

УДК 616.367-006.6:615.28
DOI 10.31684/25418475-2024-1-121

ХИМИОТЕРАПИЯ НЕОПЕРАБЕЛЬНОГО РАКА ЖЕЛЧЕВЫВОДЯЩИХ ПРОТОКОВ. ОБЗОР

¹Алтайский государственный медицинский университет (АГМУ)
Россия, 656038, Алтайский край, г. Барнаул, пр. Ленина, 40

²Городская больница №5
Россия, 656045, Алтайский край, г. Барнаул, Змеиногорский тракт, 75

³Алтайский краевой онкологической диспансер (АКОД)
Россия, 656045, Алтайский край, г. Барнаул, Змеиногорский тракт, 110к

Цеймах А. Е.¹, Мищенко А. Н.², Шойхет Я. Н.¹, Бедян Н. К.³

Резюме

Злокачественные новообразования желчевыводящих протоков (рак желчевыводящих протоков – РЖП) является группой редких по встречаемости злокачественных новообразований, которые возникают из эпителия внепеченочных желчевыводящих путей, включающих интрапеченочные и внепеченочные холангиокарциномы, злокачественные новообразования желчного пузыря и ампулы большого дуоденального сосочка (БДС). Общая встречаемость этой группы заболеваний как в мире, так и в России составляет менее 1% всех случаев онкологических заболеваний. Несмотря на редкую встречаемость, РЖП является группой нозологий с самой низкой пятилетней выживаемостью, уступаая лишь злокачественным новообразованиям головки поджелудочной железы. Низкая выживаемость при РЖП обусловлена тем, что у этих заболеваний отсутствуют ранние симптомы, поэтому большинство пациентов обращаются за медицинской помощью с клиникой осложнений РЖП, наиболее частым из которых является механическая желтуха. Вследствие этого у 80% пациентов диагностируют нерезектабельный РЖП, либо запущенную стадию этого заболевания, что связано со значительным уменьшением предстоящей продолжительности жизни и качества жизни.

Основным методом лечения нерезектабельной холангиокарциномы является химиотерапия, подразделяющаяся на системную, таргетную и локальную с использованием инвазивных методов. Несмотря на наличие эффективных протоколов системной химиотерапии, эти протоколы трудно выполнимы у данных пациентов, потому что большинство пациентов диагностируются с клиникой механической желтухи, печеночно-почечной недостаточности, ограничивающих применение агрессивных комбинаций химиопрепаратов. Перспективной является таргетная химиотерапия из-за обилия молекулярных мишеней у злокачественных новообразований желчевыводящих протоков, однако их влияние на осложнения холангиокарциномы ограничено. С другой стороны, непосредственно на размеры новообразования, инвазию и просвет желчных протоков действует локальная химиотерапия, однако отсутствуют результаты ее клинической эффективности, а ее влияние на общую выживаемость незначительно. Перспективным является поиск новых методов локального и системного воздействия на холангиокарциному как с целью увеличения общей выживаемости, так и с целью ликвидации и дальнейшей профилактики механической желтухи.

Ключевые слова: злокачественные новообразования желчевыводящих протоков, химиотерапия

CHEMOTHERAPY FOR UNRESECTABLE BILIARY CANCER: REVIEW

¹Altai State Medical University
Russia, 656038, Altai Krai, Barnaul, Lenin Ave., 40

²City Hospital No. 5
Russia, 656045, Altai Krai, Barnaul, Zmeinogorsky trakt, 75

³Altai Regional Oncologic Dispensary
Russia, 656045, Altai Krai, Barnaul, Zmeinogorsky trakt, 110k

Tseimakh A. E.¹, Mishchenko A. N.², Shoikhet Ya. N.¹, Bedyan N. K.³

Abstract

Malignant tumors of the biliary ducts (BDC, biliary duct cancer) are rare cancers arising from the epithelium of the extrahepatic biliary tract, including intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinomas, as well as malignant tumors of the gallbladder and ampullae of the big duodenal papilla (BDP). The global and Russian incidence of these diseases is <1% of all cancer cases. Despite their rarity, BDC has one of the lowest five-year survival rates, second only to pancreatic head tumors. The lack of early symptoms leads to late diagnosis, with 80% of patients presenting with unresectable BDC or advanced disease, significantly impacting life expectancy and quality of life.

Unresectable cholangiocarcinoma is primarily treated with chemotherapy, including systemic, targeted, and local invasive methods. However, obstructive jaundice and hepatorenal failure limit the use of aggressive chemotherapy

in most patients, hindering the implementation of effective systemic protocols. While targeted chemotherapy shows promise due to the abundance of molecular targets in bile duct malignancies, its impact on complications is limited. Local chemotherapy directly affects tumor size, invasion, and bile duct lumen, but its clinical effectiveness and impact on overall survival remain inconclusive. The search for new local and systemic approaches to cholangiocarcinoma is promising, aiming to improve overall survival and address obstructive jaundice.

Keywords: malignant tumors of the biliary ducts, chemotherapy

Актуальность

Злокачественные новообразования желчевыводящих протоков (рак желчевыводящих протоков – РЖП) является группой редких по встречаемости злокачественных новообразований, которые возникают из эпителия внепеченочных желчевыводящих путей, включающих внутрипеченочные и внепеченочные холангиокарциномы, злокачественные новообразования желчного пузыря и ампулы большого дуоденального сосочка (БДС) [1, 2]. Общая встречаемость этой группы заболеваний как в мире, так и в России составляет менее 1% всех случаев онкологических заболеваний, при этом заболеваемость варьируется географически: она ниже в Европе и выше в Азиатско-Тихоокеанском регионе и Южной Америке [1, 2]. Вариабельность объясняется различной статистикой заболеваемости наиболее важными факторами риска РЖП: паразитарных инфекций желчных протоков и печени, вирусных гепатитов, первичного склерозирующего холангита [3, 4, 5, 6].

Несмотря на редкую встречаемость, РЖП является группой нозологий с самой низкой пятилетней выживаемостью, уступая лишь злокачественным новообразованиям головки поджелудочной железы [1, 2, 3, 4]. Низкая выживаемость при РЖП обусловлена тем, что у этих заболеваний отсутствуют ранние симптомы, поэтому большинство пациентов обращаются за медицинской помощью с клиникой осложнений РЖП, наиболее частым из которых является механическая желтуха. Вследствие этого у 80% пациентов диагностируют нерезектабельный РЖП, либо запущенную стадию этого заболевания, что связано со значительным уменьшением продолжительности и качества жизни [4, 7, 8, 9, 10, 11]. Даже среди пациентов, у которых диагноз диагностирован на ранней стадии заболевания, высока вероятность рецидива после радикальной операции до 80% пациентов в течение 2 лет после хирургического лечения [4, 7, 8, 9, 10, 11].

Основным методом лечения РЖП остается хирургический метод лечения основного заболевания и его осложнений [1, 2, 12]. Главной проблемой паллиативного лечения остается недоступность лечебных методов химиотерапии для большинства пациентов вследствие печеночно-почечной недостаточности, развивающейся на фоне механической желтухи, с которой большинство пациентов поступают в стационары [1, 2, 12, 13, 14]. При этом медиана выживаемости даже пациентов, получающих системную химиотерапию, обычно составляет менее 12 месяцев [12, 13, 14]. Более того, в последние годы в схеме лечения по этому показанию практически не наблюдалось инноваций: гемцитабин и цисплатин оставались стандартом лечения в терапии первой линии более 10

лет [12, 13, 14], наряду с другими препаратами платины.

Таким образом, проблема поиска новых методов лекарственного воздействия на РЖП является актуальной и требует комплексного подхода, включающего, помимо химиотерапевтических методов, методы иммунотерапии и периоперационного лечения и профилактики печеночно-почечной недостаточности.

Системная химиотерапия нерезектабельного рака желчевыводящих протоков

Наиболее часто используемым режимом химиотерапии при паллиативном комплексном лечении проксимальной и дистальной холангиокарциномы является комбинация гемцитабин-цисплатин, основанная на исследовании ABC-02 в Великобритании и исследовании VT22 в Японии [12, 15, 16, 17, 18, 19]. Однако этот режим может привести только к медиане выживаемости без прогрессирования 8 месяцев и медиане общей выживаемости 11-13 месяцев. Текущие рекомендации предлагают ограничить лечение до 6 месяцев, поскольку за пределами этого срока не наблюдается никакой пользы [5, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26]. Добавление других препаратов к протоколу или вообще принятие другого протокола показали многообещающие результаты в ранних исследованиях. Включение дурвалумаба к схеме гемцитабин-цисплатин, лиганда запрограммированной смерти 1 (PD-L1), продемонстрировало улучшение общей выживаемости в исследовании TOPAZ-1.27 [12, 14, 15]. При этом протокол FOLFIRINOX (лейковорин, иринотекан, 5-фторурацил и оксалиплатин) показал многообещающие результаты по сравнению с комбинацией гемцитабин-цисплатина и в настоящее время считается лучшим протоколом лечения первой линии холангиокарциномы с медианой времени без прогрессирования до 15 месяцев, и общей выживаемостью до 24,2 месяца, что почти в два раза больше таковой при схеме гемцитабин-цисплатин [1, 5, 27, 28, 29, 30]. Однако применение протокола FOLFIRINOX ограничено значительным количеством побочных эффектов, таких как тошнота, диарея, поражение слизистых оболочек, периферическая сенсорная полинейропатия, анемия, тромбоцитопения, нейтропения, что может приводить к сокращению или даже полной отмене курса. При этом протокол невозможно применить при наличии печеночно-почечной недостаточности, которая является частым осложнением механической желтухи – наиболее частого осложнения нерезектабельной холангиокарциномы [1, 5, 31, 32, 33, 34, 35].

Таргетная химиотерапия нерезектабельного рака желчевыводящих протоков

Холангиокарцинома, особенно внутрипеченочная холангиокарцинома, имеет множество

молекулярных мишеней для системной терапии. До 40% клинических случаев злокачественных новообразований желчевыводящих протоков содержат генетические изменения, которые могут быть использованы в качестве целей лечения [1, 5, 29, 31, 32, 33, 35]. Было предложено и протестировано несколько таргетных методов лечения холангиокарциномы, и в нескольких руководствах рекомендуется генетическое тестирование, особенно для внутривенной холангиокарциномы. Рекомендуемым типом генетического тестирования было параллельное секвенирование нескольких генов с использованием целенаправленного секвенирования следующего поколения (NGS) вместо исследования одного гена. Рекомендуемая на данный момент панель включала оценки мутаций изоцитратдегидрогеназы 1 (IDH1) [36, 37], рецептора 2 эпидермального фактора роста человека (HER2)/neu [38], гомолог 2 вирусного онкогена птичьего эритробластного лейкоза (ERBB2) [28, 38], протоонкогена B-raf. (BRAF) [1, 5], рецептор фактора роста фибробластов 2 (FGFR2) [16, 39, 40] и нейротрофическая тирозинкиназная рецепторная киназа (NTRK) [1, 5, 29, 31, 32, 33, 35]. Другой распространенной мутацией при холангиокарциноме являются мутации KRAS и TP53 [1, 5, 29, 31, 32, 33, 35]. В случае внутривенной холангиокарциномы наиболее распространенными соответствующими генетическими мутациями были IDH1 и IDH2, обнаруживаются примерно у 10-20% пациентов. Специфический ингибитор IDH1, ивосидениб, в настоящее время является единственной таргетной терапией, которая была опробована в клиническом исследовании III фазы при внутривенной холангиокарциноме с хорошими результатами [5, 36, 37]. Исследование ClarIDHу, в котором приняли участие 187 пациентов, показало, что пероральный прием 500 мг ивосидениба один раз в день статистически значительно улучшил общую выживаемость пациентов (медиана 10,3 мес. против 5,1 мес.) и выживаемость без прогрессирования (медиана 2,7 мес. против 1,4 мес.) [36, 37]. Хотя с клинической точки зрения масштабы этих улучшений скромны, ивосидениб был одобрен Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA) в качестве рекомендуемого лечения холангиокарциномы с мутациями IDH1.5 [23]. Другой многообещающей таргетной терапией холангиокарциномы являются ингибиторы FGFR, такие как пемигатиниб, инфигратиниб и футибатиниб, оба из них были одобрены для лечения случаев холангиокарциномы с положительными мутациями FGFR2, при которых не удалось пройти хотя бы один курс системной терапии. Не было доступных данных клинических исследований фазы III относительно этих препаратов, но исследования фазы II показали общее снижение риска до 44% и выживаемость без прогрессирования 7 месяцев при общей выживаемости до 17 месяцев [39, 40, 41].

Мутация HER2/neu, ERBB2 использовалась в качестве мишени для системного лечения других видов рака, и ее применение при холангиокарциноме показало многообещающие

ранние результаты. Эту мутацию можно выявить в 5-10% всех случаев холангиокарциномы, и она чаще встречается при раке желчного пузыря [26, 28, 34, 38]. Исследование MyPathway, в которое вошли 39 пациентов с холангиокарциномой с усиленным HER2, получавших внутривенное введение пертузумаба (нагрузочная доза 840 мг, затем по 420 мг каждый раз) в течение 3 недель плюс трастузумаб (нагрузочная доза 8 мг/кг, затем 6 мг/кг каждые 3 недели) показал частичный ответ у 23% пациентов, медиана выживаемости без прогрессирования составила 4 месяца, а медиана общей выживаемости – 10,9 месяцев [38]. Мутации BRAF встречаются довольно часто (приблизительно 5%) при холангиокарциноме, и таргетная терапия ингибиторами BRAF, такими как дабрафениб и траметиниб, была протестирована при холангиокарциноме с многообещающими результатами. Доступные исследования показали, что медиана выживаемости без прогрессирования составила 9 месяцев, а общая выживаемость – 14 месяцев при использовании обоих препаратов [5]. Также оценивалась другая потенциальная таргетная терапия, но до сих пор крупных исследований не проводилось. Эти препараты включали соединения платины и ингибиторы полиАДФ-рибозы полимеразы (PARP) для пациентов с мутациями BRCA, пембролизумаб для пациентов с высокой микросателлитной нестабильностью (MSI) и ларотрекитиниб или энтрекитиниб для пациентов со слияниями NTRK [5]. Между тем, при перихилиарной и дистальной холангиокарциноме высокая частота мутаций рецептора EGF (EGFR) делает эту мутацию потенциальной мишенью для лечения. Продолжающиеся исследования показали ограниченную эффективность различных таргетных агентов, но на момент публикации этой статьи нельзя было сделать окончательный вывод [1, 5, 29, 31, 32, 33, 35].

Еще одним перспективным вариантом лечения в области онкологии является ретровекторный агент, такой как DeltaRex-G (прежние названия: Mx-dnG1, dnG1 или Rexin-G). Этот препарат представляет собой ретровектор на основе вируса мышинного лейкоза (MLV), нацеленный на опухоли, демонстрирующий сигнальный пан-коллаген-связывающий декапептид на оболочечном белке gp70. Он также может кодировать усеченную мутантную конструкцию с делецией N-конца человеческого онкогена CCNG1 под контролем гибридного промотора LTR/CMV [42, 43]. Этот препарат дает отличные результаты в исследованиях *in vivo*, особенно при раке поджелудочной железы, саркоме, раке молочной железы, остеосаркоме и лимфоме, и был предложен в качестве альтернативы при метастатических солидных опухолях, устойчивых к химиотерапии [42, 43]. В настоящее время нет достоверных данных об эффективности DeltaRex-G при холангиокарциноме. Единственным исследованием, в котором участвовали пациенты с холангиокарциномой, было исследование BLESSED, в которое вошли 17 пациентов с различными солидными злокачественными новообразованиями, включая

одного пациента с холангиокарциномой. К сожалению, пациента с холангиокарциномой не было среди выживших пациентов в конце курса исследования [42, 43].

Локальная химиотерапия нерезектабельного рака желчевыводящих протоков

Локальная химиотерапия является доступным вариантом для неоперабельных случаев внутрипеченочной холангиокарциномы, которая имеет местно-распространенную форму (ограничена печенью и не имеет отдаленных метастазов). Варианты этого метода включают трансартериальную химиоэмболизацию (ТАСЕ) [44, 45] с шариками, выделяющими лекарственное средство, или без них, трансартериальную эмболизацию (ТАЕ) [46, 47, 48], трансартериальную радиоэмболизацию (ТАРЕ) [49, 50, 51] и дистанционную лучевую терапию [51, 52]. Сообщается, что при ТАСЕ достигается медиана выживаемости 12-15 месяцев, которую можно улучшить с помощью шариков, выделяющих лекарственное средство [44, 45]. До сих пор не проводилось крупных клинических исследований, сравнивающих эффективность различных локальных методов лечения [52, 53]. Исследования внешнего лучевого облучения с использованием стереотаксической лучевой терапии тела (SBRT) показали низкую общую выживаемость и в настоящее время не рекомендуются в качестве первичного лечения холангиокарциномы [52, 53].

Заключение

Злокачественные новообразования желчевыводящих протоков являются редкой группой нозологий, которая при этом имеет плохой прогноз и одну из самых низких выживаемостей среди опухолей ЖКТ вследствие поздней выявляемости, отсутствия ранних клинических симптомов, из-за чего менее 20% пациентов на момент постановки диагноза являются резектабельными [54, 55, 56, 57]. Хотя хирургический метод лечения по-прежнему остается лучшим вариантом лечения заболеваний на ранней стадии, большинству пациентов данный метод не показан. Основным методом лечения нерезектабельной холангиокарциномы является химиотерапия, подразделяющаяся на системную, таргетную и локальную с использованием инвазивных методов. Несмотря на наличие эффективных протоколов системной химиотерапии, эти протоколы трудновыполнимы у данных пациентов, потому что большинство пациентов диагностируются с клиникой механической желтухи, печеночно-почечной недостаточности, ограничивающими применение агрессивных комбинаций химиопрепаратов. Перспективной является таргетная химиотерапия из-за обилия молекулярных мишеней у злокачественных новообразований желчевыводящих протоков, однако их влияние на осложнения холангиокарциномы ограничено. С другой стороны, непосредственно на размеры новообразования, инвазию и просвет желчных протоков действует локальная химиотерапия, однако отсутствуют результаты ее клинической эффективности,

а ее влияние на общую выживаемость незначительно. Перспективным является поиск новых методов локального и системного воздействия на холангиокарциному как с целью увеличения общей выживаемости, так и с целью ликвидации и дальнейшей профилактики механической желтухи. Одним из таких перспективных методов является фотодинамическая терапия [58]. Таким образом, наилучшим выбором для лечения нерезектабельной холангиокарциномы является комбинированный метод, состоящий как из таргетной химиотерапии, так и из методов локального воздействия на опухоль.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы / References:

1. Surya H., Abdullah M., Nelwan E.J., et al. Current Updates on Diagnosis and Management of Cholangiocarcinoma: from Surgery to Targeted Therapy. *Acta Med Indones.* 2023; 55(3): 361-370.
2. Peirce V., Paskow M., Qin L., et al. A Systematised Literature Review of Real-World Treatment Patterns and Outcomes in Unresectable Advanced or Metastatic Biliary Tract Cancer. *Target Oncol.* 2023; 18(6): 837-852. <https://doi.org/10.1007/s11523-023-01000-5>
3. Состояние онкологической помощи населению России в 2020 году / под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, Г. В. Петровой – М.: МНИ-ОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2021. – 239 с. [Status of oncological care for the population of Russia in 2020 / ed. A.D. Kaprin, V.V. Starinskogo, G.V. Petrova – M.: MSIOI named after. P.A. Herzen, branch of the FSBI "NMICR" of the Russian Ministry of Health, 2021. – 239 p. (In Russ.)]
4. Общероссийский национальный союз «Ассоциация онкологов России». Рак желчевыводящей системы. Клинические рекомендации. 2020. 51 с. Ссылка активна на 23.03.2023. https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2020/09/biliarynj_rak.pdf [Russian Oncology Association. Biliary cancer. Clinical guidelines. 2020. 51 p. Accessed March 23, 2023. https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2020/09/biliarynj_rak.pdf (In Russ.)]
5. Vogel A., Bridgewater J., Edeline J., Kelley R.K., Klumpen H.J., Malka D., et al. Biliary tract cancer: ESMO clinical practice guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2023; 34(2): 127-40. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.10.506>
6. Trifylli E.M., Kriebardis A.G., Koustas E., et al. The Arising Role of Extracellular Vesicles in Cholangiocarcinoma: A Rundown of the Current Knowledge Regarding Diagnostic and Therapeutic Approaches. *Int J Mol Sci.* 2023; 24(21): 15563. <https://doi.org/10.3390/ijms242115563>
7. Zhao D.Y., Lim K.H. Current biologics for treatment of biliary tract cancers. *J Gastrointest Oncol.* 2017; 8(3): 430-40. <https://doi.org/10.21037/jgo.2017.05.04>
8. Baria K., De Toni E.N., Yu B., Jiang Z., Khabadi S.M., Malvezzi M. Worldwide incidence and mortality of biliary tract cancer. *Gastro Hep*

Adv. 2022; 1(4): 618-26. <https://doi.org/10.1016/j.gastha.2022.04.007>

9. Zamani Z., Fatima S. Biliary tract cancer. Treasure Island: Stat Pearls; 2021.

10. Cholestatic Jaundice / R. Shah, S. John // In: StatPearls Internet. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2022. – PMID: 29489239.

11. Nakachi K., Gotohda N., Hatano E., Nara S., Takahashi S., Kawamoto Y., Ueno M. Adjuvant and neoadjuvant chemotherapy for biliary tract cancer: a review of randomized controlled trials. *Jpn J Clin Oncol.* 2023 Nov 5; 53(11): 1019-1026. <https://doi.org/10.1093/jjco/hyad103>. PMID: 37599063

12. Oh D.Y., He A.R., Qin S., Chen L.T., Okusaka T., Vogel A., et al. Plain language summary of the TOPAZ-1 study: durvalumab and chemotherapy for advanced biliary tract cancer. *Future Oncol.* 2023 Nov; 19(34): 2277-2289. <https://doi.org/10.2217/fon-2023-0468>. Epub 2023 Sep 25. PMID: 37746835.

13. Shin D.W. Treatment of Ampullary Adenocarcinoma. *Korean J Gastroenterol.* 2023 Oct 25; 82(4): 159-170. Korean. <https://doi.org/10.4166/kjg.2023.110>. PMID: 37876255

14. Fung S., Syed Y.Y. Durvalumab: A Review in Advanced Biliary Tract Cancer. *Target Oncol.* 2023 Nov 9. <https://doi.org/10.1007/s11523-023-01007-y>.

15. Oh D-Y., Ruth He A., Qin S., Chen L-T., Okusaka T., Vogel A., et al. Durvalumab plus gemcitabine and cisplatin in advanced biliary tract cancer. *NEJM Evid.* 2022; 1(8): EVIDoa2200015. <https://doi.org/10.1056/EVIDoa2200015>

16. Bekaii-Saab T.S., Valle J.W., Van Cutsem E., Rimassa L., Furuse J., Ioka T., et al. FIGHT-302: first-line pemigatinib vs gemcitabine plus cisplatin for advanced cholangiocarcinoma with FGFR2 rearrangements. *Future Oncol.* 2020; 16(30): 2385-2399. <https://doi.org/10.2217/fon-2020-0429>

17. Hyung J., Kim B., Yoo C., Kim K.P., Jeong J.H., Chang H.M., et al. Clinical benefit of maintenance therapy for advanced biliary tract cancer patients showing no progression after first-line gemcitabine plus cisplatin. *Cancer Res Treat.* 2019; 51(3): 901-909. <https://doi.org/10.4143/crt.2018.326>

18. Shin D.W., Kim M.J., Lee J.C., Kim J., Woo S.M., Lee W.J., et al. Gemcitabine plus cisplatin chemotherapy prolongs the survival in advanced hilar cholangiocarcinoma: a large multicenter study. *Am J Clin Oncol.* 2020; 43(6): 422-427. <https://doi.org/10.1097/COC.0000000000000682>

19. Cheon J., Lee C.K., Sang Y.B., Choi H.J., Kim M.H., Ji J.H., et al. Real-world efficacy and safety of nab-paclitaxel plus gemcitabine-cisplatin in patients with advanced biliary tract cancers: a multicenter retrospective analysis. *Ther Adv Med Oncol.* 2021; 13. <https://doi.org/10.1177/17588359211035983>

20. Salati M., Caputo F., Cunningham D., Marcheselli L., Spallanzani A., Rimini M., et al. The A.L.A.N. score identifies prognostic classes in advanced biliary cancer patients receiving first-line chemotherapy. *Eur J Cancer.* 2019; 117: 84-90. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2019.05.030>

21. Kelley R.K., Ueno M., Yoo C., Finn R.S., Furuse J., Ren Z., 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. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)00727-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)00727-4)

22. Zhang Z., Wang X., Li H., Sun H., Chen J., Lin H. Case Report: Camrelizumab combined with gemcitabine and oxaliplatin in the treatment of advanced intrahepatic cholangiocarcinoma: a case report and literature review. *Front Immunol.* 2023 Aug 21; 14: 1230261. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1230261>. PMID: 37671157; PMCID: PMC10475830.

23. U.S Food and Drug Administration. FDA D.I.S.C.O. Burst Edition: FDA approval of Imfinzi (durvalumab) for adult patients with locally advanced or metastatic biliary tract cancer. 2022. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-disco-burst-edition-fda-approval-imfinzi-durvalumab-adult-patients-locally-advanced-or#:~:text=On%20September%202%2C%202022%2C%20FDA,or%20metastatic%20biliary%20tract%20cancer>. Accessed 21 Apr 2023.

24. Jiang Y., Zeng Z., Zeng J., Liu C., Qiu J., Li Y., et al. Efficacy and safety of first-line chemotherapies for patients with advanced biliary tract carcinoma: a systematic review and network meta-analysis. *Front Oncol.* 2021; 11: 736113. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.736113>

25. Wiazzane N., Chauffert B., Ghiringhelli F. Retrospective analysis of survival benefits of chemotherapy for metastatic or non-resectable intrahepatic cholangiocarcinoma. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2013; 37(6): 614-618. <https://doi.org/10.1016/j.clinre.2013.03.003>

26. You M.S., Ryu J.K., Choi Y.H., Choi J.H., Huh G., Paik W.J.H., et al. Therapeutic outcomes and prognostic factors in unresectable gallbladder cancer treated with gemcitabine plus cisplatin. *BMC Cancer.* 2019; 19(1): 10. <https://doi.org/10.1186/s12885-018-5211-y>

27. Ulusakarya A., Karaboué A., Ciacio O., Pittau G., Haydar M., Biondani P., et al. A retrospective study of patient-tailored FOLFIRINOX as a first-line chemotherapy for patients with advanced biliary tract cancer. *BMC Cancer.* 2020; 20(1): 515. <https://doi.org/10.1186/s12885-020-07004-y>

28. Zheng-Lin B., Graham R.P., Bekaii-Saab T.S. Targeting ERBB2/HER2 genetic alterations: an expanding therapeutic opportunity in gastrointestinal cancers. *Chin Clin Oncol.* 2023 Oct; 12(5): 55. <https://doi.org/10.21037/cco-23-72>. PMID: 37964543.

29. Xing P., Wang S., Cao Y., Liu B., Zheng F., Guo W., Huang J., Zhao Z., Yang Z., Lin X., Sang L., Liu Z. Treatment strategies and drug resistance mechanisms in adenocarcinoma of different organs. *Drug Resist Updat.* 2023 Aug 22; 71: 101002. <https://doi.org/10.1016/j.drug.2023.101002>. Epub ahead of print. PMID: 37678078.

30. Jansen H., Pape U.F., Utku N. A review of systemic therapy in biliary tract carcinoma. *J Gastrointest Oncol.* 2020; 11(4): 770-789. <https://doi.org/10.21037/jgo-20-203>

31. Benson A.B., D'Angelica M.I., Abrams T., Abbott D.E., Ahmet A., Anaya D.A., et al. Biliary tract cancers, version 1.2023, NCCN clinical practice guidelines in oncology. 2023. Available from:

<https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1517>. Accessed 21 Apr 2023.

32. Ghidini M., Pizzo C., Botticelli A., Hahne J.C., Passalacqua R., Tomasello G., et al. Biliary tract cancer: current challenges and future prospects. *Cancer Manag Res.* 2019; 11: 379-388. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S157156>

33. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN Guidelines®). 2022. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hepatobiliary.pdf. Accessed 6 Dec 2022.

34. Alberta Health Services. Cholangiocarcinoma and gallbladder cancer. 2019. Available from: <https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-gi010-biliary.pdf>. Accessed 12 Jan 2023.

35. Gotfrit J., Goodwin R., Asmis T., Hyde A.J., Alcindor T., Aubin F., et al. Eastern Canadian Gastrointestinal Cancer Consensus Conference 2019. *Curr Oncol.* 2021; 28(3): 1988-2006. <https://doi.org/10.3390/curroncol28030185>

36. Abou-Alfa G.K., Macarulla T., Javle M.M., et al. Ivosidenib in IDH1-mutant, chemotherapy-refractory cholangiocarcinoma (ClarIDHy): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2020; 21(6): 796-807. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30157-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30157-1)

37. Zhu A.X., Macarulla T., Javle M.M., et al. Final overall survival efficacy results of Ivosidenib for patients with advanced cholangiocarcinoma with IDH1 mutation: The phase 3 randomized clinical ClarIDHy trial. *JAMA Oncol.* 2021; 7(11): 1669-77. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2021.3836>

38. Javle M., Borad M.J., Azad N.S., et al. Pertuzumab and trastuzumab for HER2-positive, metastatic biliary tract cancer (MyPathway): a multicentre, open-label, phase 2a, multiple basket study. *Lancet Oncol.* 2021; 22(9): 1290-300. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00336-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00336-3)

39. Javle M., Roychowdhury S., Kelley R.K., et al. Infigratinib (BGJ398) in previously treated patients with advanced or metastatic cholangiocarcinoma with FGFR2 fusions or rearrangements: mature results from a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 study. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2021; 6(10): 803-15. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(21\)00196-5](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(21)00196-5)

40. Borad M.J., Bridgewater J.A., Morizane C., Shroff R.T., Oh D-Y., Moehler M.H., et al. A phase III study of futibatinib (TAS-120) versus gemcitabine-cisplatin (gem-cis) chemotherapy as first-line (1L) treatment for patients (pts) with advanced (adv) cholangiocarcinoma (CCA) harboring fibroblast growth factor receptor 2 (FGFR2) gene rearrangements (FOENIX-CCA3). *J Clin Oncol.* 2020; 38(4_Suppl.): TPS600.

41. Abou-Alfa G.K., Sahai V., Hollebecque A, et al. Pemigatinib for previously treated, locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma: a multicentre, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2020; 21(5): 671-84. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30109-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30109-1)

42. Chawla S.P., Wong S., Quon D., et al. Three year results of Blessed: Expanded access for DeltaRex-G for an intermediate size population with advanced pancreatic cancer and sarcoma

(NCT04091295) and individual patient use of DeltaRex-G for solid malignancies (IND# 19130). *Front. Mol. Med.* 2022; 2: 1092286. <https://doi.org/10.3389/fmmed.2022.1092286>

43. Liu S., Chawla S.P., Bruckner H., et al. Long Term Survival Following DeltaRex-G/DeltaVax Tumor-Targeted Gene Therapy for Advanced Chemotherapy Resistant Malignancies: An Academic Milestone. *Clin Oncol.* 2021; 6: 1807.

44. Wang J., Xue Y., Liu R., Wen Z., Ma Z., Yang X., Yu L., Yang B., Xie H. DEB-TACE with irinotecan versus C-TACE for unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma: a prospective clinical study. *Front Bioeng Biotechnol.* 2023; 10: 1112500. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2022.1112500>

45. Yuan P., Song J., Wang F., Zhu G., Chen B. Corrections to: Combination of TACE and Lenvatinib as a promising option for downstaging to surgery of initially unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma. *Invest New Drugs.* 2023; 41(1): 182. <https://doi.org/10.1007/s10637-022-01323-6>

46. He M., Jiang N., Yin X., Xu A., Mu K. Conventional and drug-eluting beads transarterial chemoembolization in patients with unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma: a systematic review and pooled analysis. *J Cancer Res Clin Oncol.* 202; 149(1): 531-540. <https://doi.org/10.1007/s00432-022-04485-1>

47. Ning Z., Xie L., Yan X., Hua Y., Shi W., Lin J., Xu L., Meng Z. Transarterial chemoembolization plus lenvatinib with or without a PD-1 inhibitor for advanced and metastatic intrahepatic cholangiocarcinoma: a retrospective real-world study. *Br J Radiol.* 2023; 96(1150): 20230079. <https://doi.org/10.1259/bjr.20230079>

48. Zhang H., Han C., Zheng X., Zhao W., Liu Y., Ye X. Significant response to transarterial chemoembolization combined with PD-1 inhibitor and apatinib for advanced intrahepatic cholangiocarcinoma: A case report and literature review. *J Cancer Res Ther.* 2023; 19(4): 1055-1060. https://doi.org/10.4103/jcrt.jcrt_1697_22. PMID: 37675736.

49. Young S., Torkian P., Flanagan S., D'Souza D., Sanghvi T., Golzarian J. Intrahepatic cholangiocarcinoma: a dose threshold evaluation in those undergoing transarterial radioembolization. *J Gastrointest Oncol.* 2023; 14(5): 2202-2211. <https://doi.org/10.21037/jgo-23-210>

50. White J., Carolan-Rees G., Dale M., Patrick H.E., See T.C., Bell J.K., et al. Yttrium-90 transarterial radioembolization for chemotherapy-refractory intrahepatic cholangiocarcinoma: a prospective, observational Study. *J Vasc Interv Radiol.* 2019; 30(8): 1185-1192. <https://doi.org/10.1016/j.jvir.2019.03.018>

51. Schaarschmidt B.M., Kloeckner R., Dertnig T., Demircioglu A., Müller L., Auer T.A., Santos D.P.D., Steinle V., Miederer M., Gebauer B., Radunz S., Kasper S., Weber M., Theysohn J. Real-Life Experience in the Treatment of Intrahepatic Cholangiocarcinoma by 90Y Radioembolization: A Multicenter Retrospective Study. *J Nucl Med.* 2023; 64(4): 529-535. <https://doi.org/10.2967/jnumed.122.264598>

52. Owen M., Makary M.S., Beal E.W. Locoregional Therapy for Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *Cancers (Basel).* 2023; 15(8): 2384. <https://doi.org/10.3390/cancers15082384>

53. Auer T.A., Colletini F., Segger L., Pelzer U., Mohr R., Krenzien F., Gebauer B., Geisel D., Hosse C., Schöning W., Fehrenbach U. Interventional Treatment Strategies in Intrahepatic Cholangiocarcinoma and Perspectives for Combined Hepatocellular-Cholangiocarcinoma. *Cancers (Basel)*. 2023; 15(9): 2655. <https://doi.org/10.3390/cancers15092655>

54. Page M.J., McKenzie J.E., Bossuyt P.M., Boutron I., Hoffmann T.C., Mulrow C.D., et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *J Clin Epidemiol*. 2021; 134: 178-189. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2021.03.001>

55. Müller L., Mähringer-Kunz A., Jungmann F., Tanyildizi Y., Bartsch F., Czauderna C., et al. Risk stratification in advanced biliary tract cancer: validation of the A.L.A.N. score. *J Oncol*. 2020. <https://doi.org/10.1155/2020/6180613>

56. Beaulieu C., Lui A., Yusuf D., Abdelaziz Z., Randolph B., Batuyong E., et al. A population-based retrospective study of biliary tract cancers in Alberta, Canada. *Curr Oncol*. 2021; 28(1): 417-427. <https://doi.org/10.3390/currncol28010044>

57. Koch C., Franzke C., Bechstein W.O., Schnitzbauer A.A., Filmann N., Vogl T., et al. Poor prognosis of advanced cholangiocarcinoma: real-world data from a tertiary referral center. *Digestion*. 2020; 101(4): 458-465. <https://doi.org/10.1159/000500894>

58. Gonzalez-Carmona M.A., Bolch M., Jansen C., Vogt A., Sampels M., Mohr R.U., et al. Combined photodynamic therapy with systemic chemotherapy for unresectable cholangiocarcinoma. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019; 49(4): 437-447. <https://doi.org/10.1111/apt.15050>

Контактные данные

Автор, ответственный за переписку: Цеймах Александр Евгеньевич, к. м. н., доцент кафедры факультетской хирургии им. профессора И. И. Неймарка с курсом ДПО, Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул.

E-mail: alevtsei@rambler.ru.
<https://orcid.org/0000-0002-1199-3699>
Scopus Author ID: 57216871819,
Web of Science Researcher ID: ACB-4622-2022

Информация об авторах

Мищенко Александр Николаевич, заведующий отделением рентгенхирургических методов диагностики и лечения, Городская больница №5, г. Барнаул.

E-mail: mi-ross@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0001-5632-845X>

Шойхет Яков Нахманович, д. м. н., профессор, член-корреспондент Российской академии наук, профессор кафедры факультетской хирургии им. профессора И.И. Неймарка с курсом ДПО, Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул.

E-mail: starok100@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-5253-4325>
Scopus Author ID: 55913368500,
Web of Science Researcher ID: L-7465-2015

Бедян Нвард Карленовна, врач-онколог отделения рентгенхирургических методов лечения, Алтайский краевой онкологический диспансер, г. Барнаул.

E-mail: nvard_b@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-5015-6228>

Contact information

Corresponding author: Alexander E. Tseimakh, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Faculty Surgery named after Professor I.I. Neimark, Altai State Medical University, Barnaul.

E-mail: alevtsei@rambler.ru.
<https://orcid.org/0000-0002-1199-3699>
Scopus Author ID: 57216871819, Web of Science Researcher ID: ACB-4622-2022.

Author information

Alexander N. Mishchenko, Head of the Department of X-ray Surgical Methods of Diagnosis and Treatment, City Hospital No. 5, Barnaul.

E-mail: mi-ross@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0001-5632-845X>

Yakov N. Shoikhet, Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Professor of the Department of Faculty Surgery named after Professor I.I. Neimark, Altai State Medical University, Barnaul.

E-mail: starok100@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-5253-4325>
Scopus Author ID: 55913368500, Web of Science Researcher ID: L-7465-2015

Nvard K. Bedyan, Oncologist, Department of Radiosurgical Methods of Treatment, Altai Regional Oncologic Dispensary, Barnaul.

E-mail: nvard_b@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-5015-6228>

Поступила в редакцию 03.12.2023

Принята к публикации 09.01.2024

Для цитирования: Цеймах А. Е., Мищенко А. Н., Шойхет Я. Н., Бедян Н. К. Химиотерапия неоперабельного рака желчевыводящих протоков. Обзор. *Бюллетень медицинской науки*. 2024; 1(33): 121-127. <https://doi.org/10.31684/25418475-2024-1-121>

Citation: Tseimakh A. E., Mishchenko A. N., Shoikhet Ya. N., Bedyan N. K. Chemotherapy for unresectable biliary cancer: review. *Bulletin of Medical Science*. 2024; 1(33): 121-127. <https://doi.org/10.31684/25418475-2024-1-121> (In Russ.)