

## Обзор литературы | Review

ISSN 1995-5464 (Print); ISSN 2408-9524 (Online)

<https://doi.org/10.16931/1995-5464.2024-3-124-132>

## Выживаемость при таргетной химиотерапии нерезектабельных злокачественных новообразований желчевыводящей системы (систематический обзор и метаанализ)

Цеймах А.Е.<sup>1\*</sup>, Мищенко А.Н.<sup>2</sup>, Шойхет Я.Н.<sup>1</sup><sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет»; 656038, Барнаул, пр. Ленина, д. 40, Российская Федерация<sup>2</sup> КГБУЗ «Городская больница №5, г. Барнаул»; 656045, Барнаул, Змеиногорский тракт, д. 75, Российская Федерация

**Цель.** Оценка выживаемости пациентов с нерезектабельными злокачественными новообразованиями желчевыводящей системы при таргетной химиотерапии для выявления наиболее перспективных адъювантных схем. **Материал и методы.** Рассматривали публикации в базах PubMed Central, РИНЦ, Cochrane. Гетерогенность оценивали графически (блогграммы) и статистически ( $\tau^2$  и  $I^2$ ).

**Результаты.** Метаанализ пятилетней выживаемости выявил большую объединенную оценку периода в основных группах, в которых применяли таргетную химиотерапию, —  $295 \pm 71$  день (95% ДИ 144–408;  $p < 0,001$ ) по сравнению с группами сравнения —  $205 \pm 81$  день (95% ДИ 81–426;  $p < 0,001$ ). Гетерогенность исследований была признана умеренной ( $I^2 = 0\%$ ,  $p = 0,06$ ). Значимых публикационных ошибок и предвзятости в обоих метаанализах не выявлено.

**Заключение.** Таргетная химиотерапия увеличивает общую выживаемость больных нерезектабельными злокачественными новообразованиями желчных протоков. Наилучшую эффективность показала системная химиотерапия на основе гемцитабина и цисплатина с добавлением селективного ингибитора мутации IDH-1 ивосидениба.

**Ключевые слова:** желчные протоки; холангиоцеллюлярный рак; таргетная химиотерапия; ивосидениб; метаанализ

**Ссылка для цитирования:** Цеймах А.Е., Мищенко А.Н., Шойхет Я.Н. Выживаемость при таргетной химиотерапии нерезектабельных злокачественных новообразований желчевыводящей системы (систематический обзор и метаанализ). *Анналы хирургической гепатологии*. 2024; 29 (3): 124–132. <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2024-3-124-132>

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Survival after targeted chemotherapy and unresectable biliary malignancies (systematic review and meta-analysis)

Tseimakh A.E.<sup>1\*</sup>, Mitshenko A.N.<sup>2</sup>, Shoykhet Ia.N.<sup>1</sup><sup>1</sup> Altai State Medical University; 40, Lenina ave., Barnaul, 656038, Russian Federation<sup>2</sup> City Hospital №5; 75, Zmeinogorsky tract, Barnaul, 656045, Russian Federation

**Aim.** To evaluate the survival rate of patients with unresectable biliary malignancies under targeted chemotherapy in order to identify the most promising adjuvant regimens.

**Materials and methods.** The study involves publications in PubMed Central, RSCI, and Cochrane databases. Heterogeneity was assessed graphically (blobograms) and statistically ( $\tau^2$  and  $I^2$ ).

**Results.** Meta-analysis of five-year survival revealed a greater pooled estimate of the period in the main groups treated with targeted chemotherapy —  $295 \pm 71$  days (95% CI 144–408;  $p < 0.001$ ) against comparison groups —  $205 \pm 81$  days (95% CI 81–426;  $p < 0.001$ ). Study heterogeneity was considered moderate ( $I^2 = 0\%$ ,  $p = 0.06$ ). No significant publication errors and biases were revealed in both meta-analyses.

**Conclusion.** Targeted chemotherapy increases the overall survival of patients with unresectable malignancies of the bile ducts. Systemic chemotherapy based on gemcitabine and cisplatin with addition of ivosidenib, a selective inhibitor of mutant IDH1, showed the best efficacy.

**Keywords:** bile ducts; cholangiocellular cancer; targeted chemotherapy; ivosidenib; meta-analysis

**For citation:** Tseimakh A.E., Mitshenko A.N., Shoykhet Ia.N. Survival after targeted chemotherapy and unresectable biliary malignancies (systematic review and meta-analysis). *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB surgery*. 2024; 29 (3): 124–132. <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2024-3-124-132> (In Russian)

The authors declare no conflict of interest.

## ● Введение

Рак органов билиарного тракта, в структуру которого входят дистальная холангиокарцинома (ХК), проксимальная ХК и рак желчного пузыря, является редким онкологическим заболеванием [1–3]. Заболеваемость и летальность при билиарном раке оценивают совместно с гепатоцеллюлярным раком [1]. При распространенности 6,7 на 100 тыс. населения злокачественные новообразования желчевыводящих протоков сопровождаются большой общей летальностью (35,2%) и летальностью в течение первого года после диагностики (66,8%) [1–5]. Несмотря на развитие методов лучевой и химиотерапии, основным методом лечения при билиарном раке остается хирургический. При первичной диагностике у 57,3% пациентов выявляют IV стадию заболевания, а у 80,3% – “запущенный” или местнораспространенный процесс [1, 2]. Таким образом, >80% пациентов возможно проведение лишь паллиативного лечения, главным компонентом которого является устранение угрожающих жизни осложнений основного заболевания, таких как обструктивная желтуха и холангит [6–14].

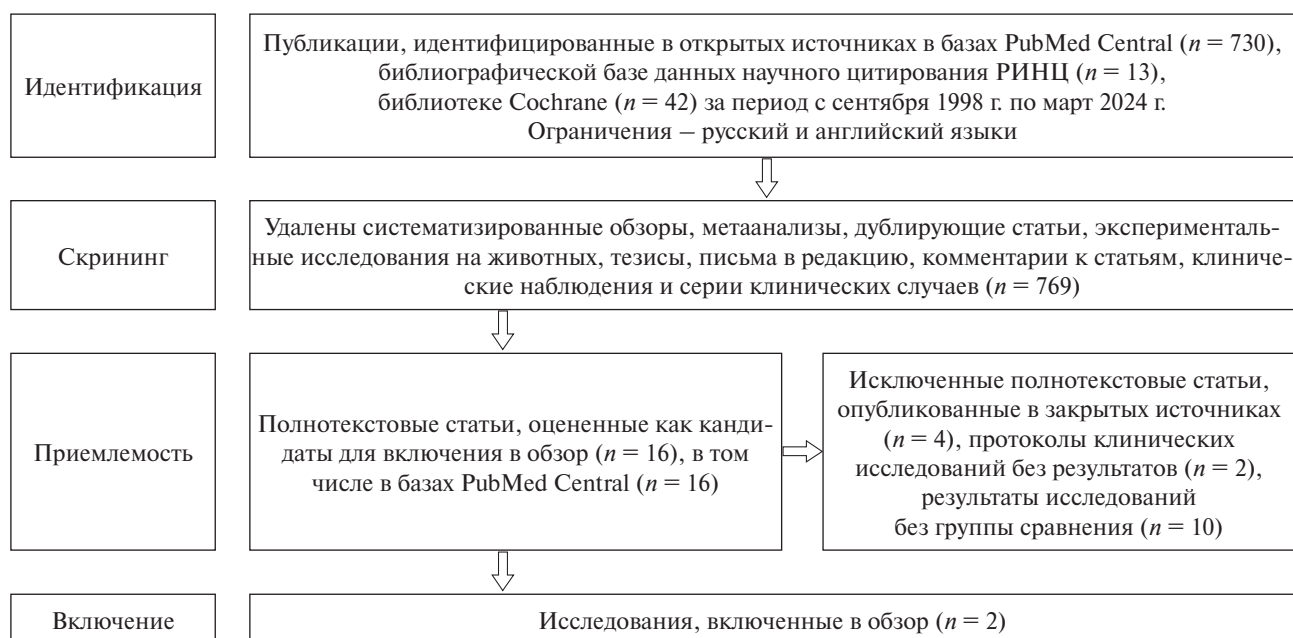
**Цель** систематического обзора и метаанализа – оценка выживаемости при таргетной химиотерапии нерезектабельных злокачественных новообразований желчевыводящей системы для

выявления наиболее перспективных схем адъювантного лечения.

## ● Материал и методы

Систематический обзор проведен в соответствии с рекомендациями Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses (PRISMA) [15]. Для включения в систематический обзор рассматривали публикации на русском и английском языках в открытых источниках – PubMed Central, РИНЦ, Cochrane. Поиск статей осуществляли по ключевым словам “таргетная химиотерапия”, “targeted chemotherapy”, “холангиокарцинома”, “cholangiocarcinoma”. Стратегия поиска включала выявление полнотекстовых статей, представляющих материалы и результаты клинических исследований. Заголовки, аннотации и полные тексты потенциально подходящих статей были проверены двумя исследователями независимо друг от друга. Разногласия разрешались третьим исследователем.

На этапе идентификации отобрано 785 полнотекстовых статей, опубликованных с марта 1998 г. по январь 2024 г. (рис. 1). На следующем этапе исключили 769 публикаций: систематизированные обзоры, метаанализы, дублирующие статьи, экспериментальные исследования на животных, тезисы, письма в редакцию, коммен-



**Рис. 1.** Схема проведения систематического обзора и метаанализа в соответствии с рекомендациями PRISMA [15].

**Fig. 1.** Design of systematic review and meta-analysis according to PRISMA recommendations [15].

тарии к статьям, клинические наблюдения и серии клинических наблюдений. В результате многоэтапного отбора были включены 16 научных публикаций. Приемлемыми считали опубликованные исследования, соответствующие следующим критериям включения:

- публикация представляет результаты исследований таргетных химиопрепаратов в комбинации с терапией первой линии, дифференцированных в зависимости от белка-мишени и (или) мутации ХК, с наличием группы сравнения, в которой таргетную химиотерапию не применяли;
- в исследовании приведено достаточно данных для оценки пятилетней выживаемости, анализа нежелательных явлений согласно методике метаанализа, оценке риска систематических ошибок;
- исследование опубликовано в открытых источниках.

На этапе оценки критериев приемлемости были исключены 4 статьи, опубликованные в закрытых источниках, 2 статьи, являющиеся протоколами незавершенных клинических исследований, результаты которых не опубликованы, 10 публикаций ввиду отсутствия группы сравнения. Таким образом, анализу в систематическом обзоре и метаанализе были подвергнуты 2 научные публикации.

При оценке методологического качества исследований проводили анализ соответствия дизайна задач исследования, оценку корректности статистического анализа и его соответствия дизайну исследования, оценку риска систематических ошибок в исследовании. Оценку риска систематических ошибок (смещения результатов) в рандомизированных исследованиях проводили с использованием адаптированной и валидированной русской версии вопросника Кокрановского сотрудничества [16]. Анализ риска систематических ошибок в нерандомизированных сравнительных исследованиях “случай—контроль” осуществляли с применением соответствующих вопросников Ньюкасл-Оттава [17].

Статистический анализ выполняли с помощью пакета программ Sigma Plot v.14.0 (регистрационный номер 775400014), метаанализ проводили с дополнительным использованием графического редактора Cochrane RevMan Web version 7.5.0. Доли индивидуальных исследований с показателями выживаемости (в днях), нежелательными явлениями были объединены с помощью двойного арксинусного преобразования Фримана—Тьюки. Гетерогенность оценивали графически, используя лесовидные диаграммы, и статистически, используя статистику  $\tau^2$  и  $I^2$ . Использовали модель с фиксированными эффектами, поскольку неоднородность была статистически незначительной. Статистика  $\tau^2$  отражает степень вариации распространенно-

сти, наблюдаемой в разных исследованиях.  $I^2$  0–39% считали статистически незначимой гетерогенностью, 40–75% — умеренной гетерогенностью и 76–100% — значительной неоднородностью сравниваемых исследований. Значение  $p \geq 0,05$  принимали как отвергающее нулевую гипотезу о том, что исследования неоднородны. Эффект публикации и систематическую ошибку отбора в сводных оценках проверяли с помощью теста Бегга—Мазумдара. Предвзятость публикации оценивали построением воронкообразных диаграмм. Значение  $p < 0,05$  принимали как статистически значимое для подтверждения нулевой гипотезы.

## ● Результаты

Исследования, удовлетворявшие критериям отбора, были сравнительными, проспективными, рандомизированными. При оценке риска систематических ошибок все исследования характеризовались высоким методологическим качеством (табл. 1). Во всех исследованиях применены адекватные методы статистической обработки результатов в соответствии с задачами и дизайном.

Характеристика таргетных химиопрепаратов в исследованиях, включенных в систематический обзор и метаанализ, приведена в табл. 2. В исследовании [18] изучена эффективность ивосидениба, селективного ингибитора IDH-1-мутации, у 187 пациентов с гистологически подтвержденной ХК и мутацией IDH-1, которые до исследования получали химиотерапию на основе гемцитабина или фторурацила не менее 1, но не более 2 линий по поводу нерезектабельной ХК. В основной группе было 126 пациентов, получавших ивосидениб в дозе 500 мг в течение 28 дней ежедневно до появления нежелательных явлений, отзыва информированного согласия, смерти, “расслепления” или конца исследования. В группе сравнения был 61 пациент, получавший плацебо. Установлено статистически значимое увеличение выживаемости пациентов, которые получали ивосидениб: медиана выживания  $309 \pm 75$  дней (95% доверительный интервал (ДИ) 234–372;  $p < 0,05$ ) по сравнению с группой сравнения —  $225 \pm 81$  день (95% ДИ 144–333;  $p < 0,05$ ).

В другом исследовании [19] проведено изучение эффективности регорафениба, мультикиназного ингибитора тирозинкиназ (RTK), включающих рецептор фактора роста фибробластов (FGFR), рецептор фактора роста тромбоцитов (PDGFR), сосудистые рецепторы эндотелиального фактора роста (VEGFR). До исследования пациенты получали химиотерапию на основе гемцитабина или цисплатина в качестве 1-й линии и оксалиплатина в качестве 2-й линии. В основной группе было 33 пациента, получав-

**Таблица 1.** Оценка риска систематических ошибок**Table 1.** Bias assessment

|                                                                                                                                                                                                                  |                            |                            |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|----------------------------|
| Критерий риска систематической ошибки (в баллах) в рандомизированных исследованиях [16]                                                                                                                          | Zhu A.X. et al., 2021 [18] | Kim R.D. et al., 2020 [19] |
| Метод рандомизации (систематическая ошибка распределения пациентов по группам)                                                                                                                                   | Низкий риск                | Низкий риск                |
| Скрытие рандомизационной последовательности (систематическая ошибка распределения пациентов по группам)                                                                                                          | Низкий риск                | Низкий риск                |
| “Ослепление” пациентов и медперсонала (маскирование или сокрытие вмешательства от пациентов и медперсонала) в процессе лечения (систематическая ошибка исполнения; может оцениваться отдельно от каждого исхода) | Низкий риск                | Низкий риск                |
| Пропуски в данных об исходах (систематическая ошибка пропуска данных; может оцениваться отдельно для каждого исхода)                                                                                             | Низкий риск                | Низкий риск                |
| Представление результатов исследования (систематическая ошибка представления результатов)                                                                                                                        | Низкий риск                | Низкий риск                |
| Другие возможные источники систематических ошибок                                                                                                                                                                | Низкий риск                | Низкий риск                |
| Дополнительный источник систематических ошибок: конфликт интересов                                                                                                                                               | Неопределенный риск        | Неопределенный риск        |
| Общая оценка методологического качества                                                                                                                                                                          | Высокое                    | Высокое                    |
| Высокое методологическое качество при низком риске всех ошибок или неопределенном риске одной систематической ошибки                                                                                             |                            |                            |
| Удовлетворительное методологическое качество при неопределенном риске двух и более систематических ошибок                                                                                                        |                            |                            |
| Низкое методологическое качество при высоком риске одной и более систематической ошибки                                                                                                                          |                            |                            |

**Таблица 2.** Характеристика исследований, включенных в систематический обзор и метаанализ**Table 2.** Characteristics of studies included in the systematic review and meta-analysis

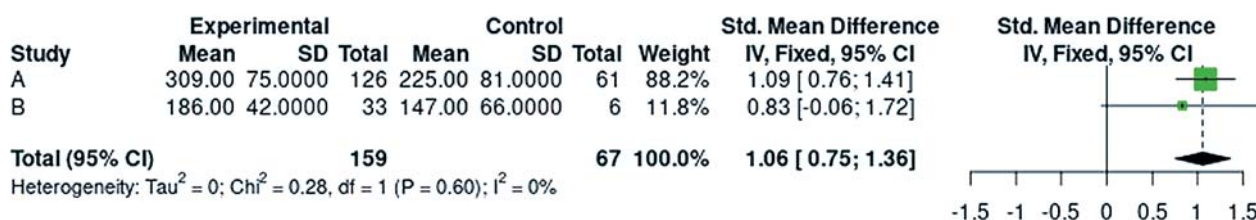
| Исследование | Дизайн, фаза                                                              | Название таргетного химиопрепарата, доза, мишень                                                                 | Выживаемость больных основной группы, группы сравнения, дни; <i>p</i> ; число нежелательных явлений в основной группе |
|--------------|---------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| [18]         | Открытое рандомизированное плацебо-контролируемое сравнительное, III фаза | Ивосидениб 500 мг ежедневно в течение 28 дней, селективный ингибитор мутации IDH-1                               | 309 ± 75 (95% ДИ 234–372)<br>225 ± 81 (95% ДИ 144–333)<br><i>p</i> < 0,05<br>85                                       |
| [19]         | Открытое рандомизированное сравнительное, II фаза                         | Регорафениб 160 мг ежедневно в течение 21 дня с перерывом на 7 дней, мультикиназный ингибитор тирозинкиназ (RTK) | 186 ± 42 (95% ДИ 144–408)<br>147 ± 66 (95% ДИ 81–426)<br><i>p</i> > 0,05<br>113                                       |

Примечание: *p* – статистическая значимость различий между группами.

ших 160 мг регорафениба ежедневно в течение 21 дня с перерывом на 7 дней до появления нежелательных явлений, отзыва информированного согласия, смерти, “расслепления” или конца исследования. В группе сравнения было 6 пациентов, не получавших дополнительную химиотерапию кроме той, которая была до начала исследования. Медиана выживаемости пациентов основной группы составила 186 ± 42 дня (95% ДИ 144–408; *p* > 0,05), в группе сравнения – 147 ± 66 дней (95% ДИ 81–426; *p* > 0,05).

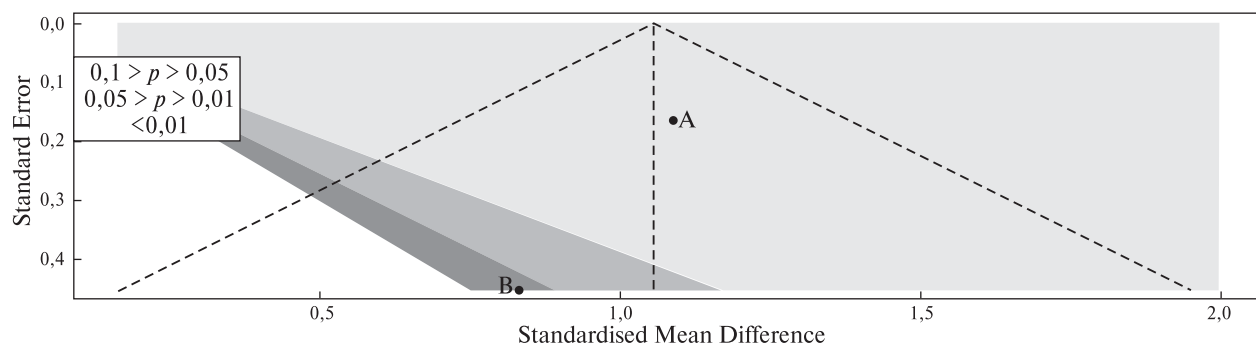
Статистически значимых различий выявлено не было, авторы считают это следствием недостаточного объема выборки.

Был проведен метаанализ с фиксированными эффектами пропорций отдельных исследований и объединенной оценкой периода выживаемости (рис. 2). Отмечена статистически значимо большая объединенная оценка периода выживаемости в основных группах, в которых применяли таргетную химиотерапию, – 295 ± 71 день (95% ДИ 144–408; *p* < 0,001) по сравнению



**Рис. 2.** Диаграмма. Анализ пропорций отдельных исследований и объединенная оценка выживаемости в исследованиях, посвященных изучению эффективности таргетных химиопрепаратов.

**Fig. 2.** Diagram. Analysis of the proportions of individual studies and pooled survival estimates in studies on the efficacy of targeted chemotherapeutic agents.



**Рис. 3.** Диаграмма. Оценка вероятности публикационной ошибки в объединенной оценке периода выживаемости в исследованиях, посвященных изучению эффективности таргетных химиопрепаратов.

**Fig. 3.** Diagram. Assessment of the probability of publication bias in pooled estimates of survival time in studies on the efficacy of targeted chemotherapeutic agents.

с группами сравнения —  $205 \pm 81$  день (95% ДИ 81–426;  $p < 0,001$ ). Гетерогенность исследований была признана статистически незначимой ( $I^2 = 0\%$ ,  $p = 0,60$ ).

Вероятность наличия публикационной ошибки оценена при рассмотрении воронкообразной диаграммы (рис. 3), значимой асимметрии или нарушения структуры не найдено, точка перекреста находится в области отсутствия асимметрии ( $p < 0,01$ ). Тестом Бегга–Мазумдара также показано отсутствие публикационной ошибки ( $\tau$ -b Кендалла  $-1,0000$ ;  $p = 0,3173$ ).

## Обсуждение

Холангиокарцинома — редкое злокачественное новообразование, характеризующееся одним из наихудших прогнозов среди опухолей органов пищеварительной системы [1, 3–5, 20–24]. Порядка 80% ХК диагностируют на поздней стадии, когда радикальное хирургическое лечение невозможно [1, 3–5, 22–26]. Химиотерапия и лучевая терапия без хирургического лечения не способствуют значимому увеличению выживаемости пациентов [1, 3–5, 22–24]. Эффективное паллиативное лечение путем декомпрессии желчных протоков для ликвидации механической желтухи, предотвращения холангита и сепсиса является основной целью хирургического лечения и для большинства пациентов остается

финальным вмешательством [1, 3–5, 22]. Медиана выживаемости пациентов с нерезектабельной ХК составляет 3 мес без вмешательства и 4–10 мес при декомпрессии желчевыводящих протоков [1, 3–5, 22]. Стандарт медицинской помощи для 1-й линии лечения пациентов с нерезектабельной, рецидивной или метастатической ХК — комбинированная терапия цисплатином и гемцитабином. Стандарт основан на результатах рандомизированного исследования III фазы ABC-02, в котором продемонстрировано значительное, но умеренное преимущество в выживаемости по сравнению с монотерапией гемцитабином (медиана выживаемости 11,7 и 8,1 мес;  $p < 0,001$ ; медиана выживаемости без прогрессирования 8 и 5 мес;  $p < 0,001$ ) [20]. Однако преимущество в выживаемости, связанное с цисплатином и гемцитабином, является скромным, и прогноз для этих пациентов остается плохим. Увеличение эффективности лечения за счет добавления цетуксимаба к гемцитабину и оксалиплатину в качестве лечения 1-й линии изучено в исследовании фазы II, в котором приняли участие 150 пациентов с местнораспространенной или метастатической ХК [21]. У пациентов, получавших цетуксимаб в сочетании с гемцитабином и оксалиплатином, не отмечено увеличения выживаемости. В исследовании фазы II ABC-03 изучена потенциальная польза от

добавления цедиранаба (ингибитор VEGFR1-3) или плацебо в качестве первой линии к схеме “гемцитабин и цисплатин” у 124 пациентов с нерезектабельной ХК [22]. Отмечено лишь умеренное увеличение выживаемости примерно на 1 мес у пациентов основной группы по сравнению с группой плацебо. Таким образом, в настоящее время нет комбинации препаратов, которая позволяла бы эффективно увеличивать выживаемость пациентов в дополнение к схеме “гемцитабин и цисплатин”.

В рассматриваемом метаанализе анализировали выживаемость больных нерезектабельными злокачественными новообразованиями желчных протоков при таргетной химиотерапии для выявления наиболее перспективных схем адъювантной химиотерапии. Метаанализ выживаемости выявил статистически значимо большую объединенную оценку периода выживаемости в основных группах, в которых применяли таргетную химиотерапию, —  $295 \pm 71$  день (95% ДИ 144–408;  $p < 0,001$ ) по сравнению с группами сравнения —  $205 \pm 81$  день (95% ДИ 81–426;  $p < 0,001$ ). Сильной стороной метаанализа является высокая однородность и достоверность полученных результатов, достигнутая тщательным отбором исследований с однородным, четко описанным дизайном и результатами. Проведенный метаанализ позволяет с большой статистической достоверностью заключить, что таргетная химиотерапия представляет собой перспективный метод консервативного воздействия, способный увеличить выживаемость пациентов с нерезектабельной ХК, и может быть включена в их комплексное лечение. Недостатком проведенного метаанализа является малое число пациентов в выборках, обусловленное редкостью злокачественных новообразований желчных протоков. Эта проблема является систематической: многие исследования эффективности различной терапии ХК проведены без набора групп сравнения вследствие редкости заболевания, что обуславливает другую слабую сторону метаанализа — малое число исследований, включенных в систематический обзор и метаанализ. Отсутствие корректно набранной группы сравнения делало невозможным метаанализ многих исследований фазы II различных таргетных химиопрепаратов [23–28]. При этом среди всех таргетных химиопрепаратов, рассматривавшихся в систематическом обзоре и на этапах отбора публикаций, только один препарат прошел III фазу исследований и имеет достаточную статистически значимую базу, позволяющую судить о существенном увеличении выживаемости, — это ивосидениб (селективный ингибитор мутации IDH-1), назначаемый по

схеме: 500 мг ежедневно в течение 28 дней [18]. Он может быть использован в дополнение к 1-й линии “гемцитабин и цисплатин”. Однако этот препарат до сих пор не прошел государственную регистрацию в РФ. Среди лекарственных средств, прошедших регистрацию в РФ, выделяется комбинация олапариба (ингибитора ферментов поли(АДФ-рибоза)-полимераз (PARP) PARP-1, PARP-2 и PARP-3) и дурвалумаба (селективного блокатора взаимодействия лиганда рецептора программируемой гибели клетки 1 (PD-L1) с рецептором программируемой гибели клетки 1 (PD-1) и CD-80). Оба препарата зарегистрированы в РФ. На этапе оценки приемлемости из метаанализа было исключено исследование их эффективности при солидных опухолях, в которое входили и пациенты с ХК [29]. Причиной стало отсутствие группы сравнения в исследовании, однако крайне высокая неоднородность заболеваний (из 48 пациентов с различными опухолями только у 2 была ХК). Исследование было проведено после одобрения дурвалумаба в комбинации с тремелиумабом (ингибитором антигена, ассоциированного с цитотоксическими Т-лимфоцитами 4 (CTLA-4)) к лечению при нерезектабельном гепатоцеллюлярном раке на основании результатов рандомизированного исследования III фазы, показавшего их эффективность и достаточно хорошую переносимость [30]. В обоих исследованиях показаны хорошие перспективы дурвалумаба при лечении больных ХК, однако требуются исследования II–III фазы для получения достаточной доказательной базы.

Таким образом, учитывая указанные недостатки, для получения более достоверных результатов и улучшения качества последующих метаанализов требуется проведение крупных сравнительных рандомизированных исследований, особенно исследований III фазы, эффективности таргетной химиотерапии при нерезектабельной ХК. При этом проведенный метаанализ доказывает перспективность таргетной химиотерапии в лечении этой категории пациентов.

## ● Заключение

Таргетная химиотерапия является перспективным направлением паллиативного консервативного комплексного лечения пациентов с нерезектабельными злокачественными новообразованиями желчных протоков, увеличивающим общую выживаемость. Наилучшую эффективность показала схема системной химиотерапии на основе гемцитабина и цисплатина с добавлением селективного ингибитора мутации IDH-1 ивосидениба, которая может быть допущена к применению после государственной регистрации препарата в РФ.

**Участие авторов**

Цеймах А.Е. — сбор и обработка материала, статистическая обработка данных, написание текста.

Мищенко А.Н. — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала.

Шойхет Я.Н. — концепция и дизайн исследования, редактирование текста, утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

**Authors contributions**

Tseymakh A.E. — collection and processing of material, statistical analysis, writing text.

Mishchenko A.N. — concept and design of the study, collection and processing of material.

Shoikhet Ya.N. — concept and design of the study, editing, approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article.

**Список литературы [References]**

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2020 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2021. 239 с.  
Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V. *Sostoyaniye onkologicheskoy pomoshchi naseleniyu Rossii v 2020 godu* [The status of cancer care for the population of Russia in 2020]. Moscow: MS. OI named after P.A. Herzen — branch of the FSBI "NMICR" of the Russian Ministry of Health, 2021. 239 p. (In Russian)
- Zhang X., Cai Y., Xiong X., Liu A., Zhou R., You Z., Li F., Cheng N. Comparison of current guidelines and consensus on the management of patients with cholangiocarcinoma: 2022 update. *Intractable Rare Dis. Res.* 2022; 11 (4): 161–172. <https://doi.org/10.5582/irdr.2022.01109>
- Рак желчевыводящей системы. Клинические рекомендации Ассоциации онкологов России. 2020. 51 с. Доступно по: [https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2020/09/biliarnyj\\_rak.pdf](https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2020/09/biliarnyj_rak.pdf). Дата доступа: 23.03.2023. Biliary cancer. Clinical guidelines of Russian Oncology Association. 2020. 51 p. Available from: [https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2020/09/biliarnyj\\_rak.pdf](https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2020/09/biliarnyj_rak.pdf). Accessed March 23, 2023. (In Russian)
- Zerem E., Imširović B., Kunosić S., Zerem D., Zerem O. Percutaneous biliary drainage for obstructive jaundice in patients with inoperable, malignant biliary obstruction. *Clin. Exp. Hepatol.* 2022; 8 (1): 70–77. <https://doi.org/10.5114/ceh.2022.114190>
- Shah R., John S. Cholestatic Jaundice. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2022. PMID: 29489239
- Benson A.B., D'Angelica M.I., Abrams T., Abbott D.E., Ahmed A., Anaya D.A., Anders R., Are C., Bachini M., Binder D., Borad M., Bowlus C., Brown D., Burgoyne A., Castellanos J., Chahal P., Cloyd J., Covey A.M., Glazer E.S., Hawkins W.G., Iyer R., Jacob R., Jennings L., Kelley R.K., Kim R., Levine M., Palta M., Park J.O., Raman S., Reddy S., Ronnekleiv-Kelly S., Sahai V., Singh G., Stein S., Turk A., Vauthey J.N., Venook A.P., Yopp A., McMillian N., Schonfeld R., Hochstetler C. NCCN Guidelines® Insights: Biliary Tract

- Cancers, Version 2.2023. *J. Natl. Compr. Canc. Netw.* 2023; 21 (7): 694–704. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2023.0035>
- Ghidini M., Pizzo C., Botticelli A., Hahne J.C., Passalacqua R., Tomasello G., Petrelli F. Biliary tract cancer: current challenges and future prospects. *Cancer Manag. Res.* 2018; 11: 379–388. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S157156>
- Alberta Health Services. Cholangiocarcinoma and gallbladder cancer. 2019. Available from: <https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-gi010-biliary.pdf>. Accessed 12 Jan 2023.
- Gotfrit J., Goodwin R., Asmis T., Hyde A.J., Alcindor T., Aubin F., Berry S., Bossé D., Brown C., Burkes R., Burnell M., Colwell B., Corbett J., Craswell J., Daaboul N., Doherty M., Fleming D.A.B., Galvis L., Goel R., Harb M., Jeyakumar A., Jonker D., Kennedy E., Lock M., Mahmud A., McCrea P.H., Nair V., Nassabein R., Nessim C., Ramjeesingh R., Raza M., Saliba W., Samimi S., Singh S., Snow S., Tehfè M., Thirlwell M., Valdes M., Welch S., Vickers M. Eastern Canadian Gastrointestinal Cancer Consensus Conference 2019. *Curr. Oncol.* 2021; 28 (3): 1988–2006. <https://doi.org/10.3390/currncol28030185>
- Surya H., Abdullah M., Nelwan E.J., Syam A.F., Prasetya I.B., Stefanus B., Rumende C.M., Shatri H. Current updates on diagnosis and management of cholangiocarcinoma: from surgery to targeted therapy. *Acta Med. Indones.* 2023; 55 (3): 361–370.
- Peirce V., Paskow M., Qin L., Dadzie R., Rapoport M., Prince S., Johal S. A Systematised literature review of real-world treatment patterns and outcomes in unresectable advanced or metastatic biliary tract cancer. *Target Oncol.* 2023; 18 (6): 837–852. <https://doi.org/10.1007/s11523-023-01000-5>
- Vogel A., Bridgewater J., Edeline J., Kelley R.K., Klumpen H.J., Malka D., Primrose J.N., Rimassa L., Stenzinger A., Valle J.W., Ducreux M. ESMO Guidelines Committee. Electronic address: [clinicalguidelines@esmo.org](mailto:clinicalguidelines@esmo.org). Biliary tract cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2023; 34 (2): 127–140. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.10.506>
- Baria K., De Toni E.N., Yu B., Jiang Z., Kabadi S.M., Malvezzi M. Worldwide incidence and mortality of biliary tract cancer. *Gastro Hep. Adv.* 2022; 1 (4): 618–626.
- Zamani Z., Fatima S. Biliary tract cancer. Treasure Island: StatPearls, 2021.
- Moher D., Liberati A., Tetzlaff J., Altman D.G.; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med.* 2009 21; 6 (7): e1000097. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000097>
- Реброва О.Ю., Федяева В.К., Хачатрян Г.Р. Адаптация и валидизация вопросника для оценки риска систематических ошибок в рандомизированных контролируемых испытаниях. Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2015; 19 (1): 9–17.  
Rebrova O.Yu., Fedyaeva V.K., Khachatryan G.R. Adaptation and validation of the Cochrane questionnaire to assess risks of bias in randomized controlled trials. *Medical Technologies. Assessment and Choice.* 2015; 19 (1): 9–17. (In Russian)
- Реброва О.Ю., Федяева В.К. Вопросник для оценки риска систематических ошибок в нерандомизированных сравнительных исследованиях: русскоязычная версия шкалы Ньюкасл-Оттава. Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2016; 25 (3): 14–19.  
Rebrova O.Yu., Fedyaeva V.K. The Questionnaire to assess the risk of systematic bias in non-randomized comparative studies:

- the russian-language version of the Newcastle-Ottawa scale. *Medical Technologies. Assessment and Choice*. 2016; 25 (3): 14–19. (In Russian)
18. Zhu A.X., Macarulla T., Javle M.M., Kelley R.K., Lubner S.J., Adeva J., Cleary J.M., Catenacci D.V.T., Borad M.J., Bridgewater J.A., Harris W.P., Murphy A.G., Oh D.Y., Whisenant J.R., Lowery M.A., Goyal L., Shroff R.T., El-Khoueiry A.B., Chamberlain C.X., Aguado-Fraile E., Choe S., Wu B., Liu H., Gliser C., Pandya S.S., Valle J.W., Abou-Alfa G.K. Final overall survival efficacy results of ivosidenib for patients with advanced cholangiocarcinoma with IDH1 mutation: the phase 3 randomized clinical ClarIDHy trial. *JAMA Oncol*. 2021; 7 (11): 1669–1677. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2021.3836>
  19. Kim R.D., Sanoff H.K., Poklepovic A.S., Soares H., Kim J., Lyu J., Liu Y., Nixon A.B., Kim D.W. A multi-institutional phase 2 trial of regorafenib in refractory advanced biliary tract cancer. *Cancer*. 2020; 126 (15): 3464–3470. <https://doi.org/10.1002/cncr.32964>
  20. Valle J., Wasan H., Palmer D.H., Cunningham D., Anthoney A., Maraveyas A., Madhusudan S., Iveson T., Hughes S., Pereira S.P., Roughton M., Bridgewater J.; ABC-02 Trial Investigators. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. *N. Engl. J. Med*. 2010; 362 (14): 1273–1281. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0908721>
  21. Malka D., Cervera P., Foulon S., Trarbach T., de la Fouchardière C., Boucher E., Fartoux L., Faivre S., Blanc J.F., Viret F., Assenat E., Seufferlein T., Herrmann T., Grenier J., Hammel P., Dollinger M., André T., Hahn P., Heinemann V., Rousseau V., Ducreux M., Pignon J.P., Wendum D., Rosmorduc O., Greten T.F.; BINGO investigators. 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): 819–828. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70212-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70212-8)
  22. Valle J.W., Wasan H., Lopes A., Backen A.C., Palmer D.H., Morris K., Duggan M., Cunningham D., Anthoney D.A., Corrie P., Madhusudan S., Maraveyas A., Ross P.J., Waters J.S., Steward W.P., Rees C., Beare S., Dive C., Bridgewater J.A. Cediranib or placebo in combination with cisplatin and gemcitabine chemotherapy for patients with advanced biliary tract cancer (ABC-03): a randomised phase II trial. *Lancet Oncol*. 2015; 16 (8): 967–978. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)00139-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00139-4)
  23. El-Khoueiry A.B., Rankin C.J., Ben-Josef E., Lenz H.J., Gold P.J., Hamilton R.D., Govindarajan R., Eng C., Blanke C.D. SWOG 0514: a phase II study of sorafenib in patients with unresectable or metastatic gallbladder carcinoma and cholangiocarcinoma. *Invest. New Drugs*. 2012; 30 (4): 1646–1651. <https://doi.org/10.1007/s10637-011-9719-0>
  24. El-Khoueiry A.B., Rankin C., Siegel A.B., Iqbal S., Gong I.Y., Micetich K.C., Kayaleh O.R., Lenz H.J., Blanke C.D. S0941: a phase 2 SWOG study of sorafenib and erlotinib in patients with advanced gallbladder carcinoma or cholangiocarcinoma. *Br. J. Cancer*. 2014; 110 (4): 882–887. <https://doi.org/10.1038/bjc.2013.801>
  25. Amin N.E.L., Hansen T.F., Fernebro E., Ploen J., Eberhard J., Lindebjerg J., Jensen L.H. Randomized phase II trial of combination chemotherapy with panitumumab or bevacizumab for patients with inoperable biliary tract cancer without KRAS exon 2 mutations. *Int. J. Cancer*. 2021; 149 (1): 119–126. <https://doi.org/10.1002/ijc.33509>
  26. Hyman D.M., Puzanov I., Subbiah V., Faris J.E., Chau I., Blay J.Y., Wolf J., Raje N.S., Diamond E.L., Hollebecque A., Gervais R., Elez-Fernandez M.E., Italiano A., Hofheinz R.D., Hidalgo M., Chan E., Schuler M., Lasserre S.F., Makrutzki M., Sirzen F., Veronese M.L., Tabernero J., Baselga J. Vemurafenib in multiple nonmelanoma cancers with BRAF V600 mutations. *N. Engl. J. Med*. 2015; 373 (8): 726–736. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1502309>
  27. Tan E.S., Cao B., Kim J., Al-Toubah T.E., Mehta R., Centeno B.A., Kim R.D. Phase 2 study of copanlisib in combination with gemcitabine and cisplatin in advanced biliary tract cancers. *Cancer*. 2021; 127 (8): 1293–1300. <https://doi.org/10.1002/cncr.33364>
  28. Shi G.M., Huang X.Y., Wu D., Sun H.C., Liang F., Ji Y., Chen Y., Yang G.H., Lu J.C., Meng X.L., Wang X.Y., Sun L., Ge N.L., Huang X.W., Qiu S.J., Yang X.R., Gao Q., He Y.F., Xu Y., Sun J., Ren Z.G., Fan J., Zhou J. Toripalimab combined with lenvatinib and GEMOX is a promising regimen as first-line treatment for advanced intrahepatic cholangiocarcinoma: a single-center, single-arm, phase 2 study. *Signal Transduct. Target Ther*. 2023; 8 (1): 106. <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01317-7>
  29. Thavaneswaran S., Kansara M., Lin F., Espinoza D., Grady J.P., Lee C.K., Ballinger M.L., Sebastian L., Corpuz T., Qiu M.R., Mundra P., Bailey C.G., Schmitz U., Simes J., Joshua A.M., Thomas D.M. A signal-seeking phase 2 study of olaparib and durvalumab in advanced solid cancers with homologous recombination repair gene alterations. *Br. J. Cancer*. 2023; 129 (3): 475–485. <https://doi.org/10.1038/s41416-023-02311-0>
  30. Abou-Alfa G.K., Lau G., Kudo M., Chan S.L., Kelley R.K., Furuse J., Sukeepaisarnjaroen W., Kang Y.K., Van Dao T., De Toni E.N., Rimassa L., Breder V., Vasilyev A., Heurgué A., Tam V.C., Mody K., Thungappa S.C., Ostapenko Y., Yau T., Azevedo S., Varela M., Cheng A.L., Qin S., Galle P.R., Ali S., Marcovitz M., Makowsky M., He P., Kurland J.F., Negro A., Sangro B. Tremelimumab plus durvalumab in unresectable hepatocellular carcinoma. *NEJM Evid*. 2022; 1 (8): EVIDoa2100070. <https://doi.org/10.1056/EVIDoa2100070>

**Сведения об авторах [Authors info]**

**Цеймах Александр Евгеньевич** — канд. мед. наук, доцент кафедры факультетской хирургии им. профессора И.И. Неймарка с курсом дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО “Алтайский государственный медицинский университет” Минздрава России. <https://orcid.org/0000-0002-1199-3699>. E-mail: alevtsei@rambler.ru.

**Мищенко Александр Николаевич** — заведующий отделением рентгенхирургических методов диагностики и лечения КГБУЗ “Городская больница №5, г. Барнаул”. <https://orcid.org/0000-0001-5632-845X>. E-mail: mi-ross@mail.ru

**Шойхет Яков Нахманович** — доктор мед. наук, профессор, член-корреспондент РАН, профессор кафедры факультетской хирургии им. профессора И.И. Неймарка с курсом дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО “Алтайский государственный медицинский университет” Минздрава России. <https://orcid.org/0000-0002-5253-4325>. E-mail: starok100@mail.ru

*Для корреспонденции\*:* Цеймах Александр Евгеньевич — e-mail: alevtsei@rambler.ru

**Alexander E. Tseimakh** — Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Faculty Surgery named after Professor I.I. Neimark with a course of Advanced Professional Education, Altai State Medical University. <https://orcid.org/0000-0002-1199-3699>. E-mail: alevtsei@rambler.ru

**Alexander N. Mitshhenko** — Head of the Department of X-ray Surgical Methods of Diagnosis and Treatment, City Hospital No. 5, Barnaul. <https://orcid.org/0000-0001-5632-845X>. E-mail: mi-ross@mail.ru

**Yakov N. Shoikhet** — Doct. of Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Professor, Department of Faculty Surgery named after Professor I.I. Neimark with a course of Advanced Professional Education, Altai State Medical University. <https://orcid.org/0000-0002-5253-4325>. E-mail: starok100@mail.ru

*For correspondence\*:* Alexander E. Tseimakh — e-mail: alevtsei@rambler.ru

Статья поступила в редакцию журнала 14.03.2024.  
Received 14 March 2024.

Принята к публикации 25.06.2024.  
Accepted for publication 25 June 2024.