

Обзор литературы / Review

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

<https://doi.org/10.16931/1995-5464.20203123-130>**Комбинированное лечение больных резектабельным раком общего желчного протока**

Поляков А.Н.¹, Подлужный Д.В.¹, Патютко Ю.И.¹, Чулкова С.В.^{1,2}, Егорова А.В.², Базин И.С.¹, Шориков М.А.¹, Францев Д.Ю.¹, Сыскова А.Ю.^{2*}

¹ ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина” Минздрава России; 115478, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24, Российская Федерация

² ФГАОУ ВО “Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова” Минздрава России; 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1, Российская Федерация

Представлен обзор научных работ, посвященных комбинированному лечению больных раком общего желчного протока. Освещена роль адъювантной терапии. Показано, что только капецитабин может быть рутинно назначен в послеоперационном периоде: медиана в общей группе больных билиарным раком составила 51 мес по сравнению с 36 мес в группе наблюдения ($p = 0,028$). Неоадъювантная терапия при раке общего желчного протока изучена в меньшей степени, в целом результаты работ негативны. В настоящее время предоперационную терапию первично операбельным больным вне рамок исследований применять не следует. Появился новый режим с включением гемцитабина, цисплатина и nab-паклитаксела, при котором частота частичного ответа у больных нерезектабельным раком желчных протоков достигает 45%. В ретроспективном исследовании показана положительная роль неоадъювантной радиотерапии в комбинации с гемцитабином: частичный ответ отмечен у 70% пациентов, выявлено достоверное улучшение безрецидивной ($p = 0,0263$) и общей выживаемости ($p = 0,00187$) по сравнению с пациентами без неоадъювантной химиолучевой терапии. Необходимо продолжить поиск новых схем дополнительного лечения больных раком общего желчного протока как в пред-, так и в послеоперационном периоде.

Ключевые слова: печень, желчные протоки, общий желчный проток, рак, холангиокарцинома, комбинированное лечение, адъювантная терапия, неоадъювантная терапия.

Ссылка для цитирования: Поляков А.Н., Подлужный Д.В., Патютко Ю.И., Чулкова С.В., Егорова А.В., Базин И.С., Шориков М.А., Францев Д.Ю., Сыскова А.Ю. Комбинированное лечение больных резектабельным раком общего желчного протока. *Анналы хирургической гепатологии*. 2020; 25 (3): 123–130. <https://doi.org/10.16931/1995-5464.20203123-130>.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Combined treatment options for resectable common bile duct cancer patients

Polyakov A.N.¹, Podluzhny D.V.¹, Patyutko Y.I.¹, Chulkova S.V.^{1,2}, Egorova A.V.², Bazin I.S.¹, Shorikov M.A.¹, Frantsev D.Yu.¹, Syskova A.Yu.^{2*}

¹ Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation; 23, Kashirskoe shosse, Moscow, 115478, Russian Federation

² Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovitianov str., Moscow, 117997, Russian Federation

This article demonstrates a review of scientific works enlightened to combined treatment options for common bile duct cancer patients. The role of adjuvant therapy is highlighted. It has been shown that only capecitabine can be routinely prescribed in the postoperative period: median survival rate in general group of patients consisted 51 month versus 36 month in control group, ($p = 0.028$). Neoadjuvant chemotherapy for common bile duct cancer patients is still less studied and the research works results are mostly negative. At present, preoperative chemotherapy for patients with primary resectable tumors should not be applied currently excepting the scientific research protocol boundaries. A new chemotherapy regimen including gemcitabine, cisplatin and nab-paclitaxel has appeared which demonstrates a partial response to therapy reaching 45% for the patients with unresectable biliary cancer. The data of the retrospective study showing the positive role of neoadjuvant radiotherapy combined with gemcitabine: 70% of patients had a partial response as well as reliable improvement of recurrence-free ($p = 0.0263$) and overall ($p = 0.00187$)

survival rates was observed compared to the group of patients who had no neoadjuvant therapy. The necessity of search for new additional treatment options for the common bile duct cancer patients in preoperative and postoperative period leaves no doubt.

Keywords: liver, bile ducts, common bile duct, cancer, cholangiocarcinoma, combination therapy, adjuvant therapy, neoadjuvant therapy.

For citation: Polyakov A.N., Podluzhny D.V., Patyutko Y.I., Chulkova S.V., Egorova A.V., Bazin I.S., Shorikov M.A., Frantsev D.Yu., Syskova A.Yu. Combined treatment options for resectable common bile duct cancer patients. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB surgery*. 2020; 25 (3): 123–130. (In Russian). <https://doi.org/10.16931/1995-5464.20203123-130>.

There is no conflict of interests.

● Введение

Рак общего желчного протока (ОЖП) – редкое злокачественное заболевание из эпителия общего желчного протока. В большинстве наблюдений гистологический вариант опухоли – аденокарцинома. Отличительными особенностями заболевания являются раннее поражение лимфатических узлов, инвазия в периневральные пространства, появление отдаленных метастазов, что указывает на агрессивное течение болезни. Основным методом лечения, позволяющий добиться длительной ремиссии и даже выздоровления, – хирургический. При выполнении гастропанкреатодуоденальной резекции (ГПДР) с регионарной лимфаденэктомией пятилетняя безрецидивная выживаемость может достигать 28% [1]. До 15% выполняемых операций носят нерадикальный характер, а общая пятилетняя выживаемость варьирует от 20 до 50%. Желание улучшить отдаленные результаты лечения заставляет обращаться к мультимодальному подходу в терапии больных этой формой рака [1, 2]. В то же время имеющиеся данные применения комбинированного лечения противоречивы, роль неoadъювантной и адъювантной терапии недостаточно изучена, не обозначены показания к проведению до- и послеоперационной терапии. Таким образом, формирование единой концепции комбинированного лечения больных раком ОЖП продолжается.

● Послеоперационная терапия

Интересным представляется пятнадцатилетний опыт южнокорейских исследователей. В изучаемую группу вошли 132 пациента, перенесших панкреатодуоденальную резекцию (ПДР) по поводу рака ОЖП. В 103 наблюдениях проведена дистанционная лучевая терапия расщепленным курсом до суммарной очаговой дозы (СОД) 40 Гр в сочетании с химиотерапией 5-фторурацилом, остальным 29 пациентам проведен курс непрерывной лучевой терапии СОД 50,4 Гр в комбинации с фторурацилом или капецитабином. После завершения курса лучевой терапии 100 больных получили химиотерапию фторпиримидинами. Тридцать два пациента не получили постлучевой химиотерапии в связи с неудовлетворительным состоянием после лучевой тера-

пии ($n = 12$), прогрессированием заболевания ($n = 8$) или отказом пациента ($n = 9$). В 3 наблюдениях причина отмены химиотерапии неизвестна. Получены очень неплохие отдаленные результаты. Пятилетняя общая выживаемость составила 48,1%, при этом отсутствие локорегионарного рецидива наблюдали у 70,7% больных, отдаленных метастазов – у 55,7% [2].

В другом исследовании медиана общей выживаемости составила 72,9 мес в группе с адъювантной терапией по сравнению с 51,1 мес в группе хирургического лечения, различия достоверны ($p = 0,172$). Медиана безрецидивной выживаемости составила 36,3 мес по сравнению с 22,6 мес соответственно ($p = 0,017$). При многофакторном анализе применение адъювантной химиотерапии и химиолучевой терапии улучшило общую ($p = 0,001$ и $p = 0,024$) и безрецидивную ($p = 0,002$ и $p = 0,004$) выживаемость больных. Лучевая терапия в самостоятельном варианте отмечена как негативный фактор прогноза для общей выживаемости ($p = 0,040$) и не оказала влияния на безрецидивную выживаемость ($p = 0,361$), но стоит учитывать, что в эту группу вошли лишь 9 пациентов [3].

В одной из работ медиана общей выживаемости составила 38,33 мес, пятилетняя выживаемость – 36,5%, медиана безрецидивной выживаемости достигла 16,2 мес, пятилетняя безрецидивная выживаемость составила 25,2%. Рецидив заболевания выявлен у 57% больных, чаще в виде метастазов в печени (39%). При многофакторном анализе отрицательное влияние на продолжительность жизни и время до прогрессирования заболевания оказывала необходимость резекции смежных органов и стадия II и более по классификации Американского объединенного комитета по изучению рака. Адъювантная химиотерапия проведена 31,4% больных, в большинстве наблюдений применяли режимы химиотерапии на основе гемцитабина, в 3 – в сочетании с лучевой терапией. В группе пациентов, получивших послеоперационную терапию, чаще выполняли резекцию смежных органов, чаще выявляли поражение лимфоузлов и периневральную инвазию, операция чаще оказывалась нерадикальной. В этом исследовании проведение адъювантной химиотерапии после операции

по поводу рака ОЖП не оказало влияния ни на общую ($p = 0,34$), ни на безрецидивную ($p = 0,79$) выживаемость [4].

На основании материала Национальной онкологической базы данных США изучены результаты лечения больных раком внепеченочных желчных протоков, прошедших хирургическое вмешательство в сочетании с химиорадиотерапией и в самостоятельном варианте с 2004 по 2014 г. Ученые пришли к выводу, что применение химиолучевой терапии в адьювантном режиме достоверно улучшает результаты лечения больных с холангиокарциномой воротного типа (медиана общей выживаемости составила 40 мес по сравнению с 30,6 мес, $p = 0,025$), но не дистального отдела ОЖП (медиана общей выживаемости 33 мес по сравнению с 30,3 мес, $p = 0,123$). Добавление в схему комбинированного лечения лучевой терапии не улучшило отдаленные результаты ни при опухоли Клацкина (медиана 37 мес по сравнению с 40,5 мес, $p = 0,347$), ни при раке ОЖП (медиана 32,1 мес по сравнению с 34,5 мес, $p = 0,937$) [5].

Представлены результаты хирургического и комбинированного лечения пациентов с резектабельным раком ОЖП по данным Национальной онкологической базы данных США с 2004 по 2013 г. Всего отобрано 1782 пациента, в наблюдательную группу вошло 840 (47%) пациентов, в группу адьювантной химиотерапии – 942 (53%). После псевдорандомизации (500:500) в группе пациентов, получивших химиотерапию, медиана продолжительности жизни составила 31 мес по сравнению с 25 мес в группе наблюдения ($p = 0,006$), пятилетняя выживаемость составила 31% по сравнению с 24%. При анализе подгрупп улучшение отдаленных результатов лечения, ассоциированное с применением химиотерапии, выявлено при значении $T > II$ (по TNM) в подгруппе с метастазами в лимфоузлах, а также среди больных, которым была выполнена резекция R1. Авторы отмечают произошедшие с течением времени изменения в концепции адьювантного лечения. Комбинированный подход в лечении с 2009 г. стал использоваться чаще – 54 и 45%, частота применения химиорадиотерапии уменьшилась с 34 до 30%. В то же время применение химиотерапии в самостоятельном варианте возросло с 11 до 23%. Статистически значимых преимуществ применения одного из представленных методов в указанном исследовании обнаружено не было. Медиана продолжительности жизни пациентов, получивших химиолучевую терапию, составила 32,1 мес по сравнению с 29,5 мес у больных, получивших только химиотерапию ($p = 0,232$) [6].

Проведен метаанализ результатов хирургического и комбинированного лечения 11 458 больных холангиокарциномой. Чаще всего исполь-

зовали режимы химиотерапии на основе гемцитабина, вторым наиболее применяемым препаратом был 5-фторурацил. Получены данные о достоверном улучшении результатов лечения в группе больных, получавших химиотерапию ($p = 0,001$). Однако при разделении больных на подгруппы в зависимости от локализации опухоли выявлено отсутствие влияния химиотерапии на отдаленные результаты лечения больных раком ОЖП ($p = 0,17$) [7].

Позитивные результаты рандомизированного исследования III фазы по изучению адьювантной терапии у больных билиарным раком с использованием капецитабина представлены другим коллективом исследователей. Всего обследовано 447 пациентов с холангиокарциномой и раком желчного пузыря. Больные раком ОЖП составили наибольшую группу – 156 (35%) пациентов. Такой режим позволил увеличить продолжительность жизни в общей группе (медиана достигла 51 мес по сравнению с 36 мес в группе наблюдения, $p = 0,028$), при отсутствии существенной гетерогенности по локализации опухоли ($p = 0,47$) в подгрупповом анализе [8].

Аналогичное исследование (PRODIGE 12–ACCORD 18) адьювантной терапии холангиоцеллюлярного рака в режиме “гемцитабин и оксалиплатин” провели во Франции. В исследовании приняли участие 196 пациентов, преобладали больные внутрипеченочной холангиокарциномой – 48%, доля больных раком ОЖП составила 28%. Режим проводимой химиотерапии предусматривал введение гемцитабина 1000 мг/м² в первый день и оксалиплатина 85 мг/м² во второй день двухнедельного курса. Всего проводили 12 курсов. Результаты оказались негативными – применение такого режима химиотерапии не оказало достоверного влияния на отдаленные результаты. Медиана времени до прогрессирования в группе химиотерапии составила 30,4 мес, в контрольной группе – 18,5 мес ($p = 0,48$), медиана общей выживаемости – 75,8 мес по сравнению с 50,8 мес ($p = 0,74$) [9].

Еще одно крупное рандомизированное проспективное исследование АСТИССА-1 проводится в настоящее время. В исследование включен 781 пациент с холангиокарциномой. Исследуемый режим адьювантной химиотерапии – комбинация гемцитабина и цисплатина (1-й, 8-й дни, каждые 3 нед: цисплатин 25 мг/м² и гемцитабин 1000 мг/м²). После публикации результатов VILCAP в цели исследования включили также сравнение указанного режима химиотерапии с монотерапией капецитабином [10].

В ESPAC-3 были изучены результаты лечения больных периапулярным раком, исключая протоковую аденокарциному поджелудочной железы. Исследуемые режимы химиотерапии – фторурацил в сочетании с лейковорином, гем-

цитабин в самостоятельном варианте. Рак дистального отдела ОЖП диагностирован у 96 (22%) пациентов (31 человек в группе “фторурацил–лейковорин”, 34 больных в группе гемцитабина, 31 пациент – группа наблюдения). Медиана продолжительности жизни составила 35,2 мес в группе наблюдения по сравнению с 43,1 мес в группе химиотерапии ($p = 0,25$). При многофакторном анализе локализация опухоли в ОЖП оказалась независимым отрицательным прогностическим фактором ($p = 0,001$). При множественном регрессионном анализе с учетом независимых прогностических факторов (возраст, локализация опухоли в ОЖП, низкая дифференцировка опухоли, поражение лимфоузлов) отношение рисков для химиотерапии по сравнению с наблюдением составило 0,75 (ДИ 95% 0,57–0,98, $p = 0,03$) [11].

В исследование Bile Duct Cancer Adjuvant Trial (BCAT) было включено 226 пациентов, оперированных по поводу рака внепеченочных желчных протоков: 102 наблюдения опухоли Клацкина и 123 – рака ОЖП. Выполнено 112 ПДР, 95 резекций печени в сочетании с резекцией внепеченочных желчных протоков, 15 ПДР в сочетании с резекцией печени, 3 резекции желчных протоков в самостоятельном варианте. Воротная вена была резецирована в 15,5% наблюдений. Метастазы в лимфоузлах обнаружены у 34,7% больных, резекция R1 выполнена 11,1% пациентов. В послеоперационном периоде 117 пациентов получили химиотерапию гемцитабином в монорежиме, 51 из них с опухолью Клацкина, 66 больных раком ОЖП. В группу наблюдения вошли 108 больных. Не отмечено достоверных различий в продолжительности жизни пациентов, получавших послеоперационную терапию гемцитабином, по сравнению с контрольной группой. Медиана общей выживаемости в группе химиотерапии составила 62,3 мес, в контрольной группе – 63,8 мес ($p = 0,964$), медиана безрецидивной выживаемости – 36 и 39,9 мес ($p = 0,693$) [12].

Также был представлен опыт применения препарата S-1 в адъювантном режиме у оперированных больных билиарным раком. Исследование проведено на группе из 33 пациентов. Рак желчных протоков установлен у 49% больных. Режим терапии предусматривал прием препарата S-1 внутрь два раза в день в течение 4 нед с перерывом в 2 нед. Лечение продолжалось 24 нед либо до прогрессирования или появления выраженной токсичности. Трехлетняя безрецидивная выживаемость составила 39,4%, трехлетняя общая выживаемость достигла 54,5% [13].

● Предоперационная терапия

Задачи неоадъювантной терапии – увеличение доли резекций R0, как можно более раннее

воздействие на доклинические метастазы с целью уменьшения частоты быстрого прогрессирования, отбор пациентов, опухоль которых чувствительна к химиотерапии, для планирования корректной адъювантной терапии. Кроме того, некоторые пациенты не получают послеоперационную химиотерапию ввиду осложнений, которые могут развиваться после ГПДР, то есть будут лишены возможности получить комбинированное лечение. Минусами предоперационной терапии являются необходимость морфологической верификации, а также билиарной декомпрессии с последующим ожиданием коррекции биохимических показателей перед назначением химиотерапии, что увеличивает время ожидания специфического лечения. Медиана времени до начала лечения при билиарном раке (операция или химиотерапия) составила 25 дней при адъювантном подходе и 39 дней при неоадъювантном. При этом в группе неоадъювантной терапии доля пациентов с внепеченочной формой холангиокарциномы составила 24,5%, в группе с послеоперационной химиотерапией – 42,2% [14]. Кроме того, развитие осложнений после манипуляций или прогрессирование на фоне терапии могут поставить под сомнение возможность выполнения операции.

Но самым весомым аргументом против неоадъювантной терапии является отсутствие высокоэффективных схем лечения и доказательной базы целесообразности их применения в неоадъювантном режиме. Наиболее распространенная схема химиотерапии при метастатическом и местнораспространенном раке желчных протоков – комбинация гемцитабина и цисплатина. В результате ее применения противоопухолевый ответ достигнут лишь в 19% наблюдений, еще у 60% больных отмечена стабилизация, при этом полный курс терапии удастся пройти менее чем половине больных [15].

Увеличить частоту объективного ответа возможно за счет применения новых режимов, эффективных при распространенных формах билиарного рака. Однако схема с включением цетуксимаба, капецитабина и оксалиплатина обладает схожей с предыдущей схемой эффективностью – 17,7% объективного ответа и 58,8% стабилизации [16].

В то же время другие авторы в результате исследования второй фазы установили, что применение комбинации гемцитабина, цисплатина и пав-паклитаксела позволило достичь частичного ответа у 45% больных [17]. Стоит отметить, что в исследование включено лишь 9 (15%) больных с опухолью внепеченочной локализации. Также обращает внимание, что даже после применения этой наиболее эффективной в настоящее время схемы у 16% пациентов отметили прогрессирование заболевания.

В одной из работ указано на возможность хирургического лечения при местнораспространенном нерезектабельном билиарном раке после успешной индукционной терапии с применением гемцитабина. В исследование вошло 22 пациента, 8 из них – с опухолью внепеченочных желчных протоков. Однако в операбельное состояние удалось перевести лишь 4 пациентов с опухолью желчного пузыря и 4 – с внутривенной холангиокарциномой. Пациентов с заболеванием внепеченочных желчных протоков среди оперированных не было. Более того, лишь 4 операции из 8 носили радикальный характер [18].

В обзорной статье, в которой собраны работы по неоадьювантной терапии больных билиарным раком с 1996 по 2014 г., указано на отсутствие исследований, демонстрирующих пользу предоперационной химиотерапии при резектабельном раке ОЖП. В этой же статье есть ссылка на работу, в которой описано 4 наблюдения успешной предоперационной химиолучевой терапии при раке ОЖП, в 1 наблюдении достигнут полный патоморфологический ответ [19].

Таким образом, предоперационная химиотерапия не является стандартным подходом в лечении пациентов с резектабельной опухолью ОЖП, как, впрочем, и с резектабельной холангиокарциномой любой локализации. И тем не менее в 2019 г. опубликована работа, в которой авторы из клиники Мейо ретроспективно сравнили результаты комбинированного лечения 229 (20,6%) больных холангиоцеллюлярным раком в группе неоадьювантной терапии и 1151 (79,3%) больного в группе адьювантной терапии, используя Национальную онкологическую базу данных США. В исследование включено 560 пациентов с опухолью внепеченочных желчных протоков без разделения на дистальную и проксимальную часть. Стоит отметить, что почти половине пациентов в каждой группе помимо системной химиотерапии проведена лучевая терапия. Для сравнения были отобраны 278 пациентов из неоадьювантной группы, которые были сопоставлены с 700 пациентами из группы адьювантной терапии. При сопоставлении результатов комбинированного лечения больных холангиокарциномой медиана продолжительности жизни оказалась достоверно больше в группе предоперационной терапии (40,3 и 32,8 мес, $p = 0,01$). Также в группе неоадьювантной терапии чаще удавалось выполнить резекцию R0 (71,2 и 61,6%, $p = 0,02$). Но при подгрупповом анализе оказалось, что неоадьювантный подход не имеет достоверного преимущества при внепеченочной холангиокарциноме ($p = 0,06$) [14].

Представляют интерес результаты ретроспективного исследования 106 больных билиарным раком, в том числе 72 пациентов с опухолью

ОЖП. В качестве предоперационной терапии применяли дистанционную лучевую терапию 50–60 Гр на область опухоли, регионарные и парааортальные лимфатические узлы в сочетании с тремя курсами гемцитабина. Результаты для всех локализаций были объединены ввиду отсутствия гетерогенности в подгруппах. Авторы отметили частичный ответ у 70% пациентов, а также достоверное улучшение как безрецидивной ($p = 0,0263$), так и общей выживаемости ($p = 0,00187$). Любопытно, что послеоперационная химиотерапия, о которой было написано выше, не оказала влияния на отдаленные результаты – трехлетняя безрецидивная выживаемость в группе с адьювантной терапией составила 66,3% по сравнению с 59,5% ($p = 0,52$) [20].

● Заключение

Желание улучшить отдаленные результаты лечения больных резектабельным раком ОЖП диктует необходимость комбинировать хирургическое вмешательство с дополнительным лечением. После того как были опубликованы результаты исследования BILCAP, комбинированный подход к лечению этой группы пациентов стал стандартным и включает ГПДР с регионарной лимфаденэктомией и последующим назначением 8 циклов капецитабина 2500 мг/м² [8]. Такой режим позволил достоверно увеличить продолжительность жизни в общей группе ($p = 0,028$) при отсутствии существенной гетерогенности в локализации опухоли ($p = 0,47$) при подгрупповом анализе. Результаты исследования PRODIGE 12–ACCORD 18, изучившего роль адьювантной химиотерапии по схеме “гемцитабин/оксалиплатин”, оказались негативными как в отношении общей ($p = 0,74$), так и безрецидивной выживаемости ($p = 0,48$) [9]. Ожидаются результаты исследования по целесообразности применения комбинации гемцитабина и цисплатина в послеоперационном периоде [10].

Что касается неоадьювантной терапии при раке ОЖП, можно сделать заключение, что ее рутинное применение вне клинических испытаний в настоящее время не показано [19]. Для ее проведения необходим ряд условий: морфологическое подтверждение, адекватный отток желчи, отсутствие гипербилирубинемии и признаков холангита. Решение этих задач может затянуть специфическое лечение. Кроме того, при прогрессировании на фоне химиотерапии радикальное вмешательство, которое было возможным до назначения терапии, может стать неосуществимым.

Резюмируя, можно отметить, что место предоперационной терапии в комбинированном лечении больных раком дистального отдела ОЖП – это индукционная терапия при локальном, но

нерезектабельном раке, когда успешная химиотерапия может дать шанс на осуществление хирургического вмешательства. Необходимы исследования, направленные на поиск эффективных режимов как предоперационного, так и послеоперационного лечения больных раком ОЖП, не сбрасывая со счетов уже показавшие эффективность схемы химиотерапии [17], а также радиотерапию [20].

Участие авторов

Поляков А.Н. — написание текста.

Подлужный Д.В. — утверждение окончательного варианта статьи.

Патютко Ю.И. — разработка концепции и дизайна исследования.

Чулкова С.В. — сбор и обработка материала.

Егорова А.В. — редактирование.

Базин И.С. — редактирование.

Шориков М.А. — ответственность за целостность всех частей статьи.

Францев Д.Ю. — сбор и обработка материала.

Сыскова А.Ю. — разработка концепции и дизайна исследования, написание текста.

Authors participation

Polyakov A.N. — writing text.

Podluzhnyi D.V. — approval of the final version of the article.

Patyutko Yu.I. — concept and design of the study.

Chulkova S.V. — collection and analysis of data.

Egorova A.V. — editing.

Bazin I.S. — editing.

Shorikov M.A. — responsibility for the integrity of all parts of the article.

Frantsev D.Yu. — collection and analysis of data.

Syskova A.Yu. — concept and design of the study, writing text.

● Список литературы [References]

- Courtin-Tanguy L., Turrini O., Bergeat D., Truant S., Darnis B., Delpero J., Mabrut J., Regenet N., Sulpice L. Multicentre study of the impact of factors that may affect long-term survival following pancreaticoduodenectomy for distal cholangiocarcinoma. *HPB*. 2018; 20 (5): 405–410. <https://doi.org/10.1016/j.hpb.2017.10.016>.
- Kim B., Kim K., Chie E., Kwon J., Jang J., Kim S., Oh D., Bang Y. Long-term outcome of distal cholangiocarcinoma after pancreaticoduodenectomy followed by adjuvant chemoradiotherapy: a 15-year experience in a single institution. *Cancer Res. Treat.* 2017; 49 (2): 473–483. <https://doi.org/10.4143/crt.2016.166>.
- Kim Y., Hwang I., Park S., Go S., Kang J., Park I., Oh S., Ji J., Song H., Park S., Kim S., Park J. Role of adjuvant therapy after R0 resection for patients with distal cholangiocarcinoma. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2016; 77 (5): 979–985. <https://doi.org/10.1007/s00280-016-3014-x>.
- Bergeat D., Turrini O., Courtin-Tanguy L., Truant S., Darnis B., Delpero J., Mabrut J., Regenet N., Sulpice L. Impact of adjuvant chemotherapy after pancreaticoduodenectomy for distal cholangiocarcinoma: a propensity score analysis from a French multicentric cohort. *Langenbeck's Arch. Surg.* 2018; 403 (6): 701–709. <https://doi.org/10.1007/s00423-018-1702-1>.
- Ecker B., Vining C., Roses R., Maggino L., Lee M., Drebin J., Fraker D., Vollmer C., Datta J. Identification of patients for adjuvant therapy after resection of carcinoma of the extrahepatic bile ducts: a propensity score-matched analysis. *Ann. Surg. Oncol.* 2018; 24 (13): 3926–3933. <https://doi.org/10.1245/s10434-017-6095-9>.
- Hester C., Nassour I., Adams-Huet B., Augustine M., Choti M., Minter R., Mansour J., Polanco P., Porembka M., Wang S., Yopp A. Improved survival in surgically resected distal cholangiocarcinoma treated with adjuvant therapy: a propensity score matched analysis. *J. Gastrointest. Surg.* 2018; 22 (12): 2080–2087. <https://doi.org/10.1007/s11605-018-3875-x>.
- Wang M., Ke Z., Yin S., Liu C., Huang Q. The effect of adjuvant chemotherapy in resectable cholangiocarcinoma: a meta-analysis and systematic review. *Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int.* 2019; 18 (2): 110–116. <https://doi.org/10.1016/j.hbpd.2018.11.001>.
- Primrose J., Fox R., Palmer D., Malik H., Prasad R., Mirza D., Anthony A., Corrie P., Falk S., Finch-Jones M., Wasan H., Ross P., Wall L., Wadsley J., Evans J., Stocken D., Praseedom R., Ma Y., Davidson B., Neoptolemos J., Iveson T., Raftery J., Zhu S., Cunningham D., Garden O., Stubbs C., Valle J., Bridgewater J., Primrose J., Fox R., Morement H., Chan O., Rees C., Ma Y., Hickish T., Falk S., Finch-Jones M., Pope I., Corrie P., Crosby T., Sothi S., Sharkland K., Adamson D., Wall L., Evans J., Dent J., Hombaiah U., Iwuji C., Anthony A., Bridgewater J., Cunningham D., Gillmore R., Ross P., Slater S., Wasan H., Waters J., Valle J., Palmer D., Malik H., Neoptolemos J., Faluyi O., Sumpter K., Dervede U., Maduhusudan S., Cogill G., Archer C., Iveson T., Wadsley J., Darby S., Peterson M., Mukhtar A., Thorpe J., Bateman A., Tsang D., Cummins S., Nolan L., Beaumont E., Prasad R., Mirza D., Stocken D., Praseedom R., Davidson B., Raftery J., Zhu S., Garden J., Stubbs C., Coxon F. Capecitabine compared with observation in resected biliary tract cancer (BILCAP): a randomised, controlled, multicentre, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2019; 20 (5): 663–673. [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30915-X](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30915-X).
- Edeline J., Benabdelghani M., Bertaut A., Watelet J., Hammel P., Joly J., Boudjema K., Fartoux L., Bouhier-Leporrier K., Jouve J., Faroux R., Guerin-Meyer V., Kurtz J., Assénat E., Seitz J., Baumgaertner I., Tougeron D., de la Fouchardière C., Lombard-Bohas C., Boucher E., Stanbury T., Louvet C., Malka D., Phelip J. Gemcitabine and oxaliplatin chemotherapy or surveillance in resected biliary tract cancer (PRODIGE 12-ACCORD 18-UNICANCER G1): a randomized phase III study. *J. Clin. Oncol.* 2019; 37 (8): 658–667. <https://doi.org/10.1200/JCO.18.00050>.
- Stein A., Arnold D., Bridgewater J., Goldstein D., Jensen L., Klumpfen H., Lohse A., Nashan B., Primrose J., Schrum S., Shannon J., Vettorazzi E., Wege H. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine and cisplatin compared to observation after curative intent resection of cholangiocarcinoma and muscle invasive gallbladder carcinoma (ACTICCA-1 trial) — a randomized, multidisciplinary, multinational phase III trial. *BMC Cancer.* 2015; 15 (1): 564. <https://doi.org/10.1186/s12885-015-1498-0>.
- Neoptolemos J., Moore M., Cox T., Valle J., Palmer D., McDonald A., Carter R., Tebbutt N., Dervenis C., Smith D., Glimelius B., Charnley R., Lacaine F., Scarfe A., Middleton M., Anthony A., Ghaneh P., Halloran C., Lerch M., Oláh A., Rawcliffe C., Verbeke C., Campbell F., Büchler M., European Study Group for Pancreatic Cancer. Effect of adjuvant

- chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid or gemcitabine vs observation on survival in patients with resected perihilar adenocarcinoma. *JAMA*. 2012; 308 (2): 147. <https://doi.org/10.1001/jama.2012.7352>.
12. Ebata T., Hirano S., Konishi M., Uesaka K., Tsuchiya Y., Ohtsuka M., Kaneoka Y., Yamamoto M., Ambo Y., Shimizu Y., Ozawa F., Fukutomi A., Ando M., Nimura Y., Nagino M. Randomized clinical trial of adjuvant gemcitabine chemotherapy versus observation in resected bile duct cancer. *Br. J. Surg.* 2018; 105 (3): 192–202. <https://doi.org/10.1002/bjs.10776>.
 13. Nakachi K., Konishi M., Ikeda M., Shimada K., Okusaka T., Saiura A., Ishii H., Sugiyama M., Furuse J., Sakamoto H., Shimamura T., Ohta T. Feasibility study of postoperative adjuvant chemotherapy with S-1 in patients with biliary tract cancer. *Int. J. Clin. Oncol.* 2018; 23 (5): 894–899. <https://doi.org/10.1007/s10147-018-1283-6>.
 14. Yadav S., Xie H., Bin-Riaz I., Sharma P., Durani U., Goyal G., Borah B., Borad M., Smoot R., Roberts L., Go R., McWilliams R., Mahipal A. Neoadjuvant vs. adjuvant chemotherapy for cholangiocarcinoma: a propensity score matched analysis. *Eur. J. Surg. Oncol.* 2019; 45 (8): 1432–1438. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2019.03.023>.
 15. Valle J., Wasan H., Palmer D., Cunningham D., Anthony A., Maraveyas A., Madhusudan S., Iveson T., Hughes S., Pereira S., Roughton M., Bridgewater J. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. *N. Engl. J. Med.* 2010; 362 (14): 1273–1281. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0908721>.
 16. Rubovszky G., Láng I., Ganofszy E., Horváth Z., Juhos É., Nagy T., Szabó E., Szentirmay Z., Budai B., Hitre E. Cetuximab, gemcitabine and capecitabine in patients with inoperable biliary tract cancer: a phase 2 study. *Eur. J. Cancer.* 2013; 49 (18): 3806–3812. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2013.07.143>.
 17. Shroff R., Javle M., Xiao L., Kaseb A., Varadhachary G., Wolff R., Raghav K., Iwasaki M., Masci P., Ramanathan R., Ahn D., Bekaii-Saab T., Borad M. Gemcitabine, cisplatin, and nab-paclitaxel for the treatment of advanced biliary tract cancers. *JAMA Oncol.* 2019; 5 (6): 824. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2019.0270>.
 18. Kato A., Shimizu H., Ohtsuka M., Yoshidome H., Yoshitomi H., Furukawa K., Takeuchi D., Takayashiki T., Kimura F., Miyazaki M. Surgical resection after downsizing chemotherapy for initially unresectable locally advanced biliary tract cancer: a retrospective single-center study. *Ann. Surg. Oncol.* 2012; 20 (1): 318–324. <https://doi.org/10.1245/s10434-012-2312-8>.
 19. Imperatori M., D'Onofrio L., Marrucci E., Pantano F., Zoccoli A., Tonini G. Neoadjuvant treatment of biliary tract cancer: state-of-the-art and new perspectives. *Hepat. Oncol.* 2016; 3 (1): 93–99. <https://doi.org/10.2217/hep.15.43>.
 20. Kobayashi S., Tomokuni A., Gotoh K., Takahashi H., Akita H., Marubashi S., Yamada T., Teshima T., Fukui K., Fujiwara Y., Sakon M. A retrospective analysis of the clinical effects of neoadjuvant combination therapy with full-dose gemcitabine and radiation therapy in patients with biliary tract cancer. *Eur. J. Surg. Oncol.* 2017; 43 (4): 763–771. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2016.12.008>.

Сведения об авторах [Authors info]

Поляков Александр Николаевич – канд. мед. наук, старший научный сотрудник онкологического отделения хирургических методов лечения №7 (опухолей гепатопанкреатобилиарной зоны) ФГБУ “НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина” Минздрава России. <https://orcid.org/0000-0001-5348-5011>. E-mail: Dr.alexp@gmail.com

Подлужный Данил Викторович – канд. мед. наук, заведующий онкологическим отделением хирургических методов лечения №7 (опухолей гепатопанкреатобилиарной зоны) ФГБУ “НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина” Минздрава России. <https://orcid.org/0000-0001-7375-3378>. E-mail: dr.podluzhny@mail.ru

Патютко Юрий Иванович – доктор мед. наук, главный научный сотрудник онкологического отделения хирургических методов лечения №7 (опухолей гепатопанкреатобилиарной зоны) ФГБУ “НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина” Минздрава России. <https://orcid.org/0000-0001-9254-1346>. E-mail: mikpat@mail.ru

Чулкова Светлана Васильевна – канд. мед. наук, доцент кафедры онкологии и лучевой терапии ФГАОУ ВО “РНИМУ им. Н.И. Пирогова” Минздрава России, старший научный сотрудник лаборатории иммунологии гемопоэза ФГБУ “НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина” Минздрава России. <https://orcid.org/0000-0003-4412-5019>. E-mail: chulkova@mail.ru

Егорова Ангелина Владимировна – канд. мед. наук, профессор кафедры онкологии и лучевой терапии лечебного факультета ФГАОУ ВО “РНИМУ им. Н.И. Пирогова” Минздрава России. <https://orcid.org/0000-0003-3904-8530>. E-mail: sapphir5@mail.ru

Базин Игорь Сергеевич – доктор мед. наук, старший научный сотрудник отделения клинической фармакологии и химиотерапии ФГБУ “НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина” Минздрава России. <https://orcid.org/0000-0003-2624-9341>. E-mail: bazin_onk@mail.ru

Шориков Максим Андреевич – врач-рентгенолог, отделение рентгенодиагностическое, НИИ клинической и экспериментальной радиологии ФГБУ “НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина” Минздрава России. <https://orcid.org/0000-0003-3813-5608>. E-mail: mshorikov@gmail.com

Францев Дмитрий Юрьевич – врач по рентгеноэндovasкулярным диагностике и лечению отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения отдела интервенционной радиологии НИИ клинической и экспериментальной радиологии ФГБУ “НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина” Минздрава России. <https://orcid.org/0000-0002-6331-5611>. E-mail: frantsev_d@mail.ru

Сыслова Анна Юрьевна – аспирант кафедры онкологии и лучевой терапии лечебного факультета ФГАОУ ВО “РНИМУ им. Н.И. Пирогова” Минздрава России. ORCID 0000-0001-7163-2089. E-mail: kasterpriz@gmail.com

Для корреспонденции *: Сыслова Анна Юрьевна – ФГАОУ ВО “РНИМУ им. Н.И. Пирогова” Минздрава России, 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1, Российская Федерация. Тел.: 8-909-640-42-40. E-mail: kasterpriz@gmail.com

Aleksandr N. Polyakov – Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher of the Oncology Department of Surgical Treatment Methods No.7 (Tumors of the Hepatopancreatobiliary Zone) of the “Blokhin NMRCO” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow. <https://orcid.org/0000-0001-5348-5011>. E-mail: Dr.alex@gmail.com

Danil V. Podluzhnyi – Cand. of Sci. (Med.), the Head of the Oncology Department of Surgical Treatment Methods No.7 (Tumors of the Hepatopancreatobiliary Zone) of the “Blokhin NMRCO” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow. <https://orcid.org/0000-0001-7375-3378>. E-mail: danil-p@mail.ru

Yury I. Patyutko – Doct. of Sci. (Med.), Chief Researcher of the Oncology Department of Surgical Treatment Methods No.7 (Tumors of the Hepatopancreatobiliary Zone) of the “Blokhin NMRCO” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow. <https://orcid.org/0000-0001-9254-1346>. E-mail: mikpat@mail.ru

Svetlana V. Chulkova – Cand. of Sci. (Med.), Assistant Professor of the Oncology and Radiation Therapy Department of the Medical Faculty of the “Pirogov RNRMU”, Senior Researcher of the Laboratory of Immunology Haematopoiesis of the “Blokhin NMRCO” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow. <https://orcid.org/0000-0003-4412-5019>. E-mail: chulkova@mail.ru

Angelina V. Egorova – Cand. of Sci. (Med.), Professor of Oncology and Radiation Therapy Department of the Medical Faculty of the “Pirogov PRNRMU”, Moscow. <https://orcid.org/0000-0003-3904-8530>. E-mail: sapphir5@mail.ru

Igor S. Bazin – Doct. of Sci. (Med.), Senior Researcher of the Department of Clinical Pharmacology and Chemotherapy of the “Blokhin NMRCO” of the Ministry of Health of the Russian Federation. <https://orcid.org/0000-0003-2624-9341>. E-mail: bazin_onk@mail.ru

Maksim A. Shorikov – Radiologist, Radiology Department, Science Research Institution of Clinical and Experimental Radiology, “Blokhin NMRCO” of the Ministry of Health of the Russian Federation. <https://orcid.org/0000-0003-3813-5608>. E-mail: mshorikov@gmail.com

Dmitriy Yu. Frantsev – Interventional Radiologist of the Interventional Radiology Department of the Division of Interventional Radiology, Research Institute of Clinical and Experimental Radiology, “Blokhin NMRCO”, Ministry of Health of the Russian Federation. <https://orcid.org/0000-0002-6331-5611>. E-mail: frantsev_d@mail.ru

Anna Yu. Syskova – Postgraduate Student of Oncology and Radiation Therapy Department of the Medical Faculty of the “Pirogov PRNRMU”, the Ministry of Health of the Russian Federation. <https://orcid.org/0000-0001-7163-2089>. E-mail: kasterpriz@gmail.com

For correspondence *: Anna Yu. Syskova – Pirogov Russian National Research Medical University, 1, Ostrovitianov str., Moscow, 117997, Russian Federation. Phone: 8-909-640-42-40. E-mail: kasterpriz@gmail.com

Статья поступила в редакцию журнала 13.03.2020.
Received 13 March 2020.

Принята к публикации 10.06.2020.
Accepted for publication 10 June 2020.