

Novinky v léčbě nádorů gastrointestinálního traktu

Kateřina Šašková

Onkologická klinika, FN Motol, Praha

V následujícím článku jsou shrnuty vybrané, zásadní, recentně hodnocené studie, které ovlivní léčebné postupy terapie gastrointestinálních nádorů – tumorů jícnu a gastroezofageální junkce, kolorektálního karcinomu, nádorů hepatobiliárního systému a gastrointestinálních stromálních tumorů. Byly vybrány především studie fáze III týkající se klinické části onkologie.

Klíčová slova: durvalumab, ivosidenib, liposomální irinotekan, nivolumab, pembrolizumab, ripretinib.

News in treatment of gastrointestinal cancer

Following article summarizes selected, important, recently evaluated studies that will influence guidelines for treatment of gastrointestinal tumours – oesophageal cancer, gastroesophageal junction tumours, colorectal carcinoma, hepatobiliary cancer and gastrointestinal stromal tumours. In particular, Phase III studies related to the clinical part of oncology were selected.

Key words: durvalumab, ivosidenib, liposomal irinotecan, nivolumab, pembrolizumab, ripretinib.

Úvod

Úspěchy onkologické léčby stojí zcela jednoznačně na stále rostoucím vývoji nových léčiv a zkoumání optimálních léčebných schémat. Dle Světové zdravotnické organizace (WHO) bylo v období mezi lety 1999 a 2021 celosvětově zahájeno 671 228 klinických studií a z toho 104 491 se zabývalo právě zhoubnými novotvarami. Z gastrointestinálních nádorů představuje číslo jedna kolorektální karcinom, kterému bylo věnováno 8 848 studií. Číslo dvě představují nádory jater s 3 651 studiemi a třetí místo obsadily nádory žaludku s celkovým počtem 3 000 studií (1). Tato data jsou jasným indikátorem toho, že se onkologická léčba mění prakticky před očima a jejím hlavním limitem jsou v praxi především registrace a úhrady.

Nádory jícnu a gastroezofageální junkce

V roce 2018 bylo s nádory jícnu a žaludku diagnostikováno dohromady zhruba 2 100 pacientů. Histologicky oddělujeme pacienty s nádory jícnu na skupinu se skvamocelulárním

karcinomem (ESCC), který se vyskytuje v horních dvou třetinách jícnu, a na skupinu pacientů s adenokarcinomem, který se vyskytuje v dolní třetině jícnu a gastroezofageální junkci. Prognóza pacientů s ESCC je všeobecně velmi nepříznivá, 5letého přežití dosahuje 15–25 % pacientů. Přežití pacientů s resekovatelným ESCC by jistě zlepšila adjuvantní léčba, která doposud nebyla u pacientů s ESCC indikována. Avšak dle studie CheckMate577 by nivolumab mohl být novým standardem (2).

CheckMate577

Jedná se o multicentrickou, randomizovanou, dvojité zaslepenou studii fáze III, která porovnávala nivolumab a placebo v adjuvantní terapii u pacientů s resekovatelným nádorem jícnu či gastroezofageální junkce, kteří nedosáhli kompletní patologické remise. Podmínkou bylo absolvování neoadjuvantní chemoradioterapie. Primárním cílem bylo přežití bez známek onemocnění (DFS). Pacienti zařazení do ramene s nivolumabem dostávali nivolumab v dávce 240 mg každé dva týdny

po dobu 16 týdnů a následně 480 mg jednou za čtyři týdny do celkové doby jednoho roku. Pacientům v kontrolním rameni bylo podáváno placebo. Medián DFS v rameni s nivolumabem byl 22,4 měsíců a v rameni s placebem 11 měsíců (hazard ratio (HR), 0,69; 96,4 %, confidence interval [CI], 0,56–0,86; $p < 0,001$). Závažné nežádoucí účinky se vyskytly v rameni s nivolumabem u 13 % pacientů, zatímco v rameni kontrolním to bylo u pouhých 6 %. Nejčastěji se jednalo o únavu a průjem. I přes nežádoucí účinky pacienti v rameni s nivolumabem zcela jistě profitovali z podávání adjuvantní terapie v tomto režimu (3).

Využití imunoterapie se osvědčilo i u neresekabilních nádorů jícnu obou histologických typů. Studie CheckMate648, CheckMate649 a ATTRACTION-3 se zabývaly přínosem nivolumabu a ipilimumabu v první a druhé linii léčby.

CheckMate648

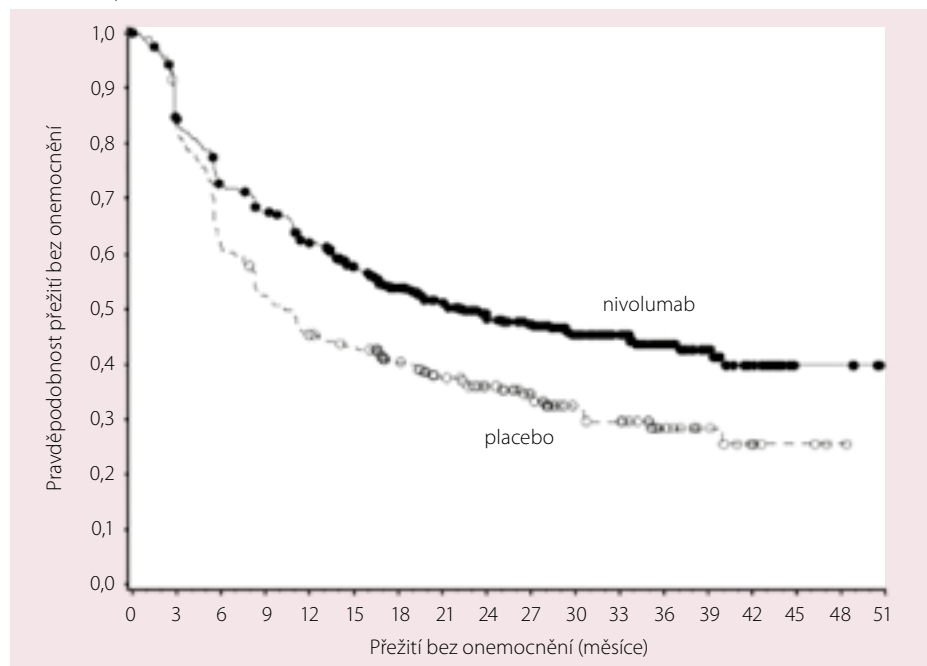
Randomizovaná, nezaslepená studie fáze III CheckMate 648 srovnávala celkové

přežití (OS) a dobu přežití do progresu onemocnění (PFS) u pacientů s lokálně pokročilým či metastatickým skvamózním a adenoskvamózním karcinomem jícnu, kterým byl aplikován nivolumab s ipilimumabem, nivolumab s chemoterapií, nebo chemoterapie samotná. Chemoterapie byla podávána ve složení cisplatina s 5-fluorouracilem. V rameni s nivolumabem v kombinaci s chemoterapií byl medián OS u pacientů s prokázanou expresí PD-L1 15,4 měsíců versus 9,1 v rameni s chemoterapií samotnou (HR, 0,54; 99,5 % [CI], 0,37–0,80; $p < 0,001$). PFS bylo v rameni nivolumab s chemoterapií překonáno, medián PFS se zvýšil z 4,4 měsíců na 6,9 měsíců (HR, 0,65; 98,5 % [CI], 0,46–0,92; $p < 0,002$). OS u všech pacientů (bez zohlednění exprese PD-L1) nedosáhlo tak dobrých výsledků, ale stále svědčilo pro kombinaci nivolumabu s chemoterapií – medián OS se zvýšil z 10,7 na 13,2 měsíců (HR, 0,74; 99,1 % [CI], 0,58–0,96; $p < 0,002$). PFS u všech randomizovaných pacientů bylo u ramen s chemoterapií s nivolumabem a chemoterapií samotnou téměř srovnatelné. V rameni s nivolumabem s ipilimumabem byl medián OS taktéž prodloužen – z 9,1 na 13,7 měsíců (HR, 0,64; 98,6 % [CI], 0,46–0,90; $p < 0,001$), avšak ke zvýšení mediánu PFS v tomto rameni nedošlo. Výskyt závažných nežádoucích účinků byl v případě ramene chemoterapie s nivolumabem o 11 % vyšší než u chemoterapie samotné, v rameni s nivolumabem a ipilimumabem byl výskyt závažných nežádoucích účinků o 4 % nižší (4).

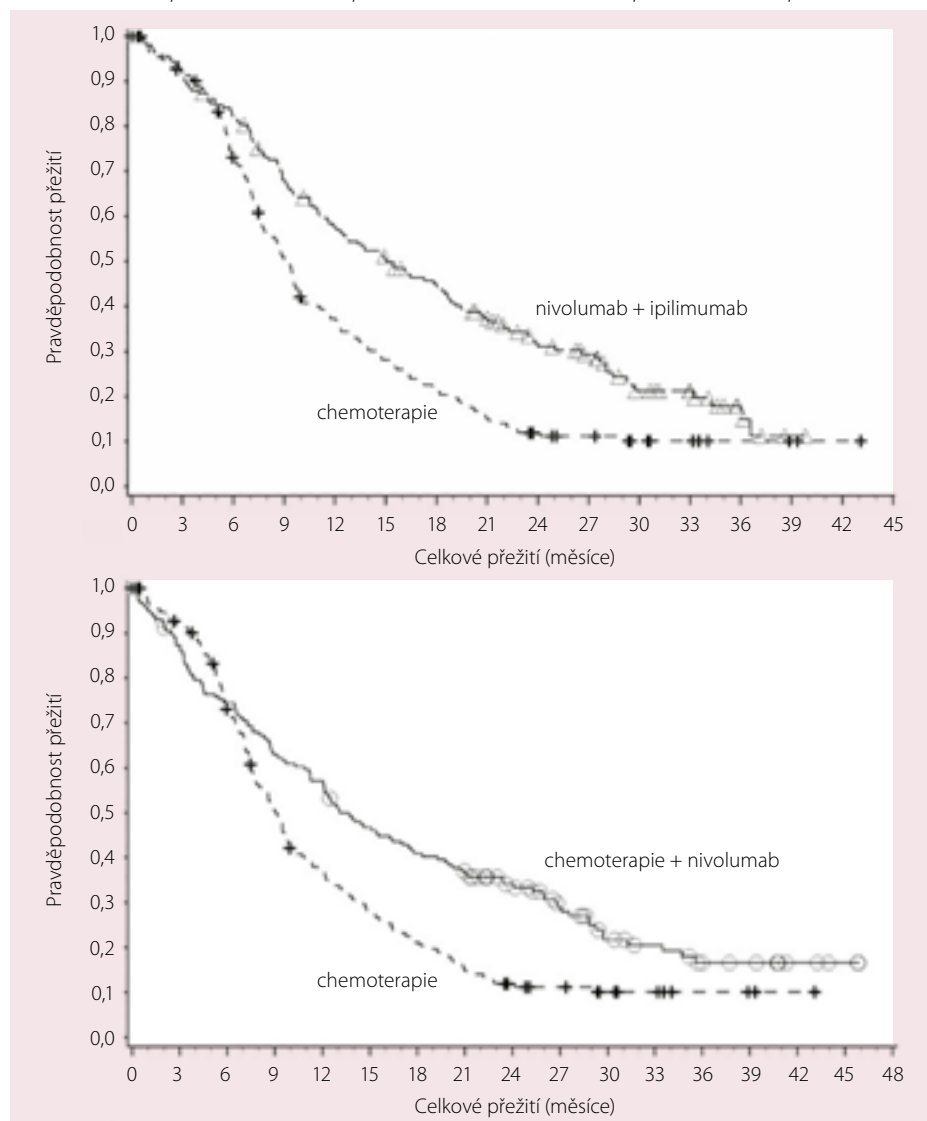
CheckMate649

Stejně jako ve studii CheckMate648, byla i v multicentrické, randomizované, nezasklené studii CheckMate649 (fáze III) prokázána superiorita kombinovaného režimu chemoterapie s nivolumabem nad chemoterapií samotnou v první linii u pacientů s inoperabilními HER2 negativními adenokarcinomy žaludku, gastroezofageální junkce a jícnu, u kterých bylo prokázáno PD-L1 CPS ≥ 5 . Primárním cílem bylo OS a PFS u pacientů s PD-L1 CPS ≥ 5 v ramenech s chemoterapií s nivolumabem a chemoterapií samotnou. Bylo dosaženo mediánu OS 14,4 měsíců v rameni s nivolumabem vůči 11,1 měsícům v rameni s chemoterapií samotnou (HR, 0,71; 98,4 % CI: 0,59–0,86; $p < 0,0001$). Medián PFS

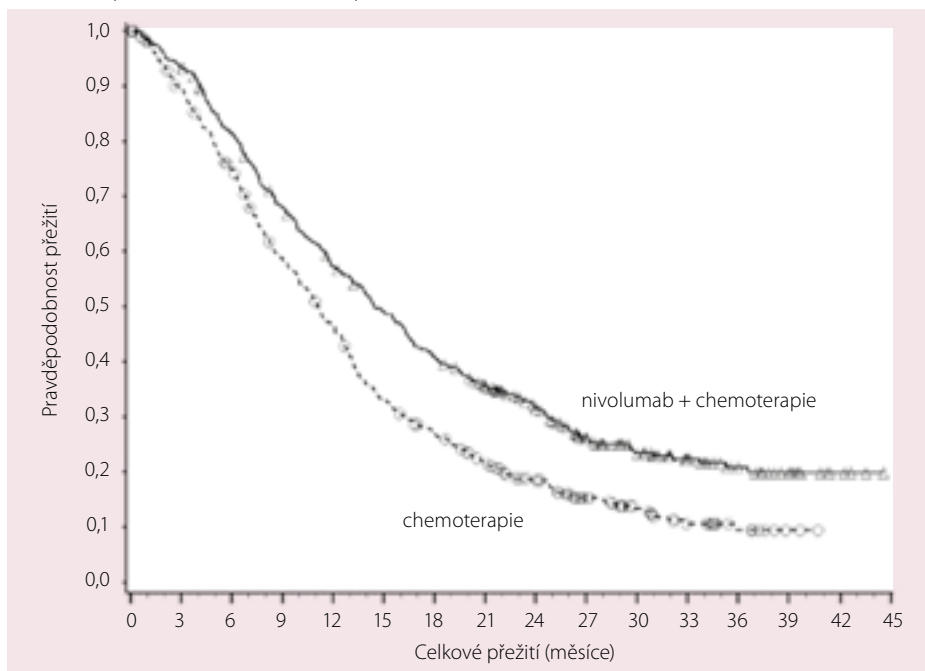
Graf 1. Kaplan-Meierova křivka DFS ve studii CheckMate577



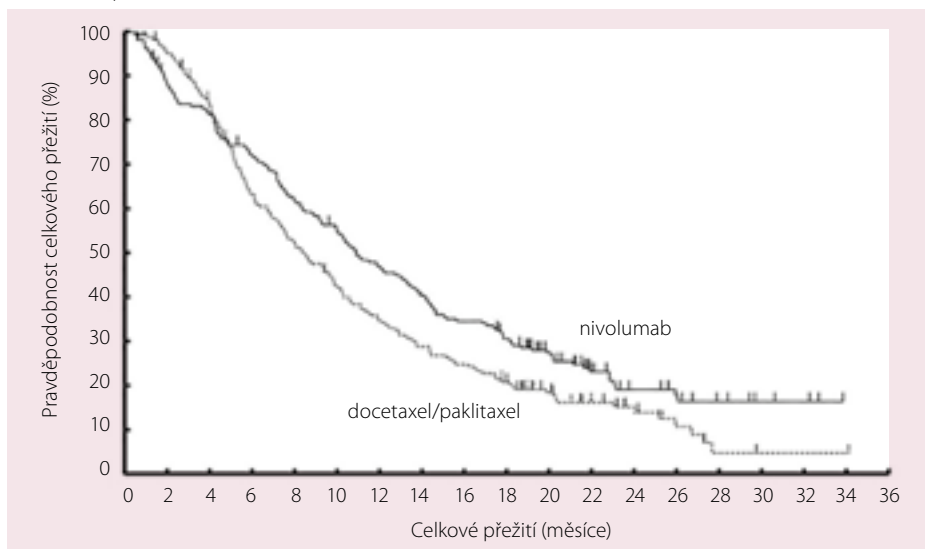
Graf 2. a 3. Kaplan-Meierovy křivky OS u pacientů s PD-L1 CPS ≥ 1 ve studii CheckMate648 – srovnání ramen chemoterapie vs. nivolumab + ipilimumab a ramen chemoterapie vs. chemoterapie + nivolumab



Graf 4. Kaplan-Meierova křivka OS u pacientů s PD-L1 CPS ≥ 5 ve studii CheckMate649



Graf 5. Kaplan-Meierova křivka OS ve studii ATTRACTION-3 (6)



se zvýšil z 6,1 měsíců na 8,3 měsíce (HR, 0,68; 98 % CI: 0,56–0,81; $p < 0,0001$). Závažné nežádoucí účinky – nejčastěji nauzea, průjemy a periferní neuropatie – se objevily v rameni s chemoterapií a nivolumabem v 59%, zatímco v rameni s chemoterapií samotnou to bylo jen 44 % (5).

ATTRACTION-3

Studie ATTRACTION-3 je multicentrická, randomizovaná, nezaslepená studie fáze III, která porovnávala efekt nivolumabu ve druhé linii u pacientů s pokročilým skvamocelulárním karcinomem jícnu. V kontrolním rameni byl podáván intravenózně docetaxel (v dávce 75 mg/m² každé dva týdny)

nebo paklitaxel (100 mg/m² týdně po dobu šesti týdnů, které byly následovány dvou-týdenní pauzou). Nivolumab byl podáván intravenózně v dávce 240 mg každé dva týdny. Primárním cílem bylo celkové přežití. Pacienti v rameni s nivolumabem dosáhli mediánu OS 10,9 měsíců, u pacientů v rameni kontrolním to bylo 8,5 měsíců (HR, 0,77, 95 % CI: 0,62–0,96; $p = 0,0189$). PFS kontrolního ramene nebylo překonáno, avšak medián trvání léčebné odpovědi (DOR) se zvýšil z 3,9 měsíců (95 % CI: 2,79; 4,17) na 6,9 měsíce (95 % CI: 5,39, 11,14). V rameni s nivolumabem byl výskyt závažných nežádoucích účinků méně častý – 18 % oproti 63 % v rameni s chemoterapií. Nivolumab tedy rozhodně obstál jako

léčivo druhé linie v terapii dlaždicobuněčného karcinomu jícnu (7).

Nádory tlustého střeva a konečníku

Kolorektální karcinom (CRC) je druhým nejčastěji diagnostikovaným novotvarem kromě nemelanomových kožních nádorů. V roce 2018 bylo nově diagnostikováno 7 273 pacientů. Téměř polovina CRC je zachycena ve stadiu I a II, což je důvodem příznivé prognózy. U pacientů všech stadií je 5leté přežití 66,1 %, u pacientů ve stadiu I dosahuje 5letého přežití až 90 % pacientů. Studie UNICANCER-PRODIGE 23, zabývající se neoadjuvantní chemoradioterapií nádorů konečníku, ukazuje, jak je možné přežívání pacientů v lokálně pokročilém stadiu ještě navýšit (2).

UNICANCER-PRODIGE 23

Jedná se o multicentrickou, randomizovanou, nezaslepenou studii fáze III, která hodnotila efekt přidání FOLFIRINOXu před neoadjuvantní chemoradioterapií u pacientů s lokálně pokročilým adenokarcinomem konečníku. Pacienti v kontrolním rameni podstupovali standardní neoadjuvantní chemoradioterapii. Pacienti v rameni experimentálním obdrželi šest cyklů chemoterapie v režimu FOLFIRINOX, následně zahájil konkomitantní chemoradioterapii – 50 Gy ve 25 frakcích a kapecitabin v dávce 1 600 mg/m². Po neoadjuvantní terapii následovala mezorektální excize a tříměsíční adjuvantní chemoterapie v režimu FOLFOX6. V kontrolním rameni nebyl podán FOLFIRINOX, ale byla zahájena rovnou konkomitantní chemoradioterapie a excize. Adjuvantní léčba byla v tomto případě podávána po dobu šesti měsíců. Primárním cílem bylo DFS, sekundárním cílem bylo OS. DFS se u ramene s FOLFIRINOXem zvýšilo na 76 % z 69 %, kterých dosahovala kontrolní skupina se standardní léčbou (HR, 0,69, 95 % CI 0,49–0,97; $p = 0,034$). Podávání neoadjuvantní chemoterapie v experimentálním rameni bylo pochopitelně spojeno s výskytem nežádoucích účinků, avšak v průběhu chemoradioterapie i adjuvantní radioterapie bylo procento nežádoucích účinků nižší než v kontrolním rameni. Tato studie by mohla změnit běžnou klinickou praxi v léčbě lokálně pokročilého nádoru konečníku (8).

V posledních letech dochází k čím dál většímu dělení CRC na menší podjednotky na základě molekulárně-patologického profilování. V běžné praxi se jedná o profilaci na základě RAS, BRAF a MSI statutu. Donedávna se při výběru terapie bral ohled především na RAS a BRAF, avšak studie KEYNOTE-177 ukazuje, jak se CRC s defektem oprav chybného párování DNA (dMMR) a vysokou mikrosatelitovou instabilitou (MSI-high) stávají plnohodnotnou podjednotkou s vlastní terapií.

KEYNOTE-177

Tato randomizovaná, nezaslepená studie fáze III se zabývala srovnáním efektu pembrolizumabu v první linii u pacientů s MSI-high a dMMR kolorektálním karcinomem. V kontrolních ramenech byly podávány režimy FOLFOX, FOLFIRI, pembrolizumab, bevacizumab a cetuximab. Pembrolizumab byl podáván intravenózně v dávce 200 mg jednou za tři týdny. Primárními cíli bylo překonání PFS a OS. Medián PFS byl v rameni s pembrolizumabem překonán, bylo dosaženo téměř dvojnásobného výsledku – 16,5 měsíců vs. 8,2 měsíců v kontrolním rameni (HR: 0,59, 95 % CI 0,45–0,79). OS nebylo dosaženo pro nesplnění statistické významnosti. Závažné nežádoucí účinky byly v rameni s pembrolizumabem o 44 % méně časté. Pembrolizumab tedy uspěl jako lék volby první linie pro pacienty s MSI/dMMR kolorektálním karcinomem (9).

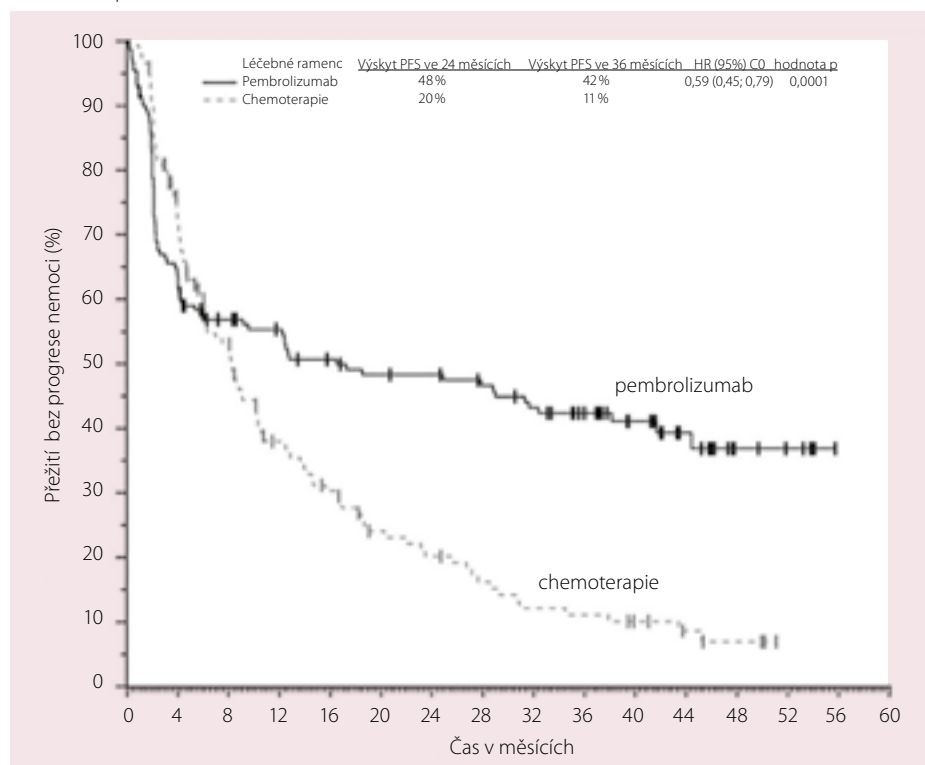
Hepatocelulární karcinom (HCC)

Jedná se o nejčastější primární nádor jater a dle ÚZIS bylo v roce 2018 diagnostikováno 961 nových pacientů. Mezi lety 2014 a 2018 tvořili pacienti v klinickém stadiu III a IV 49 % všech nově diagnostikovaných. Tato pozdní diagnostika souvisí se špatnou prognózou onemocnění. 5leté přežití u všech pacientů bylo 6,1 % a u léčených pacientů dosahovalo hodnoty 13,9 %. U pacientů s neresekabilním HCC je standardní léčbou sorafenib, nebo lenvatinib, kdy dosahují pacienti mediánu OS kolem 13,5 měsíce. Studie HIMALAYA nám ukázala možný nový standard léčby neresekabilního HCC (2).

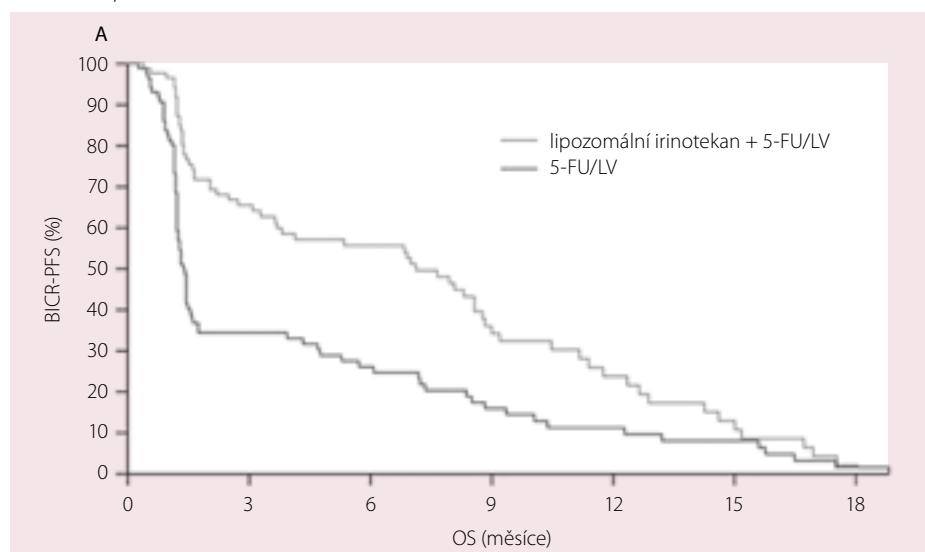
HIMALAYA

HIMALAYA je multicentrická, randomizovaná, nezaslepená studie fáze III, srovnávající efekt durvalumabu, durvalumabu s tremelimumabem a sorafenibu u pacientů s neresekovatelným hepatocelulárním karcinomem. Podmínkou byla nepředléčenost pacienta. V rameni A byl podáván durvalumab v dávce 1 500 mg jednou za čtyři týdny. V rameni B byla podána jedna dávka durvalumabu 1 500 mg s 300 mg tremelimumabu a dále pokračovali pacienti s durvalumabem jednou za čtyři týdny. V rameni C byly podány čtyři dávky 75 mg tremelimumabu s 1 500 mg durvalumabu jednou za čtyři týdny a dále pacienti

Graf 6. Kaplan-Meierova křivka PFS ve studii KEYNOTE-177



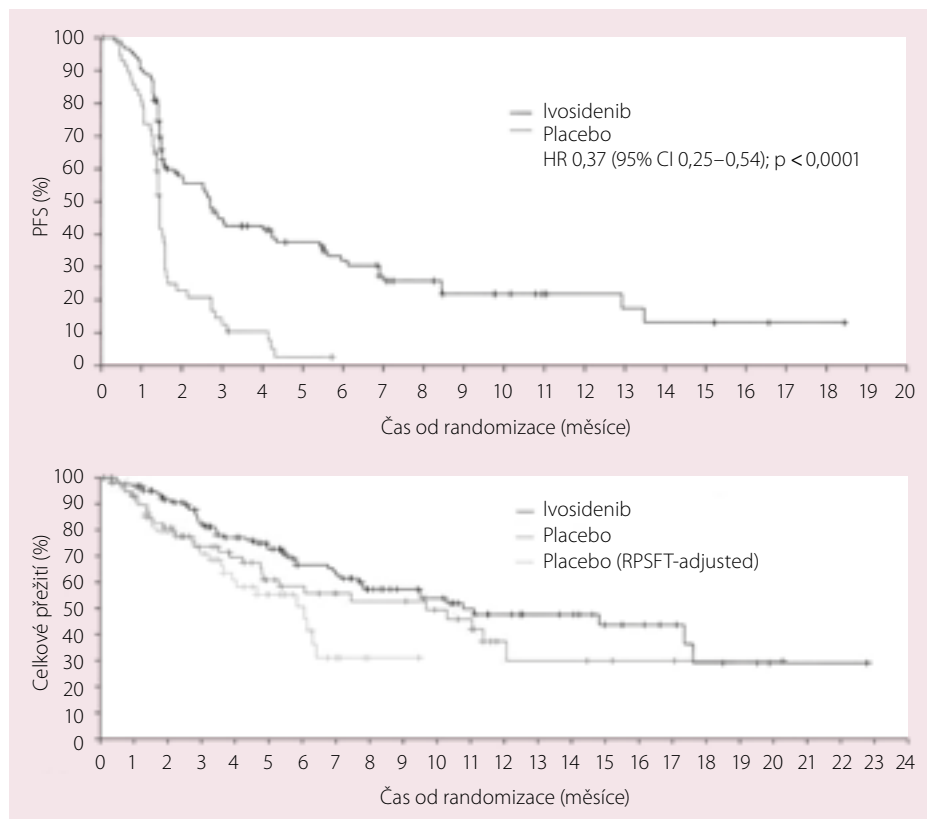
Graf 7. Kaplan-Meierova křivka PFS ve studii NIFTY



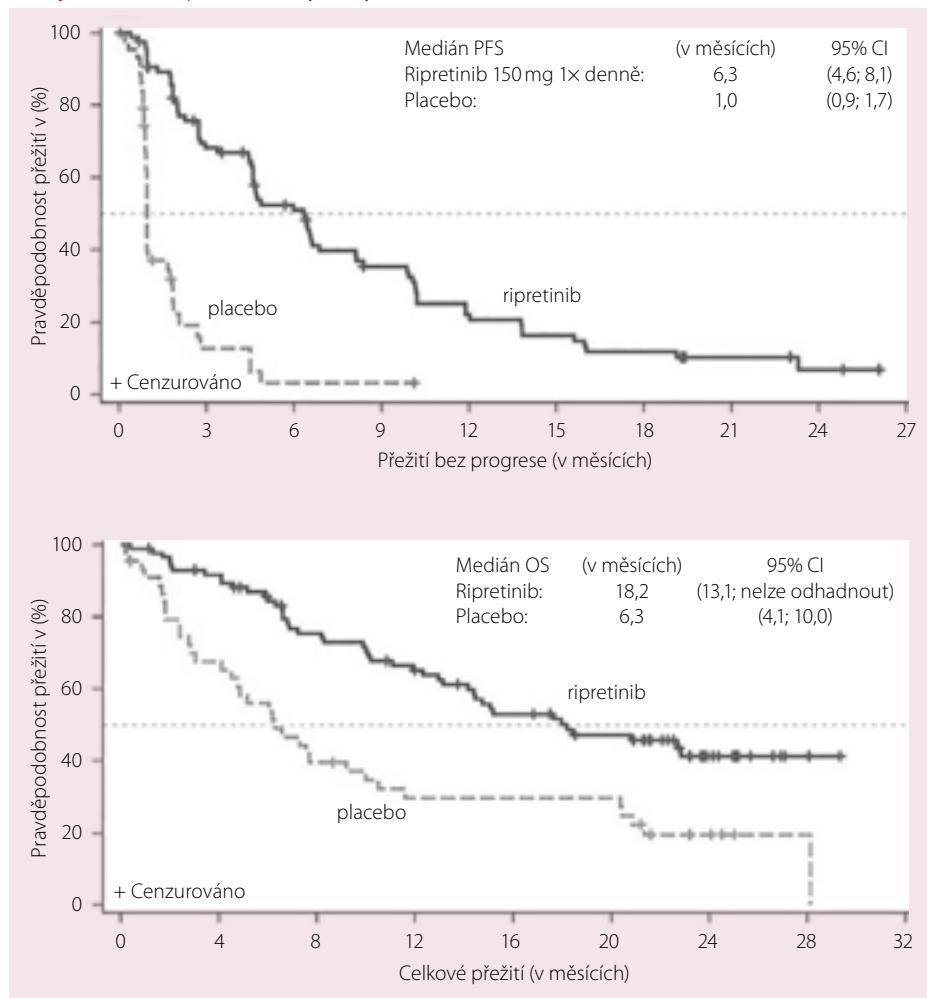
návající efekt durvalumabu, durvalumabu s tremelimumabem a sorafenibu u pacientů s neresekovatelným hepatocelulárním karcinomem. Podmínkou byla nepředléčenost pacienta. V rameni A byl podáván durvalumab v dávce 1 500 mg jednou za čtyři týdny. V rameni B byla podána jedna dávka durvalumabu 1 500 mg s 300 mg tremelimumabu a dále pokračovali pacienti s durvalumabem jednou za čtyři týdny. V rameni C byly podány čtyři dávky 75 mg tremelimumabu s 1 500 mg durvalumabu jednou za čtyři týdny a dále pacienti

pokračovali s durvalumabem samotným. Sorafenib v rameni D byl podáván dvakrát denně v dávce 400 mg. Primárním cílem bylo OS. Nejvyššího OS dosáhli pacienti v rameni B, kde byl medián OS 16,4 měsíců (HR: 0,86; 96 % CI, 0,73–1,03). V kontrolním rameni se sorafenibem bylo dosaženo mediánu OS 13,8 měsíců. Závažných nežádoucích účinků se vyskytlo v rameni B o 11,1 % méně než při standardní léčbě sorafenibem. Léčba musela být při nežádoucích účincích přerušena u 8,2 % pacientů, zatímco v rameni D se jednalo o 11 % pacientů (10).

Grafy 8 a 9. Kaplan-Meierovy křivky PFS a OS ve studii ClarIDHy (14)



Grafy 10 a 11. Kaplan-Meierovy křivky PFS a OS ve studii INVICTUS (6)



Nádory žlučníku a žlučových cest

Adenokarcinom žlučníku a cholangiokarcinom jsou stejně jako HCC onemocnění s velmi nepříznivou prognózou z důvodu pozdní diagnostiky. V klinickém stadiu III a IV je diagnostikováno 55 % nových pacientů (2). 5letého přežití dosahuje 20,6 % léčených pacientů. Ve stadiu IV je medián OS 10,4 měsíců (11). Následující studie se zabývají první a druhou linií terapie u neresekabilních nádorů žlučníku a žlučových cest.

TOPAZ-1

Jedná se o multiregionální, randomizovanou, dvojité zaslepenou studii fáze III, srovnávající efekt přidání durvalumabu ke standardní chemoterapii (cisplatinu s gemcitabinem) u pacientů s neresekabilním nádorem žlučníku či žlučových cest. Pacientům v kontrolním rameni byla podávána chemoterapie v kombinaci cisplatinu s gemcitabinem a placebo. Primárním cílem bylo OS. Medián celkového přežití se v rameni s durvalumabem zvýšil z 11,5 měsíců na 12,8 měsíců (HR, 0,80; 95 % CI, 0,66–0,97; p = 0,021). Sekundárním cílem bylo PFS, jehož medián se v rameni s durvalumabem zvýšil z 5,7 na 7,2 měsíce (HR, 0,75; 95 % CI, 0,64–0,89; p = 0,001). Míra závažných nežádoucích účinků byla v obou ramenech srovnatelná (12).

NIFTY

NIFTY je multicentrická, randomizovaná, nezaslepená studie fáze IIb, která srovnávala efekt lipozomálního irinotekanu s 5-fluorouracilem (5-FU) a leukovorinem (LV) u pacientů s metastatickým cholangiokarcinomem po progresi na cisplatině s gemcitabinem. V kontrolním rameni byl podáván 5-FU a LV. Lipozomální irinotekan byl podáván v dávce 70 mg/m² jednou za dva týdny. Dávky 5-FU a LV byly obvyklé. Primárním cílem bylo dosažení PFS, jehož medián byl v rameni s lipozomálním irinotekanem 7,1 měsíců, zatímco v rameni s 5-FU/LV byl pouhých 1,4 měsíců (HR, 0,56, 95 % CI 0,39–0,81; p = 0,0019). Sekundárním cílem bylo OS, jehož medián se zvýšil z 5,5 měsíců na 8,6 měsíce (HR, 0,68; 95 % CI 0,48–0,98, p = 0,0349). Výskyt závažných nežádoucích účinků byl v rameni s lipozomálním irinotekanem pozorován u 42 %

pacientů, zatímco v rameni 5-FU/LV pouze u 24 %. Z této studie si můžeme odnést dva závěry. Prvním je, že lipozomální irinotekan je kandidátem na standard druhé linie terapie metastatického cholangiokarcinomu. Druhým závěrem je, že OS dosažené v rameni s 5-FU/LV bylo podobné celkovému přežití u pacientů ve studii ABC-06 (FOLFOX vs. BSC ve druhé linii) v rameni bez aktivní onkologické terapie, a proto můžeme považovat monoterapii za nepřínosnou (13).

ClarIDHy

V multicentrické, randomizované, dvojité zaslepené studii fáze III ClarIDHy byl posuzován benefit podávání ivosidenibu oproti placebo u pacientů s neresekabilním či metastatickým cholangiokarcinomem s mutací IDH1. Podmínkou bylo, aby pacienti absolvovali jednu až dvě linie paliativní terapie obsahující gemcitabin nebo 5-fluorouracil. Ivosidenib byl podáván perorálně v dávce 500 mg denně v 28denních cyklech. Ve druhém rameni bylo

podáváno placebo a třetí rameno byl crossover na ivosidenib po progresi na placebo. Jako primární cíl studie bylo stanoveno dosažení PFS. Rameno s ivosidenibem dosáhlo mediánu 2,7 měsíců bez progresu onemocnění oproti rameni s placebem, kdy bylo dosaženo mediánu 1,4 měsíců (HR, 0,37; 95 % CI 0,25–0,54; $p < 0,0001$) (14). Byl splněn i sekundární cíl studie, a to celkové přežití. Medián OS se v rameni s ivosidenibem zvýšil na 10,3 měsíce ze 7,5 měsíců v rameni s placebem (HR = 0,79; 95 % CI 0,56–1,12; $p = 0,093$). Byl prokázán efekt léčby ivosidenibem, avšak ten bohužel zatím nemá registraci v Evropské unii (15).

Gastrointestinální stromální tumory (GIST)

Jedná se o vzácné, potenciálně maligní, neepitelové nádory zažívacího traktu, nejčastěji s výskytem v žaludku a tenkém střevě. Incidence je 0,31–1,45 na 100 000 obyvatel. Léčba v časných stádiích je především chirurgická, v pokročilých stádiích

jsou léčbou volby tyrosinkinázové inhibitory (16). Na konvenční chemoterapii tyto nádory neodpovídají. Sleté přežití pacientů všech stadií onemocnění je 83 %. Studie INVICTUS se zabývala čtvrtou linií systémové terapie neresekabilních GIST.

INVICTUS

Studie INVICTUS je multicentrická randomizovaná studie fáze III, která zkoumala efekt ripretinibu u pacientů s GIST, kteří absolvovali tři linie léčby (imatinib, sunitinib a regorafenib). Pacientům v kontrolním rameni bylo podáváno placebo. Ripretinib byl podáván perorálně v dávce 150 mg denně. Medián PFS v rameni s ripretinibem byl prodloužen z 4,1 týdne na 27,6 týdnů (HR, 0,16; 95 % CI 0,10–0,27; $p < 0,0001$). Medián OS se prodloužil z 28,6 týdnů na více než dvojnásobek – 65,6 týdnů (HR, 0,42; 95 % CI 0,27–0,67; $p = 0,0004$). Ripretinib se stal standardem pro čtvrtou linii léčby gastrointestinálních stromálních tumorů (17).

LITERATURA

1. World Health Organization. WHO [Internet]. 2022 [cit. 2022-04-25]. Available from: <https://www.who.int/observatories/global-observatory-on-health-research-and-development/monitoring/number-of-trial-registrations-by-year-location-disease-and-phase-of-development>.
2. Ústav zdravotnických informací a statistiky České republiky. Novotvary 2018. [2021]. Available from: <https://www.uzis.cz/res/f/008352/novotvary2018.pdf>.
3. Kelly RJ, Ajani JA, Kuzdal J, et al. Adjuvant Nivolumab in Resected Esophageal or Gastroesophageal Junction Cancer. *New England Journal of Medicine*. [Internet]. 2021;384(13):1191-1203 [cit. 2022-04-18]. Available from: doi: 10.1056/NEJMoa2032125.
4. Doki Y, Ajani JA, Kato K, et al. Nivolumab Combination Therapy in Advanced Esophageal Squamous-Cell Carcinoma. *New England Journal of Medicine*. [Internet]. 2022;386(5):449-462 [cit. 2022-04-18]. Available from: doi: 10.1056/NEJMoa2111380.
5. Janjigian YY, Ajani JA, Moehler M, et al. LBA7 Nivolumab (NIVO) plus chemotherapy (Chemo) or ipilimumab (IPI) vs chemo as first-line (1L) treatment for advanced gastric cancer/gastroesophageal junction cancer/esophageal adenocarcinoma (GC/GEJC/EAC): CheckMate 649 study. *Annals of Oncology*. [Internet]. 2021;32:1329-1330 [cit. 2022-04-20]. Available from: doi: 10.1016/j.annonc.2021.08.2131.
6. Státní ústav pro kontrolu léčiv. SÚKL [Internet]. 2022 [cit. 2022-04-30]. Available from: www.sukl.cz.
7. Okada M, Kato K, Cho BC, et al. Three-Year Follow-Up and Response–Survival Relationship of Nivolumab in Previously Treated Patients with Advanced Esophageal Squamous Cell Carcinoma (ATTRACTION-3). *Clinical Cancer Research*. [Internet]. 2022;OF1-OF10 [cit. 2022-04-20]. Available from: doi: 10.1158/1078-0432.CCR-21-0985.
8. Conroy T, Bosset JF, Etienne PL, et al. Neoadjuvant chemotherapy with FOLFIRINOX and preoperative chemoradiotherapy for patients with locally advanced rectal cancer (UNICANCER-PRODIGE 23): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. [Internet]. 2021;22(5):702-715 [cit. 2022-04-24]. Available from: doi: 10.1016/S1470-2045(21)00079-6.
9. Diaz LA, Shiu KK, Kim TW, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for microsatellite instability-high or mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer (KEYNOTE-177): final analysis of a randomised, open-label, phase 3 study. *The Lancet Oncology*. [Internet]. 2022 [cit. 2022-04-20]. Available from: doi: 10.1016/S1470-2045(22)00197-8.
10. Abou-Alfa GK, Chan SL, Kudo M, et al. Phase 3 randomized, open-label, multicenter study of tremelimumab (T) and durvalumab (D) as first-line therapy in patients (pts) with unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC): HIMALAYA. *Journal of Clinical Oncology*. [Internet]. 2022;40(4 suppl):379-379 [cit. 2022-04-25]. Available from: doi: 10.1200/JCO.2022.40.4_suppl.379.
11. Valderrama A, Singhal M, Wang L, Nepal B, Kamble S, Grabner M, Malhotra U, Javle MM. Treatment patterns and clinical outcomes among patients with biliary tract cancers in a large commercially insured US population. *Journal of Clinical Oncology*. [Internet]. 2022;40(4 suppl):398-398 [cit. 2022-04-28]. Available from: doi: 10.1200/JCO.2022.40.4_suppl.398.
12. Oh DY, HE AR, Qin S, et al. A phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled study of durvalumab in combination with gemcitabine plus cisplatin (GemCis) in patients (pts) with advanced biliary tract cancer (BTC): TOPAZ-1. *Journal of Clinical Oncology*. [Internet]. 2022;40(4 suppl):378-378 [cit. 2022-06-11]. Available from: doi: 10.1200/JCO.2022.40.4_suppl.378.
13. Yoo Ch, Kim K, Jeong JH, et al. Liposomal irinotecan plus fluorouracil and leucovorin versus fluorouracil and leucovorin for metastatic biliary tract cancer after progression on gemcitabine plus cisplatin (NIFTY): a multicentre, open-label, randomised, phase 2b study. *The Lancet Oncology*. [Internet]. 2021;22(11):1560-1572 [cit. 2022-04-21]. Available from: 10.1016/S1470-2045(21)00486-1.
14. Abou-Alfa GK, Macarulla T, Javle MM, et al. Ivosidenib in IDH1-mutant, chemotherapy-refractory cholangiocarcinoma (ClarIDHy): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *The Lancet Oncology*. [Internet]. 2020;21(6):796-807 [cit. 2022-04-23]. Available from: doi: 10.1016/S1470-2045(20)30157-1.
15. Zhu AX, Macarulla T, Javle MM, et al. Final Overall Survival Efficacy Results of Ivosidenib for Patients With Advanced Cholangiocarcinoma With IDH1 Mutation. *JAMA Oncology*. [Internet]. 2021;7(11) [cit. 2022-04-23]. Available from: doi: 10.1001/jamaoncol.2021.3836.
16. Modrá kniha České onkologické společnosti: platnost od 2022 Brno: Masarykův onkologický ústav; 2022.
17. Symcax M, Somaiah N. Ripretinib for advanced gastrointestinal stromal tumor: Plain language summary of the INVICTUS study. *Future Oncology*. [Internet]. 2021;17(36): 5007-5012 [cit. 2022-04-23]. Available from: doi: 10.2217/fon-2021-0803.