

# Собственный опыт применения двойной анти-HER2 терапии при раке внутрипеченочных желчных протоков

П. В. Голубев<sup>1</sup>, Е. С. Кузьмина<sup>1</sup>, И. А. Покатаев<sup>1</sup>, С. А. Голубева<sup>2</sup>, Д. С. Конторович<sup>1</sup>, Р. С. Сыдыкова<sup>1</sup>, С. А. Партс<sup>1</sup>, В. Н. Галкин<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ГБУЗ города Москвы «Городская клиническая больница имени С. С. Юдина Департамента здравоохранения города Москвы», Москва

<sup>2</sup> Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Москва

## РЕЗЮМЕ

Рак билиарного тракта является редким и одним из наиболее агрессивных злокачественных новообразований. Основным методом радикального лечения является хирургический. Однако, только у 1/3 больных возможно применение данного подхода, остальные же пациенты имеют нерезектабельный, местно-распространенный или уже метастатический процесс. Лечебной тактикой данной группы больных является системная лекарственная противоопухолевая терапия. В данной статье мы представляем описание клинического случая эффективного лечения пациента с распространенной внутрипеченочной холангиокарциномой с использованием не только стандартных цитостатиков, но и современных таргетных препаратов.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** холангиокарцинома, рак желчного протока, рак внутрипеченочного желчного протока, анти-HER2-терапия, трастузумаб, пертузумаб.

**КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Own experience of using anti-HER2 therapy for cancer of the intrahepatic cholangiocarcinoma

P. V. Golubev<sup>1</sup>, E. S. Kuzmina<sup>1</sup>, I. A. Pokataev<sup>1</sup>, S. A. Golubeva<sup>2</sup>, D. S. Kontorovich<sup>1</sup>, R. S. Sydykova<sup>1</sup>, S. A. Parts<sup>1</sup>, V. N. Galkin<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Moscow City Hospital named after S. S. Yudin, Moscow, Russia.

<sup>2</sup> P. A. Herzen Moscow Oncology Research Institute – Branch of National Medical Radiology Research Center, Moscow, Russia.

## SUMMARY

Cancer of the biliary tract is rare and one of the most aggressive malignancies. The main method of radical treatment is surgical. However, only 1/3 of patients can use this approach, while the rest of the patients have an unresectable, locally widespread or already metastatic process. The therapeutic tactic of this group of patients is systemic drug antitumor therapy. In this article, we present a description of a clinical case of effective treatment of a patient with advanced intrahepatic cholangiocarcinoma using not only standard cytostatics, but also modern targeted drugs.

**KEYWORDS:** cholangiocarcinoma, intrahepatic cholangiocarcinoma, anti-HER2-therapy, trastuzumab, pertuzumab.

**CONFLICT OF INTEREST.** The authors declare no conflict of interest.

## Введение

Холангиоцеллюлярный рак (ХЦР) бесспорно можно отнести к группе орфанных заболеваний, которое составляет всего 3% от всех опухолей желудочно-кишечного тракта (ЖКТ)[1].

В настоящее время к холангиокарциноме относят 3 группы опухолей в зависимости от локализации и этиологии: рак желчного пузыря, рак внутри – и внепеченочных желчных протоков. Рак протоков ворот печени (до 50% всего ХЦР) относят к опухолям внепеченочной локализации (опухоль Клацкина). Несколько реже встречается опухоли дистальной локализации – до 40%, и только у 10% определяются опухоли внутрипеченочных желчных протоков. Именно такой клинический случай мы бы хотели представить в нашей статье.

Онкологические результаты лечения больных раком желчевыводящей системы остаются неудовлетворительными. Выполнить радикальное хирургическое вмешательство удается

только у 30–35% больных, а показатель 5-летней общей выживаемости у таких пациентов варьирует от 11 до 40% [2–6].

Более 2/3 пациентов на момент постановки диагноза имеют нерезектабельный, местно-распространенный или уже метастатический процесс. Основной лечебной тактикой данной группы больных является системная лекарственная противоопухолевая терапия. До недавнего времени, основой противоопухолевой терапии являлось использование стандартных цитостатиков. Однако в настоящее время в повседневную практику врача-онколога вошли иммуноонкологические и таргетные препараты, которые позволили улучшить результаты лечения [7, 8]. В данной статье мы представляем описание клинического случая эффективного лечения пациента с распространенным внутрипеченочным холангиоцеллюлярным раком (ВПХЦР) с использованием не только стандартных цитостатиков, но и современных таргетных препаратов.

### Клинический случай

Пациентка X 59 лет, в феврале 2023 года, по поводу узловых образований обеих долей щитовидной железы проходила комплексное обследование в условиях ГКОБ № 1 ДЗМ (в настоящее время – Онкологический центр № 1 ГКБ им СС Юдина ДЗМ). По данным ультразвукового исследования (УЗИ) брюшной полости выявлены суспензионные очаги в печени. Выполнена магнитно-резонансная томография (МРТ) брюшной полости, по данным которой визуализируются множественные образования печени (около 7) с вовлечением стенок желчного пузыря, левой и промежуточной печеночных вен, а также лимфаденопатия в области ворот печени. С целью морфологической верификации в мае 2023 года выполнена биопсия образования печени под УЗИ-контролем. По данным планового морфологического и иммуногистохимического (ИГХ) исследований верифицирована внутрипеченочная холангиокарциномамалых протоков. Выполнено комплексное обследование в объеме: компьютерная томография органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза с контрастированием, эзофагогастродуоденоскопия, колоноскопия. Данных за отдаленное метастазирование не получено. Учитывая распространенность опухолевого процесса, невозможность выполнения радикального хирургического вмешательства, возраст и сохраннный соматический статус, пациентке с июня 2023 года начато проведение полихимиотерапии (ПХТ) 1 линии по схеме GemCis: Гемцитабин 1000 мг/м<sup>2</sup> в 1-й и 8-й дни + цисплатин 25 мг/м<sup>2</sup> в 1-й и 8-й дни, каждые 3 недели. С июня по август 2023 года пациентке реализовано 3 курса ПХТ по вышеуказанной схеме, в процессе которых также выполнено молекулярно-генетическое исследование (МГИ) с целью поиска таргетных мишеней и возможных лечебных опций. У пациентки отсутствовала мутация в 15 экзоне гена BRAF и микросателлитная нестабильность (MSS), но при этом определялась гиперэкспрессия HER2 (3+). По данным контрольной комплексной КТ от августа 2023 года

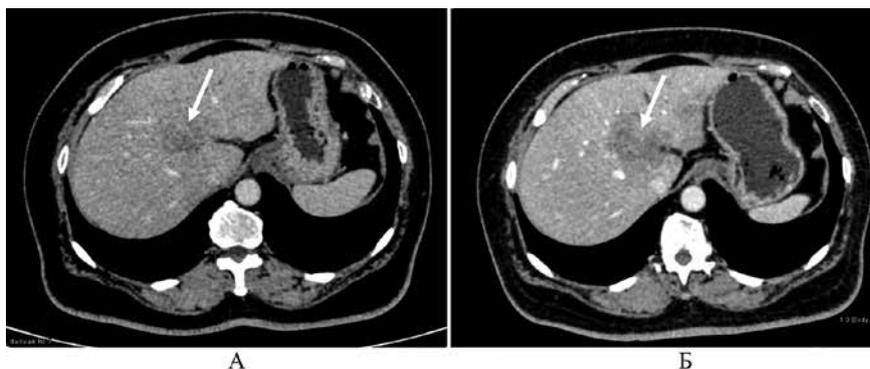


Рисунок 1. Динамика по КТ на фоне 1 линии ПХТ по схеме GemCis: А – стартовое исследование от июня 2023 года (BASELINE); Б – после 3 курсов ПХТ от августа 2023 года (ПРОГРЕССИРОВАНИЕ)

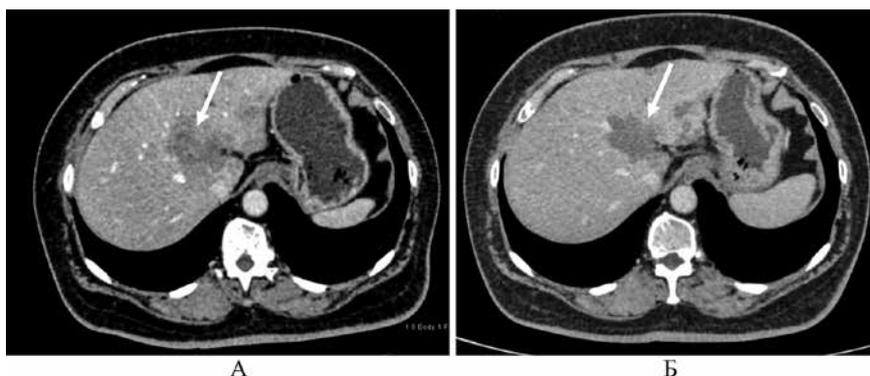


Рисунок 2. Динамика по КТ на фоне 2 линии ПХТ по схеме GemCis: А – стартовое исследование от августа 2023 года (BASELINE); Б – после 3 курсов ПХТ от декабря 2023 года (НАДИР)

(после 3 курсов ПХТ по схеме GemCis) определялось прогрессирование заболевания в виде увеличения размеров очагов печени, наибольшие из которых:

- в S4a с переходом на S8 53×67мм (ранее до 37×44 мм);
- в S3 размерами 22×30 мм (ранее до 19×22 мм);
- в S4b с признаками вовлечения стенок дна желчного пузыря, размерами 18×21 мм (ранее до 14×16 мм) (рис. 1). ВБП на первой линии стандартной химиотерапии по схеме GemCis составила всего 3 месяца.

Клиническая ситуация была обсуждена на расширенном онкологическом консилиуме, где с учетом распространенности опухолевого процесса, морфологической и ИГХ структуры опухоли, в качестве второй линии противоопухолевого лечения была рекомендована химио-таргетная терапия по схеме: трастузумаб 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) 1 раз в 21 день + пертузумаб 420 мг (нагрузочная доза 840 мг) 1 раз в 21 день + паклитаксел 80 мг/м<sup>2</sup> еженедельно. С сентября 2023 года начато лечение по вышеуказанной схеме. По данным контрольных обследований после 3 курсов химио-таргетной терапии в декабре 2023 года отмечалось уменьшение таргетных очагов в печени на 20% по критериям RECIST 1.1. (рис. 2). Кроме этого, в связи с гематологической (лейкопения 2 степени и нейтропения 3 степени) и гастроинтестинальной токсичностью (диарея 1–2 степени), со второго курса доза паклитаксела редуцирована до 60 мг/м<sup>2</sup>.

Вторая линия лекарственной противоопухолевой терапии продолжена. По данным контрольных обследований в марте 2024 года (после 6 курсов комбинированной химио-таргетной терапии) зафиксировано прогрессирование заболевания в виде увеличения размеров ранее определяемых и появления новых метастатических очагов в печени (рис. 3). ВБП во второй линии химиотерапии в комбинации с анти-HER2 агентами составила 7 месяцев.

В связи с прогрессированием опухолевого процесса и сохраннным статусом пациентки с марта 2024 года было начато проведение 3 линии паллиативной лекарственной терапии по схеме FOLFOX.



Рисунок 3. Динамика по КТ на фоне 2 линии ПХТ по схеме GemCis: А – стартовое исследование от августа 2023 года (BASELINE); Б – после 3 курсов ПХТ от декабря 2023 года (НАДИР); В – после 6 курсов ПХТ от марта 2024 года (ПРОГРЕССИРОВАНИЕ)

## Обсуждение

Безусловно, показатели выживаемости больных с ХЦР остаются неудовлетворительными. «Золотым» стандартом первой линии является комбинированная химиотерапия по схеме GemCis: Гемцитабин 1000 мг м2 в 1-й и 8-й дни + цисплатин 25 мг/м2 в 1-й и 8-й дни, каждые 3 недели [9].

Добавление иммуноонкологических препаратов к химиотерапии 1 линии позволило несколько увеличить общую и безрецидивную выживаемость. По данным рандомизированного исследования III фазы TOPAZ-1, добавление ингибитора рецептора программируемой гибели клеток (PDL-1) дурвалумаба к стандартной ХТ 1 линии GemCis позволило увеличить медиану ОВ с 11,5 до 12,8 месяцев, а также медиану ВВП с 5,7 до 7,2 месяцев [10].

Увеличение общей выживаемости достигнуто и при добавлении пембролизумаба. Согласно результатам исследования KEYNOTE-966, комбинация пембролизумаб + GemCis в качестве 1 линии распространенного ХЦР позволяет увеличить медиану ОВ с 10,9 до 12,7 месяцев, но при этом не влияя на ВВП. Оба режима химио-иммунотерапии продемонстрировали приемлемый профиль токсичности, не снижая качество жизни больных [11].

Согласно отечественным клиническим рекомендациям, оптимальная схема 2 линии до конца не определена. Рекомендуется проведение ИГХ и МГИ исследований, с последующим назначением молекулярно-направленной терапии. В случае отсутствия таргетных мишеней рекомендуется использование схем с включением оксалиплатина, 5-фторурацила, либо иринотекана [12].

Частота встречаемости генетических поломок при билиарном раке варьируется в зависимости от локализации. Наиболее часто встречается амплификация HER2 при раке желчного пузыря, до 20%. Наиболее редким является обнаружение транслокации NTRK при всех локализациях, менее 1%, а также транслокация FGFR2 при внутрипеченочной холангиокарциноме (1%) и раке желчного пузыря (1%), а при внутрипеченочном ХЦР данное онкогенное изменение выявляется в 10% случаев [8].

Для пациентов с внутрипеченочной локализацией холангиокарциномы (как в представленном клиническом случае), частота встречаемости гиперэкспрессии HER2 не превышает 3–6%, при этом у 10% больных встречается MSI-H статус [13].

Несколько чаще встречается мутация IDH1/2 (до 25%). При этом пациенты, у которых обнаруживается данная генетическая перестройка имеют значительно лучшие показатели

выживаемости. По данным исследования MaB в соавт., группа больных с мутацией IDH1/2 имели статистически значимые более высокие показатели общей ( $p=0,006$ ) и безрецидивной ( $p=0,031$ ) выживаемости. При дальнейшем многофакторном анализе подтверждено, что мутация в гене IDH1/2 является фактором благоприятного прогноза ВВП [14, 15].

Несколько реже встречаются мутации в генах KRAS (9,5%) и NRAS (3,6%), прогностическая роль которых до конца не определена. Также, при ВПХЦР достаточно редко обнаруживается мутация в гене BRAFV600, от 3,3% до 9% [16, 17].

Одним из важных аспектов молекулярно-направленной терапии ХЦР, на наш взгляд, является также определение статуса PIK3CA. Доподлинно известно, что пациенты с мутацией в гене PIK3CA при иных опухолевых процессах имеют худшие показатели выживаемости. Частота встречаемости данной поломки при внутрипеченочной холангиокарциноме составляет также от 4% до 9% [16, 18].

Гиперэкспрессия HER2 безусловно является таргетной мишенью для назначения молекулярно-направленной терапии. Продемонстрировано большое количество крупных рандомизированных исследований, в которых доказана эффективность анти-HER2 терапии при опухолях различных локализаций. В настоящее время нам доступны результаты единичных исследований, демонстрирующие аналогичную возможность и при холангиокарциноме [19–23].

В исследовании Па фазы HainsworthJD в соавт., был включен 251 пациент с 35 различными типами злокачественных новообразований, которые получали комбинированную анти-HER2 терапию. Число больных с ХЦР составило всего 7 пациентов, что в очередной раз подчеркивает редкость данной нозологической формы опухоли. Через 6 недель лечения (2 цикла трастузумаб + пертузумаб) оценивался объективный ответ. Полный ответ не был зафиксирован ни у одного больного, частичный ответ у 2 (29%), стабилизация более 120 дней у 3 (28%) пациентов [24].

В многоцентровое исследование Па фазы, опубликованное в журнале *The Lancet Oncology* в 2021 году было включено 39 пациентов с HER2-позитивным преддечным раком билиарного тракта, которые в качестве лечебной опции получали комбинированную таргетную терапию трастузумаб + пертузумаб. Медиана наблюдения составила 8,1 месяцев. Первичная конечная точка – оценка частоты объективного ответа (ЧОО). У 9 из 39 пациентов достигнут частичный ответ по критериям RECIST 1.1, ЧОО составила 23%. Нежелательные явления 3–4 степени тяжести на фоне

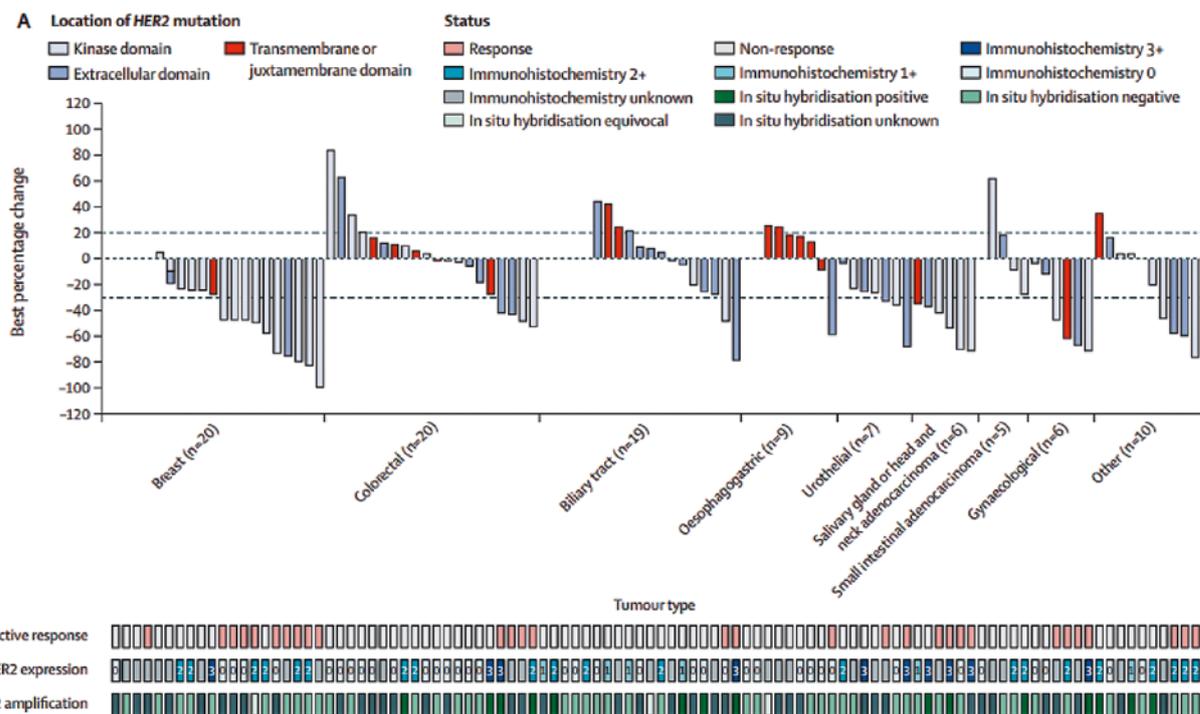


Рисунок 4. Ответ на терапию трастузумаб-дерукстеканом в зависимости от локализации опухолевого процесса в исследовании DESTINYPanTumor01

проводимого лечения были отмечены у 18 (46%) из 39 пациентов, наиболее частыми из которых являлись повышение уровня печеночных ферментов (АЛТ и АСТ). Нежелательных явлений 4 степени или летальных исходов, связанных с данным лечением зафиксировано не было. В заключении авторы делают вывод об удовлетворительной переносимости и перспективности комбинированной таргетной терапии при лечении HER2-положительного ХЦР [25].

В работе наших коллег из Южной Кореи, опубликованной в 2023 году, была проанализирована комбинация химиотерапии по схеме FOLFOX с анти-HER2 агентом (трастузумабом) в качестве второй линии у пациентов с ХЦР. Всего в исследование было включено 34 пациента, которые в качестве первой линии лечения по поводу нерезектабельного ХЦР получили химиотерапию по схеме GemCis. Медиана ВБП на второй линии лечения составила 5,1 месяц, а медиана ОВ 10,7 месяцев. Контроль над болезнью зафиксирован у 79,4%. В заключении авторы делают вывод о перспективности применения трастузумаба в комбинации со схемой FOLFOX в качестве второй линии у пациентов с ХЦР [26].

В июне 2024 года в журнале *The Lancet Oncology* опубликовано исследование II фазы DESTINYPanTumor01, которое, по нашему мнению, демонстрирует перспективные возможности таргетной терапии HER2-положительного ХЦР. В анализ из 29 стран мира было включено 102 пациента с неоперабельными или метастатическими солидными опухолями с мутацией, амплификацией или гиперэкспрессией HER2. Все больные получали до этого одну и более линий противоопухолевой терапии, в том числе и анти-Her2 агенты. В настоящем исследовании изучалась эффективность нового таргетного препарата трастузумаб дерукстеканом (T-DXd) в дозе 5,4мг/кг 1 раз в 3 недели у предлеченных больных с солидными опухолями. Стоит отметить, что данный препарат уже продемонстрировал свою эффективность при лечении

некоторых HER2-положительных опухолей, в первую очередь при раке молочной железы и раке желудка [27, 28]. Наибольшее количество пациентов получали T-DXd по поводу прогрессирующего рака молочной железы (20, 20%), колоректального рака (20, 20%), билиарного рака (19, 19%), кардиоэзофагального перехода (9, 9%), уротелиального рака (7,7%) и рака слюнных желез (6, 6%). Медиана наблюдения составила 8,61 месяцев. Объективный ответ в общей группе составил 32,4%, а средняя продолжительность ответа составила 11,0 месяцев. Контроль над заболеванием через 6 недель терапии трастузумаб дерукстеканом по оценке исследователя составил 70,6%. Медиана ВБП составила 5,4 месяца. Также, в данной статье представлены наиболее выраженные ответы на проводимое лечение отдельно по нозологическим формам (рис. 4).

Как видно из представленного графика, пациенты с гиперэкспрессией HER2 в том числе и с ХЦР достигли выраженного ответа при терапии трастузумаб дерукстеканом [29].

Безусловно, уже имеющиеся данные, в том числе и по результатам лечения других опухолей, говорят о перспективности применения нового анти-HER2 агента в реальной клинической практике.

## Заключение

Учитывая редкость рака билиарного тракта, а также неудовлетворительные результаты стандартной цитостатической терапии, применение современных таргетных и иммуноонкологических препаратов представляется крайне перспективным. Мировой опыт, а так же наш клинический случай демонстрируют эффективность применения таргетных агентов при HER2-экспрессии у больных ХЦР. В тоже время, более крупные рандомизированные исследования помогут бы практикующему врачу-онкологу в планировании лечебной тактики у пациентов с холангиокарциномой при наличии генетических поломок.

## Список литературы / References

- Buettner S, van Vugt J L, Ijzermans J N, Groot Koerkamp B. Intrahepatic cholangiocarcinoma: current perspectives. *Oncotargets Ther*. 2017; 10: 1131–1142. DOI: 10.2147/OTT.S93629.
- Shaib YH, Davila JA, McGlynn K, El-Serag HB. Rising incidence of intrahepatic cholangiocarcinoma in the United States: a true increase? *J Hepatol*. 2004;40(3):472–477. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2003.11.030>
- Khan SA, Emadossadaty S, Ladepe NG, Thomas HC, Elliott P, Taylor-Robinson SD et al. Rising trends in cholangiocarcinoma: is the ICD classification system misleading us? *J Hepatol*. 2012;56(4):848–854. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2011.11.015>
- Shin HR, Oh JK, Lim MK, Shin A, Kong HJ, Jung KW et al. Descriptive epidemiology of cholangiocarcinoma and clonorchiasis in Korea. *J Korean Med Sci*. 2010;25(7):1011–1016. <https://doi.org/10.3346/jkms.2010.25.7.1011>
- Bertuccio P, Bosetti C, Levi F, Decarli A, Negri E, Vecchia CL. A comparison of trends in mortality from primary liver cancer and intrahepatic cholangiocarcinoma in Europe. *Ann Oncol*. 2013;24(6):1667–1674. <https://doi.org/10.1093/annonc/mds652>
- Tyson GL, El-Serag HB. Risk factors for cholangiocarcinoma. *Hepatology*. 2011;54(1):173–184. <https://doi.org/10.1002/hep.24351>
- Buettner S, van Vugt J L, Ijzermans J N, Groot Koerkamp B. Intrahepatic cholangiocarcinoma: current perspectives. *Oncotargets Ther*. 2017; 10: 1131–1142. DOI: 10.2147/OTT.S93629.
- Гурмиков Б. Н., Коваленко Ю. А., Пайчадзе А. А., Маринова Л. А., Гришкевич А. А., Чжао А. В. Отдаленные результаты хирургического лечения внутрипеченочного холангиоцеллярного рака в зависимости от мутационного статуса опухоли. *Онкология. Журналим. П. А. Герцена*. 2021;10(6):6–13. G
- Urmikov BN, Kovalenko YA, Paichadze AA, Marinova LA, Gritskovich AA, Zhao AV. Long-term results of surgical treatment for intrahepatic cholangiocarcinoma according to the tumor mutation status. *P. A. Herzen Journal of Oncology*. 2021;10(6):6–13. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/onkolog2021100616>
- Valle J, Wasan H, Palmer D, Cunningham D, Anthony A, Maraveyas A, et al. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. *N Engl J Med*. 2010;362(14):1273–1281. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0908721>
- Oh D Y, He A R, Qin S, Chen L, Okusaka T, Vogel A, et al. A phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled study of durvalumab in combination with gemcitabine plus cisplatin (GemCis) in patients (pts) with advanced biliary tract cancer (BTC): TOPAZ-1. *J Clin Oncol*. 2022;40(Suppl. 4):378. [https://doi.org/10.1200/JCO.2022.40.4\\_suppl.378](https://doi.org/10.1200/JCO.2022.40.4_suppl.378)
- Kelley RK, Ueno M, Yoo C, Finn RS, Furuse J, Ren Z, You T, Klumpen HJ, Chan SL, Ozaka M, Verslype C, Bouattour M, Park JO, Barajas O, Pelzer U, Valle JW, Yu L, Malhotra U, Siegel AB, Edeline J, Vogel A; KEYNOTE-966 Investigators. Pembrolizumab in combination with gemcitabine and cisplatin compared with gemcitabine and cisplatin alone for patients with advanced biliary tract cancer (KEYNOTE-966): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2023 Jun 3;401(10391):1853–1865. doi: 10.1016/S0140-6736(23)00727-4.
- Савченко ИВ, Бредер ВВ, Стилидис ИС, Лактионов КК, Кудашкин НЕ, Егорова АВ, Чулкова СВ. Вторая линия лекарственной терапии биллиарного рака. *Медицинский Совет*. 2022;(22):136–147. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-22-136-147>
- Savchenko IV, Breder VV, Stiliadis IS, Laktionov KK, Kudashkin NE, Egorova AV, Chulkova SV. Second line drug therapy for biliary cancer. *Meditsinskisovet = Medical Council*. 2022;(22):136–147. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-22-136-147>
- Weinberg BA, Xiu J, Lindberg MR, Shields AF, Hwang JJ, Poorman K, Salem ME, Pishvaian MJ, Holcombe RF, Marshall JL, Morse MA. Molecular profiling of biliary cancers reveals distinct molecular alterations and potential therapeutic targets. *J Gastrointest Oncology*. 2019;10(4):652–662. <https://doi.org/10.21037/jgo.2018.08.18>
- Ma B, Meng H, Tian Y, Wang Y, Song T, Zhang T, Wu Q, Cui Y, Li H, Zhang W, Li Q. Distinct clinical and prognostic implication of IDH1 T246M mutation and other most frequent mutations in large duct and small duct subtypes of intrahepatic cholangiocarcinoma. *BMC cancer*. 2020;20(1):318.
- Jusukul A, Cutcutache I, Yong CH, Lim JQ, Huang MN, Padmanabhan N, et al. Whole-Genome and Epigenomic Landscapes of Ethnologically Distinct Subtypes of Cholangiocarcinoma. *CancerDiscov*. 2017;7(10):1116–1135. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-17-0368>
- Waller D, Hartmann S, Waidmann O. Update on cholangiocarcinoma: Potential impact of genomic studies on clinical management. *J Gastroenterol*. 2017;53(6):575–581. <https://doi.org/10.1055/s-0043-102581>
- Goeppert B, Frauenschuh L, Renner M, et al. BRAF V600E-specific immunohistochemistry reveals low mutation rates in biliary tract cancer and restriction to intrahepatic cholangiocarcinoma. *ModPathol*. 2014;27(7):1028–1034. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2013.206>
- Chen MH, Chiang KC, Cheng CT, Huang SC, Chen YY, Chen TW, Yeh TS, Jan YY, Wang HM, Weng JJ, Chang PM, Liu CY, Li CP, Chao Y, Chen MH, Huang CY, Yeh CN. Antitumor activity of the combination of an HSP90 inhibitor and a PI3K/mTOR dual inhibitor against cholangiocarcinoma. *Oncotarget*. 2014;5(9):2372–2389. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.1706>
- Javle M, Churi C, Kang HC, Shroff R, Janku F, Surapaneni R, Zuo M, Barrera C, Alshamsi H, Krishnan S, Mishra L, Wolff RA, Kaseb AO, Thomas MB, Siegel AB. HER2/neu-directed therapy for biliary tract cancer. *J Hematol Oncol*. 2015;8:58. <https://doi.org/10.1186/s13045-015-0155-z>
- Law LY. Dramatic response to trastuzumab and paclitaxel in a patient with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic cholangiocarcinoma. *J Clin Oncol*. 2012;30(27):e271–273. <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.42.3061>
- Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, Goldhirsch A, Untch M, Smith I, Gianni L, Baselga J, Bell R, Jackisch C, et al.; Herceptin Adjuvant (HERA) Trial Study Team. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2005;353(16):1659–1672. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa052306>
- Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki A, Lordick F, Ohtsu A, Omuro Y, Satoh T, et al.; ToGA Trial Investigators. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2010;376(9742):687–697. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61121-x](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61121-x)
- Вторушин С. В., Крахмаля Н. В., Завалишина Л. Э., Кузнецова О. А., Москвина Л. В., Франк Г. А. Определение HER2-статуса карцином различных локализаций. *Архив патологии*. 2023;85(6):31–46.
- Vtorushin SV, Krakhmal NV, Zavalishina LE, Kuznetsova OA, Moskvina LV, Frank GA. Assessment of HER2 status of carcinomas of various localizations. *Russian Journal of Archive of Pathology*. 2023;85(6):31–46. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/patol2023850631>
- Hainsworth JD, Meric-Bernstam F, Swanton C, Hurwitz H, Spigel DR, Sweeney C, Burris H, Bose R, Yoo B, Stein A, Beattie M, Kurzrock R. Targeted Therapy for Advanced Solid Tumors on the Basis of Molecular Profiles: Results From MyPathway, an Open-Label, Phase IIa Multiple Basket Study. *J Clin Oncol*. 2018;36(6):536–542. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.75.3780>
- Javle M, Borad M, J, Azad N, S, Kurzrock R, Abou-Alfa G, K, George B, Hainsworth J, Meric-Bernstam F, Swanton C, Sweeney C, J, Friedmann C, F, Bose R, Spigel D, R, Wang, Y, Levy, J, Schulze, K, Cuchelkar, V, Patel, A., & Burris, H. (2021). Pertuzumab and trastuzumab for HER2-positive, metastatic biliary tract cancer (My Pathway): a multicentre, open-label, phase 2a, multiple basket study. *The Lancet Oncology*, 22(9), 1290–1300. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00336-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00336-3)
- Lee CK, Chon HJ, Cheon J, Lee MA, Im HS, Jang JS, Kim MH, Park S, Kang B, Hong M, Kim JW, Park HS, Kang MJ, Park YN, Choi HJ. Trastuzumab plus FOLFOX for HER2-positive biliary tract cancer refractory to gemcitabine and cisplatin: a multi-institutional phase 2 trial of the Korean Cancer Study Group (KCSG-HB 19-14). *Lancet GastroenterolHepatol*. 2023 Jan;8(1):56–65. doi: 10.1016/S2468-1253(22)00335-1. Epub 2022 Oct 31.
- Modi S, Jacot W, Yamashita T, Sohn J, Vidal M, Tokunaga E, Tsurutani J, Ueno NT, Prat A, Chae YS, Lee KS, Niikura N, Park YH, Xu B, Wang X, Gil-Gil M, Li W, Pierra JY, Im SA, Moore HCF, Rugo HS, Yerushalmi R, Zagouri F, Gombos A, Kim SB, Liu Q, Luo T, Saura C, Schmid P, Sun T, Gambhire D, Yung L, Wang Y, Singh J, Vitazka P, Meinhart G, Harbeck N, Cameron DA; DESTINY-Breast04 Trial Investigators. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Low Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2022 Jul 7;387(1):9–20. doi: 10.1056/NEJMoa2203690.
- Shitara K, Bang YJ, Iwasa S, Sugimoto N, Ryu MH, Sakai D, Chung HC, Kawakami H, Yabusaki H, Lee J, Saito K, Kawaguchi Y, Kamio T, Kojima A, Sugihara M, Yamaguchi K; DESTINY-Gastric01 Investigators. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Gastric Cancer. *N Engl J Med*. 2020 Jun 18;382(25):2419–2430. doi: 10.1056/NEJMoa2004413.
- Bob T Li et al. Trastuzumab deruxtecan in patients with solid tumours harbouring specific activating HER2 mutations (DESTINY-PanTumor01): an international, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2024 Jun;25(6):707–719. doi: 10.1016/S1470-2045(24)00140-2.

Статья поступила / Received 19.06.24

Получена после рецензирования / Revised 29.07.24

Принята в печать / Accepted 03.09.24

## Сведения об авторах

**Голубев Павел Вячеславович**, к.м.н., врач-онколог химиотерапевтического отделения № 2 Онкологического центра № 1<sup>1</sup>. ORCID: 0000-0003-3532-6476

**Кузьмина Евгения Сергеевна**, заведующая химиотерапевтическим отделением № 2 Онкологического центра № 1. ORCID: 0009-0007-2856-5176

**Покатаев Илья Анатольевич**, д.м.н., руководитель службы химиотерапевтического лечения Онкологического центра № 1<sup>1</sup>. ORCID: 0000-0001-9864-3837

**Голубева Софья Артемовна**, врач-онколог отделения комбинированных методов лечения № 1<sup>2</sup>. ORCID: 0000-0002-0633-1738

**Конторович Дарья Сергеевна**, врач-рентгенолог отделения лучевой диагностики Онкологического центра № 1<sup>1</sup>. ORCID: 0000-0002-9189-1835

**Сыдыкова Розана Саматовна**, врач-онколог химиотерапевтического отделения № 2 Онкологического центра № 1<sup>1</sup>. ORCID: 0000-0002-5569-3655

**Партс Сергей Адольфович**, к.м.н., заместитель главного врача по онкологии<sup>1</sup>. ORCID: 0009-0003-9954-4584

**Галкин Всеволод Николаевич**, д.м.н., профессор, главный врач<sup>1</sup>. ORCID: 0000-0002-6619-6179

<sup>1</sup>ГБУЗ города Москвы «Городская клиническая больница имени С. С. Юдина Департамента здравоохранения города Москвы», Москва

<sup>2</sup>Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Москва

Автор для переписки: Голубев Павел Вячеславович. E-mail: golubev194@gmail.com

## About authors

**Golubev Pavel V.**, PhD Med, oncologist at Chemotherapy Dept No 2, Oncology Center No 1<sup>1</sup>. ORCID: 0000-0003-3532-6476

**Kuzmina Evgeniya S.**, head of Chemotherapy Dept No 2, Oncology Center No 1<sup>1</sup>. ORCID: 0009-0007-2856-5176

**Pokataev Ilya A.**, DM Sci (habil.), head of Chemotherapy Treatment Service, Oncology Center No 1<sup>1</sup>. ORCID: 0000-0001-9864-3837

**Golubeva Sofia A.**, oncologist at Combined Treatment Dept No 1<sup>2</sup>. ORCID: 0000-0002-0633-1738

**Kontorovich Daria S.**, radiologist at Dept of Radiation Diagnostics, Oncology Center No 1<sup>1</sup>. ORCID: 0000-0002-9189-1835

**Sydykova Rozana S.**, oncologist at Chemotherapy Dept No 2, Oncology Center No 1<sup>1</sup>. ORCID: 0000-0002-5569-3655

**Parts Sergey A.**, PhD Med, deputy chief physician for Oncology<sup>1</sup>. ORCID: 0009-0003-9954-4584

**Galkin Vsevolod N.**, DM Sci (habil.), professor, chief physician<sup>1</sup>. ORCID: 0000-0002-6619-6179

<sup>1</sup>Moscow City Hospital named after S. S. Yudin, Moscow, Russia.

<sup>2</sup>P. A. Herzen Moscow Oncology Research Institute – Branch of National Medical Radiology Research Center, Moscow, Russia.

Corresponding author: Golubev Pavel V. E-mail: golubev194@gmail.com

**Для цитирования:** Голубев П. В., Кузьмина Е. С., Покатаев И. А., Голубева С. А., Конторович Д. С., Сыдыкова Р. С., Партс С. А., Галкин В. Н. Собственный опыт применения двойной анти-HER2 терапии при раке внутрипеченочных желчных протоков. *Медицинский алфавит*. 2024; (32): 14–18. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-32-14-18>

**For citation:** Golubev P. V., Kuzmina E. S., Pokataev I. A., Golubeva S. A., Kontorovich D. S., Sydykova R. S., Parts S. A., Galkin V. N. Own experience of using anti-HER2 therapy for cancer of the intrahepatic cholangiocarcinoma. *Medical alphabet*. 2024; (32): 14–18. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-32-14-18>

