsíce, HR 0,79, $p = 0,09$), který ale nebyl statisticky signifikantní vzhledem k vysokému procentu cross-over (cca 70 % pacientů). Analýza mOS, která brala v úvahu vysoké procento pacientů, kteří po progresi na placebo přešli na ivosidenib, prokázala již statisticky signifikantní benefit pro ivosidenib v parametru mOS (10,3 vs. 5,1 měsíce, HR 0,49, $p < 0,001$). Ivosidenib lze tedy považovat za standard léčby pro tyto pacienty (33). Jsou již k dispozici i data z reálné praxe, která potvrzují benefit ivosidenibu. V roce 2023 byl prezentován soubor 11 italských pacientů, kteří byli ivosidenibem léčeni v 2.–4. linii. Pozorovaný mPFS byl 4,4 měsíce a mOS byl 15 měsíců. Kontrola onemocnění byla 63 %, včetně 2 pacientů, kteří dosáhli částečné odpovědi (34). Léčbu ivosidenibem lze zvažovat u všech pacientů v dobrém celkovém stavu s příslušnou targetabilní alterací, samozřejmě s rizikem neefektivity a časného selhání terapie. Je proto potřeba identifikovat prediktory odpovědi na ivosidenib nad rámec detekce IDH1 mutace.

FGFR2 fúze u cholangiokarcinomu

FGFR2 alterace (fúze, mutace, amplifikace) jsou přítomné asi u 9 % pacientů s CCA, s vyšší frekvencí výskytu v případě iCCA (35).

Pemigatinib je potentní inhibitor FGFR 1, 2, 3. Ve studii fáze II, FIGHT-202, byl pemigatinib testován u pacientů s progresí onemocnění

na alespoň jedné linii předchozí terapie. Studie měla 3 kohorty: 107 pacientů s FGFR fúze, 20 s jinými typy FGFR alterací a 18 bez FGFR alterací. Benefit pemigatinibu byl prokázán pouze v kohortě s FGFR fúze, kde ORR byl 35,5 %. V této kohortě byl mPFS 6,9 měsíce a mOS 21,1 měsíce (36). Aktualizované, finální výsledky tato data potvrzují (37). I v případě pemigatinibu přibývá dat z reálné klinické praxe, která potvrzují výsledky registrační studie. Byla prezentována práce z francouzských a italských center, kde bylo pemigatinibem léčeno celkem 72 pacientů s mPFS 8,7 měsíce, mOS 17,1 měsíce a profil toxicity odpovídal předchozím zkušenostem (38). Obdobný benefit z léčby v reálné praxi pemigatinibem u pacientů ($n = 120$) v USA byl recentně prezentován, kdy mPFS byl 7,4 měsíce (39).

Infigratinib, inhibitor FGFR 1, 2, 3, byl v rámci studie fáze II testován na obdobné populaci pacientů jako pemigatinib. Při znalosti efektivity pemigatinibu pouze u pacientů s FGFR fúze byli zařazováni pouze pacienti s těmito alteracemi. Do studie bylo celkem zařazeno 122 pacientů. Infigratinib vedl k ORR 23,1 % a mPFS byl 7,3 měsíce (40).

Pemigatinib a infigratinib jsou reverzibilními inhibitory FGFR a obdobně jako u jakékoliv jiné cílené léčby dochází díky selektivnímu tlaku ke vzniku rezistentních klonů buněk a selhání terapie. S cílem zvýšit efektivitu FGFR inhibice byly syntetizovány ireverzibilní FGFR inhibitory. Jednou z těchto molekul je futibatinib. Jedná se o kovalentní inhibitor FGFR 1, 2, 3, 4, který byl testován ve studii fáze II, PHOENIX-CCA2 u předléčených pacientů. Ve studii bylo celkem zařazeno 103 pacientů. ORR byl 42 %, mPFS 9,0 měsíce a mOS 21,7 měsíce. Numericky vyšší hodnoty ORR, mPFS, mOS mohou být důsledkem kovalentní vazby a ireverzibilní inhibice FGFR alterací futibatinibem. Navíc se ukazuje, že futibatinib je účinný i v případě mutací v FGFR2 kinázové doméně, kde jiné FGFR inhibitory mají malou, resp. žádnou účinnost (41).

Společnou vlastností všech neselektivních FGFR 1–4 inhibitorů je toxicita (zejména hyperfosfatemie a průjem) a vznik rezistence. Jednou z nových molekul, které eliminují tyto skutečnosti, je RLY-4008, vysoce selektivní, ireverzibilní FGFR2 inhibitor (42). Jeho efektivita byla testována ve studii fáze I/II ReFocus, kde byl RLY-4008 testován na populaci pacientů

FGFR naivních. Ve studii bylo hodnoceno 38 pacientů a ORR u těchto nepředléčených pacientů byl 88 % (43).

Tinengotinib je další z FGFR2 inhibitorů, které mají díky své unikátní vazebné kapacitě schopnost inhibovat i rezistentní mutace, kde jsou jiné FGFR inhibitory neúčinné. První výsledky byly prezentovány na ESMO 2023, kde v populaci 36 pacientů s FGFR refrakterním CCA byl ORR 31 % a mPFS 6,01 měsíce (44).

BRAF mutovaný cholangiokarcinom

BRAF mutovaný CCA se vyskytuje přibližně u 5 % pacientů s vyšší incidencí v případě eCCA (3). Efektivita inhibice BRAF mutovaného CCA kombinací dabrafenib + trametinib byla studována v rámci studie fáze II, ROAR. Do studie bylo zařazeno 43 pacientů s BRAF V600E mutovaným předléčeným CCA. Studie prokázala ORR 47 %, mPFS byl 9,0 měsíce a mOS 14,0 měsíce (45).

Her2 pozitivní cholangiokarcinom

Her2 pozitivní CCA se vyskytuje přibližně u 19 % nádorů žlučníku, 17 % eCCA a 5 % iCCA (3). Jedná se o amplifikace, overexpresi, mutace. V rámci basket studie fáze IIa, MyPathway, byli pacienti s předléčeným CCA a Her2 alterací (amplifikace, overexpresi, nebo obojí) zařazeni k léčbě kombinací trastuzumab + pertuzumab. Celkem bylo zařazeno 39 pacientů, u kterých byl ORR 23 %, mPFS 4,0 měsíce a mOS 10,9 měsíce (46).

Další studií, která hodnotila benefit anti-Her2 terapie u pacientů, byla studie DESTINY-PanTumor02, kde jednou z kohort byl Her2 pozitivní CCA. Celkem bylo zařazeno do studie 267 pacientů napříč spektrem Her2 pozitivních nádorů, ze kterých bylo 41 CCA. Testovaným preparátem byl trastuzumab-de-ruxotecan. I v této studii se jednalo o předléčenou populaci. Dosažený ORR byl 22 % pro všechny CCA pacienty, mPFS byl 7,4 měsíce. Navíc ORR byl až 56,3 % pro IHC3+ CCA pacienty, nicméně u IHC2+ byl ORR 0 % (47).

Další anti-Her2 molekulou, která byla testována v populaci Her2 pozitivního CCA, je zanidatamab, bispecifická anti-Her2 protilátka. Zanidatamab byl hodnocen v studii fáze IIb, HERIZON-BTC-01. Do studie bylo zařazeno 80 předléčených pacientů a dosažený ORR

byl 41,3 % s mPFS 5,5 měsíce a 9měsíční OS dosahoval 69,9 % (48).

Z dalších studií fáze II v populaci pacientů s Her2 alterací lze zmínit basket trial, SGNTUC-019, kde kombinace tucatinib + trastuzumab dosáhla ORR 46,7 %, mPFS 5,5 měsíce a 12měsíční OS byl 53,6 % (49). Naprostá většina studií u Her2 pozitivního CCA testovala anti-Her2 preparáty u pacientů s Her2 overexpresí a/nebo amplifikací. Výjimkou je basket trial SUMMIT, fáze II, kde byl neratinib testován v populaci pacientů s CCA a Her2 mutací. Dle pozorovaných výsledků (ORR 16 %, mPFS 2,8 měsíce) lze soudit, že odpověď na anti-Her2 terapii je vyšší u Her2 amplifikovaných nádorů vs. Her2 mutovaných nádorů (50).

LITERATURA

1. Banales JM, Marin JGG, Lamarca A, et al. Cholangiocarcinoma 2020: the next horizon in mechanisms and management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020;17:557-588.
2. Vogel A, Bridgewater J, Edeline J, et al. Biliary tract cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2023;34:127-140.
3. Kendre G, Murugesan K, Brummer T, et al. Charting co-mutation patterns associated with actionable drivers in intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Hepatol*. 2023;78(3):614-626. doi: 10.1016/j.jhep.2022.11.030. Epub 2022. PMID: 36528236.
4. Lamarca A, Barriuso J, McNamara MG, et al. Molecular targeted therapies: Ready for "prime time" in biliary tract cancer. *J Hepatol*. 2020;73:170-185.
5. Mavros MN, Economopoulos KP, Alexiou VG, et al. Treatment and prognosis for patients with intrahepatic cholangiocarcinoma: Systematic review and meta-analysis. *JAMA Surg*. 2014;149:565-574.
6. Tsilimigras DI, Sahara K, Wu L, et al. Very Early Recurrence after Liver Resection for Intrahepatic Cholangiocarcinoma: Considering Alternative Treatment Approaches. *JAMA Surg*. 2020;155(9):823-831. doi: 10.1001/jamasurg.2020.1973. PMID: 32639548; PMCID: PMC7344787.
7. Ebata T, Hirano S, Konishi M, et al. Randomized clinical trial of adjuvant gemcitabine chemotherapy versus observation in resected bile duct cancer. *Br J Surg*. 2018;105(3):192-202. doi: 10.1002/bjs.10776. PMID: 29405274.
8. Edeline J, Benabdelghani M, Bertaut A, et al. Gemcitabine and oxaliplatin chemotherapy or surveillance in resected biliary tract cancer (Prodige 12-accord 18-Unicancer GI): A randomized phase III study. *Journal of Clinical Oncology*. 2019;37:658-667.
9. Jeong H, Kim KP, Jeong JH, et al. Adjuvant gemcitabine plus cisplatin versus capecitabine in node-positive extrahepatic cholangiocarcinoma: The STAMP randomized trial. *Hepatology*. 2023;77(5):1540-1549. doi: 10.1097/HEP.000000000000046. Epub 2023 Jan 3. PMID: 37070950.
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. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30915-X. Epub 2019. Erratum in: *Lancet Oncol*. 2019;20(5):e242. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30216-5. PMID: 30922733.
11. Bridgewater J, Fletcher P, Palmer DH, et al. Long-Term Outcomes and Exploratory Analyses of the Randomized Phase III BILCAP Study. *J Clin Oncol*. 2022;40(18):2048-2057. doi: 10.1200/JCO.21.02568. Epub 2022. PMID: 35316080.
12. Nakachi K, Ikeda M, Konishi M, et al. Adjuvant S-1 compared with observation in resected biliary tract cancer

dMMR/MSI-H cholangiokarcinom

dMMR/MSI-H CCA je velmi vzácná jednotka vyskytující se s frekvencí přibližně 1 % pacientů (3). Studie fáze II, KEYNOTE 158, zařadila 233 pacientů napříč 27 typů nádorů k monoterapii pembrolizumabem. Ve studii bylo zařazeno celkem 22 CCA pacientů, kde monoterapie pembrolizumabem vedla k ORR 40,9 %, mPFS byl 4,2 měsíce a mOS 24,3 měsíce. Jedná se tedy o možnost terapie u této velmi vzácné podskupiny pacientů s CCA (51).

Závěr

Nádory žlučových cest se řadí mezi malignity s velmi nepříznivou prognózou bez ohle-

du na stadium. Chemoterapie dosáhla svého maxima jak v adjuvantním, tak v metastatickém stadiu a ani intenzifikace terapie nepřinesla očekávané výsledky. Na druhou stranu je zřejmé, že zavádění nových molekul do terapie tohoto onemocnění je po letech spojeno s prodloužením přežití. Studie s imunoterapií jsou toho důkazem. Budoucnost terapie tohoto onemocnění je v časném komplexním testování pomocí NGS s následnou personalizovanou terapií dle přítomných alterací u pacientů v dobrém celkovém stavu, kteří progredovali na 1. linii léčby. Cholangiocelulární karcinom je tak dalším onemocněním, kde je přístup one-size-fits-all neudržitelný a budoucnost je v precizní medicíně.

(JCOG1202, ASCOT): a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2023;401(10372):195-203. doi: 10.1016/S0140-6736(22)02038-4. PMID: 36681415.

13. Stein A, Arnold D, Bridgewater J, et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine and cisplatin compared to observation after curative intent resection of cholangiocarcinoma and muscle invasive gallbladder carcinoma (ACTICCA-1 trial) – a randomized, multidisciplinary, multinational phase III trial. *BMC Cancer*. 2015;15.
14. Ben-Josef E, Guthrie KA, El-Khoueiry AB, et al. SWOG S0809: A Phase II Intergroup Trial of Adjuvant Capecitabine and Gemcitabine Followed by Radiotherapy and Concurrent Capecitabine in Extrahepatic Cholangiocarcinoma and Gallbladder Carcinoma. *J Clin Oncol*. 2015;33(24):2617-2622. doi: 10.1200/JCO.2014.60.2219. Epub 2015. PMID: 25964250; PMCID: PMC4534524.
15. Engineer R, Patkar S, Lewis SC, et al. A phase III randomized clinical trial evaluating perioperative therapy (neoadjuvant chemotherapy versus chemoradiotherapy) in locally advanced gallbladder cancers (POLCAGB). *BMJ Open*. 2019;9(6):e028147. doi: 10.1136/bmjopen-2018-028147. PMID: 31253621; PMCID: PMC6609079.
16. Goetze TO, Vogel A, Pratschke J, et al. Neoadjuvant chemotherapy with gemcitabine plus cisplatin followed by radical liver resection versus immediate radical liver resection alone followed adjuvant therapy in biliary tract cancer: Final results from the phase III AIO/CALGP/ACO-GAIN-Trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2025;43:4008.
17. Valle J, Wasan H, Palmer DH, et al. Cisplatin plus Gemcitabine versus Gemcitabine for Biliary Tract Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2010;362:1273-1281.
18. Phelip J, 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. doi: 10.1200/JCO.21.00679. Epub 2021. PMID: 34662180.
19. Shroff R, Javle MM, Xiao L, et al. Gemcitabine, Cisplatin, and nab-Paclitaxel for the Treatment of Advanced Biliary Tract Cancers: A Phase 2 Jamaical Trial. *JAMA Oncol*. 2019;5(6):824-830. doi: 10.1001/jamaoncol.2019.0270. PMID: 30998813; PMCID: PMC6567834.
20. Shroff RT, Guthrie KA, Scott AJ, et al. SWOG 1815: A phase III randomized trial of gemcitabine, cisplatin, and nab-paclitaxel versus gemcitabine and cisplatin in newly diagnosed, advanced biliary tract cancers. *Journal of Clinical Oncology*. 2023;41:LBA490-LBA490.
21. Knox JJ, McNamara MG, Bazin IG, et al. A phase III randomized study of first-line NUC-1031/cisplatin vs. gemcitabine/

cisplatin in advanced biliary tract cancer. *J Hepatol*. 2025;0. Available from: [https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278\(25\)00085-6/abstract](https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(25)00085-6/abstract).

22. Sabbatino F, Villani V, Yearley JH, et al. PD-L1 and HLA class I antigen expression and clinical course of the disease in intrahepatic cholangiocarcinoma. *Clin Cancer Res*. 2016;22(2):470-478. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-15-0715. Epub 2015. PMID: 26373575; PMCID: PMC5296951.
23. Oh DY, He AR, Bouattour M, et al. Gemcitabine and cisplatin plus durvalumab with or without tremelimumab in chemotherapy-naïve patients with advanced biliary tract cancer: an open-label, single-centre, phase 2 study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2024;9(8):694-704. doi: 10.1016/S2468-1253(24)00095-5. Epub 2024. PMID: 38823398.
24. Oh DY, Ruth He A, Qin S, et al. Durvalumab plus Gemcitabine and Cisplatin in Advanced Biliary Tract Cancer. *NEJM Evid*. 2022;1(8):EVID02200015. doi: 10.1056/EVID02200015. Epub 2022. PMID: 38319896.
25. Oh DY, He AR, Qin S, et al. Durvalumab plus chemotherapy in advanced biliary tract cancer: 3-year overall survival update from the phase III TOPAZ-1 study. *J Hepatol*. 2025;S0168-8278(25)02201-9. doi: 10.1016/j.jhep.2025.05.003. Epub ahead of print. PMID: 40381735.
26. 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. doi: 10.1016/S0140-6736(23)00727-4. Epub 2023. Erratum in: *Lancet*. 2023;402(10406):964. doi: 10.1016/S0140-6736(23)01904-9. Erratum in: *Lancet*. 2024;403(10432):1140. doi: 10.1016/S0140-6736(24)00545-2. PMID: 37075781.
27. Macarulla T, Ren Z, Chon HJ, et al. Atezolizumab Plus Chemotherapy With or Without Bevacizumab in Advanced Biliary Tract Cancer: Clinical and Biomarker Data From the Randomized Phase II IMbrave151 Trial. *J Clin Oncol*. 2025;43(5):545-557. doi: 10.1200/JCO.24.00337. Epub 2024. PMID: 39423355; PMCID: PMC11809731.
28. 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. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00027-9. Epub 2021. PMID: 33798493; PMCID: PMC8082275.

Další literatura u autora
a na www.onkologics.cz