

Вторая линия химиотерапии распространенного билиарного рака: FOLFOX против FOLFIRI

И.В. Савченко^{✉1}, И.С. Стилиди^{1,2}, И.А. Джанян¹, Е.Ю. Антонова¹, А.Н. Поляков¹, А.В. Егорова², С.В. Чулкова^{1,2}, В.В. Бредер¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Цель. Оценка эффективности и токсичности 2-й линии полихимиотерапии по схеме FOLFOX или FOLFIRI у пациентов с опухолями билиарного тракта после прогрессирования на 1-й линии химиотерапии (ХТ).

Материалы и методы. Работа основана на анализе ретроспективных и проспективных данных обследования и лечения 94 больных билиарным раком в стадии T1-4N0-2M0-1, наблюдавшихся и получавших лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» с 2015 по 2023 г. Все пациенты разделены на 2 группы: 1-я группа – FOLFOX (n=47), 2-я группа – FOLFIRI (n=47). Пациенты в 1-й группе получали рекомендованную схему ХТ 2-й линии FOLFOX. Пациенты во 2-й группе получали FOLFIRI. Конечными точками являлись общая выживаемость (ОВ) и частота нежелательных явлений 3–4-й степени.

Результаты. В исследование включены 94 пациента. При лечении FOLFOX медиана ОВ составила 13,0 мес (1-летняя ОВ – 57,8±7,4%), для FOLFIRI – медиана 12,3 мес (1-летняя ОВ – 54,4±7,3%). Профиль токсичности FOLFOX и FOLFIRI являлся приемлемым и соответствовал описанному для перечисленных режимов. Согласно данным токсичности 3–4-й степени в группе FOLFIRI достоверно чаще регистрировали диарею ($p=0,014$), в группе FOLFOX – нейротоксичность ($p=0,006$). На фоне проведения 2-й линии ХТ частота токсичности 1–4-й степени в группах не отличалась – у 18 (38,3%) в группе FOLFOX и у 19 (40,0%) – FOLFIRI.

Заключение. Наши результаты оценки эффективности и токсичности применения режимов полихимиотерапии во 2-й линии показывают, что режимы ХТ FOLFOX и FOLFIRI имеют равную эффективность у пациентов с распространенным раком желчевыводящих путей с хорошим соматическим состоянием по шкале ECOG, которые ранее лечились в 1-й линии комбинацией гемцитабина с препаратом платины (цисплатин или оксалиплатин), а также наши данные демонстрируют схожий профиль токсичности данных схем.

Ключевые слова: билиарный рак, 2-я линия терапии, общая выживаемость, выживаемость без прогрессирования, FOLFOX, FOLFIRI

Для цитирования: Савченко И.В., Стилиди И.С., Джанян И.А., Антонова Е.Ю., Поляков А.Н., Егорова А.В., Чулкова С.В., Бредер В.В. Вторая линия химиотерапии распространенного билиарного рака: FOLFOX против FOLFIRI. Современная Онкология. 2024;26(2):202–209. DOI: 10.26442/18151434.2024.2.202753

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

Введение

Билиарный рак является достаточно редким заболеванием, на долю которого приходится около 3% всех опухолей желудочно-кишечного тракта. Что касается опухолей печени, то рак внутрипеченочных желчных протоков, или холангиокарцинома, занимает второе место по частоте встречаемости после гепатоцеллюлярного рака. Данное заболевание имеет достаточно негативный прогноз. По данным ASCO 5-летняя общая выживаемость (ОВ) составляет около 2% при наличии отдаленных метастазов [1]. При ранних стадиях основной метод лечения – радикальная операция с последующим назначением адъювантной химиотерапии (ХТ), при распространенных стадиях или невозможности проведения хирургического лечения основным методом является ХТ с добавлением анти PD-L1 антитела дурвалумаба или анти PD-1 антитела пембролизумаба [2]. Стоит отметить, что при наличии некоторых альтернатив, например генов *BRAF*, *FGFR2*, *IDH1/2*, *RET*, *HER2-нег*, при прогрессировании на ХТ возможно назначение эффективной молекулярно-направленной терапии [2]. Также при билиарном раке возможна и иммунотерапия, однако только при высокой микросателлитной

нестабильности (MSI-H), которая встречается достаточно редко, всего в 1–2% случаев, по данным мировой литературы [3, 4]. Медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) для нелеченых пациентов с распространенным билиарным раком, получающих стандартные для 1-й линии лечения схемы химиотерапии (например, гемцитабин с цисплатином и добавлением дурвалумаба), составляет 7,2 мес, что является достаточно коротким промежутком времени и говорит об актуальности исследования эффективности схем ХТ 2-й и последующих линий [5–7]. Однако оптимальная схема 2-й линии ХТ билиарного рака до сих пор не определена. Лишь в 2021 г. опубликованы результаты единственного проспективного исследования III фазы, показавшего небольшое преимущество схемы FOLFOX (оксалиплатин с 5-фторурацилом – 5-ФУ и фолином кальция) во 2-й линии в сравнении с симптоматической терапией: наблюдалось увеличение медианы общей продолжительности жизни с 5,3 до 6,2 мес [8]. Также нет исследований, в которых показано сравнение эффективности во 2-й линии терапии режима FOLFOX с другими режимами ХТ, показанными для пациентов, у которых выявлено прогрессирование заболевания после ХТ 1-й линии

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Савченко Илья Вячеславович – врач-онколог отд-ния противоопухолевой лекарственной терапии №3 отд. лекарственного лечения ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: sv2505.is2006@gmail.com

Стилиди Иван Сократович – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., дир. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», проф. каф. онкологии и лучевой терапии лечебного фак-та ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: director@ronc.ru

Джанян Ирина Анатольевна – врач-онколог отд-ния противоопухолевой лекарственной терапии №3 отд. лекарственного лечения ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: i-dzhanyan@mail.ru

[✉]Ilya V. Savchenko – oncologist, Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: sv2505.is2006@gmail.com; ORCID: 0000-0003-2142-661X

Ivan S. Stilidi – D. Sci. (Med.), Prof., Acad. RAS, Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: director@ronc.ru; ORCID: 0000-0002-0493-1166

Irina A. Dzhanyan – oncologist, Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: i-dzhanyan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6323-511X

Second line chemotherapy for advanced biliary cancer: FOLFOX versus FOLFIRI: Analysis of retrospective and prospective data

Ilya V. Savchenko^{✉1}, Ivan S. Stilidi^{1,2}, Irina A. Dzhanyan¹, Elena Yu. Antonova¹, Alexander N. Polyakov¹, Angelina V. Egorova², Svetlana V. Chulkova^{1,2}, Valeriy V. Breder¹

¹Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia;

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Abstract

Aim. To evaluate the efficacy and toxicity of second-line polychemotherapy according to FOLFOX or FOLFIRI regimen in patients with biliary tract tumours after progression during first-line chemotherapy (CT).

Materials and methods. The study is based on the analysis of retrospective and prospective data on the examination and treatment of 94 patients with biliary cancer of grades T1-4N0-2M0-1 followed-up and treated at the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology from 2015 to 2023. All patients were divided into 2 groups: Group 1 (FOLFOX, n=47) and Group 2 (FOLFIRI, n=47). In Group 1, patients received the recommended FOLFOX second-line CT regimen. Patients in Group 2 received FOLFIRI regimen. The endpoints were overall survival (OS) and incidence of grade 3-4 adverse events.

Results. The study included 94 patients. In the FOLFOX group, the median OS was 13.0 months (1-year OS was 57.8±7.4%); for the FOLFIRI group, the median OS was 12.3 months (1-year OS was 54.4±7.3%). The toxicity profiles of FOLFOX and FOLFIRI were acceptable and consistent with those reported for the regimens. According to the grade 3-4 toxicity data, diarrhea was significantly more common in the FOLFIRI group ($p=0.014$), and neurotoxicity was more common in the FOLFOX group ($p=0.006$). During the second-line CT, the frequency of grade 1-4 toxicities in the groups did not differ: 18 (38.3%) events in the FOLFOX group and 19 (40.0%) events in the FOLFIRI group.

Conclusion. Our results of evaluating the efficacy and toxicity of the second-line polychemotherapy regimens show that the FOLFOX and FOLFIRI CT regimens have equal efficacy in patients with advanced biliary tract cancer with a good performance according to the ECOG scale, who previously received the first-line therapy with a combination of gemcitabine with a platinum agent (cisplatin or oxaliplatin); also, our data demonstrate similar toxicity profiles of these regimens.

Keywords: biliary cancer, second-line therapy, overall survival, progression-free survival, FOLFOX, FOLFIRI

For citation: Savchenko IV, Stilidi IS, Dzhanyan IA, Antonova EYu, Polyakov AN, Egorova AV, Chulkova SV, Breder VV. Second line chemotherapy for advanced biliary cancer: FOLFOX versus FOLFIRI: Analysis of retrospective and prospective data. *Journal of Modern Oncology*. 2024;26(2):202-209. DOI: 10.26442/18151434.2024.2.202753

(в частности, FOLFIRI). Учитывая, что на данный момент нет четко рекомендованной схемы 2-й линии лечения билиарного рака, исследование и сравнение эффективности двух режимов 2-й линии терапии (FOLFOX против FOLFIRI) приобретает особенную актуальность и практическое значение.

Цель исследования – оценка эффективности и токсичности 2-й линии полихимиотерапии (ПХТ) по схеме FOLFOX или FOLFIRI у пациентов с опухолями билиарного тракта после прогрессирования на 1-й линии ХТ.

Материалы и методы

Работа основана на анализе ретроспективных и проспективных данных обследования и лечения 94 больных билиарным раком в стадии T1-4N0-2M0-1, наблюдавшихся и получавших лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»

с 2015 по 2023 г. Ретроспективно включены 8 пациентов с 2015 по 2019 г. Проспективно – 86 пациентов с 2019 по 2023 г. Все пациенты до начала лечения проходили ряд диагностических исследований с целью определения распространенности опухолевого процесса, функционального статуса и возможных противопоказаний к лечению. Оценка распространенности опухолевого процесса выполняли согласно классификации TNM 8-го пересмотра (UICC/AJCC). Оценка эффективности проводимой лекарственной терапии проводили согласно критериям RECIST1.1. Оценка токсических эффектов проводимой лекарственной терапии осуществляли с помощью критериев токсичности Национального института рака, США (версия 5.0). Все пациенты разделены на 2 группы: 1-я группа – FOLFOX (n=47), 2-я группа – FOLFIRI (n=47). Пациенты в 1-й группе получали рекомендованную схему ХТ 2-й линии

Информация об авторах / Information about the authors

Антонова Елена Юрьевна – канд. мед. наук, врач-онколог отд-ния противоопухолевой лекарственной терапии №3 отд. лекарственного лечения ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: elenaantonova5@mail.ru

Поляков Александр Николаевич – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд-ния абдоминальной онкологии №2 (опухолей гепатопанкреатобилиарной зоны) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: Dr.alexp@gmail.com

Егорова Ангелина Владимировна – канд. мед. наук, доц., проф. каф. онкологии и лучевой терапии лечебного фак-та ФГАУ ВО «РНМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: sapphirr5@mail.ru

Чулкова Светлана Васильевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаб. иммунологии гемопоза ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», доц. каф. онкологии и лучевой терапии лечебного фак-та ФГАУ ВО «РНМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: chulkova@mail.ru

Бредер Валерий Владимирович – д-р мед. наук, зав. отд. лекарственных методов лечения ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: vbreder@yandex.ru

Elena Yu. Antonova – Cand. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: elenaantonova5@mail.ru; ORCID: 0000-0002-9740-3839

Alexander N. Polyakov – Cand. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: Dr.alexp@gmail.com; ORCID: 0000-0001-5348-5011

Angelina V. Egorova – Cand. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: sapphirr5@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3904-8530

Svetlana V. Chulkova – Cand. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: chulkova@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4412-5019

Valeriy V. Breder – D. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: vbreder@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-6244-4294

Таблица 1. Общая характеристика пациентов в зависимости от вида 2-й линии терапии
Table 1. General characteristics of patients by the second-line therapy

| | | Режим 2-й линии терапии | | | | Всего | |
|---------------------------------|---------|-------------------------|------|-----------|----------------|-----------|------|
| | | FOLFOX | | FOLFIRI | | | |
| Число пациентов | | 47 | | 47 | | 94 | |
| | | абс. | % | абс. | % | абс. | % |
| Пол | Мужчины | 14 | 29,8 | 19 | 40,4 | 33 | 35,1 |
| | Женщины | 33 | 70,2 | 28 | 59,6 | 61 | 64,9 |
| ECOG на момент начала 2-й линии | 1 | 47 | 100 | 42 | 89,4 0,028* | 89 | 94,7 |
| | 2 | – | – | 5 | 10,5 0,028* | 5 | 5,3 |
| Сопутствующая патология | | 39 | 83,0 | 43 | 91,5 | 82 | 87,2 |
| Средний возраст | | 58,2±11,1 | | 58,9±12,7 | | 57,3±11,8 | |

*Здесь и далее в табл. 2, 5, 12: статистически значимые различия по сравнению с FOLFOX ($p<0,05$).

FOLFOX: оксалиплатин 85 мг/м² внутривенно 2-часовая инфузия в 1-й день + кальция фолинат 400 мг/м² внутривенно в течение 2 ч параллельно с оксалиплатином с последующим болюсом 5-ФУ 400 мг/м² и 46-часовой инфузией 5-ФУ 2400 мг/м² (1200 мг/м² в сутки) внутривенно каждые 2 нед. Пациенты во 2-й группе получали FOLFIRI: иринотекан 180 мг/м² внутривенно 90-минутная инфузия в 1-й день, кальция фолинат 400 мг/м² внутривенно в течение 2 ч параллельно с иринотеканом с последующим болюсом 5-ФУ 400 мг/м² и 46-часовой инфузией 5-ФУ 2400 мг/м² (1200 мг/м² в сутки) внутривенно каждые 2 нед. Для удобства статистической обработки результатов проведенного исследования все данные анамнеза, клинического и инструментального обследования формализованы с помощью специально разработанного кодификатора и внесены в базу данных, созданную на основе электронных таблиц Excel. Статистическая обработка материала и расчеты показателей проведены с использованием статистического пакета программ Statistica for Windows v.10 и SPSS v21. Достоверность различий между количественными показателями вычисляли по критерию t Стьюдента для нормально распределенных величин или по непараметрическому критерию Манна-Уитни. Для сравнения качественных параметров применяли точный критерий Фишера и χ^2 . Различия считали значимыми при $p<0,05$ (95% точности). Степень взаимосвязи параметров оценивали с помощью корреляционного анализа по Спирмену. Использовали результаты регрессионного анализа. Показатели выживаемости рассчитывали по методу Каплана-Мейера. Различия выживаемости в группах определяли с помощью логрангового критерия. Оценивали ОВ пациентов и выживаемость без признаков прогрессирования. Проводили одно- и многофакторный регрессионный анализ по Коксу.

Результаты

Среднее время наблюдения за больными от момента начала 2-й линии ХТ составило 12,6±9,4 мес, медиана времени наблюдения – 11 мес [6,5; 16,4]. Общая характеристика пациентов в зависимости от вида 2-й линии терапии представлена в табл. 1.

Из табл. 1 видно, что группы не отличаются по половозрастным характеристикам. В группе FOLFIRI также выше число лиц с худшим статусом ECOG на начало 2-й линии ($p=0,028$), чем в группе FOLFOX. Локализация и гистологические характеристики опухолевого поражения в зависимости от вида 2-й линии терапии представлены в табл. 2.

Из табл. 2 видно, что пациенты из группы FOLFIRI чаще имели категорию Т4 и N1 по 8-й редакции классификации TNM. Также при выборе вида ХТ 2-й линии у пациентов с наличием альтераций и невозможности назначения молекулярно-направленной терапии предпочтение отдавали как FOLFOX, так и FOLFIRI. Характеристика предшествующего

Таблица 2. Локализация и гистологические характеристики опухолевого поражения в зависимости от вида 2-й линии терапии
Table 2. Localization and histological characteristics of the tumor by the second-line therapy

| | | Режим 2-й линии терапии | | | | Всего | |
|-----------------|--|-------------------------|------|---------|----------------|-------|------|
| | | FOLFOX | | FOLFIRI | | | |
| Число пациентов | | 47 | | 47 | | 94 | |
| | | абс. | % | абс. | % | абс. | % |
| Локализация | Внутрипеченочная холангиокарцинома | 37 | 78,7 | 33 | 70,2 | 70 | 74,4 |
| | Внепеченочная дистальная холангиокарцинома | 1 | 2,1 | 2 | 4,3 | 3 | 3,1 |
| | Желчный пузырь | 4 | 8,5 | 10 | 21,2 | 14 | 14,9 |
| | Опухоль Клацкина | 5 | 10,7 | 2 | 4,3 | 7 | 7,4 |
| Т | 1 | 6 | 12,8 | 1 | 2,1 | 7 | 5,7 |
| | 2 | 22 | 46,8 | 16 | 34,0 | 38 | 40,4 |
| | 3 | 14 | 29,8 | 16 | 34,0 | 30 | 31,9 |
| | 4 | 5 | 10,6 | 14 | 29,8 0,019* | 19 | 20,2 |
| N | 0 | 10 | 21,3 | 20 | 42,6 0,023* | 30 | 31,9 |
| | 1 | 36 | 76,6 | 27 | 57,4 0,039* | 63 | 67 |
| | 2 | 1 | 2,1 | – | – | 1 | 0,8 |
| M | 0 | 24 | 51,1 | 24 | 51,1 | 48 | 49,5 |
| | 1 | 23 | 48,9 | 23 | 48,9 | 46 | 48,9 |
| Стадия | I | 1 | 2,1 | – | – | 1 | 0,8 |
| | II | 3 | 6,4 | 4 | 8,5 | 7 | 7,4 |
| | IIA | 1 | 2,1 | 2 | 4,3 | 3 | 3,2 |
| | IIIA | 1 | 2,1 | 5 | 10,6 | 6 | 6,4 |
| | IIIB | 15 | 31,9 | 12 | 25,5 | 27 | 28,7 |
| | IIIC | 3 | 6,4 | 1 | 2,1 | 4 | 3,2 |
| | IVA | 22 | 46,9 | 20 | 42,6 | 42 | 44,7 |
| | IVB | 1 | 2,1 | 3 | 6,4 | 4 | 3,2 |
| G | 1 | 4 | 8,5 | 6 | 12,7 | 10 | 9,4 |
| | 2 | 23 | 48,9 | 20 | 42,6 | 43 | 45,7 |
| | 3 | 20 | 42,6 | 20 | 42,6 | 40 | 42,5 |
| | 4 | – | – | 1 | 2,1 | 1 | 0,8 |
| Альтерации | | 26 | 55,3 | 25 | 53,2 | 51 | 54,2 |

первичного лечения и оперативного лечения в изучаемых группах представлена в табл. 3, 4.

Согласно данным табл. 3 и 4, пациентам из группы FOLFIRI на I этапе почти в 2 раза чаще выполняли хирургическое лечение – 18 (38,4%) против 10 (21,3%); различия статистически незначимы ($p=0,051$). Какой-либо вид периперационной терапии (неoadъювантная ПХТ + операция или операция + адъювантная ПХТ) в обеих группах проводился практически с одинаковой частотой – операция + адъювантная ПХТ 12,8% в группе FOLFOX и 19,2% в группе FOLFIRI, неoadъювантную ПХТ не получил ни один пациент из группы FOLFOX и всего 1 пациент из группы FOLFIRI. Статус радикальности проведенного оперативного лечения также являлся сопоставимым в обеих группах: R0 – 70% в группе FOLFOX и 83,3% в группе FOLFIRI, R2 – 30% в группе FOLFOX и 16,7% в группе FOLFIRI. Операция отсутствовала у 78,7% пациентов из группы FOLFOX и 61,7% пациентов группы FOLFIRI. Эти пациенты сразу получили ПХТ 1-й линии. На 1-й линии ХТ

Таблица 3. Предшествующее первичное лечение
Table 3. Prior initial treatment

| | Режим 2-й линии ХТ | | | | Всего | |
|-----------------|--------------------|------|---------|------|-------|------|
| | FOLFOX | | FOLFIRI | | | |
| Число пациентов | 47 | | 47 | | 94 | |
| Анамнез лечения | абс. | % | абс. | % | абс. | % |
| Сразу 1-я линия | 37 | 78,7 | 29 | 61,6 | 66 | 70,2 |
| Операция | 4 | 8,5 | 9 | 19,2 | 13 | 13,8 |
| Операция + аПХТ | 6 | 12,8 | 9 | 19,2 | 15 | 15,6 |

Примечание. аПХТ – адьювантная полихимиотерапия.

Таблица 4. Характеристики оперативного лечения в рамках первичного лечения
Table 4. Characteristics of surgical treatment as part of initial treatment

| | Режим 2-й линии ХТ | | | | Всего | | |
|-----------------|--------------------|---|---------|----|-------|----|------|
| | FOLFOX | | FOLFIRI | | | | |
| Число пациентов | 10 | | 18 | | 28 | | |
| | абс. | % | абс. | % | абс. | % | |
| R | 0 | 7 | 70,0 | 15 | 83,3 | 22 | 78,6 |
| | 2 | 3 | 30,0 | 3 | 16,7 | 6 | 21,4 |

Таблица 5. Режимы 1-й линии ХТ в изучаемых группах
Table 5. Modes of the first-line chemotherapy in the studied groups

| Режим 1-й линии ХТ | Режим 2-й линии ХТ | | | | Всего | |
|--------------------|--------------------|------|---------|-------|-------|------|
| | FOLFOX | | FOLFIRI | | | |
| Число пациентов | 47 | | 47 | | 94 | |
| | абс. | % | абс. | % | абс. | % |
| GemOx | 5 | 10,6 | 19 | 40,4* | 24 | 25,5 |
| GemCis | 42 | 89,4 | 28 | 59,6* | 70 | 74,5 |

все пациенты получили от 2 до 12 курсов платиносодержащей ХТ. Режимы 1-й линии ХТ в изучаемых группах представлены в табл. 5.

Видно, что в 2/3 случаях использовали GemCis, статистически значимо чаще в группе FOLFOX по сравнению с FOLFIRI ($p=0,001$).

Данные ВВП от начала 2-й линии в зависимости от режима 2-й линии терапии представлены на рис. 1 и в табл. 6.

При лечении FOLFOX медиана ВВП составила 3,6 мес, для FOLFIRI – 4,7 мес. Различий в химиотерапевтических группах нет.

Данные ОВ от начала 2-й линии в зависимости от режима 2-й линии терапии представлены на рис. 2 и в табл. 7

При лечении FOLFOX медиана ОВ составила 13,0 мес (1-летняя ОВ – 57,8±7,4%), для FOLFIRI – медиана 12,3 мес (1-летняя ОВ – 54,4±7,3%). Различия статистически незначимы.

Так как ВВП в химиотерапевтических группах значимо не отличалась, мы провели регрессионный анализ для 94 пациентов. Данные однофакторного регрессионного анализа Кокса для ВВП 2-й линии представлены в табл. 8.

Значимые при однофакторном анализе факторы включены в многофакторный анализ Кокса (проведен методом пошагового исключения), по результатам которого из рассматриваемых факторов остаются значимыми 3: эффект 1-й линии, локализация, степень дифференцировки G. Данные многофакторного регрессионного анализа Кокса для ВВП 2-й линии представлены в табл. 9.

Согласно данным многофакторного анализа Кокса для ВВП снижение степени дифференцировки опухоли на 1 ступень увеличивает риск прогрессирования заболевания на 37%. Данные однофакторного регрессионного анализа Кокса для ОВ от начала 2-й линии представлена в табл. 10.

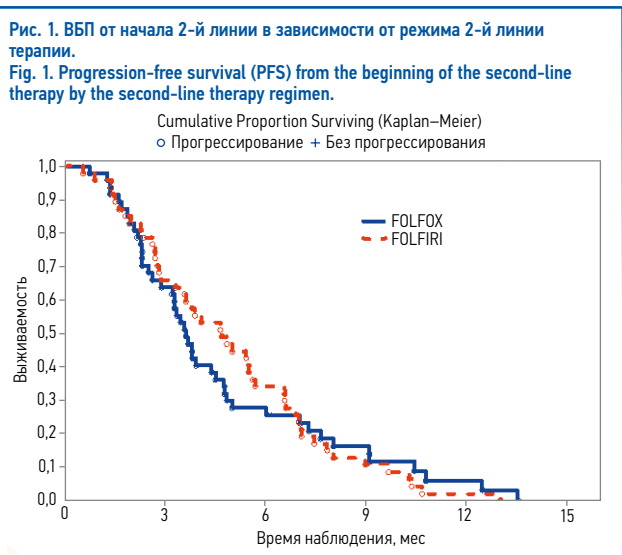


Таблица 6. ВВП от начала 2-й линии в зависимости от режима 2-й линии терапии
Table 6. PFS from the beginning of the second-line therapy by the second-line therapy regimen

| Время наблюдения | Режим 2-й линии терапии | |
|------------------|-------------------------|----------|
| | FOLFOX | FOLFIRI |
| Число пациентов | 47 | 47 |
| 3 мес | 63,8±7,0 | 66,0±6,9 |
| 6 мес | 27,7±6,5 | 34,0±6,9 |
| 1 год | 5,8±3,8 | 2,1±2,1 |
| 3 года | – | – |
| 5 лет | – | – |
| Медиана, мес | 3,6 | 4,7 |

Значимые при однофакторном анализе факторы также включены в многофакторный анализ Кокса (проведен методом пошагового исключения), по результатам которого из рассматриваемых факторов остаются значимыми 4: режим ХТ, ECOG на 2-й линии, операция, развитие механической желтухи на 2-й линии. Данные многофакторного регрессионного анализа Кокса для ОВ от начала 2-й линии представлены в табл. 11.

Согласно данным многофакторного анализа Кокса для ОВ выполнение операции – положительный прогностический фактор, который снижает вероятность умереть на 58%, остальные – негативные факторы. Так, например, развитие механической желтухи увеличивает вероятность смерти в 3 раза, увеличение ECOG на единицу – в 2,21 раза.

Данные различных видов токсичности 3–4-й степени на фоне ПХТ 2-й линии представлены в табл. 12.

Как видно из табл. 12, в группе FOLFIRI достоверно чаще регистрировали диарею 3–4-й степени ($p=0,014$), в группе FOLFOX – нейротоксичность 3–4-й степени ($p=0,006$).

На фоне проведения 2-й линии ХТ проявления токсичности препаратов 1–4-й степени фиксировали у 91,4% (86/94) пациентов. Частота токсичности 3–4-й степени в группах не отличалась – у 18 (38,3%) в группе FOLFOX и у 19 (40,4%) – FOLFIRI. Развитие токсичности не коррелировало с числом проведенных курсов ($R=0,11$; $p=0,233$). Данные о редукции доз ХТ 2-й линии представлены в табл. 13.

Согласно данным табл. 13 развитие токсичности потребовало редукции дозы препаратов на 2-й линии у 42 (42,6%) пациентов. Отсрочка терапии по причине токсичности потребовалась 56 (59,6%) пациентам: 28 (59,6%) в группе FOLFOX, 28 (59,6%) FOLFIRI. Токсичность стала причиной прекращения 2-й линии терапии у 3 пациентов.

Рис. 2. ОВ от начала 2-й линии в зависимости от режима 2-й линии терапии.
Fig. 2. Overall survival (OS) from the beginning of the second-line therapy by the second-line therapy regimen.

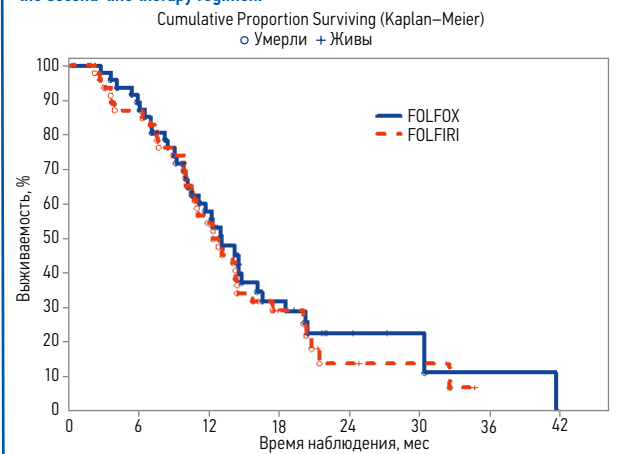


Таблица 7. ОВ от начала 2-й линии в зависимости от режима 2-й линии терапии
Table 7. OS from the beginning of the second-line therapy by the second-line therapy regimen

| Время наблюдения | Режим 2-й линии ХТ | |
|------------------|--------------------|----------|
| | FOLFOX | FOLFIRI |
| Число пациентов | 47 | 47 |
| 3 мес | 97,9±2,9 | 95,7±2,9 |
| 6 мес | 89,4±4,5 | 87,1±4,9 |
| 1 год | 57,8±7,4 | 54,4±7,3 |
| 3 года | 11,3±8,7 | – |
| 5 лет | – | – |
| Медиана, мес | 13,0 | 12,3 |

Таблица 9. Многофакторный регрессионный анализ Кокса для ВБП 2-й линии в химиотерапевтических группах
Table 9. Cox multivariate regression analysis for PFS during second-line therapy in chemotherapy groups

| Фактор | ОР | 95% ДИ | p |
|--|------|-----------|--------------|
| Эффект 1-й линии (прогр, стаб, ЧР) | 0,61 | 0,43–0,87 | 0,006 |
| Локализация (внутрипеченочная холангиокарцинома, внепеченочная дистальная холангиокарцинома, желчный пузырь, опухоль Клацкина) | 0,82 | 0,68–0,99 | 0,049 |
| G (1, 2, 3, 4) | 1,37 | 1,04–1,81 | 0,025 |

Обсуждение

Наши результаты оценки эффективности применения режимов ПХТ во 2-й линии показывают, что режимы ХТ FOLFOX и FOLFIRI имеют равную эффективность у пациентов с распространенным раком желчевыводящих путей с хорошим соматическим состоянием по шкале ECOG, которые ранее лечились в 1-й линии комбинацией гемцитабина с препаратом платины (цисплатин или оксалиплатин). Насколько нам известно, в России это является первым проспективным исследованием, в котором сравнивалась эффективность режимов ПХТ FOLFOX с FOLFIRI во 2-й линии лекарственной терапии. В мировой литературе не удалось найти сравнение эффективности перечисленных режимов лекарственной терапии в проспективных исследованиях, что говорит об актуальности проведенного нами исследования.

На данный момент во 2-й линии ХТ билиарного рака существует единственное проспективное исследование III фазы ABC-06, в котором использование режима FOLFOX с последующим активным наблюдением оказалось эффективнее, чем только активное наблюдение [8]. Не существует

Таблица 8. Однофакторный регрессионный анализ Кокса для ВБП 2-й линии в химиотерапевтических группах
Table 8. Cox univariate regression analysis for PFS during second-line therapy in chemotherapy groups

| Фактор | ОР | 95% ДИ | p |
|--|------|-----------|---------------|
| Пол | 0,99 | 0,68–1,47 | 0,993 |
| Возраст, лет | 0,99 | 0,98–1,01 | 0,498 |
| FOLFOX/FOLFIRI | 1,18 | 0,90–1,56 | 0,226 |
| Эффект 1-й линии | 0,57 | 0,40–0,81 | 0,002 |
| Время до прогрессирования после 1-й линии | 0,94 | 0,90–0,99 | 0,034 |
| Прогрессирование | 0,96 | 0,61–1,52 | 0,877 |
| Чувствительность к препаратам платины | 0,55 | 0,35–0,84 | 0,006 |
| Токсичность на 1-й линии | 0,65 | 0,32–1,34 | 0,245 |
| Токсичность 3–4-й степени на 1-й линии | 0,76 | 0,52–1,11 | 0,160 |
| ЕСОГ до начала лечения | 1,30 | 0,85–1,99 | 0,235 |
| ЕСОГ на 1-й линии | 1,04 | 0,61–1,79 | 0,877 |
| ЕСОГ на 2-й линии | 1,81 | 1,13–2,89 | 0,014 |
| Наличие сопутствующей патологии | 0,88 | 0,49–1,59 | 0,670 |
| Значимость локализации | 0,81 | 0,67–0,97 | 0,026 |
| T (1, 2, 3, 4) | 0,88 | 0,71–1,09 | 0,240 |
| T (1–2/3–4) | 0,76 | 0,52–1,11 | 0,162 |
| N (0/1) | 1,08 | 0,72–1,64 | 0,705 |
| M (0/1) | 1,60 | 1,10–2,34 | 0,015 |
| G (1, 2, 3, 4) | 1,49 | 1,12–1,97 | 0,006 |
| G (1–2/3–4) | 1,55 | 1,05–2,28 | 0,026 |
| Стадия (I, II, III, IV) | 1,28 | 0,96–1,70 | 0,098 |
| Выполнение операции (0/1) | 0,65 | 0,42–0,99 | 0,046 |
| Наличие мутации (0/1) | 1,46 | 0,97–2,22 | 0,073 |
| Развитие механической желтухи на 1-й линии | 0,96 | 0,56–1,65 | 0,892 |
| Развитие холангита на 1-й линии | 1,09 | 0,68–1,74 | 0,713 |
| Развитие механической желтухи на 2-й линии | 1,38 | 0,88–2,18 | 0,164 |
| Развитие холангита на 2-й линии | 1,19 | 0,78–1,80 | 0,417 |
| Токсичность на 2-й линии | 0,64 | 0,36–1,15 | 0,135 |
| Токсичность 3–4-й степени на 2-й линии | 0,61 | 0,41–0,90 | 0,013 |
| Редукция дозы | 0,48 | 0,32–0,71 | 0,0002 |
| Нарушения режима введения (отсрочка) | 0,69 | 0,47–1,02 | 0,065 |
| Проведение 3-й и последующих линий | 0,63 | 0,41–0,97 | 0,038 |

проспективных исследований с использованием режима лекарственной терапии FOLFIRI во 2-й линии билиарного рака. Из наиболее показательных исследований можно отметить ретроспективный анализ последовательного изучения эффективности у пациентов в 1-й линии терапии режима GemOx с последующим использованием в случае прогрессирования в 1-й линии терапии режима FOLFIRI во 2-й линии терапии [9]. Также в многоцентровом открытом рандомизированном исследовании Ib фазы NIFTY, которое проводилось в пяти учреждениях Южной Кореи, J. Hyung и соавт. сделали вывод, что липосомальный иринотекан в комбинации с 5-ФУ/лейковорином значительно улучшил показатели медианы ВВП у пациентов с метастатическим билиарным раком, у которых выявлено прогрессирование заболевания после терапии 1-й линии по схеме GemCis [10]. Авторы пришли к выводу, что липосомальный иринотекан в комбинации с 5-ФУ и Лейковорином могут считаться стандартной ХТ в терапии 2-й линии.

В нашем исследовании 47 пациентов получали в качестве 2-й линии лекарственной терапии режим FOLFOX, 47 – режим

Таблица 10. Однофакторный регрессионный анализ Кокса для ОВ от начала 2-й линии в химиотерапевтических группах
Table 10. Cox univariate regression analysis for OS from the beginning of the second-line therapy in chemotherapy groups

| Фактор | ОР | 95% ДИ | p |
|--|-------|-----------|------------------|
| Пол | 0,90 | 0,58–1,38 | 0,620 |
| Возраст, лет | 1,00 | 0,99–1,02 | 0,692 |
| FOLFOX/FOLFIRI | 2,03 | 1,44–2,86 | 0,00005 |
| Эффект 1-й линии | 0,73 | 0,51–1,05 | 0,086 |
| Время до прогрессирования после 1-й линии | 0,91 | 0,86–0,96 | 0,001 |
| Прогрессирование | 1,66 | 0,97–2,82 | 0,063 |
| Чувствительность к препаратам платины | 0,54 | 0,32–0,89 | 0,015 |
| Токсичность на 1-й линии | 1,35 | 0,49–3,69 | 0,561 |
| Токсичность 3–4-й степени на 1-й линии | 1,09 | 0,71–1,65 | 0,700 |
| ECOG до начала лечения | 2,04 | 1,26–3,30 | 0,004 |
| ECOG на 1-й линии | 1,44 | 0,75–2,76 | 0,276 |
| ECOG на 2-й линии | 4,86 | 2,90–8,13 | 0,0000001 |
| Наличие сопутствующей патологии | 1,02 | 0,53–1,99 | 0,943 |
| Локализация | 1,04 | 0,85–1,28 | 0,709 |
| T (1, 2, 3, 4) | 1,07 | 0,85–1,34 | 0,566 |
| T (1–2/3–4) | 1,10 | 0,72–1,68 | 0,666 |
| N (0/1) | 1,38 | 0,88–2,18 | 0,162 |
| M (0/1) | 1,74 | 1,14–2,68 | 0,011 |
| G (1, 2, 3, 4) | 1,73 | 1,23–2,43 | 0,002 |
| G (1–2/3–4) | 1,95 | 1,27–2,98 | 0,002 |
| Стадия (I, II, III, IV) | 1,41 | 1,02–1,94 | 0,036 |
| Выполнение операции (0/1) | 0,44 | 0,26–0,75 | 0,002 |
| Наличие мутации (0/1) | 0,68 | 0,43–1,09 | 0,111 |
| Развитие механической желтухи на 1-й линии | 2,20 | 1,25–3,88 | 0,006 |
| Развитие холангита на 1-й линии | 1,97 | 1,18–3,30 | 0,010 |
| Развитие механической желтухи на 2-й линии | 3,11 | 1,91–5,04 | 0,000004 |
| Развитие холангита на 2-й линии | 2,16 | 1,37–3,40 | 0,0009 |
| Токсичность на 2-й линии | 1,22 | 0,56–2,65 | 0,609 |
| Токсичность 3–4-й степени на 2-й линии | 0,90 | 0,59–1,38 | 0,635 |
| Редукция дозы | 0,86 | 0,56–1,30 | 0,472 |
| Нарушения режима введения (отсрочка) | 1,27 | 0,82–1,96 | 0,285 |
| Проведение 3-й и последующих линий | 0,070 | 0,04–0,13 | 0,0000001 |

FOLFIRI. В качестве сравнения в исследовании ABC-06 режим FOLFOX получил 81 пациент, 81 – активную поддерживающую терапию. В ретроспективном исследовании с использованием режима FOLFIRI приняли участие 52 пациента. В исследовании NIFTY с использованием липосомального иринотекана включены 174 пациента.

Нежелательные явления 3–4-й степени зарегистрированы у 18 (38,3%) из 47 пациентов в группе FOLFOX, и у 19 (52%) из 47 пациентов – в группе FOLFIRI. Наиболее часто сообщаемыми нежелательными явлениями, связанными с ХТ 3–4-й степени в группе FOLFOX, стали гематологическая токсичность (14 пациентов – 29,8%), нейротоксичность (7 пациентов – 14,9%) и тошнота/рвота (5 пациентов – 10,6%). Наиболее часто сообщаемыми нежелательными явлениями, связанными с ХТ 3–4-й степени в группе FOLFIRI, являлись гематологическая токсичность (17 пациентов – 36,2%), диарея (10 пациентов – 21,3%) и тошнота/рвота (8 пациентов – 17%). В исследовании ABC-06 нежелательные явления 3–4-й степени зарегистрированы у 56 (69%) из 81 пациента в группе, получавшей активную поддерживающую терапию плюс

Таблица 11. Многофакторный регрессионный анализ Кокса для ОВ от начала 2-й линии в химиотерапевтических группах
Table 11. Cox multivariate regression analysis for OS from the beginning of the second-line therapy in chemotherapy groups

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

Таблица 12. Виды и частота токсичности 3–4-й степени, развившиеся на 2-й линии, в зависимости от режима 2-й линии ХТ
Table 12. Types and frequency of grade 3–4 toxicities emerged during the second-line therapy by the second-line therapy regimen

| | Режим 2-й линии ХТ | | | | Всего | |
|---------------------------------|--------------------|------|---------|----------------|-------|------|
| | FOLFOX | | FOLFIRI | | | |
| Число пациентов | 47 | | 47 | | 94 | |
| | абс. | % | абс. | % | абс. | % |
| Гематологическая | 14 | 29,8 | 17 | 36,2 | 31 | 32,9 |
| Гепатотоксичность | 3 | 6,4 | 4 | 8,5 | 7 | 7,4 |
| Тошнота/рвота | 5 | 10,6 | 8 | 17,0 | 13 | 13,8 |
| Стоматит | 1 | 2,1 | 1 | 2,1 | 2 | 2,1 |
| Кардиотоксичность | 2 | 4,3 | – | – | 2 | 2,1 |
| Ладонно-подошвенный синдром | 1 | 2,1 | – | – | 1 | 1 |
| Астения | 2 | 4,3 | 2 | 4,3 | 4 | 4,2 |
| Диарея | 2 | 4,3 | 10 | 21,3 0,014* | 12 | 12,8 |
| Нейротоксичность | 7 | 14,9 | – | – 0,006* | 7 | 7,4 |
| Всего токсичность | 42 | 89,4 | 44 | 93,6 0,046 | 86 | 91,4 |
| Всего токсичность 3–4-й степени | 18 | 38,3 | 19 | 40,4 | 37 | 39,3 |

FOLFOX, и у 42 (52%) из 81 пациента в группе только с активной поддерживающей терапией. Наиболее часто сообщаемыми нежелательными явлениями, связанными с ХТ 3–4-й степени, стали нейтропения (10 пациентов – 12%), астения (9 пациентов – 11%) и инфекция (8 пациентов – 10%). В ретроспективном исследовании с использованием во 2-й линии режима FOLFIRI не описана токсичность, связанная с ПХТ. В исследовании NIFTY наиболее частыми нежелательными явлениями 3–4-й степени являлись нейтропения (24%) в группе липосомального иринотекана с 5-ФУ/Лейковорин против 1 (1%) в группе 5-ФУ/Лейковорина, усталость или астения у 13 и 3% соответственно. Серьезные побочные эффекты произошли у 42% пациентов, получавших липосомальный иринотекан с 5-ФУ/Лейковорин, и у 24% пациентов, получавших 5-ФУ и Лейковорин. Случаев смерти, связанных с лечением, не выявлено. В нашем исследовании в отличие от ABC-06 чаще отмечена специфическая токсичность 3–4-й степени, связанная с оксалиплатином, а именно нейротоксичность. Также отмечены диарея, специфическая токсичность 3–4-й степени, связанная с терапией иринотеканом. Стоит отметить, что пациентам после прогрессирования на 1-й линии ПХТ с использованием режима GemOx, имеющих при этом нейротоксичность 2–4-й степени из-за терапии оксалиплатином, в нашем исследовании назначался режим FOLFIRI как альтернативный FOLFOX из-за риска усиления специфической нейротоксичности, связанной с оксалиплатином. Самым частым видом гематологической токсичности 3–4-й степени в нашем исследовании и в исследовании ABC-06 являлась нейтропения. Таким образом, профиль токсичности

| Таблица 13. Редукция доз ХТ 2-й линии Table 13. Dose reduction for second-line chemotherapy | | | | | | |
|--|--------------------|------|---------|-------|-------|------|
| Редукция дозы | Режим 2-й линии ХТ | | | | Всего | |
| | FOLFOX | | FOLFIRI | | | |
| Число пациентов | 47 | | 47 | | 94 | |
| | абс. | % | абс. | % | абс. | % |
| Фторпиримидины | 20 | 42,6 | 19 | 40,4 | 39 | 41,5 |
| Степень редукции 1 | 6 | 12,8 | 5 | 10,6 | 11 | 11,7 |
| 2 | 11 | 23,4 | 13 | 27,7 | 24 | 25,5 |
| 3 | 1 | 2,1 | – | – | 1 | 1,0 |
| 4 | 2 | 4,3 | 1 | 2,1 | 3 | 3,2 |
| Препараты платины | 23 | 48,9 | 1 | 2,1 | 24 | 25,5 |
| Степень редукции 1 | 6 | 12,8 | – | – | 6 | 6,4 |
| 2 | 14 | 29,8 | 1 | 2,1 | 15 | 15,6 |
| 3 | 1 | 2,1 | – | – | 1 | 1,0 |
| 4 | 2 | 4,3 | – | – | 2 | 2,2 |
| Иринотекан | – | – | 19 | 40,4 | 19 | 20,2 |
| Степень редукции 1 | – | – | 5 | 100,6 | 5 | 5,3 |
| 2 | – | – | 13 | 27,7 | 13 | 13,8 |
| 4 | – | – | 1 | 2,1 | 1 | 1,0 |
| Всего редукция | 22 | 46,8 | 20 | 42,6 | 42 | 44,7 |
| Отсрочка терапии | 28 | 59,6 | 28 | 59,6 | 56 | 59,6 |

FOLFOX и FOLFIRI оказался приемлемым и соответствовал описанному для FOLFOX и FOLFIRI при многих других злокачественных новообразованиях.

Спорным моментом в нашем исследовании и исследовании ABC-06 являлся тот факт, что в нем использовался препарат платины (оксалиплатин) после прогрессирования заболевания на фоне лечения другим препаратом платины (цисплатином). Препараты платины являются одними из активных цитостатиков при распространенном раке желчевыводящих путей наряду с гемцитабином и фторпиримидинами. Платиновый аналог III поколения оксалиплатин проявляет активность в отношении нескольких опухолей желудочно-кишечного тракта и проявляет синергетическую активность с благоприятным профилем токсичности в сочетании с фторурацилом, что отличается от синергии, предложенной для цисплатина и гемцитабина. Наше исследование и исследование ABC-06 показали, что улучшение ОВ и ВВП не зависело от того, классифицированы ли пациенты как чувствительные к платине или рефрактерные к платине или резистентные, что говорит о том, что после комбинации гемцитабина с препаратом платины можно назначать режим FOLFOX или режим FOLFIRI. Возможное объяснение состоит в том, что пациенты с более агрессивными опухолями получают больше пользы от агрессивной антипролиферативной терапии, такой как ХТ 2-й линии. Однако нельзя сделать убедительных выводов ввиду недостаточной статистической мощности анализа подгрупп. Эти наблюдения подчеркивают важность лучшего понимания механизмов ответа на ХТ на основе платины, таких как пути, участвующие в восстановлении поврежденных ДНК, среди прочего.

При лечении FOLFOX медиана ОВ составила 13,0 мес (1-летняя ОВ – 57,8±7,4%), для FOLFIRI – медиана 12,3 мес (1-летняя ОВ – 54,4±7,3%). В исследовании ABC-06 при лечении FOLFOX медиана ОВ составила 6 мес. В ретроспективном исследовании с использованием режима FOLFIRI медиана ОВ составила 8,4 мес. В исследовании NIFTY при медиане наблюдения 11,8 мес ВВП у пациентов, получавших липосомальный иринотекан с 5-ФУ/Лейковорином, составила 7,1 мес по сравнению с 1,4 мес для пациентов, получавших только комбинацию 5-ФУ/Лейковорин, тем самым снижая на 44% риск прогрессирования заболевания (отношение рисков – ОР 0,56; 95% доверительный интервал – ДИ 0,39–0,81). Ожидаются данные

по ОВ. Более длительная, чем ожидалось, ОВ в нашем исследовании может быть связана с отбором пациентов; пациенты, которые имеют функциональный статус по ECOG 0–1 на момент проведения терапии 2-й линии, с большей вероятностью будут иметь более благоприятный прогноз. Стоит отметить, что в исследованиях не учитывались клинически значимые молекулярно-генетические нарушения, так как не проводилось молекулярно-генетическое профилирование с последующей стратификацией пациентов. И, как показали недавние исследования, цитотоксическая ХТ может оказаться не самым эффективным методом лечения пациентов с билиарным раком при выявлении клинически значимых альтераций. Такие пациенты будут нуждаться в подборе молекулярно-направленной терапии [11, 12].

Также данные по ОВ в нашем исследовании можно объяснить проведением 3-й и последующей линии терапии, в особенности молекулярно-направленной терапии, которая в нашем исследовании показала статистически значимый прирост в ОВ и ВВП по сравнению с ПХТ.

Заключение

Наши результаты показали равноценную эффективность двух схем ХТ 2-й линии – FOLFOX и FOLFIRI у пациентов с билиарным раком. Наши данные демонстрируют схожий профиль токсичности данных схем и схожие результаты ВВП и ОВ у пациентов, получавших эти виды лекарственного лечения. Проведенный нами многофакторный анализ показал, что выполнение операции – положительный прогностический фактор, который снижает риск смерти на 58%. Таким образом, данная работа имеет практическую значимость для клинических онкологов, проливая свет на возможности лечения пациентов с билиарным раком, спрегессировавших после 1-й линии ХТ.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. И.В. Савченко – написание текста, сбор и обработка материала, обзор литературы; И.С. Стилиди – концепция статьи, утверждение окончательного варианта статьи; И.А. Джанян – концепция и дизайн исследования, статистическая обработка; Е.Ю. Антонова – написание текста, сбор и обработка материала; А.Н. Поляков – концепция и дизайн исследования; А.В. Егорова – обзор литературы, перевод на английский язык; С.В. Чулкова – обзор литературы, перевод на английский язык; В.В. Бредер – концепция статьи, концепция и дизайн исследования, анализ материала, редактирование, утверждение окончательного варианта статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. I.V. Savchenko – text development, collection and processing of material, literature review; I.S. Stilidi – concept of the article, approval of the final version of the article; I.A. Dzhanyan – study concept and design, statistical processing; E.Yu. Antonova – text development, collection and processing of material; A.N. Polyakov – study concept and design; A.V. Egorova – literature review, translation into English; S.V. Chulkova – literature review, translation into English; V.V. Breder – concept of the article, study concept and design, material analysis, editing, approval of the final version of the article.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (19.04.2021, выписка №207).

Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee of Pirogov Russian National Research Medical University University (protocol № 207, dated 19.04.2021). The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. ASCO: Bile Duct Cancer (Cholangiocarcinoma): Statistics. Approved by the Cancer Net Editorial Board, 08/2023. Available at: <https://www.cancer.net/cancer-types/bile-duct-cancer-cholangiocarcinoma/statistics>. Accessed: 15.12.2023.
2. Бредер В.В., Базин И.С., Балахнин П.В., и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению больных злокачественными опухолями печени и желчевыводящей системы. Практические рекомендации RUSSCO, часть 1. *Злокачественные опухоли*. 2023;13(3s2-1):494-538 [Breder VV, Bazin IS, Balakhnin PV, et al. Prakticheskie rekomendatsii po lekarstvennomu lecheniu bol'nykh zlokachestvennyimi opukholiami pečeni i zhelcheyvodyashchei sistemy. Prakticheskie rekomendatsii RUSSCO, chast' 1. *Zlokachestvennye opukholi*. 2023;13(3s2-1):494-538 (in Russian)]. DOI:10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-1-494-538
3. Kendre G, Murugesan K, Brummer T, et al. Charting co-mutation patterns associated with actionable drivers in intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Hepatol*. 2023;78(3):614-26. DOI:10.1016/j.jhep.2022.11.030
4. Frega G, Cossio FP, Banales JM, et al. Lacking Immunotherapy Biomarkers for Biliary Tract Cancer: A Comprehensive Systematic Literature Review and Meta-Analysis. *Cells*. 2023;12(16):2098. DOI:10.3390/cells12162098
5. Jansen H, Pape UF, Utku N, et al. A review of systemic therapy in biliary tract carcinoma. *J Gastrointest Oncol*. 2020;11(4):770-89. DOI:10.21037/jgo-20-203
6. Möhring C, Feder J, Mohr RU, et al. First Line and Second Line Chemotherapy in Advanced Cholangiocarcinoma and Impact of Dose Reduction of Chemotherapy: A Retrospective Analysis. *Front Oncol*. 2021;11:717397. DOI:10.3389/fonc.2021.717397
7. Rizzo A, Brandi G. First-line Chemotherapy in Advanced Biliary Tract Cancer Ten Years After the ABC-02 Trial: "And Yet It Moves!" *Cancer Treat Res Commun*. 2021;27:100335. DOI:10.1016/j.ctarc.2021.100335
8. Lamarca A. ABC-06. A randomised phase III, multi-centre, open-label study of active symptom control (ASC) alone or ASC with oxaliplatin/5-FU chemotherapy (ASC+mFOLFOX) for patients (pts) with locally advanced/metastatic biliary tract cancers (ABC) previously-tr. *J Clin Oncol*. 2019;37:4003. DOI:10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.4003
9. Sebbagh S, Roux J, Dreyer C, et al. Efficacy of a sequential treatment strategy with GEMOX-based followed by FOLFIRI-based chemotherapy in advanced biliary tract cancers. *Acta Oncol*. 2016;55(9-10):1168-74. DOI:10.1080/0284186X.2016.1191670
10. Hyung J, Kim I, Kim KP, et al. Treatment with liposomal irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for patients with previously treated metastatic biliary tract cancer: The phase 2b NIFTY randomized clinical trial. *JAMA Oncol*. 2023:e230016. DOI:10.1001/jamaoncol.2023.0016
11. Lamarca A, Kapacee Z, Breeze M, et al. Molecular profiling in daily clinical practice: practicalities in advanced cholangiocarcinoma and other biliary tract cancers. *J Clin Med*. 2020;9(9):2854. DOI:10.3390/jcm9092854
12. Manne A, Woods E, Tsung A, et al. Biliary Tract Cancers: Treatment Updates and Future Directions in the Era of Precision Medicine and Immuno-Oncology. *Front Oncol*. 2021;11:768009. DOI:10.3389/fonc.2021.768009

Статья поступила в редакцию / The article received: 14.01.2024

Статья принята к печати / The article approved for publication: 20.06.2024