

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,