

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО «ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР
МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ»
ДЕРЖАВНЕ НЕКОМЕРЦІЙНЕ ПІДПРИЄМСТВО
«НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ РАКУ
МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ»

КАРЦИНОМИ ГЕПАТОБІЛІАРНОГО ТРАКТУ
КЛІНІЧНА НАСТАНОВА, ЗАСНОВАНА НА ДОКАЗАХ

2024

Зміст

Склад мультидисциплінарної робочої групи з опрацювання клінічної настанови	3
Перелік скорочень	4
Передмова мультидисциплінарної робочої групи	5
Загальна інформація	6
Методологія оновлення настанов	7
Критерії пошуку літератури	7
Використання чутливих/інклюзивних формулювань	7
Рак жовчного міхура	8
Фактори ризику	8
Стадіювання та прогноз	9
Діагностика	13
Обстеження	14
Хірургічне лікування	15
Ведення випадків резектабельного захворювання	17
Ведення випадків нерезектабельного або метастатичного захворювання	20
Активне спостереження	21
Холангіокарциноми	21
Фактори ризику	22
Стадіювання та прогноз	23
Внутрішньопечінкова холангіокарцинома	23
Позапечінкова холангіокарцинома	24
Діагностика	25
Обстеження	25
Ведення випадків внутрішньопечінкової холангіокарциноми	27
Ведення випадків позапечінкової холангіокарциноми	31
Активне спостереження	34
Ад'ювантна хіміотерапія та ХПГ раку жовчовивідної системи	34
Лікування раку жовчовивідної системи на пізніх стадіях	38
<i>Імунотерапія + хіміотерапія</i>	39
<i>Таргетна терапія</i>	43
Підсумки	64
Принципи хірургічного втручання та патоморфологічного дослідження	64
Принципи візуалізаційного дослідження ¹⁻⁴	64
Принципи молекулярного тестування	70
Принципи системної терапії	77
Принципи променевої терапії	82
Список використаних джерел	83

Склад мультидисциплінарної робочої групи з опрацювання клінічної настанови

Дубров Сергій Олександрович	перший заступник Міністра охорони здоров'я України, голова робочої групи;
Безносенко Андрій Петрович	завідувач науково-дослідного відділення пухлин органів черевної порожнини державного некомерційного підприємства «Національний інститут раку», заступник голови робочої групи;
Сікачов Сергій Сергійович	в.о. завідувача відділення пухлин печінки, підшлункової залози та онковаскулярної хірургії державного некомерційного підприємства «Національний інститут раку»;
Копчак Костянтин Володимирович	провідний науковий співробітник науково-дослідного відділення пухлин органів черевної порожнини державного некомерційного підприємства «Національний інститут раку»;
Бурлака Антон Анатолійович	професор кафедри хірургії, анестезіології та інтенсивної терапії післядипломної освіти НМУ ім. О.О. Богомольця;
Ковмір Юлія Валентинівна	представниця ГО «Афіна. Жінки проти раку» (за згодою);
Шкварко Віктор Петрович	головний позаштатний онкохірург Управління охорони здоров'я Черкаської ОДА (за згодою).

Методичний супровід та інформаційне забезпечення

Гуленко Оксана Іванівна	начальник відділу стандартизації медичної допомоги Управління стандартів у сфері охорони здоров'я державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України», заступник голови робочої групи з методологічного супроводу.
----------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України є членом

Guidelines International Network
(Міжнародна мережа настанов)

**Рецензенти**

Земсков Сергій Володимирович	проректор з наукової роботи та інновацій Національного медичного університету імені О. О. Богомольця, доктор медичних наук, професор;
Ковальов Олексій Олексійович	завідувач кафедри онкології і онкохірургії Запорозького державного медико-фармацевтичного університету, доктор медичних наук, професор.

Перегляд клінічної настанови заплановано на 2029 рік

Перелік скорочень

БРВ	безрецидивна виживаність
ГЦК	гепатоцелюлярна карцинома
ЕУЗД	ендоскопічне ультразвукове дослідження
ІГХ	імуногістохімічне дослідження
МРХПГ	магнітно-резонансна холангіопанкреатографія
ПЛР	полімеразна ланцюгова реакція
ПП	печінкова проба
ПТ	променева терапія
РЕА	раково-ембріональний антиген
РЖМ	рак жовчного міхура
РЖС	рак жовчовивідної системи
РКД	рандомізовані контрольовані дослідження
ПТ	променева терапія
СА 19-9	раковий антиген, що перебуває в нормі в клітинах підшлункової залози
ХК	холангіокарцинома
ХПТ	хіміопроменева терапія
cfDNA	позаклітинна ДНК (cell-free DNA)
dMMR	дефіцит системи репарації неспарених основ (mismatch repair deficient)
FISH	флуоресцентна гібридизація in situ (fluorescence in situ hybridization)
FLR	майбутній залишок печінки (future liver remnant)
ІМРТ	променева терапія з модуляцією інтенсивності (intensity-modulated radiation therapy)
MMR	репарація неспарених основ (mismatch repair)
MSI	мікросателітна нестабільність (microsatellite instability)
MSI-H	високий рівень мікросателітної нестабільності (microsatellite instability-high)
NTRK	це мембранозв'язаний рецептор, який автофосфорилується і активує низхідні сигнальні шляхи, що сприяють онкогенезу
NGS	секвенування нового покоління (next-generation sequencing)
PD-L1	ліганда 1 рецептора запрограмованої смерті клітин
SBRT	стереотаксична променева терапія тіла (stereotactic body radiation therapy)
TMB	мутаційне навантаження пухлини (tumor mutational burden)
TMB-H	високе мутаційне навантаження пухлини (tumor mutational burden-high)
ЧЧХГ	черезшкірна черезпечінкова холангіографія
ЧЧХПГ	черезшкірна черезпечінкова холангіопанкреатографія
3D-КПТ	3D- конформна променева терапія
ЕРХПГ	ендоскопічна ретроградна холангіопанкреатографія

Передмова мультидисциплінарної робочої групи

Дана клінічна настанова (КН) розроблена відповідно до Методики розробки та впровадження стандартів медичної допомоги на засадах доказової медицини, затвердженої наказом МОЗ України від 28.09.2012 № 751 «Про створення та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги в системі Міністерства охорони здоров'я України», зареєстрованим в Міністерстві юстиції України 29.11.2012 за № 2001/22313 (зі змінами) та адаптована для системи охорони здоров'я України. За основу даної клінічної настанови обрано настанову «**NCCN Guidelines for Biliary Tract Cancers, Version 3.2024 - July 2, 2024**». З повним текстом документа, методологією його створення, інструментами для впровадження та доказовою базою, на підставі якої сформовані ключові рекомендації можна ознайомитись за посиланням: www.NCCN.org.

Адаптація КН передбачала внесення до незмінного тексту оригінальної настанови коментарів робочої групи, у яких відображено можливість виконання тих чи інших положень КН в реальних умовах системи охорони здоров'я, доступність медичних втручань, наявність реєстрації в Україні лікарських засобів, що зазначені в КН, відповідність нормативній базі щодо організації надання медичної допомоги. Усі документи, які були розглянуті при створенні даної КН, були оцінені за допомогою міжнародного опитувальника з експертизи та оцінки настанов AGREE II з метою вибору прототипу найкращої методологічної якості.

Дана КН – це рекомендаційний документ з найкращої медичної практики та не повинна розцінюватися як стандарт медичного лікування. Дотримання положень КН не гарантує успішного лікування у кожному конкретному випадку; її не можна розглядати як посібник, що включає усі необхідні методи діагностики та лікування або виключає інші. Настанови не скасовують індивідуальної відповідальності фахівців з охорони здоров'я за прийняття належних рішень відповідно до обставин та стану конкретного пацієнта. Фахівець з охорони здоров'я також відповідає за перевірку правил та положень, застосованих до лікарських засобів та медичних виробів, чинних на момент призначення таких медичних технологій. Остаточне рішення стосовно вибору конкретної клінічної процедури або плану лікування повинен приймати лікар з урахуванням клінічного стану пацієнта та можливостей для проведення діагностики та лікування у конкретному закладі охорони здоров'я.

Категорії NCCN на основі даних доказової медицини та консенсусу	
Категорія 1	Ґрунтується на даних доказової медицини високого рівня, є одностайний консенсус серед членів NCCN щодо доцільності втручання.
Категорія 2A	Ґрунтується на даних доказової медицини нижчого рівня, є одностайний консенсус серед членів NCCN щодо доцільності втручання.
Категорія 2B	Ґрунтується на даних доказової медицини нижчого рівня, є консенсус серед членів NCCN щодо доцільності втручання.
Категорія 3	Ґрунтується на даних доказової медицини будь-якого рівня, є значні розбіжності в поглядах членів NCCN щодо доцільності втручання.

Усі рекомендації належать до категорії 2A, якщо не вказано інше.

Категорії пріоритетності втручань NCCN	
Пріоритетні втручання	Втручання, що ґрунтуються на найвищій ефективності, безпечності та даних доказової медицини, а також, якщо це доцільно, доступності за ціною.
Інші рекомендовані втручання	Інші втручання, які можуть бути дещо менш ефективними, більш токсичними або ґрунтуються на менш повних даних; або значно менш доступні фінансово за аналогічних результатів.
Корисні за певних обставин	Інші втручання, які можуть застосовуватися для окремих груп пацієнтів (визначених разом із рекомендацією).

Усі рекомендації вважаються доцільними

Загальна інформація

Рак гепатобіліарної системи — це рак, що характеризується високою летальністю та охоплює спектр інвазивних карцином, які виникають у печінці (гепатоцелюлярна карцинома [ГЦК]), жовчному міхурі та жовчних протоках (внутрішньопечінкова та позапечінкова холангіокарцинома [ХК]). Рак жовчного міхура і ХК разом відомі як рак жовчовивідної системи (РЖС). За оцінками, у 2023 р. у США рак печінки та внутрішньопечінкових жовчних проток буде діагностовано в 41210 людей, а рак жовчного міхура або інші види РЖС — ще у 12220 людей.¹ Очікується приблизно 29380 смертей від раку печінки або внутрішньопечінкових жовчних проток і 4510 смертей від раку жовчного міхура або інших видів РЖС.

Настанови з клінічної практики NCCN у сфері онкології (NCCN Guidelines®) щодо раку жовчовивідної системи є результатом роботи членів групи з розроблення настанов NCCN щодо РЖС. До типів РЖС, що розглядаються у цій настанові,

належать рак жовчного міхура (РЖМ), внутрішньопечінкова та позапечінкова ХК. За визначенням, настанови NCCN не можуть охопити усі можливі клінічні варіації та не мають на меті замінити належне клінічне судження або індивідуалізований підбір лікування. Хоча цього чітко не зазначено в кожній точці ухвалення рішень у настановах, участь у проспективних клінічних дослідженнях є пріоритетним варіантом лікування РЖС.

Методологія оновлення настанов

З повною інформацією про розроблення та оновлення настанов NCCN мож- на ознайомитися на сайті www.NCCN.org.

Критерії пошуку літератури

Перед оновленням цієї версії NCCN Guidelines® щодо РЖС був проведений електронний пошук у базі даних PubMed для отримання ключової літератури щодо РЖС, опублікованої з моменту попереднього оновлення Настанов, із використанням пошукових термінів: «biliary tract cancer» АБО «gallbladder cancer» АБО «cholangiocarcinoma». База даних PubMed була обрана тому, що вона залишається найбільш широко використовуваним ресурсом медичної літератури, та в ній індексується лише рецензована біомедична література.

Результати пошуку були звужені шляхом відбору досліджень проведених з пацієнтами, опублікованих англійською мовою. Результати були обмежені статтями, що описували такі типи досліджень: клінічне дослідження, фаза II; клінічне дослідження, фаза III; клінічне дослідження, фаза IV; настанови; практичні настанови; рандомізоване контрольоване дослідження (РКД); метааналіз; систематичні огляди; та валідаційні дослідження. Ця версія розділу «Обговорення» містить дані з ключових статей із PubMed та статей із додаткових джерел, які вважаються релевантними для цих Настанов за результатами обговорення групою експертів. Рекомендації, для підкріплення яких бракує доказів високого рівня, ґрунтуються на огляді даних доказової медицини нижчого рівня групою експертів та думці експертів.

Використання чутливих/інклюзивних формулювань

Автори Настанов NCCN намагалися використовувати формулювання, які сприяють досягненню цілей рівності, інклюзивності та репрезентативності². Автори Настанов NCCN намагалися використовувати людиноцентричні формулювання, що не містять стигматизації, расизму, класизму, мізогінії, ейджизму, ейблізму й упереджень щодо ваги, та є інклюзивними щодо людей усіх сексуальних орієнтацій і гендерних ідентичностей. Настанови NCCN не містять гендерно-диференційованих формулювань та зосереджуються натомість на рекомендаціях, що стосуються конкретних органів. Такі формулювання є більш точними й інклюзивними та можуть допомогти повністю задовольнити потреби людей усіх сексуальних орієнтацій і гендерних ідентичностей. У Настановах

NCCN будуть надалі використовуватися терміни «чоловіки», «жінки», «жіночий» і «чоловічий» у разі цитування статистичних даних, рекомендацій або даних, отриманих із джерел або від організацій, які не використовують інклюзивних термінів. У більшості досліджень не вказано, як збираються дані щодо статі та гендеру; також ці терміни використовуються як взаємозамінні або непослідовно. Якщо в джерелах не розрізняються гендер і стать, визначена при народженні або за наявними органами, вважається, що інформація стосується переважно цисгендерних людей. NCCN закликає дослідників збирати більш конкретні дані в майбутніх дослідженнях, а організації — використовувати більш інклюзивні та точні формулювання у своїх майбутніх аналізах.

Рак жовчного міхура

Рак жовчного міхура є найпоширенішим видом РЖС. Переважна більшість випадків раку жовчного міхура (РЖМ) — це аденокарциноми³. Частота захворюваності на РЖМ неухильно зростає з віком; у жінок його діагностують частіше, ніж у чоловіків; крім того, показники захворюваності та смертності в США найвищі серед чоловіків і жінок, що належать до американських індіанців і корінних жителів Аляски за походженням.⁴ Інцидентність РЖМ знизилася серед жінок, але зросла серед темношкірих людей і людей віком <45 років.^{4,5} У глобальному масштабі, осередки підвищеної захворюваності наявні в Кореї, Японії, деяких регіонах Східної Європи та Південної Америки, особливо в Болівії, Чилі та Іспанії, а також серед жінок в Індії, Пакистані та Еквадорі.^{6–8} РЖМ характеризується місцевою інвазією та інвазією в судини, широким метастазуванням у регіонарні лімфатичні вузли та віддаленими метастазами. РЖМ також пов'язаний із коротшою медіаною виживаності, значно меншим часом до рецидиву та коротшою тривалістю виживаності після рецидиву, ніж гіліярна ХК⁹.

Фактори ризику

Жовчнокам'яна хвороба з наявністю хронічного запалення є найпоширенішим фактором ризику РЖМ, причому ризик зростає зі збільшенням розміру каменів.^{10,11} Кальцифікація стінки жовчного міхура («порцеляновий» жовчний міхур), що є результатом хронічного запалення жовчного міхура, також розглядається, як фактор ризику РЖМ: за ретроспективними оцінками, до 22% випадків кальцифікації жовчного міхура закінчуються розвитком раку.¹⁰ Однак, за деякими даними, ризик розвитку РЖМ в пацієнтів із кальцифікацією жовчного міхура нижчий, ніж передбачалося, і РЖМ виникає у 7–15% таких пацієнтів.^{12–14} Інші фактори ризику охоплюють аномальне з'єднання головної протоки підшлункової залози та жовчної протоки, поліпи жовчного міхура (>1 см), хронічний черевний тиф, первинний склерозуючий холангіт та запальні захворювання кишечника.^{11,15–17} Аденоміоматоз жовчного міхура також є потенційним, хоча й дещо суперечливим фактором ризику. Профілактична холецистектомія, ймовірно, може бути корисна для пацієнтів із високим ризиком розвитку РЖМ (напр., із

«порцеляновим» жовчним міхуром, поліпами розміром >1 см).¹⁰ Серед пацієнтів із хронічним холециститом або дисфункцією панкреатобіліарної системи в анамнезі спостерігається вища превалентність РЖМ з високим рівнем мікросателітної нестабільності (MSI-H).¹⁸

Стадіювання та прогноз

Відповідно до системи стадіювання AJCC РЖМ класифікують за чотирма стадіями залежно від глибини інвазії у стінку жовчного міхура та ступеня поширення на навколишні органи та лімфатичні вузли. У переглянutoму 8-му виданні системи стадіювання AJCC карциному жовчного міхура T2 розділили на дві групи: пухлини з боку очеревини (T2a) і пухлини з боку печінки (T2b).¹⁹ Ця зміна підкріплена результатами двох ретроспективних досліджень, які продемонстрували, що пухлини жовчного міхура, розташовані з боку печінки, пов'язані з гіршим прогнозом, ніж пухлини, розташовані з боку очеревини.^{20,21} Однак, важливо зазначити, що визначити локалізацію пухлини буває складно, а РЖМ може поширюватися за межі видимої пухлини, що ще більш ускладнює прогнозування локалізації пухлини. Ураження регіонарних лімфатичних вузлів тепер визначається на основі кількості уражених вузлів на противагу класифікації, що ґрунтується на анатомічній локалізації уражених лімфатичних вузлів.

Стадія пухлини є найсильнішим прогностичним фактором для пацієнтів із РЖМ.^{22,23} Результати ретроспективного аналізу 435 пацієнтів, що отримували лікування в одному центрі, показали, що медіана загальної виживаності (ЗВ) становила 10,3 місяця для всієї когорти пацієнтів.²³ Медіана виживаності становила 12,9 та 5,8 місяця для пацієнтів із захворюваннями IA–III та IV стадій відповідно. Однак, важливо зазначити, що в межах цього ретроспективного аналізу недостатньо добре контролювалися змінні, пов'язані з лікуванням.²⁴

Стадіювання карциноми жовчного міхура за системою TNM (8-ме вид., 2017р.) Американський об'єднаний комітет із питань раку (American Joint Committee on Cancer, AJCC)

Таблиця 3. Визначення T, N, M

T	Первинна пухлина
TX	Первинну пухлину не можна оцінити
T0	Немає ознак первинної пухлини
Tis	Карцинома <i>in situ</i>
T1	Пухлина інвазує власну пластинку слизової оболонки або м'язовий шар
T1a	Пухлина інвазує власну пластинку слизової оболонки
T1b	Пухлина інвазує м'язовий шар
T2	Пухлина інвазує сполучну тканину, що оточує м'язовий шар, із боку очеревини без ураження серозної оболонки (вісцеральної очеревини) АБО пухлина інвазує сполучну тканину, що оточує м'язовий шар, із боку печінки без проростання в печінку

T2a	Пухлина інвазує сполучну тканину, що оточує м'язовий шар, із боку очеревини без ураження серозної оболонки (вісцеральної очеревини)
T2b	Пухлина інвазує сполучну тканину, що оточує м'язовий шар, із боку печінки без проростання в печінку
T3	Пухлина перфорує серозну оболонку (вісцеральну очеревину) та/або безпосередньо інвазує печінку та/або інші прилеглі органи чи структуру, наприклад шлунок, дванадцятипалу кишку, товсту кишку, підшлункову залозу, сальник або позапечінкові жовчні протоки
T4	Пухлина інвазує головний стовбур ворітної вени чи печінкову артерію або два чи більше позапечінкових органів чи структур
N	Регіонарні лімфовузли
NX	Регіонарні лімфовузли не можна оцінити
N0	Немає метастазів у регіонарні лімфатичні вузли
N1	Метастази в 1–3 регіонарні лімфовузли
N2	Метастази в 4 або більше регіонарних лімфовузлів
M	Віддалені метастази
M0	Немає віддалених метастазів
M1	Віддалені метастази

Таблиця 4. Прогностичні групи AJCC

Стадія 0	Tis	N0	M0
Стадія I	T1	N0	M0
Стадія IIА	T2a	N0	M0
Стадія IIВ	T2b	N0	M0
Стадія IIIА	T3	N0	M0
Стадія IIIВ	T1-3	N1	M0
Стадія IVА	T4	N0-1	M0
Стадія IVВ	Будь-яка стадія Т	N2	M0
		Будь-яка стадія Т	Будь-яка стадія N
Гістологічний ступінь злоякісності (G)			
GX Ступінь злоякісності не можна оцінити			
G1 Високодиференційована пухлина			
G2 Помірно диференційована пухлина			
G3 Низькодиференційована пухлина			

Стадіювання пухлин внутрішньопечінкових жовчних проток за системою TNM (8-ме вид., 2017 р.) Американський об'єднаний комітет із питань раку (American Joint Committee on Cancer, AJCC)

Таблиця 5. Визначення T, N, M

T	Первинна пухлина
TX	Первинну пухлину не можна оцінити
T0	Немає ознак первинної пухлини
Tis	Карцинома <i>in situ</i> (внутрішньопротокова пухлина)
T1	Поодинокі пухлина розміром < 5 см або > 5 см без інвазії судин
T1a	Поодинокі пухлина розміром < 5 см без інвазії судин

T1b	Поодинокі пухлина розміром > 5 см без інвазії судин
T2	Поодинокі пухлина з внутрішньопечінковою інвазією судин або множинні пухлини з інвазією судин або без неї
T3	Пухлина перфорує вісцеральну очеревину
T4	Пухлина вражає локальні позапечінкові структури шляхом прямої інвазії
N	Регіонарні лімфовузли
NX	Регіонарні лімфовузли не можна оцінити
N0	Немає метастазів у регіонарні лімфатичні вузли
N1	Наявні метастази в регіонарні лімфатичні вузли
M	Віддалені метастази
M0	Немає віддалених метастазів
M1	Наявні віддалені метастази

Таблиця 6. Прогностичні групи AJCC

	T	N	M
Стадія 0	Tis	N0	M0
Стадія IA	T1a	N0	M0
Стадія IB	T1b	N0	M0
Стадія II	T2	N0	M0
Стадія IIIA	T3	N0	M0
Стадія IIIB	T4	N0	M0
	Будь-яка стадія T	N1	M0
Стадія IV	Будь-яка стадія T	Будь-яка стадія N	M1
Гістологічний ступінь злоякісності (G)			
GX	Ступінь злоякісності не можна оцінити		
G1	Високодиференційована пухлина		
G2	Помірно диференційована пухлина		
G3	Низькодиференційована пухлина		

Стадіювання перигілярних пухлин жовчних проток за системою TNM (8-ме вид., 2017 р.) Американський об'єднаний комітет із питань раку (American Joint Committee on Cancer, AJCC)

Таблиця 7. Визначення T, N, M

T	Первинна пухлина
TX	Первинну пухлину не можна оцінити
T0	Немає ознак первинної пухлини
Tis	Карцинома <i>in situ</i> /дисплазія високого ступеня
T1	Пухлина обмежена жовчною протокою, з поширенням на м'язовий шар або фіброзну тканину

T2	Пухлина проростає за стінку жовчної протоки в навколишню жирову тканину, або пухлина інвазує прилеглу паренхіму печінки
T2a	Пухлина проростає за стінку жовчної протоки в навколишню жирову тканину
T2b	Пухлина інвазує прилеглу паренхіму печінки
T3	Пухлина інвазує гілки ворітної вени або печінкової артерії з однієї сторони
T4	Пухлина інвазує головний стовбур ворітної вени чи її гілки з двох сторін або загальну печінкову артерію; або гілки жовчних проток другого порядку з двох сторін з ураженням гілок ворітної вени або печінкової артерії з протилежної сторони.
N	Регіонарні лімфовузли
NX	Регіонарні лімфовузли не можна оцінити
N0	Немає метастазів у регіонарні лімфатичні вузли
N1	Ураження від одного до трьох лімфатичних вузлів, до яких зазвичай належать гілярні лімфовузли, лімфовузли уздовж міхурової протоки, загальної жовчної протоки, печінкової артерії, задні панкреатодуоденальні лімфовузли та лімфовузли вздовж ворітної вени
N2	Ураження чотирьох або більше лімфатичних вузлів на ділянках, описаних для N1
M	Віддалені метастази
M0	Немає віддалених метастазів
M1	Віддалені метастази

Таблиця 8. Прогностичні групи AJCC

	T	N	M
Стадія 0	Tis	N0	M0
Стадія I	T1	N0	M0
Стадія II	T2a–b	N0	M0
Стадія IIIA	T3	N0	M0
Стадія IIIB	T4	N0	M0
Стадія IIIC	Будь-яка стадія T	N1	M0
Стадія IVA	Будь-яка стадія T	N2	M0
Стадія IVB	Будь-яка стадія T	Будь-яка стадія N	M1
Гістологічний ступінь злоякості (G)			
GX	Ступінь злоякості не можна оцінити		
G1	Високодиференційована пухлина		
G2	Помірно диференційована пухлина		
G3	Низькодиференційована пухлина		

Стадіювання пухлин дистальних відділів жовчних проток за системою TNM (8-ме вид., 2017 р.) Американський об'єднаний комітет із питань раку (American Joint Committee on Cancer, AJCC)

Таблиця 9. Визначення T, N, M

T	T Первинна пухлина
TX	Первинну пухлину не можна оцінити
Tis	Карцинома <i>in situ</i> /дисплазія високого ступеня
T1	Пухлина інвазує стінку жовчної протоки на глибину менше ніж 5 мм
T2	Пухлина інвазує стінку жовчної протоки на глибину 5–12 мм

T3	Пухлина інвазує стінку жовчної протоки на глибину понад 12 мм
T4	Пухлина вражає черевний стовбур, верхню брижову артерію та/або загальну печінкову артерію
N	Регіонарні лімфовузли
NX	Регіонарні лімфовузли не можна оцінити
N0	Немає метастазів у регіонарні лімфатичні вузли
N1	Метастази в 1–3 регіонарні лімфовузли
N2	Метастази в 4 або більше регіонарних лімфовузлів
M	Віддалені метастази
M0	Немає віддалених метастазів
M1	Віддалені метастази

Таблиця 10. Прогностичні групи AJCC

	T	N	M
Стадія 0	Tis	N0	M0
Стадія I	T1	N0	M0
Стадія ІА	T1	N1	M0
		T2	N0
Стадія ІВ	T2	N1	M0
		T3	N0
		T3	N1
Стадія ІІА	T1	N2	M0
		T2	N2
		T3	N2
Стадія ІІВ	T4	N0	M0
		T4	N1
		T4	N2
Стадія ІV	Будь-яка стадія T	Будь-яка стадія N	M1
Гістологічний ступінь злоякісності (G)			
GX	Ступінь злоякісності неможна оцінити		
G1	Високодиференційована пухлина		
G2	Помірно диференційована пухлина		
G3	Низькодиференційована пухлина		

Діагностика

РЖМ часто діагностують на пізній стадії, оскільки на ранніх стадіях він часто перебігає безсимптомно, а пізніше має агресивний характер і може швидко поширюватися. Ще одним фактором, що сприяє пізній діагностиці РЖМ, є клінічна картина, яка є подібною до жовчної коліки або хронічного холециститу. Тому часто РЖМ діагностують випадково під час холецистектомії з приводу доброякісного захворювання жовчного міхура, або, що частіше, під час аналізу результатів патоморфологічного дослідження після холецистектомії, виконаної для лікування симптомної жовчнокам'яної хвороби. Згідно з результатами одноцентрового ретроспективного аналізу 435 пацієнтів, яким було встановлено діагноз і проведено

радикальну резекцію з 1995 до 2005 р., у 123 пацієнтів (47%) РЖМ було виявлено випадково після лапароскопічної холецистектомії.²³ Інші можливі клінічні картини РЖМ охоплюють підозріле утворення, виявлене під час ультразвукового дослідження (УЗД), або обструкцію жовчних проток із жовтяницею чи хронічним болем у правому верхньому квадранті живота. Наявність жовтяниці у пацієнтів із РЖМ пов'язана з несприятливим прогнозом; пацієнти із жовтяницею частіше мають захворювання на пізніх стадіях (96% порівняно з 60%; $P < 0,001$) і достовірно нижчий показник специфічної для захворювання виживаності (6 порівняно з 16 місяцями; $P < 0,0001$), ніж пацієнти без жовтяниці.²⁵ У вибірці з 82 пацієнтів із РЖМ із жовтяницею показник резектабельності був низьким (7%); ще менше пацієнтів мали негативні краї резекції після хірургічного втручання (5%); через 2 роки не було жодного пацієнта, що досяг виживаності без рецидиву.²⁵

Обстеження

Початкове обстеження пацієнтів з утворенням у жовчному міхурі або захворюванням, що є підозрілим на РЖМ, має охоплювати печінкові проби та оцінювання функціонального резерву печінки. Для оцінювання глибини інвазії пухлини через стінку жовчного міхура та наявності метастазів у лімфовузлах та віддалених метастазів, а також для виявлення ступеня прямої інвазії пухлини в інші органи/жовчовивідну систему або інвазії в магістральні судини рекомендовано провести високоякісну візуалізацію (КТ та/ або МРТ) з контрастуванням органів грудної клітки, черевної порожнини й тазу.²⁶ КТ корисніша, ніж УЗД, у виявленні ураження лімфатичних вузлів, інвазії в прилеглі органи та віддалених метастазів; МРТ може бути корисною для розрізнення доброякісних станів і РЖМ.³ Однак, обидва методи не були надійними у виявленні метастазів у лімфатичні вузли розміром до 10 мм.² Хоча роль ПЕТ в оцінюванні пацієнтів із РЖМ не встановлена, нові дані ретроспективних досліджень вказують на те, що вона може бути корисною у виявленні пропущених при інших методах рентгенологічних досліджень метастазів у регіонарні лімфатичні вузли і віддалених метастазів у пацієнтів із потенційно резектабельним захворюванням.^{28,29,30,31} Однак, проблемою є хибно позитивні результати, пов'язані із запаленням жовчного міхура.

Додаткове обстеження пацієнтів із жовтяницею має охоплювати холангіографію для оцінки інвазії пухлини в печінку та жовчовивідну систему. Неінвазивна магнітно-резонансна холангіопанкреатографія (МРХПГ) є пріоритетнішим варіантом, ніж ендоскопічна ретроградна холангіопанкреатографія (ЕРХПГ) або ЧЧХПГ, якщо не планується терапевтичне втручання.²⁶

Доцільність тестування на раково-ембріональний антиген (РЕА) та раковий антиген СА 19-9 можна розглядати в межах початкового обстеження (у поєднанні з візуалізаційними дослідженнями). Підвищений рівень РЕА ($>4,0$ нг/мл) або СА 19-9 ($>20,0$ одиниць/мл) у сироватці крові може свідчити про РЖМ³². Хоча тест на СА 19-9 має вищу специфічність (92,7% порівняно з 79,2% для РЕА), його чутливість переважно нижча (50% порівняно з 79,4% для РЕА). Утім, ці маркери не

є специфічними для РЖМ, та рівень СА 19-9 у пацієнтів із жовтяницею також може бути підвищеним з інших причин. Тому група експертів рекомендує проводити такі тести, як частину базового обстеження, а не з діагностичною метою.

Хірургічне лікування

Хірургічний підхід до лікування усіх пацієнтів із резектабельним РЖМ однаковий, за винятком того, що в пацієнтів, у яких РЖМ було виявлено випадково за результатами патоморфологічного дослідження, жовчний міхур відсутній. Повна резекція із забезпеченням негативних країв залишається єдиним потенційно радикальним методом для пацієнтів із РЖМ.³³ Оптимальна резекція складається з холецистектомії з обмеженою резекцією печінки (зазвичай сегментів IVB і V) і лімфаденектомії вузлів в воротах печінки, щоб охопити пухлину та досягнути негативних країв.³⁴ Лімфаденектомія має охоплювати лімфатичні вузли в ділянках воріт печінки, печінково-шлункової зв'язки та ретродуоденальній ділянці без рутинної резекції жовчної протоки. Деяким пацієнтам може бути необхідна обширна резекція печінки (за межами сегментів IVB і V) та резекція жовчної протоки для досягнення негативних країв залежно від стадії та локалізації пухлини, глибини інвазії, наближеності до прилеглих органів та експертних знань хірурга.

Проста холецистектомія є відповідним методом лікування для пацієнтів із пухлинами T1a, довгострокова виживаність серед яких близька до 100%.³⁵ Холецистектомія в поєднанні з резекцією печінки та лімфаденектомією пов'язана з покращенням показників виживаності пацієнтів із пухлинами T2 або вище. Є певні розбіжності в даних щодо переваги радикальної резекції над простою холецистектомією в пацієнтів із пухлинами T1b; також є певний ризик виявлення залишкового ураження лімфовузлів або печінки під час повторної резекції у таких пацієнтів.³⁶⁻⁴¹ Деякі дослідження продемонстрували пов'язане з таким методом лікування покращення показників виживаності серед пацієнтів із пухлинами T1b і T2 та відсутність покращення показників виживаності серед пацієнтів із пухлинами T3.³⁷⁻³⁹ Інші повідомлення свідчать про те, що користь у розрізі виживаності, пов'язана з обширною резекцією і лімфаденектомією, спостерігається лише серед пацієнтів із пухлинами T2 і деякими пухлинами T3 з локальною інвазією в печінку й обмеженим ураженням регіонарних лімфовузлів.^{40,41} У одному з метааналізів було відзначено, що регіонарна лімфаденектомія пов'язана з тривалою виживаністю пацієнтів із пухлинами T1b, T2 і T3.⁴² Vega зі співавт.⁴³ повідомили про показник виживаності без рецидиву (ВБР) 47% через 5 років у пацієнтів із РЖМ стадії T1b або вище після обширної резекції. Захворювання T3 і T4 були визначені, як незалежні фактори ризику рецидиву через 24 місяці після обширної резекції.

Було показано, що обширна резекція печінки та резекція жовчних проток підвищують ризик післяопераційних ускладнень без будь-якої видимої різниці у виживаності.^{34,44} Резекція жовчних проток також не була пов'язана з більшою кількістю видалених лімфатичних вузлів.⁴⁵ Результати ретроспективного аналізу зібраних проспективних даних щодо 104 пацієнтів, прооперованих у зв'язку з РЖМ

в період із 1990 до 2002 рр., показали, що за результатами багатофакторного аналізу вищі стадії T і N, низький ступінь диференціювання пухлини та ураження загальної жовчної протоки були незалежними предикторами низької специфічної для захворювання виживаності.⁴⁴ Велика резекція печінки та ексцизія загальної жовчної протоки значно підвищували загальну периопераційну захворюваність (53%) та не були незалежно пов'язані з довгостроковою виживаністю.⁴⁴ Fuks зі співавт., що належать до дослідницької групи AFS-GBC-2009, також повідомили, що серед пацієнтів, у яких РЖМ було виявлено випадково, після резекції жовчних проток післяопераційна захворюваність становила 60%.³⁴ Проте, таким пацієнтам пропонують проводити резекцію загальної жовчної протоки під час повторної резекції за наявності пухлинних клітин в краях резекції міхурової протоки через наявність залишкового захворювання.⁴⁶ Однак, іноді можна провести повторну резекцію кукси міхурової протоки для забезпечення негативного краю резекції.

З урахуванням наведених даних, настанови рекомендують проводити обширну резекцію печінки (за межами сегментів IVB і V) лише за необхідності, для досягнення негативних країв (резекція R0) у ретельно відібраних випадках, як описано вище.^{37,39-41} Ексцизію жовчної протоки необхідно проводити лише за наявності інвазії прилеглих лімфовузлів та/або локально інвазійного захворювання чи для отримання негативного краю резекції міхурової протоки, якщо це необхідно.⁴⁴

Наявні певні докази того, що відстрочена резекція через направлення до третинного онкологічного центру або радикальна резекція після первинної нерадикальної процедури у пацієнтів в яких було випадково виявлено РЖМ, не пов'язана з погіршенням показників виживаності порівняно з негайною резекцією.^{47,48} Однак, такі порівняльні дані складно тлумачити через систематичну помилку відбору. Однак, настанови рекомендують, щоб хірургічне втручання в усіх пацієнтів із переконливою клінічною картиною РЖМ проводив досвідчений хірург, який готовий виконати остаточну резекцію пухлини. Якщо під час розпочатої холецистектомії підозрюється або підтверджено злякисне новоутворення та є відповідні висновки експертів, необхідно провести радикальну резекцію. Якщо експертне оцінювання недоступне, пацієнтів необхідно скеровувати до центру, де є фахівці з відповідною компетенцією. Якщо діагноз не можна чітко встановити, в окремих випадках можна розглянути доцільність проведення експрес-біопсії замороженого зрізу перед радикальною резекцією. Група експертів також вважає, що хірургічне втручання не потрібно проводити в ситуаціях, якщо поширення та резектабельність захворювання не були встановлені за допомогою якісних візуалізаційних досліджень. Якщо підозра на злякисне новоутворення виникла до початку холецистектомії та розглядається питання резектабельності (тобто місцеве поширення захворювання, можливе метастазування, інше), радикальну резекцію можна відкласти до завершення повного стадіювання та оцінювання. Усі результати необхідно задокументувати, та, якщо очікується хіміотерапія,

необхідно розглянути доцільність проведення біопсії. Оптимальним методом діагностики є трепан-біопсія. Необхідно розглянути доцільність проведення консультації з патоморфологом, який має експертні знання в області гепатобіліарної системи. Також важливо ретельно переглянути звіт за результатами патоморфологічного дослідження щодо стадії пухлини (T), статусу країв резекції міхурової протоки та інших країв після хірургічного втручання. Якщо за результатами візуалізаційного дослідження виявлено підозріле утворення в жовчному міхурі, пацієнта необхідно направити до центру, що має відповідний досвід, у якому може бути розглянута доцільність ранньої радикальної резекції.

Ведення випадків резектабельного захворювання

Усім пацієнтам перед хірургічним втручанням необхідно проводити візуалізаційні дослідження (КТ та/або МРТ) органів грудної клітки, черевної порожнини та тазу, щоб оцінити локальне поширення захворювання та наявність віддалених метастазів. Доведено, що лапароскопічне стадіювання дозволяє виявити дисеміноване захворювання, не детектоване на візуалізаційних дослідженнях, у пацієнтів із первинним РЖМ.⁴⁹ За результатами проспективного дослідження, в межах якого оцінювали роль лапароскопічного стадіювання серед 409 пацієнтів, у яких було діагностовано первинний РЖМ, Agarwal зі співавт. повідомили про достовірно вищу діагностичну значущість щодо місцевопоширених пухлин порівняно з пухлинами на ранніх стадіях (25,2% порівняно з 10,7%; $P=0,02$); точність виявлення нерезектабельного захворювання і віддалених вогнищ у випадку місцевопоширених пухлин (56,0% і 94,1% відповідно) була подібною до точності виявлення для пухлин на ранніх стадіях (54,6% і 100% відповідно).⁴⁹ У цьому дослідженні застосування лапароскопічного стадіювання дало змогу уникнути лапаротомії у 55,9% пацієнтів із нерезектабельним захворюванням. Однак лапароскопічне стадіювання має відносно низьку діагностичну значущість у пацієнтів, у яких РЖМ було виявлено випадково, оскільки дисемінований рак є відносно рідкісним, і пацієнтам уже було проведено оцінювання черевної порожнини під час холецистектомії.⁵⁰ Вищу діагностичну значущість можна отримати серед пацієнтів із підвищеним ризиком розвитку дисемінованих метастазів (із низькодиференційованими пухлинами, пухлинами T3 або вище, а також за наявності пухлинних клітин у краях резекції під час холецистектомії).⁵⁰

Пацієнтам із підозрілим утворенням у жовчному міхурі, виявленим під час хірургічного втручання, рекомендована радикальна резекція з холецистектомією та резекція печінки en bloc та лімфаденектомія, якщо доступні експертні знання з гепатобіліарної хірургії. У випадках, коли під час хірургічного втручання виявлено підозріле утворення в жовчному міхурі, але експертне оцінювання фахівцями з гепатобіліарної хірургії недоступне або статус резектабельності незрозумілий, необхідно провести візуальний огляд черевної порожнини та задокументувати всі

результати. Рекомендовано провести інтраопераційне стадіювання з біопсією або без неї. Хірургічне втручання необхідно завершити та направити пацієнта до спеціаліста. Рекомендовано провести додаткове післяопераційне обстеження. Протипоказаннями до резекції є пухлини з віддаленими метастазами в лімфатичні вузли за межами воріт печінки (найчастіше навколо черевного стовбура або в ділянці борозни черевної частини аорти й нижньої порожнистої вени [ретропанкреатичні лімфовузли]) або віддалені метастази (найчастіше в печінку та очеревину). Крім того, деякі пухлини є нерезектабельними через місцеву інвазію у ворота печінки та її судинні та жовчні структури.

Пацієнти, у яких РЖМ було виявлено випадково за результатами патоморфологічного дослідження, що мають стадію T1a (пухлини без інвазії в м'язовий шар), за умови негативних країв резекції, можуть переходити під спостереження. Показники довгострокової виживаності таких пацієнтів у разі проведення простої холецистектомії наближені до 100%.³⁵ У вибірці зі 122 пацієнтів із РЖМ, що був діагностований випадково, виявлених у проспективно підтримуваній базі даних, наявність ураження печінки на момент повторної резекції (після холецистектомії) було пов'язане зі зниженням показників ВБР та специфічної для захворювання виживаності серед пацієнтів із пухлинами T2 (медіана ВБР становила 12 місяців, тоді як серед пацієнтів без ураження печінки медіана ВБР не була досягнуто; $P=0,004$; медіана специфічної виживаності становила 25 місяців, тоді як серед пацієнтів без ураження печінки медіана не була досягнуто, $P=0,003$), але не серед пацієнтів із пухлинами T1b.²⁴

Як було зазначено вище, резекція печінки та лімфаденектомія з ексцизією жовчних проток або без неї (у разі злоякісного ураження) рекомендовані пацієнтам з ураженнями T1b або вище та/або з ураженнями T1a з позитивними краями резекції.^{37,39,40} Пацієнтам із випадково виявленим РЖМ рекомендовано провести повторну резекцію для забезпечення негативних країв, оскільки у значного відсотка таких пацієнтів було виявлено залишкове захворювання в печінці та загальній жовчній протоці.^{23,46} Крім того, попри відсутність рандомізованих випробувань, повторна резекція переважно пов'язана з покращенням показників ЗВ порівняно з ізольованою холецистектомією. Наявність метастазів у троакарній рані пов'язане з дисемінованими метастазами в очеревину, а профілактична резекція в області троакарних ран не пов'язана з покращенням показників виживаності або рецидивування захворювання у пацієнтів із випадково виявленим РЖМ, тому її не потрібно розглядати в разі проведення радикальної резекції.^{51,52}

Пацієнтам із підозрілим утворенням, виявленим за результатами візуалізаційних досліджень, настанова рекомендує резекцію печінки та лімфаденектомію з ексцизією жовчних проток або без неї (у разі злоякісного ураження). Біопсія переважно не потрібна. Перед радикальною резекцією рекомендовано провести діагностичну лапароскопію.⁴⁹ Жовтяниця у пацієнтів із РЖМ вважається відносним протипоказанням до хірургічного втручання.

Результати у таких пацієнтів переважно несприятливі. Радикальна резекція може потенційно бути корисною лише для нечисленної групи пацієнтів із рідкісними випадками локалізованого захворювання без ураження лімфовузлів.^{25,53-55} За підозри на РЖМ у пацієнтів із жовтяницею хірургічне втручання необхідно проводити лише в тому випадку, якщо можлива повна резекція. Перед хірургічним втручанням необхідно провести ретельне оцінювання та розглянути доцільність направлення пацієнта до центра, який має відповідний досвід. Ці настанови рекомендують розглянути доцільність передопераційного дренивання жовчних проток у пацієнтів із жовтяницею. Однак необхідно бути обережними в разі обструкції жовчних проток, оскільки дренивання не завжди можливе та може бути небезпечним. Рішення щодо дренивання жовчних проток має ухвалювати мультидисциплінарна команда.

Попри обмежену кількість даних клінічних досліджень для визначення стандартної схеми або однозначної користі, група експертів рекомендує розглянути доцільність проведення курсу неoad'ювантної хіміотерапії у пацієнтів із жовтяницею після дренивання жовчних протоків та нормалізації рівня білірубіну крові. Місцевопоширений РЖМ або РЖМ з ураженням лімфатичних вузлів пов'язаний із несприятливим прогнозом, але неoad'ювантна хіміотерапія може надати онкологу можливість оцінити біологію пухлини та виявити пацієнтів, які з найбільшою ймовірністю отримають користь від хірургічного втручання. Результати систематичного огляду восьми досліджень показали, що приблизно у третини із 474 пацієнтів було досягнуто резекції R0 після неoad'ювантної хіміотерапії або хіміопроменевої терапії (ХПТ).⁵⁶ У межах ретроспективного аналізу даних 74 пацієнтів із місцевопоширеним захворюванням або захворюванням з ураженням лімфатичних вузлів, які отримували системну терапію, 30% пацієнтів була проведена резекція.⁵⁷ З 22 пацієнтів, яким була проведена резекція, 45% була проведена радикальна резекція, причому показники ЗВ були достовірно вищими у пацієнтів, яким було проведено радикальну резекцію, ніж у пацієнтів, яким її не було проведено (51 і 11 місяців відповідно; $P=0,003$). У іншому дослідженні частота відповіді на лікування становила 52,5%, а частота клінічної ефективності - 70% серед 160 пацієнтів із РЖМ, які отримували неoad'ювантну хіміотерапію. 41,2% пацієнтів була проведена радикальна резекція.⁵⁸ У таких пацієнтів достовірно покращилися показники ЗВ (49 порівняно з 7 місяцями; $P=0,0001$) і безпідійної виживаності (БПВ) (25 порівняно з 5 місяцями; $P=0,0001$) порівняно з пацієнтами, яким не було проведено резекцію. Триває рандомізоване дослідження фази III з метою порівняння неoad'ювантної хіміотерапії та неoad'ювантної хіміопроменевої терапії (ХПТ) серед пацієнтів із місцевопоширеним РЖМ (NCT02867865).⁵⁹

Для пацієнтів з ознаками локорегіонального поширеного захворювання (тобто ураженням лімфовузлів або іншими факторами високого ризику) необхідно розглянути доцільність проведення неoad'ювантної хіміотерапії, щоб виключити

швидке прогресування та уникнути недоцільного хірургічного втручання. Рішення щодо застосування неоад'ювантної терапії необхідно ухвалювати на індивідуальних засадах після ретельних консультацій із хірургом-онкологом та мультидисциплінарною командою. Доцільною тривалістю терапії є 2–6 місяців із повторним оцінюванням через кожні 2-3 місяці.

У пацієнтів із РЖМ в рамках неоад'ювантної терапії можуть застосовуватися схеми, ефективність яких була екстрапольована з клінічних досліджень у контексті метастатичного захворювання: FOLFOX, капецитабін/оксаліплатин, гемцитабін/капецитабін, гемцитабін/цисплатин, дурвалумаб/гемцитабін/цисплатин і гемцитабін/ цисплатин/ паклітаксел, зв'язаний з альбуміном (категорія 2B). Наразі група експертів не рекомендує неоад'ювантну ХПТ для таких пацієнтів, хоча результати проспективного дослідження, що охоплювало 28 пацієнтів із місцевопоширеним РЖМ, показали, що після лікування гемцитабіном з одночасною променевою терапією (ПТ) у 14 пацієнтів було досягнуто резекції R0 з хорошими показниками місцевого контролю (93%) і 5-річної виживаності (47%).⁶⁰

ХПТ на основі фторпіримідину та хіміотерапія на основі фторпіримідину або гемцитабіну можуть бути варіантами ад'ювантної терапії. Див. розділ «Ад'ювантна хіміотерапія та хіміопроменева терапія раку жовчовивідної системи».

Коментар робочої групи: на момент розробки клінічної настанови лікарський засіб паклітаксел, зв'язаний з альбуміном в Україні не зареєстрований.

Ведення випадків нерезектабельного або метастатичного захворювання

Передопераційне оцінювання та біопсія для підтвердження діагнозу рекомендовані пацієнтам із нерезектабельним (включаючи пухлини з віддаленими метастазами в лімфатичні вузли навколо черевного стовбура або в ділянці борозни черевної частини аорти й нижньої порожнистої вени) або метастатичним захворюванням (включаючи віддалені метастази, метастази в лімфатичні вузли за межами ділянки воріт печінки, а також обширне ураження воріт печінки, що спричиняє жовтяницю, або інвазує судини). Рекомендоване додаткове молекулярне тестування. Основні варіанти для таких пацієнтів охоплюють: 1) системну терапію; 2) участь у клінічному дослідженні; або 3) оптимальну підтримуючу терапію. Крім того, паліативна ПТ включена як варіант для пацієнтів із нерезектабельним захворюванням. Системна терапія або участь у клінічному дослідженні є пріоритетними варіантами. Див. розділи «Хіміотерапія» і «Хіміопроменева та променева терапія» в розділі «Лікування раку жовчовивідної системи на пізніх стадіях».

Для пацієнтів із нерезектабельним або метастатичним РЖМ та жовтяницею дренажування жовчних проток є доцільною паліативною процедурою, яку необхідно розглянути перед плануванням резекції та системної терапії, якщо це технічно

можливо.⁵³ Однак, необхідно бути обережними в разі обструкції жовчних проток, оскільки дренування не завжди можливе та може бути небезпечним. Рішення щодо дренування жовчних проток має ухвалювати мультидисциплінарна команда. Дренування жовчних проток із подальшою хіміотерапією може сприяти покращенню якості життя. Доцільність тестування на СА 19-9 необхідно розглянути після декомпресії жовчних проток.

Активне спостереження

Даних на користь конкретного графіка активного спостереження або тестів після резекції РЖМ немає; визначати відповідний графік подальшого спостереження/візуалізаційних досліджень необхідно після ретельного обговорення між пацієнтом і лікарем. Подальше спостереження за пацієнтами, яким було проведено обширну холецистектомію у зв'язку з РЖМ, має включати проведення візуалізаційних досліджень кожні 3–6 місяців протягом 2 років, а потім щороку, впродовж 5 років або за клінічними показаннями. Також можна розглянути доцільність визначення рівнів РЕА та СА 19-9 за клінічними показаннями. У разі рецидиву або прогресування захворювання необхідно розглянути доцільність повторного оцінювання за схемою початкового обстеження.

Холангіокарциноми

Холангіокарциноми (ХК) охоплюють усі пухлини, що походять з епітелію жовчної протоки. Понад 90% ХК є аденокарциномами та поділяються на три гістологічні типи за характером росту: масс-формування, перипротокова інфільтрація та внутрішньопротоковий ріст.⁶¹ ХК діагностують в усіх відділах жовчовивідної системи та, зазвичай, класифікують як внутрішньопечінкову або позапечінкову ХК. Позапечінкові ХК трапляються частіше, ніж внутрішньопечінкові. Під час аналізу даних програми активного спостереження, епідеміології та кінцевих результатів (SEER) із 1973 до 2012 р. було виявлено, що інцидентність внутрішньопечінкової ХК різко зросла, а інцидентність позапечінкової ХК зростала повільнішими темпами.^{62,63} Зростання захворюваності внутрішньопечінкової ХК може бути пов'язане з покращенням можливостей точної діагностики внутрішньопечінкової ХК, наприклад за допомогою візуалізації, молекулярної діагностики та патоморфологічних досліджень.⁶² Такі види раку раніше могли бути діагностовані, як рак невідомої первинної локалізації, інцидентність якого знизилася за період із 1973 до 2012 р. [річна зміна у відсотках (АРС) –1,87%].⁶² П'ятирічні показники ЗВ в разі ХК покращилися за період із 1973 до 2008 р., що, ймовірно, пов'язано з удосконаленням методів лікування цього захворювання.⁶³

Внутрішньопечінкові ХК розташовані в паренхімі печінки, та їх також називають «периферичними ХК» (рис. 1). Позапечінкові ХК виникають у будь-якому місці позапечінкової жовчної протоки — від місця з'єднання правої та лівої

печінкових проток до загальної жовчної протоки, включно з внутрішньопечінковою частиною (рис. 1). Їх далі класифікують на перигілярні та дистальні ХК. Перигілярні ХК (які також називають пухлинами Клацкіна) виникають у місці з'єднання правої та лівої печінкових проток або поблизу нього; дистальні ХК — це позапечінкові ураження, що виникають у позапечінкових жовчних протоках над фатеровим соском і нижче місця злиття лівої і правої жовчних проток.⁶⁴ Перигілярні карциносами вважаються найпоширенішим типом позапечінкових ХК.

У Настановах NCCN обговорюється клінічне ведення випадків внутрішньопечінкових і позапечінкових ХК, зокрема гілярних ХК і пухлин дистальних відділів жовчних проток. Пухлини фатерового соска не включені до Настанов NCCN щодо раку жовчовивідної системи.

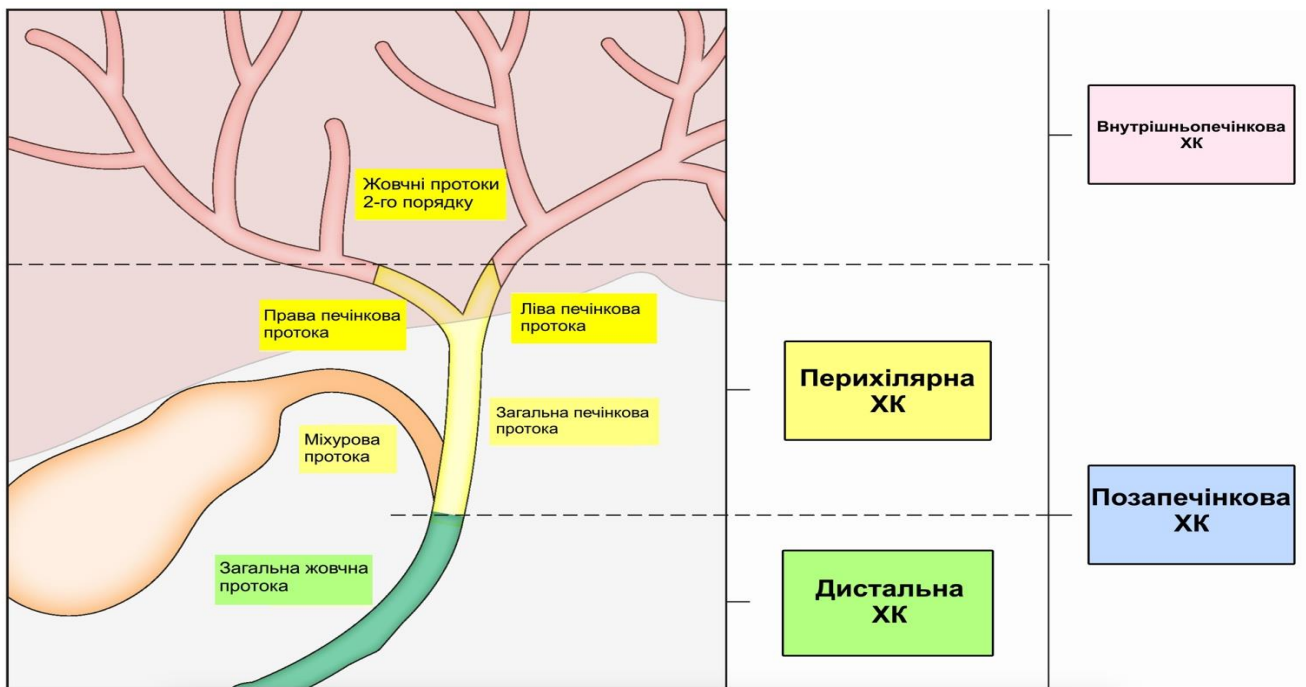


Рис. 1. Класифікація холангіокарциноми на основі анатомічної локалізації в жовчних шляхах.

Фактори ризику

У більшості пацієнтів, у яких діагностовано ХК, не виявлено факторів, що сприяють розвитку захворювання,⁶⁵ хоча є докази того, що певні фактори ризику в деяких пацієнтів можуть бути пов'язані із цим захворюванням. Такі фактори ризику, як і у випадку РЖМ, пов'язані з наявністю хронічного запалення. Первинний склерозуючий холангіт, хронічні захворювання, що пов'язані з формуванням каменів в жовчних протоках (гепатолітіаз), кісти холедоха та інвазія печінковими сисунами є загальновизнаними факторами ризику розвитку ХК. Однак, на відміну від РЖМ, жовчнокам'яна хвороба не вважається пов'язаною з ХК.⁶⁶ Запальні захворювання кишечника також можуть бути фактором ризику

розвитку ХК, хоча цей зв'язок може бути викривлений первинним склерозуючим холангітом.⁶⁷ Іншими факторами ризику внутрішньопечінкової ХК, яка зазвичай подібна до ГЦК, є вірусний гепатит В (ВГВ), цироз, цукровий діабет, ожиріння, вживання алкоголю та тютюну.⁶⁸ Систематичний огляд і метааналіз показали, що найсильнішими факторами ризику як внутрішньопечінкової, так і позапечінкової ХК є кісти та камені в жовчовивідній системі, цироз, ВГВ і вірусний гепатит С.⁶⁹ Це може бути причиною підвищеної захворюваності внутрішньопечінкових ХК, що спостерігається в деяких центрах, хоча для подальшого вивчення такого ймовірного зв'язку необхідні подальші дослідження.⁷⁰ Результати систематичного огляду, що охоплював сім досліджень типу «випадок — контроль» (9102 пацієнти та 129 111 контрольних випадків), показали, що неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) пов'язана з підвищеною інцидентністю як внутрішньопечінкової (об'єднане скориговане відношення шансів (OR) 2,09; 95%-й ДІ, 1,49–2,91), так і позапечінкової ХК (об'єднане скориговане OR 2,05; 95%-й ДІ, 1,59–2,64).⁷¹

Стадіювання та прогноз

Внутрішньопечінкова холангіокарцинома

У 6-му виданні системи стадіювання AJCC внутрішньопечінкову ХК ділили на стадії так само як і ГЦК. Однак, ця система стадіювання не охоплювала предиктивні клінічно-патоморфологічні ознаки (множинні пухлини печінки, ураження регіонарних лімфовузлів і великий розмір пухлини), які є специфічними для внутрішньопечінкової ХК.⁷² Згідно з деякими повідомленнями, розмір пухлини не впливав на виживаність пацієнтів, яким було проведено повну резекцію.^{73,74} У межах аналізу бази даних SEER щодо 598 пацієнтів із внутрішньопечінковою ХК, які перенесли хірургічне втручання, Nathan зі співавт. повідомили, що множинні ураження та інвазія в судини є предикторами несприятливого прогнозу після резекції; статус лімфатичних вузлів має прогностичне значення серед пацієнтів без віддалених метастазів.⁷³ За результатами цього дослідження, розмір пухлини не мав незалежного впливу на виживаність. Такі висновки були підтверджені в межах подальшого багатоцентрового міжнародного дослідження за участю 449 пацієнтів, яким було проведено хірургічне втручання у зв'язку з внутрішньопечінковою ХК.⁷⁴ Показник 5-річної виживаності у пацієнтів, у яких не було жодного з трьох факторів ризику (множинні пухлини, судинна інвазія і захворювання N1), був вищим, ніж у пацієнтів з одним або більше факторами ризику (38,3%, 27,3% і 18,1% відповідно), та, що важливіше, кількість пухлин і судинна інвазія мали прогностичне значення тільки у пацієнтів із захворюванням стадії N0. Хоча за результатами однофакторного аналізу розмір пухлини був пов'язаний із виживаністю, він не мав прогностичної значущості в межах багатфакторного аналізу.

У переглянutoму 7-му виданні системи стадіювання AJCC для внутрішньопечінкової ХК було запропоновано нову класифікацію стадій, незалежну від класифікації стадій, що використовується для ГЦК.⁷⁵ Така класифікація сфокусована на кількості пухлин, наявності інвазії в судини та метастазів у лімфатичні вузли. Farges зі співавт., що належать до дослідної групи AFC-ІНСС, валідували таку класифікацію стадій за участю 163 пацієнтів із резектабельною внутрішньопечінковою ХК.⁷⁶ Переглянута класифікація була корисною для визначення предикторів виживаності на основі системи стадіювання TNM. За медіани тривалості подальшого спостереження 34 місяці для пацієнтів з I стадією захворювання медіана виживаності не була досягнута, для пацієнтів з II стадією захворювання вона, становив 53 місяці ($P=0,01$), а для пацієнтів з III стадією захворювання - 16 місяців ($P < 0,0001$).

Згідно з переглянутим 8-м виданням системи стадіювання AJCC, захворювання стадії T1 (тобто поодинокую пухлину без інвазії в судини) тепер потрібно стадіювати відповідно до розміру пухлини (тобто T1a стосується пухлин розміром ≤ 5 см, а T1b — пухлин розміром >5 см).¹⁹ З іншого боку, захворювання стадії T2 більше не поділяють на категорії T2a (поодинокую пухлину з інвазією в судини) і T2b (множинні пухлини з інвазією в судини або без неї).

Позапечінкова холангіокарцинома

До 7-го видання системи стадіювання AJCC включено окрему класифікацію TNM для гілярної та дистальної позапечінкової ХК, що базується на ступені ураження печінки та наявності віддалених метастазів.⁷⁵ У переглянutoму 8-му виданні системи стадіювання AJCC ураження регіонарних лімфатичних вузлів визначається на основі кількості уражених вузлів.¹⁹ Глибина інвазії пухлини є незалежним предиктором результату у пацієнтів, як із дистальними, так і з гілярними ХК.^{77,78} У переглянutoму 8-му виданні системи стадіювання раку дистального відділу жовчної протоки AJCC глибина інвазії пухлини була додана до категоризації пухлин T1, T2 і T3.¹⁹

Для класифікації гілярних ХК використовуються модифікована система стадіювання за Bismuth — Corlette⁷⁹ та система стадіювання за Blumgart.⁸⁰ Згідно з модифікованою системою стадіювання за Bismuth — Corlette гілярну ХК поділяють на чотири типи залежно від ступеня ураження жовчовивідної системи. Однак, ця система не охоплює інші клініко-патоморфологічні ознаки, як інвазія судин, ураження лімфатичних вузлів, віддалені метастази та атрофія печінки. Крім того, ні система стадіювання AJCC, ні система стадіювання за Bismuth-Corlette не корисні, як предиктори резектабельності або виживаності. Система за Blumgart є корисною системою стадіювання до хірургічного втручання, яка допомагає визначити предиктори резектабельності, імовірності метастазування та виживаності.^{80,81} За цією системою стадіювання, гілярні ХК поділяють на три стадії (T1–T3) залежно від локалізації та ступеня ураження жовчних проток, наявності або відсутності інвазії у ворітну вену та атрофії частки печінки.⁸⁰ Гістологічно

негативні краї резекції, супутня резекція печінки та високодиференційована гістологічна форма пухлини були пов'язані з кращими результатами після резекції; підвищення стадії пухлини (T) мало значущий кореляційний зв'язок зі зниженням частоти резекції R0, віддаленим метастазуванням і нижчою медіаною виживаності.⁸¹

Діагностика

На ранніх стадіях ХК може проявлятися лише, як незначні зміни в результатах печінкових проб (ПП) сироватки крові. Через пізню маніфестацію симптомів, пацієнти з внутрішньопечінковою ХК частіше мають неспецифічні скарги, такі як підвищення температури тіла, втрата ваги та/або біль у животі; симптоми обструкції жовчних проток є рідкісними, оскільки такі пухлини не обов'язково вражають загальну печінкову/жовчну протоку. Внутрішньопечінкова ХК може бути виявлена випадково, як ізольоване внутрішньопечінкове утворення за результатами візуалізаційних досліджень.⁸² Натомість пацієнти з позапечінковою ХК, імовірно, звертаються з жовтяницею, яка супроводжується ознаками обструкції жовчних проток або аномальними результатами подальших візуалізаційних досліджень.

Обстеження

Початкове обстеження передбачає визначення ПП. Доцільність тестування на РЕА та СА 19-9 можна розглядати в межах базового оцінювання, хоча ці маркери не є специфічними для ХК; вони також пов'язані з іншими злоякісними та доброякісними станами.⁸³ Показники СА 19-9 можуть бути хибно підвищеними через жовтяницю.⁸⁴ У разі внутрішньопечінкової ХК необхідно розглянути доцільність проведення серологічних досліджень на вірусні гепатити. Якщо діагностовано гепатит, його потрібно контролювати та лікувати відповідно до настанов Американського товариства клінічної онкології (American Society of Clinical Oncology, ASCO).⁸⁵ Оскільки встановити діагноз ГЦК або внутрішньопечінкової ХК може бути складно, можна також розглянути доцільність тестування на альфа-фетопротейн (АФП), особливо пацієнтів із хронічними захворюваннями печінки. Крім того, є низка змішаних випадків ГЦК/внутрішньопечінкової ХК, за яких показники АФП можуть бути підвищені. Liver Imaging Reporting and Data System [Система повідомлення результатів і даних візуалізаційних досліджень] містить певні настанови щодо розрізнення ГЦК та внутрішньопечінкових ХК.⁸⁶

Рекомендовано провести ранню хірургічну консультацію (щодо дренивання у пацієнтів із жовтяницею) з мультидисциплінарною командою в межах початкового обстеження для оцінювання резектабельності внутрішньопечінкових та позапечінкових ХК. Група експертів підкреслює, що огляд мультидисциплінарною командою фахівців результатів візуалізаційних досліджень із залученням досвідчених радіологів і хірургів необхідний для стадіювання захворювання та

визначення потенційних варіантів лікування (тобто резекції або іншого підходу). Лікарі повинні проводити біопсію лише після визначення статусу трансплантації (для пацієнтів із позапечінковою ХК) або резектабельності. Пацієнтам із гілярною ХК, які можуть бути кандидатами на трансплантацію, протипоказана черезочеревинна біопсія. Вона, ймовірно, унеможливить трансплантацію згідно з чинними протоколами.⁸⁷ Оптимальним методом діагностики є трепан-біопсія. Пацієнтам, яким проводять резекцію, біопсія зазвичай не потрібна.

У пацієнтів із нерезектабельним захворюванням пряма візуалізація жовчної протоки з прицільною біопсією є ідеальним методом для обстеження при ХК. За підозри на позапечінкову ХК також рекомендовано провести багатофазову КТ/МРТ з в/в контрастуванням черевної порожнини та тазу для оцінювання ураження печінки, магістральних судин, регіонарних лімфатичних вузлів і відділених ділянок.^{88,89} Патогномонічні КТ/МРТ-ознаки, які були б пов'язані з внутрішньопечінковою ХК, невідомі, але результати КТ/МРТ можуть вказувати на ураження магістральних судин та наявність судинних аномалій і сателітних уражень.⁸⁸ Тому багатофазова КТ/МРТ з в/в контрастуванням допомагає визначити резектабельність пухлини шляхом оцінки первинної пухлини, її зв'язку з розміщеними поруч магістральними судинами та жовчовивідною системою, наявності сателітних уражень і віддалених метастазів у печінку, а також ураження лімфатичних вузлів.^{82,88} Крім того, необхідно провести КТ органів грудної клітки (з контрастуванням або без нього), а також розглянути доцільність проведення лапароскопічного стадіювання в поєднанні з хірургічним втручанням, якщо не виявлено віддалених метастазів. Американська колегія радіологів опублікувала рекомендації щодо проведення МРТ печінки.⁹⁰ Ендоскопічне ультразвукове дослідження (ЕУЗД) може бути корисним у разі раку дистального відділу загальної жовчної протоки для виявлення утворення або аномального потовщення з метою прицільної біопсії. У разі гілярної ХК ЕУЗД необхідно проводити лише після консультації з хірургом, щоб не ставити під загрозу придатність пацієнта для трансплантації. Езофагогастродуоденоскопію та колоноскопію рекомендовано проводити в межах початкового обстеження пацієнтів із внутрішньопечінковою ХК, оскільки утворення, діагностоване як аденокарцинома, може виявитися метастатичним ураженням. Результати патоморфологічного обстеження можуть вказувати на ХК, але не бути однозначними. Клінічна картина IgG4-асоційованого холангіту, який проявляється, як стриктури жовчних проток та обструктивна жовтяниця, може бути подібною до позапечінкової ХК.^{91,92} Тому в пацієнтів із нечітким діагнозом позапечінкової ХК необхідно враховувати рівень IgG4 в сироватці крові, щоб уникнути недоцільної хірургічної резекції.^{93, 94} Пацієнтів з IgG-4-асоційованою холангіопатією необхідно скеровувати до центра, де є фахівці з відповідною компетенцією.

Для діагностики раку жовчних проток рекомендовано проводити МРХПГ та/або КТ з контрастуванням, а не пряму холангіографію.^{95,96} Доведено, що МРХПГ

має вищі чутливість, специфічність і діагностичну точність у діагностиці та стадіюванні гілярних ХК перед лікуванням порівняно з ЕРХПГ.⁹⁷ Дані також свідчать на користь використання МРХПГ і КТ як пріоритетного методу холангіографії для оцінювання пухлин жовчних проток.⁹⁸ Пряму холангіографію необхідно проводити лише за необхідності як діагностичну процедуру для пацієнтів із нерезектабельним захворюванням або пацієнтів, яким необхідне терапевтичне втручання. ЕРХПГ/черезшкірна черезпечінкова холангіографія (ЧЧХГ) не рекомендовані для діагностики позапечінкової ХК, оскільки вони пов'язані з ускладненнями та контамінацією жовчовивідної системи. У разі пухлин дистального відділу жовчних протоків, за необхідності діагностики або за наявності показань до паліативної допомоги ЕРХПГ дає змогу провести повну візуалізацію жовчної протоки та стентування обструкції. Крім того, для цілей патоморфологічного оцінювання можна провести цитологічне дослідження зішкребу із жовчної протоки. Оскільки багато пацієнтів із позапечінковою ХК мають жовтяницю, обстеження має охоплювати неінвазивну холангіографію з радіологічною візуалізацією для оцінювання локального поширення пухлини.⁸⁸ Хоча роль ПЕТ в оцінюванні пацієнтів із ХК не встановлена, нові дані вказують на те, що вона може бути корисною у виявленні метастазів у регіонарні лімфатичні вузли та віддалених метастазів у пацієнтів із потенційно резектабельним захворюванням.^{28–30,99,100}

Ведення випадків внутрішньопечінкової холангіокарциноми

Повна резекція є єдиним потенційно радикальним методом лікування для пацієнтів із резектабельним захворюванням, хоча більшість пацієнтів не відповідають вимогам для хірургічного втручання через пізню стадію захворювання на момент встановлення діагнозу. Оптимальні межі краю резекції, які б супроводжувалися кращими показниками виживаності та зниженням ризику рецидиву в пацієнтів, яким проводять хірургічне втручання, усе ще не визначені. У деяких повідомленнях резекція R0 задокументована, як значущий предиктор виживаності та рецидиву,^{101–106} водночас інші повідомлення свідчать про те, що статус краю не є значущим предиктором результату.^{107,108} Члени Італійської групи з дослідження внутрішньопечінкової ХК (Ribero зі співавт.) повідомили, що резекція із забезпеченням негативного краю резекції пов'язана з достовірно вищими показниками виживаності (розрахункова 5-річна виживаність становила 39,8% порівняно з 4,7% серед пацієнтів із позитивним краєм резекції) і достовірно нижчою частотою рецидивів (53,9% порівняно з 73,6% серед пацієнтів із позитивним краєм резекції); проте, у пацієнтів, яким було проведено резекцію із забезпеченням негативного краю, ширина краю не мала довгострокового впливу на виживаність ($P=0,61$) та частоту рецидивів ($P>0,05$) після резекції.¹⁰⁶ Farges зі співавт., що належать до досвідної групи AFC-ІНСС-2009, повідомили, що, хоча резекція R1 була найсильнішим незалежним предиктором несприятливого результату в пацієнтів зі статусом pN0, яким було проведено хірургічне втручання,

її прогностичний вплив на виживаність був дуже низьким у пацієнтів зі статусом pN+ (медіана виживаності становила 18 місяців і 13 місяців відповідно після резекцій R0 і R1; $P=0,10$).¹⁰⁸ У цьому дослідженні ширина краю резекції понад 5 мм була незалежним предиктором виживаності серед пацієнтів зі статусом pN0 та резекціями R0, що суперечить результатам, повідомленим Ribero зі співавт.¹⁰⁶ Згідно з результатами ретроспективного аналізу даних 535 пацієнтів із внутрішньопечінковою ХК, яким було проведено резекцію, інші фактори, пов'язані з гіршими показниками виживаності після резекції, включають мультифокальне захворювання (відношення ризиків [HR] 1,49; 95%-й ДІ, 1,19–1,86; $P=0,01$), метастазування в лімфатичні вузли (HR 2,21; 95%-й ДІ, 1,67–2,93; $P<0,01$) та інвазію в судини (HR 1,39; 95%-й ДІ, 1,10–1,75; $P=0,006$).¹⁰⁹

Наявні докази (хоча й не беззаперечні) свідчать на користь рекомендації щодо того, що резекція печінки із забезпеченням негативних країв резекції має бути метою хірургічного лікування пацієнтів із потенційно резектабельним захворюванням.¹¹⁰ Для досягнення чистоти країв резекції часто необхідна обширна резекція печінки, оскільки більшість пухлин мають вигляд великих утворень.¹⁰⁶

Початкове експлоративне хірургічне втручання має включати оцінювання на наявність мультифокального ураження печінки, метастазів у лімфатичні вузли та віддалених метастазів.¹¹¹ Мультифокальне ураження печінки, віддалені (за межами воріт печінки) метастази у лімфовузлах та віддалені метастази є протипоказаннями до хірургічного втручання, оскільки вони переважно вказують на невиліковне захворювання на пізніх стадіях. Доцільність проведення резекції можна розглянути в ретельно відібраних випадках. Передопераційна біопсія не завжди необхідна перед проведенням радикальної резекції. Хоча обмежені мультифокальні пухлини печінки (зокрема сателітні ураження) і макроскопічні метастази в лімфатичні вузли у ділянці воріт печінки вважаються відносними протипоказаннями до хірургічного втручання, у відібраних пацієнтів можна розглянути доцільність застосування певних хірургічних підходів. Було доведено, що застосування малоінвазивних підходів досвідченими фахівцями є безпечним та ефективним.^{112,113} Відбір пацієнтів для хірургічного втручання полегшує ретельне передопераційне стадіювання, яке може охоплювати лапароскопію для виявлення пацієнтів із нерезектабельним або дисемінованим метастатичним захворюванням.^{114,115} Було доведено, що лапароскопічне стадіювання дає змогу виявити метастази в очеревину та печінку в пацієнтів із потенційно резектабельною внутрішньопечінковою ХК з діагностичною значущістю 36% і 67% відповідно.¹¹⁴ Лімфаденектомія вузлів у воротах печінки допомагає отримати точну інформацію щодо стадії захворювання.¹¹⁶ Метастазування в лімфатичні вузли є важливим прогностичним показником виживаності.^{74,106} Тому рекомендовано проводити регіонарну лімфаденектомію в ділянці воріт печінки. Однак важливо зазначити, що немає даних, які б підтверджували терапевтичну користь рутинної дисекції лімфатичних вузлів у пацієнтів, яким проводиться хірургічне втручання.^{117–120}

В межах одного з досліджень було встановлено, що неоад'ювантна хіміотерапія призводила до підвищення ЗВ (HR 0,16; $P=0,01$), але не впливала на БРВ (HR 0,54; $P=0,27$) у пацієнтів, яким було проведено резекцію печінки.¹²¹ У межах іншого дослідження не було виявлено різниці у виживаності ні за результатами нескоригованого аналізу ($P=0,51$), ні за результатами аналізу на основі методу підбору за коефіцієнтом схильності (HR, 0,78; $P=0,16$).¹²² Однак, дані свідчать про те, що пацієнти з внутрішньопечінковими ХК II–III стадії можуть отримати користь у розрізі виживаності від застосування неоад'ювантної терапії (нескоригований аналіз: $P=0,10$; аналіз на основі методу підбору за коефіцієнтом схильності: HR, 0,58; $P=0,02$).

Оптимальна стратегія ад'ювантної терапії для пацієнтів із внутрішньопечінковою ХК після резекції не визначена. Дані клінічних досліджень на користь стандартної схеми ад'ювантної терапії є обмеженими. Лімфоваскулярна та периневральна інвазія, метастазування в лімфатичні вузли та розмір пухлини, що перевищує або дорівнює 5 см, є незалежними предикторами рецидиву та зниження ЗВ після резекції.^{123–125} Оскільки рецидиви після резекції є поширеним явищем, такі пухлиноспецифічні фактори ризику можна розглядати, як критерії відбору пацієнтів для ад'ювантної терапії в межах клінічних досліджень. Див. розділ обговорення під назвою «*Ад'ювантна хіміотерапія та хіміопроменева терапія раку жовчовивідної системи*».

Варіанти первинного лікування пацієнтів із нерезектабельним або метастатичним захворюванням охоплюють: 1) системну терапію; 2) участь у клінічному дослідженні; або 3) розгляд доцільності локорегіональної терапії (ПТ або трансартеріальної терапії); 4) оптимальну підтримуючу терапію. Крім того, ПТ з одночасним застосуванням фторпіримідинів включена як варіант для пацієнтів із нерезектабельним захворюванням. Системна терапія або участь у клінічному дослідженні є пріоритетними варіантами для пацієнтів із метастатичною внутрішньопечінковою ХК. Див. розділи обговорення «*Хіміотерапія*» і «*Хіміопроменева та променева терапія*» в розділі «*Лікування раку жовчовивідної системи на пізніх стадіях*».

Локорегіональна терапія

Локорегіональні методи терапії, наприклад радіочастотна абляція,^{126,127} трансартеріальна хіміоемболізація (transarterial chemoembolization, TACE),^{128–130} TACE із використанням кульок, що навантажені хіміотерапевтичним агентом (TACE with drug-eluting beads, DEB-TACE), або TACE із використанням мікросфер, що виділяють препарат,^{129,131,132} продемонстрували безпечність і ефективність у невеликих ретроспективних дослідженнях за участю серій пацієнтів із нерезектабельними внутрішньопечінковими ХК. Результати двох незалежних проспективних досліджень показали, що ефективність TACE із використанням кульок, що виділяють іринотекан (DEBIRI), була подібною до ефективності гемцитабіну та оксаліплатину (GEMOX), але перевищувала ефективність TACE із

мітоміцином за показниками виживаності без прогресування (БПВ) та ЗВ у пацієнтів із нерезектабельними внутрішньопечінковими ХК.¹²⁹

Коментар робочої групи: на момент розробки клінічної настанови лікарський засіб з міжнародною непатентованою назвою мітоміцин в Україні зареєстрований тільки у вигляді кристалічного порошку (субстанції) у подвійних поліетиленових пакетах для фармацевтичного застосування.

У систематичному огляді 12 досліджень за участю 298 пацієнтів були оцінені ефекти радіоемболізації з використанням мікросфер із Y-90 в разі нерезектабельних внутрішньопечінкових ХК.¹³⁹ Загальна зважена медіана виживаності за такого лікування становила 15,5 місяця, часткова відповідь пухлини на лікування спостерігалася у 28% пацієнтів, а стабілізація захворювання (СЗ) — у 54% пацієнтів. За результатами іншого систематичного огляду та метааналізу 21 дослідження за участю 921 пацієнта було повідомлено про загальну частоту контролю захворювання у пацієнтів із нерезектабельною внутрішньопечінковою ХК, яким була проведена радіоемболізація Y-90, 82,3%.¹⁴⁰ Медіани ЗВ і БПВ становили 12,7 місяця і 7,8 місяця відповідно. В межах інших досліджень менших серій випадків також повідомляли про сприятливі показники відповіді на лікування й користь у розрізі виживаності для пацієнтів із нерезектабельною внутрішньопечінковою ХК, яким проводили TARE з мікросферами з Y-90.^{133,136,138} Через рідкісність цього захворювання жоден зі згаданих локорегіональних підходів не був оцінений у межах РКД. У процесі дослідження фази II MISPHEC дослідники визначили, що в разі поєднання радіоемболізації з використанням мікросфер із Y-90 з хіміотерапією (дисплатином і гемцитабіном) як варіанту лікування першої лінії у 41 пацієнта з нерезектабельною внутрішньопечінковою ХК показник відповіді на лікування за критеріями оцінювання відповіді солідних пухлин (RECIST) становив 39%.¹⁴¹ Медіани БПВ та ЗВ становили 14 місяців і 22 місяці відповідно. Крім того, у 22% пацієнтів стадія пухлини знизилася, що уможливило хірургічне втручання.

Розгляд питання про проведення ПТ є локорегіональним варіантом лікування нерезектабельної внутрішньопечінкової ХК.¹⁴² Результати одноцентрового дослідження за участю 79 пацієнтів із нерезектабельною внутрішньопечінковою ХК показали, що вищі дози ПТ (3D- конформної променевої терапії (3D-КПТ) фотонами або протонами) пов'язані з кращими показниками 3-річної виживаності (73% і 38% відповідно; $P=0,017$) і 3-річного місцевого контролю (78% і 45% відповідно; $P=0,04$) порівняно з меншими дозами ПТ.¹⁴³ Стереотаксичну променеву терапію (SBRT) також можна застосовувати в пацієнтів із нерезектабельними внутрішньопечінковими ХК.¹⁴⁴ За результатами нерандомізованого багатоцентрового дослідження за участю 39 пацієнтів із нерезектабельними внутрішньопечінковими ХК показник 2-річної виживаності після гіпофракціонованої протонної терапії становив 46,5% (медіана виживаності - 22,5 місяці), а показник 2-річної БПВ - 25,7%.¹⁴⁵ У іншому багатоцентровому

дослідженні повідомляли про показник місцевого контролю 90,9% і ЗВ 81,8% через 1 рік у пацієнтів із внутрішньопечінковою ХК, які отримували гіпофракціоновану протонну променеву терапію.¹⁴⁶ Гіпофракціонована терапія фотонами¹⁴³ або протонами¹⁴⁵ є прийнятним варіантом для пацієнтів із нерезектабельними внутрішньопечінковими ХК, але проводити лікування рекомендовано в центрах із відповідним досвідом. Дозування ПТ залежить від можливості дотримуватися граничних доз для здорового органа та основних функцій печінки. Дозування для гіпофракціонованої терапії в разі нерезектабельного захворювання становить 58-67,5 Гр у 15 фракціях для отримання медіанної біологічно еквівалентної дози 80,5 Гр.^{143,145}

Дані проспективних досліджень свідчать на користь хіміотерапії шляхом інфузії в печінкову артерію (hepatic arterial infusion, HAI) у пацієнтів з обмеженою печінкою нерезектабельною внутрішньопечінковою ХК на пізніх стадіях.¹⁴⁷⁻¹⁵¹ У межах метааналізу, що охоплював 20 досліджень (N=657), HAI порівнювали з TACE, DEB-TACE і TARE із використанням мікросфер із Y-90.¹⁵² Показники ЗВ та відповіді пухлини на лікування були найвищими для HAI (медіана показника відповіді на лікування 57%), хоча токсичність категорії III/IV ступеня, властива для HAI, також була найвищою порівняно з іншими методами трансартеріальної терапії. Згідно з результатами аналізу за участю 525 пацієнтів із внутрішньопечінковою ХК, пацієнти, які отримували комбіновану схему HAI та іншого препарату для хіміотерапії (гемцитабіну, іринотекану або 5-фторурацилу), мали вищі показники виживаності порівняно з пацієнтами, які отримували хіміотерапію без HAI (30,8 місяця порівняно з 18,4 місяця; $P < 0,001$).¹⁵³

На основі наявних доказів, обговорених вище, група експертів включила локорегіональну терапію, як варіант лікування, доцільність якого можна розглядати для пацієнтів із нерезектабельним захворюванням або метастатичним раком без позапечінкових уражень. Внутрішньоартеріальна хіміотерапія рекомендована тільки в контексті клінічного дослідження або в центрах, що мають відповідний досвід, у ретельно відібраних випадках для пацієнтів із захворюванням на пізніх стадіях, обмеженим печінкою.

Коментар робочої групи: на момент розробки клінічної настанови гіпофракціонована протонна променева терапія в Україні не проводиться.

Ведення випадків позапечінкової холангіокарциноми

Повна резекція із забезпеченням негативних країв є єдиним потенційно радикальним методом для пацієнтів із резектабельним захворюванням. Було повідомлено про показники 5-річної виживаності після повної резекції в діапазоні 20-42% і 16-52% відповідно серед пацієнтів із гілярними та дистальними ХК.^{154,155}

Статус хірургічного краю та метастази в лімфатичних вузлах є незалежними предикторами виживаності після резекції.^{105,156,157} Регіонарна лімфаденектомія в ділянці воріт печінки (гілярна ХК) або в ділянці головки підшлункової залози

(дистальна ХК) вважаються стандартними частинами радикальних резекцій.^{158,159} Оскільки такі хірургічні резекції пов'язані з післяопераційними ускладненнями, їх необхідно проводити у пацієнтів, які не мають медичних протипоказань до проведення обширного хірургічного втручання. Хірургічне втручання протипоказане пацієнтам із віддаленими метастазами в печінку, очеревину або ураженими віддаленими лімфатичними вузлами за межами воріт печінки (або голівки підшлункової залози для дистальних пухлин).

Тип хірургічної процедури для видалення резектабельної пухлини залежить від її анатомічної локалізації в жовчовивідній системі. У разі гілярних пухлин рекомендована резекція уражених частин жовчовивідної системи та резекція печінки en bloc (зазвичай обширна гепатектомія, що охоплює праву або ліву частку печінки з хвостовою часткою). У разі пухлин середнього відділу жовчних проток без ураження печінки або підшлункової залози можна спробувати виконати ексцизію жовчної протоки з оцінюванням замороженого зрізу країв резекції проксимального та дистального відділів жовчних проток або панкреатодуоденектомію. Однак пухлини середнього відділу жовчних проток, які можна повністю видалити шляхом ізольованої резекції жовчних проток, трапляються рідко. Поєднання панкреатодуоденектомії та резекції печінки необхідне в рідкісних випадках у разі пухлин жовчних проток з обширним ураженням жовчовивідної системи. Утім, така операція пов'язана з високим ризиком ускладнень, тому її необхідно розглядати тільки в ретельно відібраних випадках.^{160,161} Комбіновані варіанти резекції печінки та підшлункової залози для видалення ураження лімфатичних вузлів (на противагу поширенню в жовчовивідній системі) не рекомендовані, оскільки це дуже травматичні процедури без очевидної користі в розрізі виживаності. Настанови рекомендують розглянути доцільність дренивання жовчних проток перед радикальною резекцією у пацієнтів із жовтяницею до початка системної терапії. Однак, необхідно бути обережними в разі обструкції жовчних протоків в воротах печінки, оскільки в таких випадках дренивання провести не завжди просто, та воно може бути пов'язане зі значними ускладненнями.¹⁶² Рішення щодо доцільності передопераційного дренивання жовчних протоків (та типу дренивання) має ухвалювати мультидисциплінарна команда у спеціалізованому медичному центрі.

Пацієнтам із гілярною ХК рекомендована обширна резекція печінки (щоб охопити місце злиття жовчних протоків) із лобектомією хвостової частки, оскільки гілярні пухлини, за визначенням, прилягають до центральної частини печінки або інвазують її. Рекомендація щодо обширної резекції печінки підкріплена даними ретроспективних аналізів, у яких було виявлено вищу частоту резекції R0, тривалішу виживаність і меншу частоту рецидивів захворювання в печінці, пов'язаних з обширною резекцією печінки, порівняно з ізольованою резекцією жовчних протоків.¹⁶³⁻¹⁶⁷ Резекція та реконструкція ворітної вени та/ або печінкової артерії можуть бути необхідними в разі повної резекції, особливо у пацієнтів із

захворюванням на більш пізніх стадіях. Такий підхід вимагає значного досвіду та відповідної підтримки супутніми технічними службами таких операцій.^{168,169} Інформацію про ад'ювантну терапію після резекції гілярних ХК див. у розділі «Ад'ювантна хіміотерапія та хіміопроменева терапія раку жовчовивідної системи».

Відбір пацієнтів для хірургічного втручання полегшують ретельне передопераційне стадіювання, хірургічна оцінка резектабельності, біопсія та розгляд доцільності проведення діагностичної лапароскопії для виявлення пацієнтів із нерезектабельним захворюванням або віддаленими метастазами. У разі високого індексу підозри передопераційна біопсія не потрібна. Лапароскопія дає змогу виявити більшість пацієнтів із прихованими метастатичними гілярними ХК, хоча і з нижчою діагностичною значущістю. У процесі аналізу, що охоплював шість досліджень щодо лапароскопічного стадіювання в пацієнтів із гілярною ХК, було виявлено діагностичну значущість від 14% до 45% і точність від 32% до 71%.¹⁷⁰ Зниження діагностичної значущості лапароскопічного стадіювання із часом може бути пов'язане з удосконаленням методів візуалізації.¹⁷¹

Хоча його не проводять на рутинних засадах для усіх пацієнтів, яким виконують резекцію, консенсус групи експертів полягає в тому, що для пацієнтів із низьким залишковим об'ємом печінки (FLR) необхідно розглядати доцільність передопераційної підготовки, зокрема дренажу жовчних протоків у FLR (за допомогою ЕРХПГ або ЧЧХПГ),¹⁷²⁻¹⁷⁵ а також емболізації ворітної вени^{176,177} на протилежній стороні печінки. Для пацієнтів із нерезектабельним або метастатичним захворюванням необхідно розглядати доцільність дренажу жовчних протоків за допомогою обхідного анастомозу (хоча така методика застосовується рідко), ЕРХПГ або ЧЧХПГ, що найчастіше передбачає встановлення біліарного стента.¹⁷⁸⁻¹⁸¹

У пацієнтів із нерезектабельним або метастатичним захворюванням рекомендовано проводити біопсію для підтвердження діагнозу перед початком подальшого лікування. Оптимальним методом діагностики є трепан-біопсія. Для пацієнтів із нерезектабельним захворюванням біопсія рекомендована лише після визначення статусу щодо трансплантації. Молекулярне тестування рекомендоване для потенційного спрямування таргетної терапії. Варіанти первинного лікування для таких пацієнтів охоплюють: 1) системну терапію; 2) участь у клінічному дослідженні; або 3) оптимальну підтримуючу терапію. Крім того, ПТ з одночасним застосуванням фторпіримідинів або паліативна ПТ також включені, як варіанти для пацієнтів із нерезектабельним захворюванням. Дані на користь конкретних схем ХПТ та хіміотерапії обмежені. Див. розділи «Хіміотерапія» і «Хіміопроменева та променева терапія» в розділі «Лікування раку жовчовивідної системи на пізніх стадіях».

Трансплантація печінки є потенційно радикальним варіантом для відібраних пацієнтів без ураження лімфатичних вузлів, із недисемінованою,

місцевопоширеною гілярною ХК.^{182–185} Наявні ретроспективні дані, які свідчать про те, що неoad'ювантна ХПТ з подальшою трансплантацією печінки є ефективною для відібраних пацієнтів із гілярною ХК.^{186–188} Результати двох досліджень свідчать про те, що поєднання трансплантації печінки з неoad'ювантною та/або ад'ювантною ХПТ пов'язане з вищими показниками БРВ, ніж потенційно радикальна резекція.^{189,190} Утім, у межах одного з таких досліджень були виявлені суттєві відмінності в характеристиках пацієнтів у двох групах лікування.¹⁸⁹ Важливо зазначити, що багато із цих повідомлень охоплюють пацієнтів із первинним склерозуючим холангітом, та деяким пацієнтам не було встановлено остаточного гістологічного діагнозу раку. Трансплантацію печінки необхідно розглядати лише для ретельно відібраних пацієнтів (із пухлиною з радіальним діаметром ≤ 3 см, без внутрішньопечінкових або позапечінкових метастазів, без ураження лімфовузлів) із нерезектабельним захворюванням за умови нормального (за іншими параметрами) функціонування жовчовивідної системи та печінки або із супутнім хронічним захворюванням печінки, що перешкоджає хірургічному втручання. Група експертів рекомендує продовжувати клінічні дослідження у цій сфері, а також розглянути доцільність направлення пацієнтів із нерезектабельним захворюванням до центра трансплантації.

Фотодинамічна терапія (ФДТ) - це аблятивна терапія, яка передбачає внутрішньовенне введення препарату-фотосенсибілізатора з подальшим селективним опроміненням світлом із певною довжиною хвилі для локальної активації препарату, та використовується для паліативної допомоги пацієнтам із позапечінковою ХК. У двох невеликих РКД повідомляли, що комбінація ФДТ зі стентуванням жовчних протоків пов'язана з подовженням ЗВ у пацієнтів із нерезектабельною ХК.^{191,192}

***Коментар робочої групи:** на момент розробки клінічної настанови препарати для фотосенсибілізації в Україні не зареєстровані.*

Активне спостереження

Немає даних на користь конкретного графіка активного спостереження або тестів у пацієнтів, яким проводять резекцію ХК; визначати відповідний графік подальшого спостереження/візуалізаційних досліджень необхідно після ретельного обговорення між пацієнтом і лікарем. Рекомендовано включити до подальшого спостереження за пацієнтами, яким проводять резекцію ХК, візуалізаційні дослідження кожні 3-6 місяців протягом 2 років, а потім щороку протягом до 5 років. У разі прогресування захворювання необхідно розглянути доцільність повторного оцінювання за схемою початкового обстеження.

Ад'ювантна хіміотерапія та ХПТ раку жовчовивідної системи

Рецидив після хірургічного втручання є основним обмеженням для одужання пацієнтів із РЖС та важливим обґрунтуванням для застосування ад'ювантної

терапії, яка може тривати до 6 місяців. У вибірці із 80 пацієнтів із позапечінковою ХК, яким була проведена резекція, за 28 місяців 48,8% померли від захворювання, а 11,3% померли з інших причин.⁸⁰ Роль ад'ювантної хіміотерапії або ХПТ у пацієнтів із РЖС після резекції недостатньо визначена через брак даних РКВ III фази.^{193,194} Через низьку інцидентність РЖС ефективність і безпечність ад'ювантної хіміотерапії або ХПТ у таких пацієнтів оцінювали здебільшого в межах ретроспективних досліджень, які охоплювали лише невелику кількість пацієнтів. Крім того, у таких дослідженнях часто об'єднували пацієнтів із РЖМ й жовчних проток (за деякими винятками), що є проблематичним, оскільки біологія таких пухлин абсолютно різна. Попри труднощі, пов'язані з набором великої кількості пацієнтів із РЖС для участі в РКД фази III, необхідність проведення досліджень, у яких певні нозологічні одиниці оцінюються окремо, є загально визнаною.

Дані на користь застосування ад'ювантної хіміотерапії у пацієнтів із РЖС після резекції були отримані у двох РКД фази III. У дослідженні фази III VILCAP 447 пацієнтів із повністю резектованими ХК або РЖМ були рандомізовані для отримання ад'ювантної терапії капецитабіном або спостереження.¹⁹⁵ Показник БРВ був достовірно вищим у пацієнтів у групі капецитабіну — як за результатами аналізу даних усіх включених до дослідження пацієнтів відповідно до результатів рандомізації (24,4 порівняно з 17,5 місяця; HR 0,75; 95%-й ДІ, 0,58–0,98; $P=0,033$), так за результатами аналізу згідно з протоколом ($n=430$; HR 0,70; 95%-й ДІ, 0,54–0,92; $P=0,009$). Медіана ЗВ становила 51,1 місяця в групі капецитабіну і 36,4 місяця в групі спостереження. Ця різниця була статистично значущою в аналізі за протоколом (HR, 0,75; 95%-й ДІ, 0,58–0,97; $P=0,028$), але не в аналізі даних усіх включених до дослідження пацієнтів відповідно до результатів рандомізації. Дані довгострокового аналізу в популяції усіх включених до дослідження пацієнтів підтвердили ці висновки: медіана ЗВ становила 49,6 місяця у групі капецитабіну і 36,1 місяця у групі спостереження (скориговане HR, 0,84; 95%-й ДІ, 0,67–1,06).¹⁹⁶ За результатами аналізу чутливості відповідно до протоколу відношення ризиків становило 0,74 (95%-й ДІ, 0,59–0,94).

У другому рандомізованому випробуванні фази III 508 пацієнтів із видаленими пухлинами панкреатобіліарної зони (139 пацієнтів із ХК і 140 пацієнтів із РЖМ) були рандомізовані до групи ад'ювантної хіміотерапії фторурацилом і мітоміцином С або до контрольної групи.¹⁹⁷ Результати незапланованого аналізу підгруп продемонстрували достовірно кращу 5-річну виживаність без рецидивів серед пацієнтів із РЖМ, які отримували хіміотерапію (20,3% порівняно з 11,6% у контрольній групі; $P=0,021$), хоча серед усіх пацієнтів із РЖС значущих відмінностей між двома групами лікування виявлено не було. Результати цього випробування підтверджують припущення, що пацієнти з РЖМ, яким було проведено резекцію, можуть отримати користь у розрізі виживаності від застосування ад'ювантної хіміотерапії.

В межах РКД фази III, проведеного в Японії, досліджували, чи препарат S-1 — похідне фторпіримідину для перорального застосування в межах ад'ювантної терапії — приносить користь пацієнтам із РЖС, яким було проведено резекцію R0/R1.¹⁹⁸ Порівняно з пацієнтами, які отримували лише хірургічне лікування, пацієнти, які отримували S-1, як ад'ювантну терапію, мали достовірно кращі результати (HR ЗВ 0,69; 95%-й ДІ, 0,51–0,94; одностороннє $P=0,008$); HR БРВ 0,80; 95%-й ДІ, 0,61–1,04).

У двох РКД фази III були отримані негативні результати для двох схем лікування на основі гемцитабіну. У дослідженні фази III PRODIGE 12-ACCORD 18 196 пацієнтів після резекції РЖС R0 або R1 були рандомізовані для отримання схеми GEMOX або тільки активного спостереження.¹⁹⁹ Статистично значущих відмінностей між досліджуваними групами в розрізі БРВ та ЗВ не виявлено. Негативні результати в розрізі виживаності також були виявлені у дослідженні фази III, проведеному в Японії, в якому оцінювали ефективність монотерапії гемцитабіном (порівняно зі спостереженням) серед 226 пацієнтів після резекції позапечінкової ХК.²⁰⁰

У ретроспективних дослідженнях, у яких були об'єднані пацієнти з РЖМ та ХК, були отримані суперечливі дані щодо ролі ад'ювантної терапії.^{9,201,202} Необхідно зазначити, що більшість рецидивів після резекції РЖМ виникають у віддалених ділянках, що свідчить на користь ідеї розроблення ефективної ад'ювантної системної терапії.⁹

В межах систематичного огляду та метааналізу за участю 6712 пацієнтів із РЖС Horgan зі співавт. повідомили про покращення ЗВ (хоча й незначуще), пов'язане із застосуванням ад'ювантної терапії, порівняно з ізольованим хірургічним втручанням; різниці між показниками пацієнтів із РЖМ та раком жовчних проток виявлено не було.²⁰³ Хіміотерапія або ХПТ були пов'язані зі статистично більшою користю, ніж тільки ПТ, причому найбільша користь спостерігалася серед пацієнтів з ураженням лімфатичних вузлів і макроскопічними проявами залишкової пухлини після резекції (резекція R1). За результатами іншого систематичного огляду та метааналізу даних 42917 пацієнтів, ЗВ була достовірно вищою в разі застосування ад'ювантної терапії після хірургічного втручання, ніж у випадках тільки хірургічного втручання.²⁰⁴ Ren зі співавт. повідомили про вищий показник 5-річної ЗВ у разі застосування ад'ювантної променевої терапії після хірургічного втручання у пацієнтів із РЖМ або позапечінковою ХК за результатами метааналізу 21 клінічного дослідження.

У дослідженнях, які охоплювали лише пацієнтів із РЖМ, результати метааналізу, що включав 10 ретроспективних досліджень за участю 3191 пацієнта, показали, що ад'ювантна хіміотерапія пов'язана з кращою ЗВ порівняно з ізольованою резекцією (HR 0,42; 95%-й ДІ, 0,22–0,80).²⁰⁵ Результати аналізу підгруп показали, що найбільше користі від ад'ювантної терапії можуть отримати пацієнти з позитивними краями резекції, пацієнти з ураженням лімфовузлів і

пацієнти із захворюванням щонайменше II стадії. За результатами ретроспективних досліджень було зроблено висновок, що ад'ювантна хіміотерапія або ХПТ після резекції R0 може покращити ЗВ у окремих пацієнтів із пухлинами T2 або T3 та РЖМ з ураженням лімфатичних вузлів.^{206–209}

Результати ретроспективних досліджень, які охоплювали лише пацієнтів після резекції позапечінкової ХК, свідчать про те, що ад'ювантна ХПТ може покращити місцевий контроль і виживаність; утім, найчастішою причиною неефективності лікування були віддалені метастази.^{210–213} Результати інших досліджень свідчать про те, що ад'ювантна ХПТ може принести значну користь у розрізі виживаності лише в підгрупі пацієнтів із пухлинами T3 або T4 або з високим ризиком локорегіонального рецидиву (резекція R1 або ураження лімфатичних вузлів).^{212,214,215}

Більша частина колективного досвіду ХПТ РЖС охоплює одночасне застосування ХПТ та фторурацилу. У процесі дослідження фази II SWOG S0809, у якому брали участь пацієнти із позапечінковою ХК або РЖМ (N=79), були отримані проспективні дані щодо ад'ювантної хіміотерапії/ХПТ (тобто застосування капецитабіну/гемцитабіну із подальшим одночасним застосуванням капецитабіну та ПТ). Дворічна виживаність становила 65%, а медіана виживаності — 35 місяців. Більшість пацієнтів, включених до дослідження (86%), завершили терапію, а схема лікування була загалом переносимою. Необхідні підтверджуючі дані досліджень фази III. ХПТ одночасно з капецитабіном застосовували і в інших дослідженнях.^{212,216} Одночасне застосування ХПТ з гемцитабіном не рекомендоване через обмеженість досвіду та токсичність, пов'язану з таким варіантом лікування.²¹⁷

Серед пацієнтів із РЖМ або раком позапечінкових жовчних протоків, яким було проведено резекцію R0, та які не мають ураження регіонарних лімфовузлів або карциноми *in situ* по краях резекції, після цього можна проводити системну терапію (пріоритетний варіант), клінічне дослідження (пріоритетний варіант), лише спостереження або ХПТ на основі фторпіримідину (категорія 2В для пацієнтів із РЖМ). Серед пацієнтів із ВПХК, яким було проведено резекцію R0, після цього можна проводити системну терапію (пріоритетний варіант), клінічне дослідження (пріоритетний варіант) або спостереження.

Рекомендовані схеми хіміотерапії охоплюють гемцитабін, як монотерапію або в поєднанні із цисплатином чи капецитабіном; капецитабін як монотерапію (категорія 1) або в поєднанні із цисплатином (категорія 3) чи оксаліплатином; монотерапію 5-фторурацилом; та FOLFOX. Серед цих варіантів пріоритетним є монотерапія капецитабіном. Усі інші варіанти включені, як інші рекомендовані схеми. Окрім монотерапії капецитабіном, на користь застосування якого в такій ситуації свідчать дані дослідження фази III BILCAP,¹⁹⁵ дані на підтримку конкретних схем хіміотерапії для ад'ювантного лікування після резекції РЖС обмежені через брак даних клінічних досліджень і ґрунтуються на екстраполяції

даних, отриманих у дослідженнях, що охоплювали пацієнтів із захворюванням на пізніх стадіях.

Крім того, деякі рекомендації ґрунтуються на практиці установ-членів NCCN та ретроспективних досліджень на основі досвіду окремого центру. Окрім того, що монотерапія гемцитабіном не рекомендована пацієнтам після резекції позапечінкової ХК (на основі негативних результатів дослідження фази III, проведеного в Японії²⁰⁰), рекомендації Настанов NCCN щодо застосування ад'ювантної хіміотерапії не є специфічними для конкретного типу РЖС через обмеженість даних та гетерогенність груп пацієнтів, включених до багатьох з опублікованих досліджень. З огляду на негативні результати РКД фази III PRODIGE 12-ACCORD 18¹⁹⁹ у 2019 р. схему гемцитабін/оксаліплатин було вилучено з рекомендованих схем лікування пацієнтів після резекції РЖС.

Пацієнтів із РЖМ або позапечінковою КХ із позитивними краями резекції (R1) чи місцевими макроскопічними проявами залишкової пухлини (R2) або пацієнтів із внутрішньопечінковою ХК із місцевими макроскопічними проявами залишкової пухлини (R2) після резекції повинна оглянути мультидисциплінарна команда з метою перегляду доступних варіантів лікування в індивідуальному порядку. Оцінювання та лікування макроскопічних проявів залишкової пухлини (R2) має відповідати засадам оцінювання та лікування нерезектабельного захворювання. Для пацієнтів із краями резекції R1 або ураженням регіонарних лімфовузлів оптимальна стратегія лікування не встановлена, але можливі такі варіанти: системна терапія (пріоритетний варіант), клінічне дослідження (пріоритетний варіант) або ХПТ на основі фторпіримідину з хіміотерапією на основі фторпіримідину чи гемцитабіну або без неї. Хіміотерапія на основі фторпіримідину або гемцитабіну може супроводжуватися ХПТ на основі фторпіримідину або навпаки. Дані на користь конкретної схеми ХПТ або однозначної користі обмежені. Якщо застосовується ПТ, можливими варіантами є 3D-КПТ та ПТ з модуляцією інтенсивності.^{218,219} Схеми дозування можуть залежати від позитивного статусу країв резекції і охоплювати застосування до 45 Гр по 1,8 Гр/фракцію або від 50 до 60 Гр по 1,8–2,0 Гр/фракцію (для забезпечення інтегрованого бусту) до ложа пухлини.^{194,220} Дозування ПТ²²¹ залежить від можливості дотримуватися граничних доз для здорового органа та основних функцій печінки. Звичайне фракціонування після хірургічного втручання або в разі нерезектабельного захворювання необхідно проводити за графіком, описаним вище. Схема дозування для SBRT у разі нерезектабельного захворювання становить від 30 до 50 Гр, переважно у 3–5 фракцій.

Лікування раку жовчовивідної системи на пізніх стадіях

Прогноз для пацієнтів із РЖС на пізніх стадіях несприятливий, а медіана виживаності серед пацієнтів, які отримують лише підтримуючу терапію, є короткою.²²² Варіанти лікування РЖС на пізніх стадіях можуть включати системну терапію, участь у клінічному дослідженні, паліативну ПТ, ПТ з одночасним

застосуванням фторпіримідину, розгляд доцільності локорегіональної терапії (ПТ або трансартеріальної терапії), а також оптимальну підтримуючу терапію залежно від стадії та конкретного підтипу захворювання. Вибір методу системної терапії подальших ліній у разі прогресування захворювання залежить від клінічних факторів, зокрема попередньої схеми лікування/попередньо застосовуваного лікарського засобу, результатів молекулярного тестування на соматичні мутації та ступеня порушення функції печінки.

Імуноterapia + хіміотерапія

У процесі дослідження фази III TOPAZ-1, до якого було рандомізовано 685 пацієнтів із нерезектабельним або метастатичним РЖС, що не отримували попереднього лікування, у пропорції 1:1, було виявлено, що лікування дурвалумабом у поєднанні з гемцитабіном і цисплатином достовірно покращує ЗВ (HR, 0,80; 95%-й ДІ, 0,66–0,97; $P=0,021$) та БПВ (HR, 0,75; 95%-й ДІ, 0,63–0,89; $P=0,001$) порівняно з плацебо в поєднанні з гемцитабіном і цисплатином.²²³ Об'єктивний показник відповіді на лікування (objective response rate, ORR) становив 26,7% у першій групі та 18,7% у другій групі. Побічні явища 3 або 4 ступеня спостерігалися в 75,7% пацієнтів, які отримували дурвалумаб у поєднанні з гемцитабіном і цисплатином, порівняно з 77,8% пацієнтів, які отримували плацебо в поєднанні з гемцитабіном і цисплатином.

Група експертів включила комбіновану терапію дурвалумабом, гемцитабіном і цисплатином до категорії 1, як пріоритетну рекомендацію щодо системної терапії першої лінії нерезектабельного або метастатичного РЖС. Дурвалумаб у поєднанні з гемцитабіном і цисплатином також є рекомендованим варіантом лікування для пацієнтів, у яких рецидив захворювання розвинувся через понад 6 місяців після радикального хірургічного втручання та через понад 6 місяців після завершення ад'ювантної терапії. Така комбінація є варіантом системної терапії подальших ліній категорії 1 (інша рекомендована схема) у разі прогресування захворювання.

Хіміотерапія

Перевага хіміотерапії (фторурацил, лейковорин та етопозид) над оптимальною підтримуючою терапією в розрізі виживаності для пацієнтів із РЖС на пізніх стадіях була вперше доведена у дослідженні фази III за участю 90 пацієнтів із раком підшлункової залози та РЖС на пізніх стадіях, 37 із яких мали РЖС на пізніх стадіях.²²⁴ За результатами одноцентрового РКД за участю 81 пацієнта з нерезектабельним РЖМ Sharma зі співавт. повідомили, що застосування модифікованої схеми GEMOX покращило показники БПВ та ЗВ порівняно з оптимальною підтримуючою терапією або застосуванням фторурацилу.²²⁵ Медіана ЗВ становила 4,5, 4,6 і 9,5 місяця відповідно в групах оптимальної підтримуючої терапії, фторурацилу та модифікованої схеми GEMOX ($P=0,039$). Відповідні показники ВБП становили 2,8, 3,5 та 8,5 місяця ($P < 0,001$).

Коментар робочої групи: міжнародна непатентована назва лікарського засобу лейковорин - кальцію фолінат.

Результати кількох досліджень фази II також продемонстрували ефективність хіміотерапії для лікування пацієнтів із РЖС на пізніх стадіях.^{226,227} Результати зведеного аналізу 104 досліджень, які охоплювали 2810 пацієнтів із РЖС на пізніх стадіях, показали, що показники відповіді на лікування та контролю пухлини були вищими в підгрупі пацієнтів, які отримували комбінацію гемцитабіну та препаратів на основі платини.²²⁸ У ретроспективному дослідженні, що охоплювало 304 пацієнти з нерезектабельним РЖС, які отримували лікування тільки гемцитабіном, схемою на основі цисплатину або схемою на основі фторпіримідинів, було виявлено, що пацієнти, які отримували гемцитабін, мали нижчий ризик смерті.²²⁹ Найважливішим фактом є те, що застосування хіміотерапії на основі гемцитабіну або фторпіримідину для лікування пацієнтів із РЖС на пізніх стадіях підкріплене результатами чотирьох РКД.^{230–233} У дослідженні фази II, у якому порівнювали схему mFOLFIRINOX зі схемою гемцитабін + цисплатин у пацієнтів із місцевопоширеним або метастатичним РЖС, у модифікованій популяції всіх включених до дослідження пацієнтів через 6 місяців первинної кінцевої точки БПВ досягнуто не було.²³⁴ Результати РКД фази III ABC-02, в якому взяли участь 410 пацієнтів із місцевопоширеною або метастатичною ХК, РЖМ або раком фатерового соска продемонстрували, що комбінація гемцитабіну та цисплатину покращує показники ЗВ і БПВ на 30% порівняно із застосуванням тільки гемцитабіну.²³² Медіана ЗВ становила 11,7 місяця і 8,1 місяця (HR, 0,64; 95%-й ДІ, 0,52–0,80; $P < 0,001$), а медіана БПВ — 8,0 місяця і 5,0 місяця (HR, 0,63; 95%-й ДІ, 0,51–0,77; $P < 0,001$) — в обох випадках на користь комбінованої терапії. Хоча частота нейтропенії була вищою у групі, яка отримувала гемцитабін і цисплатин, значущої різниці в частоті виникнення інфекцій, пов'язаних із нейтропенією, між двома групами не спостерігалось. Okusaka зі співавт. також повідомили про подібні результати РКД фази II за участю 84 пацієнтів із РЖС на пізніх стадіях.²³³ Результати об'єднаного аналізу обох цих досліджень ($n=227$) показали, що похідний індекс співвідношення нейтрофілів і лімфоцитів, оцінений на початковому етапі, був пов'язаний із вищою довгостроковою виживаністю у пацієнтів, рандомізованих для отримання гемцитабіну/цисплатину ($P < 0,01$).²³⁵ На основі цих результатів комбінація гемцитабіну та цисплатину вважається стандартом першої лінії хіміотерапії у пацієнтів із РЖС на пізніх стадіях або метастатичним РЖС.

Результати РКД фази III ABC-06 показали, що порівняно з ізольованим активним контролем симптомів активний контроль симптомів у поєднанні із застосуванням схеми FOLFOX у пацієнтів, які раніше отримували комбіновану терапію цисплатином і гемцитабіном, покращив медіану виживаності (6,2 і 5,3 місяця; скориговане HR, 0,69; $P=0,031$).²³⁶ Терапія другої лінії у вигляді комбінації фторурацилу та іринотекану (FOLFIRI) також приносило певну користь

пацієнтам.²³⁷ У РКД фази II, в якому порівнювали застосування схем mFOLFOX і mFOLFIRI у пацієнтів із місцевопоширеним або метастатичним РЖС, які раніше отримували лікування гемцитабіном і цисплатином, було виявлено, що обидві схеми мають подібну ефективність.²³⁸ Медіани ЗВ і БПВ становили 6,3 місяця (95%-й ДІ, 4,4–8,2 місяця) і 2,8 місяця (95%-й ДІ, 2,3–3,3 місяця) відповідно в групі mFOLFOX і 5,7 місяця (95%-й ДІ, 4,7–6,7%; $P=0,677$) і 2,1 місяця (95%-й ДІ, 1,1–3,1 місяця; $P=0,974$) відповідно в групі mFOLFIRI. У групах mFOLFOX і mFOLFIRI було досягнуто ORR 5,9% та 4,0% ($P=0,663$) відповідно; частоти контролю захворювання — 66,7% та 64,0% ($P=0,778$) відповідно. У двох групах були зареєстровані різні побічні явища.

Результати дослідження фази IIb NIFTY показали, що лікування ліпосомальним іринотеканом із фторурацилом і лейковорином пацієнтів із підтвердженим метастатичним РЖС з прогресуванням захворювання під час лікування гемцитабіном і цисплатином достовірно покращило медіану БПВ (7,1 місяця; 95%-й ДІ, 3,6–8,8 місяця) порівняно з лікуванням фторурацилом і лейковорином (1,4 місяця; 95%-й ДІ, 1,2–1,5 місяця; HR, 0,56; 95%-й ДІ, 0,39–0,81; $P=0,0019$).²³⁹ За результатами оновленого аналізу медіана БПВ, оцінена в рамках сліпого незалежного централізованого перегляду, становила 4,2 місяця серед пацієнтів, які отримували перший варіант лікування, та 1,7 місяця (HR, 0,61; $P=0,004$) серед пацієнтів, які отримували фторурацил і лейковорин.²⁴⁰ Схема FOLFIRI, а також комбінація ліпосомального іринотекану з фторурацилом і лейковорином є варіантами системної терапії подальших ліній категорії 2В (інші рекомендовані схеми) у разі нерезектабельного або метастатичного прогресуючого захворювання.

Прикладами інших схем на основі гемцитабіну або фторпіримідинів (фторурацилу або капецитабіну), які продемонстрували ефективність у дослідженнях фази II, є гемцитабін і цисплатин або оксаліплатин,^{241–249} гемцитабін і фторпіримідин,^{250–254} гемцитабін і паклітаксел, зв'язаний з альбуміном (у разі ХК);²⁵⁵ гемцитабін, цисплатин і паклітаксел, зв'язаний з альбуміном;²⁵⁶ гемцитабін і цетуксимаб;²⁵⁷ а також фторпіримідин та оксаліплатин або цисплатин.^{258–261} У дослідженні фази II, у межах якого досліджували поєднання схеми гемцитабін-цисплатин із паклітакселом, зв'язаним з альбуміном, статус захворювання у 20% пацієнтів покращився з нерезектабельного до резектабельного.²⁵⁶ Результати дослідження фази III показали, що комбінація капецитабіну та оксаліплатину не поступається комбінації GEMOX за показником 6-місячної БПВ.²⁶² Схеми хіміотерапії на основі трьох препаратів також продемонстрували ефективність у лікуванні пацієнтів із РЖС на пізніх стадіях, хоч і в дуже невеликій кількості випадків.^{263–265} За результатами дослідження фази III, у якому порівнювали фторурацил, лейковорин та етопозид із фторурацилом, цисплатином та епірубіцином, не було виявлено значущої переваги жодної зі схем у розрізі виживаності (12 і 9 місяців відповідно) пацієнтів із РЖС на пізніх стадіях, хоча

дослідження не було достатньо статистично потужним, щоб виявити таку різницю.²⁶³ У межах дослідження фази II було виявлено обнадійливу ефективність із хорошою переносимістю панітумумабу - моноклонального антитіла до епідермального фактора росту (epidermal growth factor receptor (EGFR)) - у поєднанні з гемцитабіном та іринотеканом у пацієнтів із ХК на пізніх стадіях; показник 5-місячної БПВ за такої терапії становив 69%.²⁶⁶ Медіани БПВ та ЗВ становили 9,7 місяця та 12,9 місяця відповідно.

Ефекти інших видів комбінованої терапії гемцитабіном вивчалися в межах досліджень фази II. У РКД фази II за участю 51 пацієнта Kornek зі співавт. встановили ефективність і переносимість мітоміцину в поєднанні з гемцитабіном або капецитабіном у пацієнтів із РЖС на пізніх стадіях, що раніше не отримували терапії.²³⁰ Застосування мітоміцину та капецитабіну супроводжувалося підвищенням таких показників: частота повної відповіді на лікування (ПВ) (31% порівняно з 20%), медіана БПВ (5,3 порівняно з 4,2 місяця) і ЗВ (9,25 порівняно з 6,7 місяця). Результати дослідження 40955 EORTC показали, що цисплатин і фторурацил є більш ефективними, ніж високі дози фторурацилу, у розрізі ORR (19% і 7,1% відповідно) і ЗВ (8 і 5 місяців відповідно), але показник БПВ був однаковим в обох групах лікування (3,3 місяця).²³¹ У межах РКД фази II поєднання гемцитабіну та сорафенібу порівнювали з поєднанням гемцитабіну та плацебо серед 102 пацієнтів із нерезектабельним або метастатичним РЖС.²⁶⁷ Значущих міжгрупових відмінностей за показниками ЗВ та БПВ виявлено не було, але серед пацієнтів, у яких після резекції розвинулися метастази в печінку, виживаність була тривалішою у людей, які отримували сорафеніб, ніж у тих, які отримували плацебо ($P=0,019$). Поєднання гемцитабіну/сорафенібу переносилося добре. Дані РКД фази II NIFE, опубліковані в анотації, показали, що в популяції з усіх включених до дослідження пацієнтів - 51%, що отримували наноліпосомальний іринотекан у поєднанні з 5-фторурацилом і лейковорином, досягли БПВ через 4 місяці.²⁶⁸ Медіани ЗВ і БПВ не покращилися у пацієнтів із внутрішньопечінковою ХК, але автори відзначили однозначну користь лікування в разі позапечінкової ХК. Наголошується на необхідності отримання даних із досліджень фази III.

На основі досвіду досліджень фаз II або III наведені нижче схеми комбінованої хіміотерапії на основі гемцитабіну та фторпіримідину включені, як інші рекомендовані варіанти для лікування пацієнтів із РЖС на пізніх стадіях: гемцитабін із цисплатином (категорія 1), гемцитабін з оксаліплатином або капецитабіном; капецитабін з оксаліплатином; FOLFOX; гемцитабін у поєднанні з паклітакселом, зв'язаним з альбуміном; гемцитабін у поєднанні із цисплатином і паклітакселом, зв'язаним з альбуміном (категорія 2В); а також монопрепарати фторурацилу, капецитабіну та гемцитабіну. Поєднання гемцитабіну та фторурацилу не включене через вищу токсичність і нижчу ефективність, що спостерігаються у разі застосування цієї схеми,²⁵⁰ порівняно з результатами досліджень схеми гемцитабіну та капецитабіну при РЖС на пізніх стадіях.

У систематичному огляді, що охоплював 23 дослідження (14 РКД фази II та 9 ретроспективних досліджень) за участю 761 пацієнта з РЖС на пізніх стадіях, вивчалася ефективність хіміотерапії другої лінії.²⁶⁹

Хіміопротенева та протенева терапія

ХПТ РЖС на пізніх стадіях може забезпечити контроль симптомів, зумовлених місцевим впливом пухлини та продовжити тривалість ЗВ. Утім, дані клінічних досліджень для визначення стандартної схеми або однозначної користі обмежені. У ретроспективному аналізі, що охоплював 37 пацієнтів, які отримували ХПТ з приводу нерезектабельної позапечінкової ХК, актуальна ЗВ через 1 і 2 роки становила 59% і 22% відповідно, хоча ефективний місцевий контроль протягом цього періоду часу спостерігався у більшості пацієнтів (актуарні показники місцевого контролю становили 90% і 71% через 1 і 2 роки відповідно).²⁷⁰ Найбільш інтенсивно досліджуваним хіміотерапевтичним препаратом для застосування в контексті ХПТ РЖС є фторурацил,^{271,272} хоча в деяких дослідженнях фторурацил замінювали капецитабіном.²¹⁶ Група експертів рекомендує обмежитися фторурацилом або капецитабіном у межах ХПТ (ПТ під контролем візуалізації), а також обмежити таке лікування пацієнтами без ознак метастатичного захворювання. Одночасне застосування ХПТ з гемцитабіном не рекомендоване через обмеженість досвіду та токсичність, яка супроводжує такий варіант лікування.

Докази свідчать на користь розгляду доцільності ПТ для лікування нерезектабельної і метастатичної внутрішньопечінкової ХК,^{143–145,273} але доказів на підтримку такого варіанту лікування РЖМ та позапечінкової ХК без супутньої хіміотерапії та у пацієнтів із нерезектабельним захворюванням мало.^{274,275}

Таргетна терапія

Для РЖС характерні клінічно значущі молекулярні зміни, які диференційно експресуються у випадку РЖМ та внутрішньопечінкових і позапечінкових ХК. З огляду на нові дані щодо клінічно значущих мішеней для лікування РЖС, для пацієнтів із нерезектабельним або метастатичним РЖС, які є кандидатами на проведення системної терапії, рекомендоване комплексне молекулярне профілювання (додаткову інформацію стосовно методів тестування та міркувань див. у розділі «*Принципи молекулярного тестування*» в алгоритмі). Хоча більшість випадків РЖС вважаються спорадичними, до 10–15% випадків РЖС можуть бути пов'язані із синдромом спадкової схильності до розвитку раку.^{276,277} Оскільки доказів для надання однозначних рекомендацій щодо конкретних критеріїв оцінювання генетичного ризику в разі раку гепатобіліарної системи або для універсального тестування на мутації зародкової лінії все ще недостатньо, направлення на генетичне консультування та потенційне тестування на мутації зародкової лінії необхідно розглядати в пацієнтів із РЖС, що відповідають будь-якій із таких характеристик: молодий вік на момент встановлення діагнозу;

обтяжений особистий анамнез або рак у сімейному анамнезі; відсутність відомих факторів ризику захворювання печінки; або наявність мутацій, виявлених під час тестування пухлини, які, за підозрами, можуть бути причиною змін у генах зародкової лінії. Наразі недостатньо доказів на користь проведення скринінгу на злякисні новоутворення жовчовивідної системи серед пацієнтів, які мають відому мутацію зародкової лінії, пов'язану із синдромом спадкової схильності до розвитку раку (напр., синдром Лінча або синдром спадкового раку молочної залози та яєчників).

Злиття NTRK

NTRK — це мембранозв'язаний рецептор, який автофосфорилується і активує низхідні сигнальні шляхи, що сприяють онкогенезу. За оцінками, злиття *NTRK1/NTRK2/NTRK3* трапляються в пацієнтів із РЖС із превалентністю <1%.^{278,279} Рідкісність окремих підгруп обмежує точність оцінювання захворюваності та частоти. Управління продовольства та медикаментів США (U.S. Food and Drug Administration, FDA) схвалило два інгібітори NTRK для призначення незалежно від виду пухлини пацієнтам із солідними пухлинами з позитивним результатом тестування на злиття *NTRK*: ларотректиніб²⁸⁰ у 2018 р. та ентректиніб²⁸¹ у 2019 р. Результати дослідження продемонстрували частоту відповіді на лікування в діапазоні від 57% до 75% у попередньо лікованих пацієнтів із пухлинами зі злиттям гена *NTRK*.^{279–281} До таких досліджень було включено невелику кількість пацієнтів із ХК, та за їх результатами були виявлені докази клінічної користі. Деякі інгібітори *NTRK*, як ентректиніб і ларотректиніб, продемонстрували ефективність у разі солідних пухлин із позитивним результатом тестування на злиття *NTRK*.^{280–282} Ентректиніб і ларотректиніб є корисними за певних обставин варіантами системної терапії першої лінії або подальших ліній (для прогресуючого захворювання) у разі нерезектабельних або метастатичних пухлин зі злиттям гена *NTRK*.

Коментар робочої групи: на момент розробки клінічної настанови лікарський засіб з міжнародною непатентованою назвою ларотректиніб в Україні не зареєстрований.

Тестування на злиття *NTRK* рекомендоване пацієнтам із нерезектабельними або метастатичними РЖМ, внутрішньопечінковою або позапечінковою ХК. Такі тести можна провести в контексті багатоцільового оцінювання з використанням панелей генів для секвенування нового покоління (NGS), які наразі використовуються у клінічній практиці; в процесі клінічних досліджень ХК з позитивним результатом тестування на злиття *NTRK* продемонструвала відповідь на терапію.

Коментар робочої групи: на момент розробки клінічної настанови дослідження з секвенування нового покоління не проводиться в Україні.

Біомаркери відповіді на імунотерапію (MSI-H/dMMR/TMB-H/PD-L1)

Дефіцит системи репарації неспарених основ (MMR) виникає внаслідок мутацій генів *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* і *PMS2*, які кодують білки, що регулюють репарацію ДНК. Дефіцит MMR призводить до унікального профілю експресії генів, що характеризується високою частотою мутацій, особливо в повторюваних послідовностях ДНК, що називаються мікросателітами, які трапляються по всьому геному. Такий профіль генної експресії називають MSI або MSI-H. Статус MSI-H або dMMR рідко трапляється в пацієнтів із РЖС.^{283–287}

Мутаційне навантаження пухлини (TMB) визначається, як загальна кількість соматичних мутацій на одну кодувальну ділянку геному пухлини. Вища частота мутацій пухлини може призвести до підвищеного вироблення імуногенних мутантних білків або неоантигенів.^{285,287–291} За даними різних досліджень інцидентність високого мутаційного навантаження пухлини (TMB-H) становить <5%.²⁹²

Система ліганда 1 рецептора запрограмованої смерті клітин (PD-L1) пригнічує функції Т-клітин. Експресія білка PD-L1 на злоякісних або пов'язаних із запаленням пухлинних клітинах переважно вказує на активний імунітет пухлини, пригнічений системою білка 1 запрограмованої клітинної смерті (PD-1)/ PD-L1. Для РЖС високий статус PD-L1 коливається від 45% до 65% у разі комбінованої експресії PD-L1 на пухлинних та імунних клітинах $\geq 1\%$, та від 10% до 70% у разі експресії PD-L1 на пухлинних клітинах $\geq 1\%$.^{285, 287}

MSI-H або dMMR були предикторами значно вищих показників стійкої об'єктивної відповіді на пригнічення імунних контрольних точок у пацієнтів із різними типами солідних пухлин у дослідженнях, які включали пацієнтів із РЖС.^{283–285,293} У дослідженні KEYNOTE-158 серед 233 пацієнтів із неколоректальними солідними пухлинами з MSI-H або dMMR після невдалої стандартної терапії, зокрема 22 пацієнтів із ХК, спостерігалася об'єктивна відповідь на лікування за результатами рентгенологічних досліджень, що становила 34,3% (95%-й ДІ, 28,3–40,8%) із медіаною БПВ 4,1 місяця (95%-й ДІ, 2,4–4,9 місяця) та медіаною ЗВ 23,5 місяця (95%-й ДІ, 13,5 місяця – моменту встановлення показника не досягнуто).²⁸⁴ Пов'язані з лікуванням побічні явища 3–5 ступеня спостерігалися у 14,6% пацієнтів. За результатами аналізу підгрупи пацієнтів із ХК виявлено показники ORR 40,9% (95%-й ДІ, 20,7–63,6%) з медіанами БПВ та ЗВ 4,2 місяця (95%-й ДІ, 2,1 місяця – моменту встановлення показника не досягнуто) та 24,3 місяця (95%-й ДІ, 6,5 місяців – моменту встановлення показника не досягнуто) відповідно. Результати оновленого аналізу показали, що серед 351 пацієнта з неколоректальними солідними пухлинами на пізніх стадіях із MSI-H/dMMR, які отримували попереднє лікування, 30,8% з них (95%-й ДІ, 25,8–36,2%) досягли відповіді на лікування.²⁹³ У межах дослідження KEYNOTE-158 у 102 із 805 пацієнтів, оцінювання яких можна було провести, було виявлено пухлини зі статусом TMB-H, що визначається як ≥ 10 мутацій/мегабазу ДНК на

основі використовуваної платформи; об'єктивна відповідь на лікування спостерігалася у 29% пацієнтів (95%-й ДІ, 21–39%) порівняно з лише 6% пацієнтів (95%-й ДІ, 5–8%) у групі без ТМВ-Н.²⁸⁸ Такі результати сприяли схваленню FDA застосування пембролізумабу для пацієнтів із солідними пухлинами із ТМВ-Н на пізніх стадіях, які прогресували після попереднього лікування та не мають задовільних альтернативних варіантів лікування, незалежно від гістології пухлини. Хоча в жодного із 63 пацієнтів із РЖС у когорті KEYNOTE-158 не було виявлено пухлин із ТМВ-Н, інші дослідження показали, що приблизно 4% пацієнтів із РЖС на пізніх стадіях мають пухлини із ТМВ-Н, що підтверджує доцільність тестування на ТМВ у такій групі.^{287,289}

Пембролізумаб є корисним за певних обставин варіантом системної терапії першої лінії або подальших ліній (у разі прогресування захворювання та відсутності попереднього лікування інгібітором імунних контрольних точок) у разі нерезектабельного або метастатичного РЖС із MSI-H, dMMR або ТМВ-Н (у випадку терапії подальших ліній), хоча група експертів застерігає, що дані на користь цієї рекомендації є обмеженими, особливо у випадку терапії першої лінії.²⁹⁴

Достарлімаб (dostarlimab-gxly) — ще одне антитіло до PD-1 — оцінювали в межах відкритого дослідження фази I за участю 2 когорт.²⁹⁵

Коментар робочої групи: на момент розробки клінічної настанови лікарський засіб з міжнародною непатентованою назвою достарлімаб в Україні не зареєстрований.

Одна когорта включала 103 пацієнтки з раком ендометрію на пізніх стадіях або рецидивуючим раком ендометрію з MSI-H/dMMR, а інша — 106 пацієнток із раком ендометрію на пізніх стадіях або рецидивуючим раком ендометрію з MSI-H/dMMR або іншими солідними пухлинами, окрім раку ендометрію, з гіпермутацією POLE (до них належать здебільшого пухлини шлунково-кишкового тракту [93,4%]; 65,1% становлять колоректальні пухлини). Проміжний аналіз, опублікований в анотації, виявив частоту відповіді 41,6% (95%-й ДІ, 34,9–48,6%) згідно з критеріями RECIST v1.1. Показник частоти відповіді у когорті з іншими видами раку, окрім раку ендометрію, становив 38,7% (95%-й ДІ, 29,4–48,6%). Медіанної тривалості відповіді не було досягнуто (медіана тривалості подальшого спостереження становила 16,3 місяця в когорті пацієнтів із раком ендометрію та 12,4 місяця в когорті пацієнтів з іншими видами раку, окрім раку ендометрію). Найчастіше виникали такі пов'язані з лікуванням побічні явища 3-го ступеня або вище, як анемія (2,2%), підвищення рівня ліпази (1,9%), підвищення рівня аланінамінотрансферази (1,1%) та діарея (1,1%). Дані іншої опублікованої анотації демонструють, що серед когорти пацієнтів з іншими видами раку, окрім раку ендометрію, пацієнти з колоректальним раком мали частоту об'єктивної відповіді 36,2% (95%-й ДІ, 25,0–48,7%).²⁹⁶ До когорти також входили 1 пацієнт із РЖМ й 1

пацієнт із новоутворенням у жовчних протоках. Обидва пацієнти мали повну відповідь. Достарлімаб — корисний за певних обставин варіант системної терапії подальших ліній (категорія 2B) для пацієнтів із рецидивуючими пухлинами з MSI-H/dMMR або пухлинами з MSI-H/dMMR на пізніх стадіях, що прогресували під час попереднього лікування або після нього, для яких відсутні задовільні альтернативні варіанти лікування, та які раніше не отримували лікування інгібіторами імунних контрольних точок.

У дослідженні фази II CheckMate 848 пацієнтів із солідними пухлинами на пізніх стадіях або метастатичними солідними пухлинами з ТМВ-Н, які не отримували попередньої імунотерапії, та захворювання яких було рефрактерним до стандартної місцевої терапії, були рандомізовані у співвідношенні 2:1 для отримання комбінації ніволумабу та іпіліумабу або монотерапії ніволумабом.²⁹⁷ Опубліковані в анотації дані показали, що в пацієнтів із пухлинами з ТМВ-Н частота об'єктивної відповіді становила 35,3% (95%-й ДІ, 24,1–47,8%), медіана ЗВ — 14,5 місяця (95%-й ДІ, 7,7 місяця – неможливо обчислити), а медіана БПВ — 4,1 місяця (95%-й ДІ, 2,8–11,3 місяця). Схема ніволумаб + іпіліумаб є корисним за певних обставин варіантом системної терапії першої лінії (категорія 2B) або подальших ліній (у разі прогресування захворювання та відсутності попереднього лікування інгібітором імунних контрольних точок) для пацієнтів із нерезектабельними або метастатичними пухлинами з ТМВ-Н. У межах терапії подальших ліній цей варіант рекомендований для пацієнтів із захворюванням, рефрактерним до стандартної терапії, або для яких недоступні стандартні варіанти лікування.

Коментар робочої групи: на момент розробки клінічної настанови лікарські засоби з міжнародними непатентованими назвами ніволумаб та іпіліумаб в Україні не зареєстровані.

Тестування на MSI або дефіцит системи MMR рекомендоване пацієнтам із нерезектабельними або метастатичними РЖМ, внутрішньопечінковою або позапечінковою ХК. Більше рекомендацій щодо тестування на MSI/MMR див. у документі [NCCN Guidelines for Colon Cancer \[наста-нови NCCN щодо раку товстої кишки\]](#). Тестування на ТМВ рекомендоване пацієнтам із нерезектабельними або метастатичними РЖМ, внутрішньопечінковою або позапечінковою ХК на основі клінічної користі, зареєстрованої у пацієнтів із солідними пухлинами на пізніх стадіях.

У разі РЖС на пізніх стадіях експресія PD-L1 на пухлинних або пухлинних та імунних клітинах демонструє тенденцію до збільшення частоти об'єктивної відповіді на лікування за результатами рентгенологічних досліджень у непорівнянних дослідженнях фази 2 щодо застосування пемброліумабу або ніволумабу як монотерапії, хоча частота об'єктивної відповіді на лікування загалом

низька, а даних таких невеликих неконтрольованих досліджень недостатньо для того, щоб рекомендувати тестування.^{285,298}

У дослідженні фази II за участю 46 пацієнтів із РЖС на пізніх стадіях, за оцінкою дослідників, у разі застосування ніволумабу — іншого препарату проти PD1 — було досягнуто частоти об'єктивної відповіді 22% і частоти контролю захворювання 59%.²⁹⁸ За результатами сліпого незалежного централізованого огляду, частота об'єктивної відповіді становила 11%, а частота контролю захворювання — 50%. У когорті всіх включених до дослідження пацієнтів медіана БПВ і медіана ЗВ становили 3,7 місяця (95%-й ДІ, 2,3–5,7 місяця), і 14,2 місяця (95%-й ДІ, 6,0 місяця – моменту встановлення показника не досягнуто) відповідно. Ніволумаб — корисний за певних обставин варіант системної терапії подальших ліній категорії 2В для пацієнтів із нерезектабельним або метастатичним прогресуючим захворюванням, які раніше не отримували лікування інгібіторами імунних контрольних точок.

Мутації BRAF V600E

Мутація в гені *BRAF* може призвести до конститутивної активації сигнального шляху MAPK. Найпоширенішою мутацією BRAF є зміна 1 типу, яка призводить до заміни однієї амінокислоти на глютамінову кислоту в залишку 600 (V600E). Мутації BRAF трапляються приблизно у 1–5% пацієнтів із РЖС.^{279,299–302} Рідкісність окремих підгруп обмежує точність оцінювання захворюваності та частоти. До кошикового відкритого непорівняного багатоцентрового дослідження фази II, націленого на рідкісні форми раку незалежно від типу пухлини (Rare Oncology Agnostic Research, ROAR), було включено 43 пацієнти з ХК з мутаціями *BRAF* V600E, які раніше отримували системну терапію.²⁹⁹ Первинної кінцевої точки загальної відповіді досягли 22 пацієнти (ORR, 51%; 95%-й ДІ, 36–67%). Медіани БПВ та ЗВ становили 9 місяців (95%-й ДІ, 5–10 місяців) та 14 місяців (95%-й ДІ, 10–33 місяці) відповідно. За результатами дослідження Субпротокол Н, у якому брали участь пацієнти із солідними пухлинами (за винятком меланоми, раку щитоподібної залози, колоректального раку та недрібноклітинного раку легень на пізніх стадіях) із мутацією *BRAF* V600E, було виявлено частоту об'єктивної відповіді 38% (90%-й ДІ, 22,9–54,9%; $P < 0,0001$) та ВБП 11,4 місяця (90%-й ДІ, 8,4–16,3 місяця) у 29 пацієнтів.³⁰³ Застосування дабрафенібу + траметинібу було схвалене для лікування солідних пухлин на пізніх стадіях із мутаціями *BRAF* V600E за прискореною процедурою. Комбінація дабрафенібу та траметинібу для перорального застосування — корисний за певних обставин варіант системної терапії подальших ліній у разі нерезектабельного або метастатичного прогресуючого захворювання з мутаціями *BRAF*-V600E.

Тестування на мутації *BRAF* V600E рекомендоване пацієнтам із нерезектабельними або метастатичними РЖМ, внутрішньопечінковою або позапечінковою ХК.

Злиття *FGFR2*/інші аберації шляху *FGFR*

FGFR2 — член сімейства рецепторних тирозинкіназ *FGFR*, які активують різні низхідні сигнальні каскади, що призводить до проліферації клітин та онкогенезу. Злиття *FGFR2* виникає з превалентністю від ~9% до 15% у пацієнтів із внутрішньопечінковими ХК та є рідкісним у разі пухлин в інших субділянках.^{292,304,305} Селективні інгібітори *FGFR* отримали схвалення FDA для лікування ХК зі злиттям *FGFR2* у пацієнтів, які раніше отримували лікування, за прискороною процедурою. Результати дослідження фази II FOENIX-CA2 показали частоту об'єктивної відповіді 42% (95%-й ДІ, 32–52%) у разі застосування футибатинібу в пацієнтів із раніше нерезектабельною або метастатичною внутрішньопечінковою ХК зі злиттям/перегрупуванням *FGFR2306*. Медіана ЗВ, медіана БПВ, медіана тривалості відповіді та частота контролю захворювання становили 21,7 місяця, 9,0 місяця, 9,7 місяця та 83% відповідно. В межах РКД фази III, що наразі триває, тестують ефективність застосування футибатинібу в межах терапії першої лінії порівняно з гемцитабіном/цисплатином (NCT04093362). Також тривають дослідження з метою визначення ефективності окремих інгібіторів *FGFR* за наявності специфічних мутацій, що активують домен кінази *FGFR*, або інших абераціях *FGFR*.

Схвалення пемігатинібу у 2020 р. ґрунтувалося на результатах відкритого дослідження FIGHT-202 за участю 107 пацієнтів із ХК на пізніх стадіях зі злиттям або перегрупуванням *FGFR2*, які раніше отримували лікування.^{307,308} ORR становив 35,5% (95%-й ДІ, 26,5–45,4%), медіана БПВ — 6,9 місяця (95%-й ДІ, 6,2–9,6 місяця), медіана ЗВ — 7,5 місяця (95%-й ДІ, 5,7–14,5 місяця).³⁰⁸

Проміжні результати дослідження фази II FIDES-01 були представлені в опублікованій анотації.³⁰⁹ У пацієнтів із внутрішньопечінковою ХК на пізніх стадіях із мутаціями або ампліфікацією *FGFR2*, які отримували попередню хіміотерапію, були отримані такі результати лікування інгібітором *FGFR* 1–3 деразантинібом: частота об'єктивної відповіді 8,7% (визначено дослідником), медіана БПВ 7,3 місяця (95%-й ДІ, 3,5–16,7 місяця) та частота контролю захворювання 73,9% (95%-й ДІ, 51,6–89,8%).

Футибатиніб і пемігатиніб є корисними за певних обставин варіантами системної терапії подальших ліній за нерезектабельної або метастатичної прогресуючої ХК зі злиттям або перегрупуванням *FGFR2*.

Тестування на злиття або перегрупування *FGFR2* рекомендоване пацієнтам із нерезектабельною або метастатичною внутрішньопечінковою або позапечінковою ХК. Також доцільність такого тестування необхідно розглянути для пацієнтів із нерезектабельним або метастатичним РЖМ.

Коментар робочої групи: на момент розробки клінічної настанови лікарські засоби з міжнародними непатентованими назвами футибатиніб, деразантиніб та пемігатиніб в Україні не зареєстровані.

Мутації IDH1

Фермент IDH-1 каталізує перетворення альфа-кетоглутарату на D-2-гідроксиглутарат (2-HG) — метаболіт, який впливає на регуляцію на рівні хроматину та диференціацію клітин. Активуючі мутації в гені *IDH1* призводять до високого рівня накопичення 2-HG та порушення нормальної диференціації, накопичення клітин-попередників печінки та злоякісної трансформації у внутрішньопечінкову ХК310. Мутації *IDH1* трапляються приблизно в 10–20% випадків внутрішньопечінкових ХК.^{304,311,312} Рідкісність окремих підгруп обмежує точність оцінювання захворюваності та частоти. У РКД фази III за участю 185 пацієнтів із ХК з мутаціями *IDH1*, що прогресували під час стандартної хіміотерапії, результатами застосування івосиденібу було подовження тривалості БПВ порівняно з плацебо, з медіаною БПВ 2,7 порівняно з 1,4 місяця (HR 0,37; $P < 0,0001$).³¹³ У пацієнтів, які отримували івосиденіб, спостерігалось достовірно менше зниження показників фізичного функціонування, ніж у пацієнтів, які отримували плацебо.

У популяції усіх включених до дослідження пацієнтів медіана ЗВ у групах івосиденібу та плацебо становила 10,3 місяця (95%-й ДІ, 7,8–12,4 місяця; HR 0,79 [95%-й ДІ, 0,56–1,12]; $P = 0,09$) та 7,5 місяця (95%-й ДІ, 4,8–11,1 місяця) відповідно.³¹⁴ Після врахування 43 пацієнтів, які перейшли з групи плацебо до групи івосиденібу, медіана ЗВ у групі плацебо становила 5,1 місяця (95%-й ДІ, 3,8–7,6 місяця; HR 0,49 [95%-й ДІ, 0,34–0,70]; $P < 0,001$). В обох групах асцит був найпоширенішим побічним явищем 3-го ступеня або вище, пов'язаним із лікуванням. Івосиденіб був схвалений FDA для лікування місцевопоширеної або метастатичної ХК з мутаціями *IDH1* у пацієнтів, що раніше отримували лікування. Івосиденіб є корисним за певних обставин варіантом системної терапії подальших ліній (категорія 1) за нерезектабельної або метастатичної прогресуючої ХК з мутаціями *IDH1*. Клінічні дослідження інгібіторів IDH1 нового покоління тривають.

Тестування на мутації *IDH1* рекомендоване пацієнтам із нерезектабельною або метастатичною внутрішньопечінковою або позапечінковою ХК. Також доцільність такого тестування необхідно розглянути для пацієнтів із нерезектабельним або метастатичним РЖМ.

Гіперекспресія/ампліфікація/активуючі мутації HER2/ERBB2

HER2 (*ERBB2*) — член сімейства рецепторних тирозинкіназ *ErbB/EGFR*, який функціонує як гомодимер і гетеродимер з іншими членами сімейства для активації різних низхідних сигнальних каскадів, що призводить до проліферації клітин та онкогенезу. Гіперекспресія або активація сигнального шляху HER2 спостерігається приблизно в 5–20% випадків ХК і в 15–30% випадків РЖМ.^{305,312,315-321} Рідкісність окремих підгруп обмежує точність оцінювання захворюваності та частоти. Результати ранніх РКД таргетної терапії, націленої на HER2, за РЖС не продемонстрували ефективність,^{322,323} але такі дослідження не селекціонували

пацієнтів на предмет гіперекспресії/ампліфікації або мутації HER2. Однак, результати досліджень на невеликій серії випадків і випробувань, відібраних на основі біомаркерів, у яких брали участь пацієнти з РЖС, свідчать про ефективність терапії, націленої на HER2. Javle зі співавт.³²⁴ ретроспективно повідомили про 8 пацієнтів із карциномою жовчного міхура на пізніх стадіях із гіперекспресією або ампліфікацією HER2, які отримували трастузумаб (окремо або в комбінації з пертузумабом чи хіміотерапією); у всіх пацієнтів спостерігалися СЗ (3), часткова відповідь на лікування (ЧВ) (4) або повна відповідь (1).

В межах двох додаткових досліджень фази II та одного дослідження фази I було повідомлено про багатонадійні результати таргетної терапії РЖС, націленої на HER2.^{325–327} До кошикового випробування SUMMIT, у якому брали участь пацієнти з пухлинами з мутаціями HER2 або HER3, які отримували лікування нератинібом, було включено 9 пацієнтів із РЖС з мутаціями HER2, з яких два пацієнти досягнули ЧВ.³²⁶ У дослідженні MuPathway взяли участь 39 пацієнтів з ампліфікацією та/або гіперекспресією HER2, які раніше отримували лікування, з метастатичним РЖС.³²⁸ Пацієнти отримували пертузумаб + трастузумаб; 9 пацієнтів досягли ЧВ (частота об'єктивної відповіді 23%; 95%-й ДІ, 11–39%), а ще в 11 пацієнтів спостерігалася СЗ протягом більше ніж 4 місяців. Крім того, проспективне пілотне дослідження застосування біосиміляру трастузумабу у поєднанні з хіміотерапією (гемцитабін + цисплатин) включало 4 пацієнтів із карциномою жовчовивідної системи та виявило ЧВ у 2 пацієнтів і СЗ у 2 пацієнтів.³²⁹

Коментар робочої групи: на момент розробки клінічної настанови лікарський засіб з міжнародною непатентованою назвою нератиніб в Україні не зареєстрований.

Результати дослідження фази II HERB, проведеного в Японії, опубліковані в анотації, продемонстрували, що з 22 пацієнтів із РЖС з позитивними результатами тестування на HER2, рефрактерним до схеми на основі гемцитабіну, або з непереносимістю такої схеми, 36,4% (95%-й ДІ, 19,6–56,1%) досягли значущого покращення частоти об'єктивної відповіді ($P=0,01$) після лікування трастузумабом дерукстекамом, що є таргетною терапією, націленою на HER2.³³⁰ Медіани ЗВ, БПВ та частоти контролю захворювання становили 7,1 місяця (95%-й ДІ, 4,7–14,6%), 4,4 місяця (95%-й ДІ, 2,8–8,3%) та 81,8% (95%-й ДІ, 59,7–94,8%) відповідно. Обнадійливі дані також були отримані серед пацієнтів із низьким рівнем HER2 (БРВ — 12,5%; медіана ЗВ — 8,9 місяця; медіана БПВ — 4,2 місяця; частота контролю захворювання — 75,0%). Через обмеженість наявних даних наразі немає таргетної терапії, націленої на HER2, яка була б схвалена FDA для лікування РЖС. Проте, у численних клінічних дослідженнях фази II, що наразі тривають, вивчаються інгібітори HER2 у різних комбінаціях. Комбінація трастузумабу та пертузумабу — корисний за певних обставин варіант системної терапії подальших

ліній за нерезектабельного або метастатичного прогресуючого захворювання з позитивними результатами тестування на HER2.

Тестування на гіперекспресію/ампліфікацію HER2 (*ERBB2*) рекомендоване пацієнтам із нерезектабельними або метастатичними РЖМ, внутрішньопечінковою або позапечінковою ХК.

Коментар робочої групи: на момент розробки клінічної настанови лікарський засіб з міжнародною непатентованою назвою *трастузумаб дерукстекан* в Україні не зареєстрований.

Інші біомаркери (RET/ROS1, KRAS G12C/інші KRAS, інші маркери, що не залежать від виду раку)

На додаток до геномних змін, описаних у попередніх розділах, тестування методом NGS може виявити інші потенційно клінічно значущі молекулярні зміни, наявність яких може допомогти визначити відповідність пацієнтів із РЖС на пізніх стадіях критеріям участі в поточних клінічних дослідженнях. Хоча доказів для того, щоб рекомендувати універсальне оцінювання, недостатньо, мутації, для яких розроблено таргетну терапію, схвалену FDA для лікування інших типів пухлин, зокрема мутація *KRAS G12C331–333*, ампліфікація *MET334–336*, злиття генів *ALK337*, *RET338* або *ROS1339*, серед іншого,³⁴⁰ були описані з різною частотою (але загалом рідко) у публікаціях щодо карцином жовчовивідної системи і ГЦК.³⁴¹ Однак, зараз кількість даних щодо ефективності таргетної терапії в таких ситуаціях обмежена через їхню рідкісність. У дослідженні фази I/II ARROW пралсетиніб — селективний інгібітор RET — продемонстрував частоту об'єктивної відповіді 57% (95%-й ДІ, 35–77%) у пацієнтів із пухлинами зі злиттям *RET*, окрім недрібноклітинного раку легень та раку щитоподібної залози, які отримували попереднє лікування або не відповідали критеріям для отримання стандартної терапії.³³⁸ Медіани ЗВ, БПВ та тривалості відповіді становили 14 місяців, 7 місяців і 12 місяців відповідно. Відповідь на лікування спостерігалася у двох із трьох пацієнтів із ХК. Утім, мутації *RET* за ХК є рідкісними.³⁴² Пралсетиніб є корисним за певних обставин варіантом системної терапії першої лінії або подальших ліній (у разі прогресування захворювання) категорії 2В у разі нерезектабельного або метастатичного захворювання з пухлинами зі злиттям гена *RET*.

Коментар робочої групи: на момент розробки клінічної настанови лікарський засіб з міжнародною непатентованою назвою *пралсетиніб* в Україні не зареєстрований.

Застосування інгібітора кінази RET селперкатинібу у пацієнтів з пухлинами зі злиттям *RET* досліджувалося в межах клінічного дослідження фази 1/2 LIBRETTO-001.³⁴³ За розрахунком незалежного експертного комітету, у 41 пацієнта з пухлинами (за винятком пухлин легень або щитоподібної залози), серед яких

можна було провести оцінювання ефективності, БПВ становила 43,9% (95%-й ДІ, 28,5–60,3%). Об'єктивна відповідь була досягнута в одного пацієнта з ХК. Селперкатиніб є корисним за певних обставин варіантом системної терапії першої лінії (категорія 2В) або подальших ліній (у разі прогресування захворювання) у разі нерезектабельної або метастатичної внутрішньопечінкової або позапечінкової ХК з пухлинами зі злиттям гена *RET*.

Коментар робочої групи: на момент розробки клінічної настанови лікарський засіб з міжнародною непатентованою назвою селперкатиніб в Україні не зареєстрований.

Тестування на злиття *RET* рекомендоване пацієнтам із нерезектабельними або метастатичними РЖМ, внутрішньопечінковою або позапечінковою ХК. Комплексна панель NGS може допомогти виявити додаткові зміни, для яких розроблено таргетну терапію, схвалену FDA для інших типів пухлин.

Інші види таргетної терапії

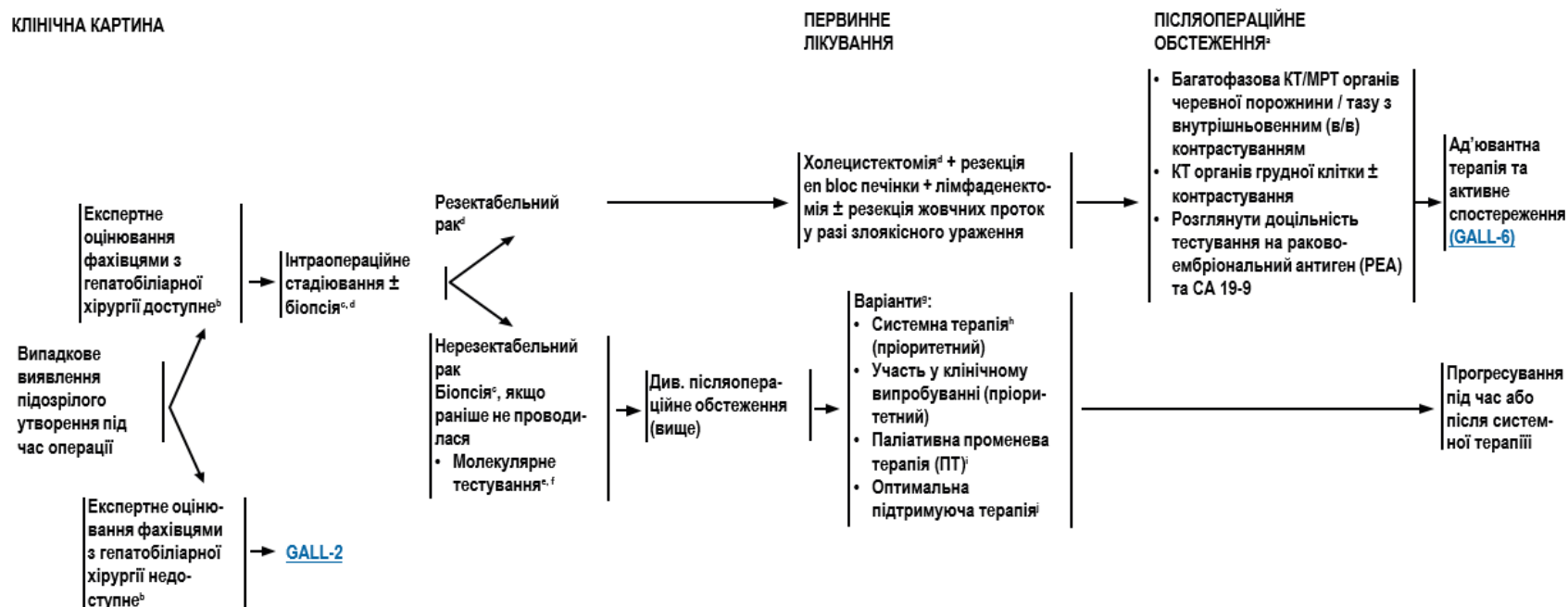
В межах дослідження фази II було виявлено, що регорафеніб має частоту контролю захворювання 56%, а отже, може бути корисним для пацієнтів із рефрактерним до хіміотерапії захворюванням.³⁴⁴ У іншому дослідженні фази II було зареєстровано БПВ 9,1% та частоту контролю захворювання 64%.³⁴⁵ У дослідженні фази II REACHIN пацієнти з РЖС були рандомізовані для отримання оптимальної підтримуючої терапії разом з регорафенібом або плацебо.³⁴⁶ Медіана БПВ серед пацієнтів у групі регорафенібу становила 3,0 місяці порівняно з 1,5 місяцями серед пацієнтів у групі плацебо. Медіана ЗВ становила 5,3 місяця у групі регорафенібу порівняно з 5,1 місяця у групі плацебо. Регорафеніб є варіантом системної терапії подальших ліній категорії 2В (інша рекомендована схема) за нерезектабельного або метастатичного прогресуючого захворювання.

Початкові результати дослідження фази II LEAP-005, в межах якого вивчалось застосування поєднання ленватинібу з пембролізумабом, як терапії подальших ліній для пацієнтів із захворюваннями жовчовивідної системи на пізніх стадіях, опубліковані в анотації, продемонстрували частоту об'єктивної відповіді 9,7% (95%-й ДІ, 2,0–25,8%) з медіаною БПВ 6,1 місяця.³⁴⁷ Комбінація ленватинібу та пембролізумабу — корисний за певних обставин варіант системної терапії подальших ліній (категорія 2В) для пацієнтів із нерезектабельним або метастатичним прогресуючим захворюванням, які раніше не отримували лікування інгібіторами імунних контрольних точок.

Коментар робочої групи: на момент розробки клінічної настанови лікарський засіб з міжнародною непатентованою назвою ленватиніб в Україні не зареєстрований.

РАК ЖОВЧНОГО МІХУРА

КЛІНІЧНА КАРТИНА



a [Принципи візуалізаційного дослідження \(BIL-A\)](#).

b Якщо експертне оцінювання недоступне або статус резектабельності незрозумілий, необхідно провести візуальний огляд черевної порожнини, задокументувати всі результати та направити пацієнта до хірурга з експертними знаннями у сфері гепатобіліарної хірургії та/або провести стадіювання.

c Оптимальним методом діагностики є трепан-біопсія.

d [Принципи хірургічного втручання та патоморфологічного дослідження \(GALL-A\)](#).

e Для пацієнтів із пухлинами з дефіцитом системи репарації неспарених основ (dMMR)/високою мікросателітною нестабільністю (MSI-H) або сімейним анамнезом, що вказує на мутації BRCA1/2, необхідно розглянути доцільність проведення тестування на мутації зародкової лінії та/або направлення до генетичного консультанта.

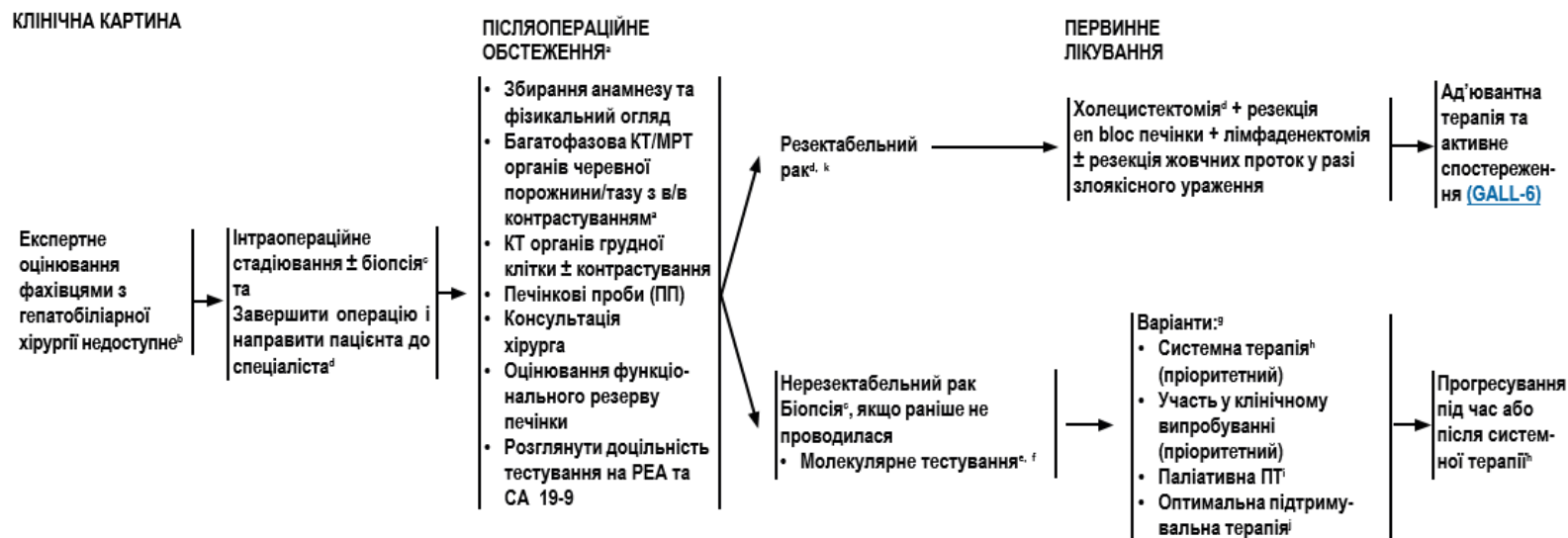
f [Принципи молекулярного тестування \(BIL-B\)](#).

g Порядок не вказує на пріоритетність. Вибір методу лікування може залежати від поширення/локалізації захворювання та спроможностей установи.

h [Принципи системної терапії \(BIL-C\)](#).

i [Принципи променевої терапії \(BIL-D\)](#).

j Див. [NCCN Guidelines for Palliative Care](#) [настанови NCCN щодо паліативної допомоги].



a [Принципи візуалізаційного дослідження \(BIL-A\).](#)

b Якщо експертне оцінювання недоступне або статус резектабельності незрозумілий, необхідно провести візуальний огляд черевної порожнини, задокументувати всі результати та направити пацієнта до хірурга з експертними знаннями у сфері гепатобіліарної хірургії та/або провести стадіювання.

c Оптимальним методом діагностики є трепан-біопсія.

d [Принципи хірургічного втручання та патоморфологічного дослідження \(GALL-A\).](#)

e Для пацієнтів із пухлинами з dMMR/MSI-H або сімейним анамнезом, що вказує на мутації BRCA1/2, необхідно розглянути доцільність проведення тестування на мутації зародкової лінії та/ або направлення до генетичного консультанта.

f [Принципи молекулярного тестування \(BIL-B\).](#)

g Порядок не вказує на пріоритетність. Вибір методу лікування може залежати від поширення/локалізації захворювання та спроможностей установи.

h [Принципи системної терапії \(BIL-C\).](#)

i [Принципи променевої терапії \(BIL-D\).](#)

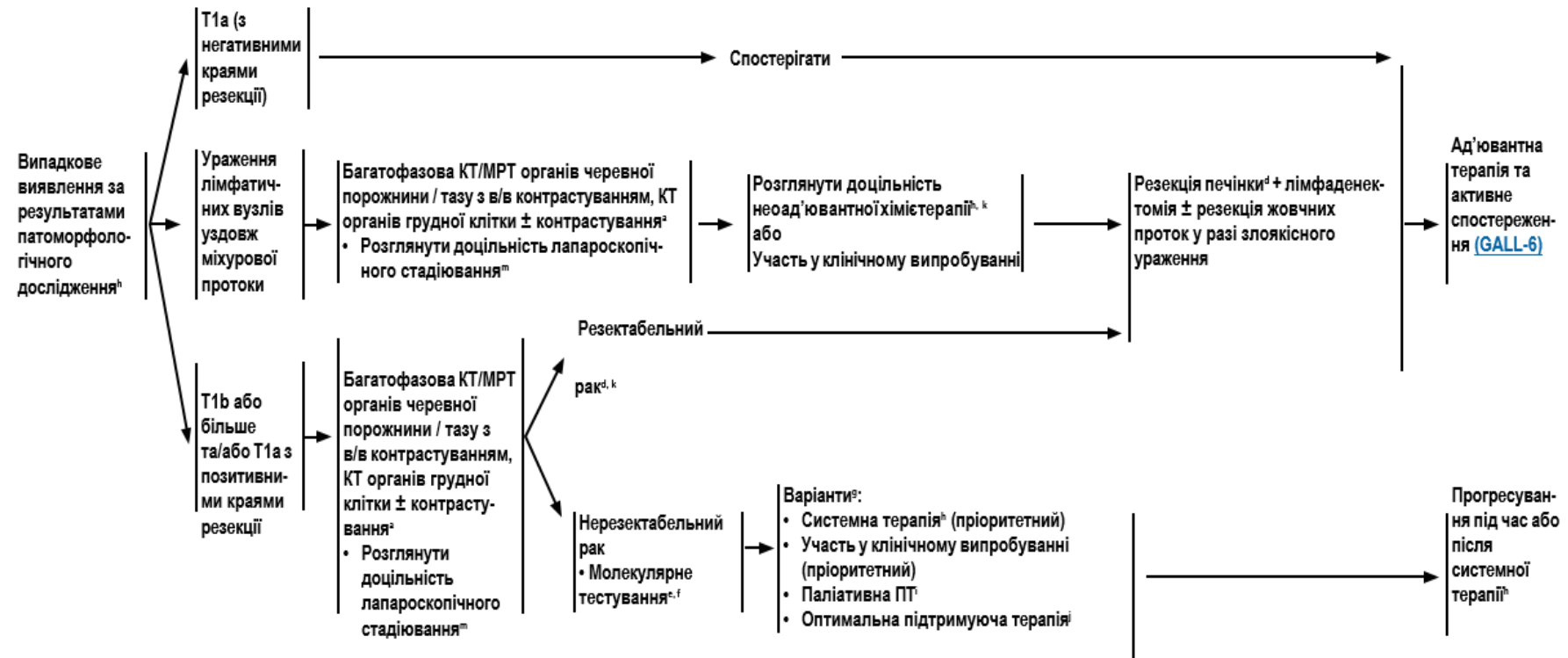
j Див. [NCCN Guidelines for Palliative Care \[настанови NCCN щодо паліативної допомоги\].](#)

k У разі локорегіонально-поширеного захворювання розгляньте доцільність проведення неоад'ювантної хіміотерапії, щоб виключити швидке прогресування та уникнути недоцільного хірургічного втручання. Дані клінічних випробувань для визначення стандартної схеми або однозначної користі обмежені. Див. [принципи системної терапії \(BIL-C\).](#)

КЛІНІЧНА КАРТИНА

ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНЕ
ОБМЕЖЕННЯ^l

ПЕРВИННЕ ЛІКУВАННЯ



a [Принципи візуалізаційного дослідження \(BIL-A\).](#)

d [Принципи хірургічного втручання та патоморфологічного дослідження \(GALL-A\).](#)

e Для пацієнтів із пухлинами з dMMR/MSI-H або сімейним анамнезом, що вказує на мутації BRCA1/2, необхідно розглянути доцільність проведення тестування на мутації зародкової лінії та/ або направлення до генетичного консультанта.

f [Принципи молекулярного тестування \(BIL-B\).](#)

g Порядок не вказує на пріоритетність. Вибір методу лікування може залежати від поширення/локалізації захворювання та спроможностей установи.

h [Принципи системної терапії \(BIL-C\).](#)

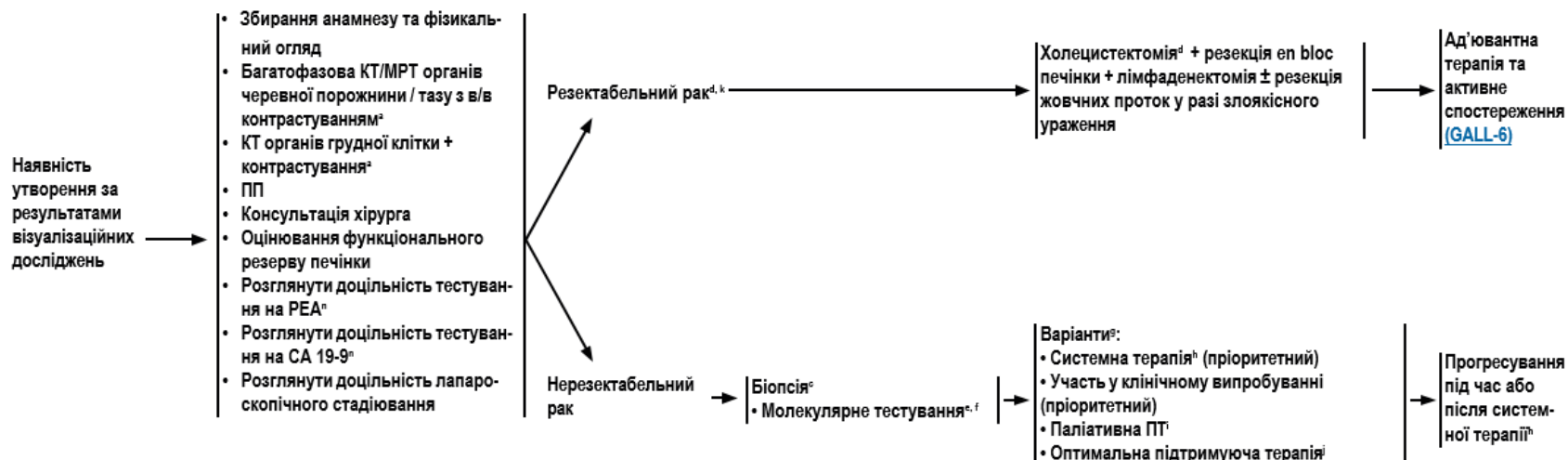
i [Принципи променевої терапії \(BIL-D\).](#)

j Див. [NCCN Guidelines for Palliative Care \[настанови NCCN щодо паліативної допомоги\].](#)

k У разі локорегіонально-поширеного захворювання розгляньте доцільність проведення неоад'ювантної хіміотерапії, щоб виключити швидке прогресування та уникнути недоцільного хірургічного втручання. Дані клінічних випробувань для визначення стандартної схеми або однозначної користі обмежені. Див. [Принципи системної терапії \(BIL-C\).](#)

l Розглянути доцільність проведення огляду мультидисциплінарною командою фахівців.

КЛІНІЧНА КАРТИНА ТА ОБСТЕЖЕННЯ



a [Принципи візуалізаційного дослідження \(BIL-A\)](#).

c Оптимальним методом діагностики є трепан-біопсія.

d [Принципи хірургічного втручання та патоморфологічного дослідження \(GALL-A\)](#).

e Для пацієнтів із пухлинами з dMMR/MSI-H або сімейним анамнезом, що вказує на мутації BRCA1/2, необхідно розглянути доцільність проведення тестування на мутації зародкової лінії та/ або направлення до генетичного консультанта.

f [Принципи молекулярного тестування \(BIL-B\)](#).

g Порядок не вказує на пріоритетність. Вибір методу лікування може залежати від поширення/локалізації захворювання та спроможностей установи.

h [Принципи системної терапії \(BIL-C\)](#).

i [Принципи променевої терапії \(BIL-D\)](#).

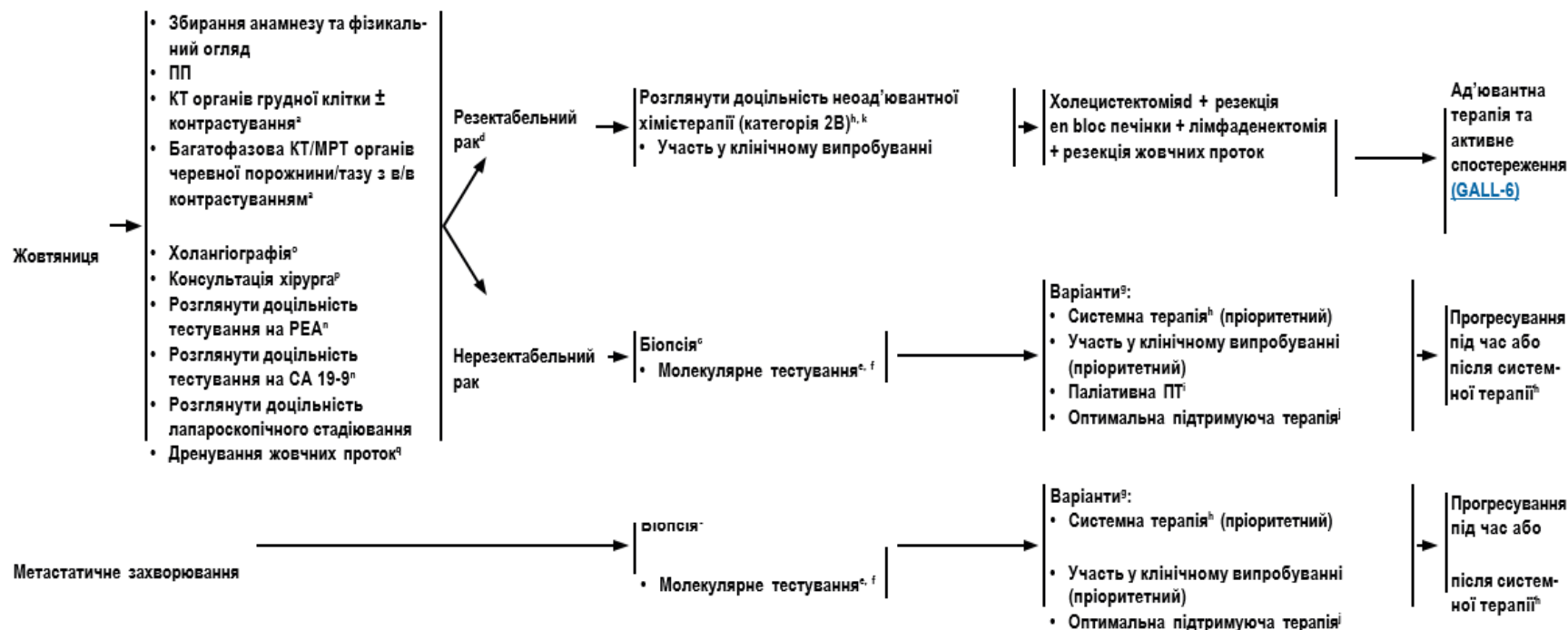
j Див. [NCCN Guidelines for Palliative Care \[настанови NCCN щодо паліативної допомоги\]](#).

k У разі локорегіонально-поширеного захворювання розгляньте доцільність проведення неоад'ювантної хімотерапії, щоб виключити швидке прогресування та уникнути недоцільного хірургічного втручання. Дані клінічних випробувань для визначення стандартної схеми або однозначної користі обмежені. Див. принципи системної терапії (BIL-C).

m Тести на РЕА і СА 19-9 є базовими тестами; їх не потрібно проводити для підтвердження діагнозу.

КЛІНІЧНА КАРТИНА ТА ОБСТЕЖЕННЯ

ПЕРВИННЕ ЛІКУВАННЯ



a [Принципи візуалізаційного дослідження \(BIL-A\)](#).

c Оптимальним методом діагностики є трепан-біопсія.

d [Принципи хірургічного втручання та патоморфологічного дослідження \(GALL-A\)](#).

e Для пацієнтів із пухлинами з dMMR/MSI-H або сімейним анамнезом, що вказує на мутації BRCA1/2, необхідно розглянути доцільність проведення тестування на мутації зародкової лінії та/ або направлення до генетичного консультанта.

f [Принципи молекулярного тестування \(BIL-B\)](#).

g Порядок не вказує на пріоритетність. Вибір методу лікування може залежати від поширення/локалізації захворювання та спроможностей установи.

h [Принципи системної терапії \(BIL-C\)](#).

i [Принципи променевої терапії \(BIL-D\)](#).

j Див. [NCCN Guidelines for Palliative Care \[настанови NCCN щодо паліативної допомоги\]](#).

k У разі локорегіонально-поширеного захворювання розгляньте доцільність проведення неoad'ювантної хіміотерапії, щоб виключити швидке прогресування та уникнути недоцільного хірургічного втручання. Дані клінічних випробувань для визначення стандартної схеми або однозначної користі обмежені. Див. [Принципи системної терапії \(BIL-C\)](#).

n Тести на РЕА і СА 19-9 є базовими тестами; їх не потрібно проводити для підтвердження діагнозу.

o Пріоритетним варіантом є магнітно-резонансна холангіопанкреатографія (МРХПГ). Ендоскопічна ретроградна холангіопанкреатографія/черезшкірна черезпечінкова холангіографія (ЕРХПГ/ ЧЧХГ) частіше використовуються під час терапевтичного втручання.

p Необхідно проконсультуватися з мультидисциплінарною командою.

q Необхідно розглянути доцільність дренування жовчних проток у пацієнтів із жовтяницею перед резекцією та системною терапією. Необхідно розглянути доцільність базового тестування на СА 19-9 після декомпресії жовчних проток.



a [Принципи візуалізаційного дослідження \(BIL-A\)](#).

g Порядок не вказує на пріоритетність. Вибір методу лікування може залежати від поширення/локалізації захворювання та спроможностей установи.

h [Принципи системної терапії \(BIL-C\)](#).

i [Принципи променевої терапії \(BIL-D\)](#).

j Ведення випадків захворювання в пацієнтів, яким було виконано резекцію R1 або R2, повинна розглядати мультидисциплінарна команда.

r Ад'ювантна хіміотерапія або хіміопроменева терапія пов'язана з покращенням показників виживаності пацієнтів із РЖС, особливо пацієнтів з ураженням лімфатичних вузлів (Horgan AM, et al. J Clin Oncol 2012;30:1934-1940).

s Дані клінічних випробувань для визначення стандартної схеми або однозначної користі обмежені. Участь у клінічних випробуваннях заохочується. (Macdonald OK, et al. Surg Oncol Clin N Am 2002;11:941-954).

t Перелік схем на основі гемцитабіну та фторпіримідинів., які можна застосовувати до або після хіміопроменевої терапії, див. у розділі «Ад'ювантна хімієтерапія» (BIL-C, 1 із 5).

u Немає даних на користь конкретного графіка активного спостереження або тестів для моніторингу. Лікарі повинні обговорювати відповідні графіки подальшого спостереження/візуалізаційних досліджень із пацієнтами.

v На основі графіка активного спостереження, що використовувався у випробуванні BILCAP фази III. Primrose JN, et al. Lancet Oncol 2019;20:663-673.

Внутрішньопечінкова холангіокарцинома

КЛІНІЧНА КАРТИНА

Ізольоване внутрішньопечінкове утворення^a (характеристики за результатами візуалізаційного дослідження відповідають злоякісному утворенню, але не відповідають гепатоцелюлярній карциномі) (див. [NCCN Guidelines for Occult Primary \[настанови NCCN щодо пухлин невідомої первинної локалізації\]](#))

ОБСТЕЖЕННЯ

- Збирання анамнезу та фізикальний огляд
- Багатофазова КТ/МРТ органів черевної порожнини / тазу з в/в контрастуванням^b
- КТ органів грудної клітки ± контрастування^b
- Розглянути доцільність тестування на РЕА^c
- Розглянути доцільність тестування на СА 19-9^c
- ПП
- Консультація хірурга^d
- Езофагогастродуоденоскопія і колоноскопія
- Розглянути доцільність серологічних досліджень на вірусні гепатити^e
- Розглянути доцільність біопсії^f
- Розглянути доцільність тестування на альфа-фетопротеїн
- Розглянути доцільність направлення до гепатолога

Резектабельний рак^g

Нерезектабельний рак Біопсія^h, якщо раніше не проводилася

- Молекулярне тестування^{g, h}

Метастатичне захворювання Біопсія^h, якщо раніше не проводилася

- Молекулярне тестування^{g, h}

ПЕРВИННЕ ЛІКУВАННЯ

- Розглянути доцільність лапароскопічного стадіюванняⁱ
- Резекція^g та регіонарна лімфаденектомія^g

- Варіанти:
- Системна терапія^k
 - Участь у клінічному випробуванні
 - ПТ з одночасним застосуванням фторпіримідину^{l, m}
 - Розглянути доцільність локорегіональної терапії
 - ▶ ПТ^m
 - ▶ Трансартеріальна терапіяⁿ
 - Оптиміальна підтримуюча терапія^o

- Варіанти:
- Системна терапія^k (пріоритетний)
 - Участь у клінічному випробуванні (пріоритетний)
 - Розглянути доцільність локорегіональної терапії
 - ▶ ПТ^m
 - ▶ Трансартеріальна терапіяⁿ
 - Оптиміальна підтримуюча терапія^o

Ад'ювантна терапія та активне спостереження ([INTRA-2](#))

Прогресування під час або після системної терапії^k

Прогресування під час або після системної терапії^k

a [Принципи хірургічного втручання \(INTRA-A\)](#).

b [Принципи візуалізаційного дослідження \(BIL-A\)](#).

c Тести на РЕА і СА 19-9 є базовими тестами; їх не потрібно проводити для підтвердження діагнозу.

d Необхідно проконсультуватися з мультидисциплінарною командою.

e Настанови ASCO щодо ведення випадків вірусного гепатиту В у пацієнтів із раком/пацієнтів, які отримують хіміотерапію: <https://www.asco.org/sites/new-www.asco.org/files/content-files/advocacy-and-policy/documents/2020-HBV-PCO-Algorithm.pdf>

f Оптиміальним методом діагностики є трепан-біопсія.

g Для пацієнтів із пухлинами з dMMR/MSI-H або сімейним анамнезом, що вказує на мутації BRCA1/2, необхідно розглянути доцільність проведення тестування на мутації зародкової лінії та/або направлення до генетичного консультанта.

h [Принципи молекулярного тестування \(BIL-B\)](#).

i Лапароскопію можна проводити разом із хірургічним втручанням, якщо не виявлено віддалених метастазів.

j Порядок не вказує на пріоритетність. Вибір методу лікування може залежати від поширення/локалізації захворювання та спроможностей установи.

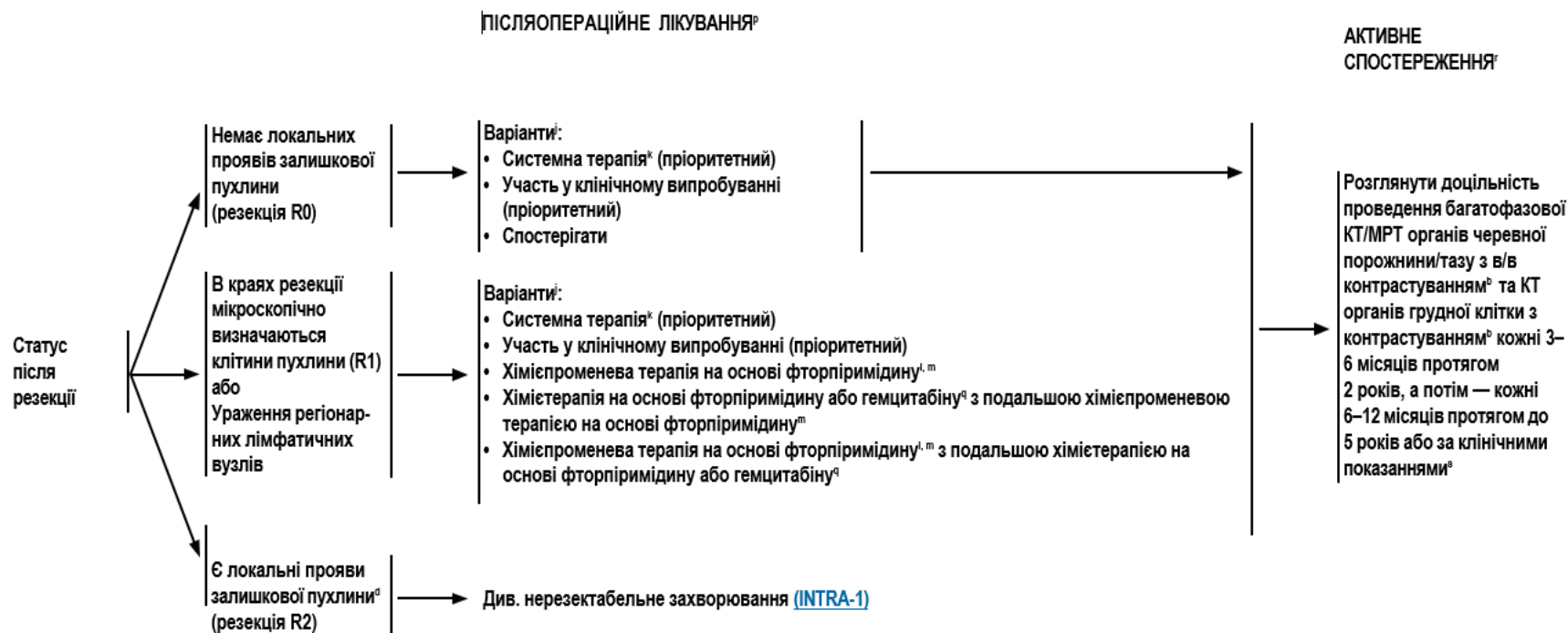
k [Принципи системної терапії \(BIL-C\)](#).

l Дані клінічних випробувань для визначення стандартної схеми або однозначної користі обмежені. Участь у клінічних випробуваннях заохочується (Macdonald OK, et al. Surg Oncol Clin N Am 2002;11:941-954).

m [Принципи променевої терапії \(BIL-D\)](#).

n Внутрішньоартеріальна хіміотерапія (з системною хіміотерапією або без неї) може застосовуватися в межах клінічного випробування або в центрах, що мають відповідний досвід, у ретельно відібраних випадках.

o Див. [NCCN Guidelines for Palliative Care \[настанови NCCN щодо паліативної допомоги\]](#).



a [Принципи візуалізаційного дослідження \(BIL-A\).](#)

d Необхідно проконсультуватися з мультидисциплінарною командою.

k Порядок не вказує на пріоритетність. Вибір методу лікування може залежати від поширення/локалізації захворювання та спроможностей установи.

l [Принципи системної терапії \(BIL-C\).](#)

m Дані клінічних випробувань для визначення стандартної схеми або однозначної користі обмежені. Участь у клінічних випробуваннях заохочується (Macdonald OK, et al. Surg Oncol Clin N Am 2002;11:941-954).

n [Принципи променевої терапії \(BIL-D\).](#)

p Ад'ювантна хіміотерапія або хіміопроменева терапія пов'язана з покращенням показників виживаності пацієнтів із РЖС, особливо пацієнтів з ураженням лімфатичних вузлів (Horgan AM, et al. J Clin Oncol 2012;30:1934-1940).

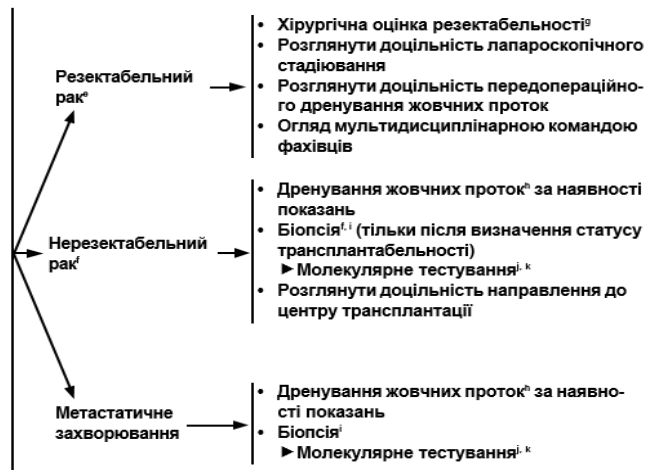
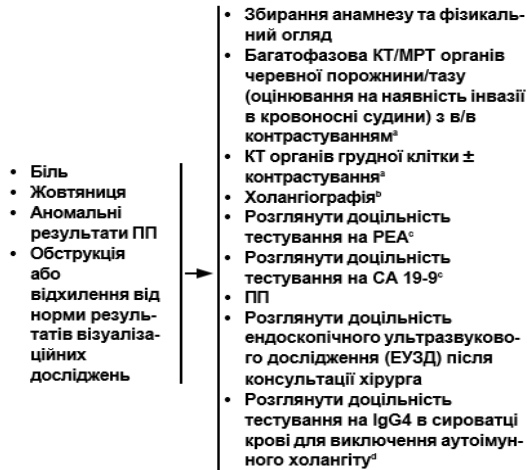
q Перелік схем на основі гемцитабіну та фторпіримідинів, які можна застосовувати до або після хіміопроменевої терапії, див. у розділі [«Ад'ювантна хіміотерапія» \(BIL-C, 1 із 5\).](#)

r Немає даних на користь конкретного графіка активного спостереження або тестів для моніторингу. Лікарі повинні обговорювати відповідні графіки подальшого спостереження/візуалізаційних досліджень із пацієнтами.

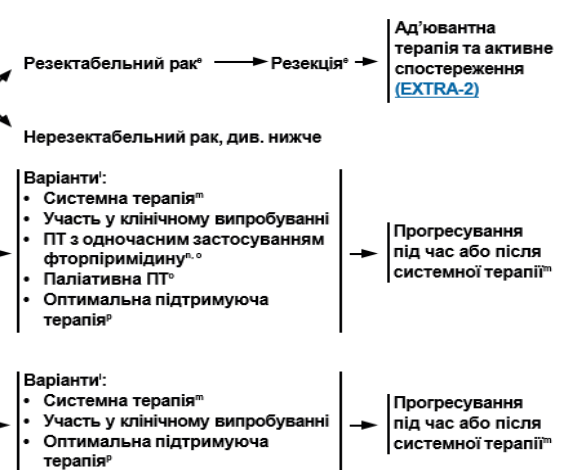
s На основі графіка активного спостереження, що використовувався у випробуванні фази III BILCAP. Primrose JN, et al. Lancet Oncol 2019;20:663-673.

Позапечінкова холангіокарцинома

КЛІНІЧНА КАРТИНА ТА ОБСТЕЖЕННЯ



ПЕРВИННЕ ЛІКУВАННЯ



a [Принципи візуалізаційного дослідження \(BIL-A\).](#)

b Пріоритетним варіантом є МРХПГ. ЕРХПГ/ЧЧХГ частіше використовуються для терапевтичного втручання.

c Тести на РЕА і СА 19-9 є базовими тестами; їх не потрібно проводити для підтвердження діагнозу.

d Пацієнтів із IgG-4-асоційованою холангіопатією необхідно скеровувати до центру, де є фахівці з відповідною компетенцією експерта.

e [Принципи хірургічного втручання \(EXTRA-A\).](#)

f Перед біопсією необхідно оцінити, чи є пацієнт кандидатом на резекцію або трансплантацію. Якщо пацієнт є потенційним кандидатом на трансплантацію, розгляньте доцільність направлення до центру трансплантації перед проведенням біопсії. Для пацієнтів із нерезектабельною перигілярною чи гілярною ХК з радіальним діаметром ≤ 3 см за відсутності внутрішньопечінкових або позапечінкових метастазів та ураження лімфатичних вузлів, а також пацієнтів із первинним склерозуючим холангітом можна розглянути доцільність трансплантації печінки в центрі трансплантації, у якому наявний затверджений Об'єднаною мережею обміну органами (United Network for Organ Sharing, UNOS) протокол трансплантації в разі ХК.

g Хірургічне втручання можна провести в разі високого індексу підозри; біопсія не потрібна.

h У пацієнтів із жовтяницею необхідно розглянути доцільність дренивання жовчних проток перед початком системної терапії. Необхідно розглянути доцільність базового тестування на СА 19-9 після декомпресії жовчних протоків.

i Оптимальним методом діагностики є трепан-біопсія.

j Для пацієнтів із пухлинами з dMMR/MSI-H або сімейним анамнезом, що вказує на мутації BRCA1/2, необхідно розглянути доцільність проведення тестування на мутації зародкової лінії та/або направлення до генетичного консультанта.

k [Принципи молекулярного тестування \(BIL-B\).](#)

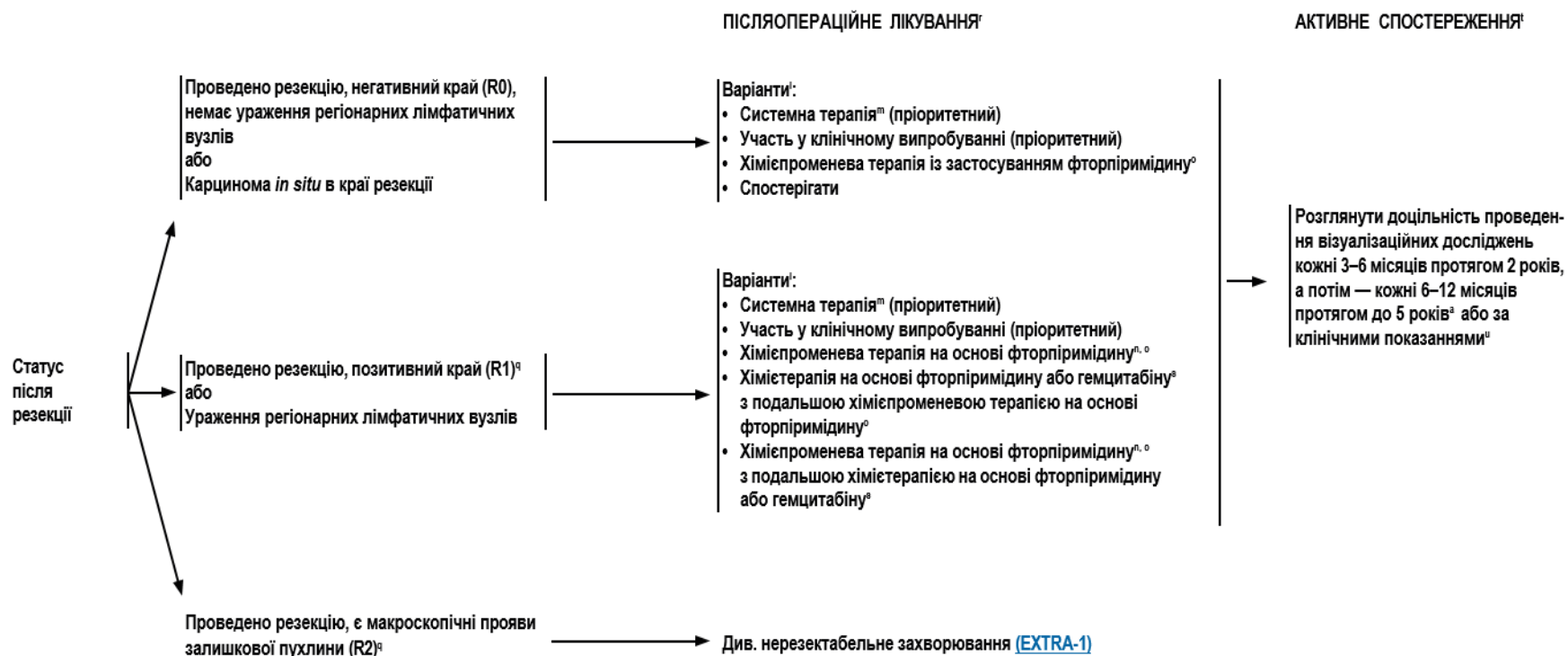
l [Порядок не вказує на пріоритетність. Вибір методу лікування може залежати від поширення/локалізації захворювання та спроможностей установи.](#)

m [Принципи системної терапії \(BIL-C\).](#)

n [Дані клінічних випробувань для визначення стандартної схеми або однозначної користі обмежені. Участь у клінічних випробуваннях заохочується \(Macdonald OK, et al. Surg Oncol Clin N Am 2002;11:941-954\).](#)

o [Принципи променевої терапії \(BIL-D\).](#)

p [Див. NCCN Guidelines for Palliative Care \[настанови NCCN щодо паліативної допомоги\].](#)



a [Принципи візуалізаційного дослідження \(BIL-A\).](#)

l Порядок не вказує на пріоритетність. Вибір методу лікування може залежати від поширення/локалізації захворювання та спроможностей установи.

m [Принципи системної терапії \(BIL-C\).](#)

n Дані клінічних випробувань для визначення стандартної схеми або однозначної користі обмежені. Участь у клінічних випробуваннях заохочується (Macdonald OK, et al. Surg Oncol Clin N Am 2002;11:941-954).

o [Принципи променевої терапії \(BIL-D\).](#)

p Ведення випадків захворювання в пацієнтів, яким було виконано резекцію R1 або R2, повинна розглядати мультидисциплінарна команда.

q Ад'ювантна хіміотерапія або хіміопроменева терапія пов'язана з покращенням показників виживаності пацієнтів із РЖС, особливо пацієнтів з ураженням лімфатичних вузлів (Horgan AM, et al. J Clin Oncol 2012;30:1934-1940).

r Перелік схем на основі гемцитабіну та фторпіримідинів, які можна застосовувати до або після ХПТ, див. у розділі «Ад'ювантна хімієпроменева терапія» (BIL-C, 1 з 5).

s Немає даних на користь конкретного графіка активного спостереження або тестів для моніторингу. Лікарі повинні обговорювати відповідні графіки подальшого спостереження/візуалізаційних досліджень із пацієнтами.

t На основі графіка активного спостереження, що використовувався у випробуванні BILCAP фази III. Primrose JN, et al. Lancet Oncol 2019;20:663-673.

Підсумки

Повна резекція пухлини у ретельно відібраних пацієнтів на сьогодні є найкращим доступним потенційно радикальним методом лікування. Розгляд доцільності локорегіональної терапії включений, як варіант для пацієнтів із нерезектабельною або метастатичною внутрішньопечінковою ХК. Паліативну ПТ можна застосовувати для пацієнтів із нерезектабельними РЖМ або позапечінковою ХК.

Поєднання дурвалумабу з гемцитабіном і цисплатином, а також поєднання гемцитабіну з цисплатином включені до рекомендацій щодо системної терапії категорії 1 для пацієнтів із нерезектабельним або метастатичним РЖС. Схема дурвалумаб/гемцитабін/цисплатин є найкращим варіантом системної терапії першої лінії. Такі препарати, як ентректиніб, ларотректиніб, пембролізумаб, достарлімаб (dostarlimab-gxly), ніволумаб + іпіліліумаб, дабрафеніб + траметиніб, футибатиніб, пемігатиніб, івосиденіб, трастузумаб + пертузумаб, пралсетиніб і селперкатиніб, можуть принести користь деяким пацієнтам із захворюванням на пізніх стадіях зі специфічними геномними мутаціями.

Для оцінювання резектабельності пухлин у пацієнтів із РЖМ, що супроводжується жовтяницею, а також із внутрішньопечінковими та позапечінковими ХК, рекомендовано провести консультацію з мультидисциплінарною командою. Важливе значення мають ретельний відбір пацієнтів для лікування та взаємодія з пацієнтами. Відомо про відносно малу кількість якісних РКД за участі пацієнтів із РЖС. Участь пацієнтів у проспективних клінічних дослідженнях є пріоритетним варіантом лікування пацієнтів на усіх стадіях захворювання.

Принципи хірургічного втручання та патоморфологічного дослідження Випадкове виявлення підозрілого утворення під час операції:

– Якщо експертне оцінювання недоступне, задокументуйте усі відповідні результати та скеруйте пацієнта до центру, де є фахівці з відповідною експертною компетенцією. За наявності підозрілого утворення проводити біопсію не обов'язково, оскільки це може призвести до перитонеальної дисемінації.

– За наявності відповідних висновків експертів і переконливої клінічної картини раку можна провести радикальну резекцію, як описано нижче. Якщо діагноз не можна чітко встановити, в окремих випадках можна розглянути доцільність проведення експрес-біопсії замороженого зрізу перед радикальною резекцією. Якщо під час розпочатої холецистектомії підозрюється або підтверджено злякисне новоутворення та є відповідні висновки експертів, необхідно провести радикальну резекцію.

– Якщо підозра на злякисне новоутворення виникла до початку холецистектомії та розглядається питання резектабельності (тобто місцеве поширення захворювання, можливе метастазування, інше), радикальну резекцію можна відкласти незалежно від наявних висновків експертів до завершення

повного стадіювання та оцінювання. Задokumentуйте усі результати та розгляньте доцільність біопсії,^a якщо очікується проведення хіміотерапії.

– Принципи проведення резекції такі ж, як описано нижче. Вони передбачають радикальну холецистектомію, зокрема резекцію сегментів IVB і V, лімфаденектомію та обширну резекцію печінки або жовчовивідної системи, якщо це необхідно для забезпечення негативного краю резекції.

Випадкове виявлення за результатами патоморфологічного дослідження:

– Розгляньте доцільність проведення повторного аналізу результатів патоморфологічного дослідження експертом із патології гепатобіліарної системи та/або проконсультуйтеся з хірургом, щоб перевірити повноту холецистектомії, наявність ознак дисемінованого захворювання, локалізацію пухлини та отримати будь-яку іншу доцільну інформацію. Перегляньте звіт за результатами патоморфологічного дослідження на предмет стадії пухлини (T), статусу країв резекції по міхуровій протоці та інших країв резекції.

– Можна провести діагностичну лапароскопію, але вона має відносно низьку діагностичну значущість. Вища діагностична значущість може спостерігатися у пацієнтів із пухлинами стадії T3 або вище, низькодиференційованими пухлинами або пацієнтів після холецистектомії з позитивним краєм резекції. Доцільність проведення діагностичної лапароскопії також необхідно розглядати для пацієнтів із будь-якою підозрою (за результатами візуалізаційних досліджень) на метастатичне захворювання, за неможливості черезшкірної біопсії.¹

– Перед радикальною резекцією необхідно провести повторну радіологічну візуалізацію органів грудної клітки, черевної порожнини та тазу.

– За результатами початкового дослідження потрібно виключити віддалені метастази в лімфатичні вузли навколо черевного стовбура або в ділянці борозни черевної частини аорти й нижньої порожнистої вени, оскільки вони є протипоказаннями до подальшої резекції.

– Ціллю проведення резекції печінки є отримання чистих країв. Зазвичай така резекція включає сегменти IV B і V. Деяким пацієнтам для отримання негативних країв необхідна обширна резекція, що виходить за межі сегментів IV B і V.

– Ціллю проведення лімфаденектомії є видалення всіх лімфатичних вузлів у ділянці воріт печінки.

– Для отримання негативних країв може знадобитися резекція жовчної протоки. Доведено, що рутинна резекція жовчної протоки з метою проведення лімфаденектомії збільшує ризик ускладнень; водночас немає переконливих доказів щодо покращення показника виживаності.^{2,3}

– Ефективність резекції троакарних ран не була доведена, оскільки

наявність імплантату в ділянці троакарної рани є непрямим маркером супутнього дисемінованого захворювання та не покращує результати лікування.⁴

Наявність утворення за результатами візуалізаційних досліджень: Пацієнти з утворенням у жовчному міхурі/захворюванням жовчного міхура, що можуть вказувати на РЖМ

– Стадіювання необхідно проводити за допомогою багатофазових візуалізаційних досліджень органів грудної клітки, черевної порожнини й тазу.

– За наявності підозрілого утворення проводити біопсію не обов'язково. Необхідно провести радикальну резекцію.

– Перед радикальною резекцією рекомендовано провести діагностичну лапароскопію.

– В окремих випадках, коли діагноз не можна чітко встановити, може бути доцільно провести холецистектомію (включно з інтраопераційним дослідженням замороженого зрізу) з подальшою радикальною резекцією в межах тієї самої процедури, якщо за результатами патоморфологічного дослідження буде підтверджено рак.

– Резекція проводиться згідно з описаними вище принципами.

Рак жовчного міхура й жовтяниця

– Наявність жовтяниці в разі РЖМ, зазвичай, вказує на несприятливий прогноз.⁵⁻⁷ Такі пацієнти потребують ретельного хірургічного оцінювання.

– Попри відносні протипоказання в разі резектабельного захворювання обраним пацієнтам можна спробувати провести радикальну резекцію в центрах, де є фахівці з відповідною експертною компетенцією.

Виноска

ь Оптимальним методом діагностики є трепан-біопсія.

1 Butte JM, Gonen M, Allen PJ, et al. The role of laparoscopic staging in patients with incidental gallbladder cancer. HPB (Oxford) 2011;13:463-472.

2 Fuks D, Regimbeau JM, Le Treut YP, et al. Incidental gallbladder cancer by the AFC-GBC-2009 Study Group. World J Surg 2011;35:1887-1897.

3 D'Angelica M, Dalal KM, Dematteo RP, et al. Analysis of extent of resection for adenocarcinoma of gallbladder. Ann Surg Oncol 2009;16:806-816.

4 Maker AV, Butte JM, Oxenberg J, et al. Is port site resection necessary in the surgical management of gallbladder cancer. Ann Surg Oncol 2012;19:409-417.

Принципи хірургічного втручання^{1,2}

Загальні принципи

– Передопераційна біопсія не завжди необхідна перед проведенням радикальної резекції. Підозріле утворення, виявлене за результатами

візуалізаційного дослідження у відповідних клінічних умовах, необхідно розглядати як злоякісне.

- Необхідно розглянути доцільність проведення діагностичної лапароскопії для виключення нерезектабельного дисемінованого захворювання.

- Початкове дослідження має охоплювати оцінювання наявності мультифокального захворювання печінки, метастазів у лімфатичні вузли та віддалених метастазів. Метастази в лімфатичні вузли за межами ділянки воріт печінки та віддалені метастази є протипоказаннями до резекції.

- Ціллю хірургічного лікування є резекція печінки із забезпеченням негативних країв. Хоча часто необхідна обширна резекція, клиноподібна (атипова) та сегментарна резекція є прийнятними варіантами, якщо в такий спосіб можна досягти негативного краю резекції.

- Проводиться регіонарна лімфаденектомія в ділянці воріт печінки.

- Мультифокальне захворювання печінки переважно є характерним для метастатичного захворювання і є протипоказанням до резекції. Доцільність проведення резекції можна розглянути в ретельно відібраних випадках з обмеженим мультифокальним захворюванням.

- Макроскопічні метастази в лімфатичні вузли у ділянці воріт печінки вказують на несприятливий прогноз; резекцію необхідно розглядати лише в ретельно відібраних випадках.

- Було доведено, що застосування малоінвазивних підходів досвідченими фахівцями є безпечним та ефективним.

- Основним принципом є повна резекція із забезпеченням негативних країв і регіонарна лімфаденектомія. Зазвичай для цього потрібно провести панкреатодуоденектомію у разі пухлин дистального відділу жовчної протоки та обширну резекцію печінки у випадку гілярних пухлин. У рідкісних випадках пухлину середньої частини жовчної протоки можна видалити за допомогою резекції жовчної протоки та регіонарної лімфаденектомії.

- Передопераційна біопсія не завжди необхідна перед проведенням радикальної резекції. Підозріле утворення, виявлене за результатами візуалізаційного дослідження у відповідних клінічних умовах, необхідно розглядати як злоякісне.

- Необхідно розглянути доцільність проведення діагностичної лапароскопії.

- Іноді пухлина жовчної протоки вражає жовчовивідну систему на великій відстані, що призводить до необхідності проведення резекції печінки та панкреатодуодентектомії. Це відносно травматичні процедури, тому їх необхідно проводити лише пацієнтам із дуже хорошим станом здоров'я без серйозних супутніх захворювань. Проте, ці процедури можуть потенційно призводити до одужання, тому доцільність їх проведення, в належних клінічних умовах, необхідно розглядати. Комбінована резекція печінки та підшлункової залози для

видалення ураження віддалених лімфатичних вузлів (що інвазують підшлункову залозу, прим. редактора) не рекомендована.

Гілярна холангіокарцинома

– Детальний опис оцінки резектабельності за результатами візуалізаційних досліджень виходить за межі сфери охоплення цієї настанови. Основний принцип полягає в тому, що пухлину потрібно видалити разом з ураженими частинами жовчовивідної системи та ураженою часткою печінки так, щоб забезпечити достатній шанс на отримання негативних країв резекції. На протилежній стороні печінки потрібно забезпечити відсутність порушення притоку крові — як артеріальної, так і венозної портальної, - а також дренивання жовчних проток. 1–3

– Детальний опис передопераційного хірургічного планування виходить за межі сфери охоплення цієї настанови, але потребує оцінювання майбутнього залишку печінки (future liver remnant, FLR). Для цього потрібно провести оцінювання дренивання жовчних проток та об'єму FLR. Хоча це не є обов'язковим в усіх випадках, передопераційне дренивання жовчних проток залишку печінки та емболізацію ворітної вени контрлатеральної частки печінки необхідно розглядати у випадках із малим об'ємом FLR. 4,5

– Під час початкового дослідження необхідно виключити віддалені метастази в печінку, очеревину або віддалені лімфатичні вузли за межами воріт печінки, оскільки такі ознаки є протипоказаннями до резекції. Подальші дослідження мають підтвердити місцеву резектабельність.

– Оскільки, згідно з визначенням, гілярні пухлини прилягають до центральної частини печінки або інвазують її, за таких пухлин необхідна обширна резекція печінки на стороні ураження, що охоплює місце злиття жовчних проток, та переважно резекція хвостатої частки.

– Резекція та реконструкція ворітної вени та/або печінкової артерії можуть бути необхідними в разі повної резекції; для їх проведення необхідні експертні знання з таких процедур.

– Реконструкція жовчних проток, переважно виконується за допомогою гепатикоєюностомії за Roux-en-Y.

– Проводиться регіонарна лімфаденектомія в ділянці воріт печінки.

– Експрес-дослідження замороженого зрізу проксимального та дистального країв резекції жовчної протоки рекомендоване, якщо можлива подальша резекція.

Дистальна холангіокарцинома

– Початкове оцінювання необхідне для виключення віддалених метастазів та визначення місцевої резектабельності.

– Операція переважно вимагає панкреатодуоденальної резекції з типовою

реконструкцією.

- 5 Nishio H, Nagino M, Nimura Y. Surgical management of hilar cholangiocarcinoma: the Nagoya experience. *HPB (Oxford)* 2005;7:259-262.
- 6 Matsuo K, Rocha FG, Ito K, et al. The Blumgart preoperative staging system for hilar cholangiocarcinoma: analysis of resectability and outcomes in 380 patients. *J Am Coll Surg* 2012;215:343-355.
- 7 Jarnagin WR, Fong Y, DeMatteo RP, et al. Staging, resectability, and outcome in 225 patients with hilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg* 2001;234:507-517.
- 8 Nimura Y. Preoperative biliary drainage before resection for cholangiocarcinoma. *HPB (Oxford)* 2008;10:130-133.
- 9 Kennedy TJ, Yopp A, Qin Y, et al. Role of preoperative biliary drainage of live remnant prior to extended liver resection for hilar cholangiocarcinoma. *HPB (Oxford)* 2009;11:445-451.

Принципи візуалізаційного дослідження¹⁻⁴

Загальні принципи

Для візуалізації в межах подальшого спостереження рекомендовано проводити КТ органів грудної клітки з контрастуванням або без нього, а також багатофазову КТ чи МРТ органів черевної порожнини та тазу з контрастуванням.

Позитронно-емісійна томографія (ПЕТ)/КТ має обмежену чутливість, але високу специфічність і може розглядатися як доцільний варіант у разі неоднозначного результату.⁵ Роль рутинного використання ПЕТ/КТ в передопераційному контексті не була визначена в проспективних випробуваннях.

Рак жовчного міхура

Виявлення РЖМ на ранніх стадіях залишається складним завданням. Його часто виявляють випадково під час хірургічного втручання або патоморфологічного дослідження жовчного міхура.

За наявності підозри на РЖМ перед операцією необхідно провести мультidetекторну багатофазову КТ органів черевної порожнини (і тазу) або МРТ з контрастуванням із МРХПГ органів черевної порожнини (і тазу) та КТ органів грудної клітки з контрастуванням або без нього. МРТ є пріоритетним методом для оцінювання утворень у жовчному міхурі та виявлення ураження жовчних проток.

Оскільки характерним для захворювання є лімфогенне поширення, необхідно приділяти особливу увагу оцінюванню ураження лімфовузлів, зокрема у воротах печінки, вздовж лівої шлункової артерії, черевної частини аорти та нижньої порожнистої вени.

Внутрішньопечінкова⁶ та позапечінкова холангіокарцинома

Хірургічне лікування залежить від локалізації та поширення пухлини.

Передопераційні візуалізаційні дослідження для точного визначення стадії позапечінкової ХК потрібно проводити за допомогою мультidetекторної багатофазової КТ або МРТ органів черевної порожнини/тазу. Для оцінювання ступеня ураження жовчних проток перевагу надають МРТ із контрастуванням і

МРХПГ. Під час візуалізації за допомогою тонкошарової багатофазової КТ чи МРТ або багатофазової КТ або МРТ печінки та жовчовивідної системи потрібно враховувати анатомію жовчовивідної системи, печінкових артерій і ворітної вени та їхній зв'язок із пухлиною.⁷

Для стадіювання рекомендовано провести КТ органів грудної клітки з контрастуванням або без нього.

За підозри на ураження жовчних протоків дуже важливо отримати результати високоякісного візуалізаційного дослідження жовчовивідної системи (бажано КТ) згідно з протоколом, щоб оцінити поширення пухлини перед стентуванням. Реактивні зміни після стентування можуть потенційно поставити під загрозу здатність повною мірою визначити ступінь ураження жовчовивідної системи.

ЕУЗД або ЕРХПГ можуть бути корисними в разі розширення жовчних протоків, якщо на КТ або МРТ не виявлено утворень. ЕУЗД або ЕРХПГ також можна використовувати для гістологічної діагностики та забезпечення доступу для усунення обструкції жовчних протоків.

Для подальшого спостереження можна використовувати КТ органів грудної клітки з контрастуванням або без нього, а також КТ або МРТ органів черевної порожнини й тазу з контрастуванням.

У разі підозри на внутрішньопечінкову ХК або підтвердженого такого діагнозу пріоритетним варіантом є візуалізація у відстроченій фазі.

- 1 Srinivasa S, McEntee B, Koea JB. The role of PET scans in the management of cholangiocarcinoma and gallbladder cancer: a systematic review for surgeons. *Int J Diagnostic Imaging* 2015;2.
- 2 Corvera CU, Blumgart LH, Akhurst T, et al. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography influences management decisions in patients with biliary cancer. *J Am Coll Surg* 2008;206:57-65.
- 3 Brandi G, Venturi M, Pantaleo MA, Ercolani G, GICO. Cholangiocarcinoma: Current opinion on clinical practice diagnostic and therapeutic algorithms: A review of the literature and a long-standing experience of a referral center. *Dig Liver Dis* 2016;48:231-241.
- 4 Navaneethan U, Njei B, Venkatesh PG, et al. Endoscopic ultrasound in the diagnosis of cholangiocarcinoma as the etiology of biliary strictures: a systematic review and metaanalysis. *Gastroenterol Rep (Oxf)* 2015;3:209-215.
- 5 Lamarca A, Barriuso J, Chander A, et al. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography (18FDG-PET) for patients with biliary tract cancer: Systematic review and meta-analysis. *J Hepatol* 2019;71:115-129.
- 6 Sutton TL, Billingsley KG, Walker BS, et al. Detection of tumor multifocality in resectable intrahepatic cholangiocarcinoma: Defining the optimal pre-operative imaging modality. *J Gastrointest Surg* 2021;25:2250-2257.
- 7 ACR-SAR-SPR practice parameter for the performance of magnetic resonance imaging (MRI) of the liver. American College of Radiology, 2020. Режим доступу: <https://www.acr.org/-/media/ACR/Files/Practice-Parameters/MR-Liver.pdf>. Accessed 01/18/22.

Принципи молекулярного тестування

– Для РЖС характерні клінічно значущі молекулярні зміни, які диференційно експресуються в пацієнтів із РЖМ та внутрішньопечінковими й позапечінковими (перигілярними та дистальними) ХК. Зокрема, за результатами

генотипування пухлинної тканини було виявлено транслокації в генах FGFR2 і NTRK, мутації в генах IDH1 і BRAF, мікросателітну нестабільність (MSI), а також інші рідкісні молекулярні зміни, для яких зараз доступні специфічні методи лікування.^{1–22}

– Крім того, хоча більшість карцином жовчовивідної системи вважаються спорадичними, до 10–15% випадків РЖС можуть бути пов'язані із синдромом спадкової схильності до розвитку раку.^{23,24} У нещодавніх дослідженнях було оцінено результати тестування на мутації зародкової лінії у великих когортах некатегоризованих пацієнтів із карциномою жовчовивідної системи та виявлено шкідливі мутації зародкової лінії з високою або помірною пенетрантністю приблизно у 9–11% пацієнтів із РЖС, зокрема внутрішньопечінковою/позапечінковою ХК та карциномою жовчного міхура.^{23,25} Найвища превалентність була виявлена в мутацій гена BRCA2; на наступному місці — мутації BRCA1; меншою мірою це стосувалося мутацій MLH1, MSH2, PALB2, RAD51D, BAP1 і ATM.^{23,25,26} Такі результати узгоджуються з інформацією, опублікованою раніше в літературі, що свідчить про підвищений ризик РЖС у пацієнтів із мутаціями BRCA та синдромом Лінча.^{27,28}

Рекомендації

– Молекулярне профілювання в разі РЖС: Комплексне молекулярне профілювання рекомендоване пацієнтам із нерезектабельним або метастатичним РЖС, які є кандидатами на проведення системної терапії (див. таблицю 1 і таблицю 2). Комплексна панель, що охоплює мішені, перелічені в таблиці 1, може оптимізувати ймовірність виявлення конкретної аберації. Якщо зразок тканини занадто малий або зразків немає, розгляньте доцільність повторної біопсії залежно від доступності пухлини, безпечності та клінічного контексту. Для виявлення генних мутацій також можна використовувати тестування позаклітинної ДНК (cell-free DNA, cfDNA). Цей метод не є достатньо надійним в ідентифікуванні злиття чи перегрупування генів залежно від використовуваної панелі та конкретного гена-партнера.

– Тестування на мутації зародкової лінії в разі раку гепатобіліарної системи: Доказів для надання остаточних рекомендацій щодо конкретних критеріїв оцінювання генетичного ризику для раку гепатобіліарної системи або щодо універсального тестування на мутації зародкової лінії в разі таких пухлин і досі недостатньо. У разі РЖС доцільність направлення на генетичне консультування та потенційне тестування на мутації зародкової лінії необхідно розглядати в пацієнтів, що відповідають будь-якій із таких характеристик: молодий вік на момент встановлення діагнозу; обтяжений особистий анамнез або рак у сімейному анамнезі; відсутність відомих факторів ризику захворювання печінки; або наявність мутацій, виявлених під час тестування пухлини, які, за підозрами, можуть бути причиною змін у генах зародкової лінії. Наразі недостатньо доказів

на користь проведення скринінгу на злоякісні новоутворення жовчовивідної системи серед пацієнтів, які мають відому мутацію зародкової лінії, пов'язану із синдромом спадкової схильності до розвитку раку (напр., синдром Лінча або синдром спадкового раку молочної залози та яєчників). Більше рекомендацій та детальне обговорення генетичного консультування і тестування можна знайти в документах *NCCN Guidelines for Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic* [Настанови NCCN щодо оцінювання генетичного/сімейного високого ризику: рак молочної залози, яєчників та підшлункової залози] та *NCCN Guidelines for Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal* [Настанови NCCN щодо оцінювання генетичного/сімейного високого ризику: колоректальний рак]

ПРИНЦИПИ МОЛЕКУЛЯРНОГО ТЕСТУВАННЯ

Таблиця 1. Рекомендації щодо молекулярного тестування за нерезектабельного або метастатичного РЖС^{a-d}

Рекомендоване молекулярне тестування	Анатомічна субділянка		
	Жовчний міхур	Внутрішньопечінкова ЖК	Позапечінкова ЖК
Злиття гена NTRK	X	X	X
MSI-H/dMMR	X	X	X
TMB-H	X	X	X
Мутація BRAF V600E	X	X	X
Злиття або перегрупування FGFR2	-	X	X
Мутація IDH1	-	X	X
Гіперекспресія та/або ампліфікація HER2 (ERBB2)	X	X	X
Злиття гена RET	X	X	X

MSI-H: високий рівень мікросателітної нестабільності

dMMR: дефіцит системи репарації неспарених основ

TMB-H: високе мутаційне навантаження пухлини

a Розглянути доцільність проведення повторної біопсії або аналізу cfDNA, якщо первинний біоптат має недостатній вміст пухлинної тканини, залежно від клінічного контексту.

b За відсутності впевненості щодо первинної анатомічної ділянки жовчовивідної системи рекомендовано провести комплексне дослідження, зокрема тестування на злиття або перегрупування *FGFR2* та тестування на мутацію *IDH1* у разі РЖМ або великих пухлин невизначеного анатомічного походження в жовчовивідній системі.

c Необхідно розглянути доцільність тестування на злиття або перегрупування *FGFR2* та мутації *IDH1* пацієнтів із нерезектабельним або метастатичним РЖМ.

d Доцільність направлення на генетичне консультування та тестування на мутації зародкової лінії необхідно розглядати в пацієнтів, що відповідають будь-якій із таких характеристик: молодий вік на момент встановлення діагнозу; обтяжений особистий анамнез або рак у сімейному анамнезі; відсутність відомих факторів ризику захворювання печінки; або наявність мутацій, виявлених під час тестування пухлини, які, за підозрами, можуть бути причиною змін у генах зародкової лінії.

ПРИНЦИПИ МОЛЕКУЛЯРНОГО ТЕСТУВАННЯ

Таблиця 2. Інцидентність мішеней для терапії в разі раку жовчовивідної системи на пізніх стадіях

Аберация	Приблизна інцидентність*
Злиття NTRK	< 1%
MSI-H/dMMR	1–3%
TMB-H	< 5%
Мутація BRAF V600E	1–5%
Злиття або перегрупування FGFR2	9–15% за внутрішньопечінкових ХК і зрідка — в інших субділянках
Мутація IDH1	10–20% за внутрішньопечінкових ХК і зрідка — в інших субділянках
Гіперекспресія та/або ампліфікація HER2 (ERBB2)	5–20% за ХК, 15–30% за раку жовчного міхура
Злиття RET	< 1%

а Рідкісність окремих підгруп обмежує точність оцінювання захворюваності та частоти. Оцінки захворюваності стосуються РЖС в усіх анатомічних ділянках, якщо не вказано інше.

Злиття NTRK

Методи тестування та міркування: Мультигенне секвенування нового покоління (NGS), бажано з використанням транскриптомного підходу, є пріоритетним методом аналізу з огляду на рідкісність злиття гена *NTRK* за РЖС.

Рекомендація: Тестування на злиття *NTRK* рекомендоване пацієнтам із нерезектабельними або метастатичними раком жовчного міхура, внутрішньопечінковою ХК або позапечінковою ХК. Такі тести можна провести в контексті багатоцільового оцінювання з використанням панелей генів для NGS, які наразі використовуються в клінічній практиці; під час клінічних випробувань ХК з позитивним результатом тестування на злиття гена *NTRK* продемонструвала відповідь на терапію.

Коментар робочої групи: на момент розробки клінічної настанови дослідження з мультигенного секвенування нового покоління не проводиться в Україні.

Біомаркери відповіді на імунотерапію (MSI-H/dMMR/TMB-H, PD-L1)

Методи тестування та міркування: Доступні три можливих тести для оцінювання статусу дефіциту білків системи репарації неспарених основ (mismatch repair, MMR) або мікросателітної нестабільності. По-перше, за допомогою імуногістохімічного фарбування продуктів генів *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* і *PMS2* можна визначити присутність або втрату білка. Якщо всі 4 білки збережені, мало ймовірно, що зразок буде демонструвати високу частоту мутацій ДНК в мікросателітах. Втрата двох із чотирьох білків (типова для пар *MLH1/PMS2* і *MSH2/MSH6*) корелює з MSI або MSI-H. По-друге, за допомогою NGS можна визначити наявність інактивуючих мутацій у генах MMR: *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* та *PMS2*. Мутації, пов'язані з нефункціональними білками MMR, корелюють зі статусом MSI-H. Насамкінець, мікросателітні повтори пухлинної ДНК досліджують за допомогою полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР).

Аномальні мікросателіти у двох або більше ділянках свідчать про статус MSI-H. Мутаційне навантаження пухлини (TMB) можна дослідити за допомогою клінічно валідованої панелі NGS, але для цього методу характерна варіативність залежно від платформи.

Рекомендація: Тестування на MSI або дефіцит системи MMR рекомендоване пацієнтам із нерезектабельними або метастатичними РЖМ, внутрішньопечінковою або позапечінковою ХК.

Тестування на TMB рекомендоване пацієнтам із нерезектабельними або метастатичними РЖМ, внутрішньопечінковою або позапечінковою ХК на основі клінічної користі, зареєстрованої в пацієнтів із солідними пухлинами на пізніх стадіях.

Більше рекомендацій щодо тестування на MSI/MMR див. у документі [NCCN Guidelines for Colon Cancer \[настанови NCCN щодо раку товстої кишки\]](#).

Мутації *BRAF* V600E

Методи тестування та міркування щодо cfDNA: NGS або ПЛР-тестування пухлинної тканини; за допомогою NGS cfDNA також можна виявити мутації *BRAF* у пухлині.

Рекомендація: Тестування на мутації *BRAF* V600E рекомендоване пацієнтам із нерезектабельними або метастатичними РЖМ, внутрішньопечінковою або позапечінковою ХК.

Злиття *FGFR2*/інші аберації шляху *FGFR*

Методи тестування та міркування: Для виявлення пацієнтів зі злиттям/перегрупуванням гена *FGFR2* у зразках пухлинної тканини можна використовувати як NGS-тести, що охоплюють ген *FGFR2*, зокрема його інтрони, так і аналіз флуоресцентної гібридизації *in situ* (FISH) на точки розриву.^{1,29} Деякі точки розриву генів можна виявити за допомогою аналізів cfDNA, але їхня чутливість нижча, ніж у разі тестування пухлинної тканини.³⁰

Рекомендація: Тестування на злиття або перегрупування *FGFR2* рекомендоване пацієнтам із нерезектабельною або метастатичною внутрішньопечінковою або позапечінковою ХК. Також доцільність такого тестування необхідно розглянути для пацієнтів із нерезектабельним або метастатичним РЖМ.

Мутації *IDH1*

Методи тестування та міркування: Мутації *IDH1* у пацієнтів із внутрішньопечінковою ХК найчастіше виникають у кодоні 132 (R132X).^{9,31} Тестування можна провести методом NGS пухлини з використанням мультигенної панелі або тестування на мутації в «гарячих точках». Мутації в «гарячих точках» у гені *IDH1* також можна виявити за допомогою тестування cfDNA.

Рекомендація: Тестування на мутації *IDH1* рекомендоване пацієнтам із нерезектабельною або метастатичною внутрішньопечінковою або позапечінковою ХК. Також доцільність такого тестування необхідно розглянути для пацієнтів із нерезектабельним або метастатичним РЖМ.

Гіперекспресія/ампліфікація/активуєчі мутації HER2/ERBB2

Методи тестування та міркування: Ампліфікацію HER2 можна виявити за допомогою імуногістохімічного дослідження (ІГХ), FISH або NGS. NGS-тестування дає можливість оцінити численні молекулярні зміни одночасно та має додаткову перевагу виявлення активуючих мутацій HER2. Можна розглянути доцільність проведення NGS на ранньому етапі, коли доступна обмежена кількість діагностичної тканини, хоча інші методи, як-от ІГХ/FISH, залишаються найбільш поширеними. Однак, основним обмеженням тестування на HER2 або *ERBB2* у разі пухлин гепатобіліарної системи є відсутність конкретних настанов щодо граничних значень або стандартизованих алгоритмів для визначення позитивного результату тестування на HER2 на основі експресії білка або ампліфікації *ERBB2* в разі злоякісних новоутворень у гепатобіліарній системі. У попередніх і поточних клінічних дослідженнях використовувалися різні граничні значення, зокрема описані значення для новоутворень молочної залози та стравохідно-шлункового переходу, що ускладнює пряме порівняння результатів різних досліджень. До інших проблем, які необхідно враховувати, належать значна гетерогенність, яку можна спостерігати в разі гіперекспресії білка за РЖС, що може вплинути на частоту позитивних результатів під час ІГХ біоптатів.³² Насамкінець, хоча більшість змін виявляються через гіперекспресію або ампліфікацію, було доведено, що пухлини з активуючими міссенс-мутаціями також представляють значну підгрупу пухлин зі змінами HER2, які будуть пропущені в разі використання стандартних методів — ІГХ та FISH.^{13,33}

Рекомендація: Тестування на гіперекспресію/ампліфікацію HER2 (*ERBB2*) рекомендоване пацієнтам із нерезектабельними або метастатичними РЖМ, внутрішньопечінковою або позапечінковою ХК.

Інші біомаркери (RET/ROS1, KRAS G12C/інші KRAS, інші маркери, що не залежать від виду раку)

На додаток до розглянутих вище геномних аберацій, тестування методом NGS може виявити інші потенційно клінічно значущі молекулярні зміни, наявність яких може допомогти визначити відповідність пацієнтів із РЖС на пізніх стадіях критеріям участі в поточних клінічних дослідженнях. Хоча доказів для того, щоб рекомендувати універсальне оцінювання, недостатньо, зміни, для яких розроблено таргетну терапію, схвалену FDA для лікування інших типів пухлин, зокрема мутація *KRAS G12C*,³⁴⁻³⁶ ампліфікація *MET*³⁷⁻³⁹ і злиття генів *ALK*,⁴⁰ *RET*²⁰ або *ROS1*,⁴¹ серед іншого,⁴² були описані з різною частотою (але загалом рідко) у документах щодо карцином жовчовивідної системи та ГЦК.⁴³ Однак, зараз

кількість даних щодо ефективності таргетної терапії в таких ситуаціях обмежена через їхню рідкісність.

• Рекомендація: Тестування на злиття *RET* рекомендоване пацієнтам із нерезектабельними або метастатичними РЖМ, внутрішньопечінковою або позапечінковою ХК. Комплексна панель NGS може допомогти виявити додаткові зміни, для яких розроблено таргетну терапію, схвалену FDA для інших типів пухлин.

- 1 Graham RP, Barr Fritcher EG, Pestova E, et al. Fibroblast growth factor receptor 2 translocations in intrahepatic cholangiocarcinoma. *Hum Pathol* 2014;45:1630-1638.
- 2 Silverman IM, Hollebecque A, Friboulet L, et al. Clinicogenomic analysis of *FGFR2*-rearranged cholangiocarcinoma identifies correlates of response and mechanisms of resistance to pemigatinib. *Cancer Discov* 2021;11:326-339.
- 3 Abou-Alfa GK, Sahai V, Hollebecque A, et al. Pemigatinib for previously treated, locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma: A multicentre, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2020;21:671-684.
- 4 Okamura R, Boichard A, Kato S, et al. Analysis of *NTRK* alterations in pan-cancer adult and pediatric malignancies: Implications for *NTRK*-targeted therapeutics. *JCO Precis Oncol* 2018;2018:PO.18.00183.
- 5 Drilon A, Siena S, Ou SI, et al. Safety and antitumor activity of the multitargeted pan-TRK, ROS1, and ALK inhibitor entrectinib: Combined results from two phase I trials (ALKA-372-001 and STARTRK-1). *Cancer Discov* 2017;7:400-409.
- 6 Doebele RC, Drilon A, Paz-Ares L, 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;21:271-282.
- 7 Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, et al. Efficacy of larotrectinib in *TRK* fusion-positive cancers in adults and children. *N Engl J Med* 2018;378:731-739.
- 8 Farshidfar F, Zheng S, Gingras MC, et al. Integrative genomic analysis of cholangiocarcinoma identifies distinct *IDH*-mutant molecular profiles. *Cell Rep* 2017;18:2780-2794.
- 9 Abou-Alfa GK, Macarulla T, Javle MM, et al. Ivosidenib in *IDH1*-mutant, chemotherapy-refractory cholangiocarcinoma (ClarIDHy): A multicentre, randomised, doubleblind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2020;21:796-807.
- 10 Zhu AX, Macarulla T, Javle MM, 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;7:1669-1677.
- 11 Subbiah V, Lassen U, Elez E, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with *BRAFV600E*-mutated biliary tract cancer (ROAR): a phase 2, open-label, single-arm, multicentre basket trial. *Lancet Oncol* 2020;21:1234-1243.
- 12 Salama AKS, Li S, Macrae ER, et al. Dabrafenib and trametinib in patients with tumors with *BRAFV600E* mutations: Results of the NCI-MATCH trial Subprotocol H. *J Clin Oncol* 2020;38:3895-3904.
- 13 Jacobi O, Ross JS, Goshen-Lago T, et al. *ERBB2* pathway in biliary tract carcinoma: Clinical implications of a targetable pathway. *Oncol Res Treat* 2021;44:20-27.
- 14 Javle M, Borad MJ, Azad NS, et al. Pertuzumab and trastuzumab for *HER2*-positive, metastatic biliary tract cancer (MyPathway): A multicentre, open-label, phase 2a, multiple basket study. *Lancet Oncol* 2021;22:1290-1300.
- 15 Le DT, Durham JN, Smith KN, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science* 2017;357:409-413.
- 16 Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, et al. Efficacy of pembrolizumab in patients with noncolorectal high microsatellite instability/mismatch repair-deficient cancer: Results from the phase II KEYNOTE-158 study. *J Clin Oncol* 2020;38:1-10.
- 17 Maio M, Ascierto PA, Manzyuk L, et al. Pembrolizumab in microsatellite instability high or mismatch repair deficient cancers: Updated analysis from the phase II KEYNOTE-158 study. *Ann Oncol* 2022;33:929-938.
- 18 Andre T, Berton D, Curigliano G, et al. Safety and efficacy of anti-PD-1 antibody dostarlimab in patients (pts) with mismatch repair-deficient (dMMR) solid cancers: Results from GARNET study [abstract]. *J Clin Oncol* 2021;39:Abstract 9.
- 19 Berton D, Banerjee SN, Curigliano G, et al. Antitumor activity of dostarlimab in patients with mismatch repair-deficient/microsatellite instability-high tumors: A combined analysis of two cohorts in the GARNET study [abstract]. *J Clin Oncol* 2021;39:Abstract 2564.
- 20 Subbiah V, Cassier PA, Siena S, et al. Pan-cancer efficacy of pralsetinib in patients with *RET* fusion-positive solid tumors from the phase 1/2 ARROW trial. *Nat Med* 2022;28:1640-1645.

- 21 Merino DM, McShane LM, Fabrizio D, et al. Establishing guidelines to harmonize tumor mutational burden (TMB): in silico assessment of variation in TMB quantification across diagnostic platforms: phase I of the Friends of Cancer Research TMB Harmonization Project. *J Immunother Cancer* 2020;8:e000147.
- 22 Marabelle A, Fakih M, Lopez J, 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;21:1353-1365.
- 23 Maynard H, Stadler ZK, Berger MF, et al. Germline alterations in patients with biliary tract cancers: A spectrum of significant and previously underappreciated findings. *Cancer* 2020;126:1995-2002.
- 24 Samadder NJ, Riegert-Johnson D, Boardman L, et al. Comparison of universal genetic testing vs guideline-directed targeted testing for patients with hereditary cancer syndrome. *JAMA Oncol* 2021;7:230-237.
- 25 Wardell CP, Fujita M, Yamada T, et al. Genomic characterization of biliary tract cancers identifies driver genes and predisposing mutations. *J Hepatol* 2018;68:959-969.
- 26 Terashima T, Umemoto K, Takahashi H, et al. Germline mutations in cancer-predisposition genes in patients with biliary tract cancer. *Oncotarget* 2019;10:5949-5957.
- 27 Breast Cancer Linkage C. Cancer risks in BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:1310-1316.
- 28 Mecklin JP, Jarvinen HJ, Virolainen M. The association between cholangiocarcinoma and hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma. *Cancer* 1992;69:1112-1114.
- 29 Lee H, Wang K, Johnson A, et al. Comprehensive genomic profiling of extrahepatic cholangiocarcinoma reveals a long tail of therapeutic targets. *J Clin Pathol* 2016;69:403-408.
- 30 Mody K, Kasi PM, Yang J, et al. Circulating tumor DNA profiling of advanced biliary tract cancers. *JCO Precis Oncol* 2019;3:1-9.
- 31 Aguado-Fraile E, Tassinari A, Ishii Y, et al. Molecular and morphological changes induced by ivosidenib correlate with efficacy in mutant-*IDH1* cholangiocarcinoma. *Future Oncol* 2021;17:2057-2074.
- 32 Hiraoka N, Nitta H, Ohba A, et al. Details of human epidermal growth factor receptor 2 status in 454 cases of biliary tract cancer. *Hum Pathol* 2020;105:9-19.
- 33 Chmielecki J, Ross JS, Wang K, et al. Oncogenic alterations in ERBB2/HER2 represent potential therapeutic targets across tumors from diverse anatomic sites of origin. *Oncologist* 2015;20:7-12.
- 34 Ou SI, Janne PA, Leal TA, et al. First-in-human phase I/IB dose-finding study of adagrasib (MRTX849) in patients with advanced *KRASG12C* solid tumors (KRYSTAL-1). *J Clin Oncol* 2022;40:2530-2538.
- 35 Hong DS, Fakih MG, Strickler JH, et al. KRASG12C inhibition with sotorasib in advanced solid tumors. *N Engl J Med* 2020;383:1207-1217.
- 36 Skoulidis F, Li BT, Dy GK, et al. Sotorasib for lung cancers with *KRAS* p.G12C mutation. *N Engl J Med* 2021;384:2371-2381.
- 37 Goyal L, Zheng H, Yurgelun MB, et al. A phase 2 and biomarker study of cabozantinib in patients with advanced cholangiocarcinoma. *Cancer* 2017;123:1979-1988.
- 38 Pant S, Saleh M, Bendell J, et al. A phase I dose escalation study of oral c-MET inhibitor tivantinib (ARQ 197) in combination with gemcitabine in patients with solid tumors. *Ann Oncol* 2014;25:1416-1421.
- 39 Abou-Alfa GK, Meyer T, Cheng AL, et al. Cabozantinib in patients with advanced and progressing hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2018;379:54-63.
- 40 Zhou Y, Lizaso A, Mao X, et al. Novel AMBRA1-ALK fusion identified by next-generation sequencing in advanced gallbladder cancer responds to crizotinib: A case report. *Ann Transl Med* 2020;8:1099.
- 41 Gu TL, Deng X, Huang F, et al. Survey of tyrosine kinase signaling reveals ROS kinase fusions in human cholangiocarcinoma. *PLoS One* 2011;6:e15640.
- 42 Argani P, Palsgrove DN, Anders RA, et al. A novel NIPBL-NACC1 gene fusion is characteristic of the cholangioblastic variant of intrahepatic cholangiocarcinoma. *Am J Surg Pathol* 2021;45:1550-1560.
- 43 Augustin J, Gabignon C, Scriva A, et al. Testing for ROS1, ALK, MET, and HER2 rearrangements and amplifications in a large series of biliary tract adenocarcinomas. *Virchows Arch* 2020;477:33-45.

Принципи системної терапії

<u>Пріоритетні схеми</u>	<u>Інші рекомендовані схеми</u>	<u>Корисні за певних обставин</u>
<ul style="list-style-type: none"> Немає 	<ul style="list-style-type: none"> FOLFOX Капецитабін + оксаліплатин Гемцитабін + капецитабін Гемцитабін + цисплатин Дурвалумаб + гемцитабін + цисплатин 	<ul style="list-style-type: none"> Немає

	Гемцитабін + цисплатин + паклітаксел, зв'язаний з альбуміном (категорія 2В)	
Ад'ювантна терапія^{b, 2}		
<u>Пріоритетні схеми</u>	<u>Інші рекомендовані схеми</u>	<u>Корисні за певних обставин</u>
<ul style="list-style-type: none"> Капецитабін (категорія 1)^{c, 3} 	<ul style="list-style-type: none"> FOLFOX Капецитабін + оксаліплатин Гемцитабін + капецитабін Гемцитабін + цисплатин Капецитабін + цисплатин (категорія 3) Монопрепарати: <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> 5-фторурацил <input type="checkbox"/> Гемцитабін 	<ul style="list-style-type: none"> Немає
Препарати, що використовуються одночасно з променевою терапією		
<ul style="list-style-type: none"> 5-фторурацил Капецитабін 		

- a Рішення про застосування неoad'ювантної терапії необхідно ухвалювати на індивідуальних засадах після ретельних консультацій із хірургом-онкологом та мультидисциплінарною командою. Доцільною тривалістю терапії є 2–6 місяців із повторним оцінюванням через кожні 2–3 місяці. Дані клінічних досліджень для визначення стандартної схеми або однозначної користі обмежені. Участь у клінічних дослідженнях заохочується. Перелічені схеми екстрапольовані з досліджень щодо метастатичних форм захворювання.
- b Ад'ювантна терапія протягом періоду тривалістю до 6 місяців. Ад'ювантна хіміотерапія або ХПТ пов'язана з покращенням показників виживаності пацієнтів із РЖС, особливо пацієнтів із ураженням лімфатичних вузлів.
- c У дослідженні III фази BILCAP було виявлено покращення показника ЗВ при застосуванні ад'ювантної терапії капецитабіном за результатами аналізу за протоколом, а показник ЗВ за результатами аналізу даних усіх включених до дослідження пацієнтів відповідно до результатів рандомізації не досяг статистичної значущості. Primrose JN, Fox RP, Palmer DH, et al. Capecitabine compared with observation in resected biliary tract cancer (BILCAP): a randomised, controlled, multicentre, phase 3 study. Lancet Oncol 2019;20:663-673. Ben-Josef E, Guthrie KA, El-Khoueiry AB, et al. SWOG S0809: A phase II intergroup trial of adjuvant capecitabine and gemcitabine followed by radiotherapy and concurrent capecitabine in extrahepatic cholangiocarcinoma and gallbladder carcinoma. J Clin Oncol 2015;33:2617-2622.

Первинне лікування нерезектабельного й метастатичного захворювання

<u>Пріоритетні схеми</u>	<u>Інші рекомендовані схеми</u>	<u>Корисні за певних обставин</u>
<ul style="list-style-type: none"> Дурвалумаб + гемцитабін + цисплатин (категорія 1)^{d,e,f,4} 	<ul style="list-style-type: none"> Гемцитабін + цисплатин (категорія 1)⁵ FOLFOX Капецитабін + оксаліплатин Гемцитабін + паклітаксел, зв'язаний з альбуміном Гемцитабін + капецитабін Гемцитабін + оксаліплатин Гемцитабін + цисплатин + паклітаксел, зв'язаний з альбуміном (категорія 2В)¹ Монопрепарати: <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> 5-фторурацил <input type="checkbox"/> Капецитабін <input type="checkbox"/> Гемцитабін 	<ul style="list-style-type: none"> Таргетна терапія (BIL-C 3 з 5)

Терапія раку жовчовивідної системи подальших ліній у разі прогресування захворювання^g

<u>Пріоритетні схеми</u>	<u>Інші рекомендовані схеми</u>	<u>Корисні за певних обставин</u>
---------------------------------	----------------------------------------	------------------------------------------

- FOLFOX⁶
 - FOLFIRI (категорія 2B)⁷
 - Регорафеніб (категорія 2B)⁸
 - Ліпосомальний іринотекан + фторурацил + лейковорин (категорія 2B)⁹
 - Див. також: Пріоритетні та інші рекомендовані схеми при резекта-бельному і метастатичному захворюванні вище
 - Таргетна терапія ([BIL-C 3 з 5](#))
 - Ніволумаб (категорія 2B)^{e,f,10}
 - Ленватиніб + пембролізумаб (категорія 2B)^{e,f,11}
- a Дурвалумаб + гемцитабін + цисплатин також є рекомендованим варіантом лікування для пацієнтів, у яких рецидив захворювання розвинувся через > 6 місяців після хірургічного втручання з лікувальною метою та через > 6 місяців після завершення ад'ювантної терапії.
- b Див. NCCN Guidelines for Management of Immunotherapy-Related Toxicities [настанови NCCN щодо лікування токсичних ефектів, пов'язаних з імунотерапією].
- c Для пацієнтів, які раніше не отримували лікування інгібітором імунних контрольних точок, у разі застосування як терапії подальших ліній через відсутність даних щодо застосування імунотерапії в пацієнтів, які раніше отримували лікування інгібітором імунних контрольних точок.
- d Вибір методу лікування залежить від клінічних факторів, зокрема попередньої схеми лікування/попередньо застосовуваного лікарського засобу, результатів молекулярного тестування на соматичні мутації та ступеня порушення функції печінки.

Первинне лікування нерезектабельного й метастатичного захворювання

Корисні за певних обставин

- У разі пухлин зі злиттям гена NTRK:
 - Ентректиніб^{12, 13}
 - Ларотректиніб¹⁴
- У разі пухлин із MSI-H/dMMR:
 - Пембролізумаб^{e, h, 15, 16, 17}
- У разі пухлин із TMB-H:
 - Ніволумаб + іпіліумаб (категорія 2B)^{e, 18}
- У разі пухлин зі злиттям гена RET:
 - Пралсетиніб (категорія 2B)¹⁹
 - Селперкатиніб у разі ХК (категорія 2B)²⁰

Терапія подальших ліній для пацієнтів із РЖС у разі прогресування захворювання^g

Корисні за певних обставин

- У разі пухлин зі злиттям гена NTRK:
 - Ентректиніб^{12, 13}
 - Ларотректиніб¹⁴
 - У разі пухлин із MSI-H/dMMR:
 - Пембролізумаб^{e, f, h, 15, 16, 17}
 - Достарлімаб (dostarlimab-gxly) (категорія 2B)^{e, f, i, 21, 22}
 - У разі пухлин із TMB-H:
 - Ніволумаб + іпіліумаб^{e, f, j, 18}
 - Пембролізумаб^{e, i, h, 23}
 - Для пухлин із мутаціями BRAF V600E
 - Дабрафеніб + траметиніб^{24, 25}
 - У разі ХК зі злиттям або перегрупуванням FGFR2:
 - Футибатиніб²⁶
 - Пемігатиніб²⁷
 - У разі ХК із мутаціями IDH1:
 - Івосиденіб (категорія 1)^{28, 29}
 - У разі пухлин із позитивними результатами тестування на HER2:
 - Трастузумаб^k + пертузумаб³⁰
 - У разі пухлин зі злиттям гена RET:
 - Селперкатиніб у разі ХК²⁰
 - Пралсетиніб (категорія 2B)¹⁹
- e Див. [NCCN Guidelines for Management of Immunotherapy-Related Toxicities](#) [настанови NCCN щодо лікування токсичних ефектів, пов'язаних з імунотерапією].
- f Для пацієнтів, які раніше не отримували лікування інгібітором імунних контрольних точок, у разі застосування, як терапії, подальших ліній через відсутність даних щодо застосування імунотерапії у пацієнтів, які раніше отримували лікування інгібітором імунних контрольних точок.
- g Вибір методу лікування залежить від клінічних факторів, зокрема попередньої схеми лікування/попередньо застосовуваного лікарського засобу, результатів молекулярного тестування на соматичні мутації та ступеня

порушення функції печінки.

- h Дані клінічних досліджень на користь застосування пембролізумабу в цьому контексті обмежені. Sicklick JK, Kato S, Okamura R, et al. Molecular profiling of cancer patients enables personalized combination therapy: the I-PREDICT study. *Nat Med* 2019;25:744-750.
 - i Достарлімаб (dostarlimab-gxly) рекомендований для лікування пацієнтів із рецидивуючими пухлинами з MSI-H/dMMR або пухлинами з MSI-H/dMMR на пізніх стадіях, які прогресували під час попереднього лікування або після нього, та для яких немає задовільних альтернативних варіантів лікування.
 - j Для пацієнтів із захворюванням, рефрактерним до стандартної терапії, або для яких недоступні стандартні варіанти лікування. Біосиміляр, схвалений FDA, є належною заміною трастузумабу.
- 1 Shroff RT, Javle MM, Xiao L, et al. Gemcitabine, cisplatin, and nab-paclitaxel for the treatment of advanced biliary tract cancers: a phase 2 clinical trial. *JAMA Oncol* 2019;5:824-830.
 - 2 Horgan AM, Amir E, Walter T, Knox JJ. Adjuvant therapy in the treatment of biliary tract cancer: a systemic review and meta-analysis. *J Clin Oncol* 2012;30:1934-1940.
 - 3 Primrose JN, Fox RP, Palmer DH, et al. Capecitabine compared with observation in resected biliary tract cancer (BILCAP): a randomised, controlled, multicentre, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2019;20:663-673.
 - 4 Oh DY, He AR, Qin S, et al. Durvalumab plus gemcitabine and cisplatin in advanced biliary tract cancer. *NEJM Evid* 2022;1-11. Epub ahead of print.
 - 5 Valle JW, Wasan HS, Palmer DH, et al. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. *N Engl J Med* 2010;362:1273-1281.
 - 6 Lamarca A, Palmer DH, Wasan HS, et al. Second-line FOLFOX chemotherapy versus active symptom control for advanced biliary tract cancer (ABC-06): a phase 3, open-label, randomised, controlled trial. *Lancet Oncol* 2021;22:690-701.
 - 7 Caparica R, Lengele A, Bekolo W, Hendlisz A. FOLFIRI as second-line treatment of metastatic biliary tract cancer patients. *Autops Case Rep* 2019;9:e2019087.
 - 8 Sun W, Patel A, Normolle D, 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;125:902-909.
 - 9 Hyung J, Kim I, Kim KP, et al. Treatment with liposomal irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for patients with previously treated metastatic biliary tract cancer: The phase 2b NIFTY randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2023:e230016.
 - 10 Kim RD, Chung V, Alese OB, et al. A Phase 2 Multi-institutional study of nivolumab for patients with advanced refractory biliary tract cancer. *JAMA Oncol* 2020;6:888-894.
 - 11 Lwin, Z, Gomez-Roca, C, Saada-Bouzzid E, et al. LEAP-005: Phase II study of lenvatinib (len) plus pembrolizumab (pembro) in patients (pts) with previously treated advanced solid tumors. *Ann. Oncol.* 2020;31:S1142-S1215.
 - 12 Drilon A, Siena S, Ou SI, et al. Safety and antitumor activity of the multitargeted pan-TRK, ROS1, and ALK inhibitor entrectinib: Combined results from two phase I trials (ALKA-372-001 and STARTRK-1). *Cancer Discov* 2017;7:400-409.
 - 13 Doebele RC, Drilon A, Paz-Ares L, 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;21:271-282.
 - 14 Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, et al. Efficacy of larotrectinib in TRK fusion-positive cancers in adults and children. *N Engl J Med* 2018;378:731-739.
 - 15 Le DT, Durham JN, Smith KN, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science* 2017;357:409-413.
 - 16 Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, et al. Efficacy of pembrolizumab in patients with noncolorectal high microsatellite instability/mismatch repair-deficient cancer: Results from the phase II KEYNOTE-158 study. *J Clin Oncol* 2020;38:1-10.
 - 17 Maio M, Ascierto PA, Manzyuk L, et al. Pembrolizumab in microsatellite instability high or mismatch repair deficient cancers: Updated analysis from the phase II KEYNOTE-158 study. *Ann Oncol* 2022;33:929-938.
 - 18 Schenker M, Burotto M, Richardet M, et al. CheckMate 848: A randomized, open-label, phase 2 study of nivolumab in combination with ipilimumab or nivolumab monotherapy in patients with advanced or metastatic solid tumors of high tumor mutational burden [abstract]. *Cancer Res* 2022;82:Abstract CT022.
 - 19 Subbiah V, Cassier PA, Siena S, et al. Pan-cancer efficacy of pralsetinib in patients with RET fusion-positive solid tumors from the phase 1/2 ARROW trial. *Nat Med* 2022;28:1640-1645.
 - 20 Subbiah V, Wolf J, Konda B, et al. Tumour-agnostic efficacy and safety of selpercatinib in patients with RET fusion-positive solid tumours other than lung or thyroid tumours (LIBRETTO-001): A phase 1/2, open-label, basket trial.

- Lancet Oncol 2022;23:1261-1273.
- 21 Andre T, Berton D, Curigliano G, et al. Safety and efficacy of anti-PD-1 antibody dostarlimab in patients (pts) with mismatch repair-deficient (dMMR) solid cancers: Results from GARNET study [abstract]. J Clin Oncol 2021;39:Abstract 9.
 - 22 Berton D, Banerjee SN, Curigliano G, et al. Antitumor activity of dostarlimab in patients with mismatch repair-deficient/microsatellite instability-high tumors: A combined analysis of two cohorts in the GARNET study [abstract]. J Clin Oncol 2021;39:Abstract 2564.
 - 23 Merino DM, McShane LM, Fabrizio D, et al. Establishing guidelines to harmonize tumor mutational burden (TMB): in silico assessment of variation in TMB quantification across diagnostic platforms: phase I of the Friends of Cancer Research TMB Harmonization Project. J Immunother Cancer 2020;8:e000147.
 - 24 Subbiah V, Lassen U, Élez E, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with BRAFV600E-mutated biliary tract cancer (ROAR): a phase 2, open-label, single-arm, multicentre basket trial. Lancet Oncol 2020;21:1234-1243.
 - 25 Salama AKS, Li S, Macrae ER, et al. Dabrafenib and trametinib in patients with tumors with BRAFV600E mutations: Results of the NCI-MATCH trial subprotocol H. J Clin Oncol 2020;38:3895-3904.
 - 26 Goyal L, Meric-Bernstam F, Hollebecque A, et al. Futibatinib for FGFR2-rearranged intrahepatic cholangiocarcinoma. N Engl J Med 2023;388:228-239.
 - 27 Abou-Alfa GK, Sahai V, Hollebecque A, et al. Pemigatinib for previously treated, locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma: a multicentre, open-label, phase 2 study. Lancet Oncol 2020;21:671- 684.
 - 28 Abou-Alfa GK, Macarulla T, Javle MM, et al. Ivosidenib in IDH1-mutant, chemotherapy-refractory cholangiocarcinoma (ClarIDHy): a multicentre, randomised, doubleblind, placebo-controlled, phase 3 study. Lancet Oncol 2020;21:796-807.
 - 29 Zhu AX, Macarulla T, Javle MM, 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;7:1669-1677.
 - 30 Javle M, Borad MJ, Azad NS, et al. Pertuzumab and trastuzumab for HER2-positive metastatic biliary tract cancer (MyPathway): A multicentre, open-label, phase 2a, multiple basket study. Lancet Oncol 2021;22:1290-1300.
 - 31 Mallick S, Benson R, Haresh KP, et al. Adjuvant radiotherapy in the treatment of gallbladder carcinoma: What is the current evidence? J Egypt Natl Canc Inst 2016;28:1-6.
 - 32 Kim Y, Amini N, Wilson A, et al. Impact of chemotherapy and external-beam radiation therapy on outcomes among patients with resected gallbladder cancer: A multiinstitutional analysis. Ann Surg Oncol 2016;23:2998-3008.
 - 33 Ben-Josef E, Guthrie KA, El-Khoueiry AB, et al. SWOG S0809: A phase II intergroup trial of adjuvant capecitabine and gemcitabine followed by radiotherapy and concurrent capecitabine in extrahepatic cholangiocarcinoma and gallbladder carcinoma. J Clin Oncol 2015;33:2617-2622.
 - 34 Wang SJ, Lemieux A, Kalpathy-Cramer J, et al. Nomogram for predicting the benefit of adjuvant chemoradiotherapy for resected gallbladder cancer. J Clin Oncol 2011;29:4627-4632.
 - 35 Tao R, Krishnan S, Bhosale PR, et al. Ablative radiotherapy doses lead to a substantial prolongation of survival in patients with inoperable intrahepatic cholangiocarcinoma: a retrospective dose response analysis. J Clin Oncol 2016;34:219-226.
 - 36 Hong TS, Wo JY, Yeap BY, et al. Multi-institutional phase II study of high-dose hypofractionated proton beam therapy in patients with localized, unresectable hepatocellular carcinoma and intrahepatic cholangiocarcinoma. J Clin Oncol 2016;34:460-468.
 - 37 Apisarnthanarax S, Barry A, Cao M, et al. External beam radiation therapy for primary liver cancers: An ASTRO Clinical Practice Guideline. Pract Radiat Oncol 2022;12:28-51

Принципи променевої терапії

Загальні принципи

ПТ під візуальним контролем (Image-guided RT, IGRT) настійно рекомендована в разі застосування ПТ, ПТ з модуляцією інтенсивності (intensity-modulated RT, IMRT) і стереотаксичної ПТ тіла (stereotactic body RT, SBRT) для підвищення точності лікування та зниження токсичності, пов'язаної з лікуванням.

Ад'ювантна ПТ^{1,2}

Післяопераційна ПТ із застосуванням звичайної 3D-конформної ПТ (3D-КПТ) або IMRT є одним із варіантів терапії після резекції позапечінкової ХК та РЖМ.^{3,4} У запланованих дозах потрібно враховувати дренуючі регіонарні лімфатичні вузли: у воротах печінки, черевні, верхні брижові, шлунково-печінкові та парааортальні. Доза опромінення ложа пухлини має становити до 45 Гр фракціями по 1,8 Гр/фракцію та 50–60 Гр фракціями по 1,8–2 Гр/фракцію залежно від наявності пухлинних клітин у краї резекції.

Нерезектабельний рак

У випадку усіх пухлин, незалежно від локалізації, можна проводити ПТ (3D-КПТ, IMRT або SBRT).

Променева терапія в режимі звичайного фракціонування з одночасною хіміотерапією на основі фторпіримідинів у стандартній чи високій дозі є прийнятним варіантом за внутрішньопечінкових і позапечінкових пухлин.

Гіпофракціоноване опромінення фотонами⁵ або протонами⁶ є прийнятним варіантом у разі внутрішньопечінкових пухлин, але проводити лікування рекомендовано у спеціалізованих центрах із відповідним досвідом.

Паліативна ПТ призначається для контролю симптомів та/або запобігання ускладненням метастатичних уражень, наприклад уражень кісток або головного мозку.

Дозування ПТ⁷ проводиться залежно від можливості дотримуватися граничних доз для здорових органів та з урахуванням основних функцій печінки:

Звичайне фракціонування (післяопераційне або за нерезектабельних пухлин)³:

Початкові дози — до 45 Гр по 1,8 Гр на фракцію

Буст — до 50–60 Гр по 1,8–2 Гр на фракцію

Гіпофракціонування (за нерезектабельних пухлин):

58–67,5 Гр у 15 фракціях для отримання медіанної біологічно еквівалентної дози 80,5 Гр.^{5,6}

SBRT (для нерезектабельних пухлин):

30–50 Гр (зазвичай у 3–5 фракціях)

Виноска

а Див. [Принципи системної терапії \(BIL-C\)](#).

Список використаних джерел

1. Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, Jemal A. Cancer statistics, 2023. *CA Cancer J Clin* 2023;73:17-48. Режим доступу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36633525>.
2. Freedman-Cass DA, Fischer T, Alpert AB, et al. The value and process of inclusion: using sensitive, respectful, and inclusive language and images in NCCN content. *J Natl Compr Canc Netw* 2023;21:434-441. Режим доступу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37156485>.
3. Levy AD, Murakata LA, Rohrmann CA, Jr. Gallbladder carcinoma: radiologic- pathologic correlation. *Radiographics* 2001;21:295-314; questionnaire, 549-555. Режим доступу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11259693>.
4. Henley SJ, Weir HK, Jim MA, et al. Gallbladder cancer incidence and mortality, United States 1999-2011. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2015;24:1319-1326. Режим доступу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26070529>.
5. Van Dyke AL, Shiels MS, Jones GS, et al. Biliary tract cancer incidence and trends in the United States by demographic group, 1999-2013. *Cancer* 2019;125:1489-1498. Режим доступу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30645774>.
6. Randi G, Franceschi S, La Vecchia C. Gallbladder cancer worldwide: geographical distribution and risk factors. *Int J Cancer* 2006;118:1591-1602. Режим доступу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16397865>.
7. Lazcano-Ponce EC, Miquel JF, Munoz N, et al. Epidemiology and molecular pathology of gallbladder cancer. *CA Cancer J Clin* 2001;51:349-364. Режим доступу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11760569>.
8. Miranda-Filho A, Pineros M, Ferreccio C, et al. Gallbladder and extrahepatic bile duct cancers in the Americas: Incidence and mortality patterns and trends. *Int J Cancer* 2020;147:978-989. Режим доступу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31922259>.
9. Jarnagin WR, Ruo L, Little SA, et al. Patterns of initial disease recurrence after resection of gallbladder carcinoma and hilar cholangiocarcinoma: implications for adjuvant therapeutic strategies. *Cancer* 2003;98:1689-1700. Режим доступу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14534886>.
10. Sheth S, Bedford A, Chopra S. Primary gallbladder cancer: recognition of risk factors and the role of prophylactic cholecystectomy. *Am J Gastroenterol* 2000;95:1402-1410. Режим доступу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10894571>.
11. Tazuma S, Kajiyama G. Carcinogenesis of malignant lesions of the gall bladder. The impact of chronic inflammation and gallstones. *Langenbecks Arch Surg* 2001;386:224-229. Режим доступу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11382326>.
12. Khan ZS, Livingston EH, Huerta S. Reassessing the need for prophylactic surgery in patients with porcelain gallbladder: case series and systematic review of the literature. *Arch Surg* 2011;146:1143-1147. Режим доступу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22006872>.
13. Schnelldorfer T. Porcelain gallbladder: a benign process or concern for malignancy? *J Gastrointest Surg* 2013;17:1161-1168. Режим доступу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23423431>.
14. Stephen AE, Berger DL. Carcinoma in the porcelain gallbladder: a relationship revisited. *Surgery* 2001;129:699-703. Режим доступу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11391368>.
15. Elnemr A, Ohta T, Kayahara M, et al. Anomalous pancreaticobiliary ductal junction without bile duct dilatation in gallbladder cancer. *Hepatogastroenterology* 2001;48:382-386. Режим доступу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11379314>.
16. Reid KM, Ramos-De la Medina A, Donohue JH. Diagnosis and surgical management of gallbladder cancer: a review. *J Gastrointest Surg* 2007;11:671-681. Режим доступу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17468929>.
17. Hundal R, Shaffer EA. Gallbladder cancer: epidemiology and outcome. *Clin Epidemiol* 2014;6:99-109. Режим доступу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24634588>.
18. Williams AS, Huang WY. The analysis of microsatellite instability in extracolonic gastrointestinal malignancy. *Pathology* 2013;45:540-552. Режим доступу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24018804>.
19. Amin MB, ed *AJCC Cancer Staging Manual*. In: *Cancer AJCo*, ed (ed 8th). Chicago, IL: Springer; 2017.
20. Shindoh J, de Aretxabala X, Aloia TA, et al. Tumor location is a strong predictor of tumor progression and survival in T2 gallbladder cancer: an international multicenter study. *Ann Surg* 2015;261:733-739. Режим доступу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24854451>.
21. Lee H, Choi DW, Park JY, et al. Surgical strategy for T2 gallbladder cancer according to tumor location. *Ann Surg Oncol* 2015;22:2779-2786. Режим доступу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25519930>.
22. Donohue JH, Stewart AK, Menck HR. The National Cancer Data Base report on carcinoma of the gallbladder, 1989-1995. *Cancer* 1998;83:2618-2628. Режим доступу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9874470>.
23. Duffy A, Capanu M, Abou-Alfa GK, et al. Gallbladder cancer (GBC): 10-year experience at Memorial Sloan-Kettering Cancer Centre (MSKCC). *J Surg Oncol* 2008;98:485-489. Режим доступу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18802958>.
24. Ito H, Ito K, D'Angelica M, et al. Accurate staging for gallbladder cancer: implications for surgical therapy and pathological assessment. *Ann Surg* 2011;254:320-325. Режим доступу:

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21617582>.
25. Hawkins WG, DeMatteo RP, Jarnagin WR, et al. Jaundice predicts advanced disease and early mortality in patients with gallbladder cancer. *Ann Surg Oncol* 2004;11:310-315. Режим доступа: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14993027>.
 26. Furlan A, Ferris JV, Hosseinzadeh K, Borhani AA. Gallbladder carcinoma update: multimodality imaging evaluation, staging, and treatment options. *AJR Am J Roentgenol* 2008;191:1440-1447. Режим доступа: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18941083>.
 27. de Savornin Lohman EAJ, de Bitter TJJ, van Laarhoven C, et al. The diagnostic accuracy of CT and MRI for the detection of lymph node metastases in gallbladder cancer: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Radiol* 2019;110:156-162. Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30599854>.
 28. Petrowsky H, Wildbrett P, Husarik DB, et al. Impact of integrated positron emission tomography and computed tomography on staging and management of gallbladder cancer and cholangiocarcinoma. *J Hepatol* 2006;45:43-50. Режим доступа: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16690156>.
 29. Corvera CU, Blumgart LH, Akhurst T, et al. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography influences management decisions in patients with biliary cancer. *J Am Coll Surg* 2008;206:57-65. Режим доступа: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18155569>.
 30. Lee SW, Kim HJ, Park JH, et al. Clinical usefulness of 18F-FDG PETCT for patients with gallbladder cancer and cholangiocarcinoma. *J Gastroenterol* 2010;45:560-566. Режим доступа: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20035356>.
 31. Lamarca A, Barriuso J, Chander A, et al. (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography ((18)FDG-PET) for patients with biliary tract cancer: Systematic review and meta-analysis. *J Hepatol* 2019;71:115-129. Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30797051>.
 32. Strom BL, Maislin G, West SL, et al. Serum CEA and CA 19-9: potential future diagnostic or screening tests for gallbladder cancer? *Int J Cancer* 1990;45:821-824. Режим доступа: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2335386>.
 33. Dixon E, Vollmer CM, Jr., Sahajpal A, et al. An aggressive surgical approach leads to improved survival in patients with gallbladder cancer: a 12-year study at a North American Center. *Ann Surg* 2005;241:385-394. Режим доступа: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15729060>.
 34. Fuks D, Regimbeau JM, Le Treut YP, et al. Incidental gallbladder cancer by the AFC-GBC-2009 Study Group. *World J Surg* 2011;35:1887-1897. Режим доступа: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21547420>.
 35. Lee SE, Jang JY, Lim CS, et al. Systematic review on the surgical treatment for T1 gallbladder cancer. *World J Gastroenterol* 2011;17:174-180. Режим доступа: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21245989>.
 36. Foster JM, Hoshi H, Gibbs JF, et al. Gallbladder cancer: Defining the indications for primary radical resection and radical re-resection. *Ann Surg Oncol* 2007;14:833-840. Режим доступа: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17103074>.
 37. Coburn NG, Cleary SP, Tan JC, Law CH. Surgery for gallbladder cancer: a population-based analysis. *J Am Coll Surg* 2008;207:371-382. Режим доступа: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18722943>.
 38. You DD, Lee HG, Paik KY, et al. What is an adequate extent of resection for T1 gallbladder cancers? *Ann Surg* 2008;247:835-838. Режим доступа: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18438121>.
 39. Jensen EH, Abraham A, Habermann EB, et al. A critical analysis of the surgical management of early-stage gallbladder cancer in the United States. *J Gastrointest Surg* 2009;13:722-727. Режим доступа: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19083068>.
 40. Downing SR, Cadogan KA, Ortega G, et al. Early-stage gallbladder cancer in the Surveillance, Epidemiology, and End Results database: effect of extended surgical resection. *Arch Surg* 2011;146:734-748. Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21690451>.
 41. Shirai Y, Sakata J, Wakai T, et al. «Extended» radical cholecystectomy for gallbladder cancer: long-term outcomes, indications and limitations. *World J Gastroenterol* 2012;18:4736-4743. Режим доступа: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23002343>.
 42. Widmann B, Warschkow R, Beutner U, et al. Effect of lymphadenectomy in curative gallbladder cancer treatment: a systematic review and meta-analysis. *Langenbecks Arch Surg* 2020;405:573-584. Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32458141>.
 43. Vega EA, Newhook TE, Kawaguchi Y, et al. Conditional recurrence-free survival after oncologic extended resection for gallbladder cancer: An international multicenter analysis. *Ann Surg Oncol* 2021;28:2675-2682. Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33666814>.
 44. D'Angelica M, Dalal KM, DeMatteo RP, et al. Analysis of the extent of resection for adenocarcinoma of the gallbladder. *Ann Surg Oncol* 2009;16:806-816. Режим доступа: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18985272>.
 45. Gani F, Buettner S, Margonis GA, et al. Assessing the impact of common bile duct resection in the surgical management of gallbladder cancer. *J Surg Oncol* 2016;114:176-180. Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27198742>.

46. Pawlik TM, Gleisner AL, Viganò L, et al. Incidence of finding residual disease for incidental gallbladder carcinoma: implications for re-resection. *J Gastrointest Surg* 2007;11:1478-1486; discussion 1486-1487. Режим доступа: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17846848>.
47. Fong Y, Jarnagin W, Blumgart LH. Gallbladder cancer: comparison of patients presenting initially for definitive operation with those presenting after prior noncurative intervention. *Ann Surg* 2000;232:557-569. Режим доступа: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10998654>.
48. Shih SP, Schulick RD, Cameron JL, et al. Gallbladder cancer: the role of laparoscopy and radical resection. *Ann Surg* 2007;245:893-901. Режим доступа: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17522515>.
49. Agarwal AK, Kalayarasan R, Javed A, et al. The role of staging laparoscopy in primary gall bladder cancer--an analysis of 409 patients: a prospective study to evaluate the role of staging laparoscopy in the management of gallbladder cancer. *Ann Surg* 2013;258:318-323. Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23059504>
50. Butte JM, Gonen M, Allen PJ, et al. The role of laparoscopic staging in patients with incidental gallbladder cancer. *HPB (Oxford)* 2011;13:463-472. Режим доступа: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21689230>.
51. Maker AV, Butte JM, Oxenberg J, et al. Is port site resection necessary in the surgical management of gallbladder cancer? *Ann Surg Oncol* 2012;19:409-417. Режим доступа: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21698501>.
52. Fuks D, Regimbeau JM, Pessaux P, et al. Is port-site resection necessary in the surgical management of gallbladder cancer? *J Visc Surg* 2013;150:277-284. Режим доступа: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23665059>.
53. Regimbeau JM, Fuks D, Bachellier P, et al. Prognostic value of jaundice in patients with gallbladder cancer by the AFC-GBC-2009 study group. *Eur J Surg Oncol* 2011;37:505-512. Режим доступа: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21514090>.
54. Nishio H, Ebata T, Yokoyama Y, et al. Gallbladder cancer involving the extrahepatic bile duct is worthy of resection. *Ann Surg* 2011;253:953-960. Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21490453>.
55. Dasari BVM, Ionescu MI, Pawlik TM, et al. Outcomes of surgical resection of gallbladder cancer in patients presenting with jaundice: A systematic review and meta-analysis. *J Surg Oncol* 2018;118:477-485. Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30259519>.
56. Hakeem AR, Papoulas M, Menon KV. The role of neoadjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy for advanced gallbladder cancer - A systematic review. *Eur J Surg Oncol* 2019;45:83-91. Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30287098>.
57. Creasy JM, Goldman DA, Dudeja V, et al. Systemic chemotherapy combined with resection for locally advanced gallbladder carcinoma: surgical and survival outcomes. *J Am Coll Surg* 2017;224:906-916. Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28216422>.
58. Chaudhari VA, Ostwal V, Patkar S, et al. Outcome of neoadjuvant chemotherapy in «locally advanced/borderline resectable» gallbladder cancer: The need to define indications. *HPB (Oxford)* 2018;20:841-847. Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29706425>.
59. Engineer R, Patkar S, Lewis SC, et al. A phase III randomised clinical trial of perioperative therapy (neoadjuvant chemotherapy versus chemoradiotherapy) in locally advanced gallbladder cancers (POLCAGB): Study protocol. *BMJ Open* 2019;9:e028147. Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31253621>.
60. Engineer R, Goel M, Chopra S, et al. Neoadjuvant chemoradiation followed by surgery for locally advanced gallbladder cancers: a new paradigm. *Ann Surg Oncol* 2016;23:3009-3015. Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27075323>.
61. Lim JH. Cholangiocarcinoma: morphologic classification according to growth pattern and imaging findings. *AJR Am J Roentgenol* 2003;181:819-827. Режим доступа: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12933488>.
62. Saha SK, Zhu AX, Fuchs CS, Brooks GA. Forty-year trends in cholangiocarcinoma incidence in the U.S.: intrahepatic disease on the rise. *Oncologist* 2016;21:594-599. Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27000463>.
63. Mukkamalla SKR, Naseri HM, Kim BM, et al. Trends in incidence and factors affecting survival of patients with cholangiocarcinoma in the United States. *J Natl Compr Canc Netw* 2018;16:370-376. Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29632056>.
64. DeOliveira ML, Cunningham SC, Cameron JL, et al. Cholangiocarcinoma: thirty-one-year experience with 564 patients at a single institution. *Ann Surg* 2007;245:755-762. Режим доступа: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17457168>.
65. Chapman RW. Risk factors for biliary tract carcinogenesis. *Ann Oncol* 1999;10 Suppl 4:308-311. Режим доступа: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10436847>.
66. Tyson GL, El-Serag HB. Risk factors for cholangiocarcinoma. *Hepatology* 2011;54:173-184. Режим доступа: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21488076>.
67. Huai JP, Ding J, Ye XH, Chen YP. Inflammatory bowel disease and risk of cholangiocarcinoma: evidence from a meta-analysis of populationbased studies. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014;15:3477-3482. Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24870743>.
68. Welzel TM, Graubard BI, El-Serag HB, et al. Risk factors for intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma in

- the United States: a population-based case-control study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:1221-1228. Режим доступа: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17689296>.
69. Clements O, Eliahoo J, Kim JU, et al. Risk factors for intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma: A systematic review and meta-analysis. *J Hepatol* 2020;72:95-103. Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31536748>.
 70. Chang K-Y, Chang J-Y, Yen Y. Increasing incidence of intrahepatic cholangiocarcinoma and its relationship to chronic viral hepatitis. *J Natl Compr Canc Netw* 2009;7:423-427. Режим доступа: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19406042>.
 71. Wongjarupong N, Assavapongpaiboon B, Susantitaphong P, et al. Non- alcoholic fatty liver disease as a risk factor for cholangiocarcinoma: a systematic review and meta-analysis. *BMC Gastroenterol* 2017;17:149. Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29216833>.
 72. Endo I, Gonen M, Yopp AC, et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma: rising frequency, improved survival, and determinants of outcome after resection. *Ann Surg* 2008;248:84-96. Режим доступа: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18580211>.
 73. Nathan H, Aloia TA, Vauthey J-N, et al. A proposed staging system for intrahepatic cholangiocarcinoma. *Ann Surg Oncol* 2009;16:14-22. Режим доступа: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18987916>.
 74. de Jong MC, Nathan H, Sotiropoulos GC, et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma: an international multi-institutional analysis of prognostic factors and lymph node assessment. *J Clin Oncol* 2011;29:3140-3145. Режим доступа: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21730269>.
 75. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al. *AJCC Cancer Staging Manual* (ed 7). New York, NY: Springer; 2010.
 76. Farges O, Fuks D, Le Treut Y-P, et al. AJCC 7th edition of TNM staging accurately discriminates outcomes of patients with resectable intrahepatic cholangiocarcinoma. *Cancer* 2011;117:2170-2177. Режим доступа: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21523730>.
 77. de Jong MC, Hong S-M, Augustine MM, et al. Hilar cholangiocarcinoma: tumor depth as a predictor of outcome. *Arch Surg* 2011;146:697-703. Режим доступа: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21690446>.
 78. Hong S-M, Pawlik TM, Cho H, et al. Depth of tumor invasion better predicts prognosis than the current American Joint Committee on Cancer T classification for distal bile duct carcinoma. *Surgery* 2009;146:250-257. Режим доступа: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19628081>.
 79. Bismuth H, Nakache R, Diamond T. Management strategies in resection for hilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg* 1992;215:31-38. Режим доступа: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1309988>.
 80. Jarnagin WR, Fong Y, DeMatteo RP, et al. Staging, resectability, and outcome in 225 patients with hilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg* 2001;234:507-517; discussion 517-519. Режим доступа: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11573044>.
 81. Matsuo K, Rocha FG, Ito K, et al. The Blumgart preoperative staging system for hilar cholangiocarcinoma: analysis of resectability and outcomes in 380 patients. *J Am Coll Surg* 2012;215:343-355. Режим доступа: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22749003>.
 82. Miller G, Schwartz LH, D'Angelica M. The use of imaging in the diagnosis and staging of hepatobiliary malignancies. *Surg Oncol Clin N Am* 2007;16:343-368. Режим доступа: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17560517>.
 83. Aljiffry M, Walsh MJ, Molinari M. Advances in diagnosis, treatment and palliation of cholangiocarcinoma: 1990-2009. *World J Gastroenterol* 2009;15:4240-4262. Режим доступа: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19750567>.
 84. Mann DV, Edwards R, Ho S, et al. Elevated tumour marker CA19-9: clinical interpretation and influence of obstructive jaundice. *Eur J Surg Oncol* 2000;26:474-479. Режим доступа: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11016469>.
 85. Hwang JP, Feld JJ, Hammond SP, et al. Hepatitis B Virus Screening and Management for Patients With Cancer Prior to Therapy: ASCO Provisional Clinical Opinion Update. *J Clin Oncol* 2020;38:3698-3715. Режим доступа: <https://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO.20.01757>.
 86. Fowler KJ, Potretzke TA, Hope TA, et al. LI-RADS M (LR-M): definite or probable malignancy, not specific for hepatocellular carcinoma. *Abdom Radiol (NY)* 2018;43:149-157. Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28580538>.
 87. Heimbach JK, Sanchez W, Rosen CB, Gores GJ. Trans-peritoneal fine needle aspiration biopsy of hilar cholangiocarcinoma is associated with disease dissemination. *HPB (Oxford)* 2011;13:356-360. Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21492336>.
 88. Sainani NI, Catalano OA, Holalkere NS, et al. Cholangiocarcinoma: current and novel imaging techniques. *Radiographics* 2008;28:1263-1287. Режим доступа: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18794305>.
 89. Zhang H, Zhu J, Ke F, et al. Radiological imaging for assessing the respectability of hilar cholangiocarcinoma: a systematic review and metaanalysis. *Biomed Res Int* 2015;2015:497942. Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26448940>.
 90. ACR-SAR-SPR practice parameter for the performance of magnetic resonance (MR) enterography. 2020. Режим

- доступу: <https://www.acr.org/-/media/ACR/Files/Practice-Parameters/MR-Liver.pdf>. Accessed October 4, 2022.
91. Zaydfudim VM, Wang AY, de Lange EE, et al. IgG4-associated cholangitis can mimic hilar cholangiocarcinoma. *Gut Liver* 2015;9:556-560. Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26033685>.
 92. Oh HC, Kim MH, Lee KT, et al. Clinical clues to suspicion of IgG4-associated sclerosing cholangitis disguised as primary sclerosing cholangitis or hilar cholangiocarcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 2010;25:1831-1837. Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21091993>.
 93. Oseini AM, Chaiteerakij R, Shire AM, et al. Utility of serum immunoglobulin G4 in distinguishing immunoglobulin G4-associated cholangitis from cholangiocarcinoma. *Hepatology* 2011;54:940-948. Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21674559>.
 94. Xu WL, Ling YC, Wang ZK, Deng F. Diagnostic performance of serum IgG4 level for IgG4-related disease: a meta-analysis. *Sci Rep* 2016;6:32035. Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27558881>.
 95. Halefoglu AM. Magnetic resonance cholangiopancreatography: a useful tool in the evaluation of pancreatic and biliary disorders. *World J Gastroenterol* 2007;13:2529-2534. Режим доступа: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17551999>.
 96. Hekimoglu K, Ustundag Y, Dusak A, et al. MRCP vs. ERCP in the evaluation of biliary pathologies: review of current literature. *J Dig Dis* 2008;9:162-169. Режим доступа: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18956595>.
 97. Vogl TJ, Schwarz WO, Heller M, et al. Staging of Klatskin tumours (hilar cholangiocarcinomas): comparison of MR cholangiography, MR imaging, and endoscopic retrograde cholangiography. *Eur Radiol* 2006;16:2317-2325. Режим доступа: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16622690>.
 98. Hyodo T, Kumano S, Kushihata F, et al. CT and MR cholangiography: advantages and pitfalls in perioperative evaluation of biliary tree. *Br J Radiol* 2012;85:887-896. Режим доступа: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22422383>.
 99. Kim JY, Kim M-H, Lee TY, et al. Clinical role of 18F-FDG PET-CT in suspected and potentially operable cholangiocarcinoma: a prospective study compared with conventional imaging. *Am J Gastroenterol* 2008;103:1145-1151. Режим доступа: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18177454>.
 100. Ruys AT, Bennink RJ, van Westreenen HL, et al. FDG-positron emission tomography/computed tomography and standardized uptake value in the primary diagnosis and staging of hilar cholangiocarcinoma. *HPB (Oxford)* 2011;13:256-262. Режим доступа: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21418131>.
 101. Nakagohri T, Asano T, Kinoshita H, et al. Aggressive surgical resection for hilar-invasive and peripheral intrahepatic cholangiocarcinoma. *World J Surg* 2003;27:289-293. Режим доступа: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12607053>.
 102. Konstadoulakis MM, Roayaie S, Gomatos IP, et al. Fifteen-year, single-center experience with the surgical management of intrahepatic cholangiocarcinoma: operative results and long-term outcome. *Surgery* 2008;143:366-374. Режим доступа: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18291258>.
 103. Paik KY, Jung JC, Heo JS, et al. What prognostic factors are important for resected intrahepatic cholangiocarcinoma? *J Gastroenterol Hepatol* 2008;23:766-770. Режим доступа: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17868336>.
 104. Lang H, Sotiropoulos GC, Sgourakis G, et al. Operations for intrahepatic cholangiocarcinoma: single-institution experience of 158 patients. *J Am Coll Surg* 2009;208:218-228. Режим доступа: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19228533>.
 105. Murakami Y, Uemura K, Sudo T, et al. Prognostic factors after surgical resection for intrahepatic, hilar, and distal cholangiocarcinoma. *Ann Surg Oncol* 2011;18:651-658. Режим доступа: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20945107>.
 106. Ribero D, Pinna AD, Guglielmi A, et al. Surgical approach for longterm survival of patients with intrahepatic cholangiocarcinoma: a multiinstitutional analysis of 434 patients. *Arch Surg* 2012;147:1107-1113. Режим доступа: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22910846>.
 107. Tamandl D, Herberger B, Gruenberger B, et al. Influence of hepatic resection margin on recurrence and survival in intrahepatic cholangiocarcinoma. *Ann Surg Oncol* 2008;15:2787-2794. Режим доступа: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18685896>.
 108. Farges O, Fuks D, Boleslawski E, et al. Influence of surgical margins on outcome in patients with intrahepatic cholangiocarcinoma: a multicenter study by the AFC-ИHCC-2009 study group. *Ann Surg* 2011;254:824-829; discussion 830. Режим доступа: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22042474>.
 109. Spolverato G, Kim Y, Ejaz A, et al. Conditional probability of longterm survival after liver resection for intrahepatic cholangiocarcinoma: a multi-institutional analysis of 535 patients. *JAMA Surg* 2015;150:538-545. Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25831462>.
 110. Carpizo DR, D'Angelica M. Management and extent of resection for intrahepatic cholangiocarcinoma. *Surg Oncol Clin N Am* 2009;18:289-305, viii-ix. Режим доступа: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19306813>.
 111. Sutton TL, Billingsley KG, Walker BS, et al. Detection of tumor multifocality in resectable intrahepatic cholangiocarcinoma: Defining the optimal pre- operative imaging modality. *J Gastrointest Surg* 2021;25:2250-2257.

- Режим доступу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33565011>.
112. Ziogas IA, Esagian SM, Giannis D, et al. Laparoscopic versus open hepatectomy for intrahepatic cholangiocarcinoma: An individual patient data survival meta-analysis. *Am J Surg* 2021;222:731-738. Режим доступу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33840443>.
 113. Owen ML, Beal EW. Minimally invasive surgery for intrahepatic cholangiocarcinoma: Patient selection and special considerations. *Hepat Med* 2021;13:137-143. Режим доступу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35221734>.
 114. Goere D, Wagholikar GD, Pessaux P, et al. Utility of staging laparoscopy in subsets of biliary cancers : laparoscopy is a powerful diagnostic tool in patients with intrahepatic and gallbladder carcinoma. *Surg Endosc* 2006;20:721-725. Режим доступу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16508808>.
 115. Joseph S, Connor S, Garden OJ. Staging laparoscopy for cholangiocarcinoma. *HPB (Oxford)* 2008;10:116-119. Режим доступу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18773068>.
 116. Weber SM, Ribero D, O'Reilly EM, et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma: expert consensus statement. *HPB (Oxford)* 2015;17:669-680. Режим доступу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26172134>.
 117. Hyder O, Hatzaras I, Sotiropoulos GC, et al. Recurrence after operative management of intrahepatic cholangiocarcinoma. *Surgery* 2013;153:811-818. Режим доступу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23499016>.
 118. Ribero D, Rosso S, Pinna AD, et al. Postoperative nomogram for predicting survival after resection for intrahepatic cholangiocarcinoma [abstract]. *J Clin Oncol* 2013;31:Abstract 4129. Режим доступу: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2013.31.15_suppl.4129.
 119. Carrafiello G, Lagana D, Cotta E, et al. Radiofrequency ablation of intrahepatic cholangiocarcinoma: preliminary experience. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2010;33:835-839. Режим доступу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20411389>.
 120. Kim JH, Won HJ, Shin YM, et al. Radiofrequency ablation for the treatment of primary intrahepatic cholangiocarcinoma. *AJR Am J Roentgenol* 2011;196:W205-209. Режим доступу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21257864>.
 121. Kiefer MV, Albert M, McNally M, et al. Chemoembolization of intrahepatic cholangiocarcinoma with cisplatin, doxorubicin, mitomycin C, ethiodol, and polyvinyl alcohol: a 2-center study. *Cancer* 2011;117:1498-1505. Режим доступу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21425151>.
 122. Kuhlmann JB, Euringer W, Spangenberg HC, et al. Treatment of unresectable cholangiocarcinoma: conventional transarterial chemoembolization compared with drug eluting bead-transarterial chemoembolization and systemic chemotherapy. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2012;24:437-443. Режим доступу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22261548>.
 123. Hyder O, Marsh JW, Salem R, et al. Intra-arterial therapy for advanced intrahepatic cholangiocarcinoma: a multi-institutional analysis. *Ann Surg Oncol* 2013;20:3779-3786. Режим доступу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23846786>.
 124. Poggi G, Quaretti P, Minoia C, et al. Transhepatic arterial chemoembolization with oxaliplatin-eluting microspheres (OEM-TACE) for unresectable hepatic tumors. *Anticancer Res* 2008;28:3835-3842. Режим доступу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19192637>.
 125. Schiffman SC, Metzger T, Dubel G, et al. Precision hepatic arterial irinotecan therapy in the treatment of unresectable intrahepatic cholangiocellular carcinoma: optimal tolerance and prolonged overall survival. *Ann Surg Oncol* 2011;18:431-438. Режим доступу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20862554>.
 126. Ibrahim SM, Mulcahy MF, Lewandowski RJ, et al. Treatment of unresectable cholangiocarcinoma using yttrium-90 microspheres: results from a pilot study. *Cancer* 2008;113:2119-2128. Режим доступу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18759346>.
 127. Saxena A, Bester L, Chua TC, et al. Yttrium-90 radiotherapy for unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma: a preliminary assessment of this novel treatment option. *Ann Surg Oncol* 2010;17:484-491. Режим доступу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19876691>.
 128. Wijlemans JW, Van Erpecum KJ, Lam MG, et al. Trans-arterial (90)yttrium radioembolization for patients with unresectable tumors originating from the biliary tree. *Ann Hepatol* 2011;10:349-354. Режим доступу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21677339>.
 129. Hoffmann R-T, Paprottka PM, Schon A, et al. Transarterial hepatic yttrium-90 radioembolization in patients with unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma: factors associated with prolonged survival. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2012;35:105-116. Режим доступу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21431970>.
 130. Rafi S, Piduru SM, El-Rayes B, et al. Yttrium-90 radioembolization for unresectable standard-chemorefractory intrahepatic cholangiocarcinoma: survival, efficacy, and safety study. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2013;36:440-448. Режим доступу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22956045>.
 131. Mouli S, Memon K, Baker T, et al. Yttrium-90 radioembolization for intrahepatic cholangiocarcinoma: safety, response, and survival analysis. *J Vasc Interv Radiol* 2013;24:1227-1234. Режим доступу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23602420>.

132. Al-Adra DP, Gill RS, Axford SJ, et al. Treatment of unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma with yttrium-90 radioembolization: a systematic review and pooled analysis. *Eur J Surg Oncol* 2015;41:120-127. Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25449754>.
133. Scharz DA, Porter M, Scharz E, et al. Transarterial yttrium-90 radioembolization for unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma: A systematic review and meta-analysis. *J Vasc Interv Radiol* 2022;33:679-686. Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35219834>.
134. Edeline J, Touchefeu Y, Guiu B, et al. Radioembolization plus chemotherapy for first-line treatment of locally advanced intrahepatic cholangiocarcinoma: A phase 2 clinical trial. *JAMA Oncol* 2020;6:51-59. Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31670746>.
135. Shinohara ET, Mitra N, Guo M, Metz JM. Radiation therapy is associated with improved survival in the adjuvant and definitive treatment of intrahepatic cholangiocarcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;72:1495-1501. Режим доступа: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18472359>.
136. Tao R, Krishnan S, Bhosale PR, et al. Ablative radiotherapy doses lead to a substantial prolongation of survival in patients with inoperable intrahepatic cholangiocarcinoma: a retrospective dose response analysis. *J Clin Oncol* 2016;34:219-226. Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26503201>.
137. Tse RV, Hawkins M, Lockwood G, et al. Phase I study of individualized stereotactic body radiotherapy for hepatocellular carcinoma and intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Clin Oncol* 2008;26:657-664. Режим доступа: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18172187>.
138. Hong TS, Wo JY, Yeap BY, et al. Multi-institutional phase II study of high-dose hypofractionated proton beam therapy in patients with localized, unresectable hepatocellular carcinoma and intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Clin Oncol* 2016;34:460-468. Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26668346>.
139. Parzen JS, Hartsell W, Chang J, et al. Hypofractionated proton beam radiotherapy in patients with unresectable liver tumors: Multi-institutional prospective results from the Proton Collaborative Group. *Radiat Oncol* 2020;15:255. Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33148296>.
140. Mambriani A, Guglielmi A, Pacetti P, et al. Capecitabine plus hepatic intra-arterial epirubicin and cisplatin in unresectable biliary cancer: a phase II study. *Anticancer Res* 2007;27:3009-3013. Режим доступа: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17695488>.
141. Inaba Y, Arai Y, Yamaura H, et al. Phase I/II study of hepatic arterial infusion chemotherapy with gemcitabine in patients with unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma (JIVROSG-0301). *Am J Clin Oncol* 2011;34:58-62. Режим доступа: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20177362>.
142. Kemeny NE, Schwartz L, Gonen M, et al. Treating primary liver cancer with hepatic arterial infusion of floxuridine and dexamethasone: does the addition of systemic bevacizumab improve results? *Oncology* 2011;80:153-159. Режим доступа: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21677464>.
143. Jarnagin WR, Schwartz LH, Gultekin DH, et al. Regional chemotherapy for unresectable primary liver cancer: results of a phase II clinical trial and assessment of DCE-MRI as a biomarker of survival. *Ann Oncol* 2009;20:1589-1595. Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19491285>.