

УДК 616.36-006.66-085-031.34-07+612.455+615.035.1
DOI: 10.56871/ViM.2024.13.15.001

**АРТЕРИАЛЬНЫЕ РЕНТГЕНЭНДОВАСКУЛЯРНЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ
НЕРЕЗЕКТАБЕЛЬНОЙ ВНУТРИПЕЧЕНОЧНОЙ ХОЛАНГИОКАРЦИНОМЫ
(ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ)**

© Анастасия Сергеевна Турлак, Алексей Владимирович Козлов, Павел Гадельгараевич Таразов

Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова.
197758, г. Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, д. 70

Контактная информация: Анастасия Сергеевна Турлак — врач-онколог, аспирант кафедры радиологии, хирургии и онкологии.
E-mail: a_turlak18@mail.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2207-767X> SPIN: 8389-1364

Для цитирования: Турлак А.С., Козлов А.В., Таразов П.Г. Артериальные рентгенэндоваскулярные методы лечения нерезектабельной внутрипеченочной холангиокарциномы (обзор литературы и клинические наблюдения) // Визуализация в медицине. 2024. Т. 6. № 2. С. 30–37. DOI: <https://doi.org/10.56871/ViM.2024.13.15.001>

Поступила: 04.03.2024 **Одобрена: 06.05.2024** **Принята к печати: 27.06.2024**

Резюме. Холангиоцеллюлярный рак является вторым по распространенности первичным злокачественным новообразованием печени. Радикальное удаление опухоли возможно лишь у 30–40% больных. Системная химиотерапия (СХТ) — основной метод лечения нерезектабельной внутрипеченочной холангиокарциномы (ХКЦ), однако частота объективного ответа не превышает 40%, а медиана выживаемости составляет 12 месяцев. Артериальные рентгенэндоваскулярные методы могут являться альтернативой СХТ у неоперабельных больных. В обзоре представлены данные литературы и собственный опыт применения методов регионарной химиотерапии нерезектабельной внутрипеченочной ХКЦ.

Ключевые слова: регионарная химиотерапия, химиоэмболизация, химиоинфузия, нерезектабельная внутрипеченочная холангиокарцинома, комбинированное лечение, системная химиотерапия

**ARTERIAL RADIOLOGICAL AND ENDOVASCULAR METHODS IN TREATMENT OF UNRESECTABLE
INTRAHEPATIC CHOLANGIOCARCINOMA (LITERATURE REVIEW AND CLINICAL OBSERVATIONS)**

© Anastasia S. Turlak, Aleksey V. Kozlov, Pavel G. Tarazov

Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies named after Academician A.M. Granov. 70,
Leningradskaja stp.; Pesochny settlement, Saint Petersburg, 197758, Russian Federation

Contact information: Anastasia S. Turlak — oncologist, postgraduate student of the Chair of radiology, surgery and oncology.
E-mail: a_turlak18@mail.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2207-767X> SPIN: 8389-1364

For citation: Turlak AS, Kozlov AV, Tarazov PG. Arterial radiological and endovascular methods in treatment of unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma (literature review and clinical observations). Visualization in medicine. 2024;6(2):30–37. DOI: <https://doi.org/10.56871/ViM.2024.13.15.001>

Received: 04.03.2024 **Revised: 06.05.2024** **Accepted: 27.06.2024**

Abstract. Cholangiocellular carcinoma is the second most common primary liver malignancy. Radical resection is possible only in 30–40% sick. Systemic chemotherapy (SCT) is the basic treatment for unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma (ICC), but the objective response rate does not exceed 40%, and the median survival is no more than 12 months. Arterial endovascular methods may be an alternative treatment to SCT. The review presents literature data and our experience in the use of regional chemotherapy in unresectable ICC.

Keywords: regional chemotherapy, chemoembolization, chemoinfusion, unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma, combination treatment, systemic chemotherapy

ВВЕДЕНИЕ

Холангиоцеллюлярный рак — второе по распространенности первичное злокачественное ново-

образование печени. В зависимости от локализации опухоли делятся на внутрипеченочные (10%) и внепеченочные, включающие рак дистальной локализации (40%) и ворот печени (опухоль Клацкина) (50%) [1, 2].

Резекция или трансплантация печени позволяют достичь наилучших результатов лечения больных внутрипеченочной холангиокарциномой (ХКЦ), однако радикальное удаление опухоли возможно лишь у 30–40% больных. Медиана выживаемости у операбельных пациентов с солитарным поражением печени составляет 43 месяца, а при мультифокальном распространении менее 21 месяца. Пятилетняя выживаемость после резекции не превышает 45%, а рецидив возникает у 40–80% больных [2–4]. Лучевая терапия является малоэффективным методом, а медиана выживаемости больных нерезектабельной ХКЦ без специфического лечения составляет всего 3–6 месяцев, с пятилетней выживаемостью 6–10% пациентов [5, 6].

СХЕМЫ ХИМИОТЕРАПИИ

До 2000-х годов не существовало стандартной схемы химиотерапии при местнораспространенном или метастатическом раке желчных путей. J. Valle и соавт. [7] впервые опубликовали результаты рандомизированного исследования ABC-02, доказавшего эффективность схемы GEMCIS по сравнению с монотерапией гемцитабином: медиана общей выживаемости и время до прогрессирования составили 11,7 и 8 месяцев против 8,1 и 5 месяцев, соответственно. В настоящее время эта комбинация цитостатиков рассматривается как первая линия лечения нерезектабельного, рецидивирующего или метастатического рака желчевыводящих путей [1, 8]. По данным рандомизированного исследования TOPAZ-1 III фазы, отмечено некоторое улучшение результатов у больных, сочетавших схему GEMCIS с иммунотерапией дурвалумабом: медиана общей выживаемости достигла 12,9 месяцев, безрецидивная выживаемость 7,2 месяца, а нежелательные явления не отличались от группы монотерапии GEMCIS [9]. Однако следует отметить, что использование цисплатина в схеме лечения приводит к высокому числу токсических осложнений, поэтому некоторыми авторами была предпринята попытка замены этого цитостатика. Так, по данным С. Morizane и соавт. [10], комбинация гемцитабина и S1 (пероральный фторпроизводный пиримидин) не уступала по эффективности схеме GEMCIS (медиана общей и безрецидивной выживаемости составили 15,1 и 6,8 месяцев против 13,4 и 5,8 месяцев, соответственно), однако сопровождалась меньшим числом клинически значимых нежелательных явлений (29,9% против 35,1%).

Схема GEMOX (гемцитабин и оксалиплатин) сопровождается благоприятным профилем токсичности и также рассматривается в качестве одного из

стандартов лечения больных распространенными стадиями ХЦР. Эта комбинация часто используется в качестве контрольной группы II и III фазы исследований [1, 6, 11]. Так, S.T. Kim и соавт. [12] сравнили безопасность и эффективность схем XELOX и GEMOX у больных нерезектабельной ХЦК. Авторы получили в обеих группах одинаковое число нежелательных явлений и 6 месяцев выживаемости без прогрессирования и пришли к выводу, что XELOX может стать альтернативой первой линии лечения ХЦР.

В то же время, по данным J.M. Phelip и соавт. [11], схема FOLFIRINOX (иринотекан, оксалиплатин и лейковорин) оказалась неэффективной: медиана общей выживаемости больных составила 11,7 месяцев по сравнению с 13,8 месяцами в группе GEMCIS; частота нежелательных явлений $\geq$ III степени в обеих группах была одинаковой: 72,8% против 72,0%.

Оптимальная схема второй линии терапии в настоящее время не определена. По данным различных авторов, обнадеживающие результаты получены при использовании различных комбинаций препаратов платины и фторпиримидинов: FOLFOX, XELOX, FOLFIRI [1, 4, 13]. В настоящее время в крупнейшем ретроспективном анализе В. Brieau и соавт. [14] были прослежены результаты химиотерапии второй линии у 603 больных распространенной ХЦК, получавших в первой линии гемцитабин с препаратами платины. Показанием было прогрессирование заболевания для перехода на следующую схему у 196 (32%) больных. Медианы безрецидивного периода и общей выживаемости от начала второй линии составили 3,2 и 6,7 месяцев, соответственно. Не было различий в выживаемости у больных с разными режимами химиотерапии. Высокий статус состояния по шкале ECOG, повышенный билирубин и уровень онкомаркера СА 19-9 >400 МЕ/мл были связаны с худшими результатами. В другом ретроспективном исследовании L. Fornago и соавт. [15] у 174 пациентов, которые после химиотерапии гемцитабином и платиной получили лечение фторпиримидинами, частота ответа составила всего 3,4%, а медиана безрецидивной и общей выживаемости оказалась такой же (3,0 и 6,6 месяца). В исследовании М.А. Lowery и соавт. (2019) три линии химиотерапии и больше получили 52% больных. Медиана общей выживаемости по методу Каплана–Мейера от начала второй линии оказалась высокой — 13,4 месяца, а время до прогрессирования составило ожидаемые 2,2 месяца [13].

М. Salati и соавт. [16] исследовали эффективность третьей линии химиотерапии у больных. Монохимио-

терапию получили 62,3%, комбинацию из двух цитостатиков — 37,6% пациентов. Медиана безрецидивной и общей выживаемости составила 3 и 5 месяцев, соответственно. Контроль роста опухоли был достигнут у 23 (22,7%) пациентов, при этом был получен частичный ответ у 2 (2%) больных. Нежелательные явления III–IV степени отмечены у 22 (21,7%) обследуемых. Многофакторный анализ показал, что состояние по шкале ECOG ($p < 0,001$), опухолевая нагрузка ($p = 0,01$) и соотношение лимфоцитов к моноцитам ($p = 0,02$) были независимыми предикторами выживаемости. Авторы сделали выводы об ограниченных возможностях химиотерапии третьей линии и подчеркнули необходимость поиска более эффективных методов лечения.

РЕГИОНАРНАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ

Регионарная химиотерапия (РХТ) широко применяется при гепатоцеллюлярном раке и метастатическом поражении печени. В последние годы растет число публикаций, посвященных эндоваскулярному лечению ХКЦ [5, 17–19]. Внутриаrтериальная терапия позволяет достичь высоких концентраций химиопрепаратов непосредственно в печени, вызывая значительное повреждение опухоли при меньшем воздействии на здоровую ткань печени и уменьшении системной токсичности. Преимущественно артериальное кровоснабжение и тканевой субстрат дает возможность избирательно воздействовать на целевые сосуды, а также объективно оценить эффект терапии по данным методов визуализации [5, 17].

Основными методами РХТ являются химиоинфузия (ХИ) в печеночную артерию, химиоэмболизация (ХЭ) и радиоэмболизация. Какую внутриаrтериальную терапию и в какой последовательности целесообразнее использовать, до сих пор не определено. Неясность в выборе метода объясняется отсутствием рандомизированных контролируемых исследований. Даже если систематические обзоры и объединенные анализы включают большое число пациентов, то, к сожалению, все выбранные исследования характеризуются гетерогенностью групп больных, методологии и сбора данных. Но, несмотря на все сложности в обработке информации, современные данные свидетельствуют о лучших результатах при проведении ХИ. Так, в объединенном анализе J. Edeline и соавт. [20] ХИ сопровождалась ответом на лечение у 41,3%, а показатели безрецидивной и общей выживаемости составили 10 и 21 месяцев, по сравнению с 23%, 15,0 и 15,9 месяцев, соответственно, у больных с ХЭ.

Возможности ХЭ изучались и другими авторами. Т. Sun и соавт. [21] сравнили эффективность и

безопасность эмболизации насыщаемыми сферами эпирубицином со стандартной схемой лечения липиодолом. Результаты выживаемости в первой группе оказались лучше: медианы безрецидивной и общей выживаемости составили 4 и 10 месяцев против 2 и 6 месяцев, соответственно. Частота осложнений в обеих группах была одинаково небольшой, летальность отсутствовала. Нежелательные явления химиотерапии были также одинаковыми: гастроинтестинальная токсичность, боли в животе и лихорадка определялись у 70, 63 и 40% против 71, 86 и 53% больных, соответственно. J. Wang и соавт. [22] получили выше медиану общей выживаемости при эмболизации насыщаемыми сферами с иринотеканом по сравнению с ХЭ липиодолом: 11,5 против 9,0 месяцев, однако разница была недостоверной. Все осложнения в обеих группах были I–II степени, кроме одного (5%) III–IV степени при эмболизации сферами: у пациента развился абсцесс печени, потребовавший выполнения чрескожного дренирования. Более обнадеживающие результаты продолжительности жизни получили Y. Hu и соавт. [23], использовавшие комбинацию перорального приема апатиниба и ХЭ: медиана общей выживаемости в группе с насыщаемыми сферами составила 19,3 против 14,0 месяцев при эмболизации липиодолом. Таким образом, выживаемость больных ХКЦ при выполнении ХЭ в среднем незначительно превышает один год.

Результаты ХИ в большинстве исследований оказались лучше ХЭ. Z. Cai и соавт. [24] доказали, что эффективность ХИ по схеме FOLFOX по сравнению с ХЭ препаратами эпирубицин/митомycin/карбоплатин выше: средняя продолжительность жизни и однолетняя выживаемость составила 19,6 месяца и 60,1% против 10,8 месяца и 42,9%, соответственно. Показатели безрецидивной выживаемости существенно не различались (3,9 против 3,7 месяцев). При сравнении ХИ с СХТ также были получены лучшие результаты артериальной инфузии: медиана общей выживаемости составила 19,7 против 10,8 месяцев, соответственно [25]. Систематический обзор M. Owen и соавт. [4] показал, что ХИ позволяет достичь медианы общей и безрецидивной выживаемости 31,1 и 11,8 месяцев с токсичностью III–IV степени у 22,7%. Такие же данные в своем метаанализе приводят J. Holster и соавт. [18].

Однако следует отметить, что, по данным исследования J. Edeline и соавт. [20], при сравнении общей выживаемости всех методов РХТ в режиме монотерапии с группами больных, у которых в первой линии была проведена СХТ, были получены лучшие результаты комбинированного лечения: 25,2 против 15,7 месяцев, соответственно.

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

За период 2012–2023 годов в ФГБУ «РНЦРХТ им. академика А.М. Гранова» комбинацию ХИ и ХЭ провели у 29 больных (19 женщин и 10 мужчин) в возрасте от 40 до 74 лет (средний возраст 62 года) с нерезектабельной внутрипеченочной ХЦК. Опухоль низкой степени дифференцировки выявлена в 44,8% случаях, умеренной — в 34,5%, высокой — в 20,7%. Физический статус пациентов по шкале ECOG составил 0, 1 и 2 балла — у 16 (55,2%), 12 (41,4%) и 1 (3,4%), соответственно. Всего было выполнено 173 цикла РХТ (от 2 до 31, в среднем 6) по схемам гемцитабин+оксалиплатин (GEMOX) (n=20) и гемцитабин+цисплатин (GEMCIS) (n=9). При внутрипеченочном прогрессировании на фоне первой линии (GEMCIS/GEMOX) схему химиотерапии сменили на вторую (DOX + FOLFOX) у 6 (20,7%) пациентов. Два цикла РХТ провели у 7 (21,1%), три и более — у 22 больных (75,9%). В ходе лечения механическая желтуха развилась в одном случае (3,4%) и была разрешена чрескожным чреспеченочным наружно-внутренним холангиодренированием, затем лечение было продолжено.

Методика

РХТ начинали с диагностической ангиографии (рис. 1). После артериогепатикографии катетер

устанавливали селективно в опухолевые сосуды для ХЭ. Химиоэмболизат готовили непосредственно перед введением: цитостатик (цисплатин, оксалиплатин или доксорубицин) растворяли в смеси 1:5 дистиллированной воды и 60% водорастворимого контрастного препарата. К получившемуся раствору добавляли 3–6 мл сверхжидкого липиодола и готовили суспензию ручным встряхиванием шприца в течение 3 мин. Масляный химиоэмболизат медленно вводили под контролем рентгеноскопии для предупреждения рефлюкса. При гиперваскулярном типе кровоснабжения в опухолевые сосуды вводили гемостатическую губку с целью уменьшения неоваскуляризации. Затем катетер надежно устанавливали в общей печеночной артерии или чревном стволе для регионарной ХИ по схемам GEMOX, GEMCIS или FOLFOX. Расчет дозировки химиопрепаратов производили в соответствии с клиническими рекомендациями. Дозировки препаратов вычисляли по предложенным формулам: GEMCIS — гемцитабин 1000 мг/м² + цисплатин 25 мг/м²; GEMOX — гемцитабин 1000 мг/м² + оксалиплатин 100 мг/м²; DOX + FOLFOX — оксалиплатин 85 мг/м² + кальция фолинат 400 мг/м² + 5-фторурацил 2400 мг/м² (1200 мг/м² в сутки) + доксорубицин 50 мг (ХЭ). Циклы повторяли 1 раз в месяц. При прогрессировании заболевания (внутрипеченочном метастазировании или увеличении основного очага в печени) осуществляли смену схемы GEMCIS/GEMOX на DOX + FOLFOX.

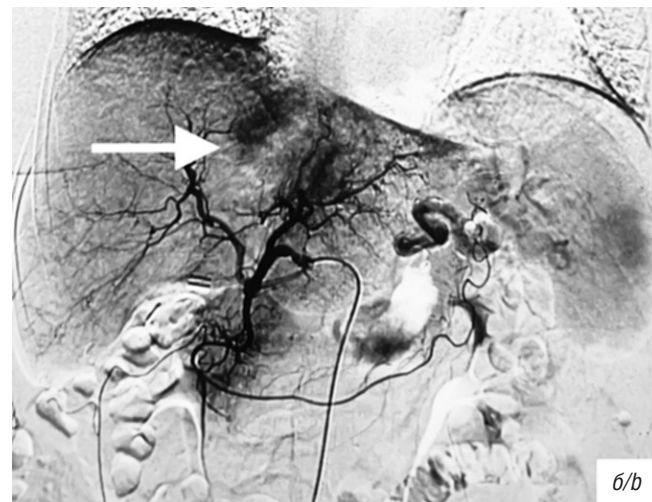
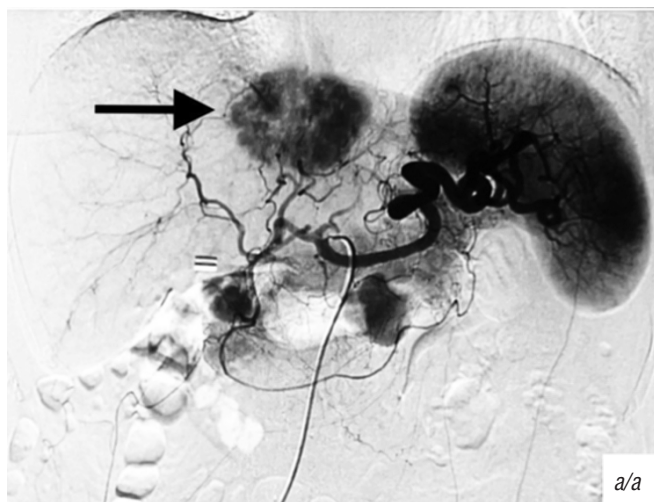


Рис. 1. Больная У., 71 год, внутрипеченочная ХЦК: *а* — целиакография: опухолевое гиперваскулярное образование левой доли печени до 7 см в диаметре с переходом на SVIII; *б* — выполнена химиоэмболизация левой печеночной артерии с цисплатином и липиодолом. Отмечаются накопление липиодола в опухоли и снижение артериального кровотока (стрелки). Катетер установлен в общую печеночную артерию для проведения химиоинфузии

Fig. 1. Patient U., 71 y.o., intrahepatic cholangiocarcinoma: *a* — celiac angiography: left lobe and SVIII hypervascular liver tumor up to 7 cm in diameter; *b* — chemoembolization of the left hepatic artery with cisplatin and lipiodol. Accumulation of lipiodol within the tumor and decrease of arterial blood flow are seen (arrows). The catheter is placed in the common hepatic artery for chemoinfusion

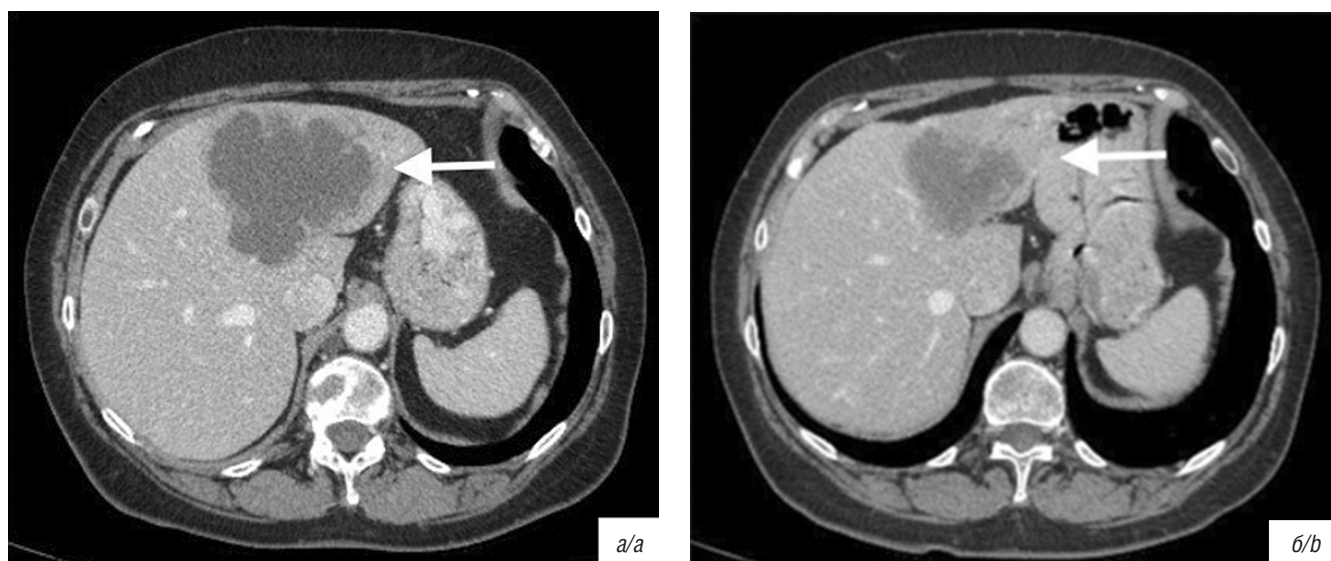


Рис. 2. Больная С., 59 лет, внутривенная ХЦК: *а* — компьютерная томография органов брюшной полости с внутривенным контрастированием перед началом лечения: в левой доле печени опухоль 78×81×65 мм; *б* — компьютерная томография органов брюшной полости с внутривенным контрастированием той же больной через два цикла РХТ по схеме GEMCIS: опухоль уменьшилась до 45×55×47 мм: частичный ответ

Fig.2. Patient S., 59 y.o., intrahepatic cholangiocarcinoma: *a* — computed tomography scan of the abdomen with intravenous contrast before treatment: the tumor of the left liver lobe 78×81×65 mm; *b* — computed tomography scan of the abdomen with intravenous contrast of the same patient after two cycles of RCT according to the GEMCIS: the tumor decreased to 45×55×47 mm: parcial response

Результаты

Летальных исходов, связанных с выполнением ангиографии или химиотерапии, не было. Гематома в области пункции общей бедренной артерии образовалась у одного пациента (3,4%) и не требовала хирургического лечения. Постэмболизационный синдром развился у 14 (48,3%) больных (гастроинтестинальные осложнения II–III степени по критериям NCICTCAE, v 5.0). Проявления гематологической токсичности I–II степени были отмечены у 10 (34,5%) пациентов и не требовали дополнительной терапии. При одном осложнении III степени в виде нейтропении (3,4%) использовали стимуляторы лейкопоза. Гастроинтестинальная и гепатологическая токсичность I–II степени развилась у 20,7 и 41,4%, соответственно, и была купирована консервативно в течение 1–2 суток.

К моменту анализа (01.09.2024) после проведенного лечения спустя 8 и 49 месяцев были живы двое больных. По результатам контрольной компьютерной томографии, которая была выполнена через два месяца после первого цикла, частичный ответ опухоли на лечение получен у 8 (27,6%), стабилизация — у 16 (55,2%), прогрессирование — у 5 пациентов (17,2%) (рис. 2). Медиана времени до прогрессирования и общей выживаемости составила 14,3 месяца (95% ДИ 11,0–20,5) и 17,2 (95% ДИ

11,9–19,3), а показатели 1-2-3-летней выживаемости — 65,5, 13,7, 6,8%, соответственно.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Регионарная химиотерапия является безопасным и относительно эффективным методом лечения нерезектабельной холангиокарциномы. Требуется проведение на большом клиническом материале дополнительных исследований различных методик внутриартериальной химиотерапии с новыми лекарственными схемами. Перспективной представляется комбинация регионарной и системной химиотерапии.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

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

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Информированное согласие на публикацию.

Авторы получили письменное согласие пациентов на публикацию медицинских данных.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

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

ЛИТЕРАТУРА

- Бредер В.В., Базин И.С., Балахнин П.В. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению больных злокачественными опухолями печени и желчевыводящей системы. Практические рекомендации RUSSCO, часть 1. Злокачественные опухоли. 2023;13:531. DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-1-494-538.
- Mauro E., Ferrer-Fàbrega J., Sauri T., Soler A., Cobo A., Burrel M., Iserte G., Forner A. New challenges in the management of cholangiocarcinoma: the role of liver transplantation, locoregional therapies, and systemic therapy. *Cancers*. 2023;15:1244. DOI: 10.3390/cancers15041244.
- European Association for the Study of the Liver. EASL-ILCA Clinical Practice Guidelines on the management of intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Hepatol*. 2023;79(1):181–208. DOI: 10.1016/j.jhep.2023.03.010.
- Owen M., Makary M.S., Beal E.W. Locoregional therapy for intrahepatic cholangiocarcinoma. *Cancers*. 2023;15:2384. DOI: 10.3390/cancers15082384.
- Чжао А.В., ред. Холангиоцеллюлярная карцинома. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2021: 191. DOI: 10.33029/9704-5955-3-CC-2021-1-368.
- Moris D., Palta M., Kim C., Allen P.J., Morse M.A., Lidsky M.E. 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. DOI: 10.3322/caac.21759.
- Valle J., Wasan H., Palmer D.H., Cunningham D., Anthony A., Maraveyas A., Madhusudan S., Iveson T., Hughes S., Pereira S.P., Roughton M., Bridgewater J. ABC-02 Trial Investigators. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. *N Engl J Med*. 2010;362(14):1273–1281. DOI: 10.1056/NEJMoa0908721.
- Алиева С.Б., Базин И.С., Бредер В.В., и др. Клинические рекомендации. Рак желчевыводящей системы. М.; 2022: 51.
- Rimini M., Fornaro L., Lonardi S., Niger M., Lavacchi D., Pressiani T., Lucchetti J., Giordano G., Pretta A., Tamburini E., Pirrone C., Rapposelli I.G., Diana A., Martinelli E., Garajová I., Simionato F., Schirripa M., Formica V., Vivaldi C., Caliman E., Casadei-Gardini A. Durvalumab plus gemcitabine and cisplatin in advanced biliary tract cancer: An early exploratory analysis of real-world data. *Liver international*. 2023;43(8):1803–1812. DOI: 10.1111/liv.15641.
- Morizane C., Okusaka T., Mizusawa J., Katayama H., Ueno M., Ikeda M., Ozaka M., Okano N., Sugimori K., Fukutomi A., Hara H., Mizuno N., Yanagimoto H., Wada K., Tobimatsu K., Yane K., Nakamori S., Yamaguchi H., Asagi A., Yukisawa S. Combination gemcitabine plus S-1 versus gemcitabine plus cisplatin for advanced/recurrent biliary tract cancer: The FUGA-BT (JCOG1113) randomized phase III clinical trial. *Ann Oncology*. 2019;30(12):1950–1958. DOI: 10.1093/annonc/mdz402.
- Phelip J.M., Desrame J., Edeline J., Barbier E., Terrebbonne E., Michel P., Perrier H., Dahan L., Bourgeois V., Akouz F.K., Soularue E., Ly V.L., Molin Y., Lecomte T., Ghiringhelli F., Coriat R., Louafi S., Neuzillet C., Manfredi S., Malka D. Modified FOLFIRINOX versus CISGEM chemotherapy for patients with advanced biliary tract cancer (PRODIGE 38 AMEBICA): A randomized phase II study. *Clin Oncol*. 2022;40(3):262–271. DOI: 10.1200/JCO.21.0067.
- Kim S.T., Kang J.H., Lee J., Lee H.W., Oh S.Y., Jang J.S., Lee M.A., Sohn B.S., Yoon S.Y., Choi H.J., Hong J.H., Kim M.J., Kim S., Park Y.S., Park J.O., Lim H.Y. Capecitabine plus oxaliplatin versus gemcitabine plus oxaliplatin as first-line therapy for advanced biliary tract cancers: A multicenter, open-label, randomized, phase III, noninferiority trial. *Ann Oncol*. 2019;30(5):788–795. DOI: 10.1093/annonc/mdz058.
- Lowery M.A., Goff L.W., Keenan B.P., Jordan E., Wang R., Bocobo A.G., Chou J.F., O'Reilly E.M., Harding J.J., Kemeny N., Capanu M., Griffin A.C., McGuire J., Venook A.P., Abou-Alfa G.K., Kelley R.K. Second-line chemotherapy in advanced biliary cancers: A retrospective, multicenter analysis of outcomes. *Cancer*. 2019;125(24):4426–4434. DOI: 10.1002/cncr.32463.
- Brieau B., Dahan L., De Rycke Y., Boussaha T., Vasseur P., Tougeron D., Lecomte T., Coriat R., Bachelot J.B., Claudez P., Zaanani A., Soibinet P., Desrame J., Thiriot-Bidault A., Trouilloud I., Mary F., Marthey L., Taieb J., Cacheux W., Lièvre A. 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: Chemotherapy for Advanced Biliary Tract Cancer. *Cancer*. 2015;121:3290–3297. DOI: 10.1002/cncr.29471.
- Fornaro L., Vivaldi C., Cereda S., Leone F., Aprile G., Lonardi S., Silvestris N., Santini D., Milella M., Caparello C., Musettini G., Pasquini G., Falcone A., Brandi G., Sperduti I.,

- Vasile E. Second-line chemotherapy in advanced biliary cancer progressed to first-line platinum-gemcitabine combination: A multicenter survey and pooled analysis with published data. *Experim Clin Cancer Res.* 2015;34:156. DOI: 10.1186/s13046-015-0267-x.
16. Salati M., Rizzo A., Merz V., Messina C., Francesco C., Gelsomino F., Spallanzani A., Ricci A.D., Palloni A., Frega G., De Lorenzo S., Carotenuto P., Pettorelli E., Benatti S., Luppi G., Melisi D., Brandi G., Dominici M. Third-line chemotherapy in advanced biliary cancers (ABC): Pattern of care, treatment outcome and prognostic factors from a multicenter study. *Expert Review Gastroenterol Hepatol.* 2022;16(1):73–79. DOI: 10.1080/17474124.2022.2017772.
 17. Таразов П.Г., Кагачева Т.И. Рентгеноэндovasкулярные вмешательства в лечении внутрпеченочной холангиокарциномы (обзор литературы). *Диагностическая и интервенционная радиология.* 2021;15(3):55–66. DOI: 10.25512/DIR.2021.15.3.06.
 18. Holster J.J., El Hassnaoui M., Franssen S., Izermans J.N., de Jonge J., Mostert B., Polak W.G., de Wilde R.F., Homs M.Y., Groot Koerkamp B. Hepatic arterial infusion pump chemotherapy for unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Ann Surg Oncol.* 2022;29(9):5528–5538. DOI: 10.1245/s10434-022-11439-x.
 19. Huang P., Huang X., Zhou Y., Yang G., Sun Q., Shi G., Chen Y. The efficacy and safety of hepatic arterial infusion chemotherapy based on FOLFIRI for advanced intrahepatic cholangiocarcinoma as second-line and successive treatment: A real-world study. *Can J Gastroenterol Hepatol.* 2022;26:9680933. DOI: 10.1155/2022/9680933.
 20. Edeline J., Lamarca A., McNamara M.G., Jacobs T., Hubner R.A., Palmer D., Groot Koerkamp B., Johnson P., Guiu B., Valle J.W. Locoregional therapies in patients with intrahepatic cholangiocarcinoma: A systematic review and pooled analysis. *Cancer Treat Rev.* 2021;99:102258. DOI: 10.1016/j.ctrv.2021.102258.
 21. Sun T., Zhang W., Chen L., Ren Y., Liu Y., Zheng C. A comparative study of efficacy and safety of transarterial chemoembolization with CalliSpheres and conventional transarterial chemoembolization in treating unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma patients. *Cancer.* 2022;13(4):1282–1288. DOI: 10.7150/jca.67523.
 22. Wang J., Xue Y., Liu R., Wen Z., Ma Z., Yang X., Yu L., Yang B., Xie H. DEB-TACE with irinotecan versus C-TACE for unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma: A prospective clinical study. *Frontiers Bioengineering Biotechnology.* 2023;10:1112500. DOI: 10.3389/fbioe.2022.1112500.
 23. Hu Y., Hao M., Chen Q., Chen Z., Lin H. Comparison of the efficacy and safety among apatinib plus drug-eluting bead transarterial chemoembolization (TACE), apatinib plus conventional TACE and apatinib alone in advanced intrahepatic cholangiocarcinoma. *Am J Transl Res.* 2020;12(10):6584–6598.
 24. Cai Z., He C., Zhao C., Lin X. Survival comparisons of hepatic arterial infusion chemotherapy with mFOLFOX and transarterial chemoembolization in patients with unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma. *Front Oncol.* 2021;11:611118. DOI: 10.3389/fonc.2021.611118.
 25. Ishii M., Itano O., Morinaga J. et al. Potential efficacy of hepatic arterial infusion chemotherapy using gemcitabine, cisplatin and 5-fluorouracil for intrahepatic cholangiocarcinoma. *PLoS One.* 2022;17(4):e0266707. DOI: 10.1371/journal.pone.0266707.

REFERENCES

1. Breder V.V., Bazin I.S., Balakhnin P.V. et al. Practical recommendations for drug treatment of patients with malignant tumors of the liver and biliary system. Practical recommendations RUSSCO, part 1. *Zlokachestvennyye opukholi.* 2023;13:531. DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-1-494-538. (In Russian).
2. Mauro E., Ferrer-Fàbrega J., Sauri T., Soler A., Cobo A., Burrell M., Iserte G., Forner A. New challenges in the management of cholangiocarcinoma: the role of liver transplantation, locoregional therapies, and systemic therapy. *Cancers.* 2023;15:1244. DOI: 10.3390/cancers15041244.
3. European Association for the Study of the Liver. EASL-ILCA Clinical Practice Guidelines on the management of intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Hepatol.* 2023;79(1):181–208. DOI: 10.1016/j.jhep.2023.03.010.
4. Owen M., Makary M.S., Beal E.W. Locoregional therapy for intrahepatic cholangiocarcinoma. *Cancers.* 2023;15:2384. DOI: 10.3390/cancers15082384.
5. Zhao A.V., ed. Cholangiocellular carcinoma. Moscow: GEOTAR-Media; 2021: 191. DOI: 10.33029/9704-5955-3-CC-2021-1-368. (In Russian).
6. Moris D., Palta M., Kim C., Allen P.J., Morse M.A., Lidsky M.E. 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. DOI: 10.3322/caac.21759.
7. Valle J., Wasan H., Palmer D.H., Cunningham D., Anthony A., Maraveyas A., Madhusudan S., Iveson T., Hughes S., Pereira S.P., Roughton M., Bridgewater J. ABC-02 Trial Investigators. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. *N Engl J Med.* 2010;362(14):1273–1281. DOI: 10.1056/NEJMoa0908721.
8. Alieva S.B., Bazin I.S., Breder V.V. et al. Clinical recommendations. Cancer of the biliary system. Moscow; 2022: 51. (In Russian).
9. Rimini M., Fornaro L., Lonardi S., Niger M., Lavacchi D., Pressiani T., Lucchetti J., Giordano G., Pretta A., Tamburini E., Pirrone C., Rapposelli I.G., Diana A., Martinelli E., Garajová I., Simionato F., Schirripa M., Formica V., Vivaldi C., Caliman E., Casadei-Gardini A. Durvalumab plus gemcitabine and cisplatin in advanced biliary tract cancer: An early exploratory analysis

- of real-world data. *Liver international*. 2023;43(8):1803–1812. DOI: 10.1111/liv.15641.
10. Morizane C., Okusaka T., Mizusawa J., Katayama H., Ueno M., Ikeda M., Ozaka M., Okano N., Sugimori K., Fukutomi A., Hara H., Mizuno N., Yanagimoto H., Wada K., Tobimatsu K., Yane K., Nakamori S., Yamaguchi H., Asagi A., Yukisawa S. Combination gemcitabine plus S-1 versus gemcitabine plus cisplatin for advanced/recurrent biliary tract cancer: The FUGA-BT (JCOG1113) randomized phase III clinical trial. *Ann Oncology*. 2019;30(12):1950–1958. DOI: 10.1093/annonc/mdz402.
 11. Phelip J.M., Desrame J., Edeline J., Barbier E., Terrebbonne E., Michel P., Perrier H., Dahan L., Bourgeois V., Akouz F.K., Soularue E., Ly V. L., Molin Y., Lecomte T., Ghiringhelli F., Coriat R., Louafi S., Neuzillet C., Manfredi S., Malka D. Modified FOLFIRINOX versus CISGEM chemotherapy for patients with advanced biliary tract cancer (PRODIGE 38 AMEBICA): A randomized phase II study. *Clin Oncol*. 2022;40(3):262–271. DOI: 10.1200/JCO.21.0067.
 12. Kim S.T., Kang J.H., Lee J., Lee H.W., Oh S.Y., Jang J.S., Lee M.A., Sohn B.S., Yoon S.Y., Choi H.J., Hong J.H., Kim M.J., Kim S., Park Y.S. Park J.O., Lim H.Y. Capecitabine plus oxaliplatin versus gemcitabine plus oxaliplatin as first-line therapy for advanced biliary tract cancers: A multicenter, open-label, randomized, phase III, noninferiority trial. *Ann Oncol*. 2019;30(5):788–795. DOI: 10.1093/annonc/mdz058.
 13. Lowery M.A., Goff L.W., Keenan B.P., Jordan E., Wang R., Bocobo A.G., Chou J.F., O'Reilly E.M., Harding J.J., Kemeny N., Capanu M., Griffin A.C., McGuire J., Venook A.P., Abou-Alfa G.K., Kelley R.K. Second-line chemotherapy in advanced biliary cancers: A retrospective, multicenter analysis of outcomes. *Cancer*. 2019;125(24):4426–4434. DOI: 10.1002/cncr.32463.
 14. Briau B., Dahan L., De Rycke Y., Boussaha T., Vasseur P., Tougeron D., Lecomte T., Coriat R., Bachet J.B., Claudez P., Zaan A., Soibinet P., Desrame J., Thiot-Bidault A., Trouilloud I., Mary F., Marthey L., Taieb J., Cacheux W., Lièvre A. 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: Chemotherapy for Advanced Biliary Tract Cancer. *Cancer*. 2015;121:3290–3297. DOI: 10.1002/cncr.29471.
 15. Fornaro L., Vivaldi C., Cereda S., Leone F., Aprile G., Lonardi S., Silvestris N., Santini D., Milella M., Caparello C., Musettini G., Pasquini G., Falcone A., Brandi G., Sperduti I., Vasile, E. Second-line chemotherapy in advanced biliary cancer progressed to first-line platinum-gemcitabine combination: A multicenter survey and pooled analysis with published data. *Experim Clin Cancer Res*. 2015;34:156. DOI: 10.1186/s13046-015-0267-x.
 16. Salati M., Rizzo A., Merz V., Messina C., Francesco C., Gelsomino F., Spallanzani A., Ricci A.D., Palloni A., Frega G., De Lorenzo S., Carotenuto P., Pettorelli E., Benatti S., Luppi G., Melisi D., Brandi G., Dominici M. Third-line chemotherapy in advanced biliary cancers (ABC): Pattern of care, treatment outcome and prognostic factors from a multicenter study. *Expert Review Gastroenterol Hepatol*. 2022;16(1):73–79. DOI: 10.1080/17474124.2022.2017772.
 17. Tarazov P.G., Kagacheva T.I. Radiological and endovascular interventions in treatment of intrahepatic cholangiocarcinoma (literature review). *Diagnosticheskaya i interventsionnaya radiologiya*. 2021;15(3):55–66. DOI: 10.25512/DIR.2021.15.3.06. (In Russian).
 18. Holster J.J., El Hassnaoui M., Franssen S., Izermans J.N., de Jonge J., Mostert B., Polak W.G., de Wilde R.F., Homs M.Y., Groot Koerkamp B. Hepatic arterial infusion pump chemotherapy for unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Ann Surg Oncol*. 2022;29(9):5528–5538. DOI: 10.1245/s10434-022-11439-x.
 19. Huang P., Huang X., Zhou Y., Yang G., Sun Q., Shi G., Chen Y. The efficacy and safety of hepatic arterial infusion chemotherapy based on FOLFIRI for advanced intrahepatic cholangiocarcinoma as second-line and successive treatment: A real-world study. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2022;26:9680933. DOI: 10.1155/2022/9680933.
 20. Edeline J., Lamarca A., McNamara M.G., Jacobs T., Hubner R.A., Palmer D., Groot Koerkamp B., Johnson P., Guiu B., Valle J.W. Locoregional therapies in patients with intrahepatic cholangiocarcinoma: A systematic review and pooled analysis. *Cancer Treat Rev*. 2021;99:102258. DOI: 10.1016/j.ctrv.2021.102258.
 21. Sun T., Zhang W., Chen L., Ren Y., Liu Y., Zheng C. A comparative study of efficacy and safety of transarterial chemoembolization with CalliSpheres and conventional transarterial chemoembolization in treating unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma patients. *Cancer*. 2022;13(4):1282–1288. DOI: 10.7150/jca.67523.
 22. Wang J., Xue Y., Liu R., Wen Z., Ma Z., Yang X., Yu L., Yang B., Xie H. DEB-TACE with irinotecan versus C-TACE for unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma: A prospective clinical study. *Frontiers Bioengineering Biotechnology*. 2023;10:1112500. DOI: 10.3389/fbioe.2022.1112500.
 23. Hu Y., Hao M., Chen Q., Chen Z., Lin H. Comparison of the efficacy and safety among apatinib plus drug-eluting bead transarterial chemoembolization (TACE), apatinib plus conventional TACE and apatinib alone in advanced intrahepatic cholangiocarcinoma. *Am J Transl Res*. 2020;12(10):6584–6598.
 24. Cai Z., He C., Zhao C., Lin X. Survival comparisons of hepatic arterial infusion chemotherapy with mFOLFOX and transarterial chemoembolization in patients with unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma. *Front Oncol*. 2021;11:611118. DOI: 10.3389/fonc.2021.611118.
 25. Ishii M., Itano O., Morinaga J. et al. Potential efficacy of hepatic arterial infusion chemotherapy using gemcitabine, cisplatin and 5-fluorouracil for intrahepatic cholangiocarcinoma. *PLoS One*. 2022;17(4):e0266707. DOI: 10.1371/journal.pone.0266707.