

Ю.А. Коваленко¹, И.А. Кукеев¹, Ю.О. Жариков¹, А.А. Пайчадзе²

Роль адъювантной лекарственной терапии в комбинированном лечении холангиоцеллюлярного рака

¹ФГБУ «Институт хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России,

²Московский НИОИ имени П. А. Герцена —
филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России,
Москва

Холангиоцеллюлярный рак является вторым по распространенности злокачественным заболеванием печени после гепатоцеллюлярного рака. В последние десятилетия были внедрены различные методы лечения в онкологии. В то же время возможности лечения больных с холангиоцеллюлярным раком остаются по-прежнему ограниченными. Гемцитабин и цисплатин являются препаратами выбора в первой линии лекарственной терапии у пациентов с нерезектабельной опухолью. Вторая линия химиотерапии не стандартизирована и ее выбор зависит от выбора терапии первой линии. Анализ применения препаратов таргетной терапии показал противоречивые или отрицательные результаты. В целом, комбинированная терапия превосходит монокимиотерапию первой линии. Изучение эффективности препаратов для терапии второй линии имеет большое значение, поскольку в настоящее время не существует стандартов лекарственного лечения. Не имеется достоверных данных эффективности применения адъювантной терапии совместно с хирургическим лечением. Данное обстоятельство требует проведения больших рандомизированных исследований. В то же время во многих исследованиях показана корреляция увеличения выживаемости у пациентов с плохим прогнозом при проведении адъювантной терапии. Изучение молекулярного профиля привело к более глубокому пониманию генетических изменений, лежащих в основе развития злокачественного новообразования, и, возможно, будущая дифференцировка анатомической или молекулярной структур будет оптимальной для подбора адекватной химиотерапии.

Ключевые слова: холангиокарцинома, адъювантная химиотерапия, системная химиотерапия

Холангиоцеллюлярный рак (холангиокарцинома, ХЦР) является редким и в то же время прогрессивно увеличивающимся по частоте заболеванием [31]. У большинства пациентов уже

на стадии доклинической манифестации присутствуют нерезектабельные внутри- и внепеченочные метастазы, инвазия в магистральные сосуды печени [3, 14, 41, 47, 48]. Медиана выживаемости пациентов с нерезектабельным ХЦР составляет около 3-6 месяцев [54]. Таким образом, большинство пациентов с ХЦР получают паллиативную химиотерапию. Несмотря на то, что большие исследования 3 фазы отсутствуют, системная химиотерапия основана на доказательной базе и занимает важное место в лекарственном лечении больных ХЦР.

Роль адъювантной химиотерапии или химиолучевой терапии при резектабельной форме ХЦР на сегодняшний день остается неясной [2].

Частота рецидивов, особенно внепеченочного ХЦР, высока, и Европейское общество медицинской онкологии (ESMO), а также рекомендации США (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) указывают на необходимость рассмотрения адъювантной терапии как этапа комбинированного лечения данного заболевания [11, 45]. После резекции в объеме R0 без поражения регионарных лимфатических узлов рекомендуется применять системную химиотерапию на основе гемцитабина или 5-фторурацила [2]. Напротив, пациенты с R1-резекцией могут иметь выигрыш от назначения химиолучевого лечения [1]. В недавнем исследовании SWOG-S0809 (II фаза исследования адъювантной химиотерапии капецитабина с гемцитабином с последующей лучевой терапией по сравнению с использованием капецитабина в лечении воротной холангиокарциномы и рака желчного пузыря) было показано, что химиотерапия, включавшая применение гемцитабина и капецитабина в течение 12 недель с последующей лучевой терапией, показала многообещающие результаты [7].

Химиотерапия в комбинированном лечении больных ХЦР

Данные об эффективности адъювантной химиотерапии в комплексном лечении больных раком желчных протоков ограничены. Имеющиеся ретроспективные исследования ограничены

отсутствием стандартизированных протоколов адъювантной химиотерапии и стандартизированного хирургического подхода [1].

В Princess Margaret Cancer Centre (Онтарио, Канада) было проведено одно из крупнейших исследований, опубликованное Mc. Namara et al. Исследование включало 296 пациентов с ХЦР, подвергшихся хирургическому лечению в период с 1987 по 2011 гг. В данной работе 83 пациента получали адъювантную терапию 5-фторурацилом или гемцитабином, у 213 пациентов было выполнено только хирургическое вмешательство. У больных, получавших адъювантную химиотерапию, было отмечено увеличение общей выживаемости (HR=0,60, P=0,03). Среднее значение общей выживаемости составило 23,6 месяца для пациентов, получавших адъювантную терапию по сравнению с 22,1 месяцем для пациентов, подвергшихся только хирургическому лечению. Выявлена закономерность между возрастом пациента, вовлечением в опухолевый процесс регионарных лимфатических узлов и уменьшением выживаемости [29].

В настоящее время проходит ряд исследований, направленных на поиск эффективного препарата в составе комбинированной терапии больных ХЦР [2, 8, 9].

С 1990 по 2009 годы в Hiroshima University Hospital (Япония) был проведен ряд крупных ретроспективных исследований, подробно изучавших эффективность комбинации гемцитабина и S-1 (тегафур+гимерацил+отерацил) после хирургического лечения [33, 40, 42]. Первое исследование включало 103 пациента с раком желчного пузыря и дистальным ХЦР (50 пациентов получали химиотерапию, у 53 — проведено только хирургическое лечение), второе — 127 пациентов с внутри- или внепеченочным ХЦР (49 пациентов получали химиотерапию и 78 было выполнено оперативное лечение). В обеих работах применение адъювантной химиотерапии способствовало увеличению показателей 5-летней выживаемости (57% против 24%, P < 0,001 и 47% против 36%, P = 0,49 соответственно).

Большое исследование было проведено Glazer et al., которое включало 157 пациентов, которые подверглись оперативному вмешательству по поводу рака желчного пузыря и ХЦР [15]. Из общего числа пациентов — 52 выполнено хирургическое лечение, с медианой общей выживаемости в данной группе 5,8 лет. Общая выживаемость для пациентов, получавших неоадъювантную или адъювантную химиотерапию, составила 3,8 года.

Группой исследователей в 2014 году показана незначительная тенденция к улучшению общей выживаемости у 49 из 103 (47,6%) пациентов, получавших адъювантную терапию по сравне-

нию с только хирургическим лечением (медиана общей выживаемости 41,4 мес. против 21,4, P = 0,08). Анализ данных проведения адъювантной терапии у пациентов с R1 — резекцией показал увеличение общей выживаемости по сравнению с пациентами, перенесшими только хирургическое лечение (медиана общей выживаемости 28,4 против 19,4 месяца, p = 0,036). Стоит отметить, что протокол адъювантной терапии представлен не был, как не было и сопоставления характеристик пациентов с прогностическими факторами, что ограничивает интерпретацию этих результатов [25].

Исследование, опубликованное Yang и соавт. из First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University (Китай), включало 105 пациентов с внепеченочной холангиокарциномой, подвергшихся радикальной резекции (R0), 32 из которых получали адъювантную химиотерапию или химиолучевую терапию. При анализе результатов не было получено статистически достоверного увеличения выживаемости при проведении адъювантной терапии (HR = 0,87, P = 0,57). У пациентов с метастатическим поражением лимфатических узлов медиана общей выживаемости была выше на фоне адъювантной терапии, чем у пациентов, подвергшихся только хирургическому вмешательству (21,6 против 10,4 месяца, p = 0,02) [33].

Химиотерапия при нерезектабельных опухолях.

Применение комбинации оксалиплатина с гемцитабином

Сочетание оксалиплатина с гемцитабином в лечении ХЦР изучали в четырех недавно прошедших нерандомизированных исследованиях. Во всех исследованиях назначение гемцитабина и оксалиплатина было безопасным, с показателями ответа терапии 22-50% и медианой общей выживаемости 11-15,4 месяцев, которые сопоставимы с гемцитабином и цисплатином [17, 19, 21, 22]. Следует указать, что в дальнейшем роль адъювантной химиотерапии будет оцениваться в трех больших уже проводимых исследованиях 3 фазы (BILCAP, PRODIGE-12, АСТИССА-1) (табл. 1).

Применение комбинации оксалиплатина с фторпиримидинами

Комбинация оксалиплатина с фторпиримидинами также была оценена у пациентов с ХЦР. В корейском исследовании 2 фазы использовали S-1 (пероральный фторпиримидин) в сочетании с оксалиплатином при оценке потенциального воздействия на полиморфизм гена CYP2A6

Таблица 1. Исследования 3 фазы адьювантной химиотерапии ХЦР

Название исследования	Идентификационный №	Исследуемые препараты	N пациентов	Дата начала	Ожидаемая дата завершения
Bilcar	NCT00363584	Капецитабин	360 пациентов	Март 2006	Завершено в августе 2013
Prodige-12	NCT01313377	Гемцитабин и оксалиплатин	190 пациентов	Июль 2009	Завершено в июле 2016
ACTISCA-1	NCT02170090	Гемцитабин и цисплатин	440 пациентов	Апрель 2014	Будет завершено в апреле 2019

[22]. В другой группе применялся капецитабин в качестве фторпиримидинового основания. В обеих группах были одинаковые показатели объективного ответа (24,5% и 23,8%), при этом общая выживаемость была меньше, чем таковая на фоне комбинации цисплатина в сочетании с гемцитабином (7,9 и 8,7 месяца соответственно).

Применение комбинации цисплатина с фторпиримидинами

Цисплатин в сочетании с терапией фторпиримидинами изучали в составе как двойной, так и тройной комбинации. Рандомизированное исследование 2 фазы (Европейской организации исследований и лечения рака (EORTC)) оценивало применение высокой дозы 5-фторурацила с фоллиевой кислотой и цисплатином или без него у 58 пациентов с распространенным ХЦР [10]. Первая группа пациентов получала прерывистый курс 5-фторурацила. Вторая группа – непрерывную инфузию 5-фторурацила, лейковорина и цисплатина. Частота ответа была выше во второй группе — 7% против 15%. Однако токсичность была более выраженной во второй группе с доказанной смертью 1 пациента, поэтому дальнейшее исследование 3 фазы не проводилось.

В других работах комбинация цисплатина с 5-фторурацилом или капецитабином, показала свою безопасность с частотой осложнений равной 21,4–40,6% и медианой выживаемости 9,1–12,4 месяцев [20, 23, 30, 36, 43, 49].

Препарат UFT (урацил/тегафур)

Урацил/тегафур представляет собой комбинацию двух препаратов — урацил, конкурентный ингибитор дигидропиримидиндегидрогеназы и тегафур, пролекарство, которое метаболизируется в печени во фторурацил. Частота ответа на фоне его применения составляет 22,5% при медиане выживаемости 34 недели, аналогичной при применении капецитабина [25].

Известны работы, в которых оценивалась эффективность применения комбинации препаратов платины, фторпиримидинов с антрациклинами [29, 30]. Режим ECF (эпирубицин/цисплатин/5-фторурацил) сравнивался с комбинацией ELF (этопозид/лейковорин/5-фторурацил) у 54 пациентов. Частота ответов была одинаковой в обеих группах

[ECF 19,2%; ELF 15%]. Наряду с этим не было различий в выживаемости между группами, в то время как нейтропения чаще наблюдалась при режиме ELF по сравнению с режимом ECF (53,8% против 29,5%, $p = 0,020$). Тройной режим, включающий эпирубицин, цисплатин и капецитабин показал высокую частоту ответа (до 40%) и медиану общей выживаемости 8 месяцев [25].

Комбинация S-1 с цисплатином и гемцитабином

S-1 (тегафур+гимерацил+отерацил) оценивали в исследовании 2 фазы с цисплатином и гемцитабином со средней выживаемостью 16,1 месяца [39]. Это исследование было одним из редких исследований, показавших медиану выживаемость в течение 15 месяцев. Исследование 2 фазы гемцитабина, фторурацила и цисплатина у 21 пациента показало медиану выживаемости 18,8 месяцев. У 7 пациентов (33,3%) получен частичный ответ, гематологическая токсичность наблюдалась у 6 пациентов (28,6%) [28].

Комбинация оксалиплатина с гемцитабином и капецитабином

Исследование, включавшее 37 пациентов, оценивало терапию первой линии с использованием оксалиплатина в сочетании с гемцитабином и приемом капецитабина. Частота ответа составила 37,5% при медиане общей выживаемости 13,8 мес. Было установлено, что данный режим является безопасным и переносимым [50].

Однокомпонентная химиотерапия

Системная химиотерапия с использованием цитостатика в монорежиме (гемцитабин, 5-ФУ, митомицин, доцетаксел или оксалиплатин) показала хорошие результаты, которые явились основанием для исследования комбинированной терапии (табл. 2).

Частота ответа на терапию одним гемцитабином составила от 0 до 30% [32, 34, 37]. Монотерапия гемцитабином чаще всего рекомендуется для пожилых пациентов или пациентов с тяжелыми сопутствующими заболеваниями. Пациентам с нарушениями функции почек может быть назначена терапия оксалиплатином [29].

Таблица 2. Монохимиотерапия в лечении больных с ХЦР [54]

Режим	Фаза	Количество пациентов	Ответ на терапию, %	Выживаемость без прогрессирования, мес	Общая выживаемость, мес
Гемцитабин	II	18	22,0	3,4	8,0
Гемцитабин	II	19	16,0	2,5	6,5
Гемцитабин	II	23	30,0	-	-
Гемцитабин	II	32	22,0	5,6	11,5
Гемцитабин	II	18	0	3,9	8,3
Гемцитабин	II	18	6,0	3,6	7,5
Гемцитабин	II	24	12,5	2,5	7,2
Гемцитабин	II	30	30,0	7,0	14,0
Митомидин	II	30	10,0	-	4,5
Митомидин	II	7	0	-	4,0
Оксалиплатин	II	29	20,6	3,0	7,0
Фторурацил + лейковорин	II	28	32,1	-	6,0
Тегафур/урацил	II	19	5,0	-	8,8
Тегафур/урацил+ Лейковорин	II	13	0	9 недель	28 недель
S-1	II	19	21,1	3,7	8,3
S-1	II	40	35,0	3,7	9,4
Доцетаксел	II	25	20,0	6,0	8,0
Паклитаксел	II	15	0	-	-

Применение комбинации цисплатина с гемцитабином

На сегодняшний день самым большим рандомизированным исследованием 3 фазы при раке желчных протоков является исследование ABC-02, которое определило настоящий стандарт терапии. В этом многоцентровом исследовании участвовало 410 пациентов с ХЦР, раком желчного пузыря или раком дистальных отделов желчных протоков, которым назначалась комбинация цисплатина с гемцитабином или только гемцитабин. Медиана выживаемости и частота ответа на химиотерапию были выше в группе, получавшей комбинацию цисплатина с гемцитабином. Медиана общей выживаемости составляла 11,7 месяца при использовании цисплатина и гемцитабина по сравнению с 8 месяцами на монотерапии гемцитабином [отношение рисков 0,64; 95% CI, 0,52-0,80; $p < 0,001$] [37].

Таким образом, в настоящее время комбинация цисплатина и гемцитабина стала стандартом терапии для пациентов с ХЦР [8, 15, 24], хотя на практике режим часто модифицируется для использования более низкой дозы цисплатина и продолжения лечения более 6 месяцев у пациентов со стабильным течением заболевания, которые хорошо переносят терапию [1].

Новые цели и методы лечения

На сегодняшний день ведутся клинические исследования по использованию с вакцинами на основе пептидов, а также дендритных клеток и антител. Для пассивной иммунотерапии применя-

ются антитела против рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) и рецептора фактора роста эндотелия сосудов (VEGFR) [51, 53].

Следует отметить, что наиболее изученным аспектом является ингибирование рецептора EGFR. В исследовании Gruenberger и соавт. использование моноклонального EGFR-антитела цетуксимаба в сочетании с GEMOX (гемцитабин, оксалиплатин) достигло уровня ответа на терапию 63%. В то же время, данные рандомизированного исследования II фазы BINGO не были столь обнадеживающими. Это испытание не выявило эффективности комбинации цетуксимаба с GEMOX [18].

Тестирование комбинации GEMOX и ингибитора тирозинкиназы — эрлотиниба у пациентов с ХЦР, раком желчного пузыря или папиллярным раком не показало эффективности, хотя при анализе данных наблюдалось увеличение медианы безрецидивной выживаемости [26]. Пока неясно, является ли чрезмерная экспрессия EGFR предиктором эффективности лечения эрлотинибом [12, 51].

Эрлотиниб также тестировался в комбинации с бевацизумабом (VEGFR). Комбинация не превышала допустимой токсичности препарата с показателями ответа 12%. Медиана выживаемости без прогрессирования составляла 4,4 месяца, а общая выживаемость — 9,9 месяца [13]. Другой ингибитор тирозинкиназы — цедиранид, который был испытан в исследовании 2 фазы в сочетании с гемцитабином и цисплатином, не показал высокой эффективности [44].

Продолжаются исследования новых антиангиогенных агентов, таких как сорафениб, ре-

горафениб, кабозантиниб и пазопаниб [6, 16]. Недавние исследования МЕК ингибитора селуметиниба (AZD6244) продемонстрировали незначительное преимущество в частоте ответа и выживаемости пациентов с ХЦР [5].

Сунитиниб, еще один ингибитор мультикиназы, испытанный во второй линии химиотерапии, исследование которого продемонстрировало медиану безрецидивной выживаемости — 1,7 месяцев, тогда, как частота ответа составила 8,9% [52].

Кроме того, многоцелевой ингибитор тирозинкиназы Вандетаниб (ингибирование EGFR и VEGFR) в сочетании с гемцитабином не показал увеличения выживаемости [38]. В другом исследовании пациенты получали кабозантиниб (ингибитор с-MET), что не приводило к значительному ответу на терапию [16, 35].

Частота мутаций изоцитратдегидрогеназы 1 и 2 (IDH1 / 2), которая является существенной для клеточного ответа на окислительный стресс, составляет приблизительно 20% для внутривенной холангиокарциномы. Ингибиторы IDH также оцениваются в клинических испытаниях [4, 46].

Выводы

Таким образом, в настоящее время не определена целесообразность назначения адьювантной химиотерапии в комплексном лечении больных холангиоцеллюлярным раком, вследствие неоднозначности данных об эффективности применения неадьювантной и адьювантной терапии. Цисплатин и гемцитабин на сегодняшний день являются стандартом первой линии химиотерапии этой группы больных. Комбинация гемцитабина и капецитабина может быть рекомендована в качестве терапии первой линии у пациентов, для которых цисплатин или оксалиплатин не могут быть применены. Обращает на себя внимание системная химиотерапия в монорежиме (гемцитабин, 5-ФУ, митомицин, доцетаксел или оксалиплатин), которая показала приемлемые результаты, и уровень ответа на терапию. Бесспорно, комбинированная терапия имеет преимущества по сравнению с монокимиотерапией. При использовании препаратов моноклональных антител против EGFR и VEGF — рецепторов не определена группа пациентов, для которых подобная терапия является наиболее эффективной. Обнадеживающим можно назвать тенденцию к увеличению выживаемости у пациентов с плохим прогнозом при применении адьювантной химиотерапии после хирургического вмешательства, однако эта гипотеза требует проведения дальнейших крупных рандомизированных исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бредер В.В. Рак желчевыводящей системы // Практическая онкология. — 2012. — Т. 13. — 4(52). — С. 269-275.
2. Патютко Ю.И., Поляков А.Н., Котельников А.Г., и др. Хирургическое и комбинированное лечение больных с опухолью Клацкина // Хирургия. — 2014. — № 10. — С. 25-32.
3. Alvaro D., Crocetti E., Ferretti S., et al. Descriptive epidemiology of cholangiocarcinoma in Italy // Dig Liver Dis. — 2010. — Vol. 42(7). — P. 490-495. — doi: 10.1016/j.dld.2009.10.009.
4. Andersen J.B., Spee B., Blechacz B.R., et al. Genomic and genetic characterization of cholangiocarcinoma identifies therapeutic targets for tyrosine kinase inhibitors // Gastroenterology. — 2012. — Vol. 142(4). — P. 1021-1031. — e15. — doi: 10.1053/j.gastro.2011.12.005.
5. Bekaii-Saab T., Phelps M.A., Li X., et al. Multi-institutional phase II study of selumetinib in patients with metastatic biliary cancers // J. Clin. Oncol. — 2011. — Vol. 29(17). — P. 2357-2363. — doi: 10.1200/JCO.2010.33.9473.
6. Bengala C., Bertolini F., Malavasi N., et al. Sorafenib in patients with advanced biliary tract carcinoma: a phase II trial // Br. J. Cancer. — 2010. — Vol. 102(1). — P. 68-72. — doi: 10.1038/sj.bjc.6605458.
7. Ben-Josef E., Guthrie K.A., El-Khoueiry A.B., et al. SWOG S0809: A Phase II Intergroup Trial of Adjuvant Capecitabine and Gemcitabine Followed by Radiotherapy and Concurrent Capecitabine in Extrahepatic Cholangiocarcinoma and Gallbladder Carcinoma // J. Clin. Oncol. — 2015. — Vol. 33(24). — P. 2617-2622. — doi: 10.1200/JCO.2014.60.2219.
8. Brieau 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 Gastro-Entérologues Oncologues // Cancer. — 2015. — Vol. 121(18). — P. 3290-3297. — doi: 10.1002/cncr.29471.
9. Cho J.Y., Paik Y.H., Chang Y.S., et al. Capecitabine combined with gemcitabine (CapGem) as first-line treatment in patients with advanced/metastatic biliary tract carcinoma // Cancer. — 2005. — Vol. 104(12). — P. 2753-2758.
10. Ducreux M., Rougier P., Fandi A., et al. Effective treatment of advanced biliary tract carcinoma using 5-fluorouracil continuous infusion with cisplatin // Ann Oncol. — 1998. — 9(6). — P. 653-656.
11. Eckel F., Brunner T., Jelic S.; ESMO Guidelines Working Group. Biliary cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up // Ann. Oncol. — 2011. — 22(Suppl 6). — P. vi40-44. — doi: 10.1093/annonc/mdr375.
12. El-Khoueiry A.B., Rankin C., Siegel A.B., et al. S0941: a phase 2 SWOG study of sorafenib and erlotinib in patients with advanced gallbladder carcinoma or cholangiocarcinoma // Br. J. Cancer. — 2014. — Vol. 110(4). — P. 882-887. — doi: 10.1038/bjc.2013.801.
13. El-Khoueiry A.B., Rankin C.J., Ben-Josef E., et al. SWOG 0514: a phase II study of sorafenib in patients with unresectable or metastatic gallbladder carcinoma and cholangiocarcinoma // Invest New Drugs. — 2012. — Vol. 30(4). — P. 1646-1651. — doi: 10.1007/s10637-011-9719-0.

14. Farley D.R., Weaver A.L., Nagorney D.M. «Natural history» of unresected cholangiocarcinoma: patient outcome after noncurative intervention // *Mayo Clin. Proc.* — 1995. — №70. — P. 425-429.
15. Glazer E.S., Liu P., Abdalla E.K., et al. Neither neoadjuvant nor adjuvant therapy increases survival after biliary tract cancer resection with wide negative margins // *J. Gastrointest. Surg.* — 2012. — Vol. 16(9). — P. 1666-1671. — doi: 10.1007/s11605-012-1935-1.
16. Goyal L., Zheng H., Yurgelun M.B. A phase 2 and biomarker study of cabozantinib in patients with advanced cholangiocarcinoma // *Cancer.* — 2017. — Vol. 123(11). — P. 1979-1988. — doi: 10.1002/cncr.30571.
17. Graham J.S., Boyd K., Coxon F.Y., et al. A phase II study of capecitabine and oxaliplatin combination chemotherapy in patients with inoperable adenocarcinoma of the gall bladder or biliary tract // *BMC Res Notes.* — 2016. — №9. — P. 161. — doi: 10.1186/s13104-015-1778-4.
18. Gruenberger B., Schueller J., Heubrandtner U., et al. Cetuximab, gemcitabine, and oxaliplatin in patients with unresectable advanced or metastatic biliary tract cancer: a phase 2 study // *Lancet Oncol.* — 2010. — Vol. 11(12). — P. 1142-1148. — doi: 10.1016/S1470-2045(10)70247-3.
19. Halim A., Ebrahim M.A., Saleh Y. A phase II study of outpatient biweekly gemcitabine-oxaliplatin in advanced biliary tract carcinomas // *Jpn J. Clin. Oncol.* — 2011. — Vol. 41(2). — P. 217-224. — doi: 10.1093/jjco/hyq207.
20. Hong Y.S., Lee J., Lee S.C., et al. Phase II study of capecitabine and cisplatin in previously untreated advanced biliary tract cancer // *Cancer Chemother Pharmacol.* — 2007. — Vol. 60(3). — P. 321-328.
21. Kim H.J., Lee N.S., Lee S.C., et al. A phase II study of gemcitabine in combination with oxaliplatin as first-line chemotherapy in patients with inoperable biliary tract cancer // *Cancer Chemother Pharmacol.* — 2009. — Vol. 64(2). — P. 371-377. — doi: 10.1007/s00280-008-0883-7.
22. Kim K.P., Jang G., Hong Y.S., et al. Phase II study of S-1 combined with oxaliplatin as therapy for patients with metastatic biliary tract cancer: influence of the CYP2A6 polymorphism on pharmacokinetics and clinical activity // *Br. J. Cancer.* — 2011. — Vol. 104(4). — P. 605-612. — doi: 10.1038/bjc.2011.17.
23. Kim T.W., Chang H.M., Kang H.J. Phase II study of capecitabine plus cisplatin as first-line chemotherapy in advanced biliary cancer // *Ann Oncol.* — 2003. — Vol. 14(7). — P. 1115-1120.
24. Knox J.J., Hedley D., Oza A., et al. Combining gemcitabine and capecitabine in patients with advanced biliary cancer: a phase II trial // *J. Clin. Oncol.* — 2005. — Vol. 23(10). — P. 2332-2338.
25. Lamarca A., Hubner R.A., David Ryder W., Valle J.W. Second-line chemotherapy in advanced biliary cancer: a systematic review // *Ann Oncol.* — 2014. — Vol. 25(12). — P. 2328-2338. — doi: 10.1093/annonc/mdu162.
26. Lee J., Park S.H., Chang H.M., 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. — Vol. 13(2). — P. 181-188. — doi: 10.1016/S1470-2045(11)70301-1.
27. Lee J.K., Capanu M., O'Reilly E.M., et al. A phase II study of gemcitabine and cisplatin plus sorafenib in patients with advanced biliary adenocarcinomas // *Br. J. Cancer.* — 2013. — Vol. 109(4). — P. 915-919. — doi: 10.1038/bjc.2013.432.
28. Li H., Zhang Z.Y., Zhou Z.Q., et al. Combined gemcitabine and S-1 chemotherapy for treating unresectable hilar cholangiocarcinoma: a randomized open-label clinical trial // *Oncotarget.* — 2016. — 7(18). — P. 26888-26897. doi: 10.18632/oncotarget.8590.
29. McNamara M.G., Walter T., Horgan A.M., et al. Outcome of adjuvant therapy in biliary tract cancers // *Am J. Clin. Oncol.* — 2015. — Vol. 38(4). — P. 382-387. — doi: 10.1097/COC.0b013e31829e19fb.
30. 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. — Vol. 50(18). — P. 3125-3135. — doi: 10.1016/j.ejca.2014.09.013.
31. Murakami Y., Uemura K., Sudo T., et al. Prognostic factors after surgical resection for intrahepatic, hilar, and distal cholangiocarcinoma // *Ann Surg. Oncol.* — 2011. — Vol. 18(3). — P. 651-658. — doi: 10.1245/s10434-010-1325-4.
32. Novarino A.M., Satolli M.A., Chiappino I., et al. FOLFOX-4 regimen or single-agent gemcitabine as first-line chemotherapy in advanced biliary tract cancer // *Am J. Clin. Oncol.* — 2013. — Vol. 36(5). — P. 466-471. — doi: 10.1097/COC.0b013e31825691c3.
33. Oh S.Y., Jeong C.Y., Hong S.C., et al. Phase II study of second line gemcitabine single chemotherapy for biliary tract cancer patients with 5-fluorouracil refractoriness // *Invest New Drugs.* — 2011. — Vol. 29(5). — P.1066-1072. — doi: 10.1007/s10637-010-9417-3.
34. Okusaka T., Nakachi K., Fukutomi A., et al. Gemcitabine alone or in combination with cisplatin in patients with biliary tract cancer: a comparative multicentre study in Japan // *Br. J. Cancer.* — 2010. — Vol. 103(4). — P. 469-474. — doi: 10.1038/sj.bjc.6605779.
35. Pant S., Saleh M., Bendell J., et al. A phase I dose escalation study of oral c-MET inhibitor tivantinib (ARQ 197) in combination with gemcitabine in patients with solid tumors // *Ann Oncol.* — 2014. — Vol. 25(7). — P. 1416-1421. — doi: 10.1093/annonc/mdu157.
36. Petrioli R., Roviello G., Fiaschi A.I., et al. Three-weekly oxaliplatin combined with gemcitabine and capecitabine in the first-line treatment of patients with advanced biliary tract cancer // *Anticancer Drugs.* — 2015. — Vol. 26(6). — P. 682-686. — doi: 10.1097/CAD.0000000000000233.
37. Plentz R.R., Malek N.P. Systemic Therapy of Cholangiocarcinoma // *Visc Med.* — 2016. — 32(6). — P. 427-430. — doi: 10.1159/000453084.
38. 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. — Vol. 26(3). — P. 542-547. — doi: 10.1093/annonc/mdu576.
39. Sasaki T., Isayama H., Nakai Y., et al. A randomized phase II study of gemcitabine and S-1 combination therapy versus gemcitabine monotherapy for advanced biliary tract cancer // *Cancer Chemother Pharmacol.* — 2013. — Vol. 71(4). — P. 973-979. — doi: 10.1007/s00280-013-2090-4.
40. Sasaki T., Isayama H., Nakai Y., et al. Multicenter phase II study of S-1 monotherapy as second-line chemotherapy for advanced biliary tract cancer refractory to gemcitabine

- // Invest New Drugs. — 2012. — Vol. 30(2). — P. 708-713. — doi: 10.1007/s10637-010-9553-9.
41. Shaib Y.H., Davila J.A., McGlynn K., El-Serag H.B. Rising incidence of intrahepatic cholangiocarcinoma in the United States: a true increase? // *J. Hepatol.* — 2004. — Vol. 40(3). — P. 472-477.
 42. Suzuki E., Ikeda M., Okusaka T., et al. A multicenter phase II study of S-1 for gemcitabine-refractory biliary tract cancer // *Cancer Chemother Pharmacol.* — 2013. — Vol. 71(5). — P. 1141-1146. — doi: 10.1007/s00280-013-2106-0.
 43. Taïeb J., Mitry E., Boige V., et al. Optimization of 5-fluorouracil (5-FU)/cisplatin combination chemotherapy with a new schedule of leucovorin, 5-FU and cisplatin (LV5FU2-P regimen) in patients with biliary tract carcinoma // *Ann Oncol.* — 2002. — Vol. 13(8). — P. 1192-1196.
 44. Valle J.W., Wasan H., Johnson P., et al. Gemcitabine alone or in combination with cisplatin in patients with advanced or metastatic cholangiocarcinomas or other biliary tract tumours: a multicentre randomised phase II study — The UK ABC-01 Study // *Br. J. Cancer.* — 2009. — Vol. 101(4). — P. 621-627. — doi: 10.1038/sj.bjc.6605211.
 45. Valle J.W., Wasan H., Lopes A., et al. Cediranib or placebo in combination with cisplatin and gemcitabine chemotherapy for patients with advanced biliary tract cancer (ABC-03): a randomised phase 2 trial // *Lancet Oncol.* — 2015. — Vol. 16(8). — P. 967-978. — doi: 10.1016/S1470-2045(15)00139-4.
 46. Voss J.S., Holtegaard L.M., Kerr S.E., et al. Molecular profiling of cholangiocarcinoma shows potential for targeted therapy treatment decisions // *Hum Pathol.* — 2013. — Vol. 44(7). — P. 1216-1222. — doi: 10.1016/j.humpath.2012.11.006.
 47. Wang Y., Li J., Xia Y., et al. Prognostic nomogram for intrahepatic cholangiocarcinoma after partial hepatectomy // *J. Clin. Oncol.* — 2013. — Vol. 31(9). — P. 1188-1195. — doi: 10.1200/JCO.2012.41.5984.
 48. West J., Wood H., Logan R.F., et al. Trends in the incidence of primary liver and biliary tract cancers in England and Wales 1971–2001 // *Br. J. Cancer.* — 2006. — Vol. 94(11). — P. 1751-1758.
 49. Yamashita Y., Taketomi A., Itoh S., et al. Phase II trial of gemcitabine combined with 5-fluorouracil and cisplatin (GFP) chemotherapy in patients with advanced biliary tree cancers // *Jpn J. Clin. Oncol.* — 2010. — Vol. 40(1). — P. 24-28. — doi: 10.1093/jjco/hyp119.
 50. Yang H., Zhou J., Wei X., et al. Survival outcomes and prognostic factors of extrahepatic cholangiocarcinoma patients following surgical resection: Adjuvant therapy is a favorable prognostic factor // *Mol. Clin. Oncol.* — 2014. — Vol. 2(6). — P. 1069-1075. — DOI: 10.3892/mco.2014.377.
 51. Yang X., Wang W., Wang C., et al. Characterization of EGFR family gene aberrations in cholangiocarcinoma // *Oncol Rep.* — 2014. — Vol. 32(2). — P. 700-708. — doi: 10.3892/or.2014.3261.
 52. Yi J.H., Thongprasert S., Lee J., et al. A phase II study of sunitinib as a second-line treatment in advanced biliary tract carcinoma: a multicentre, multinational study // *Eur. J. Cancer.* — 2012. — Vol. 48(2). — P. 196-201. — doi: 10.1016/j.ejca.2011.11.017.
 53. Yoshikawa D., Ojima H., Iwasaki M., et al. Clinicopathological and prognostic significance of EGFR, VEGF, and HER2 expression in cholangiocarcinoma // *Br. J. Cancer.* — 2008. — Vol. 98 (2). — P. 418-425. — DOI: 10.1038/sj.bjc.6604129.
 54. Yusuf M.A., Kapoor V.K., Kamel R.R., et al. Modification and implementation of NCCN guidelines on hepatobiliary cancers in the Middle East and North Africa region // *J. Natl. Compr. Canc. Netw.* — 2010. — Vol. 8 (Suppl 3). — P. S36-40.

Поступила в редакцию 04.12.2017

*Yu.A. Kovalenko¹, I.A. Kukeev¹, Yu.O. Zharikov¹,
A.A. Paichadze²*

Role of adjuvant drug therapy in combined treatment for cholangiocellular carcinoma

¹A.V. Vishnevsky Institute of Surgery
²P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute, branch of the National Medical Research Center of Radiology Moscow

Cholangiocarcinoma (CC) is the second most common malignant disease of the liver. In recent decades various methods of treatment have been introduced. Nevertheless the number of treatment options for CC is still limited. Gemcitabine and cisplatin are the standard treatment for patients with inoperable CC. The second line of chemotherapy has not yet been standardized and depends on the interaction with first-line therapy. In addition many bile cancer studies to date cannot evaluate the differential activity of therapy of different anatomical localizations along the bile tract. There is no reliable evidence of the effectiveness of adjuvant therapy. The correlation of survival increase in patients with worse prognosis when using adjuvant therapy after surgical intervention seems to be reliable. The study of the molecular profile led to a more complex understanding of the genetic changes leading to clinically expressed malignant neoplasms and the possible future differentiation by anatomical or molecular structure would be optimal for the selection of chemotherapy.

Key words: cholangiocarcinoma, adjuvant chemotherapy, systemic chemotherapy