

$p = 0,43$). 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 +