

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 Jamacon 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