

Роль дурвалумаба в терапии опухолей желчевыводящих путей

Е.В. Ледин^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-1834-0981>, ledin@inbox.ru

В.И. Столяров², <https://orcid.org/0000-0003-1032-3818>, vladimir_stolyarov1@mail.ru

¹ Клиническая больница №2 АО «Группа компаний «Медси»; 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 5, корп. 4

² Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна; 123098, Россия, Москва, ул. Маршала Новикова, д. 23

Резюме

Злокачественные новообразования желчевыводящих путей являются высокоагрессивными опухолями, с 5-летней выживаемостью при распространенных формах – не более 2–7%. В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями в РФ опухоли желчевыводящих путей составляют около 2%. Долгое время терапевтические опции в данной локализации были крайне ограниченными. Неизменным стандартом первой линии терапии с 2010 г., основываясь на данных исследования ABC-02, являлась комбинация GemCis. Добавление анти-PD-L1-ингибитора дурвалумаба к цитостатическому дулету GemCis, по данным рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования III фазы TOPAZ-1, впервые за двенадцать лет позволило обновить стандарт первой линии терапии распространенной формы аденокарциномы билиарного тракта, достигнув медианы выживаемости 12,9 мес. (11,6–14,1) в сравнении с 11,3 мес. (10,1–12,5) в группе плацебо (ОР 0,76 [0,64–0,91]). Частота объективного ответа составила 26,7% в группе дурвалумаба в сравнении с 18,7% в группе плацебо. Также было продемонстрировано, что медиана выживаемости сильно зависит от наилучшего достигнутого противоопухолевого ответа. Так, у пациентов в группе дурвалумаба с частичным/полным ответом медиана выживаемости составила 19,5 мес. (95% ДИ: 15,7–28,3), при стабилизации заболевания – 13,6 мес. (95% ДИ: 12,2–14,7), а при прогрессировании заболевания – 5,7 мес. (95% ДИ: 3,6–8,9). В данной статье описаны особенности опухолевого микроокружения и иммуногенности холангиокарциномы, приведены исследования ранних фаз иммунотерапии дурвалумабом и тремелимумабом, выполнен подробный разбор ключевого исследования TOPAZ-1. Также в статье описан клинический случай, демонстрирующий продолжительный контроль рецидивной холангиокарциномы в течение 2 лет, благодаря существенным достижениям в терапии холангиокарциномы в виде внедрения иммунотерапии дурвалумабом, таргетной терапии ивосиденибом и применения новой методики локальной радиоэмболизации.

Ключевые слова: холангиокарцинома, аденокарциномы желчных путей, билиарный рак, метастатический рак, дурвалумаб, тремелимумаб, иммунотерапия, радиоэмболизация

Для цитирования: Ледин ЕВ, Столяров ВИ. Роль дурвалумаба в терапии опухолей желчевыводящих путей. *Медицинский совет.* 2023;17(22):172–180. <https://doi.org/10.21518/ms2023-438>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The role of durvalumab in the treatment of biliary tract tumors

Evgeniy V. Ledin^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-1834-0981>, ledin@inbox.ru

Vladimir I. Stolyarov², <https://orcid.org/0000-0003-1032-3818>, vladimir_stolyarov1@mail.ru

¹ Clinical Hospital No. 2 JSC “Medsi Group of Companies”; 5, Bldg. 4, 2nd Botkin Proezd, Moscow, 125284, Russia

² Federal Medical Biophysical Center named after A.I. Burnazyan; 23, Marshal Novikov St., Moscow, 123098, Russia

Abstract

Malignant biliary tract tumors are highly aggressive, with a 5-year survival rate in advanced disease 2–7%. During last decade therapeutic options for treatment biliary cancer were extremely limited. The unchanged standard of first-line therapy since 2010, based on ABC-02 trial, has been GemCis combination. The TOPAZ-1 phase III trial for the first time for last 12 years reported a survival benefit with the antiprogrammed death cell ligand 1 (anti-PD-L1) durvalumab in combination with gemcitabine and cisplatin in patients with advanced biliary tract cancer, achieving a median survival of 12.9 months (11.6–14.1) compared to 11.3 months (10.1–12.5) in the placebo group (RR 0.76 [0.64–0.91]). The objective response rate was 26.7% in the durvalumab group compared with 18.7% in the placebo group. Median of overall survival is highly dependent on the best antitumor response achieved, with patients in the durvalumab group with a partial/complete response having a median survival of 19.5 months (95% CI: 15.7–28.3), with stable disease 13.6 months (95% CI: 12.2–14.7), and with progression disease 5.7 months (95% CI: 3.6–8.9). This article describes the features of the tumor microenvironment and immunogenicity of cholangiocarcinomas, provides studies of the early phases of immunotherapy with durvalumab and tremelimumab, and provides a detailed analysis of the key study

TOPAZ-1. In addition, we describe a clinical case that demonstrates long-term disease of advanced cholangiocarcinoma due to impact of significant advances in the modern treatment of cholangiocarcinoma with the introduction of immunotherapy with durvalumab, targeted therapy and the use of a new technique of local radioembolization.

Keywords: cholangiocarcinoma, biliary tract adenocarcinomas, biliary cancer, metastatic cancer, durvalumab, tremelimumab, immunotherapy, radioembolization

For citation: Ledin EV, Stolyarov VI. The role of durvalumab in the treatment of biliary tract tumors. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(22):172–180. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-438>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Опухоли печени и желчевыводящих путей занимают около 2% в общей структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями в Российской Федерации [1]. Аденокарцинома билиарного тракта берет начало из эпителиальных клеток желчных путей и диагностируется в 10–15% случаев всех первичных злокачественных новообразований печени, являясь второй по распространенности опухолью печени после гепатоцеллюлярной карциномы [2, 3]. В силу первично бессимптомного характера течения, трудностей диагностики и тяжести состояния пациентов в дебюте заболевания к моменту постановки диагноза радикальное хирургическое лечение возможно только в ≈10–30% случаев [2, 4, 5]. Согласно анализу C. Neuzillet et al., который включил в себя более 3,5 тыс. пациентов с впервые выявленной холангиокарциномой во Франции в период с 2014 по 2015 г., в 24% случаев больные умерли в госпитале первого контакта, а из выписанных пациентов только 35% подверглись специфическому противоопухолевому лечению (11% – хирургия, 23,8% – паллиативная химиотерапия), остальные 65% были направлены на симптоматическую терапию [6]. Распространенная холангиокарцинома является высокоагрессивной опухолью с неблагоприятным прогнозом, 5-летняя выживаемость у данной группы пациентов не превышает 2–7% [7, 8].

Долгое время возможности системной терапии распространенного билиарного рака были крайне ограниченными [9]. Схема GemCis (гемцитабин + цисплатин) являлась стандартом терапии первой линии с 2010 г., основываясь на данных британского исследования ABC-02 и продемонстрировав медиану общей выживаемости 11,7 мес., в сравнении с 8,1 мес. при монотерапии гемцитабином [10]. Более глубокое понимание генетических механизмов развития холангиокарциномы в последние годы позволило найти такие таргетируемые драйверные мутации, как IDH1, FGFR2, RET, NTRK, BRAF V600E и др., что сделало холангиокарциному одной из самых «интересных» опухолей в отношении молекулярно-направленной терапии, однако даже при использовании расширенных генетических исследований выявить таргетируемую мутацию удается не более чем в 40% случаев [11–14]. Существенно изменить парадигму лечения холангиокарциномы и обновить стандарт первой линии терапии впервые на протяжении более чем десяти прошедших лет удалось благодаря внедрению иммунотерапии дурвалумабом и добавлению его к цитостатическому дуплету GemCis [15, 16].

ОСОБЕННОСТИ ОПУХОЛЕВОГО МИКРООКРУЖЕНИЯ И ИММУНОГЕННОСТИ ХОЛАНГИОКАРЦИНОМЫ

Опухолевое микроокружение холангиокарциномы примечательно выраженной десмопластической реакцией и преобладанием в нем активированных опухоль-ассоциированных фибробластов (ОАФ) [17]. ОАФ играют существенную роль в увеличении потенциала пролиферации и инвазии опухолевых клеток холангиокарциномы, стимулируя опухолевый ангиогенез и рост патологических лимфатических капилляров, что способствует раннему метастазированию. Также велика роль ОАФ в создании иммуносупрессивной среды путем секреции провоспалительных агентов и привлечения опухоль-ассоциированных макрофагов, которые способствуют механизму иммунного ускользания [18]. Другой важной особенностью иммуносупрессивного микроокружения является то, что такие ключевые клетки противоопухолевого иммунитета, как цитотоксические CD8⁺-лимфоциты, преимущественно инфильтрируют фиброзные септы и периферические участки опухоли в сравнении с центральными участками опухоли. Клетки врожденного противоопухолевого иммунитета – NK-клетки элиминируются из опухолевого массива и не способны выполнять свою функцию [18]. Непосредственно опухолевая ткань преимущественно насыщена регуляторными T-лимфоцитами, на поверхности которых наблюдается гиперэкспрессия PD-1 (programmed cell death protein 1) и CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4), ответственных за иммуносупрессивный эффект [19]. Именно эти факторы способствуют классическому представлению холангиокарциномы как иммунологически «холодной» опухоли [20, 21]. Существуют теории, что сочетание классической химиотерапии или лучевой терапии в комбинации с иммунотерапией может трансформировать опухолевое микроокружение холангиокарциномы в иммунологически «горячее» [22, 23]. В частности, существуют данные, что схема GemCis способна повышать иммуногенность ряда опухолей [24], а исследование N. Sawasdee et al. [25] продемонстрировало на культуре клеток холангиокарциномы способность гемцитабина потенцировать эффект цитотоксических T-лимфоцитов.

Также необходимо отметить, что важным фактором, повлиявшим на относительно долгое внедрение иммунотерапии в лечении холангиокарциномы, послужило то, что такие классические биомаркеры ответа на иммунотерапию, как dMMR/MSI или высокая мутационная нагрузка, встречаются в холангиокарциномах редко – менее чем в 5% случаев [26–28].

ДУРВАЛУМАБ: ХАРАКТЕРИСТИКА ПРЕПАРАТА

Дурвалумаб (Д) является гуманизированным моноклональным антителом IgG1, имеющим сродство к PD-L1 (programmed death-ligand 1). PD-L1 – трансмембранный белок, являющийся лигандом к PD-1, который экспрессируется на поверхности опухолевых клеток и опухоль-ассоциированных макрофагов, инфильтрирующих опухоль. PD-1 – мембранный белок, который экспрессируется на поверхности регулирующих и цитотоксических лимфоцитов [29, 30]. С помощью образования комплекса PD-L1/PD-1 между опухолевой клеткой и лимфоцитом осуществляется механизм ускользания опухоли от иммунного ответа путем ингибирования пролиферации Т-лимфоцитов и их эффекторных функций (цитотоксичность, секреция цитокинов) [31, 32]. Связывание молекулы дурвалумаба с белком PD-L1 препятствует образованию комплекса PD-L1/PD-1, тем самым ингибируя механизм иммунного ускользания, что позволяет цитотоксическим лимфоцитам вновь осуществлять свою противоопухолевую активность [33].

РАННИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ДУРВАЛУМАБА В ТЕРАПИИ БИЛИАРНОГО РАКА

Исследование первой фазы терапии дурвалумабом распространенного билиарного рака в связи с обнадеживающими результатами расширилось на большее количество пациентов, чем планировалось изначально, презентация работы состоялась в 2019 г. [34]. В данное исследование включались пациенты азиатской популяции с распространенным билиарным раком, которые в среднем получили 2 линии предшествующей системной терапии, имели ECOG-статус 0–1 и средний возраст 64 года. Пациенты были разделены на две когорты: первая когорта получала монотерапию дурвалумабом в дозировке 10 мг/кг, цикл 2 нед. (n = 42), вторая когорта получала комбинацию дурвалумаба в дозировке 20 мг/кг и тремелимумаба (ингибитор CTLA-4) в дозировке 1 мг/кг, цикл 4 нед. (n = 65). У 5% пациентов отмечен частичный ответ в группе дурвалумаба и у 11% в группе комбинации. Медиана общей выживаемости составила 8,1 (95% CI: 5,6–10,1) и 10,1 мес. (95% CI: 6,2–11,4) соответственно. Сравнения когорт между собой не проводилось, т. к. при планировании исследования это не рассчитывалось. Нежелательные явления (НЯ) любой степени зафиксированы в 64% и 82% случаев, НЯ \geq 3-й ст. – у 19% и 23% пациентов, что привело к прерыванию лечения у 2 и 5 пациентов соответственно. В группе комбинации зафиксирован один летальный случай, связанный с лекарственно-индуцированной печеночной недостаточностью [34]. Удовлетворительные результаты стали предпосылкой для проведения исследований II фазы.

В июне 2022 г. опубликованы результаты одноцентрового рандомизированного исследования II фазы, проходившего в Сеульском национальном университетском госпитале, в котором исследовалось добавление дурвалумаба (Д) + тремелимумаба (Т) к дуплету GemCis [35]. В исследование включались пациенты с нерезекта-

бельным или рецидивным билиарным раком, ранее не получавшие противоопухолевую терапию. Одной из гипотез исследования являлась способность химиотерапии индуцировать иммунный ответ. Исходя из этого, первой группе пациентов стартовый курс терапии проводился только цитостатическим блоком GemCis, а комбинация «Д + Т» добавлялась ко второму и последующим курсам GemCis (n = 30); во второй группе терапия GemCis + Д проводилась с первого курса (n = 47); третьей группе с первого курса проводилась терапия GemCis + Д + Т (n = 47). Лечение проводилось до прогрессирования и/или непереносимой токсичности, максимально допускалось 4 введения тремелимумаба. Первичной конечной точкой исследования являлась частота объективного ответа (ЧОО), вторичной – выживаемость без прогрессирования (ВБП). ЧОО составила 50%, 72% и 70%, ВБП составила 12,8 мес. (95% ДИ 10,1–15,4), 11,8 мес. (95% ДИ 6,9–16,6) и 12,3 мес. (95% ДИ 9,3–15,2) соответственно. Подгрупповой анализ показал, что исходная экспрессия PD-L1 не влияет на ЧОО или ВБП. Также в данном исследовании был проведен анализ изменения экспрессии PD-L1 после первого проведенного цикла в сравнении с исходной экспрессией, по результатам которого получены достоверные данные, что ВБП и ОВ у пациентов со снижением уровня экспрессии PD-L1 после первого курса хуже в сравнении с пациентами, у которых снижения уровня экспрессии не произошло (ВБП: 11,7 мес. vs 4,9 мес., p = 0,0001; ОВ: 18,1 мес. vs 6,5 мес., p = 0,035).

На конгрессе ESMO в 2022 г. A. Vogel представил результаты проспективного рандомизированного мультицентрового исследования II фазы IMMUCHEC. В данной работе ставилась задача исследовать необходимость добавления тремелимумаба (Т) к комбинации GemCis + дурвалумаба (Д) [36]. В исследование включались пациенты с метастатическим билиарным раком, раком желчного пузыря, ECOG-статусом 0–1, ранее не получавшие системной терапии по поводу метастатического рака. Первичной конечной точкой являлась ЧОО, вторичными конечными точками – ВБП и ОВ. Пациентов распределили на 5 рукавов в соответствии с проводимой терапией: А – Gem + Д + Т (n = 22); В – GemCis + Д + Т (n = 22); С – GemCis (n = 35); D – GemCis + Д + Т (однократно) (n = 30); Е – GemCis + Д (n = 29). Полученные результаты ЧОО и мОВ в соответствии с рукавами: А – 4,6% и 7,3 мес.; В – 18,2% и 12,3 мес.; С – 28,6% и 16,9 мес.; D – 26,7% и 22,73 мес.; Е – 20,7% и 12,8 мес. Авторами исследования сделан вывод, что добавление тремелимумаба к схеме «GemCis + дурвалумаб» не приносит дополнительной пользы и является нецелесообразным, хотя из представленных данных исследования создается впечатление о незавершенности данного вопроса и необходимости в дальнейших более крупных исследованиях [36].

ТОПАЗ-1 – ПЕРВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ III ФАЗЫ

ТОПАЗ-1 – первое мультицентровое двойное слепое плацебо-контролируемое исследование III фазы по исследованию комбинации «GemCis + дурвалумаб» в терапии

первой линии неоперабельного (13,9%) или метастатического (86%) билиарного рака; опубликовано в июне 2022 г. [16]. В исследование было включено 684 пациента, из них 55,9% страдали внутрипеченочной холангиокарциномой, 19,1% – внепеченочной холангиокарциномой и 25% – раком желчного пузыря. Рандомизация в группы дурвалумаба и плацебо производилась в соотношении 1:1. Первичной конечной точкой являлась ОВ, вторичными конечными точками – ВБП, ЧОО, продолжительность ответа (ПО) и эффективность в зависимости от уровня экспрессии PD-L1. По данным последнего обновления анализа выживаемости, которое было представлено на конгрессе ESMO в сентябре 2022 г., по достижении медианы наблюдения 23,4 мес. (20,6–25,2) и 22,4 (21,4–23,8) мес. в группах дурвалумаба и плацебо медианы выживаемости составили 12,9 мес. (11,6–14,1) и 11,3 мес. (10,1–12,5) соответственно (ОР 0,76 [0,64–0,91]) [37]. Расхождение кривых выживаемости Каплана – Мейера наблюдалось после 6 мес. терапии. Данные 12-, 18-, 24-месячной выживаемости в группах дурвалумаба и плацебо составили: 54,1%, 48%, 35,1% и 25,6%, 24,9%, 10,4% соответственно. Медиана ВБП в группе дурвалумаба составила 7,2 мес. (95% ДИ, 6,7–7,4), в группе плацебо – 5,7 мес. (95% ДИ, 5,6–6,7), ОР 0,75 (95% ДИ, 0,63–0,89; $p = 0,001$). Добавление дурвалумаба также позволило достичь достоверно более высокого показателя ЧОО – 26,7% и контроля заболевания – 85,3% в сравнении с 18,7% и 82,6% в группе плацебо. Медианы продолжительности ответа оказались равными 6,4 мес. (ИКР 4,6–17,2) и 6,2 мес. (ИКР 3,8–9,0), однако в группе дурвалумаба отмечено большее количество продолжительных ответов, сохраняющихся более 12 мес. – 26,1% против 15,0% в группе плацебо. Также авторы представили поданализ данных выживаемости в зависимости от наилучшего противоопухолевого ответа: при достижении частичного или полного ответа медианы выживаемости составили 19,5 мес. (15,7–28,3) и 15,7 мес. (14,0–19,0), при стабилизации заболевания – 13,6 мес. (12,2–14,7) и 11,5 мес. (9,9–12,8), при прогрессировании заболевания – 5,7 мес. (3,6–8,9) и 6,7 мес. (4,5–8,5) в группах дурвалумаба и плацебо соответственно (рис. 1). Также обновленный поданализ данных продемонстрировал, что уровень исходной экспрессии PD-L1 TAP (tumor area positivity) $\geq 1\%$ оказал значимое влияние на общую выживаемость – ОР 0,75 (0,60–0,93) (рис. 2).

Добавление дурвалумаба к комбинации GemCis не повлияло на увеличение токсичности терапии, таким образом, токсичность любой степени и 3–4-й ст. наблюдалась в 99,4% и 76,7% случаев в группе иммунотерапии и в 98,8% и 77,8% случаев – в группе плацебо соответственно. Частота НЯ, которые привели к отмене терапии, составила 13% в группе дурвалумаба и 15,2% – в группе плацебо. Наиболее частыми НЯ 3-й или 4-й ст. тяжести, связанными с лечением, в группе дурвалумаба были гематологические: снижение количества нейтрофилов (20,7%), анемия (18,9%), снижение количества тромбоцитов (8,0%). Смертей, связанных с терапией, зафиксировано 12 (3,6%) в группе иммунотерапии, 14 (4,1%) – в группе плацебо. Иммунологически-связанных НЯ в группе дурвалумаба

любой степени тяжести наблюдалось 12,7%, из которых самыми частыми оказались гипотиреозидизм (5,9%), дерматит/сыпь (3,6%), печеночная токсичность и надпочечниковая недостаточность (по 1,2%) [16].

Аденокарциномы билиарного тракта характеризуются большим спектром молекулярных нарушений. Авторами исследования TOPAZ-1 был поставлен вопрос, влияет ли наличие мутаций на эффективность иммунотерапии дурвалумабом. С этой целью были отобраны образцы ткани наиболее высокого качества у 214 пациентов из группы дурвалумаба (63%) и у 227 (66%) пациентов из группы плацебо для молекулярно-генетического тестирования с помощью панели Foundation One. Получены следующие результаты частоты клинически значимых мутаций у пациентов в TOPAZ-1: потеря CDKN2A – 25,2%, мутация KRAS – 24%, IDH1 – 8,8%, амплификация – ERBB2 7,9%, мутация BRCA 1/2 – 4,3%, BRAF – 3,6%, перестройка FGFR2 – 3,4%. Полученные показатели в целом соотносятся с мировыми данными по частоте мутаций в билиарном раке [14]. При проведении подгруппового анализа влияния мутационного статуса на общую выживаемость дурвалумаб показал сохранение превосходства над плацебо во всех группах, как и у пациентов с диким типом, так и у пациентов с выявленными мутациями. Частота объективного ответа также значимо не отличалась от мутационного статуса и была выше в группе дурвалумаба [38].

Исследовательской группой M. Rimini et al. в мае 2023 г. впервые опубликованы данные реальной клинической практики использования схемы «GemCis + дурвалумаб» в первой линии терапии билиарного рака, собранные в 17 итальянских центрах в период с февраля по ноябрь 2022 г. ($n = 145$). Медиана ОВ составила 12,9 мес. (95% ДИ: 10,9–12,9), мВБП – 8,9 мес. (95% ДИ: 7,4–11,7), ЧОО – 34,5%, контроль заболевания – 87,6%, что в целом повторяет результаты TOPAZ-1, демонстрируя даже несколько большую ЧОО. Также авторы привели данные, что 11,7% пациентам потребовалось назначение антибиотиков на старте терапии, а 30,3% потребовалось выполнение стентирования/дренирования желчных протоков [39].

На основе исследования TOPAZ-1, в сентябре 2022 г., комбинация «GemCis + дурвалумаб» одобрена FDA в качестве терапии первой линии распространенного билиарного рака. На данный момент схема «GemCis + дурвалумаб» рекомендуется большинством профессиональных сообществ, включая отечественные рекомендации RUSSCO, в качестве стандарта первой линии терапии нерезектабельного или метастатического рака билиарных путей¹ [4, 40, 41].

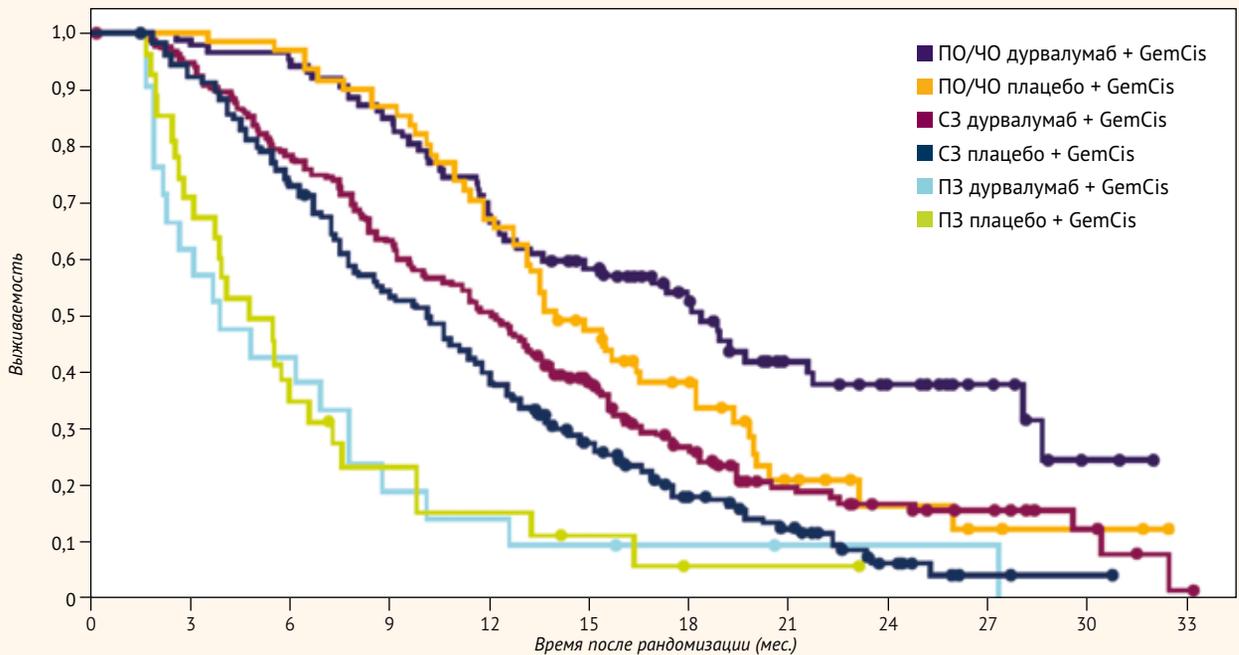
НЕКОТОРЫЕ ПЕРСПЕКТИВНЫЕ ТЕКУЩИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ДУРВАЛУМАБА И ТРЕМЕЛИМУМАБА В ЛЕЧЕНИИ ХОЛАНГИОКАРЦИНОМЫ

В азиатском медицинском центре Сеула в данный момент проходит исследование II фазы по периоперационному исследованию схемы «GemCis + дурвалумаб» в сравнении с GemCis при хирургическом лечении

¹ National Comprehensive Cancer Network. Biliary tract cancer (Version 2.2023). Availabel at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/btc.pdf.

● **Рисунок 1.** Зависимость общей выживаемости от лучшего объективного ответа
 ● **Figure 1.** Association between overall survival rates and the best objective response

	Ответ (ПО/ЧО)		Стабилизация		Прогрессирование	
	Дурвалумаб + GemCis (n = 91)	Плацебо + GemCis (n = 64)	Дурвалумаб + GemCis (n = 194)	Плацебо + GemCis (n = 22)	Дурвалумаб + GemCis (n = 91)	Плацебо + GemCis (n = 29)
Медиана ОВ (95% ДИ), мес.	19,5 (15,7–28,3)	15,7 (14,0–19,)	13,6 (12,2–14,7)	11,5 (9,9–12,8)	5,7 (3,6–8,9)	6,7 (4,5–8,5)
12 мес. ОВ, % (95% ДИ)	75,8 (65,6–83,4)	75,0 (62,5–83,9)	57,5 (50,2–64,1)	48,0 (41,2–54,5)	18,2 (5,7–36,3)	19,2 (7,2–35,5)
18 мес. ОВ, % (95% ДИ)	57,6 (46,6–67,1)	41,1 (28,7–53,0)	32,1 (25,4–39,1)	23,8 (18,2–29,9)	13,6 (3,4–30,9)	10,2 (2,1–25,9)
24 мес. ОВ, % (95% ДИ)	40,6 (29,0–51,8)	20,5 (9,8–33,9)	20,7 (14,5–27,6)	10,6 (6,1–16,5)	13,6 (3,4–30,9)	0
ОВ ОР (95% ДИ)*	0,69 (0,46–1,04)		0,77 (0,62–0,96)		НП	



ПО/ЧО дурвалумаб + GemCis	91	91	91	91	91	88	88	88	84	81	78	73	69	63	58	54	50	43	39	33	27	24	22	20	18	16	13	9	8	4	3	2	1	0	0	
ПО/ЧО плацебо + GemCis	64	64	64	64	64	53	63	62	60	58	56	53	48	44	40	32	30	25	22	17	15	11	8	7	5	5	5	3	2	2	2	2	2	1	0	0
С3 дурвалумаб + GemCis	194	194	193	193	186	175	167	154	147	140	125	116	111	102	91	77	65	51	47	39	32	26	24	23	17	16	13	11	9	6	5	3	2	1	0	
С3 плацебо + GemCis	217	217	217	216	206	195	178	164	150	131	122	115	103	88	79	67	58	48	41	35	31	25	20	13	9	6	4	2	1	1	1	1	0	0	0	0
ПЗ дурвалумаб + GemCis	22	22	22	22	15	13	11	10	9	6	5	5	4	4	3	3	3	2	2	2	2	2	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	
ПЗ плацебо + GemCis	29	29	29	29	23	20	16	12	10	7	7	5	5	5	5	4	3	3	2	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	

Для избежания искажений только пациенты с выживаемостью ≥ 3 месяца были включены в анализ зависимости ОВ от лучшего объективного ответа.
 * Дурвалумаб + GemCis против Плацебо + GemCis. ОР < 1 – в пользу Дурвалумаб + GemCis.
 ДИ – доверительный интервал; ПО – полный ответ; ЧО – частичный ответ; С3 – стабилизация заболевания; ПЗ – прогрессирование заболевания; ОР – отношение рисков; ОВ – общая выживаемость.

локализованной холангиокарциномы (n = 45); первичной точкой исследования является частота R0-резекции, ожидаемая дата завершения исследования – декабрь 2023 г. (NCT04308174)².

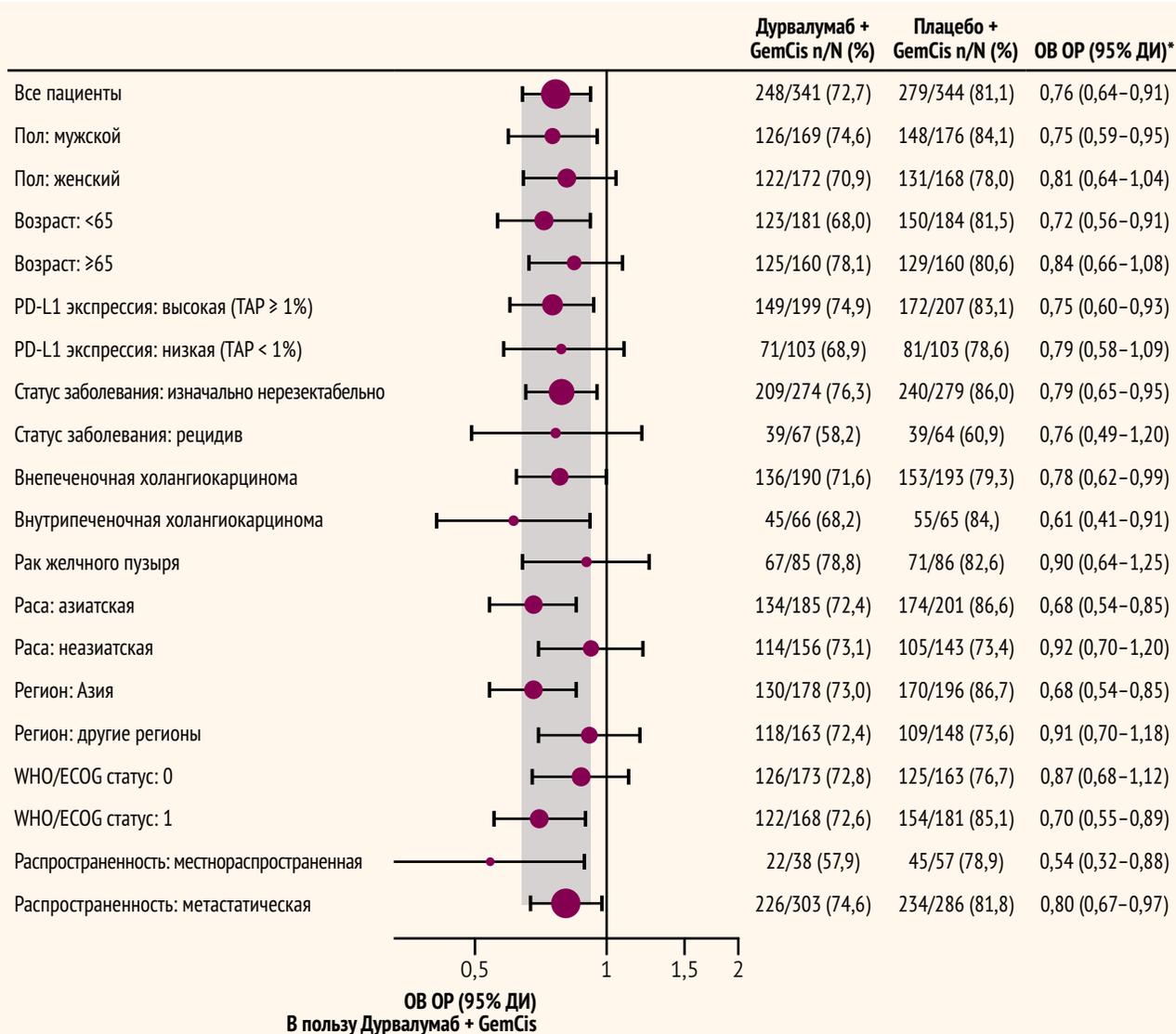
Другим перспективным исследованием, проходящим в этом же центре, является OPTIMUM trial – рандомизированное исследование II фазы, в которое включаются пациенты с нерезектабельным билиарным раком и наличием

дефекта в системе репарации ДНК (мутации BRCA 1/2, CHEK2, ATM, RAD51C, PBRM и др.), ответившие на первую линию платиновой химиотерапии, после чего пациенты рандомизируются на поддерживающую терапию олапарибом и дурвалумабом или только дурвалумабом (NCT05222971) [42]. Набор в исследование продолжается.

ADJUBIL – немецкое многоцентровое исследование II фазы, которое посвящено исследованию режима STRIDE (тремелиумаб 300 мг однократно + дурвалумаб

² <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2023.07.27.23292698>

● **Рисунок 2.** Подгрупповой анализ данных общей выживаемости
 ● **Figure 2.** Subgroup analysis of overall survival rates



ДИ – доверительный интервал; ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group; GemCis – гемцитабин + цисплатин; ОР – отношение рисков; ОВ – общая выживаемость; PD-L1 – programmed cell death ligand-1; TAP – tumor area positivity; WHO – World Health Organization.

1500 мг, цикл 4 нед.) с или без добавления капецитабина в адъювантной терапии билиарного рака сроком до 12 мес. (NCT05239169) [43]. Набор в исследование продолжается.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

В мае 2021 г. у пациента С. по данным компьютерной томографии брюшной полости обнаружено новообразование в S2 паренхимы печени, размерами 63 x 64 мм в аксиальном сечении, высотой до 40 мм. Внепеченочные очаги по данным обследований отсутствовали. В июне 2021 г. выполнена левосторонняя гемигепатэктомия. При проведении послеоперационного гистологического исследования обнаружено очаговое прорастание висцеральной брюшины с внутрипеченочной лимфоваскулярной инвазией, в 7 удаленных лимфоузлах метастазов не обнаружено, край резекции без признаков опухолевого роста. Таким образом, патологоанатомический диагноз

сформировался как умеренно-дифференцированная холангиокарцинома pT3pN0M0. По данным иммуногистохимического исследования образование имеет экспрессию HER-2 2+ и отсутствие экспрессии PD-L1. При выполнении флуоресцентной гибридизации *in situ* амплификации гена *HER-2* не выявлено. Уровень онкомаркера СА 19-9 после операции составил 71 ЕД/мл.

С июня по октябрь 2021 г. пациент С. получал адъювантную химиотерапию капецитабином, после чего переведен под динамическое наблюдение.

Прогрессирование заболевания зафиксировано в феврале 2022 г. По данным позитронно-эмиссионной томографии обнаружены множественные патологические лимфоузлы по большой кривизне желудка, в клетчатке желудочно-ободочной связки, а также увеличенные лимфоузлы параколической зоны и по листку брюшины в зоне послеоперационного рубца. Выявленные лимфоузлы частично сливались в конгломерат размерами до 55 x 23 мм, с $SUV_{max} = 7,52$. Также выявлен

патологический чревный лимфоузел 16 x 12 мм, с $SUV_{max} = 5,06$.

После выполнения диагностической лапароскопии в марте 2022 г. с биопсией очага в большом сальнике рецидив холангиокарциномы подтвердился. Новый опухолевый материал отправлен для выполнения молекулярно-генетического исследования на платформе Foundation One. По данным исследования обнаружено наличие мутации IDH1, микросателлитный статус опухоли оказался стабильным.

Основываясь на результатах исследования TOPAZ-1, принято решение о проведении терапии 1-й линии по схеме «GemCis + дурвалумаб». Уже после проведения первых двух курсов, по данным контрольного обследования, отмечена положительная динамика в виде уменьшения объема инфильтрата и узлов области антрального отдела желудка. Всего с марта по август 2022 г. было проведено 8 запланированных курсов терапии, лечение пациент перенес без осложнений и клинически значимой токсичности.

По данным компьютерной томографии органов брюшной полости от августа 2022 г. отмечено разрешение конгломерата узлов области антрального отдела желудка и брыжейки печеночного изгиба ободочной кишки. Пациент переведен на поддерживающую иммунотерапию дурвалумабом. Уровень СА 19-9 составлял 50 ЕД/мл. С сентября по ноябрь 2022 г. выполнено 4 введения дурвалумаба в поддерживающем режиме.

В ноябре 2022 г. пациент отметил ухудшение самочувствия, появление слабости, продромального состояния. В ходе контрольного обследования вновь обнаружено прогрессирование заболевания в виде появления множественных очагов в печени и по брюшине. Основываясь на данных молекулярно-генетического исследования о наличии мутации IDH1, принято решение начать таргетную терапию ивоседенибом во 2-й линии лечения. В феврале 2023 г. был зафиксирован частичный ответ на терапию, большинство ранее визуализируемых очагов в печени исчезли, очаги по брюшине исчезли полностью.

В июне 2023 г. по данным контрольного обследования вновь обнаружены новые очаги в печени. Однако при детальном пересмотре исследований от ноября 2022 г. и февраля 2023 г. (надир) стало понятно, что часть новых очагов уже присутствовали в паренхиме печени в клинически незначимых размерах в ноябре 2022 г. При выполнении ПЭТ/КТ и МРТ ОБП внепеченочных очагов не найдено. Уровень СА 19-9 составлял 24 МЕ/мл, самочувствие пациента сохранялось удовлетворительным, без жалоб. Таким образом, зарегистрировано олигопрогрессирование заболевания и принято решение о проведении локальной терапии очагов в печени методом радиоэмболизации микросферами иттрия⁹⁰, которая была выполнена в июле 2023 г. Параллельно таргетная терапия продолжалась.

При последнем контрольном обследовании в сентябре 2023 г. зафиксирована стабилизация очагов в печени, однако при этом отмечено развитие достаточно редких

нежелательных явлений в виде радиоиндуцированного гепатита, который проявляется нарушением перфузии паренхимы печени по данным КТ, и отложение депозитов РФП в легких через артериовенозные шунты с формированием радиоиндуцированной пневмонии. Данные побочные явления не сопровождались выраженным нарушением функции печени (АЛТ – 94 ЕД/мл, АСТ – 103 ЕД/мл, общий билирубин – 36,3 мкмоль/л) или легких. С целью купирования данного состояния проводилась терапия глюкокортикостероидами с успешным исходом. Таргетная терапия продолжается по настоящий день.

ОБСУЖДЕНИЕ

Данный клинический случай иллюстрирует широкую палитру новых терапевтических и интервенционных возможностей в лечении холангиокарциномы, которые активно внедряются в онкологическую практику в течение нескольких последних лет. Роль дурвалумаба в терапии распространенной холангиокарциномы подробно описана в обзорной части данной статьи.

Ивоседениб – первый представитель класса ингибиторов изоцетрат дегидрогеназы-1 (IDH-1), ранее одобренный для лечения острой миелоидной лейкемии с мутацией IDH-1. Данная мутация встречается приблизительно в 13% случаев внутриспеченочной холангиокарциномы и 1% случаев внепеченочной холангиокарциномы. В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании III фазы ClarIDHy, в которое включались пациенты с распространенной предлежательной холангиокарциномой с наличием мутации IDH-1, ивоседениб продемонстрировал медиану общей выживаемости 10,3 мес. против 5,1 мес. в группе плацебо (ОР 0,49 [95% ДИ, 0,34–0,70]) [44]. На основании данного исследования ивоседениб получил одобрение FDA для терапии метастатической и местнораспространенной холангиокарциномы во 2-й и последующих линиях в августе 2021 г.

Радиоэмболизация с применением микросфер иттрия⁹⁰ – это новый метод локального лечения печеночных опухолей, который может применяться как на первом этапе лечения неоперабельной местнораспространенной холангиокарциномы, так и при лечении олигометастатической болезни. В исследовании II фазы MISPHEC радиоэмболизация микросферами иттрия⁹⁰ применялась совместно с терапией GemCis первым этапом лечения местнораспространенной холангиокарциномы. В данное исследование был включен 41 пациент, медиана общей выживаемости составила 22 мес., у 9 пациентов удалось достигнуть эффекта «понижения стадии» с последующим выполнением хирургического вмешательства [45].

Таким образом, в описанном клиническом случае применение иммунотерапии дурвалумабом с последующей молекулярно-направленной терапией ивоседенибом и локальной радиоэмболизацией очагов в печени позволяет пациенту с распространенной холангиокарциномой получать терапию уже более 2 лет и иметь при этом удовлетворительный функциональный статус.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Холангиокарцинома представляет собой редкую, но при этом высокоагрессивную опухоль, которая в большинстве случаев обнаруживается на продвинутых стадиях заболевания. Возможности терапии нерезектабельной или метастатической холангиокарциномы были долгое

время ограничены, но добавление иммунотерапии дурвалумабом к цитостатическому дуплету GemCis в первой линии терапии впервые за последнюю декаду позволило значимо улучшить прогноз данной группы больных.

Поступила / Received 02.10.2023
Поступила после рецензирования / Revised 25.10.2023
Принята в печать / Accepted 08.11.2023

Список литературы / References

- Каприн АД, Старинский ВВ, Шахзадова АО. (ред). *Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность)*. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена; 2021. 252 с. Режим доступа: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2022/11/zlokachestvennye-novooobrazovaniya-v-rossii-v-2021-g_zabolevaemost-i-smertnost.pdf.
- Forner A, Vidili G, Rengo M, Bujanda L, Ponz-Sarvisé M, Lamarca A. Clinical presentation, diagnosis and staging of cholangiocarcinoma. *Liver Int*. 2019;39(5):98–107. <https://doi.org/10.1111/liv.14086>.
- Valle JW, Kelley RK, Nervi B, Oh DY, Zhu AX. Biliary tract cancer. *Lancet*. 2021;397(10272):428–444. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00153-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00153-7).
- EASL-ILCA Clinical Practice Guidelines on the management of intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Hepatol*. 2023;79(1):181–208. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2023.03.010>.
- Neumann UP, Schmeding M. Role of surgery in cholangiocarcinoma: From resection to transplantation. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2015;29(2):295–308. <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2015.02.007>.
- Neuzillet C, Emery C, Teissier C, Bouée S, Lièvre A. Patient healthcare trajectories of intrahepatic cholangiocarcinoma in France: A nationwide retrospective analysis. *Lancet Reg Health Eur*. 2022;15:100324. <https://doi.org/10.1016/j.lanpe.2022.100324>.
- Banales JM, Marin JG, Lamarca A, Rodrigues PM, Khan SA, Roberts LR et al. Cholangiocarcinoma 2020: the next horizon in mechanisms and management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020;17(9):557–588. <https://doi.org/10.1038/s41575-020-0310-z>.
- Ali H, Tedder B, Waqar SH, Mohamed R, Cate EL, Ali E. Changing incidence and survival of intrahepatic cholangiocarcinoma based on Surveillance, Epidemiology, and End Results Database (2000–2017). *Ann Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2022;26(3):235–243. <https://doi.org/10.14701/ahbps.21-173>.
- Woods E, Le D, Jakka BK, Manne A. Changing Landscape of Systemic Therapy in Biliary Tract Cancer. *Cancers*. 2022;14(9):2137. <https://doi.org/10.3390/cancers14092137>.
- Valle J, Wasan H, Palmer DH, Cunningham D, Anthony 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>.
- Moris D, Palta M, Kim C, Allen PJ, Morse MA, Lidsky ME. Advances in the treatment of intrahepatic cholangiocarcinoma: An overview of the current and future therapeutic landscape for clinicians. *CA Cancer J Clin*. 2023;73(2):198–222. <https://doi.org/10.3322/caac.21759>.
- Abou-Alfa GK, Macarulla T, Milind MJ, Kelley RK, Lubner SJ, 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).
- Goyal L, Meric-Bernstam F, Hollebecque A, Valle JW, Morizane C, Karasic TB et al. Futibatinib for FGFR2-Rearranged Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *N Engl J Med*. 2023;388(3):228–239. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2206834>.
- Gupta A, Kurzrock R, Adashek JJ. Evolution of the Targeted Therapy Landscape for Cholangiocarcinoma: Is Cholangiocarcinoma the “NSCLC” of GI Oncology? *Cancers (Basel)*. 2023;15(5):1578. <https://doi.org/10.3390/cancers15051578>.
- Ricci AD, D'Alessandro R, Rizzo A, Schirizzi A, Vallarelli S, Ostuni C et al. Durvalumab in advanced cholangiocarcinoma: is someone knocking down the door? *Immunotherapy*. 2023;15(7):477–486. <https://doi.org/10.2217/imt-2022-0301>.
- Oh DY, He AW, Qin S, Chen LT, Okusaka T, Vogel A et al. Durvalumab plus Gemcitabine and Cisplatin in Advanced Biliary Tract Cancer. *NEJM Evid*. 2022;1(8):EVID0a2200015. <https://doi.org/10.1056/EVID0a2200015>.
- Chuaysri C, Thuwajit P, Paupairoj A, Chau-In S, Suthiphongchai T, Thuwajit C. Alpha-smooth muscle actin-positive fibroblasts promote biliary cell proliferation and correlate with poor survival in cholangiocarcinoma. *Oncol Rep*. 2009;21(4):957–969. https://doi.org/10.3892/or_00000309.
- Fabris L, Perugorria MJ, Mertens J, Björkström NK, Cramer T, Lleo A et al. The tumour microenvironment and immune milieu of cholangiocarcinoma. *Liver Int*. 2019;39(5):63–78. <https://doi.org/10.1111/liv.14098>.
- Zhou G, Sprengers D, Mancham S, Erkens R, Boor PC, Beek AA et al. Reduction of immunosuppressive tumor microenvironment in cholangiocarcinoma by ex vivo targeting immune checkpoint molecules. *J Hepatol*. 2019;71(4):753–762. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.05.026>.
- Sabbatino F, Villani V, Yearley JH, Deshpande V, Cai L, Konstantinidis IT et al. PD-L1 and HLA Class I Antigen Expression and Clinical Course of the Disease in Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *Clin Cancer Res*. 2016;22(2):470–478. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-15-0715>.
- Yu X, Zhu L, Wang T, Chen J. Immune microenvironment of cholangiocarcinoma: Biological concepts and treatment strategies. *Front Immunol*. 2023;14:1037945. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1037945>.
- Heinhuis KM, Ros W, Kok M, Steeghs N, Beijnen JH, Schellens JHM. Enhancing antitumor response by combining immune checkpoint inhibitors with chemotherapy in solid tumors. *Ann Oncol*. 2019;30(2):219–235. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy551>.
- Vanpouille-Box C, Formenti SC, Demaria S. Toward Precision Radiotherapy for Use with Immune Checkpoint Blockers. *Clin Cancer Res*. 2018;24(2):259–265. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-16-0037>.
- Liu W, Fowler D, Smith P, Dalgleish AG. Pre-treatment with chemotherapy can enhance the antigenicity and immunogenicity of tumours by promoting adaptive immune responses. *Br J Cancer*. 2010;102(1):115–123. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6605465>.
- Sawasdee N, Thepmalee C, Sujitjoo J, Yongpitakwattana P, Junking M, Pongvarin N et al. Gemcitabine enhances cytotoxic activity of effector T-lymphocytes against chemo-resistant cholangiocarcinoma cells. *Int Immunopharmacol*. 2020;78:106006. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2019.106006>.
- Le DT, Durham JN, Smith KN, Wang H, Bartlett BR, Aulakh LK et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science*. 2017;357(6349):409–413. <https://doi.org/10.1126/science.aan6733>.
- Marabelle A, Fakih M, Lopez J, Shah M, Shapira-Frommer R, Nakagawa K et al. Association of tumour mutational burden with outcomes in patients with advanced solid tumours treated with pembrolizumab: prospective biomarker analysis of the multicohort, open-label, phase 2 KEYNOTE-158 study. *Lancet Oncol*. 2020;21(10):1353–1365. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30445-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30445-9).
- Merters J, Lamarca A. Integrating cytotoxic, targeted and immune therapies for cholangiocarcinoma. *J Hepatol*. 2023;78(3):652–657. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2022.11.005>.
- Ishida Y, Agata Y, Shibahara K, Honjo T. Induced expression of PD-1, a novel member of the immunoglobulin gene superfamily, upon programmed cell death. *EMBO J*. 1992;11(11):3887–3895. <https://doi.org/10.1002/j.1460-2075.1992.tb05481.x>.
- Okazaki T, Honjo T. PD-1 and PD-1 ligands: from discovery to clinical application. *Int Immunol*. 2007;19(7):813–824. <https://doi.org/10.1093/intimm/dxm057>.
- Iwai Y, Ishida M, Tanaka Y, Okazaki T, Honjo T, Minato N. Involvement of PD-L1 on tumor cells in the escape from host immune system and tumor immunotherapy by PD-L1 blockade. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002;99(19):12293–12297. <https://doi.org/10.1073/pnas.192461099>.
- Nishimura H, Minato N, Nakano T, Honjo T. Immunological studies on PD-1 deficient mice: implication of PD-1 as a negative regulator for B cell responses. *Int Immunol*. 1998;10(10):1563–1572. <https://doi.org/10.1093/intimm/10.10.1563>.
- Tan S, Liu K, Chai Y, Zhang CH, Gao S, Gao GF, Qi J. Distinct PD-L1 binding characteristics of therapeutic monoclonal antibody durvalumab. *Protein Cell*. 2018;9(1):135–139. <https://doi.org/10.1007/s13238-017-0412-8>.
- Ioka T, Ueno M, Oh DY, Fujiwara Y, Chen JS, Doki Y et al. Evaluation of safety and tolerability of durvalumab (D) with or without tremelimumab (T) in patients (pts) with biliary tract cancer (BTC). *J Clin Oncol*. 2019;37(4):387–387. https://doi.org/10.1200/JCO.2019.37.4_suppl.387.
- Oh DY, Lee KH, Lee DW, Yoon J, Kim TY, Bang JH et al. Gemcitabine and cisplatin plus durvalumab with or without tremelimumab in chemotherapy-naïve patients with advanced biliary tract cancer: an open-label, single-centre, phase 2 study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2022;7(6):522–532. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(22\)00043-7](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(22)00043-7).
- Vogel A, Boeck S, Waidmann O, Bitzer M, Wenzel P, Belle S et al. 52MO A randomized phase II trial of durvalumab and tremelimumab with gemcitabine or gemcitabine and cisplatin compared to gemcitabine and cis-

- platin in treatment-naïve patients with CHolangio- and gallbladder Carcinoma (IMMUCHEC). *Ann Oncol.* 2022;33(7):563. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.07.080>.
37. Oh D, He AR, Qin S, Chen L, Okusaka T, Vogel A et al. Updated overall survival (OS) from the phase III TOPAZ-1 study of durvalumab (D) or placebo (PBO) plus gemcitabine and cisplatin (+ GC) in patients (pts) with advanced biliary tract cancer (BTC). *Ann Oncol.* 2022;33(9):1462–1463. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.10.114>.
 38. Valle JW, Qin S, Antonuzzo L, Tougeron D, Lee C, Tan BJ, Ikeda M. Impact of mutation status on efficacy outcomes in TOPAZ-1: A phase III study of durvalumab (D) or placebo (PBO) plus gemcitabine and cisplatin (+GC) in advanced biliary tract cancer (BTC). *Ann Oncol.* 2022;33(9):1454–1484. <https://doi.org/10.1016/j.annonc/annonc1123>.
 39. Rimini M, Fornaro L, Lonardi S, Niger M, Lavacchi D, Pressiani T et al. Durvalumab plus gemcitabine and cisplatin in advanced biliary tract cancer: An early exploratory analysis of real-world data. *Liver Int.* 2023;43(8):1803–1812. <https://doi.org/10.1111/liv.15641>.
 40. Vogel A, Bridgewater J, Edeline J, Kelley RK, Klumpen HJ, Malka D et al. Biliary tract cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2023;34(2):127–140. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.10.506>.
 41. Бредер ВВ, Базин ИС, Балахнин ПВ, Виршке ЭР, Косырев ВЮ, Ледин ЕВ и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению больных злокачественными опухолями печени и желчевыводящей системы. *Злокачественные опухоли.* 2022;12(3s2-1):467–529. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-467-529>.
 42. Breder VV, Bazin IS, Balakhnin PV, Virshke ER, Kosyrev VYu, Ledin EV et al. Practical recommendations for drug treatment of patients with malignant tumors of the liver and biliary system. *Malignant Tumors.* 2022;12(3s2-1):467–529. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-467-529>.
 43. Kim Y, Ok B, Park I, Ryou BY, Kim KP, Yoo C. Randomized phase 2 study of maintenance olaparib vs olaparib plus durvalumab for DNA damage repair (DDR) gene mutated unresectable or metastatic biliary tract cancer (BTC) with durable response to first-line platinum-based chemotherapy: OPTIMUM trial. *J Clin Oncol.* 2023;41(16):4180. https://doi.org/10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.TPS4180.
 44. Goetze TO, Kochen L, Vortmeyer D, Al-Batran SE, Habibzadeh T, Brunner M et al. ADJUBIL: A phase II study of immunotherapy with durvalumab and tremelimumab in combination with capecitabine or without capecitabine in adjuvant situation for biliary tract cancer. *J Clin Oncol.* 2023;41(16):4187. https://doi.org/10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.TPS4187.
 45. Zhu AX, Macarulla T, Javle MM, Kelley K, Lubner SJ, Adevaet J et al. Final Overall Survival Efficacy Results of Ivosidenib for Patients With Advanced Cholangiocarcinoma With IDH1 Mutation: The Phase 3 Randomized Clinical ClarIDHy Trial. *JAMA Oncol.* 2021;7(11):1669–1677. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2021.3836>.
 46. Edeline J, Toucheffeu Y, Guiu B, Farge O, Tougeron D, Baumgaertner I et al. Radioembolization Plus Chemotherapy for First-line Treatment of Locally Advanced Intrahepatic Cholangiocarcinoma: A Phase 2 Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2020;6(1):51–59. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2019.3702>.

Информация об авторах:

Ледин Евгений Витальевич, к.м.н., руководитель центра химиотерапии, заведующий отделением химиотерапии, врач-химиотерапевт, онколог, Клиническая больница №2 АО «Группа компаний «Медси»; 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 5, корп. 4; ledin@inbox.ru
Столяров Владимир Игоревич, ординатор по специальности «онкология», Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна; 123098, Россия, Москва, ул. Маршала Новикова, д. 23; vladimir_stolyarov1@mail.ru

Information about the authors:

Evgeniy V. Ledin, Cand. Sci. (Med.), Head of the Chemotherapy Center, Head of the Chemotherapy Department, Chemotherapist, Oncologist, Clinical Hospital No. 2 JSC “Meds Group of Companies”; 5, Bldg. 4, 2nd Botkin Proezd, Moscow, 125284, Russia; ledin@inbox.ru
Vladimir I. Stolyarov, Resident in the Specialty “Oncology”, Federal Medical Biophysical Center named after A.I. Burnazyan; 23, Marshal Novikov St., Moscow, 123098, Russia; vladimir_stolyarov1@mail.ru