

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.