

Вторая линия лекарственной терапии билиарного рака

И.В. Савченко^{1,2✉}, sv2505.is2006@gmail.com, В.В. Бредер¹, И.С. Стилиди^{1,2}, К.К. Лактионов^{1,2}, Н.Е. Кудашкин^{1,2}, А.В. Егорова², С.В. Чулкова^{1,2}

¹ Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24

² Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Резюме

Билиарный рак – это группа опухолей, развивающихся из эпителия внутри- и внепеченочных желчных протоков (холангиокарциномы), а также желчного пузыря. На протяжении 10 лет стандартом первой линии терапии у больных местно-распространенным или метастатическим билиарным раком остается химиотерапия на основе комбинации гемцитабина и цисплатина, что приводит к медиане общей выживаемости в 11,7 мес. При прогрессировании болезни на первой линии эффективных опций ранее не существовало. Попытки использовать различные химиотерапевтические режимы как в монотерапии, так и в комбинациях не увенчались успехом. Чтобы не оставить пациента без лечения, в качестве последующей терапии эмпирически назначаются фторпиримидины, их комбинации с оксалиплатином или иринотеканом. В последние годы были определены различные подтипы билиарного рака в зависимости от анатомической локализации и генетических и (или) эпигенетических нарушений. В частности, для внутрипеченочной холангиокарциномы были идентифицированы новые терапевтические мишени, в том числе слияния генов рецептора фактора роста фибробластов 2 (FGFR2) и мутации изоцитратдегидрогеназы 1 и 2 (IDH1/2), при этом молекулярно-направленная терапия продемонстрировала активность в этой подгруппе пациентов. Кроме того, оцениваются другие пути как во внутрипеченочной холангиокарциноме, так и в других подтипах билиарного рака, наряду с нацеливанием на иммунное микроокружение. Накопленные знания о биологии билиарного рака и молекулярной гетерогенности проложили путь к разработке новых терапевтических подходов, которые полностью изменят парадигму лечения этого заболевания в ближайшем будущем. В данном обзоре мы рассмотрим недавно опубликованные данные об использовании терапии второй линии после прогрессирования на фоне стандартной терапии первой линии у пациентов с билиарным раком.

Ключевые слова: холангиокарцинома, химиотерапия, таргетная терапия, иммунотерапия, FGFR, IDH

Для цитирования: Савченко И.В., Бредер В.В., Стилиди И.С., Лактионов К.К., Кудашкин Н.Е., Егорова А.В., Чулкова С.В. Вторая линия лекарственной терапии билиарного рака. *Медицинский совет*. 2022;16(22):136–147. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-22-136-147>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Second line drug therapy for biliary cancer

Ilya V. Savchenko^{1,2✉}, sv2505.is2006@gmail.com, Valeriy V. Breder¹, Ivan S. Stilidi^{1,2}, Konstantin K. Laktionov^{1,2}, Nikolay E. Kudashkin^{1,2}, Angelina V. Egorova², Chulkova V. Svetlana^{1,2}

¹ Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia

² Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

Abstract

Biliary cancer is a group of tumors that develop from the epithelium of the intra- and extrahepatic bile ducts (cholangiocarcinoma), as well as the gallbladder. For 10 years, chemotherapy based on a combination of gemcitabine and cisplatin has remained the standard of first-line therapy in patients with locally advanced or metastatic biliary cancer, resulting in a median overall survival of 11.7 months. With the progression of the disease on the first line, effective options did not previously exist. Attempts to use various chemotherapeutic regimens, both in monotherapy and in combination, have not been successful. In order not to leave the patient without treatment, fluoropyrimidines, their combinations with oxaliplatin or irinotecan, are empirically prescribed as follow-up therapy. In recent years, different subtypes of biliary tract cancer have been defined depending on the anatomical location and genetic and/or epigenetic aberrations. Especially for intrahepatic cholangiocarcinoma novel therapeutic targets have been identified, including fibroblast growth factor receptor gene fusions 2 (FGFR2) and isocitrate dehydrogenase 1 and 2 mutations (IDH1/2), with molecularly targeted agents having shown evidence of activity in this subgroup of patients. Additionally, other pathways are being evaluated in both intrahepatic cholangiocarcinoma and other subtypes of biliary tract cancer, alongside targeting of the immune microenvironment. The growing knowledge of biliary tract cancer biology and molecular heterogeneity has paved the way for the development of new therapeutic approaches that will completely change the treatment paradigm for this disease in the near future. In this review, we review recently published data on the use of second-line therapy after progression with standard first-line therapy in patients with biliary cancer.

Keywords: cholangiocarcinoma, chemotherapy, targeted therapy, immunotherapy, FGFR, IDH

ВВЕДЕНИЕ

Рак билиарного тракта (холангиоцеллюлярный, рак желчного пузыря и желчных протоков) – редкая злокачественная опухоль. В структуре заболеваемости и смертности эта группа опухолей оценивается совместно. В Российской Федерации в 2019 г. раком печени заболело 9324 пациента (5532 мужчины и 2418 женщин). По грубым подсчетам, рак внутривнутрипеченочных желчных протоков составляет около 10% от этого числа, т. е. в 2019 г. в России было зарегистрировано около 930 пациентов, заболевших раком внутривнутрипеченочных желчных протоков. Внепеченочные холангиокарциномы, включающие холангиокарциному в области ворот печени (опухоль Клацкина) и холангиокарциному дистальных внепеченочных желчных протоков, и рак желчного пузыря зафиксированы у 3856 первичных пациентов (1438 мужчин и 2418 женщин). Точная статистика смертности от билиарного рака в России отсутствует. Тем не менее от рака печени (гепато- и холангиоцеллюлярного рака) в 2019 г. умерло 10 430 пациентов (6040 мужчин и 4390 женщин), а от рака желчного пузыря, внепеченочных желчных протоков и других неуточненных органов пищеварения погибло 3879 пациентов. Заболеваемость увеличивается с возрастом, женщины заболевают холангиоцеллюлярным раком чаще мужчин [1].

Операция остается единственным методом, способным излечить пациента с опухолью билиарного тракта. Цель хирургического лечения – достижение R0-резекции, что ассоциируется с наибольшей выживаемостью. Однако хирургическое вмешательство связано с высокой частотой рецидивов [2]. В большинстве случаев заболевание протекает на поздней стадии и прогноз остается неблагоприятным, при этом среднее время общей выживаемости (ОВ) редко превышает диапазон 10–12 мес. [3]. В этих условиях основным методом лечения является химиотерапия. В последние десятилетия некоторые исследования III фазы продемонстрировали, что химиотерапия улучшает как ОВ, так и качество жизни при поздних стадиях билиарного рака, хотя польза от паллиативной терапии ограничена [4–6].

В исследовании ABC-02 режим химиотерапии «гемцитабин + цисплатин» для пациентов с билиарным раком показал значительное преимущество по сравнению с монотерапией гемцитабином: медиана ОВ составила 11,7 мес. при комбинированном режиме против 8,1 мес. на одном гемцитабине (отношение рисков (ОР) 0,64; $p < 0,001$). Медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) составила 8,0 мес. при комбинации гемцитабина и цисплатина против 5,0 мес. с гемцитабином ($p < 0,001$) в первой линии терапии [7]. Таким образом, в 2010 г.

режим химиотерапии «гемцитабин + цисплатин» стал основным стандартом лечения первой линии по поводу билиарного рака.

В 2022 г. на симпозиуме ASCO GI (American Society of Clinical Oncology Gastrointestinal) были опубликованы данные исследования III фазы TOPAZ-1 по эффективности *дурвалумаба* в комбинации с гемцитабином и цисплатином (GemCis) у пациентов с распространенным раком желчевыводящих путей [8]. Пациенты, ранее не получавшие лечения по поводу нерезектабельного местнораспространенного или метастатического рака желчевыводящих путей, были рандомизированы 1 : 1 в группу дурвалумаба (1500 мг каждые 3 нед.) или плацебо в сочетании с химиотерапией по схеме GemCis (гемцитабин 1000 мг/м² и цисплатин 25 мг/м² в 1-й и 8-й день каждые 3 нед.). Лечение проводилось суммарно до 8 курсов с последующим назначением дурвалумаба (1500 мг каждые 4 нед.) или плацебо до прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности. Суммарно в исследование включены 685 пациентов. Первичная конечная точка – ОВ. Вторичные конечные точки включали ВБП, частоту объективных ответов (ЧОО) и безопасность. Результаты исследования продемонстрировали, что дурвалумаб в сочетании с химиотерапией по схеме GemCis приводит к снижению риска смерти на 24% по сравнению с плацебо в сочетании с химиотерапией (ОР 0,76, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,66–0,97; $p = 0,021$). При медиане наблюдения 13,7 мес. для дурвалумаба в сочетании с химиотерапией по схеме GemCis и 12,6 мес. для терапии плацебо в сочетании с GemCis медиана ОВ составила 12,8 мес. (95% ДИ 11,1–14,0) против 11,5 мес. (95% ДИ 10,1–12,5) соответственно. Показатели 18-месячной ОВ составили 35,1% (95% ДИ 29,1–41,2%) против 25,6% (95% ДИ 19,9–31,7%) соответственно. Показатели 24-месячной ОВ составили 24,9% (95% ДИ 17,9–32,5%) и 10,4% (95% ДИ 4,7–18,8%) соответственно. Медиана ВБП была 7,2 мес. (95% ДИ 6,7–7,4) для дурвалумаба в сочетании с химиотерапией по схеме GemCis по сравнению с 5,7 мес. (95% ДИ 5,6–6,7) для терапии плацебо в сочетании с GemCis (ОР 0,75; 95% ДИ 0,64–0,89; $p = 0,001$). ЧОО составила 26,7% против 18,7% в двух группах соответственно. Наиболее частые нежелательные явления (НЯ) – анемия (48,2%), нейтропения (31,7%) и тошнота (40,2%). Авторы исследования делают вывод, что дурвалумаб в сочетании с химиотерапией по схеме GemCis может стать новым стандартом первой линии терапии пациентов с метастатическим раком желчевыводящих протоков.

Хотя знаковое исследование J. Valle et al., безусловно, представляет собой исторический шаг вперед в паллиативном лечении билиарного рака [7], преимущество

данной терапии для выживаемости невелико: почти у всех пациентов после химиотерапии первой линии развивается прогрессирование заболевания [9, 10]. Тем не менее некоторые пациенты по-прежнему сохраняют общее хорошее состояние после неэффективной терапии первой линии, при этом около 30–35% продолжают лечение во второй линии, согласно предыдущим исследованиям [11, 12]. Таким образом, у этой подгруппы пациентов есть еще один шанс контролировать злокачественное новообразование с целью поддержания приемлемого качества жизни и даже повышения выживаемости.

Однако на данный момент существует единственное проспективное исследование III фазы, в котором большинству пациентов с прогрессированием на фоне терапии первой линии в качестве второй линии рекомендовано назначение *оксалиплатина* с *фторурацилом* (FOLFOX), что приводит к статистически значимому увеличению показателей выживаемости в сравнении с паллиативом. Поэтому вторая линия терапии билиарного рака является предметом многочисленных дискуссий в научном сообществе.

Хотя геномные исследования проложили путь к новой эре в лечении рака, развитие прецизионной медицины в билиарном раке по-прежнему ограничивается внутрисекреторной холангиокарциномой и в первую очередь сосредоточена на таргетной терапии изоцитратдегидрогеназы (IDH) и рецептора фактора роста фибробластов (FGFR).

Современная онкологическая помощь также характеризуется внедрением иммунотерапии, которая произвела революцию в области лечения некоторых гематологических и солидных опухолей [13–15]. Хотя ингибиторы контрольных точек иммунитета (ИКТИ) стали стандартом в лечении таких злокачественных новообразований, как метастатическая меланома и немелкоклеточный рак легкого [16, 17], иммунотерапия билиарного рака все еще находится на ранних этапах, и, как мы увидим далее, несколько текущих клинических исследований изучают роль монотерапии ИКТИ у ранее леченных пациентов.

В данном обзоре мы рассмотрим недавно опубликованные данные об использовании терапии второй линии после прогрессирования на фоне стандартной терапии первой линии у пациентов с билиарным раком.

ВТОРАЯ ЛИНИЯ ТЕРАПИИ: ДЛЯ КОГО?

Во время прогрессирования заболевания после первой линии химиотерапии от 15 до 40% пациентов с распространенным билиарным раком остаются в хорошем общем состоянии и, таким образом, могут получать последующие линии терапии [7, 18–21]. Такая относительно низкая доля пациентов может быть объяснена частыми терапевтическими ограничениями из-за механической желтухи и ее осложнений (раковая интоксикация, холангит) и (или) быстрым прогрессированием заболевания. Действительно, в основном исследовании ABC-02 только 15% пациентов, включенных в исследование, получали вторую линию терапии, 72% из которых были в хорошем/

отличном общем состоянии с ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) 0–1 [7].

Решение о назначении второй линии системной терапии необходимо обсуждать на междисциплинарном консилиуме с участием хирурга и лучевого терапевта с точки зрения соотношения риска – пользы на индивидуальной основе. Пациенты с распространенным билиарным раком очень разнородны с точки зрения прогноза, и, похоже, не всем из них приносит пользу вторая линия системной терапии [22]. Оценка по шкале ECOG может быть полезна для отбора пациентов для второй линии системной терапии, учитывая, что пациенты с высоким риском смерти в течение 3 мес. не должны получать химиотерапию и должны лечиться только с помощью симптоматической терапии. Оценка по шкале ECOG – это сильный независимый прогностический фактор и прагматический параметр, часто используемый для оценки потенциальной выгоды от второй линии системной терапии. Пациенты с ECOG 2, вероятно, не должны рассматриваться для терапии второй линии из-за их короткой ожидаемой продолжительности жизни, при этом медиана ОВ не превышает 3–4 мес. [19, 21–23]. Однако модель, основанная только на ECOG, является упрощенной, и необходима более полная оценка выживаемости каждого пациента. Выявление дополнительных надежных факторов для прогностической стратификации пациентов необходимо для улучшения принятия терапевтических решений в этих условиях.

ВТОРАЯ ЛИНИЯ ХИМИОТЕРАПИИ: КАКОЙ РЕЖИМ?

До недавнего времени не было единого мнения относительно преимуществ системной химиотерапии второй линии. Результаты, касающиеся эффективности и безопасности химиотерапии второй линии билиарного рака, были получены ранее из ретроспективных исследований с небольшим размером выборки [24]. Монотерапия фторпиримидинами второй линии показала ограниченную эффективность при медиане ВБП 2,5–5,5 мес. и медиане ОВ 7,5–13,5 мес. соответственно [25–27], в то время как комбинированная терапия на основе фторпиримидина с оксалиплатином (FOLFOX) или *иринотеканом* (FOLFIRI) показала медиану ВБП 1,6–3,9 мес. и медиану ОВ 4,4–8,4 мес. [28–31].

За последние несколько лет были обобщены результаты исследований по оценке эффективности химиотерапии второй линии билиарного рака.

Так, A. Lamarca et al. в 2014 г. провели систематический обзор для оценки уровня доказательности использования терапии второй линии у 761 пациента с билиарным раком [32]. В этом систематическом обзоре сообщалось о средней ОВ 7,2 мес. (95% ДИ 6,2–8,2) у пациентов, которые получали лечение второй линии, в то время как средняя ВБП, ЧОО и частота контроля заболевания составляли 3,2 мес. (95% ДИ 2,7–3,7), 7,7% (95% ДИ 4,6–10,9) и 49,5% (95% ДИ 41,4–57,7) соответственно.

В крупном ретроспективном многоцентровом французском исследовании (когорты AGEO CT2BIL) были

проанализированы 196 пациентов с распространенным билиарным раком, которые получали вторую линию химиотерапии после прогрессирования на фоне химиотерапии первой линии гемцитабином с препаратом платины (GEMOX у 93% пациентов) [21]. Наиболее широко были представлены три комбинации: иринотекан с фторпиримидинами (FOLFIRI или XELIRI) ($n = 64$), *цисплатин* с 5-фторурацилом ($n = 38$) и оксалиплатин с фторпиримидинами (FOLFOX или XELOX) ($n = 21$). В качестве монотерапии пациенты в основном получали 5-фторурацил или *капецитабин* ($n = 40$). Существенной разницы в выживаемости между режимами химиотерапии не было. Примечательно, что монотерапия фторпиримидином и дуплеты показали аналогичные данные ВБП (медиана – 3,3 против 3,0 мес., $p = 0,91$) и ОВ (медиана – 5,6 против 6,3 мес., $p = 0,93$).

В 2019 г. J. Ying и J. Chen в проведенном метаанализе оценили роль второй линии химиотерапии распространенного билиарного рака с точки зрения ответа, ОВ и токсичности, собрав данные из 32 опубликованных исследований, включающих 1391 пациента. Средневзвешенная медиана ВБП и ОВ для пациентов, получавших терапию второй линии, составляла 2,6 и 6,5 мес. соответственно, а комбинированная терапия второй линии не превосходила монотерапию с точки зрения ЧОО [33].

На ежегодном собрании ASCO 2019 г. были представлены результаты открытого рандомизированного многоцентрового исследования ABC-06, в котором сравнивались 12 циклов mFOLFOX (модифицированная) с последующим активным наблюдением и только активным наблюдением в условиях второй линии химиотерапии билиарного рака [34]. В популяции из 162 пациентов, у которых наблюдалось прогрессирование заболевания на фоне терапии первой линии по схеме GemCis, добавление mFOLFOX улучшило ОВ (ОР 0,69, $p = 0,031$) с умеренным улучшением (6,2 по сравнению с 5,3 мес.) и увеличением на 14–15% в показателях ОВ через 6 и 12 мес. Высокая степень токсичности (особенно астения 3–4-й степени, нейтропения и инфекции) чаще встречалась в экспериментальной группе (59% против 39% в контрольной группе), в то время как частота невропатии и фебрильной нейтропении оставалась низкой (около 1%). Несмотря на то что абсолютные медианы различий ОВ между двумя группами были скромными, фактически mFOLFOX считается новым стандартом химиотерапии второй линии для пациентов с билиарным раком без драйверных мутаций, у которых заболевание прогрессировало после GemCis.

В открытом рандомизированном исследовании IIb фазы NIFTY, которое проводилось в пяти учреждениях Южной Кореи, С. Yoo et al. сделали вывод, что липосомальный иринотекан в комбинации с 5-фторурацилом/*лейковорином* значительно улучшил показатели медианы ВБП у пациентов с метастатическим билиарным раком, у которых было выявлено прогрессирование заболевания после первой линии терапии по схеме GemCis [35]. При медиане наблюдения 11,8 мес. ВБП у пациентов,

получавших липосомальный иринотекан с 5-фторурацилом/*лейковорином*, составило 7,1 мес. по сравнению с 1,4 мес. для пациентов, получавших только комбинацию 5-фторурацила/*лейковорина*, тем самым снижая риск прогрессирования заболевания на 44% (ОР 0,56, 95% ДИ 0,39–0,81). Авторы пришли к выводу, что липосомальный иринотекан в комбинации с 5-фторурацилом и *лейковорином* может считаться стандартной химиотерапией во второй линии.

Наконец, новые комбинации цитостатиков были испытаны на пациентах с билиарным раком. Недавно в исследовании II фазы оценивали эффективность FOLFIRINOX в двух разных дозировках (стандартной и модифицированной) у 40 пациентов, у которых наблюдалось прогрессирование заболевания или неприемлемая токсичность после ≥ 3 циклов GemCis [36]. Медиана ВБП и ОВ у всех пациентов составила 6,2 и 10,7 мес. соответственно. Наиболее частыми побочными эффектами 3–4-й степени были нейтропения, диарея, тошнота, рвота и мукозит.

Однако остаются вопросы касательно эффективности второй линии химиотерапии билиарного рака.

Во-первых, в исследовании NIFTY принимали участие только пациенты из Южной Кореи, и поскольку фармакокинетический профиль противоопухолевого ответа различается между азиатской и неазиатской популяциями, результаты этого исследования следует интерпретировать с осторожностью [37].

Во-вторых, во всех исследованиях не проводилась стратификация пациентов в соответствии с результатами молекулярно-генетического тестирования. Поскольку цитотоксическая химиотерапия может оказаться не самым эффективным методом лечения пациентов с билиарным раком с клинически значимыми молекулярно-генетическими нарушениями, этот момент следует учитывать. Например, как показали доклинические данные, для пациентов с билиарным раком и мутацией в гене изоцитратдегидрогеназы (IDH) характерна повышенная чувствительность к препаратам платины, так что эти молекулярно-генетические нарушения могли сыграть роль в изменении противоопухолевого ответа при использовании схемы mFOLFOX в исследовании ABC-06 [38, 39].

В-третьих, этих данных в совокупности недостаточно, чтобы сделать окончательные выводы о превосходстве монотерапии или комбинированной химиотерапии второй линии билиарного рака. Исследование AGEO CT2BIL было недавно обновлено и завершено с европейской популяцией (Италия, Великобритания), включающей в общей сложности 800 пациентов, ожидаются подробные результаты выживаемости в соответствии с режимом химиотерапии, которые могут дать дополнительные доказательства для ответа на этот вопрос.

Таким образом, химиотерапия показывает ограниченную эффективность, и разработка новых терапевтических опций, с одной стороны, и идентификация биомаркеров, предсказывающих противоопухолевый ответ для уточнения выбора схемы лечения для пациентов, – с другой, крайне необходимы [22, 40].

РОЛЬ МОЛЕКУЛЯРНОГО ПРОФИЛИРОВАНИЯ В ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ ВТОРОЙ ЛИНИИ БИЛИАРНОГО РАКА

В последние годы знания о молекулярной гетерогенности билиарного рака значительно расширились с появлением высокопроизводительных геномных и транскриптомных анализов, открывающих новые возможности для тщательного отбора пациентов с целью проведения таргетной терапии [41].

Комплексное секвенирование всего экзона и транскриптома выявило множественные молекулярные нарушения и определило несколько молекулярных профилей билиарного рака. В когорте из 260 пациентов H. Nakamura et al. [42] выявили потенциально целевые изменения генетического аппарата в 39% опухолей. Интересно, что некоторые мутации были связаны с локализацией первичной опухоли. В частности, изменения изоцитратдегидрогеназы 1/2 (IDH1/2) (23–28%), рецептора фактора роста фибробластов 2 (FGFR2) (7–14%), BAP1, кодирующего ядерную деубиквитиназу (9–12%), и гена *ARID1A*, кодирующего субъединицу комплекса ремоделирования хроматина SWI/SNF (15–36%), были идентифицированы во внутривисцеральной холангиокарциноме [43]. Мутация IDH приводит к продукции онкометаболита (D-2-гидроксиглутарата), ответственного за эпигенетические и генетические нарушения регуляции [44]. Альтернативно слияния генов *FGFR2* управляют активацией тирозинкиназного рецептора FGFR независимо от связывания его лиганда, тем самым способствуя клеточной пролиферации и миграции, а также неоангиогенезу [42]. Изменения FGFR2 были связаны с благоприятными данными выживаемости и могли прогнозировать ответ на терапию, направленную на FGFR [45, 46]. Новые гены слияния также были идентифицированы во внутривисцеральной холангиокарциноме и других подтипах, включая гены и семейства нейротрофических тирозинкиназных рецепторов (NTRK) (4%) [43, 47, 48].

Наоборот, внепеченочная холангиокарцинома представляла в основном изменения в семействе генов *EGFR* (*EGFR/ERBB2* в 4–25% и *ERBB2/ERBB3* в 11–14% опухолей соответственно), а также абберации пути протеинкиназы A (слияние генов *PRKACA* или *PRKACB* в 10% случаев наблюдалось при проксимальной внепеченочной холангиокарциноме) [43].

Классификация H. Nakamura et al. также включала подтип внепеченочной холангиокарциномы, связанный с увеличением экспрессии генов, участвующих в активации путей противоопухолевого иммунитета, и мутациями в генах *TP53*, *BRCA1/2* (механизм репарации ДНК) и *PI3KCA*. Этот кластер показал более высокую мутационную нагрузку опухоли и был связан с плохим прогнозом [42].

Следовательно, эти молекулярно-генетические нарушения раскрыли геномное, эпигеномное и транскриптомное разнообразие билиарного рака и проложили путь к новым терапевтическим возможностям.

ОСНОВНЫЕ УСПЕХИ МОЛЕКУЛЯРНО-НАПРАВЛЕННОЙ ТЕРАПИИ БИЛИАРНОГО РАКА

Анти-FGFR-терапия

17 апреля 2020 г. Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA) в ускоренном порядке одобрило первый ингибитор FGFR1-3 *пемигатиниб* для лечения больных метастатической холангиокарциномой, имеющих слияние или перестройки в гене *FGFR2* и получивших стандартную химиотерапию. Решение FDA было основано на результатах многоцентрового открытого исследования II фазы FIGHT-202 [49]. В нем исследователи скринировали 1206 пациентов, из которых у 107 пациентов были выявлены слияния или перестройки в гене *FGFR2*, определяемые тестом Foundation One. При медиане наблюдения 17,8 мес. объективные ответы были зафиксированы у 38 пациентов, что составило 35,5%. У трех пациентов был достигнут полный ответ на лечение. Медиана ВБП составила 6,9 мес., медиана ОВ была 21,1 мес. Гиперфосфатемия была наиболее распространенным вариантом токсичности всех степеней с частотой 60%. 64% пациентов имели НЯ 3-й степени или выше: гипоперфосфатемия (12%), артралгию (6%), стоматит (5%), гипонатриемия (5%), боли в животе (5%) и усталость (5%). 45% пациентов имели серьезную токсичность: наиболее частыми были боли в животе (5%), гипертермия (5%), холангит (3%) и плевральный выпот (3%).

Селективный ингибитор тирозинкиназы FGFR1, FGFR2 и FGFR3 *инфигратиниб* (BGJ398) представляет собой первый ингибитор FGFR, показавший многообещающие результаты в клинических испытаниях билиарного рака [50]. Во-первых, в исследовании повышения и увеличения дозы эта молекула тестировалась у 132 пациентов с прогрессирующими злокачественными новообразованиями, содержащими генетические абберации FGFR (NCT01004224). По результатам этого исследования рекомендуемая доза ингибитора FGFR во II фазе составляла 125 мг один раз в сутки (3 недели приема, 1 неделя перерыва) [51]. Окончательные результаты исследования II фазы, проведенного M. Javle et al., были представлены на симпозиуме ASCO по раку желудочно-кишечного тракта в 2021 г. (NCT02150967) [52, 53]. Согласно обновленным результатам этого однокрупного многоцентрового исследования, у 108 предварительно леченных пациентов с распространенным билиарным раком со слиянием или перестройкой *FGFR2* инфигратиниб продемонстрировал ЧОО 23,1% при медиане продолжительности ответа 5,0 мес. и медиане ВБП 7,3 мес. [52]. Что касается НЯ, связанных с лечением, наиболее часто наблюдаемыми проявлениями токсичности были гиперфосфатемия, утомляемость, стоматит и алоpecia, а НЯ 3–4-й степени, связанные с лечением, представляли собой гипонатриемия и гипо- или гиперфосфатемия [52, 53].

Другой препарат, нацеленный на FGFR, – *деразантиниб* (ARQ087) – в последние годы был испытан на пациентах с билиарным раком [54]. Эта молекула является пан-FGFR-ингибитором, также способным ингибировать

несколько других киназ, таких как RET, VEGFR1, DDR и KIT [55]. В исследовании I фазы, включавшем 80 пациентов с прогрессирующими злокачественными новообразованиями, в качестве рекомендуемой во II фазе (NCT01752920) была определена доза 300 мг один раз в день (NCT01752920) [55]. Впоследствии роль деразантиниба у 29 пациентов с внутривенной холангиокарциномой, имеющих слияния в генах *FGFR2*, оценивали в открытом исследовании I/II фазы, проведенном V. Mazzaferro et al. (NCT01752920) [56]. В этом исследовании, включавшем предлеченных пациентов или пациентов, не подходящих для химиотерапии первой линии по поводу билиарного рака, деразантиниб (300 мг один раз в день) показал частоту контроля над заболеванием и ЧОО 82,8 и 20,7% соответственно [56]. Основываясь на этих результатах, деразантиниб исследуется в рамках II фазы FIDES-01, где оценивается ингибитор FGFR у пациентов с внутривенной холангиокарциномой, предварительно получавших лечение (NCT03230318). В этом исследовании первая группа включает пациентов со слияниями генов *FGFR2*, а вторая представляет пациентов с мутациями или амплификациями в гене *FGFR2*.

Эрдафитиниб – мощный ингибитор тирозинкиназы – показал активность в отношении всех четырех типов гена *FGFR*, а также эффективность в отношении нескольких других киназ [57]. Несмотря на то что этот препарат продемонстрировал заметные результаты при уротелиальной карциноме, имеется мало данных о его роли у пациентов с билиарным раком с изменениями в гене *FGFR* [58, 59]. В частности, открытое исследование IIa фазы, проведенное на 17 азиатских пациентах с предлеченным билиарным раком, содержащих изменения в гене *FGFR* (10 слияний *FGFR2*, четыре мутации *FGFR2*, одно слияние *FGFR3* и две мутации *FGFR3*), наблюдали частичный ответ и стабилизацию заболевания в 46,7 и 33,3% случаев соответственно [60, 61]. По результатам этого исследования частота объективных ответов составила 47%, а уровень контроля над заболеванием – 80% у 15 пациентов с билиарным раком с поддающимся оценке ответом. Эрдафитиниб назначали в дозе 8 мг один раз в сутки 28-дневными циклами. Кроме того, дизайн исследования позволял увеличить дозу до 9 мг один раз в сутки при отсутствии значимой гиперфосфатемии, связанной с эрдафитинибом [61].

Высокоселективный необратимый ингибитор FGFR1, FGFR2, FGFR3 и FGFR4 **футибатиниб** (TAS-120) был впервые оценен в исследовании I фазы FOENIX-101, в котором 86 пациентов с ранее леченными запущенными злокачественными новообразованиями получили эту молекулу (NCT02052778) [62–65]. Согласно результатам этого исследования, повышенная доза 20 мг один раз в день была установлена в качестве рекомендуемой для II фазы, при этом частичная регрессия наблюдалась у пяти пациентов и стабилизация заболевания – у 41 пациента [63–65]. Основываясь на предварительных результатах, футибатиниб оценивали в исследовании II фазы FOENIX-CCA2. В нем оценивали ингибитор FGFR у пациентов с билиарным раком, у которых наблюдалось

прогрессирование заболевания при стандартном лечении или которые не подходили для стандартной терапии [62, 66]. Примечательно, что первые результаты исследования II фазы FOENIX-CCA2 были представлены на Всемирном конгрессе ESMO (European Society for Medical Oncology) по раку желудочно-кишечного тракта в 2020 г. При монотерапии футибатинибом ЧОО и уровень контроля над заболеванием составили 34,3 и 76,1% соответственно у 67 пациентов с билиарным раком со слияниями в генах *FGFR2* или другими перестройками [62, 66]. В последние годы медицинское сообщество по изучению холангиокарциномы проявляет растущее внимание к этой молекуле, так как в нескольких исследованиях было обнаружено, что футибатиниб может быть активен у пациентов с билиарным раком, предварительно получавших другие ингибиторы FGFR, что указывает на возможную роль в преодолении приобретенной резистентности [62, 67]. Эти результаты обобщены в *таблице*.

Несмотря на то что ингибиторы FGFR постепенно входят в клиническую практику лекарственной терапии билиарного рака, некоторые вопросы остаются без ответа, включая наличие резистентности к таргетной терапии, которая может присутствовать в начале лечения или формироваться с течением времени. На самом деле, как и в случае с таргетной терапией других злокачественных новообразований, первичная и вторичная резистентность представляет собой важную проблему у пациентов с билиарным раком, получающих лечение, нацеленное на *FGFR* [68–70].

Анти-IDH1-терапия

Другим направлением в таргетной терапии метастатической холангиокарциномы является ингибирование IDH. Низкомолекулярный ингибитор *ивосидениб* блокирует IDH1 в клетках холангиокарциномы, несущих данную мутацию. Его эффективность была изучена в международном многоцентровом рандомизированном исследовании II фазы ClarIDHy [71]. 230 пациентов с IDH1-позитивной метастатической холангиокарциномой, резистентной к стандартной химиотерапии, были распределены в соотношении 2 : 1 в группу ивосидениба (500 мг перорально ежедневно в течение 28-дневного цикла, n = 124) или в группу плацебо (n = 61), в исследовании допускался кроссовер. ВБП была главным критерием

- **Таблица.** Эффективность анти-FGFR-терапии
- **Table.** Efficacy of anti-FGFR therapy

Препарат	Число пациентов	Ответ, %	Медиана ВБП мес.	DCR, %
Пемигатиниб [49]	107	35,5	6,9	82
Инфигратиниб [52]	108	23,1	7,3	83,6
Деразантиниб [56]	29	20,7	5,7	82,8
Эрдафитиниб [60, 61]	15	47	5,59	80
Футибатиниб [62, 66]	67	34,3	7,2	76,1

Примечание. ВБП – выживаемость без прогрессирования;
DCR (disease control response) – уровень контроля над заболеванием.

эффективности. При медиане наблюдения 6,9 мес. пациенты, получавшие ивосидениб, имели достоверно лучшую ВБП по сравнению с группой плацебо (ОР 0,37; $p < 0,0001$). В абсолютных цифрах медиана для этого показателя составила 2,7 и 1,4 мес. Медиана ОБ была 10,8 мес. в группе ивосидениба и 9,7 мес. – в группе плацебо (ОР 0,69; $p = 0,06$). Шестимесячная и однолетняя выживаемость была 67 и 59%, 59 и 38% соответственно. У 2% пациентов развился ответ на лечение ивосиденибом, в группе плацебо объективных ответов не наблюдалось.

Анти-HER2-терапия

Гиперэкспрессия рецептора эпидермального фактора роста 2 (HER2) также является часто встречающейся соматической мутацией при наличии злокачественного новообразования. При раке молочной железы и желудка оценка амплификации HER2 в опухолевой ткани и последующее назначение анти-HER2-терапии в настоящее время являются стандартом лечения [72]. Недавний генетический анализ показал, что гиперэкспрессия HER2 присутствует в 4–5% случаев опухолей билиарного тракта [42]. Ранняя фаза испытаний с участием небольшого числа пациентов показала, что *пертузумаб* в сочетании с *трастузумабом* обладает активностью в отношении опухоли билиарного тракта с гиперэкспрессией и мутацией в гене HER2, рефрактерной к химиотерапии [73]. В этом исследовании у 4 из 11 пациентов наблюдался частичный ответ на двойной таргетной терапии анти-HER2. Продолжаются испытания эффективности трастузумаба в сочетании с химиотерапией (NCT03613168) с надеждой, что это будет новое эффективное лечение для ряда пациентов с билиарным раком. Кроме того, трастузумаб *дерукстека* (DS-8201), представляющий собой конъюгат «антитело – лекарственное средство», состоящий из антитела к HER2 и ингибитора топоизомеразы I, продемонстрировал эффективность в доклинических исследованиях HER2-положительных моделей ксенотрансплантатов с билиарным раком. Поэтому этот препарат в настоящее время оценивается в клиническом исследовании II фазы у пациентов с билиарным раком.

Роль мутаций BRAF/MEK в лечении билиарного рака

Активируемая митогеном протеинкиназа/киназа, регулируемая внеклеточным сигналом, или сигнальный путь MEK участвует в пролиферации и выживании клеток и является частой мутацией при развитии злокачественной опухоли. Наиболее мощным активатором этого пути является мутация в гене *BRAF*. Наиболее частой мутацией в этом гене является активирующая, возникающая в результате замены глутамата валином (V600E) [74]. Частота этой мутации у больных билиарным раком невелика (1–6%), в основном обнаруживается при внутрипеченочной локализации [75].

В клиническом исследовании II фазы ROAR у 178 пациентов с мутацией *BRAF* V600E, включая 33 пациента с распространенным и рефрактерным к химиотерапии билиарным раком, оценивали эффективность комбинации *дабрафениба* – ингибитора *BRAF* и *траметиниба* – ингибитора MEK при лечении различных типов опухолей [76]. При медиане наблюдения 8 мес. частота полных

ответов составила 41%, медиана ВБП – 7,2 мес., а медиана ОБ – 11,3 мес. Было установлено, что комбинация может быть эффективной в этой небольшой группе пациентов.

Ингибиторы NTRK

Слияния генов, включающие гены *NTRK1*, *NTRK2* и *NTRK3* (кодирующие рецепторы нейротрофинов TRKA, TRKB и TRKC соответственно), встречаются при широком спектре онкологических заболеваний у взрослых и детей [77]. Химерный ген нейротрофического рецептора тирозинкиназы (NTRK) выявлен у 3,5% больных внутрипеченочной холангиокарциномой. Ингибиторы NTRK также могут быть эффективны против мутаций протоонкогенной тирозин-протеинкиназы 1 (ROS1) и в гене киназы анапластической лимфомы (ALK), при этом показатели заболеваемости у пациентов с холангиокарциномой составляют 8,7 и 2,7% соответственно [78]. Ингибиторами рецепторов NTRK, используемыми в лечении билиарного рака, являются *энтректиниб* [79] и *ларотректиниб* [80]. В исследованиях была показана впечатляющая частота ОБ (57–75%) с частотой полных ответов 7–16%.

Регорафениб

Регорафениб представляет собой пероральный мультикиназный ингибитор, который преимущественно нацелен на белки VEGFR1-3, PDGFR- β и FGFR1, которые участвуют в ангиогенезе и метастазировании опухоли. Регорафениб обычно используется при лечении гастроинтестинальной стромальной опухоли и гепатоцеллюлярной карциномы, а также играет роль в лечении рефрактерного колоректального рака [81].

Ряд исследований II фазы продемонстрировал эффективность регорафениба при билиарном раке. Они включают наблюдение за реакцией на заболевание и лучшей частотой контроля над заболеванием у пациентов, получавших регорафениб, рефрактерных к стандартной химиотерапии первой или второй линии [82, 83]. Кроме того, недавнее исследование регорафениба во второй линии по сравнению с плацебо показало более высокую ВБП в течение 3 мес. (95% ДИ 2,3–4,9) в группе интервенционного лечения по сравнению с 1,5 мес. (95% ДИ 1,2–2,0) в группе плацебо [84]. Эти исследования указывают на роль оценки регорафениба в исследованиях III фазы и для выявления пациентов, которым регорафениб может быть полезен.

Таким образом, новые терапевтические перспективы во второй линии лекарственной терапии возникают благодаря лучшему пониманию биологических и молекулярных механизмов, лежащих в основе гетерогенности билиарного рака.

РОЛЬ ИММУНОТЕРАПИИ

Внедрение ИКТИ произвело революцию в лечении нескольких гематологических и солидных злокачественных новообразований за последнее десятилетие [85, 86]. В этой области важными маркерами ответа на иммунотерапию в настоящее время считаются опухолевая мутационная нагрузка (TMB), экспрессия белка лиганда

запрограммированной смерти 1 (PD-L1), дефицит системы репарации неспаренных оснований (dMMR) и микросателлитная нестабильность (MSI) [87]. Более высокий уровень TMB связан с лучшим ответом на иммунотерапию в ряде солидных опухолей, и аналогичным образом широкий спектр исследований предполагает корреляцию между dMMR-/MSI-высоким фенотипом и показателями ЧОО и ВБП у пациентов, получающих иммунотерапию [88]. Основываясь на этих выводах, в 2017 г. FDA одобрило *пембролизумаб* для лечения любых злокачественных новообразований MSI-high или dMMR независимо от гистологии [89].

Что касается билиарного рака, между анатомическими подгруппами существуют важные различия с точки зрения этиологии, иммунного микроокружения и генетических особенностей, и эти различия могут быть связаны с клиническим ответом на иммунотерапию. Кроме того, недавние исследования показали, что примерно 3% билиарного рака имеет высокий уровень TMB или dMMR [90, 91].

Анти-PD-1 моноклональное антитело *пембролизумаб* было впервые оценено в фазе Ib исследования KEYNOTE-028 [92]. В это исследование были включены 24 предлеченных пациента с билиарным раком и положительной экспрессией PD-L1 (20 пациентов с холангиокарциномой и 4 – с раком желчного пузыря), которые получали монотерапию *пембролизумабом*, 4 (17%) пациента достигли частичной регрессии и 4 (17%) – стабилизации заболевания. Совсем недавно в исследовании KEYNOTE-158 (NCT02628067) изучалось применение *пембролизумаба* у 104 пациентов с холангиокарциномой и раком желчного пузыря, у которых было отмечено прогрессирование заболевания как минимум на первой линии лекарственной терапии. В исследование не включались опухоли с высоким уровнем MSI, в то время как 60% пациентов были положительными по экспрессии PD-L1, учитывая ее пороговое значение, равное 1%. В этом исследовании ЧОО для неотобранных пациентов составила 5,8% при медиане ОВ и ВБП 7,4 и 2,0 мес. соответственно [93].

Пембролизумаб также находится в стадии изучения в рамках нескольких текущих исследований в условиях второй и последующих линий (NCT02703714, NCT03695952, NCT04234113). В исследовании II фазы (NCT03110328) проверяется роль *пембролизумаба* у пациентов с метастатическим билиарным раком в качестве терапии второй линии после системной химиотерапии независимо от экспрессии PD-L1.

Другое анти-PD-1 моноклональное антитело – *ниволумаб* – было изучено в недавнем исследовании II фазы с участием 54 пациентов с билиарным раком. В этом

исследовании ЧОО составила 22%, а медиана ОВ – 14,24 мес. [94]. В исследование были включены пациенты после неэффективности хотя бы одной линии стандартной химиотерапии билиарного рака.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лекарственное лечение билиарного рака является быстро развивающейся областью онкологии с большим количеством клинических исследований, которые показывают впечатляющие результаты. В настоящее время терапия нерезектабельного билиарного рака опирается на высокотоксичную химиотерапию, в основе которой лежит *GemCis* в качестве первой линии терапии, и на результаты единственного проспективного исследования III фазы – рекомендованный режим FOLFOX в качестве второй линии. Однако генетическое профилирование опухоли, выполненное с помощью секвенирования нового поколения (NGS), дает возможность обнаруживать мутации (мишени) и классифицировать их в отдельные молекулярные подтипы. Это изменило парадигму лечения, так как в этих мишенях нет недостатков и они есть более чем у 40% пациентов с билиарным раком. Если есть целевые мутации, то у пациента есть шанс отсрочить кумулятивную токсичность, связанную с химиотерапией, и улучшить показатели контроля над заболеванием и выживаемости.

Одним из наиболее многообещающих методов лечения является анти-FGFR-терапия. Однако основной проблемой этих групп препаратов по-прежнему остается резистентность, которая станет предметом многих исследований в последующие годы. Что касается терапии, направленной против мутации в гене *IDH1*, которая обнаруживается примерно у 20% пациентов с билиарным раком, областью будущих интересов является разработка ковалентного ингибитора *IDH1*, который позволяет повысить эффективность анти-*IDH1*-терапии.

В настоящее время идентификация молекулярных групп с известными методами молекулярно-направленной терапии является быстро развивающейся областью. Поэтому для клинициста важно искать мутации и адекватно планировать последующее лечение. Благодаря большому выбору лекарственных методов лечения распространенного билиарного рака возможно достижение максимальных результатов в лечении этого заболевания и увеличение продолжительности жизни многих пациентов. MC

Поступила / Received 25.07.2022

Поступила после рецензирования / Revised 18.08.2022

Принята в печать / Accepted 20.08.2022

Список литературы / References

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. (ред.). *Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность)*. М.: МНИОИ; 2020. 252 с. Режим доступа: https://glavonco.ru/cancer_register/Забол_2019_Электр.pdf. Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A.O. (eds.). *Malignant neoplasms in Russia in 2019 (morbidity and mortality)*. Moscow: MNIIOI; 2020. 252 p. (In Russ.) Available at: https://glavonco.ru/cancer_register/Забол_2019_Электр.pdf.
- De Groen P.C., Gores G.J., LaRusso N.F., Gunderson L.L., Nagorney D.M. Biliary tract cancers. *N Engl J Med*. 1999;341(18):1368–1378. <https://doi.org/10.1056/nejm199910283411807>.
- Brandi G., Frega G., Barbera A., Palloni A. Chemotherapy in patients with advanced cholangiocarcinoma. In: Brandi G., Ercolani G. (eds.). *Cholangiocarcinoma*. Hauppauge, NY: Nova Science; 2015, pp. 429–450. Available at: https://www.researchgate.net/publication/298834093_Chemotherapy_in_patients_with_advanced_cholangiocarcinoma.

4. Glimelius B., Hoffman K., Sjöden P.O., Jacobsson G., Sellström H., Enander L.K. et al. Chemotherapy improves survival and quality of life in advanced pancreatic and biliary cancer. *Ann Oncol.* 1996;7(6):593–600. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.annonc.a010676>.
5. Choi C.W., Choi I.K., Seo J.H., Kim B.S., Kim J.S., Kim C.D. et al. Effects of 5-fluorouracil and leucovorin in the treatment of pancreatic-biliary tract adenocarcinomas. *Am J Clin Oncol.* 2000;23(4):425–428. <https://doi.org/10.1097/00000421-200008000-00023>.
6. Sharma A., Dwary A.D., Mohanti B.K., Deo S.V., Pal S., Sreenivas V. et al. Best supportive care compared with chemotherapy for unresectable gall bladder cancer: a randomized controlled study. *J Clin Oncol.* 2010;28(30):4581–4586. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.29.3605>.
7. Valle J., Wasan H., Palmer D.H., Cunningham D., Anthoney A., Maraveyas A. et al. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. *N Engl J Med.* 2010;362(14):1273–1281. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0908721>.
8. Oh D.Y., He A.R., Qin S., Chen L., Okusaka T., Vogel A. et al. A phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled study of durvalumab in combination with gemcitabine plus cisplatin (GemCis) in patients (pts) with advanced biliary tract cancer (BTC): TOPAZ-1. *J Clin Oncol.* 2022;40(Suppl. 4):378. https://doi.org/10.1200/JCO.2022.40.4_suppl.378.
9. Brandi G., Rizzo A., Dall'Olio F.G., Feliciani C., Ercolani G., Cescon M. et al. Percutaneous radiofrequency ablation in intrahepatic cholangiocarcinoma: a retrospective single-center experience. *Int J Hyperthermia.* 2020;37(1):479–485. <https://doi.org/10.1080/02656736.2020.1763484>.
10. Brandi G., Farioli A., Astolfi A., Biasco G., Tavorali S. Genetic heterogeneity in cholangiocarcinoma: a major challenge for targeted therapies. *Oncotarget.* 2015;6(17):14744–14753. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.4539>.
11. Fornaro L., Cereda S., Aprile G., Di Girolamo S., Santini D., Silvestris N. et al. Multivariate prognostic factors analysis for second-line chemotherapy in advanced biliary tract cancer. *Br J Cancer.* 2014;110(9):2165–2169. <https://doi.org/10.1038/bjc.2014.190>.
12. Banales J.M., Cardinale V., Carpino G., Marziani M., Andersen J.B., Invernizzi P. et al. Expert consensus document: Cholangiocarcinoma: current knowledge and future perspectives consensus statement from the European Network for the Study of Cholangiocarcinoma (ENS-CCA). *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2016;13(5):261–280. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2016.51>.
13. Mollica V., Di Nunno V., Gatto L., Santoni M., Cimadamore A., Cheng L. et al. Novel Therapeutic Approaches and Targets Currently Under Evaluation for Renal Cell Carcinoma: Waiting for the Revolution. *Clin Drug Investig.* 2019;39(6):503–519. <https://doi.org/10.1007/s40261-019-00773-w>.
14. Modena A., Ciccarese C., Iacovelli R., Brunelli M., Montironi R., Fiorentino M. et al. Immune Checkpoint Inhibitors and Prostate Cancer: A New Frontier? *Oncol Rev.* 2016;10(1):293. <https://doi.org/10.4081/oncol.2016.293>.
15. Parry R.V., Chemnitz J.M., Frauwirth K.A., Lanfranco A.R., Braunstein I., Kobayashi S.V. et al. CTLA-4 and PD-1 receptors inhibit T-cell activation by distinct mechanisms. *Mol Cell Biol.* 2005;25(21):9543–9553. <https://doi.org/10.1128/MCB.25.21.9543-9553.2005>.
16. Weber J.S., Hodi F.S., Wolchok J.D., Topalian S.L., Schadendorf D., Larkin J. et al. Safety Profile of Nivolumab Monotherapy: A Pooled Analysis of Patients With Advanced Melanoma. *J Clin Oncol.* 2017;35(7):785–792. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.66.1389>.
17. Keating G.M. Nivolumab: A Review in Advanced Nonsquamous Non-Small Cell Lung Cancer. *Drugs.* 2016;76(9):969–978. <https://doi.org/10.1007/s40265-016-0589-9>.
18. Bridgewater J., Palmer D., Cunningham D., Iveson T., Gillmore R., Waters J. et al. Outcome of second-line chemotherapy for biliary tract cancer. *Eur J Cancer.* 2013;49(6):1511. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2012.11.024>.
19. Walter T., Horgan A.M., McNamara M., McKeever L., Min T., Hedley D. et al. Feasibility and benefits of second-line chemotherapy in advanced biliary tract cancer: a large retrospective study. *Eur J Cancer.* 2013;49(2):329–335. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2012.08.003>.
20. Malka D., Cervera P., Foulon S., Trarbach T., de la Fouchardière C., Boucher E. et al. Gemcitabine and oxaliplatin with or without cetuximab in advanced biliary-tract cancer (BINGO): a randomised, open-label, non-comparative phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2014;15(8):819–828. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70212-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70212-8).
21. Brieau B., Dahan L., De Rycke Y., Boussaha T., Vasseur P., Tougeron D. et al. Second-line chemotherapy for advanced biliary tract cancer after failure of the gemcitabine-platinum combination: A large multicenter study by the Association des Gastro-Entérologues Oncologues. *Cancer.* 2015;121(18):3290–3297. <https://doi.org/10.1002/cncr.29471>.
22. Neuzillet C., Casadei Gardini A., Brieau B., Vivaldi C., Smolenski C., Brandi G. et al. Prediction of survival with second-line therapy in biliary tract cancer: Actualisation of the AGEO CT2BIL cohort and European multi-centre validations. *Eur J Cancer.* 2019;111:94–106. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2019.01.019>.
23. Fornaro L., Cereda S., Aprile G., Di Girolamo S., Santini D., Silvestris N. et al. Multivariate prognostic factors analysis for second-line chemotherapy in advanced biliary tract cancer. *Br J Cancer.* 2014;110(9):2165–2169. <https://doi.org/10.1038/bjc.2014.190>.
24. Morizane C., Ueno M., Ikeda M., Okusaka T., Ishii H., Furuse J. New developments in systemic therapy for advanced biliary tract cancer. *Jpn J Clin Oncol.* 2018;48(8):703–711. <https://doi.org/10.1093/jjco/hyy082>.
25. Brandi G., Tavorali S. Asbestos and Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *Cells.* 2020;9(2):421. <https://doi.org/10.3390/cells9020421>.
26. Sasaki T., Isayama H., Yashima Y., Yagioka H., Kogure H., Arizumi T. et al. S-1 monotherapy in patients with advanced biliary tract cancer. *Oncology.* 2009;77(1):71–74. <https://doi.org/10.1159/000226214>.
27. Sasaki T., Isayama H., Nakai Y., Mizuno S., Yamamoto K., Yagioka H. et al. Multicenter phase II study of S-1 monotherapy as second-line chemotherapy for advanced biliary tract cancer refractory to gemcitabine. *Invest New Drugs.* 2012;30(2):708–713. <https://doi.org/10.1007/s10637-010-9553-9>.
28. Suzuki E., Ikeda M., Okusaka T., Nakamori S., Ohkawa S., Nagakawa T. et al. A multicenter phase II study of S-1 for gemcitabine-refractory biliary tract cancer. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2013;71(5):1141–1146. <https://doi.org/10.1007/s00280-013-2106-0>.
29. Sebbagh S., Roux J., Dreyer C., Neuzillet C., de Gramont A., Orbegoso 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):1168–1174. <https://doi.org/10.1080/0284186X.2016.1191670>.
30. Dodagoudar C., Doval D.C., Mahanta A., Goel V., Upadhyay A., Goyal P. et al. FOLFOX-4 as second-line therapy after failure of gemcitabine and platinum combination in advanced gall bladder cancer patients. *Jpn J Clin Oncol.* 2016;46(1):57–62. <https://doi.org/10.1093/jjco/hyv148>.
31. Hwang I.G., Jang J.S., Oh S.Y., Rho M.H., Lee S., Park Y.S. et al. Phase II study of mFOLFOX3 (5-fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin) as second-line treatment after gemcitabine failure in patients with unresectable/metastatic biliary tract cancer. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2015;75(4):757–762. <https://doi.org/10.1007/s00280-015-2691-1>.
32. Lamarca A., Hubner R.A., David Ryder W., Valle J.W. Second-line chemotherapy in advanced biliary cancer: a systematic review. *Ann Oncol.* 2014;25(12):2328–2338. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdu162>.
33. Ying J., Chen J. Combination versus mono-therapy as salvage treatment for advanced biliary tract cancer: A comprehensive meta-analysis of published data. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2019;139:134–142. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2019.01.001>.
34. Lamarca A., Palmer D.H., Wasan H.S., Ross P.J., Ma Y.T., Arora A. et al. 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-treated with cisplatin/gemcitabine (CisGem) chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2019;37(Suppl. 15):4003. https://doi.org/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.4003.
35. Yoo C., Kim K.P., Jeong J.H., Kim I., Kang M.J., Cheon J. et al. Liposomal irinotecan plus fluorouracil and leucovorin versus fluorouracil and leucovorin for metastatic biliary tract cancer after progression on gemcitabine plus cisplatin (NIFTY): a multicentre, open-label, randomised, phase 2b study. *Lancet Oncol.* 2021;22(11):1560–1572. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00486-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00486-1).
36. Belkhouz A., de Vos-Geelen J., Mathôt R.A.A., Eskens F.A.L.M., van Gulik T.M., van Oijen M.G.H. et al. Efficacy and safety of FOLFIRINOX as salvage treatment in advanced biliary tract cancer: an open-label, single arm, phase 2 trial. *Br J Cancer.* 2020;122(5):634–639. <https://doi.org/10.1038/s41416-019-0698-9>.
37. Chuah B., Goh B.C., Lee S.C., Soong R., Lau F., Mulay M. et al. Comparison of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of S-1 between Caucasian and East Asian patients. *Cancer Sci.* 2011;102(2):478–483. <https://doi.org/10.1111/j.1349-7006.2010.01793.x>.
38. Lamarca A., Kapacee Z., Breeze M., Bell C., Belcher D., Staiger H. et al. Molecular Profiling in Daily Clinical Practice: Practicalities in Advanced Cholangiocarcinoma and Other Biliary Tract Cancers. *J Clin Med.* 2020;9(9):2854. <https://doi.org/10.3390/jcm9092854>.
39. Manne A., Woods E., Tsung A., Mittra A. Biliary Tract Cancers: Treatment Updates and Future Directions in the Era of Precision Medicine and Immuno-Oncology. *Front Oncol.* 2021;11:768009. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.768009>.
40. Fornaro L., Vivaldi C., Cereda S., Leone F., Aprile G., Lonardi S. et al. Second-line chemotherapy in advanced biliary cancer progressed to first-line platinum-gemcitabine combination: a multicenter survey and pooled analysis with published data. *J Exp Clin Cancer Res.* 2015;34:156. <https://doi.org/10.1186/s13046-015-0267-x>.

41. Goldstein D, Lemech C, Valle J. New molecular and immunotherapeutic approaches in biliary cancer. *ESMO Open*. 2017;2(Suppl. 1):e000152. <https://doi.org/10.1136/esmoopen-2016-000152>.
42. Nakamura H, Arai Y, Totoki Y, Shiota T, Elzawahry A, Kato M. et al. Genomic spectra of biliary tract cancer. *Nat Genet*. 2015;47(9):1003–1010. <https://doi.org/10.1038/ng.3375>.
43. Valle J.W., Lamarca A., Goyal L., Barriuso J., Zhu A.X. New Horizons for Precision Medicine in Biliary Tract Cancers. *Cancer Discov*. 2017;7(9):943–962. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-17-0245>.
44. Farshidfar F., Zheng S., Gingras M.C., Newton Y., Shih J., Robertson A.G. et al. Integrative Genomic Analysis of Cholangiocarcinoma Identifies Distinct IDH-Mutant Molecular Profiles. *Cell Rep*. 2017;18(11):2780–2794. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2017.02.033>.
45. Javle M., Bekaii-Saab T., Jain A., Wang Y., Kelley R.K., Wang K. et al. Biliary cancer: Utility of next-generation sequencing for clinical management. *Cancer*. 2016;122(24):3838–3847. <https://doi.org/10.1002/cncr.30254>.
46. Jain A., Borad M.J., Kelley R.K., Wang Y., Abdel-Wahab R., Meric-Bernstam F. et al. Cholangiocarcinoma With FGFR Genetic Aberrations: A Unique Clinical Phenotype. *JCO Precis Oncol*. 2018;2:1–12. <https://doi.org/10.1200/PO.17.00080>.
47. Amatu A., Sartore-Bianchi A., Siena S. NTRK gene fusions as novel targets of cancer therapy across multiple tumour types. *ESMO Open*. 2016;1(2):e000023. <https://doi.org/10.1136/esmoopen-2015-000023>.
48. Ross J.S., Wang K., Gay L., Al-Rohil R., Rand J.V., Jones D.M. et al. New routes to targeted therapy of intrahepatic cholangiocarcinomas revealed by next-generation sequencing. *Oncologist*. 2014;19(3):235–242. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2013-0352>.
49. Abou-Alfa G.K., Sahai V., Hollebecque A., Vaccaro G., Melisi D., Al-Rajabi R. et al. Pemigatinib for previously treated, locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma: a multicentre, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2020;21(5):671–684. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30109-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30109-1).
50. Guagnano V., Furet P., Spanka C., Bords V., Le Douget M., Stamm C. et al. Discovery of 3-(2,6-dichloro-3,5-dimethoxy-phenyl)-1-[6-[4-(4-ethyl-piperazin-1-yl)-phenylamino]-pyrimidin-4-yl]-1-methyl-urea (NVP-BGJ398), a potent and selective inhibitor of the fibroblast growth factor receptor family of receptor tyrosine kinase. *J Med Chem*. 2011;54(20):7066–7783. <https://doi.org/10.1021/jm2006222>.
51. Nogova L., Sequist L.V., Perez Garcia J.M., Andre F., Delord J.P., Hidalgo M. et al. Evaluation of BGJ398, a Fibroblast Growth Factor Receptor 1-3 Kinase Inhibitor, in Patients With Advanced Solid Tumors Harboring Genetic Alterations in Fibroblast Growth Factor Receptors: Results of a Global Phase I, Dose-Escalation and Dose-Expansion Study. *J Clin Oncol*. 2017;35(2):157–165. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.67.2048>.
52. Javle M.M., Roychowdhury S., Kelley R.K., Sadeghi S., Macarulla T., Waldschmidt D.T. et al. Final results from a phase II study of infigratinib (BGJ398), an FGFR-selective tyrosine kinase inhibitor, in patients with previously treated advanced cholangiocarcinoma harboring an FGFR2 gene fusion or rearrangement. *J Clin Oncol*. 2021;39(Suppl. 3):265. https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.3_suppl.265.
53. Javle M., Lowery M., Shroff R.T., Weiss K.H., Springfield C., Borad M.J. et al. Phase II Study of BGJ398 in Patients With FGFR-Altered Advanced Cholangiocarcinoma. *J Clin Oncol*. 2018;36(3):276–282. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.75.5009>.
54. Rizzo A. Novel approaches for the management of biliary tract cancer: today and tomorrow. *Expert Opin Investig Drugs*. 2021;30(4):295–297. <https://doi.org/10.1080/13543784.2021.1896247>.
55. Hall T.G., Yu Y., Eathiraj S., Wang Y., Savage R.E., Lapierre J.M. et al. Preclinical Activity of ARQ 087, a Novel Inhibitor Targeting FGFR Dysregulation. *PLoS ONE*. 2016;11(9):e0162594. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0162594>.
56. Mazzaferro V., El-Rayes B.F., Droz Dit Busset M., Cotsoglou C., Harris W.P., Damjanov N. et al. Derazantinib (ARQ 087) in advanced or inoperable FGFR2 gene fusion-positive intrahepatic cholangiocarcinoma. *Br J Cancer*. 2019;120(2):165–171. <https://doi.org/10.1038/s41416-018-0334-0>.
57. Perera T.P.S., Jovcheva E., Mevellec L., Vialard J., De Lange D., Verhulst T. et al. Discovery and Pharmacological Characterization of JNJ-42756493 (Erdafitinib), a Functionally Selective Small-Molecule FGFR Family Inhibitor. *Mol Cancer Ther*. 2017;16(6):1010–1020. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-16-0589>.
58. Hanna K.S. Erdafitinib to treat urothelial carcinoma. *Drugs Today (Barc)*. 2019;55(8):495–501. <https://doi.org/10.1358/dot.2019.55.8.3010573>.
59. Sharma V., Vanidassane I. Erdafitinib in Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med*. 2019;381(16):1593–1594. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1911187>.
60. Rizzo A., Brandi G. Novel Targeted Therapies for Advanced Cholangiocarcinoma. *Medicina (Kaunas)*. 2021;57(3):212. <https://doi.org/10.3390/medicina57030212>.
61. Park J.O., Feng Y.H., Chen Y.Y., Su W.C., Oh D.Y., Shen L. et al. Updated results of a phase IIa study to evaluate the clinical efficacy and safety of erdafitinib in Asian advanced cholangiocarcinoma (CCA) patients with FGFR alterations. *J Clin Oncol*. 2019;37(Suppl. 15):4117. https://doi.org/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.4117.
62. Rizzo A., Ricci A.D., Brandi G. Futibatinib, an investigational agent for the treatment of intrahepatic cholangiocarcinoma: evidence to date and future perspectives. *Expert Opin Investig Drugs*. 2021;30(4):317–324. <https://doi.org/10.1080/13543784.2021.1837774>.
63. Sootome H., Fujita H., Ito K., Ochiwa H., Fujioka Y., Ito K. et al. Futibatinib Is a Novel Irreversible FGFR 1–4 Inhibitor That Shows Selective Antitumor Activity against FGFR-Deregulated Tumors. *Cancer Res*. 2020;80(22):4986–4997. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-19-2568>.
64. Bahlada R., Meric-Bernstam F., Goyal L., Tran B., He Y., Yamamiya I. et al. Phase I, first-in-human study of futibatinib, a highly selective, irreversible FGFR1–4 inhibitor in patients with advanced solid tumors. *Ann Oncol*. 2020;31(10):1405–1412. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.06.018>.
65. Meric-Bernstam F., Arkenau H., Tran B., Bahlada R., Kelley R., Hierro C. et al. Efficacy of TAS-120, an irreversible fibroblast growth factor receptor (FGFR) inhibitor, in cholangiocarcinoma patients with FGFR pathway alterations who were previously treated with chemotherapy and other FGFR inhibitors. *Ann Oncol*. 2018;29(Suppl. 5):V100. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy149>.
66. Goyal L., Meric-Bernstam F., Hollebecque A., Valle J.W., Morizane C., Karasic T.B. et al. FOENIX-CCA2: A phase II, open-label, multicenter study of futibatinib in patients (pts) with intrahepatic cholangiocarcinoma (iCCA) harboring FGFR2 gene fusions or other rearrangements. *J Clin Oncol*. 2020;38(Suppl. 15):108. https://doi.org/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.108.
67. Lamarca A., Barriuso J., McNamara M.G., Valle J.W. Molecular targeted therapies: Ready for "prime time" in biliary tract cancer. *J Hepatol*. 2020;73(1):170–185. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.03.007>.
68. Mertens J.C., Rizvi S., Gores G.J. Targeting cholangiocarcinoma. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2018;1864(4 Pt B):1454–1460. <https://doi.org/10.1016/j.bbdis.2017.08.027>.
69. Lamberti G., Andriani E., Sisi M., Rizzo A., Parisi C., Di Federico A. et al. Beyond EGFR, ALK and ROS1: Current evidence and future perspectives on newly targetable oncogenic drivers in lung adenocarcinoma. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2020;156:103119. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2020.103119>.
70. Fouassier L., Marziani M., Afonso M.B., Dooley S., Gaston K., Giannelli G. et al. Signalling networks in cholangiocarcinoma: Molecular pathogenesis, targeted therapies and drug resistance. *Liver Int*. 2019;39(Suppl. 1):43–62. <https://doi.org/10.1111/liv.14102>.
71. Abou-Alfa G.K., Macarulla T., Javle M.M., Kelley R.K., Lubner S.J., Adeva J. et al. Ivosidenib in IDH1-mutant, chemotherapy-refractory cholangiocarcinoma (ClarIDHy): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2020;21(6):796–807. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30157-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30157-1).
72. Meric-Bernstam F., Johnson A.M., Dumbra E.E.I., Raghav K., Balaji K., Bhatt M. et al. Advances in HER2-Targeted Therapy: Novel Agents and Opportunities Beyond Breast and Gastric Cancer. *Clin Cancer Res*. 2019;25(7):2033–2041. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-18-2275>.
73. Javle M., Hainsworth J.D., Swanton C., Burris H.A., Kurzrock R., Sweeney C. et al. Pertuzumab + trastuzumab for HER2-positive metastatic biliary cancer: Preliminary data from MyPathway. *J Clin Oncol*. 2017;35(Suppl. 4):402. https://doi.org/10.1200/JCO.2017.35.4_suppl.402.
74. Cantwell-Dorris E.R., O'Leary J.J., Sheils O.M. BRAFV600E: implications for carcinogenesis and molecular therapy. *Mol Cancer Ther*. 2011;10(3):385–394. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-10-0799>.
75. Simbolo M., Fassan M., Ruzzenente A., Mafficini A., Wood L.D., Corbo V. et al. Multigene mutational profiling of cholangiocarcinomas identifies actionable molecular subgroups. *Oncotarget*. 2014;5(9):2839–2852. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.1943>.
76. Weinberg Z., Lassen U., Elez E., Italiano A., Curigliano G., Filippo G. et al. Efficacy and safety of dabrafenib (D) and trametinib (T) in patients (pts) with BRAF V600E-mutated biliary tract cancer (BTC): a cohort of the ROAR basket trial. *J Clin Oncol*. 2019;37(Suppl. 4):187. https://doi.org/10.1200/JCO.2019.37.4_suppl.187.
77. Amatu A., Sartore-Bianchi A., Siena S. NTRK gene fusions as novel targets of cancer therapy across multiple tumour types. *ESMO Open*. 2016;1(2):e000023. <https://doi.org/10.1136/esmoopen-2015-000023>.
78. Ross J.S., Wang K., Gay L., Al-Rohil R., Rand J.V., Jones D.M. et al. New routes to targeted therapy of intrahepatic cholangiocarcinomas revealed by next-generation sequencing. *Oncologist*. 2014;19(3):235–242. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2013-0352>.
79. Doebele R.C., Drilon A., Paz-Ares L., Siena S., Shaw A.T., Farago A.F. et al. Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1-2 trials. *Lancet Oncol*. 2020;21(2):271–282. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30691-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30691-6).
80. Hong D.S., DuBois S.G., Kummar S., Farago A.F., Albert C.M., Rohrberg K.S. et al. Larotrectinib in patients with TRK fusion-positive solid tumours:

- a pooled analysis of three phase 1/2 clinical trials. *Lancet Oncol.* 2020;21(4):531–540. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30856-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30856-3).
81. Grothey A., Blay J.Y., Pavlakos N., Yoshino T., Bruix J. Evolving role of regorafenib for the treatment of advanced cancers. *Cancer Treat Rev.* 2020;86:101993. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2020.101993>.
 82. Sun W., Patel A., Normolle D., Patel K., Ohr J., Lee J.J. et al. A phase 2 trial of regorafenib as a single agent in patients with chemotherapy-refractory, advanced, and metastatic biliary tract adenocarcinoma. *Cancer.* 2019;125(6):902–909. <https://doi.org/10.1002/cncr.31872>.
 83. Kim R.D., Sanoff H.K., Poklepovic A.S., Soares H., Kim J., Lyu J. et al. 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>.
 84. Demols A., Borbath I., Van den Eynde M., Houbiers G., Peeters M., Marechal R. et al. Regorafenib after failure of gemcitabine and platinum-based chemotherapy for locally advanced/metastatic biliary tumors: REACHIN, a randomized, double-blind, phase II trial. *Ann Oncol.* 2020;31(9):1169–1177. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.05.018>.
 85. Massari F., Nunno V.D., Mollica V., Montironi R., Cheng L., Cimadamore A. et al. Immunotherapy in renal cell carcinoma from poverty to the spoiled of choice. *Immunotherapy.* 2019;11(17):1507–1521. <https://doi.org/10.2217/imt-2019-0115>.
 86. Chen H., Chong W., Wu Q., Yao Y., Mao M., Wang X. Association of LRP1B Mutation With Tumor Mutation Burden and Outcomes in Melanoma and Non-small Cell Lung Cancer Patients Treated With Immune Check-Point Blockades. *Front Immunol.* 2019;10:1113. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01113>.
 87. Singal G., Miller P.G., Agarwala V., Li G., Kaushik G., Backenroth D. et al. Association of Patient Characteristics and Tumor Genomics With Clinical Outcomes Among Patients With Non-Small Cell Lung Cancer Using a Clinico-genomic Database. *JAMA.* 2019;321(14):1391–1399. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.3241>.
 88. Gubin M.M., Zhang X., Schuster H., Caron E., Ward J.P., Noguchi T. et al. Checkpoint blockade cancer immunotherapy targets tumour-specific mutant antigens. *Nature.* 2014;515(7528):577–581. <https://doi.org/10.1038/nature13988>.
 89. Zhao P., Li L., Jiang X., Li Q. Mismatch repair deficiency/microsatellite instability-high as a predictor for anti-PD-1/PD-L1 immunotherapy efficacy. *J Hematol Oncol.* 2019;12(1):54. <https://doi.org/10.1186/s13045-019-0738-1>.
 90. Lemery S., Keegan P., Pazdur R. First FDA Approval Agnostic of Cancer Site – When a Biomarker Defines the Indication. *N Engl J Med.* 2017;377(15):1409–1412. <https://doi.org/10.1056/NEJMp1709968>.
 91. Mertens J.C., Rizvi S., Gores G.J. Targeting cholangiocarcinoma. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2018;1864(4 Pt B):1454–1460. <https://doi.org/10.1016/j.bbdis.2017.08.027>.
 92. Bang Y.J., Doi T., De Braud F., Piha-Paul S., Hollebecque A., Abdol Razak A.R. et al. 525 Safety and efficacy of pembrolizumab (MK-3475) in patients (pts) with advanced biliary tract cancer: interim results of KEYNOTE-028. *Eur J Cancer.* 2015;51(Suppl. 3):S112. [https://doi.org/10.1016/S0959-8049\(16\)30326-4](https://doi.org/10.1016/S0959-8049(16)30326-4).
 93. Bang Y.J., Ueno M., Malka D., Chung H.C., Nagrial A., Kelley R.K. et al. Pembrolizumab (pembro) for advanced biliary adenocarcinoma: Results from the KEYNOTE-028 (KN028) and KEYNOTE-158 (KN158) basket studies. *J Clin Oncol.* 2019;37(Suppl. 15):4079. https://doi.org/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.4079.
 94. Kim R.D., Chung V., Alese O.B., El-Rayes B.F., Li D., Al-Toubah T.E. et al. A Phase 2 Multi-institutional Study of Nivolumab for Patients With Advanced Refractory Biliary Tract Cancer. *JAMA Oncol.* 2020;6(6):888–894. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2020.0930>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Бредер В.В.
 Концепция и дизайн исследования – Бредер В.В., Стилиди И.С.
 Написание текста – Савченко И.В., Бредер В.В.
 Сбор и обработка материала – Савченко И.В., Лактионов К.К.
 Обзор литературы – Савченко И.В., Стилиди И.С., Кудашкин Н.Е.
 Перевод на английский язык – Чулкова С.В., Егорова А.В.
 Анализ материала – Бредер В.В.
 Статистическая обработка – Лактионов К.К., Кудашкин Н.Е.
 Редактирование – Чулкова С.В., Егорова А.В.
 Утверждение окончательного варианта статьи – Бредер В.В., Стилиди И.С.

Contribution of authors:

Concept of the article – Valeriy V. Breder
 Study concept and design – Valeriy V. Breder, Ivan S. Stilidi
 Text development – Ilya V. Savchenko, Valeriy V. Breder
 Collection and processing of material – Ilya V. Savchenko, Konstantin K. Laktionov
 Literature review – Ilya V. Savchenko, Ivan S. Stilidi, Nikolay E. Kudashkin
 Translation into English – Angelina V. Egorova, Chulkova V. Svetlana
 Material analysis – Valeriy V. Breder
 Statistical processing – Konstantin K. Laktionov, Nikolay E. Kudashkin
 Editing – Angelina V. Egorova, Chulkova V. Svetlana
 Approval of the final version of the article – Valeriy V. Breder, Ivan S. Stilidi

Информация об авторах:

Савченко Илья Вячеславович, врач-онколог онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое) №17, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; аспирант кафедры онкологии и лучевой терапии лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; <https://orcid.org/0000-0003-2142-661X>; sv2505.is2006@gmail.com

Бредер Валерий Владимирович, д.м.н., ведущий научный сотрудник онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое) №17, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; <https://orcid.org/0000-0002-6244-4294>; vbreder@yandex.ru

Стилиди Иван Сократович, академик РАН, д.м.н., профессор, директор Национального медицинского исследовательского центра онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; заведующий кафедрой онкологии и лучевой терапии лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; <https://orcid.org/0000-0002-0493-1166>; director@ronc.ru

Лактионов Константин Константинович, д.м.н., заведующий онкологическим отделением лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое) №17, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; профессор кафедры онкологии и лучевой терапии лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; <https://orcid.org/0000-0003-4469-502X>; lkoskos@mail.ru

Кудашкин Николай Евгеньевич, к.м.н., старший научный сотрудник онкологического отделения хирургических методов лечения №7 (опухолей гепатопанкреатобилиарной зоны), Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; доцент кафедры онкологии и лучевой терапии лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; <https://orcid.org/0000-0003-0504-585X>; dr.kudashkin@mail.ru

Егорова Ангелина Владимировна, д.м.н., профессор кафедры онкологии и лучевой терапии лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; <https://orcid.org/0000-0003-3904-8530>; sapphrr5@mail.ru

Чулкова Светлана Васильевна, к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории иммунологии гемопоэза, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; доцент кафедры онкологии и лучевой терапии лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; <https://orcid.org/0000-0003-4412-5019>; chulkova@mail.ru

Information about the authors:

Ilya V. Savchenko, Oncologist, Cancer Drug Therapy (Chemotherapeutic) Department No. 17, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; Postgraduate Student, Department of Oncology and X-ray Therapy, Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-2142-661X>; sv2505.is2006@gmail.com

Valeriy V. Breder, Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher, Cancer Drug Therapy (Chemotherapeutic) Department No. 17, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-6244-4294>; vbreder@yandex.ru

Ivan S. Stilidi, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Director, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; Head, Department of Oncology and X-ray Therapy, Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0493-1166>; director@ronc.ru

Konstantin K. Laktionov, Dr. Sci. (Med.), Head of Cancer Drug Therapy (Chemotherapeutic) Department No. 17, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; Professor, Department of Oncology and X-ray Therapy, General Medicine Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4469-502X>; lkoskos@mail.ru

Nikolay E. Kudashkin, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Oncology Department of Surgical Methods of Treatment No. 7 (Tumors of the Hepatopancreatobiliary Zone), Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; Associate Professor, Department of Oncology and X-ray Therapy, Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0504-585X>; dr.kudashkin@mail.ru

Angelina V. Egorova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Oncology and X-ray Therapy, Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3904-8530>; sapphrr5@mail.ru

Svetlana V. Chulkova, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Laboratory of Hematopoiesis Immunology, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; Associate Professor, Department of Oncology and X-ray Therapy, Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4412-5019>; chulkova@mail.ru