

**Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования «Российский национальный исследовательский
медицинский университет имени Н.И. Пирогова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации**

**Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный медицинский исследовательский центр онкологии
имени Н.Н. Блохина»
Министерства здравоохранения Российской Федерации**

На правах рукописи

Савченко Илья Вячеславович

**ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ ХИМИОРЕФРАКТЕРНОГО
БИЛИАРНОГО РАКА**

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
профессор, академик РАН
Стилиди Иван Сократович

Москва – 2026 г.

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	16
1.1 Классификация, эпидемиология, особенности распространенности и смертности от билиарного рака.....	16
1.2 Факторы риска развития билиарного рака.....	17
1.3 Особенности лечения резектабельного билиарного рака	18
1.3.1 Хирургическое лечение.....	18
1.3.2 Адьювантная терапия	19
1.4 Лечение нерезектабельного, рецидивирующего или метастатического рака желчевыводящих путей.....	20
1.4.1 Первая линия системной терапии.....	20
1.4.2 Химиотерапия второй линии	24
1.4.2.1 Применение во второй линии оксалиплатина	25
1.4.2.2 Применение во второй линии иринотекана	26
1.4.3 Молекулярно-генетическая диагностика опухолей билиарного тракта и молекулярно-направленная терапия	28
1.4.3.1 Анти-FGFR2-терапия	32
1.4.3.2 Молекулярно-направленная терапия при IDH1 мутациях.....	35
1.4.3.3 Анти-HER2 и анти-BRAF-терапия	37
1.4.3.4 Потенциальная польза иммунотерапии при билиарном раке	40
1.4.4 Роль регорафениба в лекарственной терапии билиарного рака	43
1.5 Резюме.....	45
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	47
2.1 Дизайн исследования	47
2.2 Критерии включения и исключения	47
2.3 План обследования пациентов.....	48
2.4 Режимы лекарственной терапии.....	48
2.5 Молекулярно-генетическое исследование.....	49

2.6 Оценка эффективности лечения	49
2.7 Статистический анализ	49
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ.....	51
3.1 Общая характеристика больных.....	51
3.1.1 Характеристика групп пациентов.....	52
3.1.2 Адьювантная терапия	54
3.1.3 Характеристика первой линии химиотерапии.....	55
3.1.4 Характеристика второй линии терапии	56
3.1.5 Резюме.....	60
3.2 Эффективность различных режимов лекарственной терапии второй линии билиарного рака	61
3.2.1 Резюме.....	75
3.3 Токсичность различных режимов лекарственной терапии второй линии билиарного рака	77
3.3.1 Общая характеристика токсичности	77
3.3.2 Характеристика гематологической токсичности.....	82
3.3.3 Резюме.....	85
3.4 Влияние различных молекулярно-генетических нарушений во второй (и последующих) линии терапии билиарного рака. Факторы прогноза, эффективности таргетной/иммунотерапии у пациентов с молекулярно-генетическими нарушениями	86
3.4.1 Общая характеристика пациентов	86
3.4.2 Влияние наличия альтераций на результаты лечения.....	94
3.4.3 Результаты молекулярно-направленной терапии	99
3.4.4 Резюме.....	104
3.5 Анализ третьей и последующей линии терапии билиарного рака	106
3.5.1 Общие данные пациентов, получавших третью и последующую линию терапии.....	106
3.5.2 Регорафениб в третьей и последующей линии терапии билиарного рака ...	113
3.5.3 Резюме.....	122

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	124
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	134
ВЫВОДЫ	137
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	139
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	141
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	143

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы и степень ее разработанности

Билиарный рак объединяет гетерогенную группу злокачественных новообразований, источником развития которых является эпителий внутри- и внепеченочных желчных протоков (холангиокарциномы), а также эпителий желчного пузыря.

Понятие «холангиокарцинома» (ХК) включает три основные клинико-анатомические формы опухолей, характеризующиеся различными факторами риска, биологическими особенностями и терапевтическими подходами. К ним относят внутripеченочные и внепеченочные ХК, а также опухолевое поражение желчных протоков в области ворот печени, рассматриваемое как вариант внепеченочной локализации и известное как опухоль Клацкина [2, 43].

На долю билиарного рака приходится 10–15% от всех первичных злокачественных новообразований печени [135]. Среди опухолей билиарного тракта 80–90% это внепеченочная ХК, около 5–10% случаев – внутripеченочная ХК [2, 93]. Внепеченочная ХК, в свою очередь, разделяется на опухоль Клацкина (50%) и опухоли дистальной локализации [80].

Рак желчевыводящих путей считается редким заболеванием, однако его распространенность увеличивается с каждым годом. В Российской Федерации отмечается умеренный рост заболеваемости опухолями печени и желчевыводящих путей, при этом показатели смертности остаются стабильно высокими и не демонстрируют существенной тенденции к снижению. [1]. В США и в странах Европейского Союза распространенность билиарного рака составляет около 5 человек на 100 000 населения [66, 130]. Самые высокие показатели зафиксированы в Таиланде и странах Юго-Восточной Азии [28, 130].

На фоне роста заболеваемости глобально во всем мире отмечается значительный рост смертности [64], так, например, в России данная локализация показала максимальный прирост на 23,18% за последние 10 лет [1].

Большинству пациентов с билиарным раком, у которых диагностируется заболевание, проведение локальных методов лечения затруднительно или невозможно [43, 67, 103], а результаты системной химиотерапии, особенно проведенной при метастатических процессах, очень скромны [42].

В рандомизированном исследовании ABC-02 применение комбинированного режима химиотерапии гемцитабин + цисплатин у пациентов с билиарным раком продемонстрировало достоверное преимущество по сравнению с монотерапией гемцитабином. Медиана общей выживаемости (ОВ) при использовании комбинации составила 11,7 месяца, тогда как на фоне монотерапии гемцитабином данный показатель достигал 8,1 месяца. Аналогичное преимущество отмечено и по показателю выживаемости без прогрессирования (ВБП): медиана составила 8,0 месяца при комбинированном режиме против 5,0 месяца при монотерапии гемцитабином ($p < 0,001$) в первой линии лечения [31], независимо от этнической принадлежности пациентов [30].

В то же время на сегодняшний день опубликовано лишь одно проспективное рандомизированное исследование III фазы, в котором у большинства пациентов с прогрессированием заболевания после терапии первой линии в качестве схемы второй линии рекомендовано применение комбинации оксалиплатина и фторурацила (FOLFOX). Использование данного режима сопровождалось статистически значимым увеличением ОВ, достигавшей 25,9% через 1 год, по сравнению с группой плацебо [13, 128].

Схемы лечения с включением иринотекана изучены в значительно меньшей степени. Основанием для их применения служит преимущественно одно многоцентровое открытое рандомизированное исследование IIb фазы NIFTY, выполненное в Южной Корее, что ограничивает возможность экстраполяции полученных результатов на мировую клиническую практику [81].

На данный момент существует единственное ретроспективное одноцентровое исследование, в котором сравнивалась эффективность режимов второй линии терапии (FOLFOX и FOLFIRI) у пациентов с прогрессированием заболевания после химиотерапии первой линии [16]. В данном исследовании

было показано, что режим FOLFIRI может использоваться в качестве второй линии лекарственной терапии билиарного рака. Но не существует сравнительных проспективных исследований, показывающих сравнение эффективности режимов химиотерапии второй линии, в частности FOLFOX против FOLFIRI. Поэтому вторая линия терапии билиарного рака продолжает оставаться дискуссионной в научном сообществе.

Исследования молекулярного профиля билиарного рака показали, что билиарный рак является злокачественным новообразованием, богатым мишенями с терапевтически значимыми генетическими альтерациями: BRAF, MSI, KRAS/NRAS, ERBB2, IDH1/2, FGFR2, выявленными примерно у половины пациентов [21, 35, 63].

Выявлена генетическая гетерогенность билиарного рака с определением наиболее часто повторяющихся альтераций и их взаимосвязи с локализацией поражения [18, 28, 36, 61, 110] и географического профиля пациентов [74]. Так, например, выявлены соматические мутации, генетические aberrации, характерные для различных подтипов билиарного рака: KRAS, TP53, ErbB2 при внепеченочной локализации ХК; IDH1/2, FGFR1/2 и VAP1 при внутripеченочной ХК и TP53, ErbB2, PIK3CA, ERrbB1/EGFR при раке желчного пузыря [28, 61, 77, 108, 110], что может способствовать развитию персонализированной медицины и индивидуальному подбору молекулярно-направленной терапии (МНТ), основанной на геномном профилировании [34, 91].

В частности, Jusakul A. и соавторы (2017) провели комплексный геномный, эпигеномный и транскриптомный анализ опухолей билиарного тракта, в ходе которого они выделили 4 кластера, каждый из которых имеет индивидуальные генетические, эпигенетические и клинические особенности [142].

В ретроспективном исследовании Weinberg В.А. и соавторов (2019) на основании профилирования и секвенирования 1502 опухолей было обнаружено, что пациентам с внутripеченочной ХК рекомендовано участие в клинических исследованиях, нацеленных на FGFR2 и IDH1. Пациентам с раком желчного пузыря, в частности, могут быть рекомендованы препараты, нацеленные на

гомологичные рекомбинационные репаративные дефектные опухоли (PARP ингибиторы). Внутривеночная ХК и рак желчного пузыря могут служить основанием для назначения иммунотерапии, что обусловлено повышением экспрессии PD-L1, TMB-H и MSI-H. Внепеченочная ХК может иметь наименьшие перспективы для будущих методов лечения, основанных на текущих клинических испытаниях и молекулярных мишенях [87].

Первый селективный пероральный ингибитор FGFR1 – Пемигатиниб, который был оценен в исследовании II фазы (FIGHT-202) и привел к медиане ВВП – 6,9 месяца и ОВ 21,1 месяца, был одобрен FDA для лечения резистентной к химиотерапии прогрессирующей внутривеночной ХК [102, 112].

Также несколько перспективных терапевтических агентов, таких как пемигатиниб, эрдафитиниб и футибатиниб, показали оптимистичные результаты в рамках III фазы испытаний [53, 55, 139].

Таким образом, комплексное молекулярное профилирование позволит оптимально подобрать терапию для пациентов с билиарным раком, а выявление отдельных подгрупп пациентов с уникальными молекулярными изменениями и появление технологий секвенирования следующего поколения – полностью меняют парадигму лечения этого заболевания.

Несмотря на достигнутые успехи в системной терапии билиарного рака, прогноз у данной категории пациентов остается крайне неблагоприятным. Большинство больных на момент установления диагноза имеют распространенные формы заболевания, что делает проведение радикального хирургического лечения невозможным и обуславливает необходимость применения лекарственной терапии. Однако даже при использовании стандартных режимов первой линии медианы общей и безрецидивной выживаемости остаются ограниченными, а прогрессирование заболевания развивается у значительной части пациентов в течение первого года лечения.

Клиническая ситуация во второй линии терапии билиарного рака остается еще более сложной. В настоящее время существует крайне ограниченное число исследований, посвященных лечению пациентов с прогрессированием

заболевания после стандартной химиотерапии первой линии. Данные о медианах ОВ и ВВП во второй линии терапии остаются фрагментарными, а выбор оптимального режима химиотерапии носит во многом эмпирический характер. Отсутствуют убедительные проспективные сравнительные исследования, позволяющие определить преимущество той или иной схемы лечения, в частности режимов FOLFOX и FOLFIRI, что не позволяет сформировать единый алгоритм ведения данной категории пациентов.

Дополнительным нерешенным вопросом остается отсутствие валидированных прогностических факторов, которые могли бы использоваться для стратификации пациентов при выборе второй линии терапии. На сегодняшний день не определено, следует ли ориентироваться на клинические характеристики, предшествующую токсичность, динамику ответа на первую линию лечения или молекулярные особенности опухоли, что значительно осложняет индивидуализацию терапии.

В последние годы особый интерес вызывает изучение молекулярного профиля билиарного рака. Показано, что данное злокачественное новообразование характеризуется высокой частотой потенциально таргетируемых генетических альтераций. Однако большинство опубликованных данных получено в зарубежных популяциях, тогда как сведения о частоте встречаемости данных молекулярных нарушений у пациентов в Российской Федерации крайне ограничены. Отсутствуют стандартизированные алгоритмы молекулярной диагностики, а возможности практического применения таргетной и иммунотерапии в реальной клинической практике остаются недостаточно изученными.

Таким образом, на сегодняшний день сохраняется целый ряд нерешенных вопросов, касающихся оптимального выбора второй линии лекарственной терапии билиарного рака, роли прогностических и предиктивных факторов, а также клинической значимости молекулярных альтераций в отечественной популяции пациентов. Именно необходимость получения ответов на данные вопросы, направленных на улучшение результатов лечения тяжелого контингента

больных с билиарным раком, и послужила основанием для выполнения настоящего исследования.

Цель исследования

Улучшение результатов лечения пациентов с ХК с прогрессированием после первой линии терапии путем разработки новых подходов персонализации лечения.

Задачи исследования

1. Сравнить эффективность режимов лекарственной терапии, используемых во второй линии терапии билиарного рака.
2. Оценить токсичность различных режимов лекарственной терапии, используемых во второй линии терапии билиарного рака.
3. Оценить влияние различных молекулярно-генетических нарушений на эффективность лекарственной терапии во второй (и последующих) линии терапии билиарного рака.
4. Провести анализ возможности назначения пациентам третьей и последующей линии терапии после прогрессирования на второй линии терапии.

Научная новизна

В настоящей работе на клиническом материале впервые проведено сравнительное исследование эффективности различных режимов лекарственной терапии второй линии билиарного рака, а также выполнен анализ их профиля токсичности.

Впервые продемонстрирована эффективность и переносимость режимов третьей и последующих линий лекарственной терапии у отобранных групп пациентов с билиарным раком, что расширяет представления о возможностях

лекарственного лечения данной категории больных за пределами стандартных подходов.

Впервые определена частота молекулярно-генетических нарушений у пациентов с билиарным раком, изучены клинические факторы, ассоциированные с наличием данных альтераций, а также предложены подходы к персонализации лекарственной терапии на основе выявленных молекулярных изменений.

Теоретическая и практическая значимость работы

На основании полученных результатов разработаны алгоритмы выбора лекарственной терапии второй, третьей и последующих линий у пациентов с билиарным раком, позволяющие определить наиболее оптимальные режимы лечения с учетом клинического течения заболевания и предшествующей терапии.

Выявлены клинические и молекулярно-генетические факторы, ассоциированные с ответом на лекарственное лечение, что позволяет использовать их для стратификации пациентов и обоснованного выбора тактики терапии в реальной клинической практике.

Обоснованы подходы к персонализации лекарственной терапии билиарного рака на основе сочетанной оценки клинических характеристик и молекулярно-генетического профиля опухоли, что способствует повышению эффективности лечения и рациональному использованию доступных терапевтических опций.

Методология и методы исследования

Настоящее исследование выполнено в рамках клинико-ретроспективного анализа с элементами проспективного наблюдения и направлено на оценку эффективности различных режимов лекарственной терапии у пациентов с билиарным раком во второй и последующих линиях лечения.

В исследование включены пациенты с морфологически верифицированным диагнозом билиарного рака (внутрипеченочная и внепеченочная ХК, рак

желчного пузыря), получавшие системную лекарственную терапию в специализированном онкологическом учреждении. Критериями включения являлись наличие прогрессирования заболевания после первой линии терапии, проведение второй и/или последующих линий системного лечения, а также наличие данных клинического наблюдения, позволяющих оценить выживаемость и переносимость терапии.

Методологическая основа исследования базировалась на принципах доказательной медицины с использованием стандартных критериев оценки эффективности лечения. Анализ ОВ и ВВП проводился с использованием метода Каплана-Мейера с последующим сравнением кривых выживаемости при помощи лог-рангового теста. Для выявления факторов прогноза применялся регрессионный анализ Кокса (однофакторный и многофакторный), выполненный с использованием метода пошагового исключения переменных.

Оценка токсичности проводилась в соответствии с общепринятыми критериями (СТСАЕ) с анализом частоты и структуры нежелательных явлений, а также необходимости редукции доз препаратов.

Положения, выносимые на защиту

1. Комбинированные режимы химиотерапии (FOLFOX и FOLFIRI) являются эффективными и сопоставимыми по результатам общей выживаемости вариантами второй линии терапии билиарного рака и могут рассматриваться как оптимальные стандарты лечения у данной категории пациентов.

2. Проведение молекулярно-генетического тестирования позволяет выявить потенциально таргетируемые альтерации у значительной доли пациентов с билиарным раком, преимущественно при внутripеченочной локализации опухоли.

3. Применение молекулярно-направленной терапии во второй линии лечения у пациентов с выявленными альтерациями обеспечивает статистически значимое улучшение показателей выживаемости по сравнению с традиционной

химиотерапией, что обосновывает необходимость интеграции молекулярно-направленной терапии на ранних этапах лечения.

4. Эффективность лекарственной терапии во второй линии определяется рядом клинико-морфологических факторов, включая эффект первой линии терапии, локализацию опухоли, степень дифференцировки, функциональный статус пациента (ECOG), а также наличие осложнений заболевания (в частности, механической желтухи).

5. Применение регорафениба в третьей и последующих линиях терапии у пациентов без таргетируемых альтераций сопровождается увеличением общей выживаемости по сравнению с химиотерапией и может рассматриваться как перспективное направление лечения, требующее дальнейшего изучения в проспективных исследованиях.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация соответствует паспорту научной специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия (медицинские науки), направлению исследований п. 10. «Оценка эффективности противоопухолевого лечения на основе анализа отдаленных результатов».

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность полученных результатов обеспечивается достаточным объемом клинического материала, включающего репрезентативную выборку пациентов с билиарным раком, а также использованием современных методов статистической обработки данных.

Применение стандартных критериев оценки эффективности лечения и токсичности, соответствующих международным рекомендациям, позволяет объективно оценить результаты терапии. Использование методов анализа выживаемости (Каплана-Мейера) и регрессионного анализа Кокса обеспечивает

корректную интерпретацию влияния различных факторов на прогноз заболевания. Достоверность представленных данных подтверждается актом проверки первичной документации от 10 сентября 2025 года.

Алгоритм назначения наиболее эффективного режима второй и последующей линии лекарственной терапии билиарного рака в зависимости от молекулярно-генетических особенностей опухоли с учетом прогностических факторов, определяющих эффективность лечения и продолжительность жизни апробированы и внедрены в клиническую работу отделения противоопухолевой лекарственной терапии №3 отдела лекарственного лечения НИИ клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Акт внедрения в лечебную деятельность от 10 сентября 2025 года.

Основные научные положения, выводы и рекомендации кандидатской диссертации используются в образовательной деятельности кафедры онкологии и лучевой терапии Института хирургии ФГАОУ РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет). Акт внедрения в учебный процесс от 10 сентября 2025 года.

Апробация диссертации состоялась на совместном заседании кафедры онкологии и лучевой терапии Института хирургии ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет); отделения противоопухолевой лекарственной терапии №3, отделения противоопухолевой лекарственной терапии №2, отделения противоопухолевой лекарственной терапии №4 отдела лекарственного лечения, отделения абдоминальной онкологии №2 (опухолей гепатопанкреатобилиарной зоны) НИИ клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н. Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России 29 сентября 2025 года.

Материалы диссертационной работы представлены на следующих научных мероприятиях:

1. XXVI Российский онкологический конгресс (15–17 ноября 2022 г.). Тема доклада: «Лекарственная терапия второй линии билиарного рака. Опыт НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина».

2. IX Конференция RUSSCO «Опухоли желудочно-кишечного тракта» (3–4 февраля 2023 г.). Тема доклада: «Молекулярно-направленная терапия билиарного рака».

Публикации по теме диссертации

Соискатель – автор 6 публикаций. По результатам диссертационного исследования опубликовано 2 научные статьи в журналах, которые внесены в перечень рецензируемых изданий, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 159 страницах и состоит из введения, обзора литературы, главы с описанием материалов и методов исследования, результатов исследования, обсуждения результатов исследования, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, который включает 144 источника. Работа иллюстрирована 21 рисунком, 59 таблицами.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Классификация, эпидемиология, особенности распространенности и смертности от билиарного рака

Рак билиарного тракта представляет собой группу злокачественных эпителиальных новообразований, локализованных в органах желчевыводящей системы, включая рак желчного пузыря и ХК внутри- и внепеченочных желчных протоков [135]. Несмотря на относительную редкость в большинстве стран с высоким уровнем дохода, данная патология характеризуется неблагоприятным клиническим течением и высокой смертностью.

Существенные изменения в классификацию билиарного рака были внесены Американским объединенным комитетом по раку (AJCC) в 7-м издании (2010 г.), где были выделены внутripеченочные и внепеченочные ХК с подразделением последних на перихилярные и дистальные формы [43]. В 8-м издании AJCC (2018 г.) была гармонизирована категория N для опухолей желчного пузыря и желчных протоков, где N1 определяется как поражение 1–3 лимфатических узлов, а N2 – 4 и более. При стадировании заболевания большее значение стали иметь глубина инвазии и сосудистое вовлечение [144].

Несмотря на морфологическое сходство, подтипы билиарного рака существенно различаются по эпидемиологии, клиническому течению и прогнозу, что затрудняет точную оценку распространенности заболевания [2, 19]. В Российской Федерации при анализе заболеваемости и смертности холангиоцеллюлярный рак, рак желчного пузыря и опухоль Клацкина объединяются в группу рака билиарного тракта [2].

На долю билиарного рака приходится около 3% всех опухолей желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [20] и 10–15% первичных злокачественных новообразований печени [135]. Внутripеченочная ХК составляет около 5–10% всех случаев, тогда как внепеченочные формы достигают 80–90%, включая опухоль Клацкина и дистальные опухоли желчных протоков [2, 80, 93].

Во всем мире отмечается рост заболеваемости билиарным раком. С 1990 по 2015 год число выявленных случаев увеличилось более чем в 20 раз и в 2015 году превысило 150 000 [65]. В Российской Федерации, где за 10-15 лет показатели заболеваемости увеличились приблизительно с 7–8 до 8–9 случаев на 100 000 населения [1], сопровождаясь ростом смертности.

Таким образом, билиарный рак остается редкой, но клинически крайне неблагоприятной патологией с устойчивым ростом заболеваемости и смертности, что подчеркивает актуальность поиска новых лечебных подходов.

1.2 Факторы риска развития билиарного рака

Распространенность билиарного рака существенно варьирует в зависимости от географического региона. Наиболее высокие показатели заболеваемости отмечаются в странах Юго-Восточной Азии, Чили, Индии и Китае, что во многом обусловлено воздействием специфических факторов риска [3, 97].

К числу наиболее значимых факторов риска относятся паразитарные инфекции печени, в частности описторхоз и клонорхоз, ассоциированные с длительным употреблением сырой или недостаточно термически обработанной рыбы [3, 97, 121]. В Российской Федерации эндемичными регионами являются Обь-Иртышский и Волго-Камский бассейны, а также бассейны рек Дон, Северная Двина и Амур [3, 79].

Существенную роль в канцерогенезе билиарного тракта играют хронические воспалительные заболевания, включая первичный склерозирующий холангит, первичный билиарный цирроз, хронические инфекции *Salmonella typhi* и *Helicobacter bilis*, а также желчнокаменную болезнь (ЖКБ) [26, 48, 125]. ЖКБ выявляется у 70–90% пациентов с карциномой желчного пузыря, однако лишь у 0,5–3% пациентов с ЖКБ развивается злокачественная трансформация [51].

Отдельное значение имеют наследственные факторы. Повышенный риск развития билиарного рака отмечается у пациентов с синдромом Линча и у носителей герминальных мутаций BRCA1 и BRCA2, при этом пожизненный риск

развития опухолей данной локализации достигает 2% и 4,97% соответственно [41, 95].

Таким образом, развитие билиарного рака обусловлено сочетанием паразитарных, воспалительных и наследственных факторов. Соматические молекулярно-генетические альтерации не относятся к факторам риска, а отражают биологические особенности опухоли и будут рассмотрены в отдельном разделе обзора.

1.3 Особенности лечения резектабельного билиарного рака

1.3.1 Хирургическое лечение

Радикальное хирургическое вмешательство остается единственным потенциально излечивающим методом лечения билиарного рака, однако операбельность заболевания остается низкой [72] и составляет 10–29% [43, 94]. Даже после выполнения радикальной резекции прогноз остается неблагоприятным: частота рецидивов достигает 50–60%, медиана безрецидивной выживаемости составляет около 26 месяцев, а пятилетняя ОВ – 15–40% [73, 109, 137].

Для внутripеченочной ХК характерна высокая послеоперационная летальность, достигающая 10–12% в первые 90 дней [109]. Перихилярная ХК характеризуется высокой частотой поздних рецидивов, что подчеркивает необходимость оптимизации адьювантных лечебных подходов [115].

1.3.2 Адьювантная терапия

Эффективность адьювантной терапии при резектабельном билиарном раке остается предметом дискуссий. Большинство данных получено в ретроспективных исследованиях и мета-анализах, демонстрирующих ограниченное влияние адьювантной химио- и химиолучевой терапии на показатели выживаемости [15, 90]. Для сокращения объема текста и наглядного представления данных ключевые исследования адьювантной терапии представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Основные клинические исследования адьювантной терапии при резектабельном билиарном раке

Исследование	Дизайн исследования	Число пациентов	Схема адьювантной терапии	Основные результаты (ОВ, ВБП)
Takada и соавт. [113]	Рандомизированное контролируемое	508	Митомицин С + 5-фторурацил	5-летняя ОВ: 26% vs 14% (РЖП); ВБП: 20,3% vs 11,6%
ESPAC-3 [44]	Рандомизированное контролируемое	428	5-фторурацил + лейковорин или гемцитабин	Медиана ОВ: 43 мес. vs 35 мес. (наблюдение)
PRODIGE-12 [57]	Рандомизированное контролируемое	196	Гемцитабин	5-летняя ВБП: 40,8% vs 36,6%; 5-летняя ОВ: 50,5% vs 49,3%
BCAT [114]	Рандомизированное контролируемое	225	Гемцитабин	Медиана ОВ: 62 мес. vs 63 мес.; ВБП: 36 мес. vs 39 мес.
BILCAP [82, 17]	Рандомизированное, III фаза	447	Капецитабин	Медиана ОВ: 49,6 мес. vs 36,1 мес.
ASCOT [11]	Рандомизированное контролируемое	440	S-1	ОВ: HR 0,694; 95% ДИ 0,514–0,937

Примечание – ОВ – общая выживаемость; ВБП – выживаемость без прогрессирования; РКИ – рандомизированное контролируемое исследование.

Таким образом, на сегодняшний день капецитабин остается единственным режимом адьювантной химиотерапии, продемонстрировавшим клинически значимое преимущество у пациентов с резектабельным билиарным раком. В условиях низкой операбельности и высокой частоты рецидивов системная лекарственная терапия сохраняет ключевую роль в лечении данной категории пациентов.

1.4 Лечение нерезектабельного, рецидивирующего или метастатического рака желчевыводящих путей

1.4.1 Первая линия системной терапии

Проблема лекарственного лечения нерезектабельного, рецидивирующего и метастатического рака желчевыводящих путей на протяжении длительного времени оставалась нерешенной в связи с крайне ограниченной эффективностью доступных терапевтических подходов. Первые клинические исследования были посвящены применению монотерапии различными цитостатическими препаратами, включая фторпиримидины и соединения платины. Однако данные режимы характеризовались низкой частотой объективных ответов и минимальным влиянием на продолжительность жизни пациентов.

В последующем внедрение гемцитабина в клиническую практику позволило добиться умеренного улучшения клинических исходов, что послужило основанием для изучения комбинированных схем химиотерапии. Наиболее значимый прогресс был достигнут при сочетании гемцитабина с препаратами платины, прежде всего с цисплатином, что стало предметом ряда рандомизированных контролируемых исследований.

Ключевым исследованием, определившим стандарт первой линии терапии, стало многоцентровое рандомизированное исследование ABC-02, в котором комбинация гемцитабина и цисплатина продемонстрировала статистически значимое преимущество по сравнению с монотерапией гемцитабином. Медиана

ОВ составила 11,7 месяца против 8,1 месяца, а медиана ВБП – 8,0 месяца против 5,0 месяца соответственно [31]. Аналогичные результаты были получены в японском исследовании ВТ-22, подтвердившем эффективность данного режима в другой этнической популяции [56].

Объединенный метаанализ исследований АВС-02 и ВТ-22 показал, что клиническая польза комбинации гемцитабина и цисплатина сопоставима у пациентов с ХК и раком желчного пузыря и не зависит от этнической принадлежности, что позволило рассматривать данный режим как универсальный стандарт первой линии терапии билиарного рака [30]. Результаты последующих метаанализов также подтвердили эффективность данного подхода независимо от локализации первичной опухоли и географического региона [59].

Помимо стандартной комбинации гемцитабина и цисплатина, изучались альтернативные режимы первой линии терапии. Так, комбинации гемцитабина с оксалиплатином, S-1 и капецитабином продемонстрировали сопоставимые показатели выживаемости и приемлемый профиль токсичности [32, 33]. В рандомизированном исследовании III фазы комбинация гемцитабина и S-1 не уступала стандартному режиму гемцитабин + цисплатин по показателям ОВ и ВБП, что позволило рассматривать ее в качестве возможной альтернативы у отдельных категорий пациентов [32].

Попытки дальнейшей интенсификации лечения за счет применения тройных режимов химиотерапии не привели к улучшению клинических исходов. В исследованиях II–III фазы тройные режимы mFOLFIRINOX и nab-паклитаксел с комбинацией гемцитабина и цисплатина против гемцитабина и цисплатина не продемонстрировали преимуществ по показателям ВБП и ОВ, в связи с чем данный подход не был рекомендован для рутинного применения в первой линии терапии билиарного рака [85, 132].

Таким образом, до недавнего времени комбинация гемцитабина и цисплатина оставалась стандартом первой линии терапии нерезектабельного и метастатического рака желчевыводящих путей. Однако даже при использовании данного режима медиана ВБП и ОВ оставались ограниченными и не превышали

8,0 и 11,7 месяца соответственно, что подчеркивало необходимость разработки новых терапевтических стратегий.

С учетом ограниченной эффективности стандартной химиотерапии значительный интерес в последние годы был направлен на изучение ингибиторов контрольных точек иммунного ответа в комбинации с химиотерапией в первой линии лечения билиарного рака.

В многоцентровом рандомизированном исследовании III фазы TOPAZ-1 добавление дурвалумаба к стандартной химиотерапии по схеме гемцитабин + цисплатин привело к статистически значимому улучшению ОВ и ВБП по сравнению с плацебо [39]. Медиана ОВ составила 12,8 месяца против 11,5 месяца (HR = 0,76; 95% ДИ: 0,66–0,97), а медиана ВБП – 7,2 месяца против 5,7 месяца (HR = 0,75; 95% ДИ: 0,64–0,89). Преимущество сохранялось в подгруппах пациентов независимо от локализации первичной опухоли и уровня экспрессии PD-L1.

Схожие результаты были получены в исследовании KEYNOTE-966, в котором пембролизумаб в комбинации с гемцитабином и цисплатином также продемонстрировал статистически значимое улучшение ОВ по сравнению с плацебо [100]. Медиана ОВ составила 12,7 месяца против 10,9 месяца, а показатели 24-месячной ОВ – 25% против 18% соответственно.

Таким образом, комбинации ингибиторов PD-1/PD-L1 с химиотерапией по схеме гемцитабин + цисплатин в настоящее время рассматриваются как новый стандарт первой линии терапии пациентов с нерезектабельным или метастатическим раком желчевыводящих путей.

Основные рандомизированные клинические исследования первой линии системной терапии билиарного рака, включая комбинированную химиотерапию и иммунохимиотерапию, суммированы в таблице 2, что позволяет наглядно проследить эволюцию стандартов лечения и их влияние на показатели общей и безрецидивной выживаемости.

Таблица 2 – Рандомизированные клинические исследования первой линии системной терапии при билиарном раке

Исследование	Режим лечения	Число пациентов (n)	Медиана ОВ, мес.	Медиана ВП, мес.	Комментарии
ABC-02 [31]	Гемцитабин + цисплатин / гемцитабин	410	11,7 / 8,1	8,0 / 5,0	Формирование стандарта первой линии
BT-22 [56]	Гемцитабин + цисплатин / гемцитабин	83	11,2 / 7,7	5,8 / 3,7	Подтверждение эффективности в японской популяции
Morizane et al. [32]	Гемцитабин + S-1 / гемцитабин + цисплатин	354	13,4 / 15,1	6,8 / 5,8	Альтернативный режим первой линии
Knox et al. [33]	Гемцитабин + капецитабин	45	14,0	7,0	Активность комбинированной химиотерапии
PRODIGE-38/AMEBICA [85]	mFOLFIRINOX / GemCis	191	11,7 / 13,8	6,2 / 7,4	Преимущества не продемонстрировано
TOPAZ-1 [39]	Дурвалумаб + GemCis / GemCis	685	12,8 / 11,5	7,2 / 5,7	Иммунотерапия – новый стандарт
KEYNOTE-966 [100]	Пембролизумаб + GemCis / GemCis	1069	12,7 / 10,9	—	Статистически значимое улучшение ОВ

Примечание – ОВ – общая выживаемость; ВП – выживаемость без прогрессирования; GemCis – гемцитабин + цисплатин.

Однако, несмотря на достигнутый прогресс, после прогрессирования заболевания на фоне первой линии терапии терапевтические возможности второй линии остаются крайне ограниченными, что определяет актуальность дальнейших исследований, направленных на оптимизацию алгоритмов лекарственного лечения билиарного рака.

1.4.2 Химиотерапия второй линии

Доказательная база применения системной лекарственной терапии второй линии при распространенном билиарном раке на протяжении длительного времени оставалась крайне ограниченной. В отличие от первой линии лечения, для которой сформирован общепринятый стандарт, результаты исследований второй линии характеризуются выраженной гетерогенностью дизайна, малым числом включенных пациентов и отсутствием прямых сравнений между режимами терапии.

Ранние исследования второй линии системной терапии включали как монотерапию фторпиримидинами, так и различные комбинированные режимы, однако их клиническая эффективность была скромной. Так, монотерапия препаратом S-1 у пациентов с гемцитабин-рефрактерным билиарным раком сопровождалась медианой ВВП 2,5–4,5 месяца и медианой ОВ 6,8–8,0 месяца, что указывало на ограниченное влияние на течение заболевания [5, 122].

Попытки интенсификации лечения за счет применения трехкомпонентных схем, включающих гемцитабин, оксалиплатин и 5-фторурацил, не привели к значимому улучшению показателей выживаемости по сравнению с двухкомпонентными режимами, при этом сопровождались более высокой частотой гематологической и гепатобилиарной токсичности [60]. Аналогично, комбинация цисплатина, гемцитабина и 5-фторурацила, изученная у ограниченного числа пациентов, продемонстрировала обнадеживающую частоту ответов, однако полученные результаты требуют подтверждения в более масштабных исследованиях [10].

Таким образом, на данном этапе стало очевидно, что интенсификация цитотоксической химиотерапии сама по себе не приводит к принципиальному улучшению клинических исходов у пациентов с билиарным раком после прогрессирования на фоне первой линии лечения.

1.4.2.1 Применение во второй линии оксалиплатина

Наиболее изученным подходом ко второй линии химиотерапии билиарного рака стало использование режимов на основе оксалиплатина, прежде всего комбинации фторурацила, лейковорина и оксалиплатина (FOLFOX).

В ряде обсервационных и фазы II исследований применение FOLFOX или FOLFIRI ассоциировалось с медианой ВВП до 7,1 месяца и медианой ОВ до 8,4 месяца, однако данные результаты были получены в небольших выборках и не позволяли сформировать однозначные рекомендации [5, 47, 54, 81, 107].

В обсервационном исследовании эффективности и безопасности режима FOLFOX-4 у пациентов с прогрессированием заболевания после первой линии химиотерапии контроль заболевания был достигнут у 59,1% пациентов, при медиане ВВП 3,9 месяца и медиане ОВ 7,6 месяца. Основными ограничениями терапии являлись гематологическая токсичность и развитие периферической нейропатии [54].

Модифицированная схема mFOLFOX3, изученная в исследовании II фазы, характеризовалась меньшей частотой объективных ответов и более короткими показателями выживаемости, однако отличалась лучшей переносимостью, что подчеркивает необходимость баланса между эффективностью и токсичностью при выборе режима второй линии [107].

Наиболее значимым вкладом в формирование доказательной базы стало рандомизированное исследование III фазы ABC-06, в котором добавление режима FOLFOX к активному наблюдению у пациентов с прогрессированием заболевания после первой линии терапии по схеме GemCis привело к статистически значимому увеличению ОВ. Медиана ОВ составила 6,2 месяца в группе FOLFOX по сравнению с 5,3 месяца в группе активного наблюдения, а 12-месячная ОВ – 25,9% против 11,4% соответственно [13, 128]. Несмотря на увеличение частоты нежелательных явлений, полученные результаты позволили рассматривать FOLFOX как предпочтительный вариант второй линии терапии у отобранных пациентов.

1.4.2.2 Применение во второй линии иринотекана

Другим цитостатическим агентом, активно изучавшимся во второй линии терапии билиарного рака, является иринотекан. В ретроспективных исследованиях последовательное применение схем GEMOX в первой линии и FOLFIRI во второй линии ассоциировалось с медианой ВВП 3,2–4,8 месяца и медианой ОВ до 8,4 месяца [47].

Значительный интерес вызвало многоцентровое рандомизированное исследование II фазы NIFTY, в котором применение липосомального иринотекана в комбинации с 5-фторурацилом и лейковорином у пациентов с прогрессированием заболевания после GemCis привело к выраженному улучшению ВВП по сравнению с терапией 5-фторурацилом и лейковорином. Медиана ВВП составила 7,1 месяца против 1,4 месяца соответственно, что соответствовало снижению риска прогрессирования на 44% (HR = 0,56; 95% ДИ: 0,39–0,81) [81]. При этом профиль токсичности оставался приемлемым, а летальных исходов, связанных с лечением, зарегистрировано не было.

Несмотря на обнадеживающие результаты, интерпретация данных исследований иринотекан-содержащих режимов требует осторожности, поскольку большинство работ выполнено в отдельных географических регионах и включало ограниченные по численности и этническому составу популяции пациентов.

Результаты систематических обзоров и метаанализов подтверждают ограниченную эффективность второй линии цитотоксической химиотерапии при билиарном раке. Так, в метаанализе Lamarca и соавт. было показано, что медиана ВВП и ОВ у пациентов, получавших вторую линию терапии, составляла около 3,2 и 7,2 месяца соответственно, а частота объективного ответа не превышала 8%, что подчеркивает паллиативный характер проводимого лечения [127].

В ретроспективных многоцентровых исследованиях, включая AGEO ST2BIL, не было выявлено существенных различий в показателях выживаемости

между различными режимами второй линии, что дополнительно свидетельствует об отсутствии оптимальной схемы лечения [126].

Обобщенные данные клинических исследований второй линии терапии билиарного рака, представленные в таблице 3, демонстрируют отсутствие оптимального стандарта лечения и подчеркивают необходимость поиска новых алгоритмов лекарственной терапии.

Таблица 3 – Ключевые исследования второй линии системной химиотерапии при билиарном раке

Исследование	Режим терапии	Дизайн	Число пациентов (n)	Основные результаты (ОВ / ВБП)	Комментарии
AGEO CT2BIL [126]	Фторпиридины, FOLFOX, FOLFIRI	Ретроспективное, многоцентровое	196	ОВ: 5,6–6,3 мес.; ВБП: 3,0–3,3 мес.	Существенных различий между режимами не выявлено
FOLFOX-4 [54]	FOLFOX-4	Обсервационное	66	ОВ: 7,6 мес.; ВБП: 3,9 мес.	Контроль заболевания у 59,1% пациентов
mFOLFOX3 [107]	mFOLFOX3	Фаза II	30	ОВ: 4,4 мес.; ВБП: 1,6 мес.	Меньшая эффективность, лучшая переносимость
ABC-06 [13, 128]	FOLFOX + активное наблюдение	РКИ III фазы	162	ОВ: 6,2 vs 5,3 мес.; 12-мес. ОВ: 25,9%	Единственное исследование III фазы
GEMOX → FOLFIRI [47]	Последовательная ХТ	Ретроспективное	52	ОВ: 8,4 мес.; ВБП: 3,2–4,8 мес.	Данные ограничены
NIFTY [81]	Липосомальный иринотекан + 5-ФУ/ЛВ	РКИ Ib фазы	174	ВБП: 7,1 vs 1,4 мес.; HR 0,56	Наиболее выраженный эффект во 2 линии

Lamarca et al. [127]	Различные режимы	Систематический обзор	761	ОВ: ~7,2 мес.; ВВП: ~3,2 мес.	Подтверждает ограниченную эффективность 2 линии
----------------------	------------------	-----------------------	-----	-------------------------------	---

Примечание – ОВ – общая выживаемость; ВВП – выживаемость без прогрессирования; РКИ – рандомизированное клиническое исследование; 5-ФУ – 5-фторурацил; ЛВ – лейковорин.

Таким образом, несмотря на появление отдельных режимов с доказанным статистически значимым, но клинически умеренным эффектом [45], вторая линия терапии билиарного рака остается областью с высоким уровнем неудовлетворенных медицинских потребностей. Отсутствие проспективных сравнительных исследований, ограниченная экстраполируемость данных на различные популяции пациентов, а также игнорирование молекулярно-генетических особенностей опухоли в большинстве клинических работ подчеркивают необходимость разработки новых подходов к стратификации и персонализации лечения, что и определяет актуальность настоящего исследования.

1.4.3 Молекулярно-генетическая диагностика опухолей билиарного тракта и молекулярно-направленная терапия

В последние годы накоплены убедительные данные о выраженной молекулярно-генетической гетерогенности билиарного рака, при этом спектр наиболее частых генетических альтераций существенно различается в зависимости от анатомической локализации опухоли. Обобщенные сведения о ключевых молекулярно-генетических нарушениях и их клиническом значении при различных подтипах билиарного рака представлены в таблице 4.

Представленные в таблице данные демонстрируют выраженную молекулярно-генетическую гетерогенность билиарного рака, обусловленную анатомической локализацией первичной опухоли.

Таблица 4 – Основные молекулярно-генетические альтерации при различных анатомических подтипах билиарного рака

Анатомический подтип билиарного рака	Основные молекулярно-генетические альтерации	Клиническое значение и терапевтические перспективы
Внутрипеченочная холангиокарцинома	IDH1/2, FGFR2 (слияния), VAP1, ARID1A	Наиболее высокая частота таргетируемых альтераций; возможность назначения ингибиторов IDH и FGFR
Внепеченочная холангиокарцинома	KRAS, TP53, ERBB2 (HER2), SMAD4	Преобладание неблагоприятных прогностических мутаций; ограниченные возможности таргетной терапии
Перихилярная холангиокарцинома	TP53, KRAS, ERBB2	Агрессивное течение; потенциальные мишени ограничены
Рак желчного пузыря	TP53, ERBB2 (HER2), PIK3CA, EGFR	Перспективы анти-HER2-терапии и иммунотерапии у отдельных пациентов
Билиарный рак (обобщенно)	MSI-H, TMB-H, BRAF, DDR (BRCA1/2)	Основание для применения иммунотерапии и молекулярно-направленных препаратов

Существенные различия в спектре генетических альтераций между внутрипеченочной, внепеченочной ХК и раком желчного пузыря определяют неоднородность клинического течения заболевания, а также различный потенциал для применения молекулярно-направленной терапии.

Так, для внепеченочной ХК наиболее характерны мутации KRAS, TP53 и амплификации ERBB2 (HER2); для внутрипеченочной ХК – мутации IDH1/2, перестройки FGFR1/2, а также нарушения VAP1; при раке желчного пузыря чаще выявляются изменения TP53, ERBB2, PIK3CA и EGFR (ERBB1) [36, 61, 77, 78, 108, 110]. Наличие таких различий подтверждает биологическую неоднородность билиарного рака и обосновывает необходимость молекулярной стратификации пациентов.

Современные методы молекулярно-генетической диагностики включают анализ опухолевой ткани, а также исследование циркулирующей опухолевой ДНК

(circulating tumor DNA, ctDNA) в периферической крови [86]. Использование ctDNA позволяет проводить молекулярное профилирование при невозможности получения адекватного опухолевого материала, а также динамически оценивать молекулярную эволюцию опухоли на фоне терапии.

В исследовании Okamura R. и соавт. (2021) молекулярное профилирование с применением секвенирования следующего поколения клинического уровня было выполнено у 121 пациента с раком желчевыводящих путей с использованием ctDNA и/или тканевой опухолевой ДНК. ctDNA была обнаружена у 59% пациентов, тканевая ДНК – у 74%, при этом у 33% пациентов анализ проводился одновременно на обоих типах материала [34]. Наиболее частыми альтерациями в ctDNA являлись мутации TP53 (38%), KRAS (28%) и PIK3CA (14%), тогда как при анализе тканевой ДНК чаще выявлялись TP53 (44%), CDKN2A/B (33%) и KRAS (29%). У пациентов с парными образцами отмечено более высокое соответствие между ctDNA и метастатическим очагом по сравнению с первичной опухолью, что подчеркивает клиническую значимость жидкостной биопсии при прогрессирующем заболевании [34].

Клиническая значимость молекулярного профилирования подтверждается тем, что у пациентов, получавших терапию, основанную на выявленных геномных альтерациях, показатели ВВП и контроля заболевания были достоверно выше по сравнению с пациентами, не получавшими молекулярно-направленное лечение (61% против 35%, $p=0,04$) [34].

Сходные результаты были продемонстрированы Ettrich и соавт. (2019), которые показали высокую степень конкордантности мутационного профиля между образцами крови и опухоли, особенно при внутripеченочной ХК (92% против 55% при внепеченочной локализации) [49]. Эти данные подтверждают возможность использования ctDNA как альтернативного источника молекулярной информации.

Вместе с тем применение таргетной терапии сопровождается риском формирования приобретенной лекарственной резистентности. Так, при последовательном анализе ctDNA у пациентов с внутripеченочной ХК,

получавших ингибитор FGFR (BGJ398), были выявлены вторичные точечные мутации FGFR2, ассоциированные с развитием устойчивости к терапии [83].

По данным крупного исследования Mody K. и соавт. (2019), по крайней мере одна потенциально терапевтически значимая генетическая альтерация выявлялась у 55% пациентов с билиарным раком, причем спектр изменений существенно различался в зависимости от анатомической локализации опухоли [29]. Это подтверждает, что молекулярное профилирование имеет не только диагностическое, но и прогностическое и терапевтическое значение.

Несмотря на очевидную перспективность, применение ctDNA-профилирования в рутинной клинической практике ограничено вариабельностью используемых платформ, чувствительностью методов и сложностью интерпретации результатов. В настоящее время требуется проведение проспективных клинических исследований для окончательной валидации клинической полезности данного подхода.

Принципиальную значимость молекулярно-направленного лечения подтверждают результаты исследования MOSCATO-01, в котором пациенты, получавшие терапию, подобранную на основании молекулярного профилирования, имели медиану ОВ 17 месяцев по сравнению с 5 месяцами у пациентов, не получавших таргетную терапию ($p=0,008$) [36, 110]. Эти данные наглядно демонстрируют потенциал персонализированных подходов и подчеркивают необходимость интеграции молекулярной диагностики в алгоритмы лечения билиарного рака.

Таким образом, молекулярно-генетическое профилирование билиарного рака выявило широкий спектр потенциально таргетируемых альтераций, однако их клиническая значимость и терапевтическая реализуемость существенно различаются. Наиболее изученной и клинически значимой мишенью на сегодняшний день являются перестройки и слияния гена FGFR2, преимущественно выявляемые при внутривенной ХК. В связи с этим особый интерес представляет анализ современных данных об эффективности и ограничениях анти-FGFR2-направленной терапии.

1.4.3.1 Анти-FGFR2-терапия

Абerrации гена FGFR (fibroblast growth factor receptor) выявляются преимущественно у пациентов с внутрпечечной ХК и включают различные типы генетических нарушений, наиболее значимыми из которых являются слияния и перестройки FGFR2. Семейство рецепторов FGFR представлено четырьмя трансмембранными тирозинкиназными рецепторами (FGFR1–4), участвующими в регуляции клеточной пролиферации, миграции, дифференцировки и ангиогенеза посредством взаимодействия с лигандами – факторами роста фибробластов (FGF) [134].

Слияния FGFR2 являются наиболее частым вариантом FGFR-абerrаций при внутрпечечной ХК и приводят к конститутивной активации сигнальных путей, вовлеченных в опухолевый рост. В клиническом контексте именно перестройки и слияния FGFR2 рассматриваются как предиктивный фактор чувствительности к терапии ингибиторами FGFR, в отличие от точечных мутаций или амплификаций FGFR, для которых клиническая эффективность ингибирования остается ограниченной [136].

На сегодняшний день разработан ряд селективных и пан-ингибиторов FGFR, продемонстрировавших клиническую активность у ранее леченных пациентов с внутрпечечной ХК и перестройками FGFR2. К ним относятся пемигатиниб, инфигратиниб, футибатиниб и эрдафитиниб, эффективность и безопасность которых оценивались в клинических исследованиях I–II фаз с управляемым профилем токсичности. В целом применение ингибиторов FGFR ассоциировано с частотой объективного ответа в диапазоне 15–35% и медианой ВВП около 6 месяцев у предлеченных пациентов со слияниями FGFR2.

Пемигатиниб, селективный пероральный ингибитор FGFR1–3, был изучен в исследовании II фазы FIGHT-202 у пациентов с прогрессирующей внутрпечечной ХК после неудачи системной химиотерапии. В когорте пациентов со слияниями FGFR2 частота объективного ответа составила 35,5%, медиана ВВП – 6,9 месяца, медиана ОВ – 21,1 месяца [102]. Полученные

результаты послужили основанием для одобрения пемигатиниба Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) для лечения пациентов с химиорезистентной внутрипеченочной ХК и перестройками FGFR2.

Следует подчеркнуть, что у пациентов с другими типами FGFR-изменений, включая точечные мутации или амплификации FGFR, клинически значимого эффекта от терапии пемигатинибом не отмечалось, что подтверждает предиктивную роль именно перестроек FGFR2 [102]. Наиболее частым нежелательным явлением являлась гиперфосфатемия, связанная с нарушением регуляции оси FGF23, однако в большинстве случаев токсичность носила управляемый характер [52].

Дополнительный анализ данных FIGHT-202 показал, что у пациентов, получавших пемигатиниб во второй линии терапии, медиана ВВП была выше по сравнению с результатами предшествующей цитотоксической химиотерапии второй линии, однако данные носят ретроспективный характер и требуют подтверждения в проспективных контролируемых исследованиях [112].

Футибатиниб (TAS-120), необратимый ингибитор pan-FGFR, продемонстрировал активность в отношении как первичных перестроек FGFR2, так и мутаций резистентности, возникающих на фоне терапии другими ингибиторами FGFR. В исследовании FOENIX-ССА2 II фазы у пациентов с прогрессирующей внутрипеченочной ХК и перестройками FGFR2 частота объективного ответа составила 42%, медиана ВВП – 9,0 месяца, медиана ОВ – 21,7 месяца, при приемлемом профиле токсичности [55].

Деразантиниб, мультикиназный ингибитор с активностью в отношении FGFR, также продемонстрировал противоопухолевую активность у пациентов с внутрипеченочной ХК и перестройками FGFR2 в рамках исследований ранних фаз, однако его роль в современных терапевтических алгоритмах продолжает уточняться [38].

Эрдафитиниб – пероральный ингибитор тирозинкиназ FGFR1–4 – показал клиническую активность в небольшой когорте пациентов с предлеченным

билиарным раком и FGFR-аберрациями, однако объем доступных данных остается ограниченным, что не позволяет в настоящее время рассматривать его как стандарт терапии данной категории больных [140].

В настоящее время ингибиторы FGFR, включая пемигатиниб, инфигратиниб и футибатиниб, изучаются в рандомизированных исследованиях III фазы в первой линии терапии в сравнении со стандартной химиотерапией по схеме гемцитабин + цисплатин (FIGHT-302 и др.) [53]. Ожидаемые результаты этих исследований позволят определить место анти-FGFR-направленной терапии в более ранних линиях лечения.

Таким образом, анти-FGFR2-направленная терапия на сегодняшний день является одной из наиболее клинически значимых опций молекулярно-направленного лечения внутрипеченочной ХК. Вместе с тем остается ряд нерешенных вопросов, включая реальную частоту перестроек FGFR2 в различных популяциях, оптимальную последовательность применения таргетной терапии и цитотоксической химиотерапии, а также факторы, определяющие длительность и глубину ответа. Отсутствие систематизированных данных по этим аспектам в российской клинической практике подчеркивает актуальность дальнейших исследований, направленных на интеграцию молекулярно-генетического профилирования в алгоритмы лечения билиарного рака.

Несмотря на доказанную клиническую эффективность анти-FGFR2-направленной терапии у отобранной подгруппы пациентов с внутрипеченочной ХК, данный молекулярный подтип встречается лишь у ограниченной части больных. Это определяет необходимость поиска и изучения других клинически значимых молекулярных нарушений, среди которых важное место занимают мутации изоцитратдегидрогеназы (IDH1), также преимущественно ассоциированные с внутрипеченочной локализацией опухоли.

1.4.3.2 Молекулярно-направленная терапия при IDH1 мутациях

Мутация изоцитратдегидрогеназы 1 (IDH1) выявляется примерно у 15–25% пациентов с внутрипеченочной ХК [22] и, в отличие от ряда других молекулярных подтипов, как правило, не ассоциирована с хроническими воспалительными заболеваниями билиарного тракта, такими как вирусные гепатиты или описторхоз [37]. Эти особенности позволяют рассматривать IDH-мутантную внутрипеченочную ХК как отдельный биологический подтип заболевания.

Соматические мутации IDH1 приводят к приобретению неканонической ферментативной активности, в результате которой происходит накопление онкометаболита 2-гидроксиглутарата (2-HG). Последний нарушает эпигенетическую регуляцию, подавляет нормальную клеточную дифференцировку и способствует канцерогенезу, формируя характерный молекулярный и клинический фенотип опухоли [37].

Первым клинически значимым препаратом, нацеленным на IDH1, стал ивосидениб, селективный пероральный ингибитор мутантной формы фермента. В исследовании I фазы у пациентов с прогрессирующим IDH1-мутантным билиарным раком, резистентным к стандартной химиотерапии, частота объективного ответа составила 5%, медиана ВВП – 8 месяцев, медиана ОВ – 13,8 месяца. Несмотря на низкую частоту объективных ответов, у 21,8% пациентов сохранялся контроль заболевания в течение 12 месяцев, что указывает на преимущественно цитостатический характер эффекта препарата. Лечение характеризовалось благоприятным профилем переносимости, нежелательные явления ≥ 3 степени регистрировались лишь у 5% пациентов [123].

Полученные результаты были подтверждены в плацебо-контролируемом рандомизированном исследовании III фазы ClarIDHy, включавшем пациентов с IDH1-мутантной внутрипеченочной ХК, у которых отмечалось прогрессирование после как минимум одной линии системной терапии. Применение ивосидениба приводило к статистически значимому увеличению медианы ВВП по сравнению с

плацебо (2,7 против 1,4 месяца). При этом у 32% пациентов, получавших ивосидениб, отсутствовало прогрессирование заболевания в течение 6 месяцев, а у 22% – в течение одного года. Различия в ОВ (10,8 против 9,7 месяца) не достигли статистической значимости, что, однако, частично объясняется кроссовером пациентов из группы плацебо [76].

В связи с ограниченной клинической активностью ингибиторов IDH в монотерапии в настоящее время активно изучаются альтернативные и комбинированные терапевтические стратегии. Так, в доклинических моделях внутрипеченочной ХК было показано, что опухолевые клетки с мутациями IDH демонстрируют чувствительность к мультикиназным ингибиторам, в частности дазатинибу, что связано с особенностями сигнальных путей, активируемых в IDH-мутантном контексте [75].

Кроме того, накоплены данные о том, что накопление 2-HG при мутациях IDH приводит к подавлению гомологичной рекомбинации и формированию феномена «BRCAness», что потенциально повышает чувствительность опухоли к ингибиторам PARP [4]. Эти наблюдения легли в основу клинического исследования II фазы с применением олапариба у пациентов с солидными опухолями, включая ХК, при наличии мутаций IDH1/2 (NCT03212274), результаты которого в настоящее время ожидаются.

Также проводится исследование I фазы, оценивающее комбинацию ивосидениба с цисплатином и гемцитабином у пациентов с прогрессирующим билиарным раком (NCT04088188), что отражает стремление усилить противоопухолевый эффект за счет рациональных лекарственных комбинаций.

Отдельный интерес представляет ворасидениб – пероральный ингибитор IDH1 и IDH2, который продемонстрировал выраженную клиническую активность при IDH-мутантных глиомах. В рандомизированном двойном слепом исследовании III фазы у пациентов с резидуальной или рецидивирующей глиомой применение ворасидениба приводило к значимому увеличению медианы ВБП (27,7 против 11,1 месяца) по сравнению с плацебо [141]. В настоящее время

рассматривается возможность расширения исследований данного препарата на популяцию пациентов с билиарным раком.

Таким образом, мутации IDH1 формируют отдельный молекулярный подтип внутripеченочной ХК с характерными биологическими и клиническими особенностями. Несмотря на появление зарегистрированного таргетного препарата, клиническая эффективность ингибиторов IDH остается умеренной, а оптимальные терапевтические стратегии – включая комбинированные подходы и отбор пациентов – до конца не определены. Отсутствие данных о частоте IDH-мутаций, клинических характеристиках данной подгруппы и результатах применения молекулярно-направленной терапии в российской популяции подчеркивает актуальность дальнейших исследований в этом направлении и напрямую соотносится с целями настоящей диссертационной работы.

В отличие от альтераций FGFR2 и IDH1, характерных преимущественно для внутripеченочной ХК, ряд других молекулярно-генетических нарушений встречается при различных анатомических подтипах билиарного рака. К ним относятся амплификации и гиперэкспрессия HER2, мутация BRAF, нарушения путей репарации ДНК, а также молекулярные маркеры, ассоциированные с чувствительностью к иммунотерапии. Анализ возможностей таргетного и иммунного лечения при данных альтерациях представляет отдельный интерес.

1.4.3.3 Анти-HER2 и анти-BRAF-терапия

Семейство рецепторов эпидермального фактора роста человека (HER/ERBB) включает четыре трансмембранных рецептора – HER1 (EGFR/ERBB1), HER2 (ERBB2), HER3 (ERBB3) и HER4 (ERBB4). В физиологических условиях связывание лиганда с внеклеточным доменом приводит к димеризации рецепторов и активации тирозинкиназного домена, что инициирует внутриклеточные сигнальные каскады MAPK, PI3K/AKT/mTOR и STAT, регулирующие пролиферацию, выживание и миграцию клеток [143]. Дисрегуляция данного пути при опухолях билиарного тракта может происходить

вследствие амплификации ERBB2 (HER2), гиперэкспрессии рецептора либо активирующих мутаций, что формирует потенциальную предиктивную основу для применения анти-HER2-направленной терапии.

По данным исследований геномного профилирования, частота соматических изменений ERBB2 (HER2) при билиарном раке в целом составляет порядка 5–15%, при этом чаще они выявляются при раке желчного пузыря и внепеченочной ХК [25]. С учетом сравнительно невысокой распространенности, а также биологической неоднородности опухолей, клинические результаты анти-HER2-подходов в этой нозологии до настоящего времени оцениваются как умеренные, однако в отдельных подгруппах пациентов они позволяют достигать клинически значимых ответов.

Комбинация моноклональных антител пертузумаб + трастузумаб была изучена в многоцентровом открытом нерандомизированном исследовании II фазы (MyPathway) у пациентов с рефрактерным метастатическим раком желчных путей. Частота объективного ответа составила 23% (9/39 частичных ответов). Профиль токсичности был в целом управляемым: нежелательные явления ≥ 3 степени, связанные с лечением, зарегистрированы у 8% пациентов; серьезные нежелательные явления отмечены у 26%, при этом летальных исходов, ассоциированных с терапией, не наблюдалось [104]. Эти данные подтверждают клиническую активность двойной блокады HER2 у отобранных пациентов, хотя отсутствие рандомизированного контроля ограничивает возможность прямого сопоставления с альтернативными режимами лекарственного лечения.

Перспективным направлением является применение конъюгатов антитело–лекарственное средство. Трастузумаб дерукстекал (T-DXd) представляет собой конъюгат гуманизированного анти-HER2 антитела с ингибитором топоизомеразы I, обеспечивающий адресную доставку цитотоксического агента к HER2-экспрессирующим клеткам. В исследовании II фазы HERB у пациентов с билиарным раком и экспрессией HER2 подтвержденная частота объективного ответа в HER2-положительной когорте составила 36,4% (включая 2 полных и 6 частичных ответов), частота контроля заболевания –

81,8%; медиана ВБП – 4,4 месяца, медиана ОВ – 7,1 месяца [88]. Полученные результаты подчеркивают, что современные анти-HER2-платформы способны обеспечивать значимые ответы у части пациентов, однако общая длительность контроля заболевания остается ограниченной и требует дальнейшего уточнения критериев отбора.

Помимо моноклональных антител, изучаются и малые молекулы. Нератиниб – пероральный ингибитор тирозинкиназ EGFR/HER2/HER4 – оценивался в basket-исследовании II фазы SUMMIT у пациентов с HER2-мутантными опухолями; в подгруппе билиарного рака (n=20) частота ответов составила 10% [138]. В то же время попытки усилить эффект за счет ингибирования EGFR в комбинации с цитотоксической химиотерапией (цетуксимаб [58], панитумумаб [96]) не продемонстрировали улучшения частоты ответа, ВБП или ОВ, а ингибиторы EGFR/HER2 (включая афатиниб [124] и лапатиниб [69]) показали ограниченную клиническую эффективность.

Отдельного внимания заслуживает варлитиниб – ингибитор EGFR/HER2/HER4, клиническая активность которого у пациентов с рефрактерным билиарным раком оценивалась в объединенном анализе трех исследований I фазы: частичный ответ наблюдался у 27% пациентов, стабилизация – у 43%, контроль заболевания – у 70% (n=37) [46]. На данный момент варлитиниб продолжает изучаться в комбинации с гемцитабином и цисплатином в клиническом исследовании (NCT02992340) [46], что отражает поиск оптимальных комбинированных стратегий.

Параллельно с HER2-направленными подходами изучаются варианты ингибирования сигнального пути RAS/RAF/MEK/ERK, в том числе при мутациях BRAF. Попытки применения ингибиторов BRAF (например, дабрафениба) и ингибиторов MEK (селуметиниба, траметиниба) в целом характеризовались ограниченным клиническим успехом в рамках доступных исследований [7, 89]. Также оценивается терапевтический потенциал ингибирования PI3K/AKT/mTOR (эверолимус, копанлизиб) как альтернативного воздействия на ключевые пролиферативные каскады, взаимодействующие с путем RAS/RAF/MEK [106].

Таким образом, накопленные данные подтверждают наличие клинически значимых подгрупп билиарного рака с aberrациями ERBB2 (HER2) и, реже, с активацией путей ниже RAS, потенциально пригодных для таргетного лечения. Вместе с тем остаются нерешенные вопросы, имеющие принципиальное значение для клинической практики: отсутствуют единые подходы к определению HER2-положительности (амплификация, гиперэкспрессия, активирующие мутации) и выбору оптимального метода тестирования; ограничены данные о сравнительной эффективности различных анти-HER2-стратегий в разных линиях терапии; недостаточно изучены факторы, определяющие глубину и длительность ответа, а также механизмы лекарственной резистентности. Кроме того, для российской популяции пациентов сведения о частоте ERBB2-альтераций, доступности молекулярной диагностики и реальных возможностях применения молекулярно-направленной терапии остаются фрагментарными. Указанные ограничения подчеркивают необходимость дальнейших клинико-молекулярных исследований и разработки алгоритмов персонализированного лечения билиарного рака, что соответствует целям настоящей диссертационной работы.

1.4.3.4 Потенциальная польза иммунотерапии при билиарном раке

В последние годы накоплен значительный объем данных, свидетельствующих о важной роли опухолевого микроокружения и противоопухолевого иммунного ответа в биологии билиарного рака. Показано, что инфильтрация опухоли различными субпопуляциями иммунных клеток может оказывать существенное влияние на рост опухоли и метастатический потенциал [68].

Так, высокая плотность инфильтрации CD4⁺- и CD8⁺-Т-лимфоцитов, FoxP3⁺-клеток, антиген-презентирующих клеток МНС-I и клеток, экспрессирующих рецептор NKG2D, ассоциирована с увеличением общей выживаемости (ОВ). Напротив, преобладание иммуносупрессивных компонентов микроокружения – CD66b⁺-нейтрофилов, повышенного соотношения

нейтрофилов и лимфоцитов, внутриопухолевых IL-17^+ -клеток, а также $\text{PD-1}^+/\text{CD8}^+$ TILs – коррелирует с неблагоприятным прогнозом [14]. Эти наблюдения сформировали теоретическую основу для изучения иммунотерапии как потенциального терапевтического подхода при билиарном раке.

Дополнительным подтверждением иммуногенности отдельных опухолей билиарного тракта послужили клинические наблюдения, продемонстрировавшие возможность противоопухолевого ответа, опосредованного Т-лимфоцитами. Так, в одном из ранних клинических примеров была выявлена мутация *ERBB2IP*, формировавшая неоантиген, распознаваемый опухоль-инфильтрирующими лимфоцитами. Адаптивный перенос CD3^+ -Т-клеток, направленных против данного неоантигена, сопровождался выраженным уменьшением опухолевой массы [23].

Экспрессия лиганда программируемой клеточной смерти-1 (PD-L1) выявляется у части пациентов с раком желчевыводящих путей, что указывает на потенциальную значимость оси PD-1/PD-L1 в иммунной регуляции опухолевого роста и послужило основанием для клинических исследований ингибиторов контрольных точек иммунного ответа [62, 111].

В исследовании Ib фазы KEYNOTE-028, включавшем пациентов с PD-L1-положительным билиарным раком, медианы ВВП и ОВ на фоне терапии пембролизумабом составили 1,8 и 5,7 месяца соответственно [98].

В более крупном исследовании KEYNOTE-158 (NCT02628067) пембролизумаб применялся у пациентов с холангиокарциномой и раком желчного пузыря после прогрессирования как минимум на одной линии системной терапии. В исследование не включались опухоли с высоким уровнем MSI. Несмотря на то, что около 60% пациентов имели PD-L1-положительный статус (порог $\geq 1\%$), медиана ВВП и ОВ составили 2,0 и 7,4 месяца соответственно [99]. Следует отметить, что объективные ответы наблюдались преимущественно у пациентов с PD-L1-положительными опухолями, однако единичные ответы фиксировались и при PD-L1-отрицательном статусе, что ограничивает использование данного маркера как универсального предиктора эффективности.

Другой ингибитор PD-1 – ниволумаб – был изучен в исследовании II фазы у пациентов с ранее леченным билиарным раком. Частота объективного ответа составила 22%, медианы ВВП и ОВ – 3,68 и 14,24 месяца соответственно [8].

Отдельный интерес представляет бифункциональный препарат бинтрафусп альфа (M7824), сочетающий блокаду PD-L1 и нейтрализацию сигнального пути TGF- β . В многоцентровом исследовании II фазы у пациентов с местнораспространенным или метастатическим раком желчных путей, не пригодных для химиотерапии на основе платины, препарат продемонстрировал частоту ответа около 20% и медиану ОВ 12,7 месяца [105]. Дальнейшие клинические исследования данного подхода продолжаются.

В целом иммунотерапия характеризуется приемлемым профилем переносимости. Частота нежелательных явлений ≥ 3 степени в исследованиях KEYNOTE-028 и KEYNOTE-158 составила 17% и 13% соответственно [98, 99]. Наиболее распространенными осложнениями были утомляемость, кожный зуд, сыпь, а также иммуноопосредованные нарушения функции щитовидной железы и пневмонит.

С учетом ограниченной эффективности монотерапии ингибиторами контрольных точек активно изучаются комбинированные режимы, включающие иммунотерапию в сочетании с химиотерапией, локальными методами лечения и другими иммуномодулирующими агентами. В частности, комбинация цисплатина, гемцитабина и ниволумаба в первой линии терапии ассоциировалась с медианами ВВП и ОВ 4,2 и 15,4 месяца соответственно [92].

Несмотря на значительный прогресс в изучении иммунотерапии при билиарном раке, эффективность ингибиторов контрольных точек остается ограниченной и реализуется лишь у отдельных подгрупп пациентов, в частности при наличии специфических иммунологических и молекулярных характеристик опухоли. Большинство пациентов не достигают длительного контроля заболевания, а предиктивные биомаркеры ответа до настоящего времени не внедрены в рутинную клиническую практику. В связи с этим сохраняется потребность в поиске альтернативных лекарственных стратегий, направленных на

другие ключевые сигнальные пути опухолевого роста и прогрессирования, в том числе ангиогенез и внутриклеточные тирозинкиназные каскады, что обусловило интерес к изучению мультикиназных ингибиторов, в частности регорафениба.

1.4.4 Роль регорафениба в лекарственной терапии билиарного рака

Ангиогенез играет ключевую роль в прогрессировании билиарного рака, особенно при внутripеченочной ХК. Повышенная экспрессия сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) ассоциируется с агрессивным течением заболевания и неблагоприятным прогнозом. Несмотря на это, попытки применения ингибиторов тирозинкиназы рецепторов VEGF, включая цедираниб, сорафениб, ленватиниб и вандетаниб, не привели к клинически значимому улучшению выживаемости пациентов с билиарным раком [12, 24, 71, 131].

На этом фоне особый интерес представляет регорафениб – пероральный мультикиназный ингибитор тирозинкиназ, обладающий более широким спектром мишеней. Препарат ингибирует рецепторы VEGFR 1–3, PDGFR- β и FGFR1, участвующие в процессах ангиогенеза, опухолевого роста и метастазирования. Клиническая эффективность регорафениба была ранее доказана при лечении метастатического колоректального рака, гастроинтестинальных стромальных опухолей и гепатоцеллюлярной карциномы, что послужило основанием для его дальнейшего изучения при других солидных опухолях [50, 118].

Рекомендации по применению регорафениба были сформированы на основании результатов рандомизированных плацебо-контролируемых исследований III фазы CORRECT и CONCUR, в которых было показано достоверное увеличение общей выживаемости у пациентов с метастатическим колоректальным раком [119, 120]. Кроме того, в исследовании RESORCE регорафениб стал первым препаратом, продемонстрировавшим преимущество по ОВ у пациентов с прогрессирующей гепатоцеллюлярной карциномой после сорафениба (10,6 месяца против 7,8 месяца в группе плацебо) [117].

В последние годы накоплены данные, указывающие на потенциальную эффективность регорафениба и при билиарном раке. В доклинических моделях было показано, что регорафениб ингибирует FGFR2 – молекулярную мишень, имеющую ключевое значение для части внутрипеченочных холангиокарцином, ассоциированных со слияниями FGFR2. Помимо этого, препарат подавляет активацию сигнальных путей NF-κB и Raf/ERK/Elk-1, опосредованных белком MALT1, что приводит к торможению опухолевого роста и индукции апоптоза клеток холангиокарциномы [27, 70].

Результаты клинических исследований II фазы подтверждают противоопухолевую активность регорафениба у пациентов с метастатическим билиарным раком, рефрактерным к стандартной химиотерапии первой или второй линии. В исследовании NCT02115542 (n=32) 6-, 12- и 18-месячная общая выживаемость составила 51%, 35% и 35% соответственно [6]. В другом исследовании II фазы (NCT02053376) медиана ВВП составила 15,6 недели, а медиана ОВ – 31,8 недели; при этом однолетняя выживаемость достигала 40% [9].

Наиболее значимыми клиническими данными являются результаты исследования REACHIN – многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное исследование II фазы, в котором оценивалась эффективность регорафениба у пациентов с прогрессирующим после терапии гемцитабином и препаратами платины билиарным раком. В исследование были включены 66 пациентов с внутрипеченочной, перихилярной, внепеченочной ХК и раком желчного пузыря. Применение регорафениба сопровождалось достоверным увеличением медианы ВВП (3,0 месяца против 1,5 месяца в группе плацебо), а также более высокой частотой стабилизации заболевания (74% против 34%) [116]. При этом необходимость редукции дозы была отмечена у 42% пациентов, что указывает на клинически значимую токсичность препарата.

Таким образом, регорафениб демонстрирует умеренную, но воспроизводимую противоопухолевую активность у пациентов с ранее леченным билиарным раком и может рассматриваться как потенциальная опция во второй и последующих линиях системной терапии. Вместе с тем остаются нерешенными

ключевые вопросы, включая оптимальный отбор пациентов, роль молекулярных предикторов эффективности и место регорафениба в алгоритмах лекарственного лечения билиарного рака. Отсутствие данных III фазы и ограниченность исследований в реальной клинической практике, особенно в популяции пациентов Российской Федерации, подчеркивают актуальность дальнейшего изучения данного препарата и обосновывают необходимость проведения клинических исследований, направленных на персонализацию терапии билиарного рака.

1.5 Резюме

Несмотря на значительный прогресс в понимании биологии билиарного рака и появление новых лекарственных подходов, данное заболевание по-прежнему характеризуется неблагоприятным прогнозом и ограниченными возможностями системной терапии, особенно во второй и последующих линиях лечения.

Стандартные режимы цитотоксической химиотерапии обеспечивают лишь умеренное увеличение показателей выживаемости, а выбор оптимальной схемы лечения после прогрессирования на первой линии остается предметом дискуссий. В то же время развитие молекулярно-генетического профилирования позволило выявить ряд потенциально таргетируемых альтераций, однако данные о частоте их встречаемости, клиническом значении и влиянии на эффективность лекарственной терапии, в том числе в условиях реальной клинической практики Российской Федерации, остаются крайне ограниченными.

Отсутствие унифицированных алгоритмов стратификации пациентов с билиарным раком, недостаточная изученность прогностических и предиктивных факторов, а также дефицит данных об эффективности второй и последующих линий терапии с учетом молекулярно-генетических особенностей опухоли определяют актуальность проведения комплексных клинико-биологических исследований в данной области.

В этой связи настоящая диссертационная работа направлена на оценку эффективности и переносимости различных режимов лекарственной терапии во второй и последующих линиях лечения билиарного рака, а также на анализ роли клинических и молекулярно-генетических факторов в персонализации терапии и оптимизации лечебной тактики у данной категории пациентов.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Дизайн исследования

Исследование выполнено в формате ретро- и проспективного одноцентрового наблюдательного анализа. В исследование включались пациенты с распространенным билиарным раком, проходившие лечение в условиях реальной клинической практики в период 2015–2023 гг. Анализ проводился на основании медицинской документации, данных инструментальных и лабораторных методов обследования. Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации.

2.2 Критерии включения и исключения

Критерии включения:

- морфологически подтвержденный билиарный рак;
- нерезектабельное, рецидивирующее или метастатическое течение заболевания;
- прогрессирование заболевания после как минимум одной линии системной терапии;
- общее состояние по шкале ECOG 0–2;
- наличие данных для оценки эффективности лечения.

Критерии исключения:

- ECOG ≥ 3 ;
- отсутствие данных для объективной оценки ответа на лечение;
- тяжелая сопутствующая патология, ограничивающая проведение противоопухолевой терапии.

2.3 План обследования пациентов

Перед началом терапии второй линии всем пациентам проводились клинический осмотр, оценка общего состояния по шкале ECOG, лабораторные исследования (общий анализ крови, биохимический анализ крови), а также инструментальная визуализация (КТ и/или МРТ органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза). Оценка распространенности опухолевого процесса проводилась согласно критериям RECIST версии 1.1.

В ходе лечения клиническая и лабораторная оценка выполнялась перед каждым циклом химиотерапии. Инструментальная оценка эффективности проводилась каждые 6–8 недель. Нежелательные явления регистрировались и классифицировались в соответствии с СТСАЕ версии 5.0.

При развитии токсичности проводилась редукция доз или временная отмена препаратов в соответствии с принципами реальной клинической практики и действующими клиническими рекомендациями.

2.4 Режимы лекарственной терапии

В качестве терапии второй линии применялись следующие режимы:

- FOLFOX: оксалиплатин в дозе 85 мг/м², лейковорин в дозе 400 мг/м² и 5-фторурацил (болюсное в дозе 400 мг/м² и инфузионное введение в дозе 2400 мг/м²) с интервалом 14 дней.
- FOLFIRI: иринотекан в дозе 180 мг/м², лейковорин в дозе 400 мг/м² и 5-фторурацил (болюсное в дозе 400 мг/м² и инфузионное введение в дозе 2400 мг/м²) с интервалом 14 дней.
- Монотерапия капецитабином применялась в стандартной дозировке 2000 мг/м² по схеме 14 дней приема/7 дней перерыва у пациентов с функциональным статусом ECOG 2.
- Молекулярно-направленная терапия у 10 пациентов с выявленными таргетизируемыми активирующими альтерациями (подробнее в разделе 3.1.1)

2.5 Молекулярно-генетическое исследование

Молекулярно-генетическое профилирование проводилось пациентам с гистологически подтвержденным диагнозом билиарного рака. Для выявления молекулярных альтераций применялись методы секвенирования следующего поколения (NGS), иммуногистохимии, ПЦР и FISH. Анализ включал выявление клинически значимых альтераций FGFR2, IDH1, BRAF, ERBB2 (HER2), а также оценку MSI/MMR и экспрессии PD-L1 при наличии показаний.

2.6 Оценка эффективности лечения

Оценка объективного ответа проводилась в соответствии с критериями RECIST версии 1.1 и включала полную регрессию (CR), частичную регрессию (PR), стабилизацию заболевания (SD) и прогрессирование (PD).

Выживаемость без прогрессирования (ВБП) определялась как время от начала второй линии терапии до документированного прогрессирования или смерти от любой причины. Общая выживаемость (ОВ) рассчитывалась от начала второй линии терапии до момента смерти от любой причины.

2.7 Статистический анализ

Для удобства статистической обработки результатов проведенного исследования все данные анамнеза, клинического и инструментального обследования были формализованы с помощью специально разработанного кодификатора и внесены в базу данных, созданную на основе электронных таблиц EXCEL.

Статистическая обработка материала и расчеты показателей проведены с использованием статистического пакета программ Statistica for Windows v.10 и SPSS v21.

Достоверность различий между количественными показателями вычисляли по критерию t Стьюдента для нормально распределенных величин или по непараметрическому критерию Манна-Уитни. Для сравнения качественных параметров применяли точный критерий Фишера и χ^2 . Различия считали значимыми при $p < 0,05$ (95% точности).

Степень взаимосвязи параметров оценивали с помощью корреляционного анализа по Спирмену. Использовали результаты регрессионного анализа.

Показатели выживаемости рассчитывали по методу Каплана-Майера. Различия выживаемости в группах определяли с помощью логрангового критерия. Оценивали общую выживаемость пациентов и выживаемость без признаков прогрессирования. Проводили одно- и многофакторный регрессионный анализ по Коксу.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Общая характеристика больных

В исследование включены 44 (35,5%) мужчины и 80 (64,5%) женщины. Соотношение мужчин/женщин 1:1,8. Возраст пациентов варьировал от 22 до 83 лет (средний возраст $57,3 \pm 11,8$ лет, медиана 59 лет) (Рисунок 1). Среднее время наблюдения за больными от момента начала второй линии ХТ составило $12,6 \pm 9,4$ месяцев (от 1,9 до 80 месяцев, медиана 11 [6,5; 16,4] месяцев). На момент завершения исследования (январь 2023) время наблюдения за больными от начала лечения составило $21,5 \pm 13,3$ месяцев (от 3,7 до 83,8 месяцев, медиана 18 [11,9; 27,2] месяцев).

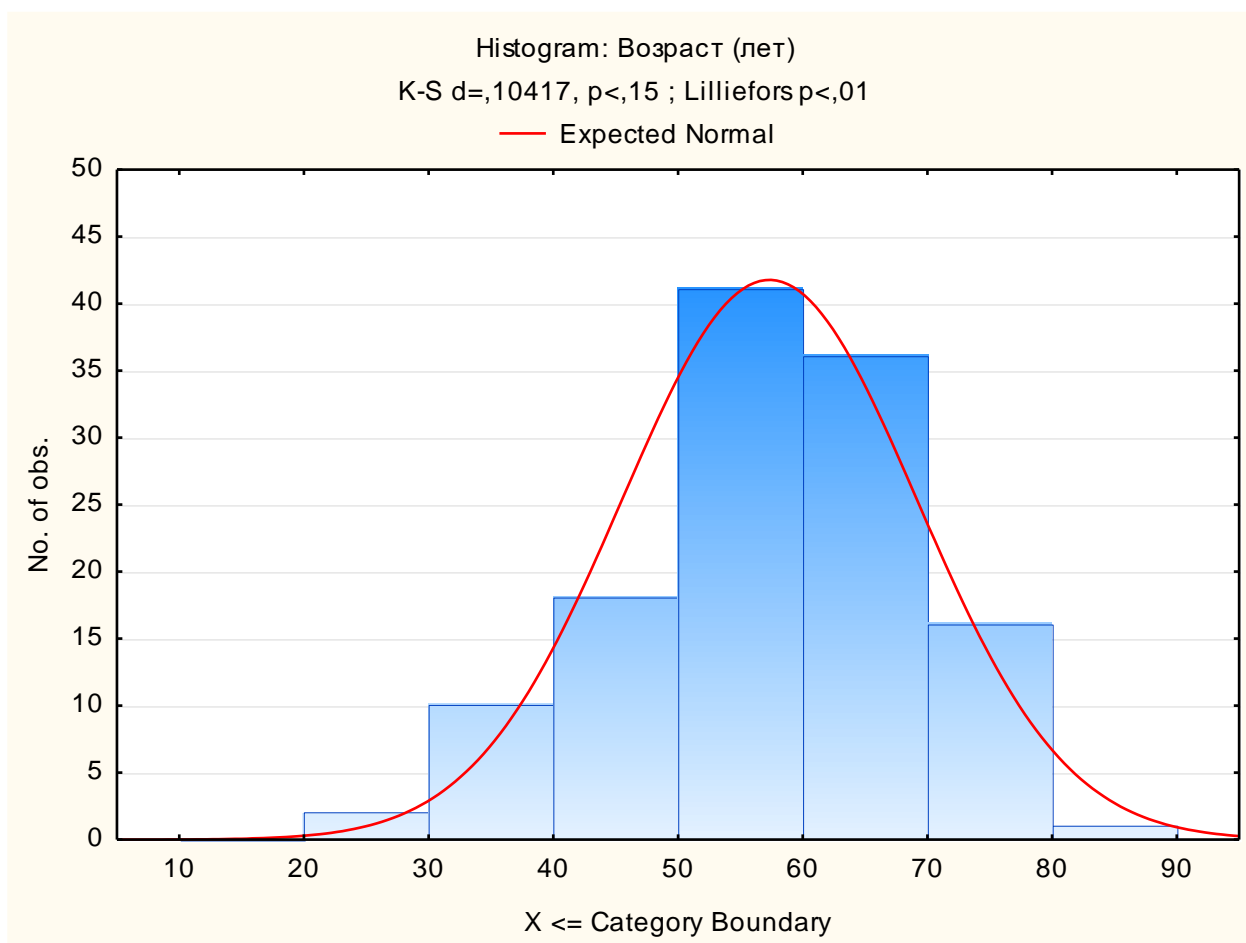


Рисунок 1 – Распределение пациентов по возрасту

Распределение больных в зависимости от пола и возраста представлено в таблице 4.

Таблица 4 – Распределение пациентов в зависимости от пола и возраста

Возраст	Мужчины		Женщины		Всего	
	абс.	%	абс.	%	Абс.	%
Число пациентов	44	35,5	80	64,5	124	100
31-40	3	6,8	9	11,2	12	9,7
41-50	4	9,1	14	17,5	18	14,5
51-60	15	34,1	26	32,5	41	33,1
61-70	12	27,3	24	30,0	36	29,0
Старше 70	10	22,7	7	8,8 *	17	13,7
Средний возраст	59,3±11,7		56,3±11,8		57,3±11,8	

Примечание – * Статистически значимые различия по сравнению с мужчинами, $p < 0,05$.

Из таблицы 4 видно, что среди мужчин доля пациентов старше 70 лет значимо больше (22,7% против 8,8%, $p = 0,031$). Средний возраст мужчин и женщин достоверно не отличался.

Гистологически у всех пациентов верифицирован билиарный рак (114 (91,9%) гистологически, 10 (8,1%) – цитологически). На данный момент больным выполнено от 2 до 6 линий ХТ.

3.1.1 Характеристика групп пациентов

Соответственно вариантам 2 линии лекарственного лечения все пациенты разделены на 4 группы: 1 группа – FOLFOX ($n=47$), 2 группа – FOLFIRI ($n=47$), 3 группа – капецитабин ($n=20$), 4 группа – молекулярно-направленная терапия ($n=10$).

Пациенты в 1 группе получали рекомендованную схему химиотерапии 2 линии FOLFOX: оксалиплатин, лейковорин, 5-фторурацил. Пациенты во 2 группе

получали FOLFIRI (иринотекан, лейковорин, 5-фторурацил). В 3 группе пациенты получали капецитабин в связи с функциональным статусом ECOG-2. В 4 группе пациенты получали молекулярно-направленную терапию в связи с клинически значимыми молекулярно-генетическими альтерациями, среди которых: 2 пациента получали пембролизумаб в связи с MSI-High, 1 пациент получал ниволумаб + ипилимумаб в связи с высокой мутационной нагрузкой (TMB High), 3 пациента получали дабрафениб + траметиниб в связи с мутацией в гене BRAF V600E, 4 пациента получали эрдафитиниб в связи с FGFR2 Fusion. Характеристика предшествующего первичного лечения в изучаемых группах представлена в таблице 5.

Таблица 5 – Предшествующее первичное лечение

	Режим второй линии ХТ								Всего	
	FOLFOX		FOLFIRI		Капецитабин		Молекулярно-направленная терапия			
Число пациентов	47		47		20		10		124	
Анамнез лечения	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Сразу первая линия	37	78,7	29	61,6	17	85,0	7	70,0	90	72,6
Операция	4	8,5	9	19,2	2	10,0	2	20,0	17	13,7
Операция + ХТ	6	12,8	9	19,2	1	5,0	1	10,0	17	13,7

Как видно из таблицы 5, пациентам из группы FOLFIRI на первом этапе почти в 2 раза чаще, чем в 1 и 3 группах, выполняли хирургическое лечение – 18 (38,4%) против 10 (21,3%) и 3 (15,0%) соответственно, однако различия носят характер тенденции к статистической значимости ($p=0,057$ и $p=0,052$). Всего оперативное лечение проведено 34 (27,4%) больным.

Характеристика оперативного лечения в рамках первичного лечения представлена в таблице 6.

Таблица 6 – Характеристики оперативного лечения в рамках первичного лечения

		Режим второй линии ХТ								Всего	
		FOLFOX		FOLFIRI		Капецитабин		Молекулярно-направленная терапия			
Число пациентов		10		18		3		3		34	
		Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%
R	0	7	70,0	15	83,3	1	33,3	2	66,7	25	73,5
	2	3	30,0	3	16,7	2	66,7	1	33,3	9	26,5
Вид операции	Гемигепатэктомия стандартная	2	20,0	4	22,2	-	-	1	33,3	7	20,6
	ГПДР	-	-	1	5,6	-	-	-	-	1	2,9
	ХЦЭ	3	30,0	7	38,9	2	66,7	-	-	12	35,3
	Гемигепатэктомия расширенная	5	50,0	6	33,3	1	33,3	2	66,7	14	41,2

У 73,5% пациентов выполнены радикальные операции без значимых различий между группами.

3.1.2 Адьювантная терапия

Адьювантная ХТ проведена 17 пациентам (13,7%). Режимы адьювантной терапии в изучаемых группах в рамках первичного лечения представлены в таблице 7.

Из представленных в таблице 7 видно, что в качестве адьювантной ХТ чаще использовали капецитабин (47%).

Таблица 7 – Режимы адъювантной терапии в изучаемых группах в рамках первичного лечения

Режим ХТ	Режим второй линии ХТ								Всего	
	FOLFOX		FOLFIRI		Капецитабин		Молекулярно-направленная терапия			
Число пациентов	6		9		1		1		17	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
GemOx	1	16,7	3	33,3	-	-	1	100	5	29,4
GemCis	-	-	1	11,1	-	-	-	-	1	5,9
GemCap	-	-	2	22,3	-	-	-	-	2	11,8
Гемцитабин	1	16,7	-	-	-	-	-	-	1	5,9
Капецитабин	4	66,6	3	33,3	1	100,0	-	-	8	47,0

3.1.3 Характеристика первой линии химиотерапии

На первой линии ХТ все пациенты получили от 2 до 12 курсов платиносодержащей ХТ. Режимы первой линии ХТ в изучаемых группах представлены в таблице 8.

Таблица 8 – Режимы первой линии химиотерапии в изучаемых группах

Режим первой линии ХТ	Режим второй линии ХТ								Всего	
	FOLFOX		FOLFIRI		Капецитабин		Молекулярно-направленная терапия			
Число пациентов	47		47		20		10		124	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
GemOx	5	10,6	19	40,4 *	11	55,0 *	4	40,0 *	39	31,4
GemCis	42	89,4	28	59,6*	9	45,0*	6	60,0*	85	68,6

Примечание – * Статистически значимые различия по сравнению с группой FOLFOX, $p < 0,05$.

Видно, что в 2/3 случаев использовали GemCis, статистически значимо чаще в группе FOLFOX по сравнению с остальными группами ($p=0,001$, $p=0,0003$, $p=0,041$ соответственно).

Как и в исследовании ABC-06, по длительности периода без прогрессирования от последнего курса первой линии оценивали чувствительность к препаратам платины. Чувствительность к платине определяли как чувствительную (прогрессирование через 90 дней после 1-го дня последнего цикла цисплатина и гемцитабина первой линии) и нечувствительную (остальные варианты). Также фиксировали развившуюся токсичность.

3.1.4 Характеристика второй линии терапии

Среднее время наблюдения за больными от момента начала второй линии ХТ составило $12,6 \pm 9,4$, от 2,0 до 80 мес., медиана времени наблюдения – 11 мес. [6,5; 16,4].

Анализировали группы: 47 пациентов на второй линии получили ХТ FOLFOX – 1 группа, 47 – FOLFIRI – 2 группа, 20 – капецитабин – 3 группа, 10 – молекулярно-направленную терапию – 4 группа.

В качестве терапии второй линии 10 пациентов получали МНТ: 4 пациента эрдафитиниб, 3 – дабрафениб + траметиниб, 2 – пембролизумаб, 1 – ниволумаб + ипилимумаб.

Общая характеристика пациентов в зависимости от вида второй линии терапии представлена в таблице 9.

Из представленных в таблице данных видно, что группы не отличаются по половозрастным характеристикам. Пациенты из группы капецитабин к началу второй линии статистически значимо чаще имели статус ECOG 2 – 95%. У пациентов группы МНТ в 30% отмечали ECOG 2, что также значимо больше, чем в группе FOLFOX. В группе FOLFIRI также выше число лиц с худшим статусом ECOG на начало второй линии ($p=0,028$), чем в группе FOLFOX.

Таблица 9 – Общая характеристика пациентов в зависимости от вида второй линии терапии

		Режим второй линии терапии								Всего	
		FOLFOX		FOLFIRI		Капецитабин		Молекулярно-направленная терапия			
Число пациентов		47		47		20		10		124	
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Пол	Муж.	14	29,8	19	40,4	8	40,0	3	30,0	44	35,5
	Жен.	33	70,2	28	59,6	12	60,0	7	70,0	80	64,5
ЕСОГ на момент начала второй линии	1	47	100	42	89,4 *0,028	1	5,0 *0,0000 ~0,0000 1	7	70,0 *0,004 #0,0004	97	78,2
	2	-	-	5	10,5 *0,028	19	95,0 *0,0000 ~0,0000 1	3	30,0 *0,004 #0,0004	27	21,8
Сопутствующая патология		39	83,0	43	91,5	18	90,0	9	90,0	109	87,9
Средний возраст		58,2±11,1		58,9±12,7		54,2±11,3		52,3±11,2		57,3±11,8	

Примечание – * Статистически значимые различия по сравнению с FOLFOX, $p < 0,05$; ~статистически значимые различия по сравнению с FOLFIRI, $p < 0,05$; #статистически значимые различия по сравнению с Капецитабин, $p < 0,05$.

Локализация и гистологические характеристики опухолевого поражения в зависимости от вида второй линии терапии представлены в таблице 10.

Продолжение таблицы 10

М	0	24	51,1	24	51,1	4	20,0 *0,017 ~0,017	2	20,0	54	43,6
	1	23	48,9	23	48,9	16	80,0 *0,017 ~0,017	8	80,0	70	56,4
Стадия	I	1	2,1	-		-	-	-	-	1	0,8
	II	3	6,4	4	8,5	1	5,0	-	-	8	6,5
	IIIB	1	2,1	2	4,3	1	5,0	-	-	4	3,2
	IIIA	1	2,1	5	10,6	1	5,0	1	10,0	8	6,5
	IIIB	15	31,9	12	25,5	1	5,0 *0,015 ~0,047	1	10,0	29	23,4
	IIIC	3	6,4	1	2,1	-	-	-	-	4	3,2
	IVA	22	46,9	20	42,6	10	50,0	7	70,0	59	47,6
	IVB	1	2,1	3	6,4	6	30,0 *0,002 ~0,017	1	10,0	11	8,8
G	1	4	8,5	6	12,7	1	5,3	1	12,5	12	9,9
	2	23	48,9	20	42,6	7	36,8	5	62,5	55	45,4
	3	20	42,6	20	42,6	10	52,6	2	5,0	52	43,0
	4	-	-	1	2,1	1	5,3	-	-	2	1,7
Альтерации	26	55,3	25	53,2	3	15,0 *0,002 ~0,003	10	100 *0,006 ~0,004 #0,00001	64	51,6	

Примечание – * Статистически значимые различия по сравнению с FOLFOX, $p < 0,05$; ~статистически значимые различия по сравнению с FOLFIRI, $p < 0,05$; #статистически значимые различия по сравнению с капецитабин, $p < 0,05$.

Из данных таблицы 10 видно, что пациенты из группы капецитабина также имели наибольшую распространенность опухолевого процесса и меньшую частоту мутаций. Также при выборе вида ХТ второй линии у пациентов с наличием альтераций и невозможности назначения МНТ предпочтение отдавали эффективным схемам FOLFOX и FOLFIRI.

3.1.5 Резюме

Таким образом, в исследование включена клинически репрезентативная когорта пациентов с распространенным билиарным раком, получивших не менее одной линии системной терапии. Большинство больных имели IV стадию заболевания, удовлетворительный функциональный статус (ECOG 0–1) и высокую частоту сопутствующей патологии, что отражает реальную клиническую практику лечения данной категории пациентов.

Отмечена гетерогенность когорты по локализации опухоли, степени дифференцировки и предшествующему лечению, что отражает биологическое разнообразие билиарного рака. Существенная доля пациентов имела молекулярно-генетические альтерации, потенциально влияющие на выбор последующей терапии. При этом группы пациентов, получивших различные варианты лечения второй линии, отличались по ряду исходных характеристик, что необходимо учитывать при интерпретации результатов анализа эффективности и выживаемости.

Таким образом, представленные клинико-демографические данные формируют основу для дальнейшего анализа результатов лечения и позволяют объективно оценить влияние различных режимов лекарственной терапии второй линии на показатели ответа и выживаемости.

В связи с этим в следующем разделе представлена сравнительная оценка эффективности различных схем лекарственной терапии второй линии у пациентов с распространенным билиарным раком.

3.2 Эффективность различных режимов лекарственной терапии второй линии билиарного рака

Эффективность различных режимов лекарственной терапии второй линии была проанализирована у 124 пациентов, включенных в исследование. Сводные данные по оценке противоопухолевого эффекта представлены в таблице 11.

Таблица 11 – Эффективность второй линии терапии

Режим второй линии	Режим второй линии терапии								Всего	
	FOLFOX		FOLFIRI		Капецитабин		Молекулярно-направленная терапия			
Число пациентов	47		47		20		10		124	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Прогрессирование	15	31,9	10	21,3	11	55,0	-	- +0,034 ^0,003	36	29,0
Стабилизация	32	68,1	37	78,7	9	45,0 *0,008	3	30,0 +0,031 *0,005	81	65,3
Частичная регрессия	-	-	-	-	-	-	6	60,0 +0,00001 *0,00001 ^0,0004	6	4,9
Полная регрессия	-	-	-	-	-	-	1	10,0	1	0,8

Примечание – + статистически значимые различия по сравнению с FOLFOX, $p < 0,05$; *статистически значимые различия по сравнению с FOLFIRI, $p < 0,05$; ^статистически значимые различия по сравнению с капецитабином, $p < 0,05$.

Анализ показал, что объективный ответ (полный или частичный регресс) был зафиксирован исключительно у пациентов, получавших молекулярно-направленную терапию.

В группах цитотоксической химиотерапии (FOLFIRI и FOLFOX) преобладающим результатом лечения являлась стабилизация опухолевого процесса, которая была достигнута у 78,7% и 68,1% пациентов соответственно. В

группе капецитабина частота стабилизации составила 45%, что оказалось статистически значимо ниже по сравнению с группой FOLFIRI ($p=0,008$).

Информация о числе проведенных курсов терапии второй линии представлена в таблице 12.

Таблица 12 – Число проведенных курсов второй линии терапии

Курсов	Режим второй линии терапии								Всего	
	FOLFOX		FOLFIRI		Капецитабин		Молекулярно-направленная терапия			
Число пациентов	47		47		20		10		124	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
2	2	4,3	2	4,3	5	25,0	-	-	9	7,3
3	14	29,8	9	19,2	6	30,0	-	-	29	23,4
4	10	21,3	5	10,6	7	35,0	-	-	22	17,7
5	1	2,1	1	2,1	-	-	1	10,0	3	2,4
6	7	14,9	14	29,8	1	5,0	-	-	22	17,7
7	1	2,1	-	-	-	-	-	-	1	0,8
8	7	14,8	6	12,8	1	5,0	-	-	14	11,3
9	3	6,4	6	12,8	-	-	-	-	9	7,3
12	2	4,3	4	8,5	-	-	1	10,0	7	5,6
16	-	-	-	-	-	-	1	10,0	1	0,8
4 мес.	-	-	-	-	-	-	1	10,0	1	0,8
5 мес.	-	-	-	-	-	-	1	10,0	1	0,8
7 мес.	-	-	-	-	-	-	1	10,0	1	0,8
10 мес.	-	-	-	-	-	-	1	10,0	1	0,8
12 мес.	-	-	-	-	-	-	2	20,0	2	1,6
13 мес.	-	-	-	-	-	-	1	10,0	1	0,8

При планировании лечения в химиотерапевтических группах исходно предполагалось проведение до 12 курсов FOLFOX или FOLFIRI, аналогично

дизайну исследования ABC-06. Однако в реальной клинической практике завершение полного объема лечения отмечалось крайне редко. Так, в группе FOLFOX половина пациентов получила не более 3–4 курсов, и лишь у 2 больных (4,3%) лечение было проведено в полном объеме. В группе FOLFIRI 29,8% пациентов получили 6 курсов терапии, при этом завершение полного запланированного курса было зафиксировано у 8,5% пациентов.

Терапия капецитабином в большинстве случаев также ограничивалась 3–4 курсами, что статистически значимо отражалось на среднем числе полученных курсов по сравнению с другими химиотерапевтическими режимами. В отличие от этого, молекулярно-направленная терапия применялась в течение более длительного времени – от 4 до 13 месяцев.

Среднее число курсов и медиана длительности лечения во второй линии в различных терапевтических группах представлены в таблице 13.

Было установлено, что достижение стабилизации заболевания в химиотерапевтических группах достоверно коррелировало с числом проведенных курсов второй линии терапии ($R=0,66$; $p=0,0000001$). В частности, при наличии стабилизации среднее число курсов составляло $6,3 \pm 2,6$, тогда как при отсутствии эффекта – $3,0 \pm 0,8$ ($p=0,0000001$).

Таблица 13 – Среднее число проведенных курсов и медиана длительности лечения в химиотерапевтических группах

Курсов	Режим второй линии ХТ			Всего
	FOLFOX	FOLFIRI	Капецитабин	
Число пациентов	47	47	20	114
Среднее число курсов	$5,3 \pm 2,6$ (от 2 до 12 , медиана 4 [3;8] курса) *0,006	$6,2 \pm 2,8$ (от 2 до 12 , медиана 6 [4;8] курса) *0,0001	$3,5 \pm 1,5$ (от 2 до 8 , медиана 3 [2,5;4] курса)	$5,3 \pm 2,7$ (от 2 до 12, медиана 4 [3;8] курса)
Суммарно курсов оценено	247	290	70	607

Длительность лечения на 2 линии	3,6±2,0 (от 1,2 до 8,6 мес., медиана 2,9[2,0;4,8] мес.)	4,0±1,8 (от 1,0 до 7,1 мес., медиана 3,7[2,4;5,6] мес.)	3,2±1,4 (от 1,2 до 7,1 мес., медиана 3,1[2,3;3,9] мес.)	3,7±1,8 (от 1,0 до 8,6 мес. медиана 3,2[2,2;5,1] мес.)
---------------------------------	---	---	---	--

Примечание – * Статистически значимые различия по сравнению с капецитабином, $p < 0,05$.

Во второй линии лечения 10 пациентов с выявленными таргетируемыми активирующими альтерациями получали молекулярно-направленную терапию: эрдафитиниб (n=4), комбинацию дабрафениба с траметинибом (n=3), пембролизумаб (n=2) и комбинацию ниволумаба с ипилимумабом (n=1). Результаты лечения данной подгруппы более подробно анализируются в разделе 3.3, посвященном влиянию молекулярно-генетических нарушений на эффективность таргетной и иммунотерапии.

Причина прекращения второй линии терапии представлена в таблице 14.

Таблица 14 – Причина прекращения лечения второй линии

Причина	Режим второй линии ХТ								Всего	
	FOLFOX		FOLFIRI		Капецитабин		Молекулярно-направленная терапия			
Число пациентов	47		47		20		10		124	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Прогрессирование	39	83,0 *0,0000 1 +0,0003	36	76,6 *0,0000 1 +0,001	1	5,0	2	20,0	78	62,9
Смерть от прогрессирования	3	6,4 *0,0000 1	7	14,9 *0,0000 1	14	70,0 +0,013	2	20,0	26	21,0
Смерть не от рака	3	6,4	1	2,1	4	20,0	-	-	8	6,5
Полный эффект	-	-	-	-	-	-	2	20,0	2	1,6

Токсичность	1	2,1	1	2,1	-	-	3	30,0	5	4,0
-------------	---	-----	---	-----	---	---	---	------	---	-----

Примечание – * Статистически значимые различия по сравнению с капецитабином, $p < 0,05$; +статистически значимые различия по сравнению с МНТ, $p < 0,05$.

В группах FOLFIRI и FOLFOX основной причиной отмены лечения являлось прогрессирование заболевания. В группе капецитабина ведущей причиной прекращения терапии была смерть пациента на фоне прогрессирования опухолевого процесса, причем выявленные различия носили статистически значимый характер. В группе молекулярно-направленной терапии у трети пациентов завершение лечения было связано либо с достижением полного ответа (20%), либо с проведением полного запланированного курса терапии (12 курсов – 10%).

За период наблюдения от начала второй линии лечения, который в среднем составил $12,6 \pm 9,4$ месяца (от 2,0 до 80 месяцев, медиана – 11 месяцев [6,5; 16,4]), летальный исход был зарегистрирован у 75% пациентов (Таблица 15). Наибольшая доля умерших отмечена в группе капецитабина – 95% ($n=19$), что статистически значимо превышало показатели в других группах.

Таблица 15 – Статус пациентов на момент окончания исследования (январь 2023)

Статус	Режим 2 линии терапии								Всего	
	FOLFOX		FOLFIRI		Капецитабин		Молекулярно-направленная терапия			
Число пациентов	47		47		20		10		124	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Умер от рака	29	61,7 *0,004	35	74,5 *0,047 +0,011	19	95,0	3	30,0 *0,0004	86	69,4
Умер не от рака	5	10,6	2	4,3	-	-	-	-	7	5,7
Жив без прогрессирования	3	6,4 +0,0004	1	2,1 +0,0000 1	-	+0,000 4	6	60,0	10	8,1

Жив с прогрессирующим	2	4,3	1	2,1	-	-	-	-	3	2,4
Продолжает лечение	8	17,0	8	17,0	1	5,0	1	10,0	18	14,5

Примечание – * Статистически значимые различия по сравнению с капецитабином, $p < 0,05$; +статистически значимые различия по сравнению с МНТ, $p < 0,05$.

Согласно данным таблицы 16, медиана времени до прогрессирования заболевания в группе молекулярно-направленной терапии составила 12 месяцев, что было достоверно выше по сравнению с химиотерапевтическими режимами.

Таблица 16 – Медиана времени до прогрессирования

Курсов	Режим второй линии терапии								Всего	
	FOLFOX		FOLFIRI		Капецитабин		Молекулярно-направленная терапия			
Число пациентов	47		47		20		10		124	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Смертность	34	72,3 *0,032 +0,016	37	78,7 +0,005	19	95,0	3	30,0 *0,0004	93	75,0
Прогрессирование	45	95,7 +0,0001	47	100 +0,0001	20	100 +0,0004	4	40,0	116	93,6
Среднее время до прогрессирования, мес.	4,5±3,1 +0,0003		5,0±2,9 + 0,0005		3,8± 2,0 +0,00002		10,9±4,0		4,8±3,1	
Медиана времени до прогрессирования, мес.	3,6 [2,3; 5,0]		4,7 [2,7; 7,0]		3,2 [2,6; 4,8]		12,0 [7,8; 14,0]		3,8 [2,5; 6,8]	

Примечание – * Статистически значимые различия по сравнению с капецитабином, $p < 0,05$; +статистически значимые различия по сравнению с МНТ, $p < 0,05$.

Между группами цитотоксической химиотерапии статистически значимых различий по этому показателю выявлено не было.

Показатели общей выживаемости для второй линии терапии в зависимости от применяемого режима лечения представлены в таблице 17 и на рисунке 2. Анализ продемонстрировал сопоставимые результаты общей выживаемости у пациентов, получавших режимы FOLFOX и FOLFIRI. Так, при использовании FOLFOX медиана ОВ составила 13,0 месяца, при этом однолетняя ОВ достигала $57,8 \pm 7,4\%$. В группе FOLFIRI медиана ОВ составила 12,3 месяца, а показатель однолетней выживаемости – $54,4 \pm 7,3\%$.

Таблица 17 – Общая выживаемость для второй линии в зависимости от режима второй линии терапии

Время наблюдения	Режим второй линии ХТ				Всего
	FOLFOX	FOLFIRI	Капецитабин	Молекулярно-направленная терапия	
Число пациентов	47	47	20	10	124
3 мес.	$97,9 \pm 2,9$	$95,7 \pm 2,9$	$85,0 \pm 8,0$	100	$95,2 \pm 1,9$
6 мес.	$89,4 \pm 4,5$	$87,1 \pm 4,9$	$55,0 \pm 11,1$	100	$83,7 \pm 3,3$
1 год	$57,8 \pm 7,4$	$54,4 \pm 7,3$	-	$87,5 \pm 11,7$	$49,3 \pm 4,6$
3 года	$11,3 \pm 8,7$	-	-	$58,3 \pm 18,6$	$10,4 \pm 4,5$
5 лет	-	-	-	$58,3 \pm 18,6$	$5,2 \pm 4,3$
Медиана, мес.	13,0 *0,00009 +0,048	12,3 *0,0003 +0,049	6,1 +0,0001	Не достигнута	11,7

Примечание – * Статистически значимые различия по сравнению с капецитабином, $p < 0,05$; +статистически значимые различия по сравнению с МНТ, $p < 0,05$.

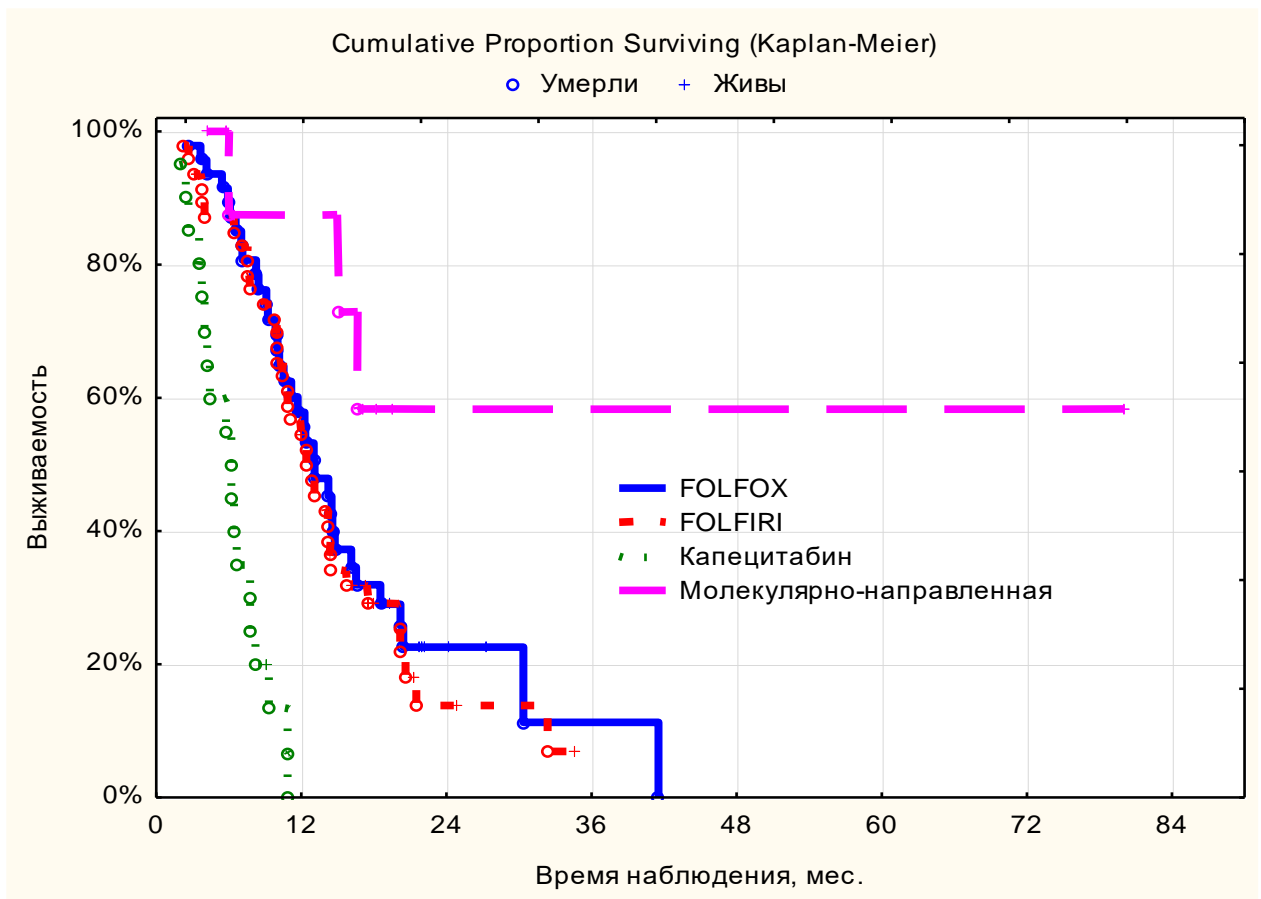


Рисунок 2 – Общая выживаемость для второй линии в зависимости от режима второй линии терапии

В группе пациентов, получавших капецитабин, показатели ОВ оказались статистически значимо ниже: ни один пациент не достиг однолетнего рубежа выживаемости. Напротив, применение молекулярно-направленной терапии во второй линии лечения сопровождалось выраженным улучшением отдаленных результатов. Однолетняя ОВ в данной группе составила $87,5 \pm 11,7\%$, при этом $58,3 \pm 18,6\%$ пациентов с таргетируемыми молекулярными альтерациями сохраняли жизнь в течение пяти лет от начала второй линии терапии. Различия между группой молекулярно-направленной терапии и всеми химиотерапевтическими режимами носили высокую статистическую значимость ($p < 0,001$).

Показатели ВБП для второй линии лечения в зависимости от режима терапии представлены на рисунке 3 и в таблице 18.

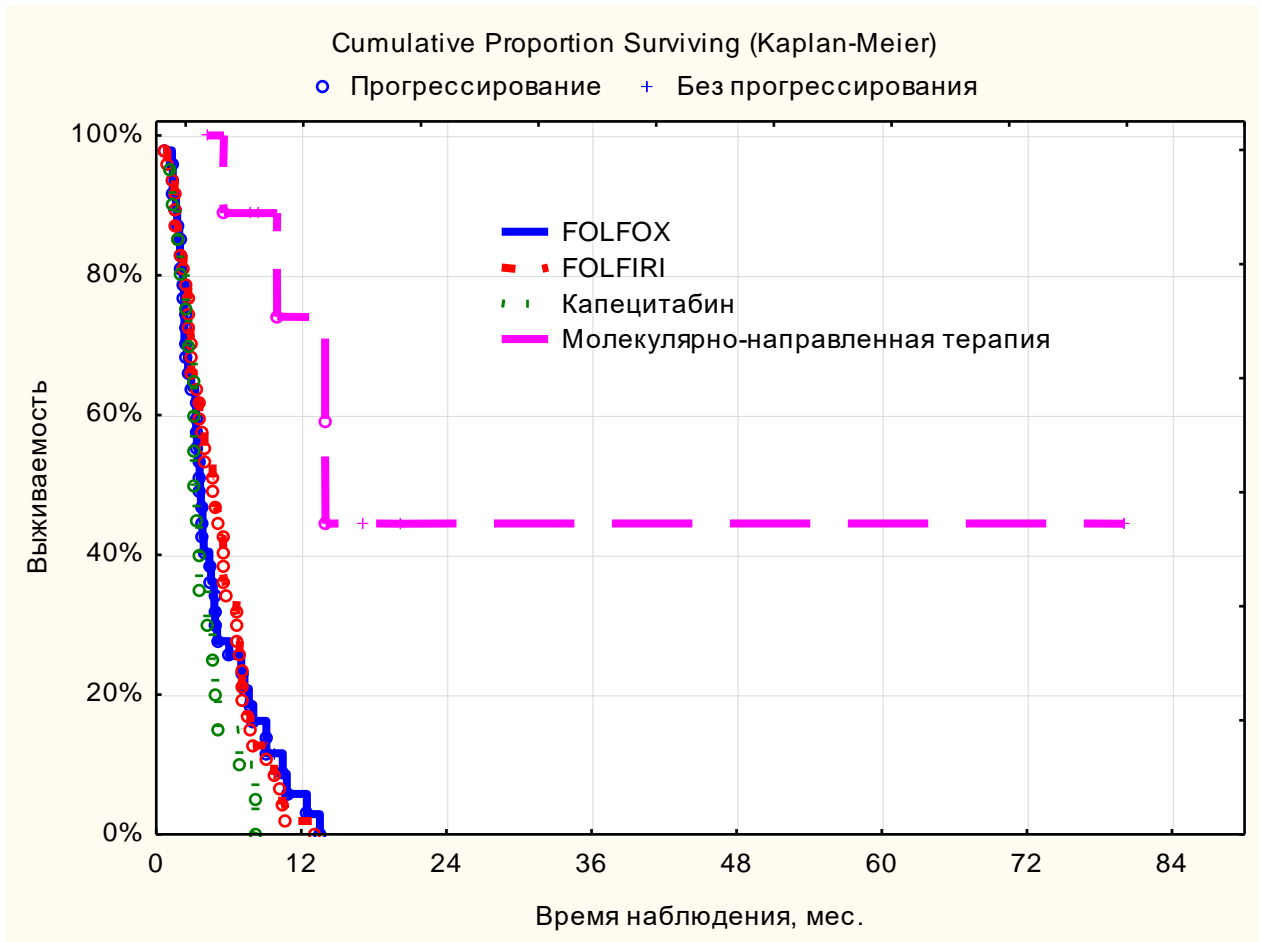


Рисунок 3 – Выживаемость без прогрессирования для второй линии в зависимости от режима второй линии терапии

Таблица 18 – Выживаемость без прогрессирования для второй линии в зависимости от режима второй линии терапии

Время наблюдения	Режим второй линии терапии				Всего
	FOLFOX	FOLFIRI	Капецитабин	Молекулярно-направленная терапия	
Число пациентов	47	47	20	10	124
3 мес.	63,8±7,0	66,0±6,9	70,0±10,2	100	68,5±4,2
6 мес.	27,7±6,5	34,0±6,9	15,0±8,0	88,9±10,5	32,8±4,2
1 год	5,8±3,8	2,1±2,1	-	59,3±18,4	7,9±2,6
3 года	-	-	-	44,4±18,9	2,9±1,7
5 лет	-	-	-	44,4±18,9	2,9±1,7
Медиана, мес.	3,6 *0,000001	4,7 *0,000001	3,1 *0,00001	14,0	3,9

Примечание – * Статистически значимые различия по сравнению с МНТ, $p < 0,05$.

В химиотерапевтических группах различия по данному показателю не были статистически значимыми: медиана ВВП составила 3,6 месяца при применении FOLFOX, 4,7 месяца – при использовании FOLFIRI и 3,1 месяца – в группе капецитабина.

В то же время назначение молекулярно-направленной терапии во второй линии для небольшой группы пациентов позволило достичь медианы ВВП 14 месяцев, что было статистически значимо выше по сравнению со всеми химиотерапевтическими режимами ($p < 0,05$).

Учитывая отсутствие достоверных различий в показателях ВВП между химиотерапевтическими группами, был проведен регрессионный анализ для 114 пациентов. Результаты однофакторного регрессионного анализа Кокса для ВВП второй линии терапии представлены в таблице 19.

Таблица 19 – Однофакторный регрессионный анализ Кокса для выживаемости без прогрессирования второй линии в химиотерапевтических группах

Фактор	HR	95%CI	p
Пол	0,99	0,68-1,47	0,993
Возраст, лет	0,99	0,98-1,01	0,498
FOLFOX/FOLFIRI/Капецитабин	1,18	0,90-1,56	0,226
Эффект первой линии	0,57	0,40-0,81	0,002
Время до прогрессирования после первой линии	0,94	0,90-0,99	0,034
Вид прогрессирования	0,96	0,61-1,52	0,877
Чувствительность к платине	0,55	0,35-0,84	0,006
Токсичность на первой линии	0,65	0,32-1,34	0,245
Токсичность 3-4 степени на первой линии	0,76	0,52-1,11	0,160
ECOG до начала лечения	1,30	0,85-1,99	0,235

ECOG первой линии	1,04	0,61-1,79	0,877
ECOG второй линии	1,81	1,13-2,89	0,014
Наличие сопутствующей патологии	0,88	0,49-1,59	0,670
Локализация	0,81	0,67-0,97	0,026
T (1,2,3,4)	0,88	0,71-1,09	0,240
T (1-2/3-4)	0,76	0,52-1,11	0,162
N (0/1)	1,08	0,72-1,64	0,705
M (0/1)	1,60	1,10-2,34	0,015
G (1,2,3,4)	1,49	1,12-1,97	0,006
G (1-2/3-4)	1,55	1,05-2,28	0,026
Стадия (I, II, III, IV)	1,28	0,96-1,70	0,098
Операция (0/1)	0,65	0,42-0,99	0,046
Мутации (0/1)	1,46	0,97-2,22	0,073
Развитие механической желтухи на первой линии	0,96	0,56-1,65	0,892
Развитие холангита на первой линии	1,09	0,68-1,74	0,713
Развитие механической желтухи на второй линии	1,38	0,88-2,18	0,164
Развитие холангита на второй линии	1,19	0,78-1,80	0,417
Токсичность на второй линии	0,64	0,36-1,15	0,135
Токсичность 3-4 степени на второй линии	0,61	0,41-0,90	0,013
Редукция дозы	0,48	0,32-0,71	0,0002
Нарушения режима введения (отсрочка)	0,69	0,47-1,02	0,065
Проведение третьей и последующих линий	0,63	0,41-0,97	0,038

Факторы, показавшие статистическую значимость в однофакторном анализе, были включены в многофакторный регрессионный анализ Кокса, выполненный методом пошагового исключения. По результатам

многофакторного анализа независимыми прогностическими факторами ВВП во второй линии терапии оказались три параметра: эффект терапии первой линии, локализация первичной опухоли и степень ее дифференцировки. Соответствующие данные представлены в таблице 20 и на рисунке 4.

Таблица 20 – Многофакторный регрессионный анализ Кокса для выживаемости без прогрессирования второй линии в химиотерапевтических группах

Фактор	HR	95%CI	p
Эффект первой линии (прогрессирование, стабилизация, частичная регрессия)	0,61	0,43-0,87	0,006
Локализация (внутрипеченочная холангиокарцинома, внепеченочная дистальная холангиокарцинома, желчный пузырь, опухоль Клацкина)	0,82	0,68-0,99	0,049
G (1,2,3,4)	1,37	1,04-1,81	0,025



Рисунок 4 – Независимые значимые факторы для выживаемости без прогрессирования второй линии в химиотерапевтических группах

Аналогичный подход был использован для анализа ОВ для второй линии терапии. Результаты однофакторного регрессионного анализа Кокса приведены в таблице 21.

Таблица 21 – Однофакторный регрессионный анализ Кокса для общей выживаемости второй линии в химиотерапевтических группах

Фактор	HR	95%CI	p
Пол	0,90	0,58-1,38	0,620
Возраст, лет	1,00	0,99-1,02	0,692
FOLFOX/FOLFIRI/Капецитабин	2,03	1,44-2,86	0,00005
Эффект первой линии	0,73	0,51-1,05	0,086
Время до прогрессирования после первой линии	0,91	0,86-0,96	0,001
Вид прогрессирования	1,66	0,97-2,82	0,063
Чувствительность к платине	0,54	0,32-0,89	0,015
Токсичность на первой линии	1,35	0,49-3,69	0,561
Токсичность 3-4 степени на первой линии	1,09	0,71-1,65	0,700
ECOG до начала лечения	2,04	1,26-3,30	0,004
ECOG первой линии	1,44	0,75-2,76	0,276
ECOG первой линии	4,86	2,90-8,13	0,0000001
Наличие сопутствующей патологии	1,02	0,53-1,99	0,943
Локализация	1,04	0,85-1,28	0,709
T (1,2,3,4)	1,07	0,85-1,34	0,566
T (1-2/3-4)	1,10	0,72-1,68	0,666
N (0/1)	1,38	0,88-2,18	0,162
M (0/1)	1,74	1,14-2,68	0,011
G (1,2,3,4)	1,73	1,23-2,43	0,002
G (1-2/3-4)	1,95	1,27-2,98	0,002
Стадия (I, II, III, IV)	1,41	1,02-1,94	0,036
Операция (0/1)	0,44	0,26-0,75	0,002
Мутации (0/1)	0,68	0,43-1,09	0,111

Развитие механической желтухи на первой линии	2,20	1,25-3,88	0,006
Развитие холангита на первой линии	1,97	1,18-3,30	0,010
Развитие механической желтухи на второй линии	3,11	1,91-5,04	0,000004
Развитие холангита на второй линии	2,16	1,37-3,40	0,0009
Токсичность на второй линии	1,22	0,56-2,65	0,609
Токсичность 3-4 степени на второй линии	0,90	0,59-1,38	0,635
Редукция дозы	0,86	0,56-1,30	0,472
Нарушения режима введения (отсрочка)	1,27	0,82-1,96	0,285
Проведение третьей и последующих линий	0,070	0,04-0,13	0,0000001

Факторы, достигшие статистической значимости, были включены в многофакторный анализ, выполненный методом пошагового исключения.

По итогам многофакторного анализа Кокса независимыми факторами, ассоциированными с ОВ для второй линии терапии, оказались четыре параметра: режим химиотерапии, функциональный статус пациента по шкале ECOG во второй линии, факт выполнения хирургического вмешательства и развитие механической желтухи во второй линии лечения. Результаты анализа представлены в таблице 22 и на рисунке 5.

Таблица 22 – Многофакторный регрессионный анализ Кокса для общей выживаемости второй линии в химиотерапевтических группах

Фактор	HR	95%CI	p
FOLFOX/FOLFIRI/Капецитабин	1,59	1,03-2,44	0,035
ECOG 2 линии	2,21	1,12-4,34	0,022
Операция (0/1)	0,42	0,24-0,74	0,002
Развитие механической желтухи на второй линии	3,02	1,84-4,97	0,00001

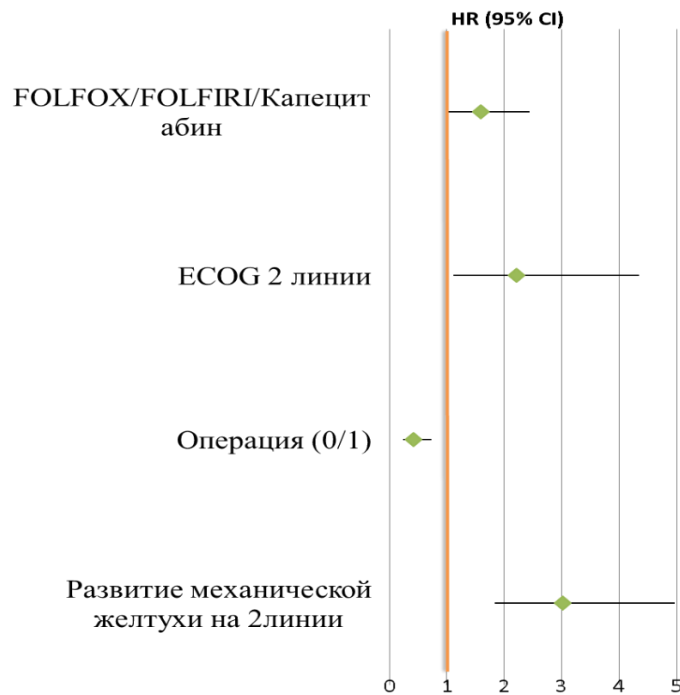


Рисунок 5 – Независимые значимые факторы для общей выживаемости второй линии в химиотерапевтических группах

Согласно данным многофакторного анализа, выполнение хирургического вмешательства являлось благоприятным прогностическим фактором и ассоциировалось со снижением риска летального исхода на 58%. В то же время развитие механической желтухи во второй линии терапии сопровождалось трехкратным увеличением риска смерти, а ухудшение общего состояния пациента по шкале ECOG на одну единицу – увеличением риска летального исхода в 2,21 раза.

3.2.1 Резюме

Проведенный анализ эффективности различных режимов лекарственной терапии второй линии у пациентов с распространенным билиарным раком продемонстрировал существенные различия в клинических исходах в зависимости от выбранной терапевтической стратегии.

Установлено, что стандартные химиотерапевтические режимы второй линии на основе фторпиримидинов в комбинации с оксалиплатином (FOLFOX) или иринотеканом (FOLFIRI) характеризуются сопоставимыми показателями ОВ и ВВП. Несмотря на отсутствие объективных ответов, у большинства пациентов в указанных группах удавалось достичь стабилизации опухолевого процесса, что свидетельствует о наличии умеренной противоопухолевой активности данных режимов в условиях реальной клинической практики. В то же время показатели ВВП в химиотерапевтических группах оставались низкими и не превышали 3–5 месяцев, подчеркивая ограниченный потенциал цитотоксической терапии во второй линии лечения билиарного рака.

Монотерапия капецитабином у пациентов с низким функциональным статусом (ECOG 2) продемонстрировала наименее благоприятные результаты как по частоте стабилизации заболевания, так и по показателям ОВ. Полученные данные свидетельствуют о низкой эффективности данного режима во второй линии терапии и указывают на его ограниченную клиническую целесообразность у пациентов с прогрессирующим билиарным раком.

Принципиально иные результаты были получены в группе пациентов, получавших молекулярно-направленную терапию. В данной когорте зарегистрированы объективные ответы на лечение, существенно более высокая медиана ВВП, а также значимое увеличение ОВ по сравнению со всеми химиотерапевтическими режимами. Достижение однолетней и пятилетней выживаемости у значительной части пациентов с таргетируемыми молекулярно-генетическими альтерациями подчеркивает потенциал персонализированного подхода во второй линии лечения билиарного рака.

Результаты регрессионного анализа Кокса позволили идентифицировать клинические и морфологические факторы, ассоциированные с выживаемостью пациентов во второй линии терапии. Для ВВП независимыми прогностическими факторами оказались эффект терапии первой линии, локализация первичной опухоли и степень ее дифференцировки. Для ОВ ключевое значение имели режим второй линии терапии, функциональный статус пациента по шкале ECOG,

выполнение хирургического вмешательства в анамнезе, а также развитие механической желтухи во время лечения.

Особое внимание заслуживает выявленное неблагоприятное прогностическое влияние механической желтухи и ухудшения функционального статуса пациентов, что подчеркивает необходимость тщательного отбора кандидатов для проведения второй линии системной терапии и ранней коррекции осложнений опухолевого процесса.

Таким образом, результаты данного раздела демонстрируют, что эффективность второй линии терапии билиарного рака остается ограниченной при использовании стандартных химиотерапевтических режимов и в значительной степени определяется клиническими характеристиками пациента и биологическими особенностями опухоли. Наиболее выраженное улучшение отдаленных результатов достигается при применении молекулярно-направленной терапии у пациентов с выявленными таргетируемыми альтерациями, что обосновывает необходимость внедрения молекулярно-генетического профилирования в алгоритмы принятия клинических решений и служит предпосылкой для дальнейшего изучения факторов, предсказывающих эффективность персонализированного лечения.

3.3 Токсичность различных режимов лекарственной терапии второй линии билиарного рака

3.3.1 Общая характеристика токсичности

Все пациенты, включенные в исследование, в рамках первой линии лечения получали платиносодержащие режимы химиотерапии: гемцитабин + цисплатин (GemCis) – 85 (68,6%) пациентов и гемцитабин + оксалиплатин (GemOx) – 39 (31,4%) пациентов.

Проявления токсичности на фоне первой линии химиотерапии были зарегистрированы у подавляющего большинства больных – у 114 (91,9%)

пациентов, при этом статистически значимо чаще токсические реакции отмечались в группе GemCis по сравнению с GemOx (97,7% против 79,5%; $p=0,002$). В то же время частота клинически значимой токсичности 3–4 степени между группами достоверно не различалась и составила 48,2% и 43,6% соответственно ($p=0,388$). Спектр токсических осложнений 3–4 степени первой линии терапии представлен в таблице 23; межгрупповых различий по отдельным видам токсичности выявлено не было.

Таблица 23 – Токсичность 3–4 степени на ХТ первой линии

Число пациентов	GemCis		GemOx		Всего	
	85		39		124	
Гематологическая	31	36,5	10	25,6	41	33,1
Гепатотоксичность	5	5,9	7	17,9	12	9,7
Тошнота/рвота	8	9,4	-	-	8	6,5
Кардиотоксичность	-		1	2,6	1	0,8
Астения	13	15,3	4	10,3	17	13,7
Аллергическая реакция	1	1,2	-	-	1	0,8
Инфузионная реакция	2	2,4	-	-	2	1,6
Нейротоксичность	8	9,4	5	12,8	13	10,5
Всего токсичность 3–4 степени	41	48,2	17	43,6	58	46,8
Среднее число курсов	5,1±2,3		4,8±2,7		5,0±2,4	

До начала первой линии химиотерапии лабораторные отклонения от референсных значений выявлялись у 59 (47,6%) пациентов, чаще в группе GemCis. При этом выраженность нарушений не превышала 2 степени по шкале СТСАЕ v5.0. Анализ зависимости между наличием исходных лабораторных отклонений и риском развития токсичности 3–4 степени на первой линии химиотерапии показал отсутствие статистически значимой ассоциации, что свидетельствует о низкой прогностической ценности исходных лабораторных показателей в отношении развития тяжелых нежелательных явлений (Таблица 24).

Таблица 24 – Частота развития токсичности на первой линии в зависимости от наличия отклонений от нормы показателей в крови до начала лечения

	GemCis (n=85)		GemOx (n=39)	
	Без отклонений	С отклонениями	Без отклонений	С отклонениями
Число пациентов	39	46	26	13
Токсичность 3–4 степени на первой линии ХТ	17 (43,6%)	24 (52,2%)	12 (46,2%)	5 (38,5%)

К моменту начала второй линии терапии только у 10 (8,1%) пациентов в анамнезе отсутствовали проявления токсичности, тогда как у 58 (46,8%) больных клинически значимая токсичность 3–4 степени была зарегистрирована уже на этапе первой линии лечения. Анализ частоты токсичности первой линии в зависимости от выбранного режима второй линии показал, что пациенты группы FOLFIRI имели статистически значимо меньшую частоту предшествующей токсичности по сравнению с другими терапевтическими группами (Таблица 25).

Таблица 25 – Частота развития токсичности 3-4 степени на первой линии ХТ в группах препаратов второй линии

	Режим второй линии терапии								Всего	
	FOLFOX		FOLFIRI		Капецитабин		Молекулярно-направленная терапия			
Число пациентов	47		47		20		10		124	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Токсичность на первой линии	24	51,1 *0,047	15	31,9	12	60,0 *0,031	7	70,0 *0,031	58	46,8

Примечание – * Статистически значимые различия по сравнению с группой FOLFIRI, $p < 0,05$.

На фоне проведения второй линии лекарственной терапии нежелательные явления 1–4 степени были зафиксированы у 109 (87,9%) пациентов. Частота токсичности 3–4 степени не различалась между группами и составила 38,3% при

Ладонно- подошвен- ный синдром	1	2,1	-	-	4	20,0	3	30,0	8	6,5
Астения	2	4,3	2	4,3	1	5,0	-	-	5	4,0
Диарея	2	4,3	10	21,3 *0,014	3	15,0	-	-	15	12,1
Нейроток- сичность	7	14,9	-	- *0,006	-	-	-	-	7	5,6
Кожная токсичнос- ть	-	- +0,0005	-	- +0,0005	-	- +0,0 08	4	40,0	4	3,2
Нарушение зрения/ Гиперфос- фатемия	-	- +0,004	-	- +0,004	-	- +0,0 30	3	30,0	3	2,4
Всего токсичность	42	89,4	44	93,6 #0,046	15	75,0	8	80,0	109	87,9
Всего токсичность 3–4 степени	18	38,3	19	40,4	8	40,0	3	30,0	48	38,7

Примечание – * Статистически значимые различия по сравнению с FOLFOX, $p < 0,05$; +статистически значимые различия по сравнению с МНТ, $p < 0,05$; # статистически значимые различия по сравнению с МНТ, $p < 0,05$.

Развитие токсичности потребовало коррекции лечения у значительной доли пациентов (Таблица 27).

Таблица 27 – Редукция доз второй линии терапии

Редукция дозы	Режим второй линии терапии								Всего	
	FOLFOX		FOLFIRI		Капецита- бин		Молекулярно- направленная терапия			
Число пациентов	47		47		20		10		124	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Фторпиримидины	20	42,6	19	40,4	9	45,0	-	-	48	38,7

Степень редукции 1	6	12,8	5	10,6	-	-	-	-	11	8,9
2	11	23,4	13	27,7	4	20,0	-	-	28	22,6
3	1	2,1	-	-	1	5,0	-	-	2	1,6
4	2	4,3	1	2,1	4	20,0	-	-	7	5,7
Препараты платины	23	48,9	1	2,1	-	-	-	-	24	19,4
Степень редукции 1	6	12,8	-	-	-	-	-	-	6	4,8
2	14	29,8	1	2,1	-	-	-	-	15	12,1
3	1	2,1	-	-	-	-	-	-	1	0,8
4	2	4,3	-	-	-	-	-	-	2	1,6
Иринотекан	-	-	19	40,4	-	-	-	-	19	15,3
Степень редукции 1	-	-	5	100,6	-	-	-	-	5	4,0
2	-	-	13	27,7	-	-	-	-	13	10,5
4	-	-	1	2,1	-	-	-	-	1	0,8
МНТ	-	-	-	-	-	-	5	50,0	5	
Степень редукции 3	-	-	-	-	-	-	4	40,0	-	-
4	-	-	-	-	-	-	1	10,0	1	0,8
Всего редукция	22	46,8	20	42,6	9	45,0	5	50,0	56	45,2
Отсрочка терапии	28	59,6	28	59,6	14	70,0	6	60,0	76	61,3

Редукция доз препаратов второй линии была выполнена у 56 (45,2%) больных, а отсрочка очередного курса терапии – у 76 (61,3%) пациентов. Несмотря на высокую частоту коррекций лечения, прекращение второй линии терапии по причине токсичности потребовалось лишь у 5 пациентов, что указывает на приемлемую переносимость проводимого лечения при условии адекватного мониторинга и своевременной модификации доз.

3.3.2 Характеристика гематологической токсичности

Гематологическая токсичность 3–4 степени во второй линии терапии была зарегистрирована исключительно у пациентов, получавших режимы FOLFOX и

FOLFIRI, и выявлена у 31 пациента. Структура гематологических осложнений представлена в таблице 28. Наиболее частым проявлением являлась нейтропения, развивавшаяся как изолированно (77,5%), так и в сочетании с тромбоцитопенией и/или анемией.

Таблица 28 – Структура гематологической токсичности в группах

Вид токсичности	Режим второй линии ХТ				Всего	
	FOLFOX		FOLFIRI			
Число пациентов	14		17		31	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Анемия	-	-	1	5,9	1	3,2
Нейтропения	10	71,5	14	82,3	24	77,5
Тромбоцитопения	1	7,1	-	-	1	3,2
Нейтропения + Тромбоцитопения	3	21,4	1	5,9	4	12,9
Анемия + Нейтропения + Тромбоцитопения	-	-	1	5,9	1	3,2

Анемия и тромбоцитопения, как правило, носили транзиторный характер и купировались в течение 1–2 курсов терапии, тогда как нейтропения могла сохраняться до 4 курсов лечения. В общей сложности в группах FOLFOX и FOLFIRI было проанализировано 537 курсов химиотерапии (247 и 290 курсов соответственно). Частота развития гематологической токсичности в пересчете на курс терапии оставалась относительно низкой и составила 10,4% для нейтропии, 1,3% – для тромбоцитопении и 0,4% – для анемии (Таблица 29, Рисунок 6).

Таблица 29 – Частота развития различных видов гематологической токсичности в группах, число курсов с токсичностью и токсичность на курс

Вид токсичности	Режим второй линии ХТ								Всего			
	FOLFOX				FOLFIRI							
Число пациентов	47		Число курсов с токсичностью	Токсичность на курс (%)	47		Число курсов с токсичностью	Токсичность на курс (%)	94		Число курсов с токсичностью	Токсичность на курс (%)
	Абс.	%			Абс.	%			Абс.	%		
Анемия	-	-	-	-	2	4,3	2	0,7	2	2,1	2	0,4
Нейтропения	13	27,7	28	11,3	16	34,0	28	9,7	29	30,9	56	10,4
Тромбоцитопения	4	8,5	5	2,0	2	4,3	2	0,7	6	6,4	7	1,3

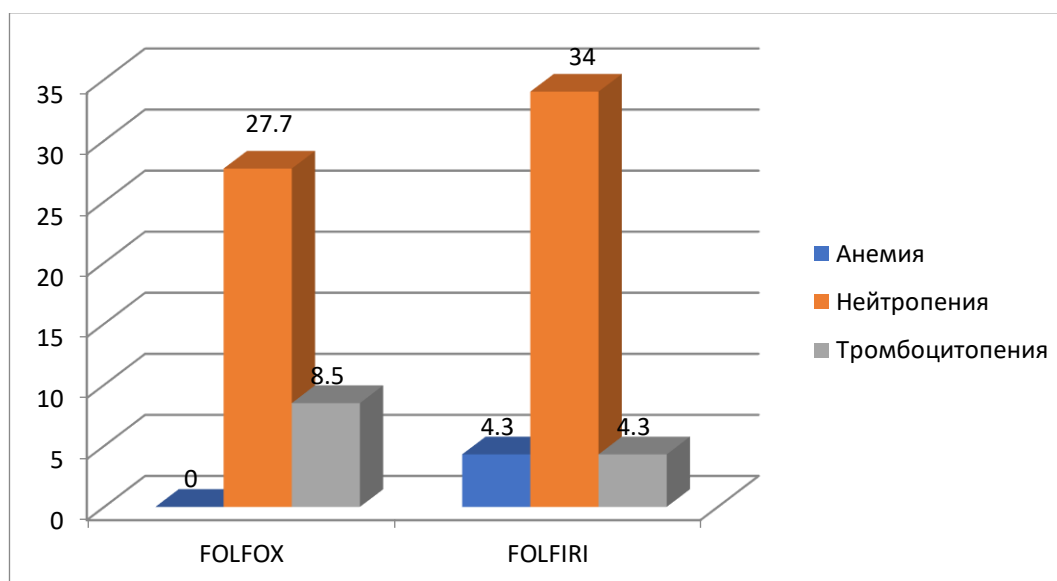


Рисунок 6 – Частота различных видов гематологической токсичности 3-4 степени

3.3.3 Резюме

Таким образом, результаты проведенного анализа свидетельствуют о том, что лекарственная терапия второй линии билиарного рака в условиях реальной клинической практики сопровождается высокой частотой нежелательных явлений, однако в большинстве случаев токсичность носит управляемый характер и не приводит к преждевременному прекращению лечения.

Несмотря на сопоставимую частоту токсичности 3–4 степени между различными режимами второй линии, выявлены различия в ее спектре, отражающие фармакологические особенности применяемых препаратов. Это подчеркивает необходимость индивидуального подхода к выбору схемы терапии с учетом предшествующего лечения, клинического состояния пациента и ожидаемого профиля нежелательных явлений.

Важно отметить, что токсичность, хотя и требует частых коррекций доз и отсрочек лечения, не являлась самостоятельным лимитирующим фактором эффективности терапии. Это указывает на целесообразность поиска дополнительных критериев стратификации пациентов, выходящих за рамки оценки переносимости химиотерапии.

В условиях ограниченной эффективности стандартных режимов второй линии и сопоставимого профиля токсичности особое значение приобретает изучение факторов, способных предсказывать клиническую пользу от альтернативных лечебных стратегий. В этой связи особый интерес представляет анализ влияния молекулярно-генетических нарушений на результаты терапии, а также определение прогностических и предиктивных факторов, ассоциированных с эффективностью таргетной и иммунотерапии, что и стало предметом последующего раздела настоящего исследования.

3.4 Влияние различных молекулярно-генетических нарушений во второй (и последующих) линии терапии билиарного рака. Факторы прогноза, эффективности таргетной/иммунотерапии у пациентов с молекулярно-генетическими нарушениями

3.4.1 Общая характеристика пациентов

В рамках исследования молекулярно-генетическое тестирование опухолевого материала было выполнено у 106 пациентов, что составило 85,5% от всей когорты. Клинически значимые альтерации выявлены у 64 больных (60,4%), в то время как у 42 пациентов (39,6%) мутационный профиль в пределах примененных диагностических панелей не выявил нарушений.

Корреляционный анализ показал наличие статистически значимой связи между наличием в опухоли альтераций и исходным функциональным статусом пациентов по ECOG до начала системного лечения ($R=-0,23$; $p=0,020$), а также локализацией первичной опухоли ($R=-0,25$; $p=0,008$). Таким образом, распределение альтераций в популяции не являлось случайным и могло отражать как биологическую гетерогенность билиарного рака, так и особенности отбора пациентов на проведение молекулярной диагностики в условиях реальной клинической практики.

В зависимости от локализации опухоли частота выявления альтераций варьировала: при внутрипеченочной ХК альтерации регистрировались у 55 из 80 пациентов (68,5%), при раке желчного пузыря – у 6 из 15 (40%), при опухоли Клацкина – у 2 из 7 (28,6%), а при внепеченочной дистальной ХК – у 1 из 4 (25,0%) (Таблица 30).

Несмотря на количественные различия, статистическая значимости между подгруппами не было, что, вероятно, связано с ограниченной численностью некоторых локализаций.

Таблица 30 – Наличие альтераций в зависимости от локализации опухоли

Локализация	Число пациентов	Есть альтерации	Нет альтераций
внутрипеченочная холангиокарцинома	80	55(68,5%)	25(31,5%)
внепеченочная дистальная холангиокарцинома	4	1(25,0%)	3(75,0%)
желчный пузырь	15	6(40%)	9(60%)
опухоль Клацкина	7	2(28,6%)	5(71,4%)
Всего	106	64(60,4%)	42(39,6%)

Сравнение клинических характеристик пациентов с альтерациями и без них (Таблица 31) показало, что группа с выявленными мутациями была статистически значимо моложе ($54,2 \pm 12,1$ года против $61,5 \pm 10,0$ года; $p=0,001$), а также включала существенно большую долю пациентов с ECOG 0 на момент начала лечения (29,7% против 11,9%; $p=0,026$). При этом распределение по полу, стадиям заболевания, степени дифференцировки опухоли и частоте сопутствующей патологии значимо не различалось.

Таблица 31 – Характеристика пациентов в зависимости от наличия альтераций

		Есть альтерации		Нет альтераций		Всего	
Число пациентов		64		42		106	
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
пол	Муж.	21	32,8	14	33,3	35	33,0
	Жен.	43	67,2	28	66,7	71	67,0
ECOG на момент начала лечения	0	19	29,7	5	11,9 *0,02 6	24	22,6
	1	43	67,2	34	81,0	77	72,7
	2	2	3,1	3	7,1	5	4,7
Стадия	1	-	-	1	2,4	1	0,9
	2	6	9,4	4	9,5	10	9,4
	3	18	28,1	17	40,5	35	33,0
	4	40	62,5	20	47,6	60	56,6

G	1	5	7,8	6	14,3	11	10,4
	2	33	51,6	16	38,1	49	46,2
	3	25	39,0	19	45,2	44	41,5
	4	1	1,6	1	2,4	2	1,9
Сопутствующая патология		54	84,4	39	92,9	93	87,7
Средний возраст		54,2±12,1		61,5±10,0 *0,001		57,1±11,8	

Примечание – * Статистически значимые различия между группами, $p < 0,05$.

Спектр молекулярных нарушений (Таблица 32, Рисунок 7) характеризовался преобладанием следующих альтераций: IDH1 – 14 случаев (21,9%), NRAS – 11 случаев (17,2%) и FGFR2 – 10 случаев (15,6%). Далее по частоте встречались BRAF и KRAS pG12.A (по 6 случаев; 9,4% каждый), а также ряд более редких альтераций (IDH2, MSI-H, TMB, HER2-гиперэкспрессия/амплификация, FGFR3 и др.). При анализе распределения отдельных вариантов по локализациям явной зависимости выявлено не было, что дополнительно подчеркивает молекулярную неоднородность билиарного рака.

Важно отметить, что из 64 пациентов с выявленными альтерациями 19 (29,7%) имели варианты, которые в рамках настоящего исследования расценивались как нетаргетируемые (KRAS pG12.A, NRAS и IDH2), то есть не предполагающие назначение стандартизованной молекулярно-направленной терапии в реальной клинической практике.

Таблица 32 – Виды альтераций в зависимости от локализации опухоли

Альтерации	Локализация опухоли				Всего
	внутрипеченочная холангиокарцинома	внепеченочная дистальная холангиокарцинома	желчный пузырь	опухоль Клацкина	
Число пациентов с мутацией	55	1	6	2	64
BRAF	6 (10,9%)	-	-	-	6 (9,4%)
HER2 - гиперэкспрессия	2 (3,6%)	-	1 (16,7%)	-	3 (4,7%)
BRCA1	2 (3,6%)	-	2 (33,3%)	-	4 (6,2%)

BRCA2	1 (1,8%)	-	-	-	1 (1,6%)
KRAS pG12.A	3 (5,4%)	-	2 (33,3%)	1(50%)	6 (9,4%)
NRAS	11 (20%)	-	-	-	11 (17,2%)
IDH1	14 (25,4%)	-	-	-	14 (21,9%)
IDH2	2 (3,6%)	-	-	-	2 (3,1%)
FGFR2	10 (18,2%)	-	-	-	10 (15,6%)
FGFR3	-	1(100%)	-	-	1 (1,6%)
MSI-H	1 (1,8%)	-	-	1(50%)	2 (3,1%)
TMB	2 (3,6%)	-	-	-	2 (3,1%)
HER2-амплификация	1 (1,8%)	-	1 (16,7%)	-	2 (3,1%)

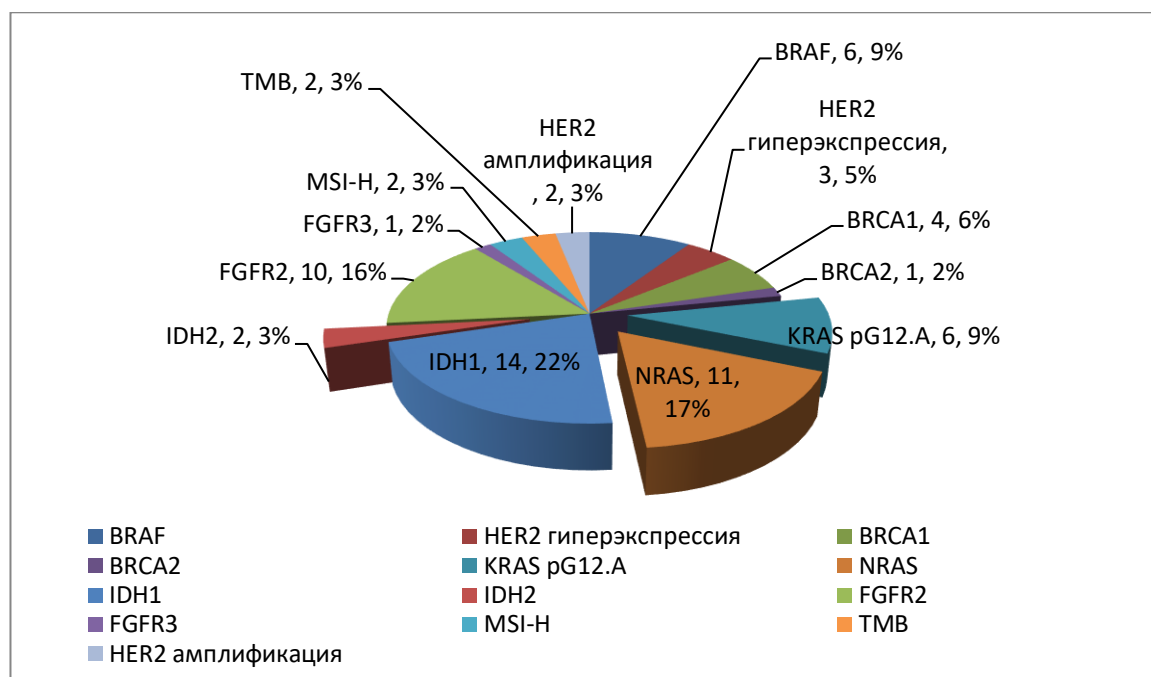


Рисунок 7 – Частота и виды молекулярных альтераций

С практической точки зрения существенное значение имел выбор метода молекулярно-генетической диагностики альтераций. Для верификации альтераций применялись ИГХ, ПЦР, FISH и NGS, при этом наиболее часто использовались комбинированные подходы ИГХ + ПЦР, а также NGS (Таблица 33). Такой дизайн диагностики отражает стратегию «поэтапного» выявления

нарушений, характерную для реальной практики: сначала поиск наиболее вероятных/доступных маркеров, далее – расширение диагностики при клинической необходимости.

Таблица 33 – Виды альтераций, диагностированные различными методами

Альтерации		Метод				
		ИГХ	ПЦР	NGS тестирование	ИГХ + ПЦР	ИГХ + FISH + ПЦР
Число исследований	106	1	2	29	73	1
BRAF	6	-	-	1 (3,5%)	5 (6,9%)	-
HER2- гиперэкспрессия	3	1 (100%)	-	-	2 (2,7%)	-
BRCA1	4	-	-	2 (6,9%)	2 (2,7%)	-
BRCA2	1	-	-	1 (3,4%)	-	-
KRAS pG12.A	6	-	1 (50,0%)	-	5(6,9%)	-
NRAS	11	-	1 (50,0%)	-	10 (13,7%)	-
IDH1	14	-	-	4 (13,8%)	10 (13,7%)	-
IDH2	2	-	-	1 (3,5%)	1 (1,4%)	-
FGFR2	10	-	-	10 (34,5%)	-	-
FGFR3	1	-	-	1 (3,5%)	-	-
MSI-H	2	-	-	-	2(2,7%)	-
TMB	2	-	-	2 (6,9%)	-	-
HER2- амплификация	2	-	-	1 (3,5%)	-	1 (100%)
Нет мутаций	42	-	-	6 (20,7%)	36 (49,3%)	-

Среди 13 типов молекулярно-генетических нарушений, выявленных в исследуемой когорте, 10 относились к категории потенциально таргетируемых. Однако реализация персонализированного подхода оказалась возможной лишь у части пациентов. Так, из 45 больных с выявленными таргетируемыми альтерациями молекулярно-направленная терапия была назначена 23 (51,1%) пациентам, при этом в большинстве случаев применялись ингибиторы тирозинкиназ (n=20), тогда как иммунотерапия была использована лишь у 3 пациентов (Рисунок 8).

Распределение молекулярно-направленных препаратов соответствовало характеру выявленных генетических нарушений. Эрдафитиниб назначался пациентам с альтерациями в генах FGFR2 и FGFR3 (n=9), комбинация дабрафениба с траметинибом – при наличии мутации BRAFV600E (n=6). Иммунотерапия пембролизумабом применялась у пациентов с фенотипом MSI-H (n=2), тогда как комбинация ниволумаба с ипилимумабом была использована у одного пациента с высоким уровнем мутационной нагрузки (ТМВ-Н).

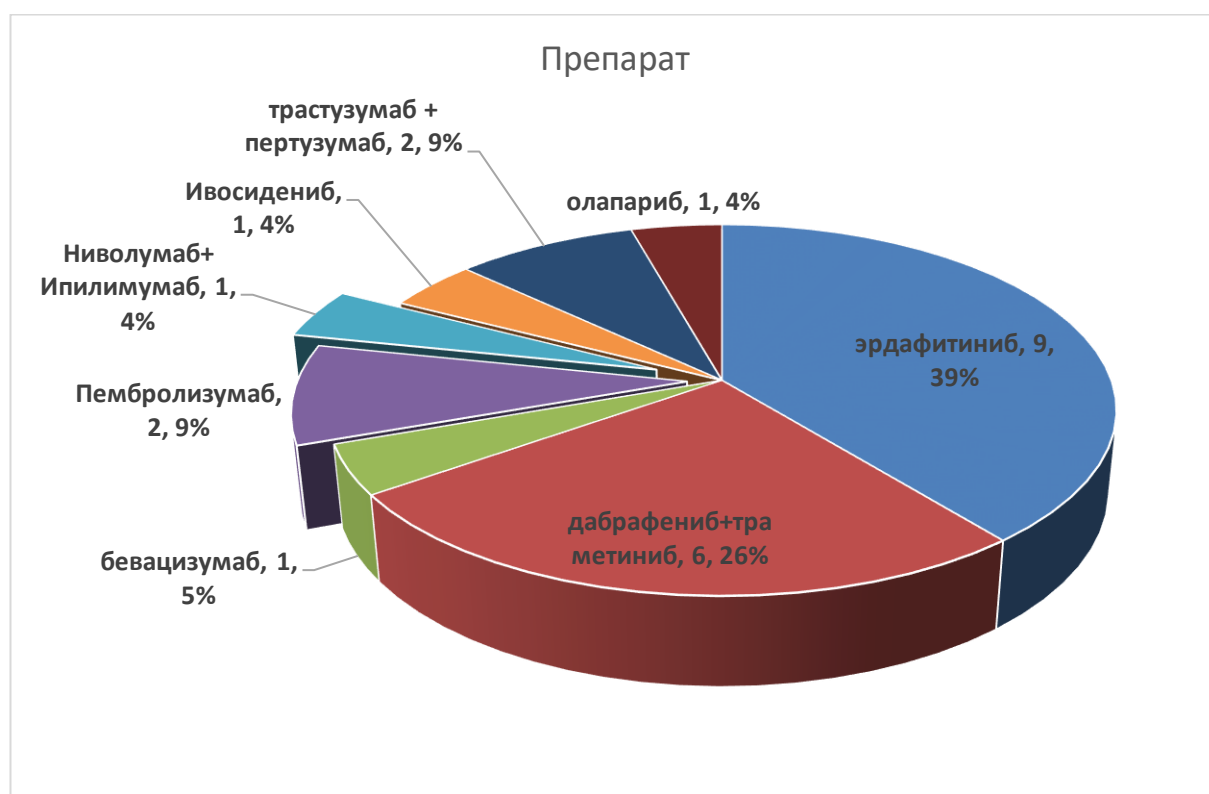


Рисунок 8 – Препараты, применявшиеся при лечении таргетируемых альтераций

При амплификации HER2 двум пациентам проводилось лечение комбинацией трастузумаба и пертузумаба. У одного пациента с мутацией в гене BRCA1 применялась комбинация химиотерапии с олапарибом, а при наличии мутации IDH1 у одного пациента был назначен ивосидениб (Таблица 34).

Таблица 34 – Молекулярно-направленная терапия в зависимости от вида альтерации

Вид альтерации	N	Препарат								Не лечили
		Эрдафитиниб	Дабрафениб + Траметиниб	Бевацизумаб	Пембролизумаб	Ниволумаб+ Ипилимумаб	Ивосидениб	Трастузумаб + пертузумаб	ХТ + олапариб	
Число исследований	106	9	6	1	2	1	1	2	1	83
BRAF	6	-	6	-	-	-	-	-	-	-
HER2-гиперэкспрессия	3	-	-	-	-	-	-	-	-	3
BRCA1	4	-	-	-	-	-	-	-	1	3
BRCA2	1	-	-	-	-	-	-	-	-	1
KRAS pG12.A	6	-	-	-	-	-	-	-	-	6
NRAS	11	-	-	-	-	-	-	-	-	11
IDH1	14	-	-	1	-	-	1	-	-	12
IDH2	2	-	-	-	-	-	-	-	-	2
FGFR2	10	8	-	-	-	-	-	-	-	2
FGFR3	1	1	-	-	-	-	-	-	-	-
MSI-H	2	-	-	-	2	-	-	-	-	-
TMB	2	-	-	-	-	1	-	-	-	1
HER2-амплификация	2	-	-	-	-	-	-	2	-	-
Нет мутаций	42	-	-	-	-	-	-	-	-	42

Из 13 выявленных альтераций таргетируемыми являлись 10. Из 45 пациентов с таргетируемыми альтерациями в рамках нашего исследования МНТ получили лишь 23 (51,1%) – 20 ингибиторы тирозинкиназ и 3 иммунотерапию. У 9 пациентов эрдафитиниб применяли при наличии альтераций в гене FGFR2 и FGFR3, дабрафениб + траметиниб – при наличии альтерации BRAFV600E у 6

пациентов, пембролизумаб – при наличии MSI-H у 2 пациентов, ниволумаб + ипилимумаб – при наличии TMB-H у 1 пациента, трастузумаб + пертузумаб – при наличии амплификации HER2 у 2 пациентов, ХТ + олапариб – при наличии альтерации в гене BRCA1 у 1 пациента, ивосидениб – при наличии альтерации в гене IDH1 у 1 пациента.

Анализ сроков назначения молекулярно-направленной терапии (МНТ) показал, что таргетные и иммунные препараты применялись на различных этапах противоопухолевого лечения – от второй до шестой линии терапии (Таблица 35).

Таблица 35 – Сроки проведения молекулярно-направленной терапии

Мутации	N	Вид молекулярно-направленной терапии							
		Эрдафитиниб	Дабрафениб + траметиниб	Бевацизумаб	Пембролизумаб	Ниволумаб + ипилимумаб	Ивосидениб	трастузумаб + пертузумаб	ХТ + олапариб
Число исследований	24	9	6	1	2	1	1	2	1
2 линия	10	4	3	-	2	1	-	-	-
3 линия	8	3	2	1	-	-	-	-	-
4 линия	5	1	1	-	-	-	1	1	1
6 линия	1	1	-	-	-	-	-	-	-

Наиболее часто МНТ назначалась во второй линии лечения – у 10 пациентов (41,7% всех случаев проведения МНТ). В данной ситуации преимущественно использовали ингибиторы FGFR (эрдафитиниб – 4 случая) и комбинацию дабрафениб + траметиниб при мутации BRAFV600E (3 случая). Иммунотерапия во второй линии применялась реже (пембролизумаб – 2 пациента, ниволумаб + ипилимумаб – 1 пациент).

В третьей линии терапия была проведена у 8 пациентов (33,3%). На этом этапе также сохранялась тенденция к применению таргетных препаратов,

преимущественно ингибиторов FGFR (3 случая) и комбинации BRAF/MEK-ингибиторов (2 случая), а также в одном случае использовался бевацизумаб.

В четвертой линии МНТ назначена 5 пациентам (20,8%). На данном этапе спектр применяемых препаратов был более разнообразным: использовались эрдафитиниб, дабрафениб + траметиниб, ивосидениб, комбинация трастузумаб + пертузумаб и химиотерапия в сочетании с олапарибом – по одному случаю каждого варианта.

Лишь у одного пациента (4,2%) МНТ была назначена в шестой линии лечения (эрдафитиниб), что отражает возможность использования таргетной терапии даже в поздних этапах заболевания при сохранении удовлетворительного общего состояния.

Таким образом, в большинстве случаев молекулярно-направленная терапия применялась во второй и третьей линиях лечения (75,0% наблюдений), что соответствует современной концепции раннего использования таргетных препаратов при наличии клинически значимых молекулярных альтераций. Вместе с тем часть пациентов получала МНТ в более поздних линиях, что демонстрирует индивидуализированный подход к выбору терапии в условиях реальной клинической практики.

3.4.2 Влияние наличия альтераций на результаты лечения

Все пациенты в первой линии терапии получали платиносодержащие режимы (GemCis или GemOx). Анализ ОВ и ВБП от начала первой линии в зависимости от наличия альтераций представлен на рисунках 9–10 и в таблице 36.

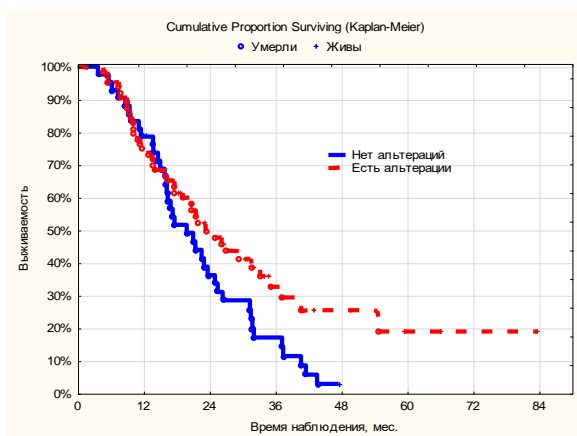


Рисунок 9 – Влияние наличия альтераций на общую выживаемость от начала первой линии, $p=0,048$

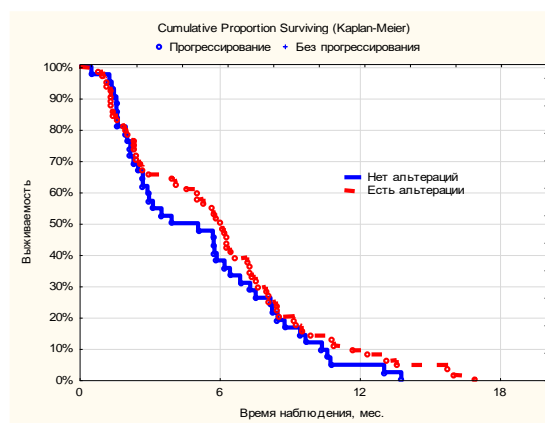


Рисунок 10 – Влияние наличия альтераций на выживаемость без прогрессирования первой линии терапии, $p=0,307$

Таблица 36 – Общая выживаемость и выживаемость без прогрессирования для первой линии в зависимости от наличия мутаций

	Общая выживаемость		Выживаемость без прогрессирования	
	Мутации есть	Мутаций нет	Мутации есть	Мутаций нет
Число пациентов	64	42	64	42
6 мес.	95,3±2,6	95,2±3,3	51,6±6,2	38,1±7,5
1 год	74,7±5,5	78,6±6,3	9,4±3,6	4,8±3,3
2 года	49,8±6,6	36,2±7,6	-	-
3 года	32,6±7,0	17,1±6,2	-	-
Медиана	23,2 мес.	19,1 мес.	6,0 мес.	4,0 мес.
p	0,048		0,307	

Показано, что наличие альтераций ассоциировалось со статистически значимым увеличением общей выживаемости: медиана ОВ составила 23,2 месяца при наличии альтераций против 19,1 месяца при их отсутствии ($p=0,048$). При этом выживаемость без прогрессирования в первой линии достоверно не различалась: медиана ВВП составила 6,0 месяца у пациентов с альтерациями и 4,0

месяца у пациентов без мутаций ($p=0,307$). Такая диссоциация результатов (ОВ отличается, ВВП – нет) указывает, что преимущество по ОВ вероятнее связано не с эффективностью первой линии, а с различиями в последующем лечении и доступности последующих опций терапии.

Эта интерпретация согласуется с тем, что наличие альтераций не влияло на чувствительность к платине: доля пациентов, расцененных как чувствительные к платине, составила 26,6% при наличии альтераций и 26,2% при их отсутствии.

Во второй линии терапии структура назначений отличалась в зависимости от молекулярного статуса (Таблица 37, Рисунок 11). В целом в обеих группах доминировали режимы FOLFOX и FOLFIRI. Однако у пациентов без выявленных альтераций статистически значимо чаще применялся капецитабин ($p=0,010$), что может отражать как клинические особенности этой подгруппы, так и ограниченность альтернативных лечебных опций при отсутствии «мишени» для таргетной/иммунотерапии.

Таблица 37 – Препараты второй линии в зависимости от наличия альтераций

Режим терапии	Альтераций нет (n=42)		Альтерации есть (n=64)		Всего (n=106)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
FOLFOX	12	28,6	26	40,6	38	35,9
FOLFIRI	21	50,0	25	39,1	46	43,4
Капецитабин	9	21,4*	3	4,7	12	11,3
МНТ	-	-	10	15,6	10	9,4

Примечание – * Статистически значимые различия по сравнению с группой с альтерациями, $p<0,05$.

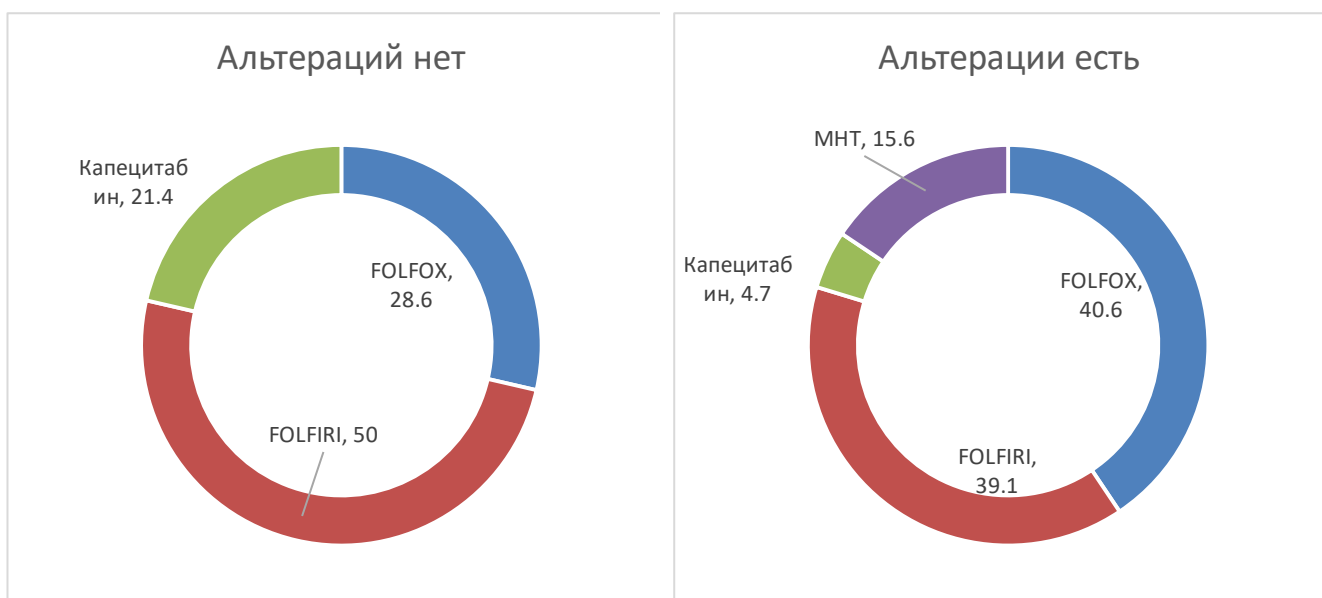


Рисунок 11 – Препараты второй линии в зависимости от наличия мутаций

Для корректного сравнения ВБП второй линии с учетом сразу двух факторов (тип лечения и наличие альтераций) были сформированы 7 групп (Таблица 38, Рисунок 12). Полученные результаты показали, что назначение молекулярно-направленной терапии во второй линии (у пациентов с таргетируемыми альтерациями) сопровождается статистически значимым увеличением ВБП по сравнению со всеми химиотерапевтическими подходами – как у пациентов с мутациями, так и без них. При этом внутри «химиотерапевтических» подгрупп наблюдалась тенденция к лучшим показателям ВБП у пациентов без альтераций, однако статистической значимости эти различия не достигали.

Таблица 38 – Выживаемость без прогрессирования для второй линии в зависимости от вида лечения и наличия мутаций

ВБП после второй линии	FOLFOX		FOLFIRI		Капецитабин		МНТ
	Альтераций нет	Альтерации есть	Альтераций нет	Альтерации есть	Альтераций нет	Альтерации есть	
Число пациентов	12	26	21	25	9	3	10

6 мес.	33,3±13,6	19,2±7,7	52,4±10,9	20,0±8,0	11,1±10,5	-	88,9±10,5
1 год	8,3±8,0	3,8±3,8	4,8±4,6	-	-	-	74,1±16,1
1,5 года	-	-	-	-	-	-	44,4±18,9
Медиана	4,4 мес. *0,0006	2,6 мес. *0,000001	6,1 мес. *0,00004	3,3 мес. *0,000001	3,1 мес. *0,0006	- *0,019	14,0 мес.

Примечание – * Статистически значимые различия по сравнению с группой лечения таргетными препаратами, $p < 0,05$.

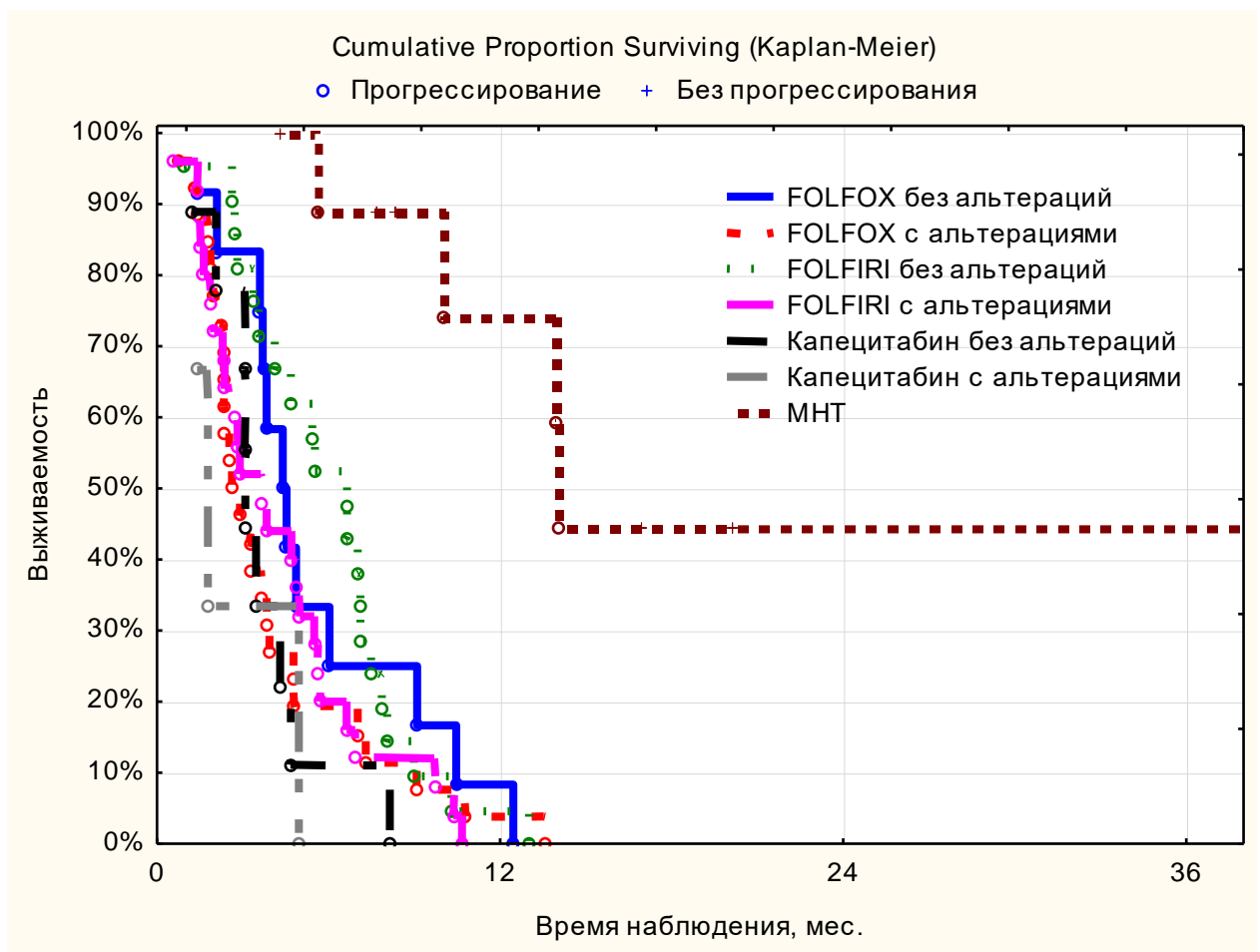


Рисунок 12 – Выживаемость без прогрессирования для второй линии в зависимости от схемы лечения и наличия мутаций

3.4.3 Результаты молекулярно-направленной терапии

Молекулярно-направленная терапия (МНТ) в различные линии лечения была проведена 23 пациентам с таргетируемыми альтерациями. Профиль переносимости характеризовался тем, что нежелательные явления отмечались у 69,6% пациентов (Таблица 39). Наиболее клинически значимыми проявлениями токсичности были ладонно-подошвенный синдром, кожная токсичность, а также нарушения зрения/гиперфосфатемия. У части пациентов отмечались сочетанные варианты токсичности (две и более реакций), что отражает необходимость динамического мониторинга и коррекции лечения в реальной практике.

Таблица 39 – Виды и частота токсичности молекулярно-направленной терапии

Эффект	Частота	Степень	Препарат							
			эрдафитиниб	Дабрафениб + траметиниб	бевацизумаб	Пембролизумаб	Ниволумаб + Ипилимумаб	Ивосидениб	трастузумаб + пертузумаб	ХТ + олапариб
Число пациентов	23		9	6	1	2	1	1	2	1
Ладонно-подошвенный синдром	7 (30,4%)	1 2 3	2 3	1 1	-	-	-	-	-	-
Нарушение зрения/гиперфосфатемия	8 (34,8%)	2 3	4	4						
Кожная токсичность	7 (30,4%)	2 3	4 3							
Нефротоксичность	1 (4,3%)	3	1							
Нейротоксичность	1 (4,3%)	3			1					

Редукция доз МНТ проводилась у 11 (47,8%) пациентов, причем степень редукции варьировала, что указывает на индивидуализированный подход к ведению токсичности.

Оценка противоопухолевого ответа (Таблица 40) показала, что на фоне МНТ у 12 пациентов (52,2%) была достигнута частичная регрессия, у 9 – стабилизация заболевания, и у 1 пациента зарегистрирован полный эффект. Эти результаты подчеркивают клиническую значимость персонализированных подходов при наличии «мишени», особенно с учетом крайне ограниченных возможностей стандартной химиотерапии во второй и последующих линиях.

Таблица 40 – Эффективность молекулярно-направленной терапии

Эффект	N	Препарат							
		эрдафитиниб	Дабрафениб + траметиниб	бевацизумаб	Пембролизумаб	Ниволумаб + Ипилимумаб	Ивосидениб	трастузумаб + пертузумаб	ХТ + олапариб
Число пациентов	23	9	6	1	2	1	1	2	1
Без эффекта	1								1
Стабилизация	9	3		1	2		1	2	
Частичная регрессия	12	6	5			1			
Полный эффект	1		1						
Медиана длительности лечения, мес.		7,5 [5,7;11,5]	19,3 [10;20,3]	14	11,3 [5,6;17]	18,1	16	3,5 [2,3;4,7]	1,4

Согласно данным, представленным в таблице 41 и на рисунке 13, медиана ВВП на фоне МНТ составила 14 месяцев. При анализе длительности лечения медиана продолжительности терапии по группе МНТ составила 10 месяцев [4,8; 15,7], при этом после окончания МНТ прогрессирование было зарегистрировано у 52,2% пациентов.

Таблица 41 – Выживаемость без прогрессирования на фоне молекулярно-направленной терапии

	ВБП МНТ
Число пациентов	23
6 мес.	77,2±9,0
1 год	59,4±11,4
3 года	19,8±15,2
5 лет	19,8±15,2
Медиана	14,0 мес.

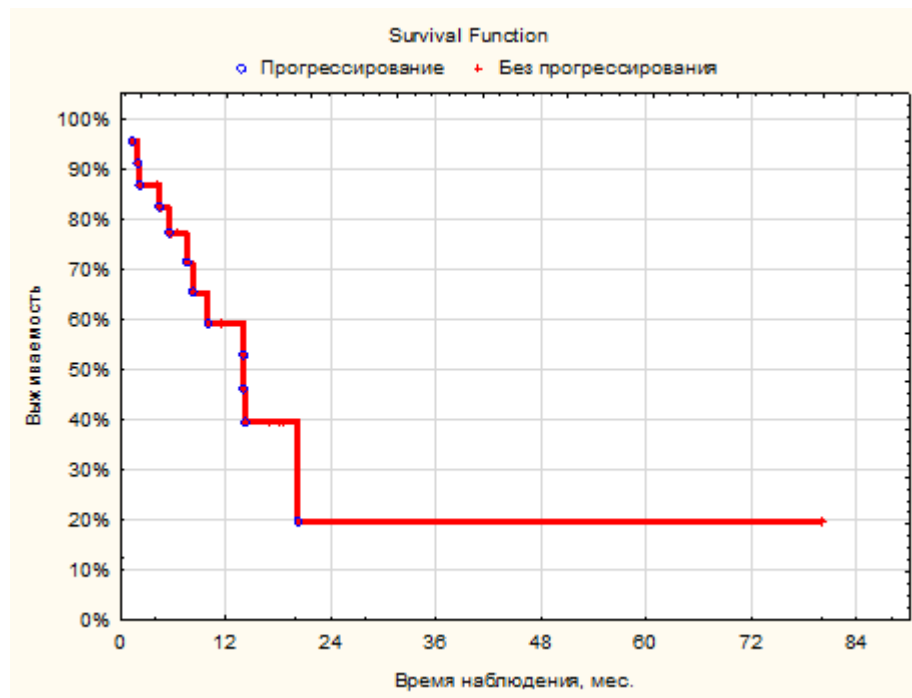


Рисунок 13 – Выживаемость без прогрессирования на фоне молекулярно-направленной терапии

Для оценки влияния МНТ на долгосрочные исходы были сформированы три клинические группы (Таблица 42):

- 1) пациенты с альтерациями, получившие МНТ (n=23);
- 2) пациенты с альтерациями без МНТ (n=41);
- 3) пациенты без альтераций (n=42), которым МНТ не показана.

Следует отметить, что из 41 пациента с альтерациями без назначения МНТ у 19 пациентов нетаргетируемые альтерации. 22 (53,7%) больным данной подгруппы проводили лечение регорафенибом.

Таблица 42 – Группы пациентов, выделенные с учетом наличия мутаций и проведением молекулярно-направленной терапии

	Число пациентов	Линий проведено
Мутации есть, лечили	23 (21,7%)	2-6
Мутации есть, не лечили	41 (38,7%)	2-6
Мутаций нет – не лечили	42 (39,6%)	2-5
Всего	106	

Сравнение клинических характеристик (Таблица 43) показало, что пациенты, получившие МНТ, исходно были более сохранными по ECOG, что потенциально может частично влиять на выживаемость.

Таблица 43 – Характеристика пациентов

		Альтерации есть, лечили		Альтерации есть, не лечили		Альтерации нет – не лечили		Всего	
Число пациентов		23		41		42		106	
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
пол	мужской	6	26,1	15	36,6	14	33,3	35	33,0
	женский	17	73,9	26	63,4	28	66,7	71	67,0
ECOG на момент начала лечения	0	12	52,2	7	17,1 *0,004	5	11,9 *0,0007	24	22,6
	1	11	47,8	32	78,0 *0,015	34	81,0 *0,007	77	72,7
	2	-	-	2	4,9	3	7,1	5	4,7
Стадия	I	-	-	-	-	1	2,4	1	1,0
	II	1	4,4	5	12,2	4	9,5	10	9,4
	III	7	30,4	11	26,8	17	40,5	35	33,0
	IV	15	65,2	25	61,0	20	47,6	60	56,6

Чувствительность к платине	Да	5	21,7	12	29,3	11	26,2	28	26,4
	Нет	18	78,3	29	70,7	31	73,8	78	73,6
Сопутствующая патология		20	87,0	34	82,9	39	92,9	93	87,7
Средний возраст		51,5±13,4		55,7±11,2		61,5±10,0 *0,001 +0,014		57,1±11,8 (22 – 77 лет, медиана 59 лет)	
Время наблюдения		28,1±17,2		20,7±14,0		21,2±11,1		22,5±13,9 (3,7-83,8 мес., медиана 19,5 мес.)	

Примечание – * Статистически значимые различия по сравнению с 1 группой, $p < 0,05$; +статистически значимые различия по сравнению со 2 группой, $p < 0,05$.

Однако различия по выживаемости оказались выраженными. Согласно данным таблицы 44 и на рисунке 14, медиана ОВ составила 35,0 месяца у пациентов, получивших МНТ, против 16,5 месяца у пациентов с альтерациями без МНТ ($p=0,0007$) и 19,1 месяца у пациентов без альтераций ($p=0,0002$).

Таблица 44 – Общая выживаемость в группах в зависимости от наличия мутаций и проведения молекулярно-направленной терапии

	Альтерации есть, лечили	Альтерации есть, не лечили	Альтерации нет – не лечили
Число пациентов	23	41	42
1 год	95,7±4,3	62,7±7,6	78,6±6,3
3 года	49,9±16,8	22,7±6,9	17,1±6,2
5 лет	49,9±16,8	-	-
Медиана	35,0 мес.	16,5 мес.*0,0007	19,1 мес.*0,0002

Примечание – * Статистически значимые различия по сравнению с группой пациентов с альтерациями, получивших МНТ, $p < 0,05$, 1–2 гр. – $p=0,0007$, 1–3 гр. – $p=0,0002$, 2–3 – гр. $p=0,751$.

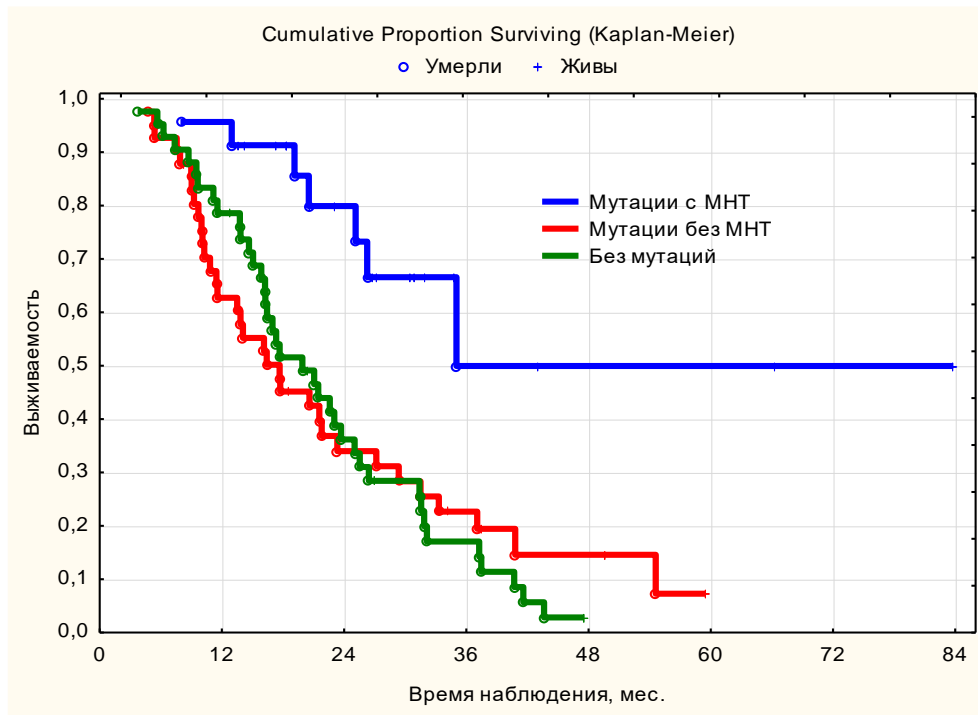


Рисунок 14 – Общая выживаемость в группах в зависимости от наличия мутаций и проведения молекулярно-направленной терапии, $p=0,002$

При этом у пациентов, не получавших МНТ, ОВ значимо не зависела от наличия альтераций ($p=0,751$ между группами 2 и 3).

Таким образом, ключевым фактором улучшения отдаленных результатов являлось не наличие альтерации само по себе, а возможность назначения терапии, направленной на выявленную молекулярную мишень.

3.4.4 Резюме

В выполненном исследовании продемонстрировано, что молекулярно-генетические нарушения выявляются у значимой доли пациентов с билиарным раком (60,4% среди протестированных), причем их частота варьирует в зависимости от локализации опухоли и ассоциируется с клиническими характеристиками пациентов (возраст и ECOG). Наиболее распространенными вариантами в анализируемой популяции являлись IDH1, NRAS и FGFR2, что отражает молекулярную неоднородность заболевания и необходимость системного подхода к диагностике.

Полученные данные показывают, что наличие альтераций не улучшает эффективность платиносодержащей химиотерапии первой линии, не влияет на чувствительность к препаратам платины и не приводит к достоверному увеличению ВВП в первой линии. Вместе с тем наличие альтераций связано с увеличением ОВ, что, по-видимому, обусловлено возможностью применения персонализированных лечебных стратегий в последующих линиях.

Назначение молекулярно-направленной терапии пациентам с таргетируемыми альтерациями обеспечивало выраженное преимущество по ВВП (медиана 14 месяцев) и по ОВ (медиана 35 месяцев), тогда как у пациентов с альтерациями без МНТ и у пациентов без альтераций показатели ОВ оставались сопоставимо низкими. Это подчеркивает принципиальную роль не только самой диагностики, но и реальной доступности лечения, направленного на обнаруженную молекулярную мишень.

При этом важным практическим выводом является то, что даже при наличии таргетируемых нарушений лишь часть пациентов получила МНТ (51,1% среди пациентов с таргетируемыми альтерациями), что отражает ограничения реальной клинической практики (организационные, лекарственные, временные, клинические). Следовательно, повышение доступности молекулярной диагностики и внедрение алгоритмов маршрутизации пациента к персонализированному лечению может рассматриваться как один из ключевых резервов улучшения результатов терапии билиарного рака.

Полученные результаты закономерно формируют основу для следующего этапа анализа, посвященного оценке эффективности третьей и последующих линий лечения: именно в этой части особенно важно определить, какие пациенты сохраняют клиническую пользу от продолжения активной терапии, каков вклад последовательности лекарственных линий в ОВ и какие прогностические факторы позволяют обоснованно выбирать дальнейшую тактику лечения после второй линии.

3.5 Анализ третьей и последующей линии терапии билиарного рака

3.5.1 Общие данные пациентов, получавших третью и последующую линию терапии

В рамках настоящего исследования третью линию системного лечения получили 83 пациента (66,9% от всей когорты). Анализ распределения числа проведенных линий терапии в зависимости от режима второй линии (Рисунок 15) продемонстрировал, что продолжение противоопухолевого лечения до третьей и последующих линий статистически значимо чаще наблюдалось у пациентов, получавших на второй линии схемы FOLFOX и FOLFIRI. Напротив, в группах капецитабина и молекулярно-направленной терапии (МНТ) переход к третьей линии отмечался существенно реже.

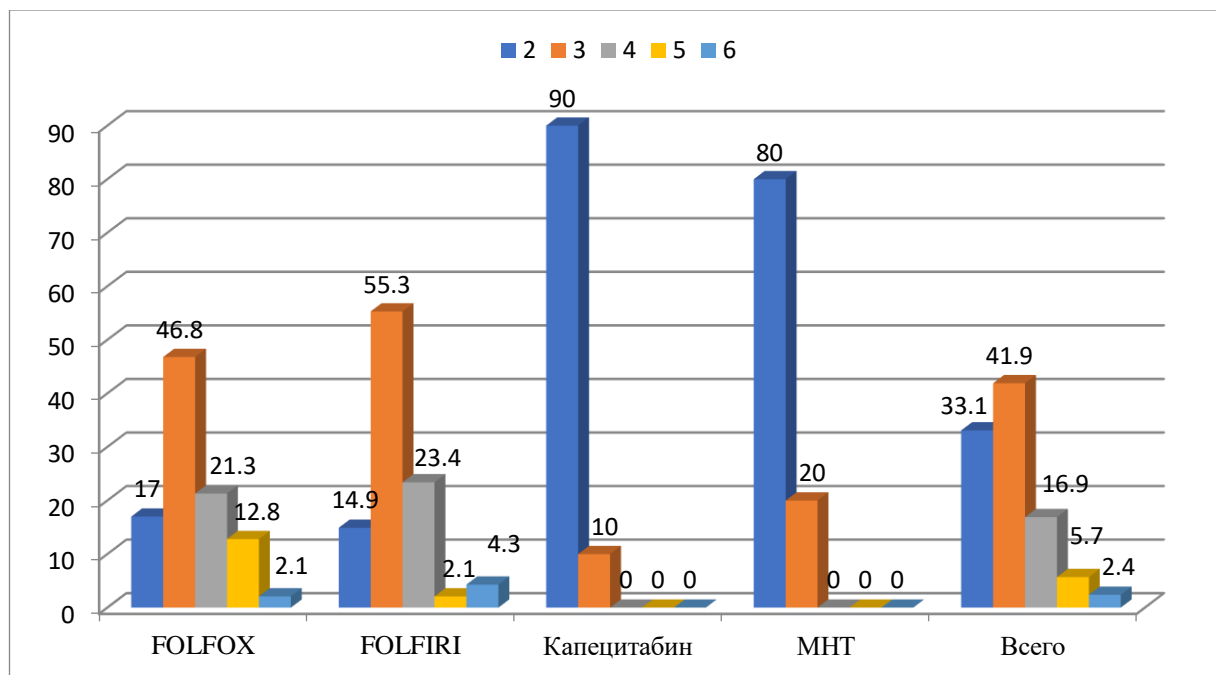


Рисунок 15 – Число линий, полученных за время наблюдения в зависимости от режима второй линии

Четвертую–шестую линии терапии получили исключительно пациенты, ранее лечившиеся FOLFOX или FOLFIRI (Таблица 45).

Таблица 45 – Число линий, полученных за время наблюдения в зависимости от режима второй линии

Линия	Режим второй линии ХТ								Всего	
	FOLFOX		FOLFIRI		Капецитабин		Молекулярно-направленная терапия			
Число пациентов	47		47		20		10		124	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
2	8	17,0	7	14,9	18	90,0	8	80,0	41	33,1
3	22	46,8	26	55,3	2	10,0 *0,003 +0,0004	2	20,0 * +0,045	52	41,9
4	10	21,3	11	23,4	-	-	-	-	21	16,9
5	6	12,8	1	2,1	-	-	-	-	7	5,7
6	1	2,1	2	4,3	-	-	-	-	3	2,4

Примечание – * Статистически значимые различия по сравнению с 1 группой, $p < 0,05$; +статистически значимые различия по сравнению со 2 группой, $p < 0,05$.

Следует подчеркнуть, что 18 больных на момент завершения наблюдения продолжали лечение, что свидетельствует о сохранении противоопухолевой активности терапии у части пациентов даже на поздних этапах заболевания.

При многофакторном анализе факторов, влияющих на ОВ от начала лечения установлено, что проведение третьей и последующих линий терапии ассоциировалось со статистически значимым снижением риска смерти (HR = 0,32; 95% ДИ: 0,20–0,49; $p = 0,0000001$) (Таблица 46),

Таблица 46 – Влияние на общую выживаемость от начала лечения (n=124)

Фактор	HR	95%CI	p
Токсичность на первой линии	0,95	0,38-2,35	0,914
Токсичность 3–4 степени на первой линии	0,92	0,61-1,39	0,699
Токсичность на второй линии	0,89	0,43-1,85	0,754
Токсичность 3–4 степени на второй линии	0,79	0,52-1,21	0,287

Редукция дозы	0,75	0,50-1,14	0,179
Нарушения режима введения (отсрочка)	0,92	0,60-1,40	0,685
Проведение третьей и последующих линий	0,32	0,20-0,49	0,0000001

В то же время развитие токсичности на первой и второй линиях, токсичность 3–4 степени, редукция доз и отсрочки введения препаратов достоверного влияния на ОВ не оказали.

Таким образом, сам факт возможности проведения последующих линий терапии является независимым благоприятным прогностическим фактором.

Назначения в третьей линии характеризовались выраженной гетерогенностью (Таблица 47). Использовались как цитостатические режимы (FOLFOX, FOLFIRI, GemCis, GemOx, капецитабин, паклитаксел, иринотекан), так и таргетные препараты (эрдафитиниб, дабрафениб + траметиниб, трастузумаб + пертузумаб) и мультикиназный ингибитор регорафениб.

Наиболее часто мы назначали регорафениб (41,0%), что отражает стремление к использованию альтернативных механизмов противоопухолевого воздействия после истощения стандартных цитостатических опций.

Таблица 47 – Препараты, использующиеся в третьей линии терапии

Режим третьей линии	Режим второй линии терапии								Всего	
	FOLFOX		FOLFIRI		Капецитабин		Молекулярно-направленная терапия			
Число пациентов	39		40		2		2		83	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
GemCis	1	2,6	2	5,0	-	-	-	-	3	3,6
GemOx	1	2,6	2	5,0	-	-	1	50,0	4	4,8
Капецитабин	1	2,6	1	2,5	-	-	-	-	2	2,4
FOLFOX	-	-	11	27,5	-	-	-	-	11	13,3
FOLFIRI	16	41,0	1	2,5	-	-	-	-	17	20,5

трастузумаб + пертузумаб	2	5,1	-	-	-	-	-	-	2	2,4
дабрафениб + траметиниб	1	2,6	1	2,5	-	-	-	-	2	2,4
Регорафениб	12	30,8	19	47,5	2	100	1	50,0	34	41,0
Эрдафитиниб	-	-	3	7,5	-	-	-	-	3	3,6
Паклитаксел	1	2,6	-	-	-	-	-	-	1	1,2
Иринотекан	4	10,3	-	-	-	-	-	-	4	4,8

При стратификации всех назначений на три группы (химиотерапия, МНТ, регорафениб) установлено (Таблица 48):

- при проведении химиотерапии в третьей линии стабилизация заболевания достигалась в 68,3% случаев;
- при применении регорафениба – в 88,2%;
- при использовании МНТ – помимо стабилизации (37,5%), регистрировались частичные регрессии (62,5%).

Таблица 48 – Наилучший эффект в зависимости от вида терапии и линии применения (абс. (%))

Эффект	Линии лечения										
	третья линия (n=83)			четвертая линия (n=31)			пятая линия (n=10)		шестая линия (n=3)		
	ХТ	МНТ	регорафениб	ХТ	МНТ	регорафениб	ХТ	регорафениб	ХТ	МНТ	регорафениб
Число пациентов	41	8	34	10	5	16	7	3	1	1	1
Нет эффекта	13 (31,7)	-	4 (11,8)	4 (40)	3 (60)	6 (37,5)	4 (57,1)	-	-	-	1 (100)
Стабилизация	28 (68,3)	3 (37,5)	30 (88,2)	6 (60)	1 (20)	10 (62,5)	3 (42,9)	3 (100)	1 (100)	1 (100)	-

Частичная регрессия	-	5 (62,5)	-	-	1 (20)	-	-	-	-	-	-
---------------------	---	-------------	---	---	-----------	---	---	---	---	---	---

Следовательно, в третьей линии МНТ обеспечивала наибольшую частоту объективных ответов, тогда как регорафениб преимущественно позволял добиться стабилизации процесса.

После третьей линии прогрессирование заболевания зарегистрировано у 70 пациентов, медиана времени до прогрессирования составила 3,8 мес. После четвертой линии медиана времени до прогрессирования составила 3,1 мес., после пятой – 3,6 мес. У пациентов, получивших шестую линию, наблюдение ограничено малым числом случаев.

Наиболее продолжительный период без прогрессирования отмечен у пациентов, получавших МНТ в третьей линии (медиана 7,5 мес.), тогда как при химиотерапии и регорафенибе данный показатель варьировал в пределах 3–4 мес (Таблица 49).

Таблица 49 – Частота и сроки прогрессирования в зависимости от вида лечения и линии ХТ

Эффект	Линии лечения										
	третья линия (n=83)			четвертая линия (n=31)			пятая линия (n=10)		шестая линия (n=2)		
	ХТ	МНТ	рего-рафе-ниб	ХТ	МНТ	рего-рафе-ниб	ХТ	рего-рафе-ниб	ХТ	МНТ	рего-рафе-ниб
Число пациентов	41	7	34	9	6	16	7	3	1	1	1
Прогрессирование (абс (%))	34 (82,9)	3 (37,5)	33 (97,1)	8 (88,9)	5 (83,3)	14 (87,5)	6 (85,7)	3 (100)	-	-	1 (100)

Медиана времени до прогрессирования, мес.	3,2 [1,9;5,5]	7,5 [2,3;14,3]	3,8 [3,1; 5,6]	3,4 [0,9; 5,4]	2,0 [1,4; 4,4]	3,0 [2,2; 4,5]	4,4 [2,3; 6,9]	3,6 [2,7; 5,7]	получает	получает	3,1
---	---------------	----------------	----------------	----------------	----------------	----------------	----------------	----------------	----------	----------	-----

Согласно данным, представленным на рисунке 16, при рассмотрении времени до прогрессирования с учетом получаемых режимов лечения видно, что на фоне проведения ХТ медиана продолжительности безрецидивного периода увеличивается. На фоне приема регорафениба время до прогрессирования у половины больных длится 3–4 месяца. На третьей линии терапии пациенты группы МНТ имеют самую большую длительность периода до прогрессирования. Далее по МНТ вывод сделать сложно, так как четвертую и последующую линию получили 7 пациентов (и 1 из них продолжает). По имеющимся данным, медиана времени до прогрессирования составляет 2 месяца.

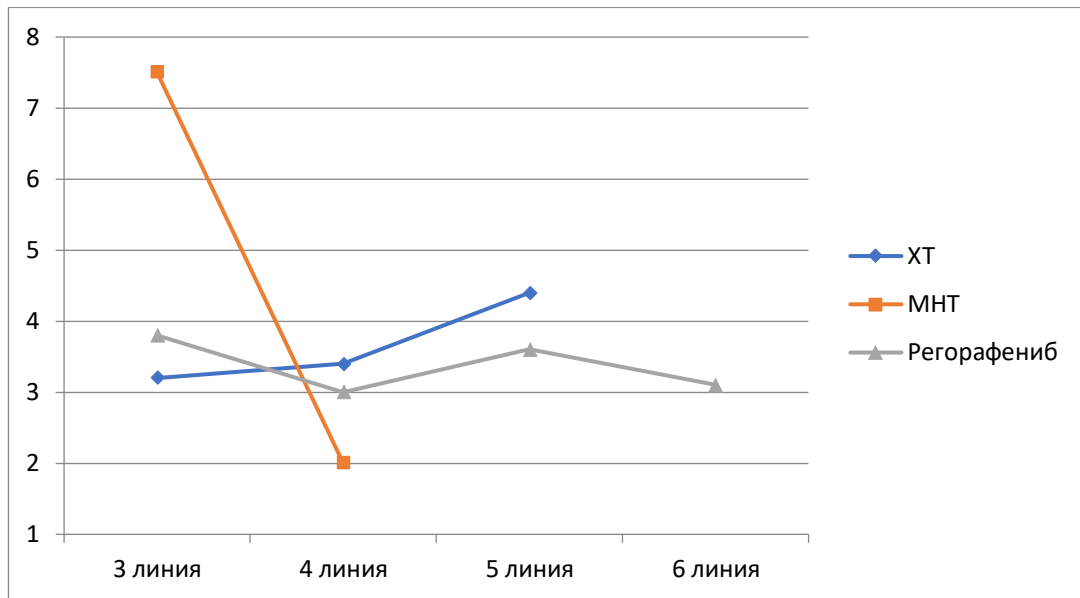


Рисунок 16 – Медиана времени до прогрессирования в зависимости от вида проводимой терапии и линии ее проведения

Анализ ОВ от начала лечения с учетом наличия молекулярных альтераций и типа терапии продемонстрировал:

- у пациентов без альтераций добавление регорафениба к химиотерапии сопровождалось статистически значимым увеличением ОВ по сравнению с одной химиотерапией ($p=0,012$);
- у пациентов с альтерациями наилучшие показатели ОВ достигнуты в группах ХТ + МНТ и МНТ (медиана не достигнута), что статистически значимо превосходило результаты одной химиотерапии ($p=0,007$ и $p=0,019$ соответственно);
- комбинация ХТ + регорафениб у пациентов с альтерациями уступала ХТ + МНТ ($p=0,019$).

Таким образом, при наличии таргетируемых альтераций включение МНТ в лечебную стратегию ассоциируется с максимальным выигрышем по ОВ.

Данные представлены в таблице 50 и на рисунке 17.

Таблица 50 – Общая выживаемость от начала лечения в зависимости от вида лечения

	Альтерации						
	Нет/не определяли		Есть				
	Химиотерапия	ХТ + регорафениб	Химиотерапия	ХТ + регорафениб	ХТ + МНТ	ХТ + регорафениб + МНТ	МНТ
Число пациентов	34	26	19	22	11	6	6
6 мес.	94,1±4,0	100	84,2±8,4	100	100	100	100
1 год	91,8±8,3	96,2±3,8	45,3±11,7	77,2±8,9	90,9±8,7	100	100
2 года	20,5±7,3	42,9±10,1	28,3±10,7	39,7±10,6	80,8±12,2	66,7±19,2	100
3 года	10,3±5,5	19,6±8,5	21,6±10,3	24,8±9,5	67,3±16,0	-	50,0±35,4
5 лет	-	-	-	-	67,3±16,0	-	50,0±35,4

Медиана	15 мес.	21,9 мес.*	10,9 мес.	21,5 мес.*	Не достигнута* +	Не достигнута *	Не достигнута *+
1-2 p= 0,012 , 1-3 p=0,689, 1-4 p= 0,028 , 1-5 p= 0,00007 , 1-6 p= 0,013 , 1-7 p= 0,004							
2-3 p=0,262, 2-4 p=0,915, 2-5 p= 0,009 , 2-6 p=0,373, 2-7 p=0,119							
3-4 p=0,269, 3-5 p= 0,007 , 3-6 p=0,096, 3-7 p= 0,019							
4-5 p= 0,019 , 4-6 p=0,356, 4-7 p=0,098							
5-6 p=0,482, 5-7 p=0,938, 6-7 p=0,501							

Примечание – * Статистически значимые различия по сравнению с 1 группой, p<0,05; +статистически значимые различия по сравнению с 3 группой, p<0,05.

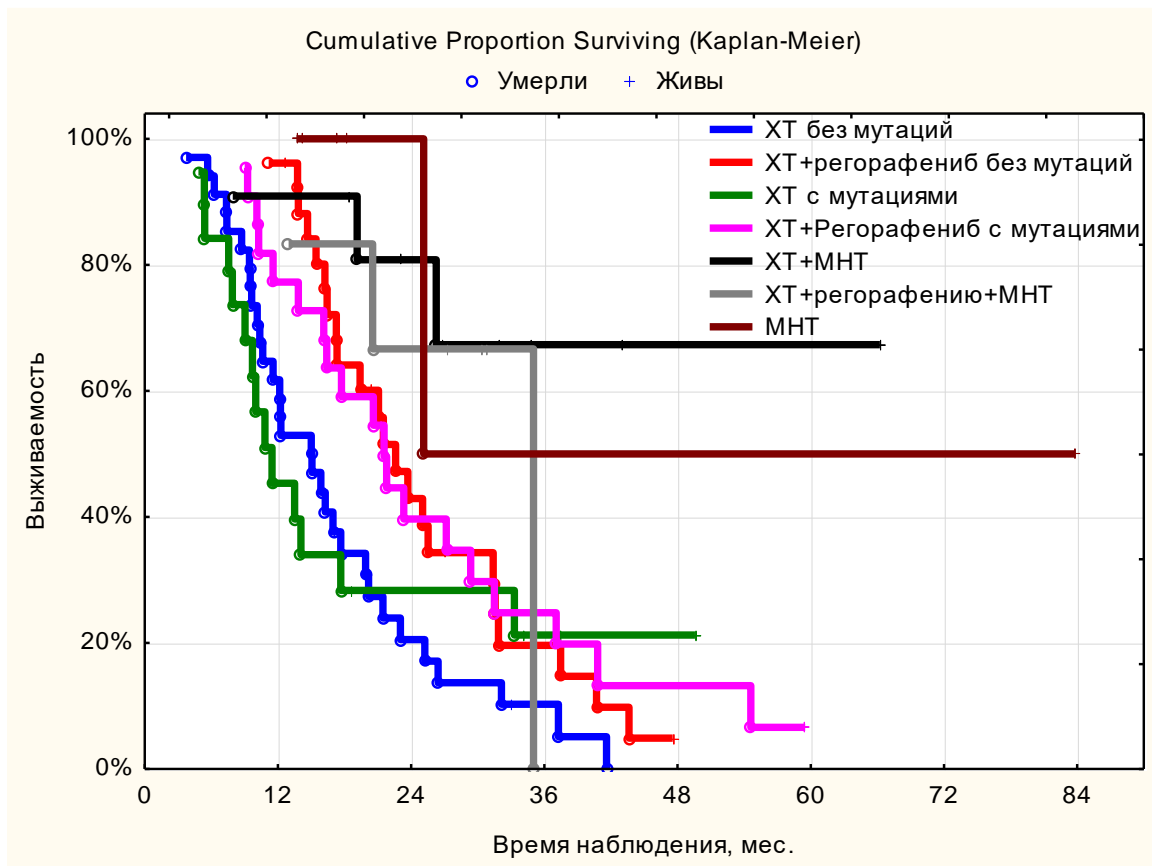


Рисунок 17 – Общая выживаемость от начала лечения в зависимости от вида лечения

3.5.2 Регорафениб в третьей и последующей линии терапии билиарного рака

За период наблюдения регорафениб получали 54 пациента, что составило значимую долю больных, достигших третьей и последующих линий терапии.

Таким образом, в настоящем исследовании регорафениб являлся одной из наиболее часто применяемых нами терапевтических опций после стандартных режимов химиотерапии.

Как представлено в таблице 51, в качестве терапии третьей линии регорафениб назначался 34 пациентам (63,0%), в четвертой линии – 16 (29,6%), в пятой – 3 (5,6%) и в шестой – 1 (1,8%) пациенту. Следовательно, в большинстве случаев препарат использовался именно в третьей линии, что отражает стремление к более раннему включению мультикиназного ингибитора в последовательность лечения.

Таблица 51 – Характеристика пациентов, получивших регорафениб

		Линия назначения регорафениба				Всего	
		3		4-6			
Число пациентов		34		20		54	
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
пол	Муж.	17	50,0	4	20,0	21	38,9
	Жен.	17	50,0	16	80,0 *0,028	33	61,1
ECOG на момент начала лечения	0	7	20,6	3	15,0	10	18,5
	1	26	76,5	17	85,0	43	79,6
	2	1	2,9	-	-	1	1,9
Стадия	1	1	2,9	-	-	1	1,9
	2	5	14,7	1	5,0	6	11,1
	3	11	32,4	10	50,0	21	38,9
	4	17	50,0	9	45,0	26	48,2
G	1	3	8,8	3	15,0	6	11,1
	2	13	38,2	10	50,0	23	42,6
	3	18	52,9	7	35,0	25	46,3
Сопутствующая патология		30	88,4	17	85,0	47	87,0
Мутации (из пациентов с генетическим исследованием)		15/31	48,4	13/19	68,4	28/50	56,0
Средний возраст		54,2±12,1		61,5±10,0 *0,001		57,1±11,8	

Примечание – * Статистически значимые различия по сравнению с назначением регорафениба на 3 линии, $p < 0,05$.

Анализ клинических характеристик выявил статистически значимые различия по возрасту и полу при назначении препарата в поздних линиях терапии. Так, в группе 4–6 линии пациенты были старше ($61,5 \pm 10,0$ против $54,2 \pm 12,1$ лет; $p=0,001$), а доля женщин была достоверно выше (80,0% против 50,0%; $p=0,028$). Это может отражать особенности клинического отбора пациентов либо различия в переносимости предшествующей терапии.

Большинство больных имели удовлетворительный функциональный статус: ECOG 0–1 зарегистрирован у 98,1% пациентов. Преобладали стадии III–IV (87,1%), что соответствует распространенному характеру заболевания в исследуемой популяции. По степени дифференцировки опухоли чаще отмечались G2–G3 (88,9%).

Молекулярно-генетические альтерации (среди обследованных пациентов) выявлены у 56,0%, при этом несколько чаще – в группе более позднего назначения препарата (68,4% против 48,4%), однако статистической оценки различий не представлено.

Согласно таблице 52, регорафениб преимущественно назначался пациентам с внутриспеченочной ХК (72,2%), что отражает как распространенность данной локализации в исследовании, так и ее более частое достижение третьей линии терапии.

Таблица 52 – Локализация опухоли у пациентов, получивших регорафениб

Локализация	абс	%
внутриспеченочная холангиокарцинома	39	72,2
внепеченочная дистальная холангиокарцинома	2	3,7
желчный пузырь	10	18,5
опухоль Клацкина	3	5,6
Всего	54	

Результаты эффективности в зависимости от линии назначения представлены в таблице 53.

Таблица 53 – Эффективность регорафениба в зависимости от линии применения

Эффект	Линия								Всего	
	3		4		5		6			
Число исследований	34		16		3		1		54	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Прогрессирование	4	11,8	6	37,5	-	-	1	100	11	20,4
Стабилизация	30	88,2	10	62,5	3	100	-	-	43	79,6

При применении в третьей линии стабилизация заболевания достигнута у 30 из 34 пациентов (88,2%), тогда как при назначении в 4–6 линиях – у 13 из 20 пациентов (65,0%; $p=0,047$). Объективные регрессии (частичные или полные) при терапии регорафенибом в настоящем исследовании не зарегистрированы.

Таким образом, клинический эффект препарата реализуется преимущественно за счет стабилизации опухолевого процесса.

Все пациенты в первой линии получали платиносодержащую химиотерапию. Распределение режимов второй линии представлено в таблице 54.

Наиболее часто регорафениб назначался после FOLFIRI (48,2%) и FOLFOX (46,3%). После капецитабина и молекулярно-направленной терапии препарат назначался единично.

Таблица 54 – Характеристика пациентов, получивших регорафениб в зависимости от второй линии терапии

Режим второй линии терапии	Линия назначения регорафениба								Всего	
	3		4		5		6			
Число исследований	34		16		3		1		54	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
FOLFOX	12	35,3	10	62,5	3	100	-	-	25	46,3
FOLFIRI	19	55,9	6	37,5	-	-	1	100	26	48,2

Капецитабин	2	5,9	-	-	-	-	-	-	2	3,7
МНТ	1	2,9	-	-	-	-	-	-	1	1,8

Из таблицы 55 следует, что при назначении регорафениба в третьей линии стабилизация достигалась:

- после FOLFOX – у 91,7% пациентов,
- после FOLFIRI – у 94,7% пациентов.

При назначении в 4–6 линиях частота стабилизации снижалась до 60,0–69,2%. В группе пациентов после FOLFIRI различия носили статистически значимый характер ($p=0,047$). Нежелательные явления зарегистрированы у 50 пациентов (92,6%). Частота токсичности не зависела от линии назначения препарата: 94,1% при назначении в третьей линии и 90,0% – в 4–6 линиях.

Таблица 55 – Частота достижения стабилизации в зависимости от режима лечения на второй линии и сроков назначения препарата

Режим второй линии терапии	Линия назначения регорафениба								Всего	
	3		4		5		6			
Число исследований	34		16		3		1		54	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
FOLFOX	11/12	91,7	6/10	60,0	3/3	100	-	-	20/25	80,0
FOLFIRI	18/19	94,7	4/6	66,7	-	-	0/1	-	22/26	84,6
Капецитабин	0/2	-	-	-	-	-	-	-	0/2	-
МНТ	1/1	100	-	-	-	-	-	-	1/1	100

Структура токсичности представлена в таблице 56. Наиболее частыми осложнениями были:

- ладонно-подошвенный синдром – 46,3%,
- повышение АЛТ/АСТ/билирубина – 38,9%,
- стоматит – 29,6%,
- повышение артериального давления – 20,4%,
- диарея – 16,7%.

Таблица 56 – Виды и частота токсичности после приема регорафениба

Вид токсичности	Частота	Степень	N
Повышение АЛТ/АСТ/Билирубина	21 (38,9%)	1	1
		2	3
		3	16
		4	1
Стоматит	16 (29,6%)	1	2
		2	7
		3	7
Диарея	9 (16,7%)	2	4
		4	5
Ладонно-подошвенный синдром	25 (46,3%)	1	1
		2	8
		3	16
Повышение АД	11 (20,4%)	2	4
		3	7
Нарушение зрения/гиперфосфатемия	8 (34,8%)	2	4
		3	4
Кожная токсичность	1 (1,9%)	3	1
Нефротоксичность	1 (1,9%)	2	1

Комбинация двух и более видов токсичности отмечена у 22 пациентов. Редукция дозы потребовалась 83,3% больных, преимущественно по причине токсичности 3 степени.

Несмотря на высокую частоту коррекции доз, лечение в большинстве случаев продолжалось, что свидетельствует о возможности управления нежелательными явлениями.

Отдаленные результаты лечения регорафенибом представлены в таблице 57 и на рисунках 18 и 19.

Частота прогрессирования после начала терапии регорафенибом составила 94,4% (51 из 54 пациентов). Медиана ВБП – 3,7 месяца, медиана ОВ – 5,7 месяца.

Таблица 57 – Выживаемость (от начала приема регорафениба)

	ВБП	ОВ
Число пациентов	54	54
3 мес.	71,5±6,2	96,2±2,6

6 мес.	10,1±4,3	48,2±7,1
1 год	2,0±1,9	10,0±4,8
Медиана	3,7 мес.	5,7 мес.

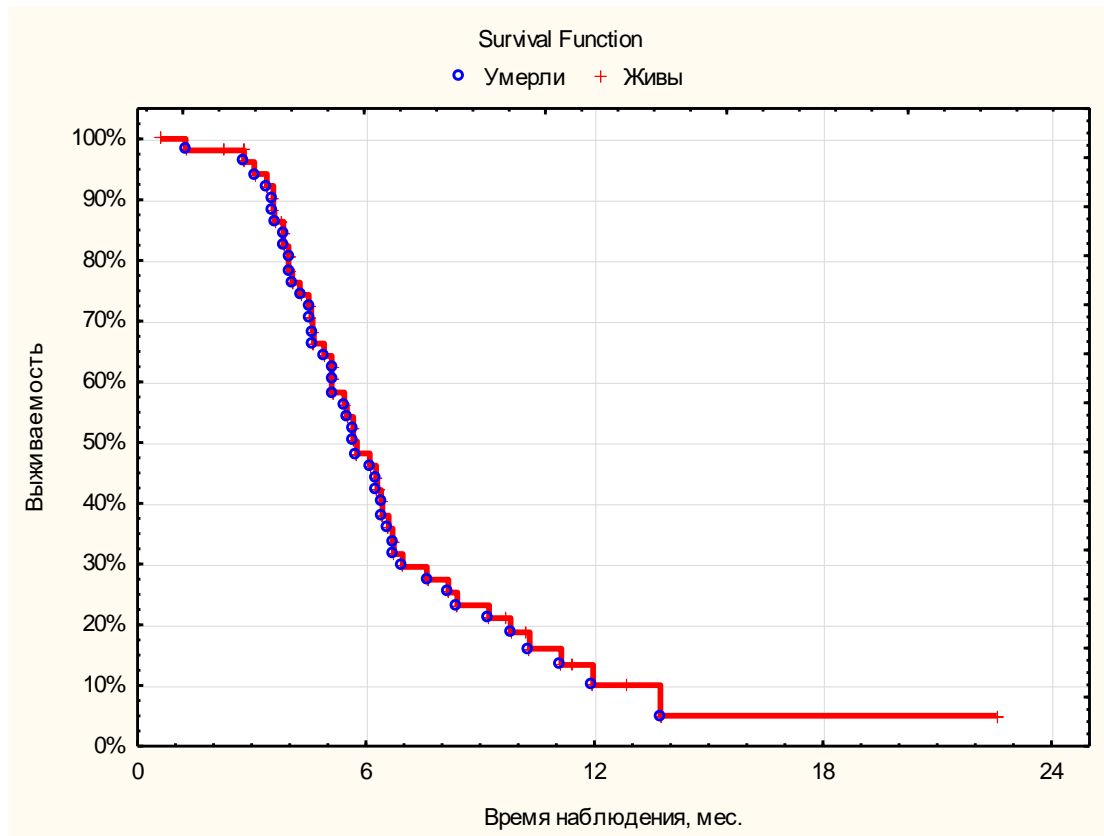


Рисунок 18 – Общая выживаемость от начала лечения регорафенибом

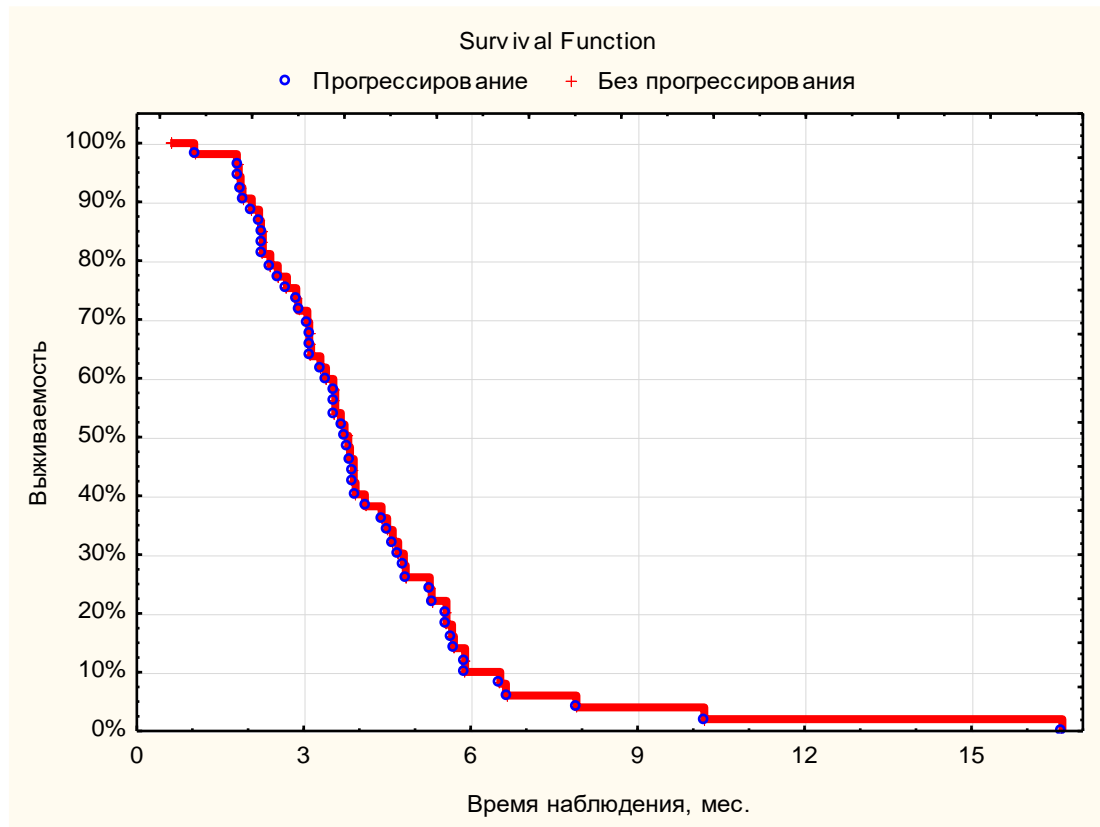


Рисунок 19 – Выживаемость без прогрессирования от начала лечения регорафенибом

Частота прогрессирования после приема регорафениба – 94,4% (51/54 пациентов). Смертность – 81,5% (44/54) (Таблица 58).

Таблица 58 – Отдаленные результаты в зависимости от линии назначения регорафениба

	Линия назначения регорафениба				Всего	
	3		4-6			
Число пациентов	34		20		54	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Частота прогрессирования	33	97,1	18	90,0	51	94,4
Смертность	30	88,2	14	70,0	44	81,5

Анализ влияния линии назначения препарата на выживаемость представлен в таблице 59 и на рисунках 20 и 21.

- Медиана ВБП при назначении в 3 линии составила 3,8 месяца, в 4–6 линиях – 3,1 месяца ($p=0,177$) (Таблица 59, Рисунок 20).
- Медиана ОВ – 5,7 и 5,5 месяца соответственно ($p=0,932$) (Таблица 59, Рисунок 21).

Статистически значимого влияния линии назначения регорафениба на показатели выживаемости не выявлено.

Таблица 59 – Выживаемость в зависимости от линии назначения регорафениба

Линия назначения регорафениба	ВБП		ОВ	
	3	4-6	3	4-6
Число пациентов	34	20	34	20
3 мес.	78,8±7,1	58,9±11,2	93,9±4,2	100
6 мес.	12,1±5,7	6,1±5,9	48,5±8,7	47,9±12,1
1 год	3,0±2,9	-	5,5±4,8	20,9±10,4
Медиана	3,8 мес.	3,1 мес.	5,7 мес.	5,5 мес.

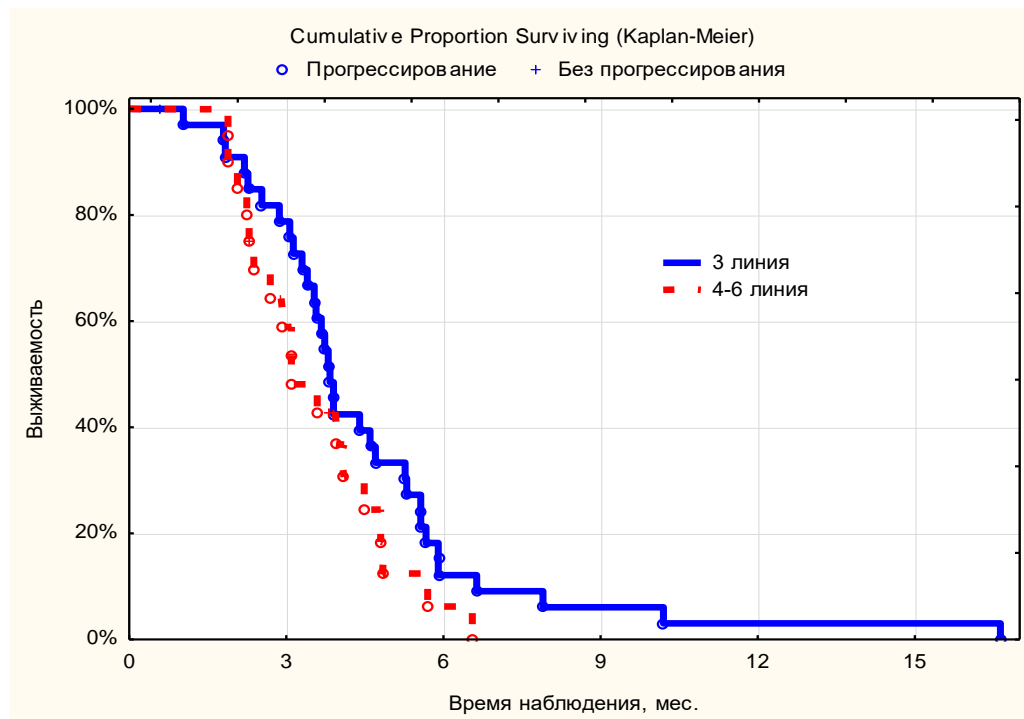


Рисунок 20 – Выживаемость без прогрессирования в зависимости от линии назначения регорафениба, $p=0,177$

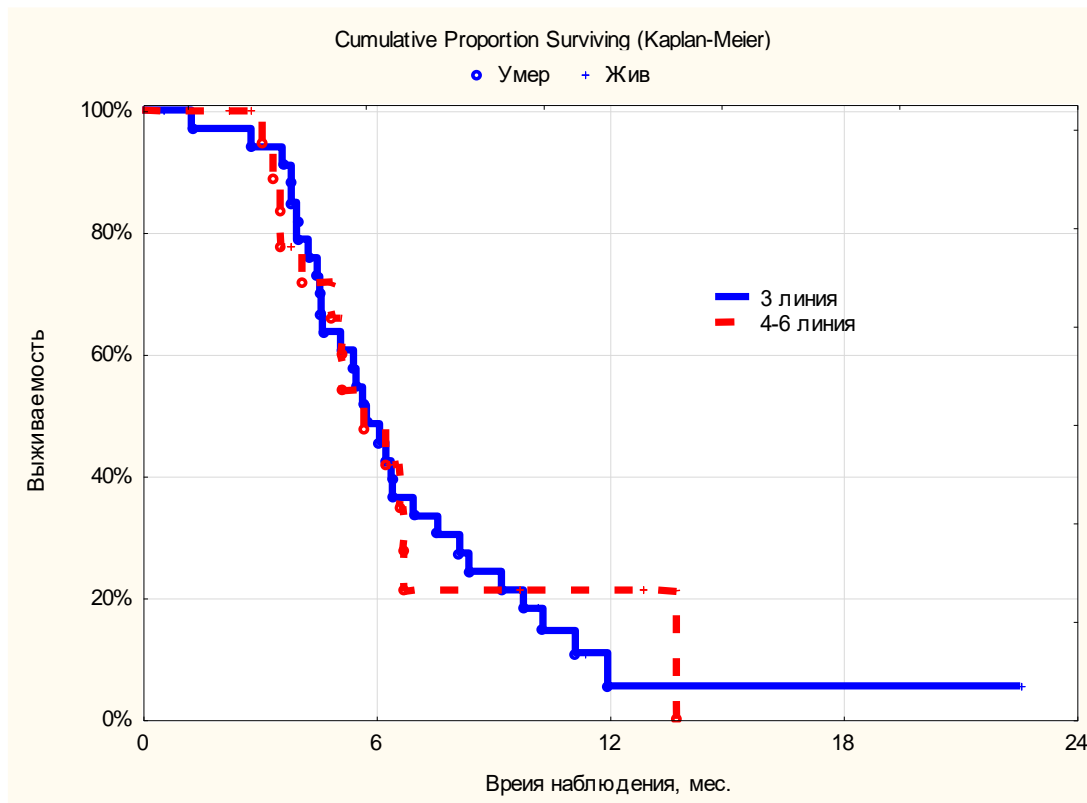


Рисунок 21 – Общая выживаемость в зависимости от линии назначения регорафениба, $p=0,932$

3.5.3 Резюме

Проведенный анализ продемонстрировал, что:

1. Возможность проведения третьей и последующих линий терапии является независимым благоприятным прогностическим фактором общей выживаемости.
2. Наиболее выраженный клинический эффект в поздних линиях наблюдается при применении молекулярно-направленной терапии у пациентов с таргетируемыми альтерациями.
3. Регорафениб обеспечивает преимущественно стабилизацию заболевания с медианой ВВП около 3–4 месяцев и может рассматриваться как терапевтическая опция у пациентов без таргетируемых нарушений либо при невозможности проведения МНТ.

4. Последовательное включение различных механизмов противоопухолевого воздействия (цитостатическая терапия → таргетная терапия → мультикиназные ингибиторы) позволяет увеличить общую продолжительность жизни у отобранной категории больных.

Полученные результаты подчеркивают необходимость раннего молекулярно-генетического профилирования и персонализированного подхода к выбору последовательности терапии, что требует дальнейшего обсуждения в контексте современных международных данных и представлено в следующей главе «Обсуждение результатов исследования».

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Настоящее ретро- и проспективное нерандомизированное одноцентровое исследование посвящено оценке эффективности и переносимости лекарственной терапии второй линии при распространенном билиарном раке в условиях реальной клинической практики. В анализ включены 124 пациента, получавшие после прогрессирования на первой линии различные варианты лечения: комбинированные режимы на основе фторпиримидинов с препаратом платины (FOLFOX), фторпиримидина с иринотеканом (FOLFIRI), монотерапию фторпиримидином (капецитабин), а также молекулярно-направленную терапию (МНТ) при наличии клинически значимых молекулярно-генетических альтераций.

Важной особенностью когорты является ее размер и полнота данных по последующим линиям терапии. Во многих одноцентровых работах ретроспективного характера, посвященных второй линии билиарного рака, доля пациентов, реально получивших вторую линию, зачастую существенно ниже, а выборки включают ограниченное число наблюдений. Так, например, в наблюдательном исследовании режима FOLFOX-4 включено 66 пациентов, при этом полный объем (12 циклов) завершили только 43,93%, контроль заболевания составил 59,1%, частичный ответ – 24,2%, стабилизация – 34,8%, прогрессирование – 40,9%; медианы ВВП и ОВ были 3,9 и 7,6 месяца соответственно [54]. В исследовании FOLFOX3 (mFOLFOX3) у 30 пациентов после неудачи терапии гемцитабином частота объективного ответа составила 7,1%, медиана ВВП – 1,6 месяца, медиана ОВ – 4,4 месяца [107]. Для режима FOLFIRI наиболее сопоставимые данные представлены в ретроспективном анализе последовательного применения GEMOX в первой линии и FOLFIRI во второй линии у 52 пациентов, где медиана ВВП во второй линии составляла 3,2 месяца, а медиана ОВ – 8,4 месяца [47]. Эти публикации подчеркивают неоднородность доступной доказательной базы и важность накопления данных, отражающих реальные клинические сценарии последовательного лечения.

В исследуемой когорте соотношение мужчин и женщин составило 1:1,8. Возраст пациентов варьировал от 22 до 83 лет (средний возраст – $57,3 \pm 11,8$ года, медиана – 59 лет), что в целом сопоставимо с данными международных исследований. В частности, в исследовании III фазы ABC-06 возраст пациентов составлял 26–84 года, медиана – 65 лет [128], что отражает более пожилую популяцию в западных когортах по сравнению с нашей выборкой.

У 25 пациентов в анамнезе было выполнено радикальное хирургическое лечение (R0-резекция), что соответствует примерно 20% от всей исследуемой группы. Данный показатель согласуется с тем, что радикальная операция возможна лишь у ограниченной доли больных билиарным раком (в литературе указывается диапазон порядка 10–29%) [43, 94]. Отсутствие R1-резекций в нашей когорте может отражать как строгий отбор пациентов для хирургического лечения, так и качество выполнения радикальных вмешательств в специализированном центре.

Все пациенты в первой линии получали платиносодержащую химиотерапию: гемцитабин + цисплатин (GemCis) либо гемцитабин + оксалиплатин (GemOx). При этом важно подчеркнуть контекст: на момент завершения наблюдения (2023 год) химиоиммунотерапия первой линии (GemCis + дурвалумаб или GemCis + пембролизумаб) не применялась в нашей когорте, поскольку в РФ такие схемы только начинали внедряться и не были широко доступны в реальной практике. На сегодняшний день ситуация изменилась: в современной клинической реальности химиоиммунотерапия стала стандартной опцией для части пациентов, что необходимо учитывать при интерпретации результатов и их переносимости на текущие алгоритмы лечения [40, 101].

В нашей когорте ВВП первой линии у пациентов с выявленными альтерациями составила 6 месяцев, а у пациентов без альтераций – 4 месяца. При этом в исследовании ABC-02 медиана ВВП для GemCis была 8,0 месяцев против 5,0 месяцев в группе гемцитабина, при статистически значимом различии [31]. Сопоставление абсолютных значений ВВП между исследованиями требует осторожности из-за различий в популяциях, дизайне, критериях отбора и

реальной доступности последующего лечения. Дополнительно следует отметить, что в ABC-02 не анализировалось влияние молекулярных альтераций на результаты первой линии, тогда как в нашем исследовании наличие мутаций могло опосредованно влиять на отдаленные исходы за счет последующей МНТ.

Основной практический результат исследования заключается в том, что режимы FOLFOX и FOLFIRI во второй линии показали сопоставимую эффективность у пациентов с распространенным билиарным раком при удовлетворительном соматическом статусе (ECOG 0–1) и прогрессировании после первой линии на основе гемцитабина и препарата платины, что соответствует данным международных исследований [129].

В нашей когорте 47 пациентов получали FOLFOX и 47 пациентов – FOLFIRI. Хочется подчеркнуть, что международная доказательная база по прямому сопоставлению этих режимов при билиарном раке ограничена. В любом случае, практическая ценность результатов определяется тем, что исследование выполнено в условиях реальной клинической практики и включает значимый объем наблюдений для отечественной популяции.

При планировании лечения в «химиотерапевтических» группах предполагалось проведение до 12 курсов второй линии (по аналогии с подходами в клинических исследованиях, включая ABC-06). Однако в реальной практике значительная доля пациентов не смогла получить полный объем лечения: в группе FOLFOX примерно 50% пациентов получили лишь 3–4 курса, и только 2 пациента (4,3%) завершили 12 курсов. В группе FOLFIRI 29,8% пациентов получили 6 курсов, и лишь 8,5% – полный объем. Для сравнения, в ABC-06 16% пациентов завершили 12 курсов FOLFOX [128]. Основной причиной прекращения терапии в наших группах FOLFOX и FOLFIRI было радиологическое прогрессирование, что отражает агрессивность заболевания и ограниченные возможности контроля опухоли только цитотоксическими режимами.

Показатели выживаемости для второй линии в нашей когорте были следующими: медиана ОВ составила 13,0 месяца для FOLFOX (1-летняя ОВ – 57,8±7,4%) и 12,3 месяца для FOLFIRI (1-летняя ОВ – 54,4±7,3%). ВБП для

второй линии составила 3,6 месяца для FOLFOX и 4,7 месяца для FOLFIRI; статистически значимых различий между «химиотерапевтическими» режимами по ВВП не выявлено.

Существенно более высокая медиана ОВ по сравнению с ABC-06 (где медиана ОВ для FOLFOX была около 6 месяцев), вероятнее всего, обусловлена совокупностью факторов: отбором пациентов, способных получить вторую линию, более активным использованием третьей и последующих линий, а также наличием группы МНТ с выраженным вкладом в отдаленные результаты. В этой связи наши данные по ОВ следует интерпретировать не как «сверхэффективность» второй линии как таковой, а как отражение эффекта последовательной стратегии лечения, когда выживаемость определяется цепочкой терапевтических решений.

Отдельного обсуждения заслуживает вопрос о повторном назначении препарата платины во второй линии химиотерапии. И в нашем исследовании, и в ABC-06 фактически применялся оксалиплатин у части пациентов, ранее получавших платину в первой линии. В ABC-06 платиночувствительность определялась как интервал не менее 90 дней от дня последнего введения платиносодержащей терапии до прогрессирования. В нашем исследовании также не было показано статистически значимого влияния такого определения платиночувствительности на отдаленные результаты, однако данный факт не исключает клинической значимости самого феномена.

Представляется обоснованной гипотеза, что порог 90 дней может быть недостаточно специфичным для выделения подгруппы пациентов с истинной чувствительностью к препаратам платины. В качестве направления дальнейших исследований логично рассмотреть альтернативные интервалы (например, 6 месяцев) и оценить их прогностическую и предиктивную значимость. Более того, в перспективе актуально прямое сравнение стратегий во второй линии у платиночувствительных пациентов: повторное назначение GemCis или GemOx против FOLFOX и FOLFIRI. Такой дизайн мог бы уточнить оптимальную тактику

для пациентов, у которых длительность контроля болезни на первой линии косвенно указывает на сохранение чувствительности к исходной комбинации.

В исследовании оценивалась и монотерапия капецитабином, которую получали 20 пациентов во второй линии. Важнейшим клиническим обстоятельством было то, что на момент назначения капецитабина все пациенты имели ECOG 2, а данный фактор в многофакторной модели Кокса для ОВ являлся неблагоприятным. Лечение капецитабином чаще ограничивалось 3–4 курсами, что отражало либо раннее прогрессирование, либо невозможность продолжения терапии.

Медиана ОВ в группе капецитабина составила 6,1 месяца, причем до 1 года не дожил ни один пациент, и это статистически значимо хуже по сравнению с FOLFOX/FOLFIRI и группой МНТ. Полученные данные согласуются с ретроспективными многоцентровыми наблюдениями, где при фторпиримидиновой монотерапии медианы ВВП и ОВ остаются невысокими (например, в AGEO CT2BIL медиана ВВП – около 3,3 месяца, ОВ – около 5,6 месяца) [126]. Следовательно, вопрос о целесообразности активной второй линии у пациентов с ECOG 2 остается открытым и требует проспективного уточнения, включая оценку качества жизни и клинической пользы.

Профиль токсичности в нашей работе был ожидаемым и в целом управляемым. Нежелательные явления 3–4 степени зарегистрированы у 18 (38,3%) пациентов в группе FOLFOX и у 19 (40,4%) пациентов в группе FOLFIRI. В группе FOLFOX чаще наблюдались гематологические осложнения и специфическая нейротоксичность, связанная с оксалиплатином; в группе FOLFIRI – диарея как характерная токсичность иринотекана, а также гематологические осложнения. Такой профиль соответствует известным особенностям данных режимов.

Важно, что токсичность в нашей когорте влияла на выбор терапии: пациентам, у которых уже после первой линии GemOx сохранялась клинически значимая нейротоксичность, чаще назначали FOLFIRI во второй линии как

альтернативу, чтобы снизить риск кумулятивного поражения периферической нервной системы.

Существенным результатом исследования является анализ молекулярно-генетического профиля опухоли в российской популяции: тестирование выполнено у 106 пациентов, альтерации выявлены у 64 (60,4%). Наиболее высокая частота выявления мутаций отмечена при внутриспеченочной ХК, что соответствует современным представлениям о молекулярной гетерогенности билиарного рака.

Среди наиболее частых альтераций в нашей когорте выделялись IDH1, NRAS, FGFR2. Эти данные соотносятся с мировыми публикациями, где для внутриспеченочной ХК указывается частота мутаций IDH1 порядка 15–30% и перестроек FGFR2 порядка 10–15% (при этом конкретные значения зависят от метода тестирования, состава панелей и характеристик популяции).

Отдельного обсуждения требует организационный аспект молекулярно-генетической диагностики. В нашей когорте NGS-тестирование выполнено у 29 пациентов (27,3%), тогда как более простая комбинированная стратегия ИГХ + ПЦР использовалась у 73 пациентов (68,8%). Это отражает реальную ситуацию в РФ: NGS-тестирование в период исследования не было рутинно доступно по ОМС, в отличие от отдельных тестов ИГХ/ПЦР. При сравнении результатов обращает внимание, что при NGS отсутствие мутаций фиксировалось реже (примерно у 20,7%), чем при ИГХ + ПЦР (около 49,3%), что объяснимо более широкой панелью NGS и возможностью выявлять такие изменения, как перестройки FGFR2 или альтерации BRCA1/2.

Таким образом, ограничения доступности NGS в рутинной практике могли приводить к недообнаружению потенциально таргетируемых альтераций и, соответственно, к недополучению МНТ. С практической точки зрения это подчеркивает необходимость системного расширения молекулярной диагностики в РФ (диагностика билиарного рака методом NGS-тестирования), что отражено в международных рекомендациях [133].

В рамках исследования во второй линии МНТ получили 10 пациентов, а в целом за время наблюдения МНТ назначалась 23 пациентам с таргетируемыми альтерациями. В группе МНТ зарегистрированы объективные ответы, включая частичные ответы и полный ответ по RECIST 1.1, тогда как в «химиотерапевтических» группах объективные ответы во второй линии не достигались, и преимущественно фиксировалась стабилизация.

Это согласуется с мировыми данными: таргетная терапия при FGFR2-перестройках, BRAFV600E, HER2-амплификации/активации, а также иммунотерапия при MSI-H/TMB-H способны обеспечивать выраженные и более длительные ответы по сравнению с цитотоксической терапией, что отражает драйверный характер указанных нарушений и зависимость опухоли от конкретных сигнальных путей.

В нашей работе МНТ во второй линии позволила достигнуть медианы ВБП 14 месяцев и медианы ОВ 35 месяцев, что статистически значимо превосходило результаты «химиотерапевтических» режимов (ВБП – около 3–5 месяцев). Помимо улучшения объективных показателей, у пациентов на МНТ отмечалась клиническая польза, в том числе у части больных с неблагоприятным функциональным статусом, что важно для практики, где возможности агрессивной цитотоксической терапии часто ограничены.

Отдельный концептуальный вопрос – когда назначать МНТ при наличии таргетируемой альтерации: во второй линии сразу или после попытки FOLFOX/FOLFIRI с переводом на таргетную терапию в третьей линии. Наши результаты (с учетом выраженного выигрыша по ВБП и наличия объективных ответов) поддерживают стратегию раннего назначения МНТ, когда это возможно. Однако следует признать, что окончательное решение должно базироваться на данных проспективных сравнительных исследований, которых пока недостаточно.

Также принципиальным остается вопрос резистентности к МНТ. На практике после прогрессирования на таргетной терапии выбор последующих режимов затруднен, поскольку точные механизмы вторичной резистентности

(вторичные мутации, активация обходных путей, клональная эволюция) не всегда определяются рутинными методами, что подтверждается современными молекулярными исследованиями [84, 129]. Это дополнительно усиливает аргумент в пользу более широкого внедрения повторного молекулярного профилирования и разработки алгоритмов после проведения МНТ.

В нашей когорте третью линию и последующие линии терапии получили 83 пациента, при этом проведение третьей и последующих линий оказалось одним из наиболее значимых факторов, влияющих на ОВ от начала лечения: согласно регрессионному анализу, факт проведения третьей и последующих линий ассоциировался со снижением риска смерти ($HR = 0,32$, $p=0,0000001$). Этот результат важен, поскольку подтверждает клиническую целесообразность активной последовательной терапии при сохранном соматическом статусе и возможности продолжения лечения.

В реальной практике выбор третьей линии был вариабельным: применялись как повторные химиотерапевтические комбинации, так и таргетные/иммунные препараты, а также мультикиназный ингибитор регорафениб. Полученные данные демонстрируют, что именно доступность третьей и последующих линий (включая МНТ) может объяснять более высокие показатели ОВ, зафиксированные в нашей когорте по сравнению с частью международных исследований, где последующая терапия нередко ограничена.

Регорафениб за время наблюдения получали 54 пациента: чаще в третьей линии (34 пациента), реже в четвертой-шестой линиях (20 пациентов). В нашей когорте на фоне регорафениба не наблюдалось объективных ответов; основной эффект – стабилизация, которая в третьей линии достигалась 88,2% случаев и статистически значимо чаще, чем при более позднем назначении (примерно 65,0%, $p=0,047$). Важно подчеркнуть, что интерпретация этого факта требует осторожности: пациенты, доживающие до четвертой–шестой линий, обычно представляют наиболее селективную группу, но при этом могут иметь накопленную токсичность и тяжелое течение болезни.

Несмотря на высокую частоту стабилизации, выживаемость на регорафенибе оставалась ограниченной: медиана ВВП составила 3,7 месяца, медиана ОВ – 5,7 месяца. Выживаемость статистически значимо не зависела от линии назначения (третья против четвертая–шестая). При этом токсичность фиксировалась у 92,6% пациентов, часто требовала редукции доз, что соответствует известному профилю регорафениба и подчеркивает необходимость активного мониторинга и поддержки.

Сравнение с международными данными показывает, что наши результаты сопоставимы с исследованиями II фазы (включая REACHIN), где регорафениб улучшал контроль заболевания и ВВП по сравнению с плацебо, однако доказательная база остается ограниченной исследованиями ранних фаз. Именно поэтому роль регорафениба в алгоритме лечения билиарного рака требует дальнейшего уточнения. Наиболее важным направлением представляются проспективные рандомизированные исследования III фазы, которые позволяют:

- окончательно подтвердить клиническую эффективность;
- выделить подгруппы пациентов, которые получают наибольшую пользу;
- оценить влияние на качество жизни;
- уточнить оптимальную линию назначения и стратегии дозовой модификации.

При интерпретации результатов необходимо учитывать ряд ограничений:

- 1) одноцентровый характер и нерандомизированный дизайн;
- 2) влияние селекции пациентов (до второй и тем более третьей линии доходят более «сохранные» больные);
- 3) отсутствие химиоиммунотерапии в первой линии в период исследования (на 2023 год в РФ она не была широко доступна, в настоящее время ситуация изменилась);
- 4) отсутствие доступности NGS-тестирования по ОМС, что могло приводить к недообнаружению таргетируемых альтераций;

5) относительно небольшая численность отдельных подгрупп МНТ, что ограничивает статистическую мощность сравнений между вариантами таргетного/иммунного лечения;

6) отсутствие стандартизированной стратегии после проведения МНТ, учитывая недостаточную изученность механизмов вторичной резистентности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Настоящее исследование посвящено комплексной оценке эффективности и переносимости лекарственной терапии второй и последующих линий у пациентов с распространенным билиарным раком в условиях реальной клинической практики. Работа охватывает анализ последовательной противоопухолевой терапии у 124 больных, включая оценку химиотерапевтических режимов второй линии, молекулярно-направленного лечения при наличии клинически значимых альтераций, а также третьей и последующих линий терапии, включая применение регорафениба.

Полученные результаты подтверждают, что у пациентов с удовлетворительным соматическим статусом (ECOG 0–1) применение комбинированных режимов FOLFOX и FOLFIRI во второй линии обеспечивает сопоставимую клиническую эффективность при приемлемом профиле токсичности. Медианы ОБ и ВБП в исследуемой когорте не продемонстрировали статистически значимых различий между этими режимами, что позволяет рассматривать их как равнозначные терапевтические опции с выбором, определяемым индивидуальными клиническими факторами (наличие остаточной нейротоксичности, риск диареи, гематологическая переносимость).

В то же время результаты показали, что монотерапия капецитабином у пациентов с функциональным статусом ECOG 2 сопровождается существенно более низкими показателями выживаемости. Это подчеркивает необходимость взвешенного подхода к назначению цитотоксической терапии пациентам с ограниченным соматическим резервом и требует дальнейших проспективных исследований, направленных на определение клинической целесообразности второй линии в данной подгруппе.

Одним из ключевых результатов работы является анализ молекулярно-генетического профиля опухоли у 106 пациентов, что на момент завершения исследования представляло собой один из наиболее масштабных массивов данных в отечественной практике. Частота выявления клинически значимых

альтераций составила 60,4%, при этом наиболее часто изменения обнаруживались при внутриспеченочной холангиокарциноме. Полученные данные в целом соответствуют мировым представлениям о молекулярной гетерогенности билиарного рака.

Применение молекулярно-направленной терапии у пациентов с таргетируемыми альтерациями продемонстрировало существенное преимущество по показателям ВВП и ОВ по сравнению с цитотоксическими режимами. В группе МНТ регистрировались объективные ответы, включая частичные и полный ответ, что принципиально отличало ее от групп стандартной химиотерапии второй линии, где достигалась преимущественно стабилизация заболевания. Полученные результаты согласуются с международными данными о высокой клинической активности таргетных и иммунных препаратов при наличии драйверных молекулярных нарушений и подтверждают необходимость раннего молекулярного тестирования для оптимизации терапевтической стратегии.

Анализ третьей и последующих линий терапии показал, что сам факт проведения дальнейшего противоопухолевого лечения статистически значимо ассоциирован с увеличением общей выживаемости. Это подчеркивает важность последовательного, этапного подхода к лечению пациентов с сохранным функциональным статусом и доступностью терапевтических опций. Полученные данные свидетельствуют о том, что выживаемость больных определяется не только эффективностью отдельной линии терапии, но и возможностью реализации комплексной стратегии лечения.

Отдельное место в исследовании занимает анализ применения регорафениба в третьей и последующих линиях. В условиях реальной клинической практики препарат обеспечивал преимущественно стабилизацию опухолевого процесса, при этом медианы ВВП и ОВ соответствовали опубликованным данным исследований II фазы. Несмотря на отсутствие объективных регрессий, контроль заболевания позволял отсрочить прогрессирование у части пациентов. Однако полученные результаты подтверждают необходимость проведения проспективных рандомизированных

исследований III фазы для окончательной оценки клинической роли регорафениба, определения подгрупп пациентов, получающих наибольшую пользу, и уточнения его места в терапевтическом алгоритме.

Особое значение имеет контекст времени проведения исследования. На момент завершения включения пациентов (2023 год) химиоиммуноterapia в первой линии билиарного рака только начинала внедряться в Российской Федерации и не была широко доступна в реальной клинической практике. В настоящее время стандарты изменились, что требует осторожности при экстраполяции полученных данных на современную популяцию пациентов. Тем не менее принципы выбора второй и последующих линий, а также значение молекулярного тестирования сохраняют актуальность.

Результаты исследования подчеркивают важность широкого внедрения NGS-тестирования в рутинную клиническую практику, поскольку ограниченная доступность молекулярного профилирования может приводить к недо выявлению таргетируемых альтераций и, как следствие, к недоиспользованию эффективной персонализированной терапии.

К ограничениям работы относятся одноцентровый дизайн, нерандомизированный характер исследования, селекция пациентов, доживающих до последующих линий терапии, а также относительно небольшая численность отдельных подгрупп таргетного лечения. Тем не менее полученные результаты отражают реальную клиническую практику и демонстрируют стратегическую значимость персонализированного подхода при лечении билиарного рака.

В целом проведенное исследование подтверждает, что оптимизация лекарственной терапии билиарного рака должна базироваться на комплексной оценке клинического статуса пациента, молекулярного профиля опухоли и возможности последовательного применения нескольких линий лечения. Наиболее выраженное улучшение отдаленных результатов связано с использованием молекулярно-направленной терапии при наличии таргетируемых нарушений и реализацией многоэтапной терапевтической стратегии.

ВЫВОДЫ

1. Во второй линии лекарственной терапии распространенного билиарного рака комбинированные режимы FOLFOX и FOLFIRI продемонстрировали сопоставимую эффективность и удовлетворительную переносимость. Медиана ОБ составила 13,0 месяца для FOLFOX и 12,3 месяца для FOLFIRI без статистически значимых различий. У пациентов с сохранным соматическим статусом (ECOG 0–1) данные режимы следует рассматривать как оптимальные варианты химиотерапии второй линии.

2. Потенциально таргетируемые молекулярно-генетические альтерации выявлены у 60,4% пациентов, при этом их частота достоверно зависела от локализации опухоли: при внутripеченочной ХК альтерации обнаружены в 68,5% случаев, при раке желчного пузыря – в 40%, при опухолях Клацкина – в 28,6%, при дистальной внепеченочной ХК – в 25,0%. Наиболее часто выявлялись изменения в генах IDH1, FGFR2 и NRAS.

3. Применение МНТ во второй линии у пациентов с клинически значимыми альтерациями обеспечивало статистически значимое преимущество по выживаемости по сравнению с одной химиотерапией: медиана ВВП составила 14 месяцев, медиана ОБ – 35 месяцев, что достоверно превышало показатели как у пациентов с альтерациями без МНТ, так и у больных без выявленных альтераций ($p < 0,001$). Полученные данные обосновывают целесообразность назначения МНТ уже во второй линии при наличии таргетируемых нарушений.

4. Наибольший выигрыш от проведения только химиотерапии второй линии отмечен у пациентов с ECOG 0–1, отсутствием механической желтухи, ранее выполненным радикальным хирургическим вмешательством и положительным эффектом от первой линии терапии. Согласно многофакторному анализу, выполнение операции являлось независимым благоприятным прогностическим фактором, снижая риск смерти на 58%. Указанные клинические параметры могут использоваться для стратификации пациентов и выбора оптимальной лечебной тактики.

5. В третьей и последующих линиях терапии у пациентов без молекулярно-генетических альтераций добавление регорафениба приводило к статистически значимому увеличению ОВ по сравнению с одной химиотерапией (21,9 месяца против 15 месяцев; $p=0,012$). У пациентов с альтерациями применение МНТ (в комбинации с химиотерапией или в монорежиме) обеспечивало преимущество по ОВ по сравнению с химиотерапией. Полученные результаты подтверждают клиническую целесообразность использования регорафениба и таргетной терапии в поздних линиях лечения и обосновывают необходимость дальнейших проспективных исследований.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациентам с распространенным билиарным раком и прогрессированием заболевания после первой линии терапии на основе гемцитабина и препаратов платины при сохранном соматическом статусе (ECOG 0–1) во второй линии рекомендуется применение комбинированных режимов химиотерапии FOLFOX или FOLFIRI, обладающих сопоставимой эффективностью и приемлемым профилем токсичности.

2. Пациентам с функциональным статусом ECOG 2 назначение монотерапии фторпиримидином (капецитабин) должно рассматриваться индивидуально с учетом прогностических факторов, поскольку ожидаемая продолжительность жизни в данной группе ограничена.

3. Всем пациентам с билиарным раком, особенно при внутripеченочной ХК, рекомендуется проведение молекулярно-генетического тестирования с использованием расширенных панелей (включая NGS-тестирование) для выявления потенциально таргетируемых альтераций (IDH1, FGFR2, HER2, BRAF, MSI-H, TMB-H и др.).

4. При выявлении клинически значимых таргетируемых альтераций целесообразно назначение МНТ уже во второй линии лечения, что обеспечивает достоверное преимущество по выживаемости по сравнению с химиотерапией.

5. При отсутствии таргетируемых альтераций и прогрессировании после второй линии химиотерапии у пациентов с удовлетворительным соматическим статусом в третьей и последующих линиях возможно применение регорафениба как терапевтической опции, способной обеспечить контроль заболевания и увеличение общей выживаемости.

6. Выбор тактики лечения должен учитывать прогностические факторы: функциональный статус (ECOG), факт ранее выполненного радикального хирургического вмешательства, чувствительность к первой линии терапии и переносимость предшествующего лечения.

7. Пациентам с прогрессированием на фоне МНТ рекомендуется рассмотрение участия в клинических исследованиях, учитывая недостаточную изученность механизмов вторичной резистентности и отсутствие стандартизированных алгоритмов последующей терапии.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

2-HG – 2-Hydroxyglutarate

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АСТ – аспаргатаминотрансфераза

ВБП – выживаемость без прогрессирования

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ЖКБ – желчнокаменная болезнь

ИГХ – иммуногистохимическое исследование

МНТ – молекулярно-направленная терапия

ОВ – общая выживаемость

ОМС – обязательное медицинское страхование

ПХТ – полихимиотерапия

ПЦР – полимеразная цепная реакция

ХК – холангиокарцинома

ХТ – химиотерапия

ABC-02 – Advanced Biliary Cancer 02

ABC-06 – Advanced Biliary Cancer 06

AJCC – American Joint Committee on Cancer

ARID1A – AT-Rich Interaction Domain 1A

BAР – BRCA Associated Protein

BRAF – v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B

BRCA1/2 – Breast Cancer gene 1/2

CTCAE – Common Terminology Criteria for Adverse Events

CTDNA – Circulating Tumor DNA

ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group

EGFR – Epidermal Growth Factor Receptor

ErbB – Erythroblastic leukemia viral oncogene homolog

FDA – Food and Drug Administration

FGFR2/3 – Fibroblast Growth Factor Receptor 2/3

FISH – Fluorescence In Situ Hybridization

FOLFIRI – фторурацил + лейковорин + иринотекан

FOLFIRINOX – фторурацил + лейковорин + оксалиплатин + иринотекан

FOLFOX – фторурацил + лейковорин + оксалиплатин

GemCap – гемцитабин + капецитабин

GemCis – гемцитабин + цисплатин

GemOx – гемцитабин + оксалиплатин

IDH – Isocitrate Dehydrogenase

HER2 – Human Epidermal Growth Factor Receptor 2

KRAS – Kirsten Rat Sarcoma

MAPK – Mitogen-Activated Protein Kinase

MSI-H – Microsatellite Instability High

MTOR – Mammalian Target of Rapamycin

NGS – Next Generation Sequencing

NRAS – Neuroblastoma RAS viral oncogene homolog

PARP – Poly(ADP-ribose) Polymerase

PD-L1 – Programmed Death-Ligand 1

PIK3CA – Phosphatidylinositol-4,5-Bisphosphate 3-Kinase Catalytic Subunit Alpha

TMB-H – Tumor Mutational Burden High

Trp53 – Tumor protein p53

VEGF – Vascular Endothelial Growth Factor

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Злокачественные новообразования в России в 2024 году (заболеваемость) / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой [и др.] – Москва: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2025. – 178 с.
2. Злокачественные опухоли печени и желчевыводящей системы / В. В. Бредер, И. С. Базин, П. В. Балахнин [и др.] // *Malignant tumours*. – 2024. – Т. 14. - № 3s2-1. – С. 358–403.
3. Холангиокарцинома, ассоциированная с хроническим описторхозом и клонорхозом / О. А. Байкова, Н. Н. Николаева, Е. Г. Грищенко, Л. В. Николаева // *Здоровье и образование в XXI веке*. – 2018. – Т. 20. – № 4. – С. 27–32.
4. 2-Hydroxyglutarate produced by neomorphic IDH mutations suppresses homologous recombination and induces PARP inhibitor sensitivity / P. L. Sulkowski, C. D. Corso, N. D. Robinson [et al.] // *Science Translational Medicine*. – 2017. – Vol. 9. – № 375. – P. eaal2463.
5. A multicenter phase II study of S-1 for gemcitabine-refractory biliary tract cancer / E. Suzuki, M. Ikeda, T. Okusaka [et al.] // *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*. – 2013. – Vol. 71, № 5. – P. 1141–1146.
6. A multi-institutional phase 2 trial of regorafenib in refractory advanced biliary tract cancer / R. Kim, H. K. Sanoff, A. Poklepovic [et al.] // *Cancer*. – 2020. – Vol. 126. - № 15. – P. 3464–3470.
7. A phase 1b study of selumetinib in combination with cisplatin and gemcitabine in advanced or metastatic biliary tract cancer: the ABC-04 study / J. Bridgewater, A. Lopes, S. Beare [et al.] // *BMC Cancer*. – 2016. – Vol. 16. – P. 153.
8. A phase 2 multi-institutional study of nivolumab for patients with advanced refractory biliary tract cancer / R. D. Kim, V. Chung, O. B. Alese [et al.] // *JAMA Oncology*. – 2020. – Vol. 6. - № 6. – P. 888–894.
9. A phase 2 trial of regorafenib as a single agent in patients with chemotherapy-refractory, advanced, and metastatic biliary tract adenocarcinoma / W.

Sun, A. Patel, D. P. Normolle [et al.] // *Cancer*. – 2019. – Vol. 125. – № 6. – P. 902–909.

10. A phase II study of biweekly cisplatin, fixed-dose-rate gemcitabine and infusional 5-fluorouracil in patients with metastatic pancreatic and biliary cancers / E. J. Davis, K. A. Griffith, E. J. Kim [et al.] // *American Journal of Clinical Oncology*. – 2018. – Vol. 41. – №2. – P. 128–132.

11. A prospective feasibility study of one-year administration of adjuvant S-1 therapy for resected biliary tract cancer in a multi-institutional trial (Tokyo Study Group for Biliary Cancer: TOSBIC01) / O. Itano, Y. Takemura, N. Kishida [et al.] // *BMC Cancer*. – 2020. – Vol. 2. – № 1. – P. 688.

12. A randomized, multicenter, phase II study of vandetanib monotherapy versus vandetanib in combination with gemcitabine versus gemcitabine plus placebo in subjects with advanced biliary tract cancer: the VanGogh study / A. Santoro, V. Gebbia, T. Pressiani [et al.] // *Annals of Oncology*. – 2015. – Vol. 26. – № 3. – P. 542–547.

13. ABC-06: a randomised phase III, multi-centre, open-label study of active symptom control (ASC) alone or ASC with oxaliplatin / 5-FU chemotherapy (ASC+mFOLFOX) for patients (pts) with locally advanced / metastatic biliary tract cancers (ABC) previously-treated with cisplatin/gemcitabine (CisGem) chemotherapy / A. Lamarca, D. H. Palmer, H. S. Wasan [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2019. – Vol. 37. – № 15. – P. 4003.

14. Activation or suppression of the immune response mediators in biliary tract cancer (BTC) patients: a systematic review and meta-analysis / Y. Wang, M. Ding, Q. Zhang [et al.] // *Journal of Cancer*. – 2017. – Vol. 8. – № 1. – P. 74–84.

15. Adjuvant therapy in the treatment of biliary tract cancer: a systematic review and meta-analysis / A.M. Horgan, E. Amir, T. Walter [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2012. – Vol. 30. – P. 1934–1940.

16. Balarine, M. FOLFIRI or FOLFOX in second line of advanced biliary tract cancer: a retrospective analysis / M. Balarine, T. Felismino, M. Camandaroba // *Annals of Oncology*. – 2022. – Vol. 33. – P. 265.

17. BILCAP: a randomized clinical trial evaluating adjuvant chemotherapy with capecitabine compared to expectant treatment alone following curative surgery for biliary tract cancers / J. A. Bridgewater, C. Stubbs, D. D. Stocken [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2011. – Vol. 29. – № 15 suppl. – P. 4125.
18. Biliary cancer: utility of next-generation sequencing for clinical management / M. Javle, T. Bekaii-Saab, A. Jain [et al.] // *Cancer*. – 2016. – Vol. 122. – № 24. – P. 3838–3847.
19. Biliary tract cancer / J. W. Valle, R. K. Kelley, B. Nervi [et al.] // *The Lancet*. – 2021. – Vol. 397. – № 10272. – P. 428–444.
20. Biliary tract cancers / P.C. De Groen, G.J. Gores, N.F. LaRusso [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 1999. – Vol. 341. – P. 1368–1378.
21. Biliary tract cancers: treatment updates and future directions in the era of precision medicine and immuno-oncology / A. Manne, E. Woods, A. Tsung [et al.] // *Frontiers in Oncology*. – 2021. – Vol. 11. – P. 768009.
22. Boscoe, A. N. Frequency and prognostic significance of isocitrate dehydrogenase 1 mutations in cholangiocarcinoma: a systematic literature review / A. N. Boscoe, C. Rolland, R. K. Kelley // *Journal of Gastrointestinal Oncology*. – 2019. – Vol. 10. – № 4. – P. 751–765.
23. Cancer immunotherapy based on mutation-specific CD4+ T cells in a patient with epithelial cancer / E. Tran, S. Turcotte, A. Gros [et al.] // *Science*. – 2014. – Vol. 344. – № 6184. – P. 641–645.
24. Cediranib or placebo in combination with cisplatin and gemcitabine chemotherapy for patients with advanced biliary tract cancer (ABC-03): a randomised phase 2 trial / J. W. Valle, H. Wasan, A. Lopes [et al.] // *The Lancet Oncology*. – 2015. – Vol. 16. – № 8. – P. 967–978.
25. Characterization of EGFR family gene aberrations in cholangiocarcinoma / X. Yang, W. Wang, C. Wang [et al.] // *Oncology Reports*. – 2014. – Vol. 32. – № 2. – P. 700–708.

26. Chascsa, D. M. Cancer risk, screening and surveillance in primary sclerosing cholangitis / D. M. Chascsa, K. D. Lindor // *Minerva Gastroenterologica e Dietologica*. – 2019. – Vol. 65. – 3. – P. 214–228.
27. Cholangiocarcinoma – evolving concepts and therapeutic strategies / S. Rizvi, S. A. Khan, C. L. Hallemeier [et al.] // *Nature Reviews Clinical Oncology*. – 2018. – Vol. 15. – 2. – P. 95–111.
28. Cholangiocarcinoma trends, incidence, and relative survival in Khon Kaen, Thailand from 1989 through 2013: a population-based cancer registry study / S. Kamsa-Ard, V. Luvira, K. Suwanrungruang [et al.] // *Journal of Epidemiology*. – 2019. – Vol. 29. – № 5. – P. 197–204.
29. Circulating tumor DNA profiling of advanced biliary tract cancers / K. Mody, P. M. Kasi, J. Yang [et al.] // *JCO Precision Oncology*. – 2019. – Vol. 3. – P. 1–9.
30. Cisplatin and gemcitabine for advanced biliary tract cancer: a meta-analysis of two randomised trials / J. W. Valle, J. Furuse, M. Jitlal [et al.] // *Annals of Oncology*. – 2014. – Vol. 25. – № 2. – P. 391–398.
31. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer / J. Valle, H. Wasan, D. H. Palmer [et al.] // *The New England Journal of Medicine*. – 2010. – Vol. 362. – № 14. – P. 1273–1281.
32. Combination gemcitabine plus S-1 versus gemcitabine plus cisplatin for advanced/recurrent biliary tract cancer: the FUGA-BT (JCOG1113) randomized phase III clinical trial / C. Morizane, T. Okusaka, J. Mizusawa [et al.] // *Annals of Oncology*. – 2019. – Vol. 30. – № 12. – P. 1950–1958.
33. Combining gemcitabine and capecitabine in patients with advanced biliary cancer: a phase II trial / J. J. Knox, D. Hedley, A. Oza [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2005. – Vol. 23, № 10. – P. 2332–2338.
34. Comprehensive genomic landscape and precision therapeutic approach in biliary tract cancers / R. Okamura, R. Kurzrock, R. J. Mallory [et al.] // *International Journal of Cancer*. – 2021. – Vol. 148. – № 3. – P. 702–712.

35. Comprehensive molecular profiling of intra- and extrahepatic cholangiocarcinomas: potential targets for intervention / M. A. Lowery, R. N. Ptashkin, E. J. Jordan [et al.] // *Clinical Cancer Research*. – 2018. – Vol. 24. – № 17. – P. 4154–4161.
36. Corrigendum to "Precision medicine for patients with advanced biliary tract cancers: an effective strategy within the prospective MOSCATO-01 trial" [*European Journal of Cancer*. – 2017. – V. 87. – P. 122–130] / L. Verlingue, D. Malka, A. Allorant [et al.] // *European Journal of Cancer*. – 2018. – Vol. 93. – P. 156–157.
37. Dang, L. IDH mutations in cancer and progress toward development of targeted therapeutics / L. Dang, K. Yen, E. C. Attar // *Annals of Oncology*. – 2016. – Vol. 27. – № 4. – P. 599–608.
38. Derazantinib (ARQ 087) in advanced or inoperable FGFR2 gene fusion-positive intrahepatic cholangiocarcinoma / V. Mazzaferro, B. F. El-Rayes, M. Droz dit Busset [et al.] // *British Journal of Cancer*. – 2019. – Vol. 120. – № 2. – P. 165–171.
39. Durvalumab plus gemcitabine and cisplatin in advanced biliary tract cancer / D.-Y. Oh, A. R. He, S. Qin [et al.] // *NEJM Evidence*. – 2022. – Vol. 1. – № 8. – P. 200015.
40. Durvalumab plus gemcitabine and cisplatin in advanced biliary tract cancer: updated overall survival analysis of TOPAZ-1 / D. Y. Oh, A. R. He, S. Qin [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2024. – Vol. 42. – № 2. – P. 102–112.
41. Early detection of metachronous bile duct cancer in Lynch syndrome: report of a case / K. Shigeyasu, K. Tanakaya, T. Nagasaka [et al.] // *Surgery Today*. – 2014. – Vol. 44. – № 10. – P. 1975–1981.
42. Eckel, F. Chemotherapy in advanced biliary tract carcinoma: a pooled analysis of clinical trials / F. Eckel, R.M. Schmid // *British Journal of Cancer*. – 2007. – Vol. 96. – P. 896–902.
43. Edge, S. B. American Joint Committee on Cancer staging manual / S. B. Edge. – 7th ed. – New York : Springer, 2010. – 219 p.
44. Effect of adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid or gemcitabine vs observation on survival in patients with resected periampullary

adenocarcinoma: the ESPAC-3 periampullary cancer randomized trial / J. P. Neoptolemos, M. J. Moore, T. F. Cox [et al.] // *JAMA*. – 2012. – Vol. 308. – № 2. – P. 147–156.

45. Efficacy and safety of FOLFIRINOX as salvage treatment in advanced biliary tract cancer: an open-label, single arm, phase 2 trial / A. Belkouz, J. de Vos-Geelen, R. A. Mathot [et al.] // *British Journal of Cancer*. – 2020. – Vol. 122. – № 5. – P. 634–639.

46. Efficacy and safety of varlitinib, a reversible pan-HER tyrosine kinase inhibitor, in combination with platinum-based regimens in biliary tract cancers: a pooled analysis from three phase I studies / A. C. Tan, D.-Y. Oh, Y. Chao [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2019. – Vol. 37. – № 4. – P. 331.

47. Efficacy of a sequential treatment strategy with GEMOX-based followed by FOLFIRI-based chemotherapy in advanced biliary tract cancers / S. Sebbagh, J. Roux, C. Dreyer [et al.] // *Acta Oncologica*. – 2016. – Vol. 55. – № 9–10. – P. 1168–1174.

48. Epidemiology of biliary tract cancers: an update / G. Randi, M. Malvezzi, F. Levi [et al.] // *Annals of Oncology*. – 2009. – Vol. 20. – № 1. – P. 146–159.

49. Ettrich, T. J. Genotyping of circulating tumor DNA in cholangiocarcinoma reveals diagnostic and prognostic information / T. J. Ettrich, D. Schwerdel, A. Dolnik [et al.] // *Scientific Reports*. – 2019. – Vol. 9. – P. 13261.

50. Evolving role of regorafenib for the treatment of advanced cancers / A. Grothey, J.-Y. Blay, N. Pavlakakis [et al.] // *Cancer Treatment Reviews*. – 2020. – Vol. 86. – P. 101993.

51. Family history of gallstones and the risk of biliary tract cancer and gallstones: a population-based study in Shanghai, China / A. W. Hsing, Y. Bai, G. Andreotti [et al.] // *International Journal of Cancer*. – 2007. – Vol. 121. – № 4. – P. 832–838.

52. Fibroblast growth factor 23 impairs phosphorus and vitamin D metabolism in vivo and suppresses 25-hydroxyvitamin D-1alpha-hydroxylase expression in vitro /

F. Perwad, M. Y. Zhang, H. S. Tenenhouse [et al.] // *American Journal of Physiology-Renal Physiology*. – 2007. – Vol. 293. – № 5. – P. F1577–F1583.

53. FIGHT-302: first-line pemigatinib vs gemcitabine plus cisplatin for advanced cholangiocarcinoma with FGFR2 rearrangements / T. S. Bekaii-Saab, J. W. Valle, E. Van Cutsem [et al.] // *Future Oncology*. – 2020. – Vol. 16. – № 30. – P. 2385–2399. – DOI: 10.2217/fon-2020-0429.

54. FOLFOX-4 as second-line therapy after failure of gemcitabine and platinum combination in advanced gall bladder cancer patients / C. Dodagoudar, D. C. Doval, A. Mahanta [et al.] // *Japanese Journal of Clinical Oncology*. – 2016. – Vol. 46. – № 1. – P. 57–62.

55. Futibatinib for FGFR2-rearranged intrahepatic cholangiocarcinoma / L. Goyal, F. Meric-Bernstam, A. Hollebecque [et al.] // *The New England Journal of Medicine*. – 2023. – Vol. 388. – № 3. – P. 228–239.

56. Gemcitabine alone or in combination with cisplatin in patients with biliary tract cancer: a comparative multicentre study in Japan / T. Okusaka, K. Nakachi, A. Fukutomi [et al.] // *British Journal of Cancer*. – 2010. – Vol. 103. – № 4. – P. 469–474.

57. Gemcitabine and oxaliplatin chemotherapy or surveillance in resected biliary tract cancer (PRODIGE 12-ACCORD 18-UNICANCER GI): a randomized phase III study / J. Edeline, M. Benabdelghani, A. Bertaut [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2019. – Vol. 37. – № 8. – P. 658–667.

58. Gemcitabine and oxaliplatin with or without cetuximab in advanced biliary-tract cancer (BINGO): a randomised, open-label, non-comparative phase 2 trial / D. Malka, P. Cervera, S. Foulon [et al.] // *The Lancet Oncology*. – 2014. – Vol. 15. – № 8. – P. 819–828.

59. Gemcitabine plus cisplatin for advanced biliary tract cancer: a systematic review / J. O. Park, D. Y. Oh, C. Hsu [et al.] // *Cancer Research and Treatment*. – 2015. – Vol. 47. – № 3. – P. 343–361.

60. Gemcitabine, oxaliplatin and 5-FU in advanced bile duct and gallbladder carcinoma: two parallel, multicentre phase-II trials / A. D. Wagner, P. Buechner-

Steudel, M. Moehler [et al.] // *British Journal of Cancer*. – 2009. – Vol. 101, № 11. – P. 1846–1852.

61. Genomic characterization of biliary tract cancers identifies driver genes and predisposing mutations / C. P. Wardell, M. Fujita, T. Yamada [et al.] // *Journal of Hepatology*. – 2018. – Vol. 68. – № 5. – P. 959–969.

62. Genomic ERBB2/ERBB3 mutations promote PD-L1-mediated immune escape in gallbladder cancer: a whole-exome sequencing analysis / M. Li, F. Liu, F. Zhang [et al.] // *Gut*. – 2019. – Vol. 68. –, № 6. – P. 1024–1033.

63. Genomic spectra of biliary tract cancer / H. Nakamura, Y. Arai, Y. Totoki [et al.] // *Nature Genetics*. – 2015. – Vol. 47. – № 9. – P. 1003–1010.

64. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries / F. Bray, J. Ferlay, I. Soerjomataram [et al.] // *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. – 2018. – Vol. 68. – № 6. – P. 394–424.

65. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015 / T. Vos, C. Allen, M. Arora [et al.] // *The Lancet*. – 2016. – Vol. 388. – № 10053. – P. 1545–1602.

66. Groot Koerkamp, B. Outcomes in biliary malignancy / B. Groot Koerkamp, Y. Fong // *Journal of Surgical Oncology*. – 2014. – Vol. 110. – № 5. – P. 585–591.

67. Guidelines for the diagnosis and management of intrahepatic cholangiocarcinoma / J. Bridgewater, P. R. Galle, S. A. Khan [et al.] // *Journal of Hepatology*. – 2014. – Vol. 60. –, № 6. – P. 1268–1289.

68. Hanahan, D. Accessories to the crime: functions of cells recruited to the tumor microenvironment / D. Hanahan, L. M. Coussens // *Cancer Cell*. – 2012. – Vol. 21. – № 3. – P. 309–322.

69. HER2/neu may not be an interesting target in biliary cancers: results of an early phase II study with lapatinib / J. Peck, L. Wei, M. Zalupski [et al.] // *Oncology*. – 2012. – Vol. 82. – № 3. – P. 175–179.

70. Identification of MALT1 as both a prognostic factor and a potential therapeutic target of regorafenib in cholangiocarcinoma patients / C. N. Yeh, Y. C. Chang, Y. Su [et al.] // *Oncotarget*. – 2017. – Vol. 8. – № 69. – P. 113444–113459.
71. Ikeda, M. 722P—A phase 2 study of lenvatinib monotherapy as second-line treatment in unresectable biliary tract cancer: primary analysis results / M. Ikeda, T. Sasaki, C. Morizane // *Annals of Oncology*. – 2017. – Vol. 28. – P. 246.
72. Increased multimodality treatment options has improved survival for hepatocellular carcinoma but poor survival for biliary tract cancers remains unchanged / E. Alabraba, H. Joshi, N. Bird [et al.] // *European Journal of Surgical Oncology*. – 2019. – Vol. 45. – № 9. – P. 1660–1667.
73. Influence of hepatic resection margin on recurrence and survival in intrahepatic cholangiocarcinoma / D. Tamandl, B. Herberger, B. Gruenberger [et al.] // *Annals of Surgical Oncology*. – 2008. – Vol. 15. – № 10. – P. 2787–2794.
74. Intrahepatic cholangiocarcinoma: genomic heterogeneity between Eastern and Western patients / J. Cao, J. Hu, S. Liu [et al.] // *JCO Precision Oncology*. – 2020. – Vol. 4. – P. 1800414.
75. Isocitrate dehydrogenase mutations confer dasatinib hypersensitivity and SRC dependence in intrahepatic cholangiocarcinoma / S. K. Saha, J. D. Gordan, B. P. Kleinstiver [et al.] // *Cancer Discovery*. – 2016. – Vol. 6. – № 7. – P. 727–739.
76. Ivosidenib in IDH1-mutant, chemotherapy-refractory cholangiocarcinoma (ClarIDHy): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study / G. K. Abou-Alfa, T. Macarulla, M. M. Javle [et al.] // *The Lancet Oncology*. – 2020. – Vol. 21. – № 6. – P. 796–807.
77. Jain, A. Molecular profiling of biliary tract cancer: a target rich disease / A. Jain, M. Javle // *Journal of Gastrointestinal Cancer*. – 2016. – Vol. 7. – № 5. – P. 797–803.
78. Kayhanian, H. Emerging molecular targets and therapy for cholangiocarcinoma / H. Kayhanian, E.C. Smyth, C. Braconi // *World Journal of Gastrointestinal Oncology*. – 2017. – Vol. 9. – № 7. – P. 268–280.

79. Khan, S. A. Epidemiology, risk factors, and pathogenesis of cholangiocarcinoma / S. A. Khan, M. B. Toledano, S. D. Taylor-Robinson // *HPB*. – 2008. – Vol. 10. – № 2. – P. 77–82.
80. Lad, N. Distal cholangiocarcinoma / N. Lad, D. A. Kooby // *Surgical Oncology Clinics of North America*. – 2014. – Vol. 23. –, № 2. – P. 265–287.
81. 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 / C. Yoo, K. P. Kim, J. H. Jeong [et al.] // *The Lancet Oncology*. – 2021. – Vol. 22. – № 11. – P. 1560–1572.
82. Long-term outcomes and exploratory analyses of the randomized phase III BILCAP study / J. Bridgewater, P. Fletcher, D. H. Palmer [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2022. – Vol. 40, № 18. – P. 2048–2057.
83. McGranahan, N. Clonal heterogeneity and tumor evolution: past, present, and the future / N. McGranahan, C. Swanton // *Cell*. – 2017. – Vol. 168. – № 4. – P. 613–628.
84. Mechanisms of resistance to FGFR inhibition in cholangiocarcinoma / L. Goyal, F. Meric-Bernstam, A. Hollebecque [et al.] // *Nature Medicine*. – 2024. – Vol. 30. – № 1. – P. 145–154.
85. Modified FOLFIRINOX versus CISGEM chemotherapy for patients with advanced biliary tract cancer (PRODIGE 38 AMEBICA): a randomized phase II study / J. M. Phelip, J. Desrame, J. Edeline [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2022. – Vol. 40. – № 3. – P. 262–271.
86. Molecular profiling in daily clinical practice: practicalities in advanced cholangiocarcinoma and other biliary tract cancers / A. Lamarca, Z. Kapacee, M. Breeze [et al.] // *Journal of Clinical Medicine*. – 2020. – Vol. 9. – № 9. – P. 2854.
87. Molecular profiling of biliary cancers reveals distinct molecular alterations and potential therapeutic targets / B. A. Weinberg, J. Xiu, M. R. Lindberg [et al.] // *Journal of Gastrointestinal Oncology*. – 2019. – Vol. 10. – № 4. – P. 652–662.

88. Multicenter phase II trial of trastuzumab deruxtecan for HER2-positive unresectable or recurrent biliary tract cancer: HERB trial / O. Akihiro, M. Chigusa, U. Makoto [et al.] // *Future Oncology*. – 2022. – Vol. 18. – № 19. – P. 2351–2360.

89. Multi-institutional phase II study of selumetinib in patients with metastatic biliary cancers / T. Bekaii-Saab, M. A. Phelps, X. Li [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2011. – Vol. 29. – № 17. – P. 2357–2363.

90. Nakeeb, A. Radiation therapy, chemotherapy and chemoradiation in hilar cholangiocarcinoma / A. Nakeeb, H. A. Pitt // *HPB (Oxford)*. – 2005. – Vol. 7. – № 4. – P. 278–282.

91. New horizons for precision medicine in biliary tract cancers / J. W. Valle, A. Lamarca, L. Goyal [et al.] // *Cancer Discovery*. – 2017. – Vol. 7. –, № 9. – P. 943–962.

92. Nivolumab alone or in combination with cisplatin plus gemcitabine in Japanese patients with unresectable or recurrent biliary tract cancer: a non-randomised, multicentre, open-label, phase 1 study / M. Ueno, M. Ikeda, C. Morizane [et al.] // *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*. – 2019. – Vol. 4. –, № 8. – P. 611–621.

93. Olnes, M. J. A review and update on cholangiocarcinoma / M. J. Olnes, R. Erlich // *Oncology*. – 2004. – Vol. 66. – № 3. – P. 167–179.

94. Outcomes after curative resections of cholangiocarcinoma / D. M. Nagorney, J. H. Donohue, M. B. Farnell [et al.] // *Archives of Surgery*. – 1993. – Vol. 128. – № 8. – P. 871–877.

95. Overall survival and clinical characteristics of BRCA-associated cholangiocarcinoma: a multicenter retrospective study / T. Golan, M. Raites-Gurevich, R. K. Kelley [et al.] // *The Oncologist*. – 2017. – Vol. 22. – № 7. – P. 804–810.

96. Panitumumab in combination with gemcitabine and oxaliplatin does not prolong survival in wild-type KRAS advanced biliary tract cancer: a randomized phase 2 trial (Vecti-BIL study) / F. Leone, D. Marino, S. Cereda [et al.] // *Cancer*. – 2016. – Vol. 122. – № 4. – P. 574–581.

97. Parkin, D. M. Liver cancer in Thailand. I. A case-control study of cholangiocarcinoma / D. M. Parkin, P. Srivatanakul, M. Khlat // *International Journal of Cancer*. – 1991. – Vol. 48. – № 3. – P. 323–328.

98. Pembrolizumab (pembro) for advanced biliary adenocarcinoma: results from the KEYNOTE-028 (KN028) and KEYNOTE-158 (KN158) basket studies / Y.-J. Bang, M. Ueno, D. Malka [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2019. – Vol. 37. – № 15. – P. 4079.

99. Pembrolizumab for advanced biliary adenocarcinoma: results from the multicohort, phase 2 KEYNOTE-158 study / M. Ueno, H. C. Chung, A. Nagrial [et al.] // *Annals of Oncology*. – 2018. – Vol. 29. – № 8. – P. viii210.

100. 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 / R. K. Kelley, M. Ueno, C. Yoo [et al.] // *The Lancet*. – 2023. – Vol. 401. – № 10391. – P. 1853–1865.

101. Pembrolizumab plus gemcitabine and cisplatin in advanced biliary tract cancer: long-term outcomes of KEYNOTE-966 / M. Ueno, C. Yoo, D. Y. Oh [et al.] // *The Lancet Oncology*. – 2024. – Vol. 25. – № 3. – P. 350–362.

102. Pemigatinib for previously treated, locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma: a multicentre, open-label, phase 2 study / G. K. Abou-Alfa, V. Sahai, A. Hollebecque [et al.] // *The Lancet Oncology*. – 2020. – Vol. 21. – № 5. – P. 671–684.

103. Percutaneous radiofrequency ablation in intrahepatic cholangiocarcinoma: a retrospective single-center experience / G. Brandi, A. Rizzo, F. G. Dall'Olio [et al.] // *International Journal of Hyperthermia*. – 2020. – Vol. 37. – № 1. – P. 479–485.

104. Pertuzumab + trastuzumab for HER2-positive metastatic biliary cancer: preliminary data from MyPathway / M. M. Javle, J. D. Hainsworth, C. Swanton [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2017. – Vol. 35. – № 15. – P. 402.

105. Phase I study of bintrafusp alfa, a bifunctional fusion protein targeting TGF- β and PD-L1, in patients with pretreated biliary tract cancer / C. Yoo, D. Y. Oh, H.

J. Choi [et al.] // *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*. – 2020. – Vol. 8. – № 1. – P. e000564.

106. Phase II study of everolimus (RAD001) monotherapy as first-line treatment in advanced biliary tract cancer with biomarker exploration: the RADiChol Study / D. K. Lau, R. Y. Tay, Y. H. Yeung [et al.] // *British Journal of Cancer*. – 2018. – Vol. 118. – № 7. – P. 966–971.

107. Phase II study of mFOLFOX3 (5-fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin) as second-line treatment after gemcitabine failure in patients with unresectable/metastatic biliary tract cancer / I. G. Hwang, J. S. Jang, S. Y. Oh [et al.] // *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*. – 2015. – Vol. 75. – № 4. – P. 757–762.

108. PICCA study: panitumumab in combination with cisplatin/gemcitabine chemotherapy in KRAS wild-type patients with biliary cancer—a randomised biomarker-driven clinical phase II AIO study / A. Vogel, S. Kasper, M. Bitzer [et al.] // *European Journal of Cancer*. – 2018. – Vol. 92. – P. 11–19.

109. Post-operative morbidity results in decreased long-term survival after resection for hilar cholangiocarcinoma / A. Chauhan, M. G. House, H. A. Pitt [et al.] // *HPB (Oxford)*. – 2011. – Vol. 13. – № 2. – P. 139–147.

110. Precision medicine for patients with advanced biliary tract cancers: an effective strategy within the prospective MOSCATO-01 trial / L. Verlingue, D. Malka, A. Allorant [et al.] // *European Journal of Cancer*. – 2017. – Vol. 87. – P. 122–130.

111. Prognostic value of CD8+CD45RO+ tumor infiltrating lymphocytes in patients with extrahepatic cholangiocarcinoma / R. Kim, D. Coppola, E. Wang [et al.] // *Oncotarget*. – 2018. – Vol. 9. – № 33. – P. 23366–23372.

112. Progression-free survival in patients with cholangiocarcinoma with or without FGF/FGFR alterations: a FIGHT-202 post hoc analysis of prior systemic therapy response / K. Bibeau, L. Féliz, C. F. Lihou [et al.] // *JCO Precision Oncology*. – 2022. – Vol. 6. – P. e2100414.

113. Prospective randomized trial of 5-fluorouracil, doxorubicin, and mitomycin C for non-resectable pancreatic and biliary carcinoma: multicentre randomized trial / T.

Takada, Y. Nimura, H. Katoh [et al.] // *Hepato-Gastroenterology*. – 1998. – Vol. 45. – № 24. – P. 2020–2026.

114. Randomized clinical trial of adjuvant gemcitabine chemotherapy versus observation in resected bile duct cancer / T. Ebata, S. Hirano, M. Konishi [et al.] // *British Journal of Surgery*. – 2018. – Vol. 105. – № 3. – P. 192–202.

115. Recurrence rate and pattern of perihilar cholangiocarcinoma after curative intent resection / B. Groot Koerkamp, J. K. Wiggers, P. J. Allen [et al.] // *Journal of the American College of Surgeons*. – 2015. – Vol. 221. – № 6. – P. 1041–1049.

116. Regorafenib after failure of gemcitabine and platinum-based chemotherapy for locally advanced/metastatic biliary tumors: REACHIN, a randomized, double-blind, phase II trial / A. Demols, I. Borbath, M. V. D. Eynde [et al.] // *Annals of Oncology*. – 2020. – Vol. 31. – № 9. – P. 1169–1177.

117. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial / J. Bruix, S. Qin, P. Merle [et al.] // *The Lancet*. – 2017. – Vol. 389. – № 10064. – P. 56–66.

118. Regorafenib inhibits growth, angiogenesis, and metastasis in a highly aggressive, orthotopic colon cancer model / L. Abou-Elkacem, S. Arns, G. Brix [et al.] // *Molecular Cancer Therapeutics*. – 2013. – Vol. 12. – № 7. – P. 1322–1331.

119. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial / A. Grothey, E. Van Cutsem, A. Sobrero [et al.] // *The Lancet*. – 2013. – Vol. 381. – № 9863. – P. 303–312.

120. Regorafenib plus best supportive care versus placebo plus best supportive care in Asian patients with previously treated metastatic colorectal cancer (CONCUR): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial / J. Li, S. Qin, R. Xu [et al.] // *The Lancet Oncology*. – 2015. – Vol. 16. – № 6. – P. 619–629.

121. Roles of liver fluke infection as risk factor for cholangiocarcinoma / P. Sithithaworn, P. Yongvanit, K. Duenngai [et al.] // *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences*. – 2014. – Vol. 21. – № 5. – P. 301–308.

122. S-1 monotherapy in patients with advanced biliary tract cancer / T. Sasaki, H. Isayama, Y. Yashima [et al.] // *Oncology*. – 2009. – Vol. 77. – № 1. – P. 71–74.
123. Safety and activity of ivosidenib in patients with IDH1-mutant advanced cholangiocarcinoma: a phase 1 study / M. A. Lowery, H. A. Burris 3rd, F. Janku [et al.] // *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*. – 2019. – Vol. 4. – № 9. – P. 711–720.
124. Safety and efficacy of afatinib as add-on to standard therapy of gemcitabine/cisplatin in chemotherapy-naïve patients with advanced biliary tract cancer: an open-label, phase I trial with an extensive biomarker program / M. Moehler, A. Maderer, A. Ehrlich [et al.] // *BMC Cancer*. – 2019. – Vol. 19. – № 1. – P. 55.
125. Salmonella enterica serovar Typhi and gallbladder cancer: a case-control study and meta-analysis / J. Koshiol, A. Wozniak, P. Cook [et al.] // *Cancer Medicine*. – 2016. – Vol. 5. – № 11. – P. 3310–3323.
126. Second-line chemotherapy for advanced biliary tract cancer after failure of the gemcitabine-platinum combination: a large multicenter study by the Association des Gastro-Entérologues Oncologues / B. Brieu, L. Dahan, Y. De Rycke [et al.] // *Cancer*. – 2015. – Vol. 121. – № 18. – P. 3290–3297.
127. Second-line chemotherapy in advanced biliary cancer: a systematic review / A. Lamarca, R. A. Hubner, W. D. Ryder [et al.] // *Annals of Oncology*. – 2014. – Vol. 25. – № 12. – P. 2328–2338.
128. Second-line FOLFOX chemotherapy versus active symptom control for advanced biliary tract cancer (ABC-06): a phase 3, open-label, randomised, controlled trial / A. Lamarca, D. H. Palmer, H. S. Wasan [et al.] // *The Lancet Oncology*. – 2021. – Vol. 22. – № 5. – P. 690–701.
129. Second-line systemic therapy in advanced biliary tract cancer in the era of precision medicine / A. Lamarca, D. H. Palmer, H. S. Wasan [et al.] // *The Lancet Oncology*. – 2023. – Vol. 24. – № 10. – P. 1103–1115.
130. Shaib, Y. The epidemiology of cholangiocarcinoma / Y. Shaib, H. B. El-Serag // *Seminars in Liver Disease*. – 2004. – Vol. 24. – № 2. – P. 115–125.

131. Sorafenib in patients with advanced biliary tract carcinoma: a phase II trial / C. Bengala, F. Bertolini, N. Malavasi [et al.] // *British Journal of Cancer*. – 2010. – Vol. 102. – № 1. – P. 68–72.

132. SWOG 1815: a phase III randomized trial of gemcitabine, cisplatin, and nab-paclitaxel versus gemcitabine and cisplatin in newly diagnosed, advanced biliary tract cancers / R. T. Shroff, M. Javle, L. Xiao [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2023. – Vol. 41. – № 4. – P. LBA490.

133. Systemic therapy for advanced cholangiocarcinoma: current standards and future directions / R. K. Kelley, J. Bridgewater, G. J. Gores [et al.] // *Nature Reviews Clinical Oncology*. – 2024. – Vol. 21. – № 3. – P. 195–210.

134. Targeting FGFR signaling in cancer / M. Touat, E. Ileana, S. Postel-Vinay [et al.] // *Clinical Cancer Research*. – 2015. – Vol. 21. – № 12. – P. 2684–2694.

135. Tariq, N. U. Biliary tract cancers: current knowledge, clinical candidates and future challenges / N. U. Tariq, M. G. McNamara, J. W. Valle // *Cancer Management and Research*. – 2019. – Vol. 11. – P. 2623–2642.

136. The FGFR landscape in cancer: analysis of 4,853 tumors by next-generation sequencing / T. Helsten, S. Elkin, E. Arthur [et al.] // *Clinical Cancer Research*. – 2016. – Vol. 22. – № 1. – P. 259–267.

137. Therapeutic value of lymph node dissection during hepatectomy in patients with intrahepatic cholangiocellular carcinoma with negative lymph node involvement / K. Shimada, T. Sano, S. Nara [et al.] // *Surgery*. – 2009. – Vol. 145. – № 4. – P. 411–416.

138. Treating HER2-mutant advanced biliary tract cancer with neratinib: benefits of HER2-directed targeted therapy in the phase 2 SUMMIT “basket” trial / J. J. Harding, J. Cleary, G. Shapiro [et al.] // *Proceedings of the ESMO World Congress on Gastrointestinal Cancer*. – Barcelona, Spain, 2019.

139. Tumor agnostic efficacy and safety of erdafitinib in patients (pts) with advanced solid tumors with prespecified fibroblast growth factor receptor alterations (FGFRalt) in RAGNAR: interim analysis (IA) results / Y. Loriot, M. H. Schuler, G. Iyer [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2022. – Vol. 40. – № 16. – P. 1005.

140. Updated results of a phase IIa study to evaluate the clinical efficacy and safety of erdafitinib in Asian advanced cholangiocarcinoma (CCA) patients with FGFR alterations / J. O. Park, Y. H. Feng, Y. Y. Chen [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2019. – Vol. 37. – № 15. – P. 4117.

141. Vorasidenib and ivosidenib in IDH1-mutant low-grade glioma: a randomized, perioperative phase 1 trial / K. Ingo, L. Min, Y. Patrick [et al.] // *Nature Medicine*. – 2023. – Vol. 29. – P. 615–622.

142. Whole-genome and epigenomic landscapes of etiologically distinct subtypes of cholangiocarcinoma / A. Jusakul, I. Cutcutache, C. H. Yong [et al.] // *Cancer Discovery*. – 2017. – Vol. 7. – № 10. – P. 1116–1135.

143. Yarden, Y. The EGFR family and its ligands in human cancer: signalling mechanisms and therapeutic opportunities / Y. Yarden // *European Journal of Cancer*. – 2001. – Vol. 37. – № 4. – P. 3–8.

144. Yun, S. C. 8th edition of the AJCC cancer staging manual: pancreas and hepatobiliary cancers / S. C. Yun, N. P. Timothy, V. Jean-Nicolas // *Annals of Surgical Oncology*. – 2018. – Vol. 25. – № 4. – P. 845–847.