

DOI: 10.18027/2224-5057-2019-9-3-71-81

Цитирование: Бредер В.В., Крутелева С.Ю., Казанцева М.А., Лактионов К.К. Практические аспекты современной противоопухолевой терапии местнораспространенного и метастатического билиарного рака. Злокачественные опухоли. 2019;9 (3)71-81

ПРАКТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ СОВРЕМЕННОЙ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННОГО И МЕТАСТАТИЧЕСКОГО БИЛИАРНОГО РАКА

В.В. Бредер, С.Ю. Крутелева, М.А. Казанцева, К.К. Лактионов

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

Резюме: Несмотря на то, что рак желчного пузыря и желчных протоков является достаточно редким заболеванием, он представляет собой значимую проблему современной онкологии. Хирургическое лечение в адекватном объеме — единственный метод, способный дать шанс на выздоровление для небольшой части больных с ранними стадиями заболевания. Возможности лекарственной терапии билиарного рака ограничены невысокой эффективностью узкого перечня используемых цитостатиков. Добавление химиотерапии мало отражается на отдаленных результатах хирургии и других методов локального воздействия. Перспективы в лечении этой группы больных видятся в области изучения таргетной терапии и ее комбинации со стандартной цитотоксической терапией, а также в возможном влиянии на иммунный противоопухолевый ответ, что обуславливает поиск предикторов эффективности иммунотерапии. Целью этого обзора является рассмотрение практических возможностей лекарственной терапии билиарного рака, освещение исследований, направленных на поиск молекулярно-генетических мишеней и эффективных комбинаций уже существующих препаратов и возможное применение полученных результатов в практике.

Ключевые слова: билиарный рак, рак желчного пузыря, холангиокарцинома, адъювантная терапия, локорегионарная терапия, таргетная терапия.

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ БИЛИАРНОГО РАКА

Рак желчного пузыря и холангиокарцинома представляют собой группу опухолей гепатобилиарной системы, развивающихся из эпителия желчных протоков или пузыря, и характеризующихся высокой смертностью и низкой эффективностью стандартных методов хирургического и консервативного лечения.

Частота встречаемости рака желчного пузыря составляет 3 на 100 000 населения (в мире), преимущественно у женщин в возрасте от 50 до 60 лет. Пятилетняя выживаемость не превышает 5%, однако для пациентов с ранней стадией заболевания может достигать 75%. Около 1/3 всех случаев рака желчного пузыря выявляется при холецистэктомии по поводу желчекаменной болезни. К факторам риска относятся единичные и множественные полипы желчного пузыря размером более 10 мм, желчекаменная болезнь (особенно при конкрементах более 3 см), возраст старше 50 лет, наличие K-RAS мутации [1].

Рак желчных протоков развивается как во внутриспеченочных, так и во внепеченочных желчных протоках. Частота встречаемости заболевания выше в группе пациентов в возрасте от 50 до 70 лет, а также у мужчин. Опухоли

внепеченочных желчных протоков делятся на опухоли Клатскина (Klatskin tumors — опухоли места слияния левого и правого желчных протоков) и опухоли дистального желчного протока [2]. Рак внутриспеченочных билиарных протоков подразделяется на опухоли мелких желчных протоков, ассоциированных с хроническими гепатитами и циррозом печени, и на опухоли крупных протоков, связанных с хроническим холелитиазом и билиарной интраэпителиальной неоплазией [3].

В западных странах заболеваемость холангиокарциномой постепенно возрастает (2 на 100 тысяч населения). К предрасполагающим факторам относятся хроническое воспаление желчных протоков, развивающееся на фоне первичного склерозирующего холангита, а также гепатиты различной (чаще вирусной) этиологии [4]. В странах Азии важными факторами риска остаются паразитарные инфекции.

В РФ на данный период времени существуют объективные трудности анализа заболеваемости раком желчного пузыря и холангиокарциномой. Это связано с тем, что рак внутриспеченочных желчных протоков не выделяют в группу заболеваний отдельно от опухолей печени. Тем не менее, абсолютное число впервые установленных диагнозов рака печени и внутриспеченочных протоков за 2017 год

Обзоры и аналитика

составило 5092 у мужчин и 3704 у женщин, а рака желчного пузыря и внепеченочных протоков — 1382 у мужчин и 2514 у женщин. Среднегодовой темп прироста заболеваемости на 100 тысяч населения за 2017 год составил 5,99% для опухолей печени и внутриспеченочной холангиокарциномы и 2,65% для рака желчного пузыря и внепеченочных желчных протоков [5].

Основным фактором риска развития билиарного рака считается хроническое воспаление любой этиологии. Воспалительные реакции приводят к активации путей канцерогенеза. Чрезмерное высвобождение цитокинов клеточным микроокружением желчных путей ведет к развитию оксидативного стресса, увеличению количества свободных радикалов, ингибированию репарации ДНК и накоплению генетических aberrаций. Другими возможными предрасполагающими факторами являются ожирение, сахарный диабет, стеатогепатоз, хронический холелитиаз, злоупотребление алкоголем, курение. Важное значение имеют различные нарушения структуры (мутации) и/или регуляции генома, характеризующиеся чрезмерной активацией факторов клеточного роста и ингибированием сигналов апоптоза [6]. Наиболее часто в опухолях мелких желчных протоков (внутрипеченочный холангио-целлюлярный рак, ХЦР) обнаруживаются мутации генов *BRAF*, *IDH1/2*, *BAP1*, *FGFR2*, в то время как для опухолей внепеченочных желчных протоков более характерны *KRAS* и *SMAD4* мутации [7].

В большинстве случаев билиарный рак диагностируется на распространенной стадии, когда радикальное оперативное вмешательство уже невозможно. Медиана общей выживаемости (ОВ) данной группы пациентов не превышает 12 месяцев. В настоящем обзоре представлены современные возможности локальной и системной терапии данной группы заболеваний, а также ее перспективы.

АДЪЮВАНТНАЯ ТЕРАПИЯ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННОГО БИЛИАРНОГО РАКА

В отсутствие высокоэффективных препаратов роль адъювантной терапии билиарного рака остается до конца не ясной, а ряд проведенных клинических исследований дает противоречивые результаты (таблица 1). Систематический обзор 20 исследований по адъювантной терапии, проведенных с 1960 по 2010 годы, показал ее преимущество для подгруппы пациентов с позитивными краями резекции (R1, $p=0,002$) и метастатическим поражением регионарных лимфатических узлов (N+, $p=0,004$) [8].

Единственное крупное плацебо-контролируемое рандомизированное исследование BILCAP показало эффективность адъювантной терапии билиарного рака [12]. Все включенные в анализ пациенты (447 больных) получали адъювантную химиотерапию в режиме капецитабин 1250 мг/м² дважды в день (всего 8 циклов) или плацебо. При первичном анализе выявлено увеличение медианы ОВ с 36,4 до 51,1 месяца в группе адъювантного лечения (HR 0,8, $p=0,097$). Анализ per-protocol (включающий пациентов, которым лечение было завершено согласно всем требованиям протокола) продемонстрировал значимые различия в отношении медианы ОВ: 52,7 месяца в группе химиотерапии против 36,1 месяца ($p=0,028$) для плацебо. Наибольший выигрыш наблюдался в группе больных с R0 резекцией (HR 0,73) и с опухолью дистальных желчных протоков (HR 0,70). Двухлетняя выживаемость составила 80% в группе больных со статусом лимфатических узлов N0 и 50% при N+. Медиана безрецидивной выживаемости (мБРВ) в группе пациентов, получивших капецитабин, составила 24,6 месяца против 17,6 месяцев в группе наблюдения ($p=0,036$).

В другом многоцентровом открытом рандомизированном исследовании III фазы PRODIGE 12-ACCORD, включившем 196 больных с местно-распространенным ХЦР, ран-

Таблица 1. Исследования по адъювантной терапии рака желчного пузыря и холангиокарциномы

Исследование	Схема лечения в исследуемой группе	Число пациентов	Нозологии	5-летняя общая выживаемость	5-летняя безрецидивная выживаемость
Takada T. [9]	Митомицин С + 5ФУ	508	РПЖ, РЖП, ХЦР	РЖП 16,4 мес. vs. 14,1 мес ХЦР 26,7% vs. 24,1%	РЖП 20,3% vs. 11,6%
Ebata T. [10]	Гемцитабин	225	ХЦР	62,3 мес. vs. 63,8 мес.	36 мес. vs. 39,3 мес
Edeline J. [11]	GEMOX	196	ХЦР	75,8 мес vs. 50,8 мес	30,4 мес. vs. 18,5 мес
Primrose JN [12]	Капецитабин	447	РЖП	51,1 мес vs. 36,4 мес per-protocol мОВ: 52,7 мес против 36,1 мес	24,6 мес. vs. 17,6 мес.
T.H. Kim [13]	ЛТ на ПО и РЛУ + 5ФУ	168	Внепеченочный ХЦР	36,5% vs. 28,2%	5-летняя мБРВ 32,1% vs. 26,1%
Ben-Josef E. [14]	GemCap → Cap+ ЛТ на ПО и РЛУ	79	РЖП и внеХЦР	мОВ при R0–35 мес, при R1–34 мес.	мБРВ 26 мес при R0 и 23 мес при R1

Примечания: мОВ — медиана общей выживаемости, мБРВ — медиана безрецидивной выживаемости, РЖП — рак желчного пузыря, РПЖ — рак поджелудочной железы, ХЦР — холангиоцеллюлярный рак, внеХЦР — внепеченочная холангиокарцинома, ЛТ — лучевая терапия, ПО — первичная опухоль, РЛУ — регионарные лимфатические узлы, 5ФУ — 5-фторурацил, GemCap — Гемцитабин + Капецитабин, Cap — капецитабин, GemOx — Гемцитабин + Оксалиплатин, R1 — опухолевые клетки по краю резекции (микроскопически), R0 — отсутствие опухолевых клеток по краю резекции.

доминированных (1:1) в течение 3 месяцев после резекции R0 или R1 в группу адъювантной химиотерапии GEMOX в течение 12 циклов (группа А) или наблюдения (группа В), не было выявлено значительной разницы в мБРВ между двумя группами (30,4 месяца против 18,5 месяцев в группе А и В, соответственно; HR 0,88; $p = 0,48$). Достоверных различий в выживаемости не отмечено: медиана ОВ в группе А составила 75,8 месяцев против 50,8 месяцев в группе В; HR 1,08; $p = 0,74$. Дополнительный анализ показал, что резекция R1, N+ или Nx статус, тромбоз воротной вены, повышение СА 19–9 и микрососудистая инвазия связаны с ухудшением медианы БРВ [11].

Ожидаются результаты исследования III фазы ACTICCA-1 по изучению эффективности адъювантной терапии у пациентов с раком желчного пузыря и желчных протоков в режиме Гемцитабин + Цисплатин на протяжении 24 недель по сравнению с группой наблюдения.

Комбинации послеоперационной лучевой терапии и химиотерапии показали удовлетворительную переносимость (табл. 1), однако требуются проспективные рандомизированные исследования III фазы для подтверждения эффективности и безопасности данного вида лечения.

ЛОКОРЕГИОНАРНАЯ ТЕРАПИЯ

Для лечения нерезектабельного местнораспространенного рака билиарного тракта изучались трансартериальная химиоэмболизация (ТАХЭ), трансартериальная эмболизация (ТАРЭ) с использованием иттрия-90 и внутриартериальная химиотерапия (табл. 2). Крупных рандомизированных исследований, которые позволили бы выделить группу пациентов с максимальной пользой от локального метода воздействия, проведено не было. Большинство

данных получено на основании небольших исследований в рамках одного или нескольких медицинских центров или на основе ретроспективных мета-анализов.

Статистически значимых различий при ТАХЭ в сравнении со стандартной лекарственной терапией на данный момент не представлено, однако изучение данной методики продолжается. Среди нежелательных явлений чаще всего встречаются абдоминальные боли; риск развития холангитов относительно низок, но сопряжен с декомпенсацией функции печени при фоновом циррозе [17].

ТАРЭ, или радиоэмболизация питающих опухоль сосудов микросферами, содержащих иттрий-90, может быть рассмотрена как одна из опций лечения нерезектабельной холангиокарциномы. Преимуществом данного вида лечения является возможность локального воздействия высокими дозами облучения с минимальным повреждением здоровой ткани печени. Серьезные нежелательные явления были представлены язвенным поражением, развивающимся вследствие миграции микросфер, плевральным выпотом и асцитом [18]. На данный момент ТАРЭ находится в процессе изучения, так как все представленные исследования имели разный дизайн и различные по параметрам группы пациентов.

Долгие годы изучаются возможности трансартериальной регионарной химиотерапии (или химиоперфузии), которая позволила бы локально воздействовать на опухолевый очаг при минимизации системных побочных явлений. К сожалению, отсутствие достоверно значимых результатов применения трансартериальной химиотерапии в первую очередь обусловлено тем, что все исследования содержат малые выборки пациентов, нет единого стандарта проведения внутриартериальной химиотерапии, а в комбинации используются различные режимы системного лечения.

Таблица 2. Локорегионарная терапия ХЦР

Исследование	Метод	N пациентов	Локальный контроль	мОВ	мБВП
J. H. Kim [15]	РЧА	17	ОО 88%	38,5 мес. 1-, 3-, и 5-ОС 85%, 51%, и 15%	32,2 мес.
Kuhlmann JB [16]	DEB-TAXЭ микросферы + 200 мг иринотекан), TAXЭ с митомидин С + липидол, vs. XT GEMOX (n=31)	72	ОО DEB-TAXЭ 66%	DEB-TAXЭ 11,7 мес, TAXЭ 5,7 мес. XT 11,0 мес.	DEB-TAXЭ 3,9 мес, TAXЭ 1,8 мес. XT 6,2 мес.
Hyder O [17]	TAXЭ с липидолом, DEB-TAXЭ, ТАРЭ с Y-90.	198	ЧО — 25,5%, СЗ 61,5%	13,2 мес. во всех группах 1-, 3- и 5-ОБ: 54,0, 22,2, и 16,2%	Н. д.
Al-Adra DP1 [18]	ТАРЭ с Y-90 Мета-анализ 12 исследований	298	ЧО у 28%, СЗ у 54%	15,5 мес. (7,0–22,2 мес.)	Н. д.
Konstantinidis IT [19]	ТХП + XT vs. XT	104	ОО 59% vs. 39%, $p = 0,11$	30,8 мес. vs. 18,4 мес. ($p < .001$)	Н. д.

Примечания: ОО — объективный ответ, ЧО — частичный ответ, СЗ — стабилизация заболевания, ОВ — общая выживаемость, мОВ — медиана общей выживаемости, мБВП — медиана выживаемости без прогрессирования, ТХП — трансартериальная химиоперфузия, ТАРЭ с Y-90 — трансартериальная радиоэмболизация с иттрием-90, XT — системная химиотерапия, TAXЭ — трансартериальная химиоэмболизация, РЧА — радиочастотная абляция.

Таблица 3. Первая линия химиотерапии ХЦР

Исследование	Схема лечения	N пациентов	Общая выживаемость; медиана, мес.	Выживаемость до прогрессирования; медиана, мес.
Valle J, [23]	ГемЦис vs Гемцитабин	410	11,7 мес vs. 8,1 мес	8 мес. vs. 5 мес.
Morizane C, [24]	ГемЦис vs. Гемцитабин + S-1	354	13,4 мес. vs. 15,1 мес	5,8 мес. vs. 6,8 мес.
Kim S.T. [25]	GEMOX vs. XELOX	222	10,4 мес. vs. 10,6 мес.	5,3 мес. vs. 5,8 мес.

* GEMOX — Гемцитабин + Оксалиплатин в стандартных дозировках, XELOX капецитабин + оксалиплатин в стандартных дозировках

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ЛЕЧЕНИЕ МЕТАСТАТИЧЕСКОЙ ХОЛАНГИОКАРЦИНОМЫ

Первая линия терапии

Возможности системной терапии метастатического билиарного рака достаточно ограничены: в таблице 3 представлены результаты основных исследований. В 2010 году были представлены результаты рандомизированного исследования III фазы ABC-02, включившее 410 пациентов, часть из которых получала комбинированную терапию в режиме Гемцитабин + Цисплатин против монотерапии Гемцитабином: медиана ОВ в группе комбинированного лечения составила 11,7 месяцев против 8,1 месяцев группы монотерапии (HR 0,64, $p < 0,001$, [23]), медиана ВБП составила 8 месяцев против 5 месяцев ($p < 0,001$). Применение комбинации химиопрепаратов позволило достичь более высокого контроля за опухолевым ростом (81,4% против 71,8%, $p = 0,049$). Профиль токсичности комбинированного режима лечения сопоставим с монотерапией гемцитабином, вследствие чего комбинация гемцитабина и цисплатина была принята как стандарт первой линии терапии данной группы опухолей большинством национальных клинических рекомендаций.

В крупном азиатском рандомизированном исследовании III фазы (354 пациент) сравнивалась эффективность стандартного режима ГемЦис в сравнении с комбинацией гемцитабина и S-1 [24]. Статистически значимых различий между группами в медиане ВБП и ОВ достигнуто не было (табл. 3). Однако данный режим был одобрен в Азии как

альтернатива стандартной первой линии химиотерапии в связи с отсутствием необходимости использования активной гидратационной терапии.

Другое рандомизированное исследование 3 фазы сравнивало химиотерапию GEMOX против XELOX [25]. Наиболее частыми побочными эффектами терапии 3–4 степени были нейтропения и тромбоцитопения. В отсутствие достоверных различий между сравниваемыми группами в мВБП, 6-месячной ВБП (44,5% для группы GEMOX и 46,7% — для XELOX), частоте объективных эффектов и медиане ОВ, авторы полагают, что режим XELOX можно рассматривать как эффективный и хорошо переносимый альтернативный вариант терапии первой линии билиарного рака.

Для российской популяции пациентов преимущественно используется стандартная схема лечения ГемЦис, однако следует учитывать, что для ослабленных больных с функциональным статусом ECOG 2 балла необходимо рассматривать вариант монотерапии гемцитабином или фторпиримидинами.

Вторая линия химиотерапии

Проведено множество исследований в попытке выделить максимально эффективный режим для лечения метастатического рака билиарного тракта, однако ни один из них не показал достоверного увеличения общей выживаемости (табл. 4). Первое позитивное исследование было представлено на конгрессе ASCO в 2019 году. Результаты рандомизированного исследования III фазы ABC-06 (табл. 4), включившего 162 пациентов, показали,

Таблица 4. Вторая линия химиотерапии ХЦР

Исследование	Количество пациентов, n	Режимы химиотерапии	Частота ОО	Общая выживаемость; медиана, мес	Выживаемость без прогрессирования; медиана, мес
Briereau B. [26]	196	FOLFIRI против FOLFOX против сунитиниб против 5ФУ + цисплатин против Капецитабин/5ФУ	ЧО 11,8% СЗ 37%	6,7 мес. различия в группах статистически незначимые	3,2 мес
Lamarca A [27]	43	Гемцитабин + S1	9,8%	7,0 мес.	2,6 мес.
Fornaro L [28]	174	Мультицентровой анализ различных режимов	10,2%	6,3 мес.	3,1 мес.
Lamarca A [29]	162	FOLFOX против ноптимальной поддерживающей терапии		6,2 мес. против 5,3 мес.	

Примечания: ОО — объективный ответ, ЧО — частичный ответ, СЗ — стабилизация заболевания

что режим FOLFOX может быть оптимальным вариантом выбора терапии билиарного рака 2 линии при прогрессировании на режиме ГемЦис. Медиана ОВ в группе FOLFOX (6,2 месяца) была достоверно лучше (HR 0,69, $p=0,031$), чем в группе оптимальной поддерживающей терапии (5,3 месяца), 6-месячная выживаемость составила 50,6% против 35,5%, 12-месячная выживаемость — 25,9% против 11,4%, соответственно. В этом исследовании пациенты стратифицировались с учетом распространенности заболевания (местно-распространенный или метастатический билиарный рак), чувствительности к препаратам платины, уровня сывороточного альбумина (35 г/л против ≥ 35 г/л), и все группы пациентов получили преимущества от проводимого лечения.

Ранее проведенный крупный мета-анализ ряда клинических исследований 2 линии лечения билиарного рака показал, что преждевременное прекращение 1 линии химиотерапии, канцероматоз брюшины, низкий статус ECOG и прогрессирование после радикального хирургического лечения являются неблагоприятными прогностическими факторами ($p<0,005$, [31]).

Таким образом, вторая линия химиотерапии для пациентов с распространенной холангиокарциномой и раком желчного пузыря подбирается исходя из соматического статуса пациентов: при удовлетворительном соматическом статусе, возможно рассмотрение комбинированной терапии, в первую очередь по схеме FOLFOX, у ослабленных больных возможно применение монотерапии гемцитабином или фторпиримидинами, если они не использовались раньше. Для пациентов с длительным (6 месяцев и более) объективным ответом от начала 1 линии терапии можно рассмотреть возможность реиндукции в качестве опции 2 линии.

ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ

Для восстановления пассажа желчи на фоне опухолевой стриктуры, помимо эндоскопического билиарного стентирования может быть использована эндоскопическая фотодинамическая терапия (ФДТ) — метод, обладающий локальным противоопухолевым эффектом [20]. Суть процедуры заключается в том, что фотосенсибилизаторы, накапливающиеся преимущественно в опухолевых клетках, могут быть активированы пучком световых волн определенной длины, что приводит к высвобождению свободных радикалов с последующим некрозом опухоли. В одном из исследований, посвященных применению ФДТ, были проанализированы результаты лечения 96 пациентов, 36 из которых получили комбинированное лечение с использованием ФДТ и системной терапии, 34 пациента — ФДТ и 26 пациентов — химиотерапию. Медиана ОВ в группе комбинированного лечения была выше, чем в группе фотодинамической терапии, однако различия не достигли статистической значимости (20 месяцев против 15 месяцев, $p=0,724$, [21]). В группе пациентов, получивших только

ФДТ, была отмечена тенденция к увеличению медианы ОВ в сравнении с больными, получившими только ХТ (15 месяцев против 10 месяцев, $p=0,054$). Частота развития острых холангитов в группе комбинированного лечения, изолированной ФДТ и ХТ составила 55,6%, 44,1% и 30,8%, соответственно. Кожная токсичность на фоне ФДТ наблюдалась лишь у 7,3% всех пациентов.

В крупном исследовании PHOTOSTENT-02 было проведено сравнение эндобилиарного стентирования в комбинации с фотодинамической терапией или без нее. В анализ было включено 96 пациентов с функциональным статусом ECOG 0–3, 46% из которых получили комбинированное лечение с использованием эндобилиарного стентирования и ФДТ [22]. Медиана ОВ и медиана ВБП оказалась ниже в группе комбинированной терапии в сравнении с группой эндобилиарного стентирования: медиана ОВ составила 6,2 месяца против 9,8 месяцев, HR 1,56, $p=0,048$, а медиана ВБП — 3,4 мес. против 4,3 мес. (HR 1,43, $p=0,010$).

Пока накоплено недостаточно достоверных данных, позволяющих выделить группу пациентов, которые получат максимальный выигрыш от ФДТ, приводящей к улучшению выживаемости и качества жизни определенной группы больных при удовлетворительной переносимости. Кроме того, ФДТ может быть проведена повторно, что делает ее многообещающим терапевтическим подходом для неоперабельной холангиокарциномы внепеченочных протоков, доступной для прямого воздействия. Доступность ФДТ ограничена специализированными центрами, имеющими опыт применения метода. Также требуется проведение крупных рандомизированных исследований, которые изучили бы использование ФДТ в комбинации с системной терапией.

МЕСТО ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО БИЛИАРНОГО РАКА

Учитывая достаточно низкую эффективность стандартной химиотерапии в лечении диссеминированного рака билиарного тракта, все больше внимания уделяется молекулярно-генетическому тестированию опухолевого материала и обнаружению возможных таргетных мишеней (табл. 5). Использование полного экзомного секвенирования позволило выявить целый ряд мутаций, встречающихся с той или иной частотой у пациентов с холангиоцеллюлярным раком и раком желчного пузыря [31]. Накопление генетических и эпигенетических изменений в онкогенах и генах-супрессорах опухоли, приводит к злокачественной трансформации и дисрегуляции ключевых внутриклеточных сигнальных путей [33].

При внутриспеченочной холангиокарциноме чаще всего выявляются мутации в генах изоцитратдегидрогеназ (IDH, 1 и 2 типа), рецептора фактора роста фибробластов 2 (FGFR2) и генах, вовлеченных в ремоделирование хроматина (ARID1A, PBRM1 и BRCA-ассоциированный белок 1 BAP1 [32]). Интересно, что дикий тип KRAS совместно

Таблица 5. Таргетная терапия билиарного рака

Исследование	Схема терапии	Объективные эффекты	Общая выживаемость, медиана	Выживаемость до прогрессирования, медиана
Ferraro D [39]	ГемЦис + панитумумаб при wtKRAS	46%	8 мес	11,9
Lee, J. [38]	ГемОкс + эрлотиниб vs. ГемОкс	30% против 16%	5,8 мес. против 4,2 мес.	9,5 мес. в обеих группах
Vogel A [40]	ГемЦис + панитумумаб при wtKRAS против ГемЦис		5,4 мес. против 7,3 мес. p=0,22	12,8 мес. против 20,1 мес. p=0,18
Malka D [41]	ГемОкс + цетуксимаб	18% против 17%	6,1 мес. против 5,5 мес.	12,4 мес. против 11 мес.
Iyer R. V [42]	Гемцитабин + капецитабин + бевацизумаб	ЧО 24% СЗ 48%	8,1 мес.	10,2 мес.
Larsen F. O [43]	Иринотекан + гемцитабин + капецитабин + бевацизумаб 2 линия	6%	3,6 мес.	6,4 мес.
Lubner, S. J. [44]	Бевацизумаб + эрлотиниб	11%	4,4 мес.	9 мес.
Moehler M [45]	Гемцитабин + сорафениб vs. Гемцитабин	14% против 10%	3,0 мес. против 4,9 мес.	8,4 мес. против 11,2 мес.
Neuzillet C [46]	Сунитиниб во 2 линии	ЧО 15% СЗ 71%	5,2 мес.	9,6 мес.
Santoro A [47]	Вандетаниб vs. Вандетаниб + Гемцитабин vs. Гемцитабин	2% против 11% против 7%	105 дн. против 114 дн. против 148 дн.	228 дн. против 284 дн. против 307 дн.

Примечания: ЧО — частичный ответ, СЗ — стабилизация заболевания

с мутацией *IDH1/2* ассоциирован с более высокой медианой ОВ: 28,2 месяца по сравнению с 11,6 месяцами для дикого типа ($p = 0,025$). Для внепеченочных опухолей наиболее характерны мутации *PI3KCA* и *BRAF* [34], которые являются перспективной мишенью для дальнейшего изучения [35]. Терапия ингибиторами *BRAF*+*MEK*, а также комбинацией *BRAF*+*MEK*+anti-*EGFR* — ингибиторами в ряде случаев у пациентов с выявленной мутацией гена *BRAF* позволило

значительно улучшить контроль над опухолью и увеличить выживаемость [54].

Для рака желчного пузыря характерно выявление гиперэкспрессии *Her2/neu* [36]. Известно, что раковые клетки с *BRCA*-мутациями является важной терапевтической мишенью для *PARP*-ингибиторов. Мутации генов дефицита гомологичной рекомбинации ДНК были выявлены у 28,9% пациентов с опухолями билиарного тракта, что делает *PARP*-ингибиторы возможной опцией лечения данной группы заболеваний [37].

Мутация *IDH1* встречается примерно у 15% больных с внутривенечной холангиокарциномой (механизм канцерогенеза — внутриклеточное накопление 2-гидроксиглутарата, являющегося канцерогеном). Ивосидениб (AG-120) является пероральным ингибитором внутриклеточной изоцитратдегидрогеназы 1 типа. В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании 3 фазы во 2 линии лечения внутривенечной холангиокарциномы с мутацией *IDH1* препарат улучшил медиану ВБП по сравнению с плацебо: 2,7 месяца против 1,4 месяцев. Показатели ВБП для ивосидениба к 6 и 12 месяцам составляли 32,0% и 21,9%. Медиана ОВ у пациентов, получавших ивосидениб (10,8 мес) имела тенденцию к достоверному преимуществу над группой плацебо (9,7 месяца) [53]. Значительная часть пациентов — 67% — из группы плацебо была переведена при прогрессировании на активное лечение ивосиденибом, что, очевидно, нивелировало преимущество ингибитора белка *IDH1*.

Необходимы дальнейшие исследования для более глубокого понимания молекулярно-генетических особенностей данной группы опухолей и выявления значимых таргетных мишеней (табл. 5,6).

Таблица 6. Исследования по молекулярно-направленной терапии билиарного рака

Мишень	Номер исследования
<i>FGFR</i>	NCT02265341 (Понатиниб), NCT02318329 (FRA144), NCT01752920 (ARQ087)
<i>EGFR</i>	NCT02609958 (Варлатиниб), NCT02451553 (Афатиниб), NCT01206049 (Панитумумаб)
<i>VEGFR-PDGFR-BRAF</i>	NCT00238212 (Сорафениб)
<i>VEGFR</i>	NCT02520141 (Рамуцирумаб)
Мультикиназный ингибитор	NCT01718327 (Сунитиниб)
<i>ROS1-ALK</i>	NCT026638909 (Церитиниб)
<i>BRAF</i>	NCT02428712 (PLX8394), NCT02012231
<i>IDH</i>	NCT02073994 (AG-120), NCT02989857

Примечания: *EGFR* — эпидермальный фактор роста, *FGFR* — фактор роста фибробластов, *PDGFR* — тромбоцитарный фактор роста, *VEGFR* — фактор роста эндотелия сосудов, *IDH* — изоцитрат дегидрогеназа, *ALK* — киназа анапластической лимфомы.

МЕСТО ИММУНОТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ БИЛИАРНОГО РАКА

Перспективной опцией в лечении опухолей билиарного тракта является иммунотерапия. Подобно многим злокачественным заболеваниям при холангиокарциноме сигнальный путь B7-H1/PD-1 также используется в уклонении опухолевых клеток от надзора иммунной системы организма человека. В азиатском исследовании (31 пациент, холангиокарцинома) была проанализирована взаимосвязь между уровнем экспрессии B7-H1, клинической стадией заболевания и степенью дифференцировки опухоли [49]. В работе было показано, что уровни экспрессии B7-H1 и PD-1 были повышены в опухолевой ткани по сравнению с окружающими здоровыми тканями. Кроме того, была обнаружена прямая корреляция между уровнем опухолевой экспрессии B7-H1, дифференцировкой опухоли и стадией pTNM, а также обратная корреляция с лимфоцитарной инфильтрацией опухолевой ткани CD8+ Т-лимфоцитами, но не с CD4+ Т-лимфоцитами.

В тоже время в исследовании Fontugne и соавторов (N = 99 пациентов) повышенный уровень опухолевой экспрессии PD-L1 наблюдался только у 9% больных [50]. PD-L1-положительные опухоли (уровень экспрессии PD-L1 варьировал от 0 до 30%) были представлены внутрипеченочными холангиокарциномами в 5 случаях (9%) и опухолью Клаткина в 4 случаях (10%). В работе было выявлено наличие взаимосвязи между высоким уровнем экспрессии PD-1 и низкой степенью опухолевой дифференцировки ($p = 0,05$). Высокий уровень экспрессии PD-L1 как в опухолевой ткани, так и в клетках микроокружения был связан с высокой лимфоцитарной инфильтрацией опухоли ($p = 0,01$).

Промежуточные результаты исследования Ib фазы KEYNOTE-028 по изучению пембролизумаба у больных с PD-L1-позитивным билиарным раком продемонстрировали возможность достижения частичного ответа у 17% пациентов, стабилизации заболевания достигнута у 17% во второй линии лечения при удовлетворительном профиле токсичности [51].

Активно изучается эффективность комбинации 5-ФУ и оксалиплатина (FOLFOX-6) в сочетании с пембролизумабом в расширенной когорте пациентов с билиарным раком (II фаза). Другое текущее исследование II фазы подразумевает сравнение комбинации ГемЦис и ниволумаба против ниволумаба в комбинации с ипилимумабом, результаты ожидаются в конце 2019 года [52]. В таблице 7 приведе-

Таблица 7. Текущие исследования по использованию иммунотерапии у больных холангиокарциномой

Препарат	Мишень	Фаза	Номер исследования
Пембролизумаб+ГКСФ	PD1	II	NCT02703714
Пембролизумаб	PD1	II	NCT02628067
Пембролизумаб	PD1	I/II	NCT02268825
Ниволумаб против ипилимумаба	PD1+CTLA4	II	NCT02834013

ны идущие клинические исследования иммунотерапии билиарного рака.

В отсутствии перспективных схем терапии, пациентам можно рекомендовать определение статуса MSI для рассмотрения возможности назначения пембролизумаба согласно результатам, полученным в исследовании Keynote-158 [53]. Из 22 пациентов с холангиоцеллюлярным раком, у 2 был достигнут полный ответ, у 7 — частичный ответ. Медиана ОВ у пациентов, получающих пембролизумаб, составила 24,3 месяца, в то время как медиана выживаемости без прогрессирования — 4,2 месяца.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рак билиарной системы представляет собой гетерогенную группу опухолей с ограниченным количеством возможных терапевтических опций. Адъювантная химиотерапия билиарного рака уже введена в стандарты клинической практики. Результаты клинических исследований лекарственной терапии у пациентов с неоперабельной холангиокарциномой не показали существенного увеличения выживаемости; лишь небольшая группа пациентов получает значимую клиническую пользу от стандартного противоопухолевого лечения. Вторая линия химиотерапии оправдана у пациентов в удовлетворительном объективном состоянии и при сохранной функции печени.

Сегодня уже очевидна необходимость более широкого направленного поиска таргетируемых молекулярно-генетических нарушений, таких как мутации *BRAF*, *IDH1*, *c-MET*, транслокации *FGFR1-3*, *RET*, *ALK*, *NTRK* и микросателлитной нестабильности. Пока это возможно только в клинических исследованиях или off-label. Первые успехи молекулярно-направленного лечения метастатической холангиокарциномы определяют необходимость более глубокого понимания биологических и генетических особенностей опухолей билиарного тракта.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Валерий В. Бредер, д. м. н., ведущий научный сотрудник онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое № 17), ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: vbredер@yandex.ru

Светлана Ю. Крутелева, аспирант онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое № 17), ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: kruteleva2009@mail.ru

Мария А. Казанцева, к. м. н., младший научный сотрудник онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое № 17), ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: Okruzhnovama@mail.ru

Константин К. Лактионов, д. м. н., заведующий онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое № 17), ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: lkoskos@mail.ru

DOI: 10.18027/2224-5057-2019-9-3-71-81

For citation: Breder V. V., Kruteleva S. Yu., Kazantseva M. A., Laktionov K. K. Practical aspects of modern antineoplastic therapy in locally advanced and metastatic biliary tract cancer. *Malignant Tumours*. 2019; 9 (3):71-81

PRACTICAL ASPECTS OF MODERN ANTINEOPLASTIC THERAPY IN LOCALLY ADVANCED AND METASTATIC BILIARY TRACT CANCER

V. V. Breder, S. Yu. Kruteleva, M. A. Kazantseva, K. K. Laktionov

N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

Abstract: Although gallbladder and biliary tract cancer is a rather rare group of diseases, it is among the pressing issues of modern oncology. Adequate surgery is the only curative method that can give a chance for recovery for a small proportion of patients at early stages of the disease. The scope of opportunities of drug therapy in biliary tract cancer is limited by the low effectiveness of the few currently available cytostatics. The addition of chemotherapy has little effect on the long-term outcome of surgery and other local interventions. Apparently, future treatments for these patients should be developed based on studies of targeted therapy and its combination with standard cytotoxic therapy, as well as possible targeting of anticancer immune response, which necessitates a search for immunotherapy efficacy predictors. The objective of this article is to consider the practical potential of drug therapy for biliary tract cancer and to review the studies that looked into molecular genetic targets and effective combinations of existing drugs, analyzing possible practical applications of the study results.

Key words: biliary tract cancer, gallbladder cancer, cholangiocarcinoma, adjuvant therapy, locoregional therapy, targeted therapy.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Valeriy V. Breder, MD, PhD, DSc, Leading Researcher of the Oncology Drug Therapy Department (Chemotherapy Department No. 17), N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

Svetlana Yu. Kruteleva, Research Fellow of the Oncology Drug Therapy Department (Chemotherapy Department No. 17), N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

Mariya A. Kazantseva, MD, PhD, Junior Researcher of the Oncology Drug Therapy Department (Chemotherapy Department No. 17), N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

Konstantin K. Laktionov, MD, PhD, DSc, Head of the Oncology Drug Therapy Department (Chemotherapy Department No. 17), N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCE

- Goetze T. O. Gallbladder carcinoma: Prognostic factors and therapeutic options. *World J Gastroenterol*. 2015;21 (43):12211 – 12217.
- Harrington J. A., Carter L. L., Basu B., Cook N. Drug development and clinical trial design in pancreatobiliary malignancies. *Curr Probl Cancer*. 2018;42 (1):73 – 94.
- Valle J. W., Lamarca A., Goyal L., Barriuso J., Zhu A. X. New horizons for precision medicine in biliary tract cancers. 2017;7 (9):943 – 962
- Okuda K., Nakanuma Y., Miyazaki M., Cholangiocarcinoma: recent progress. Part 1: epidemiology and etiology. *J. Gastroenterol. Hepatol*. 2002;17 (10):1049 – 1055

5. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность) под редакцией А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой, Москва 2018, стр. 13 – 17
6. Squadroni M., Tondulli L., Gatta G., Mosconi S., Beretta G., Labianca R. Cholangiocarcinoma. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2017;116:11 – 31
7. Kim S. J., Akita M., Sung Y. N., Fujikura K., Lee J. H. et al. MDM2 Amplification in intrahepatic cholangiocarcinomas: its relationship with large-duct type morphology and uncommon KRAS mutations. *Am J Surg Pathol*. 2018;42 (4):512 – 521.
8. Horgan A. M., Amir E., Walter T., Knox J. J. Adjuvant therapy in the treatment of biliary tract cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol*. 2012;30 (16):1934 – 40.
9. Takada T., Amano H., Yasuda H., Nimura Y., Matsushiro T., Kato H., et al. Is postoperative adjuvant chemotherapy useful for gallbladder carcinoma? A phase III multicenter prospective randomized controlled trial in patients with resected pancreaticobiliary carcinoma. *Cancer*. 2002;95 (8):1685 – 1695
10. Ebata T., Hirano S., Konishi M., et al. Randomized clinical trial of adjuvant gemcitabine chemotherapy versus observation in resected bile duct cancer. *Br J Surg*. 2018;105 (3):192 – 202.
11. Edeline J., Benabdelghani M., Bertaut A., Watelet J., Hammel P. et al Gemcitabine and Oxaliplatin Chemotherapy or Surveillance in Resected Biliary Tract Cancer (PRODIGE 12-ACCORD 18-UNICANCER GI): A Randomized Phase III Study. *Clin Oncol* 37:658 – 667
12. Primrose J. N., Fox R. P., Palmer D. H., Malik H. Z., Prasad R., Mirza D. et al Capecitabine compared with observation in resected biliary tract cancer (BILCAP): a randomised, controlled, multicentre, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2019, 20 (5):663 – 673.
13. Kim T. H., Han S. S., Park S. J., Lee W. J., Woo S. M., Moon S. H., et al. Role of adjuvant chemoradiotherapy for resected extrahepatic biliary tract cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011;81 (5): 853 – 9.
14. Ben-Josef E., Guthrie K. A., El-Khoueiry A. B., Corless C. L., Zalupski M. M., Lowy A. M., et al. A Phase II Intergroup Trial of Adjuvant Capecitabine and Gemcitabine Followed by Radiotherapy and Concurrent Capecitabine in Extrahepatic Cholangiocarcinoma and Gallbladder Carcinoma. *Clin Oncol*. 2015;33 (24):2617 – 22.
15. Kim J. H., Won H. J., Shin Y. M., Kim K. A., Kim P. N. Radiofrequency ablation for the treatment of primary intrahepatic cholangiocarcinoma. *AJR Am J Roentgenol*. 2011;196 (2):W205–9.
16. Kuhlmann J. B., Euringer W., Spangenberg H. C., Breidert M., Blum H. E., Harder J., et al. Treatment of unresectable cholangiocarcinoma: conventional transarterial chemoembolization compared with drug eluting bead-transarterial chemoembolization and systemic chemotherapy. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2012;24 (4):437 – 43.
17. Hyder O., Marsh J. W., Salem R., Petre E. N., Kalva S., Liapi E. et al. Intra-arterial therapy for advanced intrahepatic cholangiocarcinoma: a multi-institutional analysis. *Ann Surg Oncol*. 2013;20 (12):3779 – 86.
18. Al-Adra D. P., Gill R. S., Axford S. J., Shi X., Kneteman N., Liao S. S. Treatment of unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma with yttrium-90 radioembolization: a systematic review and pooled analysis. *Eur J Surg Oncol*. 2015;41 (1):120 – 7.
19. Konstantinidis I. T., Groot Koerkamp B., Do R. K., Gönen M., Fong Y., Allen P. J., D'Angelica M. I. Mar Unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma: Systemic plus hepatic arterial infusion chemotherapy is associated with longer survival in comparison with systemic chemotherapy alone. *Cancer* 2016;122 (5):758 – 65.
20. Долгушин Б. И., Сергеева О. Н., Францев Д. Ю., Кукушкин А. В., Панов В. О., Виршке Э. Р., и др. Внутривенная фотодинамическая терапия при воротной холангиокарциноме у неоперабельных больных. *Анналы хирургической гепатологии*, № 3, стр. 106, 2016 г.
21. Gonzalez-Carmona M. A., Bolch M., Jansen C., Vogt A., Sampels M., Mohr R. U. et al. Combined photodynamic therapy with systemic chemotherapy for unresectable cholangiocarcinoma. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019 Feb;49 (4):437 – 447.
22. Pereira S. P., Jitlal M., Duggan M., Lawrie E., Beare S., O'Donoghue P., Wasan H. S. PHOTOSTENT-02: porfimer sodium photodynamic therapy plus stenting versus stenting alone in patients with locally advanced or metastatic biliary tract cancer. *ESMO Open*. 2018;3 (5):000379.
23. Valle J., Wasan H., Palmer D. H., et al. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. *N Engl J Med*. 2010;362 (14):1273 – 1281
24. Morizane C., Okusaka T., Mizusawa J. Randomized phase III study of gemcitabine plus S-1 combination therapy versus gemcitabine plus cisplatin combination therapy in advanced biliary tract cancer: a Japan Clinical Oncology Group study (JCOG1113, FUGA-BT). *J Clin Oncol*. 2018;36 (4):205 – 205.
25. Kim S. T., Kang J. H., Lee J., Lee H. W., Oh S. Y., et al. Capecitabine Plus Oxaliplatin Versus Gemcitabine Plus Oxaliplatin as First-Line Therapy for Advanced Biliary Tract Cancers: A Multicenter, Open-Label, Randomized, Phase Three, Non-Inferiority Trial. *Annals of Oncology*, mdz058, 20 February 2019

Обзоры и аналитика

26. Brieu B., Dahan L., De Rycke Y., et al. Second-line chemotherapy for advanced biliary tract cancer after failure of the gemcitabine-platinum combination: A large multicenter study by the Association des GastroEntérologues Oncologues: Chemotherapy for Advanced Biliary Tract Cancer. *Cancer* 2015 Sep 15;121 (18):3290 – 7.
27. Lamarca A., Hubner R.A., David Ryder W., et al. Secondline chemotherapy in advanced biliary cancer: a systematic review. *Ann Oncol* 2014; 25:2328 – 38.
28. Fornaro L., Vivaldi C., Cereda S., et al. Second-line chemotherapy in advanced biliary cancer progressed to first-line platinum-gemcitabine combination: a multicenter survey and pooled analysis with published data. *J Exp Clin Cancer Res* 2015;34:156
29. Lamarca A., Palmer H. P., Wasan H. S., et al. A randomized phase III, multi-centre, open-label study of active symptom control (ASC) alone or ASC with oxaliplatin / 5-FU chemotherapy for patients with locally advanced / metastatic biliary tract cancer previously-treated with CisGem chemotherapy, 2019 ASCO Annual Meeting.
30. C. Neuzillet, A. C. Gardini, B. Brieu>d et al. Prediction of Survival With Second-Line Therapy in Biliary Tract Cancer *Eur. J. Cancer*; Mar 12, 2019 ESMO 2018 Congress
31. Simile M. M., Bagella P., Vidili G., Spanu A., Manetti R., et al. Targeted Therapies in Cholangiocarcinoma: Emerging Evidence from Clinical Trials *Medicina* 2019;55 (2):42.
32. Sia D.; Tovar V.; Moeini A.; Llovet J. M. Intrahepatic cholangiocarcinoma: Pathogenesis and rationale for molecular therapies. *Oncogene* 2013 10;32 (41):4861 – 70.
33. Yoshikawa D.; Ojima H.; Iwasaki M.; Hiraoka N.; Kosuge T.; Kasai S.; Hirohashi S.; Shibata T. Clinicopathological and prognostic significance of *EGFR*, *VEGF*, and *HER2* expression in cholangiocarcinoma. *Br. J. Cancer* 2008;98:418 – 425.
34. Walter D.; Hartmann S.; Waidmann O. Update on cholangiocarcinoma: Potential impact of genomic studies on clinical management. *Z. Gastroenterol.* 2017;55:575 – 581.
35. Перегудова М. В., Зарецкий А. Р. Бредер В. В., Романова К. А., Мороз Е. А., Лактионов К. К. Эффективность таргетной терапии у пациентки с *BRAF*- положительной метастатической холангиокарциномой. *Экспериментальная клиническая гастроэнтерология.* 2017; 144 (8): 87 – 90.
36. Roa L., de Toro G., Schalper K., de Aretxabala X., Churi C., Javle M. Overexpression of the *HER2/neu* Gene: A New Therapeutic Possibility for Patients With Advanced Gallbladder Cancer. *Gastrointest Cancer Res.* 2014 Mar;7 (2):42 – 8.
37. Heeke A. L., Pishvaian M. J., Lynce F., Xiu J., Brody J. R., Chen W. J., et al. Prevalence of Homologous Recombination-Related Gene Mutations Across Multiple Cancer Types. *JCO Precis Oncol.* 2018.
38. Lee, J.; Park, S.; Chang, H. M.; Kim, J. S.; Choi, H. J.; Lee, M. A.; et al. Gemcitabine and oxaliplatin with or without erlotinib in advanced biliary-tract cancer: A multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2012 Feb;13 (2):e49
39. Ferraro D., Goldstein D., O'Connell R. L., et al. TACTIC: a multicentre, open-label, single-arm phase II trial of panitumumab, cisplatin, and gemcitabine in biliary tract cancer. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2016;78 (2):361 – 367
40. Vogel A., Kasper S., Bitzer M., et al. PICCA study: panitumumab in combination with cisplatin / gemcitabine chemotherapy in *KRAS* wildtype patients with biliary cancer-a randomised biomarker-driven clinical phase II AIO study. *Eur J Cancer.* 2018 Mar;92:11 – 19.
41. Malka D., Cervera P., Foulon S., et al. Gemcitabine and oxaliplatin with or without cetuximab in advanced biliary-tract cancer (BINGO): a randomised, open-label, non-comparative phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2014;15 (8)
42. Iyer R. V., Pokuri V. K., Groman A., et al. A multicenter Phase II study of gemcitabine, capecitabine, and bevacizumab for locally advanced or metastatic biliary tract cancer. *Am J Clin Oncol.* 2018;41 (7): 649 – 655.
43. Larsen F. O., Markussen A., Diness L. V., Nielsen D. Efficacy and safety of capecitabine, irinotecan, gemcitabine, and bevacizumab as second-line treatment in advanced biliary tract cancer: a Phase II cancer: A Phase II Study. *Oncology.* 2018 Aug;23 (8):919 – 927
44. Lubner, S. J.; Mahoney, M. R.; Kolesar, J. L.; Loconte, N. K.; Kim, G. P.; Pitot, H. C.; et al. Report of a multicenter phase II trial testing a combination of biweekly bevacizumab and daily erlotinib in patients with unresectable biliary cancer: A phase II Consortium study. *J. Clin. Oncol.* 2010;28:3491 – 3497
45. Moehler M., Maderer A., Schimanski C., et al. Gemcitabine plus sorafenib versus gemcitabine alone in advanced biliary tract cancer: a double-blind placebo-controlled multicentre phase II AIO study with biomarker and serum programme. *Eur J Cancer.* 2014;50 (18):3125 – 3135.
46. Neuzillet C., Seitz JF, Fartoux L, et al. Sunitinib as second-line treatment in patients with advanced intrahepatic cholangiocarcinoma (SUN-CK phase II trial): safety, efficacy, and updated translational results. *J Clin Oncol.* 2015;33 (3 Suppl): 343 – 343.
47. Santoro A., Gebbia V., Pressiani T., et al. 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. *Ann Oncol.* 2015;26 (3):542 – 547.

48. Fontugne J., Augustin J., Pujals A., et al. PD-L1 expression in perihilar and intrahepatic cholangiocarcinoma. *Oncotarget*. 2017;8 (15):24644 – 24651.
49. Bang Y. J., Doi T., Braud F. D., et al. 525 Safety and efficacy of pembrolizumab (MK-3475) in patients (pts) with advanced biliary tract cancer: Interim results of KEYNOTE-028. *Eur J Cancer*. 2015 51 (3):S112
50. Sahai V., Griffith K. A., Beg M. S., Zalupski M. A multi-center randomized phase II study of nivolumab in combination with gemcitabine / cisplatin or ipilimumab as first line therapy for patients with advanced unresectable biliary tract cancer. *J Clin Oncol*. 2018;36 (15 Suppl).
51. Abou-Alfa GK, Macarulla Mercade T, Javle M, et al. ClarIDHy: A global, phase 3, randomized, double-blind study of ivosidenib (IVO) vs placebo in patients with advanced cholangiocarcinoma (CC) with an isocitrate dehydrogenase 1 (*IDH1*) mutation.
52. Silkin S., Startsev S., Krasnova M. et al. Complete Clinical Response of *BRAF*-Mutated Cholangiocarcinoma to Vemurafenib, Panitumumab, and Irinotecan. *J Gastrointest Cancer*. –2015. — Dec 19.
53. Marabelle A, Le D. T., Ascierto P. A., et al. Efficacy of Pembrolizumab in Patients With Noncolorectal High Microsatellite Instability / Mismatch Repair-Deficient Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study *Clin Oncol*. 2019 Nov 4.