

ФГБУ «РОНЦ
им. Н.Н.Блохина» РАМН,
Москва

РАК ЖЕЛЧЕВЫВОДЯЩЕЙ СИСТЕМЫ

В.В. Бредер

Лечение больных РЖС – сложная клиническая проблема, требующая мультидисциплинарного подхода. Эффективное лечение возможно при участии хирургов – гепатологов, интервенционных рентгенологов и квалифицированных химиотерапевтов

Введение

Рак желчевыводящей системы (РЖС) – это группа опухолей, развивающихся из эпителия внутри- и внепеченочных желчных протоков и желчного пузыря. Их можно разделить на рак желчного пузыря (РЖП) и холангиоцеллюлярный рак (ХЦР). ХЦР (или холангиокарцинома), в свою очередь, включает рак внутриспеченочных желчных протоков и внепеченочных желчных протоков, куда относят т.н. опухоли Клацкина, встречающиеся в месте соединения левого и правого желчных протоков.

Более 90% случаев билиарного рака – это высококодифференцированная аденокарцинома, как правило, муцинозная; плоскоклеточный и мелкоклеточный рак встречаются редко.

РЖС – редкое заболевание для стран Западной Европы и Северной Америки (1-5 случаев на 100000 жителей). Но в странах Ближнего и Среднего Востока, Северной Африки заболеваемость РЖС гораздо выше и составляет до 96/10000 населения [1]. Сложно судить об истинной заболеваемости билиарным раком в России, хотя официальная статистика говорит о редкости болезни (не превышает 2,3/100000 жителей) [2]. Прогноз жизни больных распространенным (метастатический или неоперабельный процесс) РЖС крайне неблагоприятный, медиана продолжительности жизни с момента установления диагноза, как правило, не превышает 1 года [3].

В большинстве случаев заболевания нет каких-либо специфических мутаций генов. С известной долей сомнения можно говорить о факторах окружающей среды и некоторых патологических состояниях как факторах риска развития РЖС. Чаще всего (5-15%) холангиоцеллюлярный рак ассоциируется с первичным склерозирующим холангитом [4]. Опухолевая трансформация холангиоцитов может развиваться на фоне цирроза, гепато/холедохолитиаза, хронического холецистита, неалкогольного стеатогепатита и вирусного гепатита С [5]. Для стран Востока наиболее значимым фактором риска РЖС являются паразитарные инфекции, поражающие желчные протоки.

Молекулярные, генетические и эпигенетические факторы при РЖС

Хроническое воспаление – основной фактор риска, запускающий и поддерживающий опухолевую трансформацию холангиоцитов. Хемокины и цитокины запускают внутриклеточные сигнальные пути, стимулирующие пролиферацию; при повреждении системы репарации ДНК происходят накопление мутаций и повреждений генов, ответственных за рост клетки, апоптоз, активизируется ангиогенез.

В таблице 1 приведены данные о частоте различных молекулярных нарушений при РЖС. Обращают на себя внимание различия в частоте мутаций гена K-RAS между странами с различной заболеваемостью РЖС: в странах Востока мутации гена выявляются в 38-52% случаев болезни [6, 7].

Дифференциальный диагноз при подозрении на ХЦР

При выявлении объемного образования в печени, подозрительного на первичную опухоль и/или метастатический процесс, необходимо провести уточня-

Таблица 1.

Частота мутаций различных генов при РЖС

Мутация	Частота	Источник
EGFR	Мутация гена – 15% Амплификация - 6%	Leone F., 2006 [8] Gwak G.Y., 2005 [9]; Nakazawa K., 2005 [10]
K-RAS	Страны Востока 38-52% Страны Запада 6-33%	Marino D., 2011 [11]
B-RAF	8-33%	Pignochino Y., 2010 [12]
PI3KCA	4-9%	Riener M.O., 2008 [13]
PTEN	4%	Pignochino Y., 2011 [12]

ющую диагностику. ХЦР следует дифференцировать от неопухоловой патологии печени (в т.ч. паразитарных заболеваний), доброкачественных образований (~20%), метастазов других злокачественных опухолей и гепатоцеллюлярного рака. На рисунке 1 представлен возможный дифференциально-диагностический алгоритм уточняющей диагностики выявленных опухолей в печени.

Если у пациента без признаков (или анамнестических данных) опухоли внепеченочной локализации и/или цирроза печени при компьютерной томографии выявлено объемное образование с контрастированием в венозную фазу, можно заподозрить внутрипеченочный ХЦР. Холангиокарциному необходимо дифференцировать с печеночными метастазами без первично выявленного очага. Опухолевый маркер СА 19-9 – полезное дополнение для уточняющей диагностики ХЦР, но не рассматривается как доказательство холангиогенной этиологии выявленной опухоли. Решающее значение имеет морфологическая диагностика: гистологическое исследование

биоптата опухолевой ткани. Внутрипеченочный ХЦР, развивающийся из протоков, может иметь смешанную гистологическую картину – сочетание ГЦР и ХЦР. Дополнительное иммуногистохимическое исследование биоптата (уже после исключения другой этиологии опухоли) с окраской на цитokerатины 7 и 20, как правило, позволяет дифференцировать холангиокарциному от других видов аденокарциномы [14].

Оперативное лечение и адъювантная терапия РЖС

Рак желчного пузыря и другие варианты билиарного рака характеризуются высокой частотой местного рецидивирования, 5-летняя выживаемость не превышает 20-40% [15, 16]. На сегодня не существует убедительных данных позитивного влияния адъювантного лечения на длительность безрецидивного периода и общую выживаемость. В большом рандомизированном исследовании эффективности адъювантной химиотерапии (2 курса:

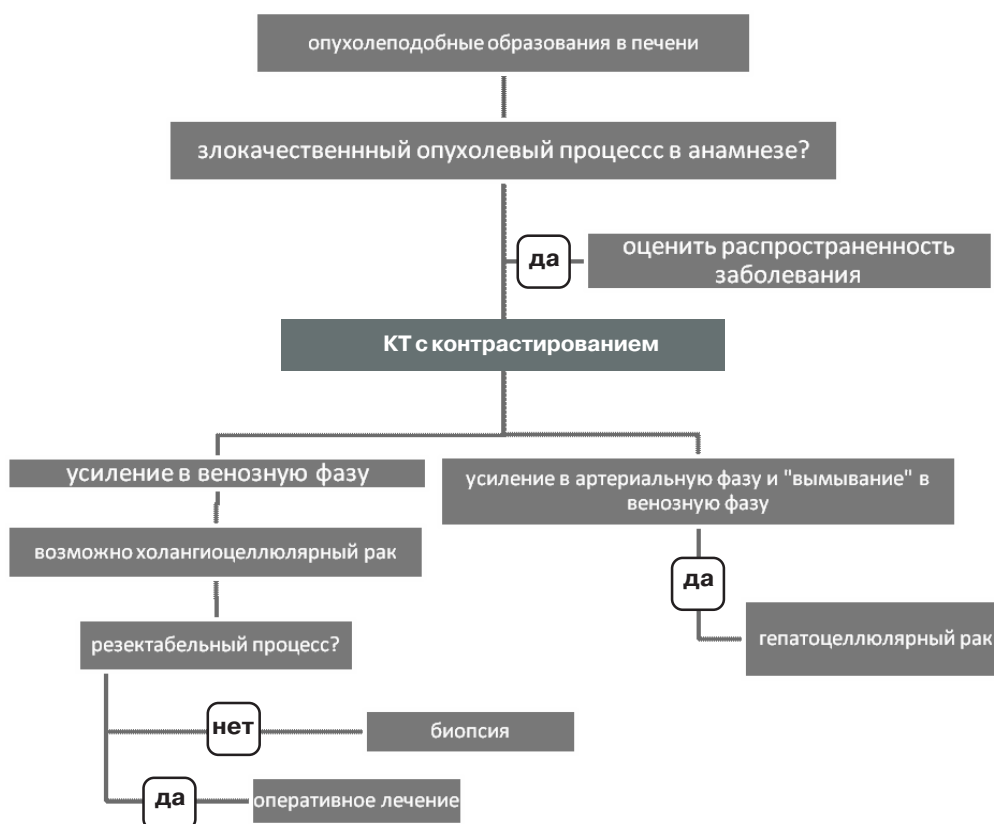


Рис.1. Алгоритм дифференциальной диагностики внутрипеченочного ХЦР

5-фторурацил - инфузия + митомицин С, далее фторпиримидины перорально до прогрессирования) при гепатопанкреатобилиарных опухолях из 508 больных в 139 случаях выполнялась операция по поводу РЖС [17]. Метастазы в регионарные лимфоузлы были выявлены > 80% случаев, для ~ 40% больных холангиокарциномой операция оказалась нерадикальной. Статистический анализ не выявил достоверно значимого влияния послеоперационной химиотерапии на 5-летнюю выживаемость как для радикально оперированных больных (p = 0,48), так и при нерадикальном вмешательстве (p = 0,30). Другой ретроспективный анализ 115 случаев лечения рака внепеченочных желчных протоков (без уточнения радикальности операций, часть пациентов получала послеоперационную лучевую терапию), однако, показал некоторое

увеличение выживаемости при проведении адьювантной химиотерапии (43 мес. vs 37 мес., p < 0,05) [18]. Более перспективным может быть проведение послеоперационной химиолучевой терапии с 5-фторурацилом [19].

Наличие остаточной опухоли – показание к повторной резекции, паллиативной химиотерапии, лучевой терапии или химиолучевому лечению. Наиболее оправдано проведение послеоперационной химиолучевой или адьювантной химиотерапии в рамках клинических исследований.

Лечение неоперабельных опухолей и метастатического процесса

В 1996 г. в рандомизированном исследовании (химиотерапия vs симптоматическое лечение) при нерезекта-

Таблица 2.

Результаты клинических исследований эффективности химиотерапии РЖС

Исследование	Количество пациентов	Схема	ОЭ	ОВ
Lin M.H. 2003	24	GEM	12,5%	7,2 мес.
Tsavaris N. 2004	30	GEM	30,0%	17,1 мес. при рЖП 11,4 мес. при рБП
Park J.S. 2005	23	GEM	26,1%	13,1 мес.
Okusaka T. 2006	40	GEM	17,5%	7,6 мес.
Malik I.A. 2003	30	5FU + FA	7%	14,8 мес.
Taal B.G. 1993	30	MMC	10%	н.д.
Kornek G.V. 2004	51 Режим А26 Режим В 25	MMC + CAPE MMC + GEM	31% 20%	9,25 мес. 6,7 мес.
Lee S. 2009	31	5FU + DOX + MMC	12,9%	6,7 мес.
Glimelius B. 1996	90 Режим А Режим В	5FU + LV + ETP + СЛ или FU + LV + СЛ (пожилые & неуд. ОС) СЛ	н.д. н.д.	6 мес. 2,5 мес.
Rao S. 2005	54 Режим А 27 Режим В 27	5FU + ETP + LV EPR + CDDP + 5FU	19,2% 15%	9,02 мес. 1,03 мес.
Park S.H. 2006	43	EPR + CDDP + CAPE	40%	8 мес.
Sharma A. 2010	81 Режим А 27 Режим В 28 Режим С 26	СЛ 5FU + FA GEM + OXALI	0% 14,3% 30,8%	4,5 мес. 4,6 мес. 9,5 мес.
Yamashit A. Y. 2010	21	GEM + 5FU + CDDP	33,3%	18,8 мес.
Cereda S. 2010	37	CDDP + EPR + 5FU + GEM	43%	12,1 мес.
Park K.H. 2005	40	EPR + CDDP + U + LV	22,5%	34 недели
Patt Y.Z. 2001	41	CDDP + IFN α-2b + DOX + 5FU	21%	14 мес.

Примечание: ОЭ – общий эффект; ОВ – общая выживаемость; 5-FU – 5-фторурацил; СЛ – симптоматическое лечение; CAPE – капецитабин; CDDP – цисплатин; DOX – доксорубин; EPR – эпирубин; ETP – этопозид; FA – фолиевая кислота; GEM – гемцитабин; IFNα-2b – интерферон альфа 2-б; OXALI – оксалиплатин; LV – лейковорин; MMC – митомицин С; U – урацил; н.д. – нет данных; рЖП – рак желчного пузыря; рБП – рак билиарных протоков.

бельном и метастатическом РЖС и раке поджелудочной железы было впервые отмечено увеличение медианы продолжительности жизни больных, получавших химиотерапию [20].

До конца XX столетия 5-фторурацил оставался краеугольным камнем лекарственного лечения больных холангиокарциномой и раком желчного пузыря. Небольшие клинические исследования гемцитабина (II фаза) при РЖС показали возможность достижения объективных регрессий (~20%) при удовлетворительной переносимости; контроль роста опухоли регистрировался почти в 2/3 случаев при медиане выживаемости ~8 месяцев [21, 22, 23]. Изучались схемы химиотерапии, включавшие митомицин С, доксорубин, производные платины. В табл.2 приведены результаты наиболее крупных исследований эффективности системной терапии распространенного РЖС.

Современная химиотерапия распространенного РЖС

Наиболее перспективными с точки зрения переносимости и эффективности лечения оказались различные сочетания гемцитабина, фторпиримидинов и производных платины. В табл.3 приведены результаты лечения РЖС с использованием платиносодержащих режимов.

Выводы рандомизированного исследования Ducreux и соавт. в 2005 [24] по существу относятся к основным результатам изучения эффективности фторпиримидинов и их сочетания с цисплатином: непосредственные и отдаленные результаты лучше при комбинированном режиме, но выраженная гематологическая и желудочно-кишечная токсичность, критичная для больных с ожидаемо непродолжительной выживаемостью,

не позволяет рекомендовать эти режимы для рутинной практики.

Исследование комбинации капецитабина и гемцитабина (II фаза), проведенное Riechelmann и соавт. [25], показало высокую непосредственную эффективность режима (29%) с возможностью достижения полного эффекта (3 больных) при медиане продолжительности жизни 12,7 мес. По результатам более чем 20 исследований комбинации гемцитабина с цисплатином, капецитабином, оксалиплатином (и даже с карбоплатином) позволяют достичь контроля опухолевого процесса ~55% случаев, медианы выживаемости 8-10 мес. при удовлетворительной переносимости (лимитирующая - гематологическая токсичность). Мета-анализ 104 клинических исследований, объединивший 2810 случаев химиотерапии РЖС, показал, что комбинация гемцитабин + производные платины эффективнее других режимов в отношении непосредственной противоопухолевой активности, контроля роста опухоли и общей выживаемости [26].

В задачу рандомизированного исследования II фазы ABC-01 входило уточнение эффекта от добавления цисплатина к гемцитабину; первые результаты подтвердили, что контроль роста опухоли достигается достоверно чаще при использовании комбинации (58,0% для монотерапии гемцитабином и 75,0% в группе гемцитабин+цисплатин) [27]. На основании полученных результатов Valle и соавт. расширили исследование до III фазы - ABC-02 [28]. Больные (n=410) метастатическим, нерезектабельным или рецидивным РБЖ были рандомизированы (1:1) либо в группу моно-Гемцитабин (1000 mg/m² в 1, 8, 15 дни, каждые 28 дней), либо в группу Гемцитабин+Цисплатин (1000 mg/m² + 25 mg/m² в 1, 8 день, каждые 21 день); активный период лечения - до 24 недель. Целью

Таблица 3.
Эффективность платиносодержащих режимов химиотерапии при РЖС

Исследование	Количество пациентов	Схема	ОЭ	СтБ	ОВ
Chatni S.S. 2008	65	5-FU + CDDP	33,84%	13,85%	5,7 мес.
Ducreux M. 2005	58 Режим А 29 Режим В 29	5FU 5FU, FA + CDDP	7,1% 19%	46% 44%	5,0 мес. 8,0 мес.
Goldstein D. 2011	50	GEM + CDDP	26%	24%	6,8 мес.
Cho J.Y. 2005	44	CAPE + GEM	32%	34%	14 мес.
Valle J.W. 2009	86 Режим А 44 Режим В 42	GEM GEM + CDDP	22,6% 27,8%	35,5% 47,1%	н.д. н.д.
Wagner A.D. 2009	72 рБП 37 рЖП 35	GEM, OXALI + 5-FU GEM, OXALI + 5-FU	19% 23%	н.д. н.д.	10,0 мес. 9,9 мес.
André T. 2008	67	GEM + OXALI	14,9%	35,8%	8,8 мес.
Williams K.J. 2010	48	GEM + CBDCA	31,1%	н.д.	10,6 мес.

Примечание: ОЭ – общий эффект; СтБ – стабилизация; ОВ – общая выживаемость; 5-FU – 5-фторурацил; CAPE – капецитабин; CDDP – цисплатин; FA – фолиевая кислота; GEM – гемцитабин; OXALI – оксалиплатин; CBDCA – карбоплатин; н.д. – нет данных; рЖП – рак желчного пузыря; рБП – рак билиарных протоков.

исследования была оценка общей выживаемости. Комбинированный режим Гемцитабин+Цисплатин был эффективнее монотерапии гемцитабином: отмечено увеличение медианы выживаемости без прогрессирования на 3 мес. (8,0 мес.vs. 5,0 мес; $p < 0,001$). Получено очевидное увеличение продолжительности жизни в группе комбинированной химиотерапии – медиана выживаемости 11,7 мес.(и 8,1 мес. в группе монотерапии, $p < 0,001$) при удовлетворительной переносимости. После этого исследования режим химиотерапии Гемцитабин+Цисплатин стал стандартом лечения РЖС. Для пациентов пожилого возраста, отягощенных сопутствующей патологией, оправдана монотерапия гемцитабином.

Стоит заметить, что химиотерапия РЖС возможна далеко не всегда: лечение может быть не показано уже при объективном статусе пациента ECOG>1. Гипербилирубинемия > 2 лимитов верхней границы нормы, повышение уровня трансаминаз более чем в 5-8 раз, признаки нарушения белково-синтетической функции печени, признаки острого холангита в моменте являются относительным противопоказанием к цитостатической терапии. При дальнейшей отрицательной динамике показателей, отражающих степень повреждения печеночной паренхимы на фоне адекватного симптоматического лечения (включая дренирование желчных протоков) и ухудшения самочувствия пациента, возрастает вероятность развития печеночной недостаточности. В этой ситуации химиотерапия не проводится.

Сопроводительное симптоматическое лечение как неотъемлемая часть противоопухолевой терапии

Адекватный отток желчи имеет принципиальное значение не только для возможности проведения химиотерапии, но и как важнейший элемент симптоматического лечения. Нельзя проводить химиотерапию, если уже есть нарушение дренажной функции желчевыводящей системы, осложнившееся гипербилирубинемией, т.е. механической желтухой.

Холестаз, как правило, осложняется явлениями холестатического гепатита, что проявляется цитолитическим синдромом (кратное повышение трансаминаз плазмы, воспалительная реакция в паренхиме) различной степени выраженности, формируется очаг хронического воспаления. Иногда развивается острый холангит вплоть до холангиогенного сепсиса. В подобной ситуации, даже при незначительном повышении уровня общего билирубина, не следует рассчитывать на эффект химиотерапии, как на средство ликвидации блока оттока желчи.

При нарушении оттока желчи на уровне общего желчного протока (первичная опухоль, перидуктальная инфильтрация, метастазы в лимфоузлы) своевременное эндоскопическое стентирование холедоха эффективно снижает степень выраженности холестаза и его осложнений. Также могут использоваться билиодигестивные анастомозы, чрескожные холангиостомы и другие оперативные пособия.

Сложнее добиться восстановления желчеоттока в условиях протяженного опухолевого стеноза на фоне массивной опухолевой инфильтрации в воротах печени и/или нарушении проходимости внутрипеченочных протоков. Методика чрескожного чрепеченочного дренирования предполагает наличие расширения (как правило, значительного) внутрипеченочных желчных протоков, что клинически уже проявляется как выраженная механическая желтуха. С одной стороны, простота и безопасность установки дренажа зависят от технических условий (просвет протока, доступность для пункции), с другой – длительная билиарная внутрипеченочная гипертензия – угроза развития печеночной недостаточности и/или острого холангита. От своевременности дренирования часто зависит возможность химиотерапии. При повышении уровня прямого билирубина > 100 мкмоль/л (без признаков печеночной недостаточности!) и дилатации желчных протоков по данным УЗИ выполняется магнитно-резонансная холангиография: подтверждение билиарной внутрипеченочной гипертензии с расширением протока(ов) более 1 см на фоне механической желтухи – показание к срочному дренированию. Даже при невозможности проведения системного лечения адекватное дренирование желчных протоков – это необходимый компонент симптоматического лечения. Инфузионная терапия механической желтухи и цитолитического синдрома, как правило, малоэффективна.

Особое место среди осложнений химиотерапии РЖС занимает холангит, чаще всего развивающийся у больных с реконструкцией желчеоттока (дренажи, стенты, билиодигестивные анастомозы). По данным ретроспективного анализа 131 случаев РЖС, до начала химиотерапии гемцитабином 50 больным (37,9%) были установлены дренажи/стенты или билиодигестивные анастомозы. При медиане продолжительности химиотерапии 126 дней на фоне лечения у 30 (22,9%) пациентов развился холангит, в том числе зарегистрировано 10 (7,6%) случаев тяжелого холангита. Медиана времени до первого эпизода холангита составила 65 дней. Химиотерапия была прекращена у 4 (3,1%) пациентов [29]. Многофакторный анализ показал, что блокада желчеоттока в зоне ворот печени ($p = 0,0002$, OR: 10,748), нарушение запирающей функции сфинктера Одди ($p = 0,0005$, OR: 8,960) и внутренний дренаж в билиарной системе ($p = 0,007$, OR: 4,472) были независимыми факторами риска развития холангита.

При лечении холангита следует руководствоваться принципами ведения острого гнойно-воспалительного процесса, требуется своевременное начало антибактериальной терапии, направленной против грамм-отрицательной флоры. Самая частая причина обострения холангита – повышение давления в билиарной системе за счет ухудшения желчеоттока (рост опухоли, «забитый» дренаж, миграция дренажа/стента). При ухудшении отхождения желчи по наружной холангиостоме, появлении общих симптомов воспаления (озноб, повышение температуры тела, лейкоцитоз) следует незамедлительно на-

чинать патогенетическую противовоспалительную терапию. Препаратом выбора при отсутствии данных о микрофлоре и ее чувствительности к антибиотикам являются оксифлоксонины (ципрофлоксацин, норфлоксацин и др). После стихания острой воспалительной реакции следует проконтролировать адекватность дренирования протоков. К сожалению, в условиях нарушенной целостности билиарной системы сложно рассчитывать на излечение холангита: процесс становится хроническим и обостряется при каждом эпизоде нарушения желчеоттока, на фоне нейтропении, иммуносупрессии.

Симптоматическая терапия может включать препараты урсодезоксихолевой кислоты, адеметионин, глюкокортикоиды, нестероидные противовоспалительные препараты и в ряде случаев улучшает переносимость химиотерапии и качество жизни больных.

Таргетная терапия РЖС: пока только надежда

Бурное развитие таргетной терапии уже коснулось еще недавно бесперспективного для химиотерапии РЖС. Как и при других эпителиальных опухолях, мишенями направленной терапии стали рецепторы эпидермального фактора роста (EGFR) и звенья ангиогенеза (фактор роста эндотелия сосудов – VEGF и его рецепторы - VEGFR).

Если роль ингибиторов ангиогенеза пока остается предметом активных исследований II фазы, то в отношении рецепторов EGF уже получены первые обнадеживающие результаты. Gruenberger и соавт. недавно представили данные по эффективности применения комбинированной химиотерапии Гемцитабин+оксалиплатин в сочетании с цетуксимабом [30]. Авторы отметили высокую непосредственную эффективность режима: в группе из 30 больных у 19 (63%) был зарегистрирован объективный эффект, 3 полных и 16 частичных эффектов. В результате эффективного лечения у 9 больных опухо-

левый процесс переведен в операбельное состояние, медиана времени до прогрессирования составила 21,2 мес. Уже начато несколько клинических исследований, задачей которых является выяснение практической значимости моноклональных антител к EGFR в комбинированной химиотерапии РЖС.

Заключение

За последние 10 лет сделан принципиальный вывод: рак желчевыводящей системы - опухоль, чувствительная к химиотерапии. РЖС уже выделен из группы опухолей гепатопанкреатодуоденальной зоны. Подгрупповой анализ многих исследований говорит о необходимости выделения опухолей желчного пузыря в отдельную категорию РЖС.

Определена 1 линия химиотерапии: гемцитабин + цисплатин – это признанный в большинстве стран стандарт лечения местно-распространенного и метастатического билиарного рака [31]. Клинические исследования, вероятно, подтвердят адекватность замены цисплатина на оксалиплатин. Наиболее перспективными при РЖС сегодня являются исследования клинического значения EGFR-опосредованных сигнальных путей, о чем свидетельствуют результаты пилотных протоколов. Возможно, уже известные факторы прогноза эффективности анти-EGFR лечения будут полезны и при выделении потенциально чувствительной категории больных билиарным раком.

Лечение больных РЖС – сложная клиническая проблема, требующая мультидисциплинарного подхода. Эффективное лечение возможно при участии хирургов – гепатологов, интервенционных рентгенологов и квалифицированных химиотерапевтов. При этом лучшим вариантом помощи больным является лечение в рамках клинических исследований на базе многопрофильных онкологических клиник.

Список литературы

1. Khan SA, Toledano MB, Taylor-Robinson SD. Epidemiology, risk factors, and pathogenesis of cholangiocarcinoma // HPB (Oxford). – 2008. – Vol.10. – P.77-82.
2. Cancer statistics in Russia and CIS in 2008. Eds M.Davydov, E.Aksel // Journal of NN Blokhin Russian Cancer Research Center RAMS 2010. – Vol.21, №2(80), suppl 1.
3. Charbel H, Al-Kawas FH. Cholangiocarcinoma: epidemiology, risk factors, pathogenesis, and diagnosis // Curr. Gastroenterol Rep. – 2011. – Vol.13. – P.182-7.
4. Burak K. et al. Incidence and risk factors for cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis // Amer. J. Gastroenterol. – 2004. – Vol.99. – P.523-526.
5. Shin H.R., Oh J.K., Masuyer E. et al. Epidemiology of cholangiocarcinoma. – P. an update focusing on risk factors // Cancer Science. – 2010. – Vol.101. – P.579-585.
6. Isa T, Tomita S, Nakachi A. et al. Analysis of microsatellite instability, K-ras gene mutation and p53 protein overexpression in intrahepatic cholangiocarcinoma // Hepato-Gastroenterology. – 2002. – Vol.49. – P. 604-608.
7. Xu R.F., Sun J.P., Zhang S.R. et al. KRAS and PIK3CA but not BRAF genes are frequently mutated in Chinese cholangiocarcinoma patients // Biomed and Pharmacother. – 2011. – Vol.65. – P.22-26.
8. Leone F, Cavalloni G, Pignochino Y. et al. Somatic mutations of epidermal growth factor receptor in bile duct and gallbladder carcinoma // Clin. Cancer Res. – 2006. – Vol.12. – P.1680-1685.
9. Gwak G.Y., Yoon J.H., Shin C.M. et al. Detection of response-predicting mutations in the kinase domain of the epidermal growth factor receptor gene in cholangiocarcinomas // J. Cancer Res. and Clin. Oncol. – 2005. – Vol.131. – P.649-652.
10. Nakazawa K, Dobashi Y, Suzuki S. et al. Amplification and overexpression of c-erbB-2, epidermal growth factor receptor, and c-met in biliary tract cancers // J. of Pathology. – 2005. – Vol.206. – P.356-365.

11. Marino D. et al. Biliary tract carcinomas: From chemotherapy to targeted therapy // Crit Rev Oncol/Hematol (2012), <http://dx.doi.org/10.1016/j.critrevonc.2012.06.006>
12. Pignochino Y., Sarotto I., Peraldo-Neira C. et al. Targeting EGFR/HER2 pathways enhances the antiproliferative effect of gemcitabine in biliary tract and gallbladder carcinomas // BMC Cancer. – 2010. – Vol.10. – P.631.
13. Riener M.O., Bawohl M., Clavien P.A., Jochum W. Rare PIK3CA hotspot mutations in carcinomas of the biliary tract // Genes, Chromosomes and Cancer. – 2008. – Vol.47. – P.363-367.
14. Rullier A. et al. Cytokeratin 7 and 20 expression in cholangiocarcinomas varies along the biliary tract but still differs from that in colorectal carcinoma metastasis // Amer. J. Surg. Pathol. – 2000. – Vol.24. – P.870-876.
15. Jarnagin W.R., Fong Y., DeMatteo R.P. et al. Staging, resectability, and outcome in 225 patients with hilar cholangiocarcinoma // Ann. of Surg. – 2001. – Vol.234. – P.507-517.
16. Zhu A.X., Hong T.S., Hezel A.F., Kooby D.A. Current management of gallbladder carcinoma // Oncologist. – 2010. – Vol.15. – P.168-181.
17. Takada T., Amano H., Yasuda H. et al. Is postoperative adjuvant chemotherapy useful for gallbladder carcinoma? A phase III multicenter prospective randomized controlled trial in patients with resected pancreaticobiliary carcinoma // Cancer. – 2002. – Vol.95. – P.1685-1695.
18. Yubin L., Chibua F., Zhixiang J. et al. Surgical management and prognostic factors of hilar cholangiocarcinoma: experience with 115 cases in China // Ann. Surg. Oncol. – 2008. – Vol.15. – P.2113-2119.
19. Brunner T.B., Eccles C.L. Radiotherapy and chemotherapy as therapeutic strategies in extrahepatic biliary duct carcinoma // Strahlentherapie und Onkologie. – 2010. – Vol.186. – P.672-680.
20. Glimelius B., Hoffman K., Sjoden P.O. et al. Chemotherapy improves survival and quality of life in advanced pancreatic and biliary cancer // Ann. of Oncology. – 1996. – Vol.7. – P.593-600.
21. Tsavaris N., Kosmas C., Gouweris P. et al. Weekly gemcitabine for the treatment of biliary tract and gallbladder cancer // Investigational New Drugs. – 2004. – Vol.22. – P.193-198.
22. Eng C., Ramanathan R.K., Wong M.K. et al. A phase II trial of fixed dose rate gemcitabine in patients with advanced biliary tree carcinoma // Amer. J. of Clin. Oncol. – 2004. – Vol.27. – P.565-569.
23. Park J.S., Oh S.Y., Kim S.H. et al. Single-agent gemcitabine in the treatment of advanced biliary tract cancers: a phase II study // Japan. J. of Clin. Oncol. – 2005. – Vol.35. – P.68-73.
24. Ducreux M., Van Cutsem E., Van Laethem J.L. et al. A randomised phase II trial of weekly high-dose 5-fluorouracil with and without folinic acid and cisplatin in patients with advanced biliary tract carcinoma: results of the 40955 EORTC trial // Europ. J. Cancer. – 2005. – Vol.41. – P.398-403.
25. Riechelmann R.P., Townsley C.A., Chin S.N. et al. Expanded phase II trial of gemcitabine and capecitabine for advanced biliary cancer // Cancer. – 2007. – Vol.110. – P.1307-1312.
26. Eckel F., Schmid R.M. Chemotherapy in advanced biliary tract carcinoma: a pooled analysis of clinical trials // Brit. J. Cancer. – 2007. – Vol.96. – P.896-902.
27. Valle J.W., Wasan H., Johnson P. et al. Gemcitabine alone or in combination with cisplatin in patients with advanced or metastatic cholangiocarcinomas or other biliary tract tumours: a multicentre randomised phase II study – The UK ABC-01 Study // Brit. J. Cancer. – 2009. – Vol.101. – P.621-627.
28. Valle J., Wasan H., Palmer D.H. et al. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer // N. Engl. J. Med. – 2010. – Vol.362. – P.1273-1281.
29. Hashimoto J., Morizane C., Kondo S. et al. Incidence and risk factors for cholangitis during systemic chemotherapy among patients with advanced biliary tract cancer // J. Clin. Oncol. – 2011. – Vol.29 (suppl. 4; abstr. 313).
30. Gruenberger B., Schueller J., Heubrandtner U. et al. Cetuximab, gemcitabine, and oxaliplatin in patients with unresectable advanced or metastatic biliary tract cancer, a phase 2 study // The Lancet Oncology. – 2010. – Vol.11. – P.1142-1148.
31. Furuse J., Okusaka T., Bridgewater J. et al. Lessons from the comparison of two randomized clinical trials using gemcitabine and cisplatin for advanced biliary tract cancer. Critical Reviews in Oncology // Hematology. – 2011. – Vol.80. – P.31-39.