

На правах рукописи

ТУРЛАК

Анастасия Сергеевна



**ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ РЕНТГЕНЭНДОВАСКУЛЯРНЫХ
МЕТОДИК В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С НЕРЕЗЕКТАБЕЛЬНОЙ
ВНУТРИПЕЧЕНОЧНОЙ ХОЛАНГИОКАРЦИНОМОЙ**

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург – 2026

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

Козлов Алексей Владимирович – доктор медицинских наук

Официальные оппоненты:

Виришке Эдуард Рейнгольдович – доктор медицинских наук, федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий рентгенооперационным блоком отдела интервенционной радиологии НИИ клинической и экспериментальной радиологии, врач по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению.

Степанова Юлия Александровна – доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, старший научный сотрудник отделения ультразвуковой диагностики.

Ведущее учреждение: федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «21» октябрь 2026 г. в 12:00 часов на заседании диссертационного совета 21.1.055.01 при федеральном государственном бюджетном учреждении «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 197758, г. Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, д. 70.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова» Минздрава России и на сайте центра:
<https://rrcrst.ru/dissertacionnyj-soviet-21.1.055.01/zashhityi-dissertaczij/>

Автореферат разослан « » 2026 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор медицинских наук

Козлов Алексей Владимирович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

Совершенствование методов лечения внутрипеченочной холангиоцеллюлярной карциномы (ХЦК) является актуальным вопросом клинической онкологии из-за увеличения показателей заболеваемости и неблагоприятного прогноза. Неудовлетворительные результаты выживаемости связаны с бессимптомным течением и поздним выявлением опухолевого процесса (Гурмиков Б.Н. и соавт., 2019; Чжао А.В. и др., 2021; Khan S.A., et al., 2019; Qurashi M. et al., 2025).

Средняя заболеваемость внутрипеченочной ХЦК в мире составляет меньше 2 человек на 100 000 населения, но в эндемичных районах может увеличиться в 40 раз (Замотина А.Г. и соавт., 2024; Danpanichkul P. et al., 2024; Qurashi M. et al., 2025). По данным онкологических канцер-регистров за последние 15-20 лет заболеваемость ХЦК выросла во всем мире в 2-3 раза. В России также отмечено увеличение впервые выявленных больных первичным раком печени с 3058 в 2013 г. до 4091 в 2023 г. (Каприн А.Д. и соавт., 2024; Wang Y. et al., 2024).

Радикальное хирургическое удаление ХЦК сопровождается наилучшими результатами лечения: общая выживаемость составляет 28-30 мес; 5-летняя выживаемость 11-40%, а в случаях R0-резекции и отсутствии поражения лимфатических узлов может достигать 63% (Utada M. et al., 2014; Moris D. et al., 2023). К сожалению, через 20 мес. после радикальной операции рецидив возникает у 60%. С другой стороны, хирургический метод возможен лишь у трети пациентов из-за большого числа впервые выявленных опухолей на поздних стадиях (Бредер В.В. и соавт., 2023; Amini N. et al., 2014; Krenzien F. et al., 2022; Mauro E. et al., 2023; Olthof P. et al., 2023; Kodali S. et al., 2024).

«Золотым стандартом» лечения нерезектабельной ХЦК является системная химиотерапия (СХТ) по схеме GEMCIS, сопровождающаяся медианой времени до прогрессирования 8,0 мес. и выживаемости 11,7 мес. (Бредер В.В. и соавт., 2023; Valle et al., 2010; Alvaro D. et al., 2023). Добавление к схеме иммунотерапии увеличило показатель медианы общей выживаемости до 12,9 мес. (Kelley R. et al., 2023; Rimini M. et al., 2023). Вторая и последующие линии СХТ в настоящее время малоэффективны и продолжают находиться в стадии изучения.

Регионарная химиотерапия (РХТ) широко применяется при злокачественных новообразованиях печени: гепатоцеллюлярной карциноме и метастатическом поражении. В последнее годы растет число публикаций, посвященных локорегионарному лечению ХЦК (Таразов П.Г. и соавт., 2021; Woodhead G. et al., 2024). Одним из преимуществ внутриартериальной химиотерапии является интенсификация лечебного эффекта на опухоль при снижении общей токсичности. Метод лечения «внутриартериальная эмболизация (химиоэмболизация) опухолей» у модели пациента «первичные и метастатические злокачественные новообразования печени» включен в перечень видов высокотехнологичной медицинской помощи Минздрава России. Однако, в доступной литературе встречается небольшое число работ, посвященных комбинации химиоинфузии (ХИ) и химиоэмболизации (ХЭ) печеночной артерии, их сочетанию с СХТ и иммунной терапией у больных ХЦК, поэтому дальнейшие исследования возможностей РХТ следует признать теоретически обоснованными и перспективными.

Таким образом, актуальным является повышение эффективности лечения пациентов с нерезектабельной внутрипеченочной ХЦК.

Цель исследования

Повышение эффективности лечения больных нерезектабельной внутрипеченочной холангиокарциномой с помощью рентгенэндоваскулярных методик.

Задачи исследования

1. Определить безопасность рентгенэндоваскулярных методик, а также структуру осложнений регионарной химиотерапии у больных нерезектабельной внутрипеченочной холангиокарциномой.
2. Сравнить частоту и выраженность нежелательных явлений при проведении регионарной химиотерапии, системной химиотерапии и их последовательного применения.
3. Провести сравнительную оценку непосредственного ответа на лечение при использовании регионарной и системной химиотерапии, а также их комбинации у пациентов с нерезектабельной внутрипеченочной холангиокарциномой.
4. Оценить отдаленные результаты лечения пациентов с нерезектабельной внутрипеченочной холангиокарциномой после проведения регионарной химиотерапии в монорежиме и при неэффективности или непереносимости системного лечения, по сравнению с системной химиотерапией.
5. Разработать способ прогнозирования выживаемости больных нерезектабельной холангиокарциномой на основании клинико-морфологических и лечебных факторов для выявления пациентов с неблагоприятным прогнозом и своевременной коррекции терапии.

Научная новизна исследования

Впервые получены данные об эффективности использования ХЭ ХЦК с последующей продленной внутриартериальной ХИ по схемам GEMCIS, GEMOX, FOLFOX, в том числе у больных после прогрессирования и/или непереносимости СХТ.

Изучены нежелательные явления РХТ в первой и второй линиях противоопухолевой терапии у пациентов с нерезектабельной ХЦК, а также установлены степени выраженности токсичности химиотерапии на разных этапах лечения.

Достигнуто повышение показателей непосредственного ответа и отдаленных результатов комбинации ХЭ и продленной ХИ у пациентов с нерезектабельной ХЦК как в начале лечения, так и после прогрессирования или развития токсичности СХТ.

Разработан способ прогнозирования выживаемости больных, основанный на показателях уровня онкомаркеров и данных компьютерной томографии (Способ прогнозирования выживаемости больных нерезектабельной внутрипеченочной холангиокарциномой : пат. 2839513 Рос. Федерации: Турлак А.С., Козлов А.В., Поликарпов А.А., Таразов П.Г., Гранов Д.А.; заявитель и правообладатель Рос. науч. центр радиол. и хирург. технологий. – № 2024123819; заявл. 16.08.2024; опубл. 05.05.2025).

Теоретическая и практическая значимость работы

Теоретическая значимость заключается в том, что в диссертационной работе показаны пути дальнейшего совершенствования и перспективы развития РХТ и ее комбинации с СХТ у больных нерезектабельной ХЦК; проведен сравнительный анализ, доказывающий безопасность и эффективность применения внутриартериальной ХЭ и ХИ.

Практическая значимость работы состоит в том, что результаты исследования доказали преимущество применения РХТ у больных нерезектабельной внутрипеченочной ХЦК как в первой линии, так и при прогрессировании или непереносимости СХТ. Непосредственные и отдаленные результаты свидетельствуют об улучшении качества жизни и выживаемости пациентов. Предложенная методика снижает частоту нежелательных явлений

противоопухолевого лечения, что расширяет её возможности применения после развития непереносимости СХТ. Внутриаартериальная терапия расширяет возможности специализированных лечебных учреждений в лечении ХЦК. Разработанные практические рекомендации будут способствовать внедрению указанных методов в клиническую практику.

Методология и методы исследования

Методология была основана на отечественных и зарубежных исследованиях, посвященных локорегионарному лечению нерезектабельной ХЦК. Проведенная работа выполнена на ретропроспективном анализе результатов противоопухолевой терапии пациентов, находившихся в клинике ФГБУ «РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова» Минздрава России и ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) имени Н.П. Напалкова» в Санкт-Петербурге с 2012 по 2023 г. В целях получения научной информации использовали: клинические, лабораторные, инструментальные методы диагностики, обобщение результатов лечения, а также статистическую обработку полученных данных с помощью пакета прикладных программ Medcalc версия 19.1.3. (2019). При проведении данного исследования соблюдались требования Национального стандарта Российской Федерации «Надлежащая клиническая практика» по ГОСТу Р ИСО 14155-2014.

Положения, выносимые на защиту

1. Комбинация внутриаартериальной ХЭ и ХИ является безопасной, эффективной и может быть использована у больных нерезектабельной ХЦК, в том числе при прогрессировании или непереносимости СХТ.
2. Использование РХТ снижает частоту и выраженность гематологической и гастроинтестинальной токсичности противоопухолевого лечения, в том числе во второй линии, по сравнению с СХТ.
3. Применение рентгенэндоваскулярных методик улучшает непосредственные и отдаленные результаты лечения нерезектабельной внутripеченочной ХЦК как в первой линии, так и во второй по сравнению с СХТ.

Апробация и внедрение работы

Работа проводилась в рамках основных плановых тем ФГБУ «РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова» Минздрава России. Аннотация диссертационного исследования состоялась 06 сентября 2023 г. на заседании проблемной комиссии по клиническим дисциплинам ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова» Минздрава России № 2. Проведение исследования и применение методик РХТ одобрено Комитетом по этике ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова» Минздрава России 22 сентября 2023 (протокол №01-09/2023). Апробация работы состоялась 06 мая 2026 года на заседании проблемной комиссии по клиническим дисциплинам ФГБУ «РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова» Минздрава России № 3.

Результаты проведенного исследования применяются в клинической практике отделения сосудистой хирургии и рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения, хирургического отделения № 1 ФГБУ «РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова» Минздрава России, а также в ФБУЗ «Приволжский окружной медицинский центр» ФМБА России, ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ. Рекомендации по внутриаартериальному лечению нерезектабельной ХЦК используются при обучении слушателей, ординаторов и аспирантов на кафедре радиологии, хирургии и онкологии ФГБУ «РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова» Минздрава России.

Результаты работы представлены на: научно-практической конференции с международным участием «Грановские чтения – 2023. Нанотехнологии в онкологии: фундаментальные и клинические аспекты» (г. Санкт-Петербург, 2023); 6-й научно-практической конференции «Интервенционная радиология в онкологии» в рамках национального конгресса «Радиология» (г. Москва, 2024); конкурсе молодых ученых в рамках X Петербургского международного Онкологического форума «Белые ночи 2024» (г. Санкт-Петербург, 2024); конкурсе молодых ученых и аспирантов в рамках IV Межрегиональной научно-практической конференции «Северное Приладожье. Актуальные вопросы онкологии и радиологии» (г. Санкт-Петербург, 2025); научно-практической межрегиональной конференции «Северное Приладожье – 2026: современные векторы онкологии и радиотерапии» (г. Санкт-Петербург, 2026).

По теме диссертации опубликовано 8 печатных работ, из них 3 в центральных рецензируемых журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации для публикации материалов диссертационных работ по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия, получен патент на изобретение.

Личное участие автора

Автор проводила непосредственное участие в обследовании и лечении больных по теме исследования. Ассистировала, а также самостоятельно выполняла рентгенохирургические операции. Участвовала в разработке дизайна научной работы, осуществляла анализ отечественных и зарубежных источников, сбор материала, обработку результатов, их обобщение.

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа изложена на 109 страницах и состоит из введения, обзора литературы, трех глав, содержащих материалы и методы, а также результаты собственных исследований, обсуждения, выводов, практических рекомендаций, сопровождается 22 таблицами и 12 рисунками. Список литературы состоит из 138 источников и включает 32 работы отечественных и 106 иностранных авторов.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

Общая характеристика больных

В контролируемое нерандомизированное ретропроспективное исследование был включен 81 больной (28 мужчин и 53 женщин) нерезектабельной внутрипечечной ХЦК за период с ноября 2011 по ноябрь 2023 г. в ФГБУ «РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова» и ГБУЗ «Санкт-Петербургский КНПЦ специализированных видов медицинской помощи (онкологический) имени Н.П. Напалкова». Группу А составили 29 пациентов, получившие только внутриартериальное лечение. В группу Б (n=26) были включены больные с РХТ во второй линии после внутрипечечного прогрессирования (n=15; 57,7%) или непереносимости СХТ с токсичностью 3-4 степени (n=11; 42,3%). Группу В составили 26 пациентов, получивших только СХТ в ГБУЗ «Санкт-Петербургский КНПЦ специализированных видов медицинской помощи (онкологический) имени Н.П. Напалкова». База данных пациентов закрыта для анализа 15 января 2025 г.

Критерии отбора больных в группы исследований

Критерии включения:

- возраст старше 18 лет;

- гистологически верифицированная ХЦК;
- стадия заболевания T2-4N0-1M0-1 (her, lymph);
- отсутствие отдаленных метастазов, кроме чревных лимфатических узлов, внутрипеченочных вторичных очагов;
- нерезектабельный опухолевый процесс;
- отсутствие в анамнезе других злокачественных новообразований;
- состояние по шкале ECOG 0-2 балла;
- возможность динамического мониторингирования пациентов на всем протяжении лечения;
- для группы Б: проведение двух и более циклов химиотерапии (ХТ) в любом режиме;
- купированная механическая желтуха в анамнезе.

Критерии исключения:

- сопутствующая соматическая патология в стадии суб- или декомпенсации;
- проведение иммунной или таргетной терапии;
- некупированная механическая желтуха (общий билирубин более 60 мкмоль/л);
- субтотальное поражение печени, осложненное паренхиматозной желтухой;
- асцит II или III степени;
- невозможность селективной катетеризации опухолевых сосудов для выполнения ХЭ: выраженный стеноз или окклюзия чревного ствола и общей печеночной артерии;
- острая (или хроническая в стадии обострения) язва желудка или двенадцатиперстной кишки;
- клинические или лабораторные признаки острого воспаления или сепсис.

Признаками нерезектабельной внутрипеченочной ХЦК считали:

- местно-распространенный опухолевый процесс: инвазия в магистральные сосуды (ствол воротной вены и ее долевые ветви, нижнюю полую вену), с невозможностью выполнить их хирургическую реконструкцию; субтотальное поражение печени;
- недостаточный функциональный резерв печени (прогнозируемый FLR ниже допустимых значений: <25-30% при неизменной печени и <40% при циррозе печени, механической желтухе или хроническом холангите), цирроз Child-Pugh B-C или клинически значимая портальная гипертензия;
- отдаленные метастазы в чревные, парааортальные или паракаваальные лимфатические узлы, а также канцероматоз, поражение костей, легких и плевры.

Больные групп А, Б и В были стратифицированы и сопоставимы по возрасту, физическому статусу ECOG, степени дифференцировки опухоли, классификации TNM и стадии заболевания. По всем параметрам не было достоверных различий ($p > 0,05$). В группу А были включены 29 пациентов (10 (34,5%) мужчин и 19 (65,5%) женщин) в возрасте от 40 до 78 (средний 59,2) лет, с соматическим статусом по шкале ECOG 0-1 96,6%. В данной группе проводили только внутриартериальное лечение. Группу Б ($n=26$) составили 8 (30,8%) мужчин и 18 (69,2%) женщин, возрастом от 47 до 80 (средний 59,8) лет, со статусом по шкале ECOG 0-1: 80,8%. Пациенты группы получали РХТ во второй линии после СХТ. Причиной смены метода лечения было: внутрипеченочное прогрессирование ($n=15$; 57,7%) или непереносимая токсичность 3-4 степени ($n=11$; 42,3%). В контрольную группу В вошли 10 (38,5%) мужчин и 16 (61,5%) женщин, которые получали только СХТ в ГБУЗ «Санкт-Петербургский КНПЦ специализированных видов медицинской помощи (онкологический) имени Н.П. Напалкова». Возраст пациентов составил 46-74 (средний 62,6) лет, статус по шкале ECOG 0-1 был у 96,1%.

Гистологическое подтверждение диагноза было выполнено у всех больных путем операционной (n=23, 28,4%) или трепан-биопсии (n=58, 71,6%). ХЦК была низкой степени дифференцировки у 33 (40,7%), умеренной у 29 (35,9%) и высокой у 19 (23,4%). Физический статус 0 по шкале ECOG был у 40 (49,4%) больных, 1 у 34 (42,0%) и 2 у 7 (8,6%) (p=0,79). Таким образом, большинство пациентов во всех группах были способны к самообслуживанию и могли выполнять легкую или сидячую работу.

В группе А каждому пациенту в среднем провели 6 (от 2 до 31) циклов РХТ. В группе комбинированного лечения во время первой линии (СХТ) в среднем больные получили 5 (от 2 до 19) циклов, после смены метода лечения среднее число циклов внутриартериальной терапии было 6 (от 2 до 24). В группе СХТ в среднем каждому пациенту выполнили 5 (от 2 до 17) циклов противоопухолевого лечения. За все время исследования больным нерезектабельной ХЦК было проведено 341 цикл РХТ и 261 цикл СХТ.

Оценка результатов исследования была проведена 15.01.25. Показатели ответа на лечение, средней продолжительности жизни, времени до прогрессирования и общей выживаемости рассчитывали от начала специфического лечения. В группе Б дополнительно провели анализ отдаленных результатов от начала первого цикла внутриартериального лечения.

У всех больных перед каждой госпитализацией в стационар выполняли стандартный перечень лабораторных исследований. Уровень опухолевых маркеров РЭА и СА 19-9 определяли до начала химиотерапевтического лечения. Перед каждой последующей госпитализацией выполняли контроль онкомаркеров для оценки динамики биохимической активности опухоли. Основным рентгенологическим методом диагностики являлась КТ органов грудной клетки и брюшной полости с внутривенным контрастированием.

Методики лечения

Регионарная химиотерапия

Исследование выполняли, используя дигитальные ангиографические комплексы «Angiostar» (Siemens, Германия) или «Toshiba Infinix» (Toshiba, Япония). Каждый цикл РХТ начинали с прямой ангиографии. Осуществляли пункцию бедренной артерии по Сельдингеру, ангиографию гепатопанкреатобилиарной зоны с инъекцией неионные контрастных препаратов (омнипак «GE Healthcare AS», Ирландия; визипак «GE Healthcare AS», Ирландия), которые вводили автоматическим шприцем «Angiomat – 6000» («Liebel-Flarsheim/Mallinckrocht», Германия).

Для осуществления ангиографии преимущественно применяли катетеры конфигурации hook и cobra диаметром 4-5F, в том числе гидрофильные, а также проводники различной степени жесткости: J-образный, storq, Bentson («Cook», США; «Terumo», Япония; «Boston Scientific», США; «URSA», КНР). При сложных вариантах анатомии гепатобилиарной области использовали инструменты конфигурации Simmons I/II/III, Rösch hepatic («Cook», США; «Boston Scientific», США; «URSA», КНР), коаксиальный микрокатетер с гидрофильным покрытием «Progreat» диаметром 2,8F («Terumo», Япония).

По данным верхней мезентерикографии и целиакографии определяли варианты сосудистой анатомии гепатопанкреатобилиарной зоны, тип артериального кровоснабжения печени, оценивали состояние воротной вены при возвратной портографии, а также техническую возможность выполнения различных методик РХТ. Затем осуществляли селективную ангиографию общей и/или собственной печеночной артерий для уточнения сосудистой анатомии печени, степени васкуляризации опухоли и исключения или подтверждения метастатического поражения печени. Определяли оптимальное место установки катетера в положение, необходимое для проведения лечебного этапа процедуры.

Для выполнения лечебного этапа катетер устанавливали селективно в ветви собственной печеночной артерии. При технически неблагоприятной анатомии (извитые множественные артерии малого диаметра) селективную катетеризацию опухолевых сосудов осуществляли с помощью микрокатетера «Progreat» 2,8F («Terumo», Япония).

После установки катетера вводили химиоэмболизат. Суспензию готовили непосредственно перед введением: цитостатик (цисплатин или оксалиплатин) растворяли в смеси 1:5 дистиллированной воды и водорастворимого контрастного препарата. К получившемуся раствору добавляли 3-8 мл сверхжидкого липиодола и готовили суспензию ручным встряхиванием шприца в течение 3 мин. Масляный химиоэмболизат медленно вводили под контролем рентгеноскопии для предупреждения рефлюкса. При гиперваскулярном кровоснабжении в опухолевые сосуды добавляли гемостатическую губку. После выполнения ХЭ катетер переустанавливали в чревный ствол, общую или собственную печеночную артерию. Пациента переводили в палату и проводили ХИ по следующим схемам: GEMCIS, GEMOX или FOLFOX.

Расчет дозировки химиопрепаратов производили в соответствии с клиническими рекомендациями по предложенным формулам: GEMCIS – гемцитабин 1000 мг/м^2 (внутриартериально за 30 мин) + цисплатин 25 мг/м^2 (внутриартериально за 90 мин); GEMOX – гемцитабин 1000 мг/м^2 (внутриартериально за 30 мин) + оксалиплатин 100 мг/м^2 (внутриартериально за 60 мин); FOLFOX – оксалиплатин 85 мг/м^2 (внутриартериально за 60 мин) + кальция фолинат 400 мг/м^2 (внутривенно за 120 мин) + 5-фторурацил 2400 мг/м^2 ($1200 \text{ мг/м}^2/\text{сут}$ (внутриартериально за 22 ч) + $1200 \text{ мг/м}^2/\text{сут}$ (внутривенно за 24 ч)). Дозы препаратов для внутриартериального этапа редуцировали на $1/3$ от внутривенной, согласно национальному руководству «Интервенционная радиология в онкологии» (под редакцией Долгушина Б.И., 2022 г.). Таким образом, проявления системной токсичности обычно менее выражены. Циклы ХЭ и ХИ повторяли каждые 3-4 недели. Прогрессирование заболевания было показанием для смены схемы химиотерапии. В первой линии во всех случаях назначали схему GEMCIS, в случаях непереносимости цисплатина препарат заменяли на оксалиплатин (схема GEMOX). При прогрессировании опухолевого процесса сменяли схему на FOLFOX.

Системная химиотерапия

СХТ у пациентов контрольной группы В проводили в ГБУЗ «Санкт-Петербургский КНПЦ специализированных видов медицинской помощи (онкологический) имени Н.П. Напалкова». Перед госпитализацией каждый больной проходил стандартный перечень обследований. Химиотерапевтическое лечение назначали согласно клиническим рекомендациям Минздрава России и практическим рекомендациям RUSSCO по лекарственному лечению больных злокачественными опухолями печени и желчевыводящей системы. Применяли следующие схемы химиотерапии: GEMCIS, GEMOX или FOLFOX. Дозировки препаратов устанавливали на основании следующих формул: GEMCIS – гемцитабин 1000 мг/м^2 в 1-й и 8-й сут + цисплатин 25 мг/м^2 в 1-й и 8-й сут каждые три недели; GEMOX – гемцитабин 1000 мг/м^2 в 1-й и 8-й сут + оксалиплатин 100 мг/м^2 в 1-й сут каждые три недели; FOLFOX – оксалиплатин 85 мг/м^2 2-час инфузия в первые сут + кальция фолинат 400 мг/м^2 в течение 120 мин параллельно с оксалиплатином с последующим болюсным введением 5-фторурацила 400 мг/м^2 и 46-ч инфузией 5-фторурацила 2400 мг/м^2 (1200 мг/м^2 в сут каждые 2 недели). Схему химиотерапии меняли при развитии непереносимой токсичности или прогрессировании заболевания. Дополнительно пациентам назначали инфузионную и корригирующую терапию, контроль анализов крови.

Классификации, методы оценки лечебного эффекта, статистическая обработка данных

Оценку стадии заболевания проводили по 8-ой редакции классификации TNM AJCC/UICC. Классификация актуальна на дату завершения сбора базы данных. Физический статус пациентов определяли по параметрам ECOG/ВОЗ. Основными неинвазивными методами контроля являлись показатели онкомаркеров (РЭА и СА 19-9), данные ультразвукового исследования и компьютерной томографии (КТ), в сложных случаях выполняли позитронно-эмиссионную томографию, совмещенную с КТ, магнитно-резонансную томографию. КТ органов брюшной полости и грудной клетки выполняли перед началом специфического лечения и через 3-4 недели после каждого второго цикла противоопухолевой терапии; использовали критерии RECIST 1.1. Токсичность и переносимость лечения определяли по критериям NCI CTCAE, v 5.0. Осложнения рентгенэндоваскулярных вмешательств оценивали ретроспективно по модифицированной классификации CIRSE (Filippiadis D. et al., 2026).

Сроки продолжительности жизни больных от начала лечения устанавливали на основании телефонных звонков родственникам и по запросам в отделы адресно-справочной службы УФМС по месту жительства. Все пациенты были прослежены 3 и более лет.

Для оценки нормальности распределения количественных переменных в выборке с известным распределением значений использовали критерий согласия Колмогорова-Смирнова. Количественные данные, имеющие нормальное распределение, представляли в виде среднего арифметического, стандартного отклонения и части от общего количества в процентах. Разнородные показатели характеризовали медианой и 95%-доверительным интервалом (ДИ). Для определения наличия или отсутствия связи качественных двух переменных применяли критерий независимости (критерий хи-квадрат Пирсона). Точный критерий Фишера использовали для осуществления тех же целей при ожидаемой частоте признака меньше 10. Анализ различий между двумя группами выполняли с помощью параметрического t-критерия Стьюдента в независимых выборках и непараметрического критерия Манна-Уитни. В случаях сравнения трех и более независимых выборок применяли непараметрический критерий Краскела-Уоллиса. Оценку показателей выживаемости осуществляли с использованием методики построения таблиц дожития методом Каплана-Мейера с использованием log-rank теста, а также прямым методом. Медиану общей выживаемости рассчитывали, как период в месяцах, в течение которого оставалось в живых 50% пациентов. Медиана времени до прогрессирования – временной промежуток в месяцах, на протяжении которого не было зафиксировано прогрессирования по данным инструментальных методов исследования у половины больных. Общую выживаемость определяли как период в месяцах от начала противоопухолевого лечения до исхода. Критериями статистической достоверности считали различия с вероятностью ошибки 5% ($p \leq 0,05$).

Для создания первичной базы данных больных использовали пакет приложений для совместной работы с офисными документами Р7-ОФИС версии 2024.3.2 (2024). Статистический анализ полученных результатов проводили с помощью пакета программ статистической обработки данных MedCalc версия 19.1.3. (2019) (MedCalc Software Ltd, Acaciaaan 22, 8400 Ostend, Belgium).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Осложнения противоопухолевого лечения

Осложнения лечения во всех группах исследования представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Осложнения лечения в группах исследования: группе А (РХТ), группе Б (РХТ во второй линии терапии после СХТ) и группе В (СХТ)

Осложнения, степень	Группа А (РХТ) n=29	Группа Б (СХТ+РХТ) n=26	Группа В (СХТ) n=26
Осложнения ангиографии (классификация CIRSE 2026)			
1a	0 (0%)	0 (0%)	—
1b	0 (0%)	0 (0%)	—
2	1 (3,4%)	0 (0%)	—
3a	0 (0%)	1 (3,8%)	—
3b	0 (0%)	0 (0%)	—
Постэмболизационный синдром			
Отсутствовал	15 (51,7%)	16 (61,5%)	—
1	6 (20,7%)	6 (23,1%)	—
2	5 (17,2%)	2 (7,7%)	—
3	3 (10,4%)	2 (7,7%)	—
4	0 (0%)	0 (0%)	—
Гематологическая токсичность			
Отсутствовала	18 (62,1%)	7 (26,9%)	11 (42,3%)
1	9 (31,1%)	18 (69,2%)	3 (11,5%)
2	1 (3,4%)	1 (3,9%)	6 (23,1%)
3	1 (3,4%)	0 (0%)	5 (19,2%)
4	0 (0%)	0 (0%)	1 (3,8%)
Гастроинтестинальная токсичность			
Отсутствовала	23 (79,3%)	19 (73,1%)	14 (48,3%)
1	5 (17,2%)	5 (19,2%)	1 (3,8%)
2	1 (3,4%)	2 (7,7%)	6 (23,1%)
3	0 (0%)	0 (0%)	5 (19,2%)
4	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Гепатотоксичность			
Отсутствовала	17 (58,6%)	16 (61,6%)	13 (50%)
1	9 (31,1%)	7 (26,9%)	4 (15,4%)
2	3 (10,3%)	3 (11,5%)	5 (19,2%)
3	0 (0%)	0 (0%)	4 (15,4%)
4	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Кожная токсичность (макулезно-папулезная сыпь) 1 степени по критериям NCI CTCAE, v 5	0 (0%)	1 (3,8%)	1 (3,8%)

Летальных исходов, связанных с выполнением ангиографии или противоопухолевого лечения, не было. Так же в исследовании не отмечены реакции гиперчувствительности на контрастный препарат. В группе А (РХТ) гематома в области пункции общей бедренной артерии образовалась у одного пациента (3,4%) и не требовала хирургического лечения. Постэмболизационный синдром 3 степени (гастроинтестинальные осложнения по критериям NCI CTCAE, v 5.0, развившиеся в течение первых 6 часов после РХТ), включавший боли в верхних отделах живота, тошноту, лихорадку, отмечен у трех больных (10,4%) и был купирован медикаментозной терапией, однако привел к более длительному (на 24-48 ч)

пребыванию в стационаре. В группе Б (СХТ+РХТ) ложная аневризма общей бедренной артерии в месте ее пункции (осложнение эндоваскулярного этапа 3а степени по классификации CIRSE 2026) развилась в одном случае (3,8%), потребовав выполнения экстренной операции и увеличение сроков госпитализации до двух недель. Постэмболизационный синдром 3 степени отмечен у двух больных (7,7%) и был купирован консервативно в течение двух суток. Таким образом, частота осложнений ангиографии была одинаковой в группах А и Б, и не различалась по степеням проявления. Постэмболизационный синдром наблюдался одинаково часто в группах А (48,3%) и Б (38,5%) ($p>0,1$). Кроме того, не было различий в степенях тяжести синдрома.

Нежелательные явления со стороны системы кроветворения наблюдали у 37,9% пациентов группы А и у 73,1% больных группы Б ($p=0,005$), а при СХТ – у 42,3% ($p>0,1$, по сравнению с группами А и Б). В группе РХТ гематологическая токсичность (нейтропения) 3 степени была выявлена в одном случае (3,4%) и успешно купирована стимуляторами лейкопоза. У остальных пациентов нежелательные явления не превышали 2 степени. В группе Б (СХТ+РХТ) гематологические осложнения также не превышали 2 степени и были разрешены лекарственной терапией. В группе СХТ токсичность 3 степени развилась у 5 (19,2%). Нежелательные гематологические явления 4 степени были отмечены только в этой группе: у одного больного (3,8%) развилась тромбоцитопения, купированная корректирующей терапией. Это привело к пропуску цикла введения и последующей редукции дозы на 50%. В целом, миелотоксичность значительно чаще выявляли в группе Б (73,1%) по сравнению с группой А (37,9%) ($p=0,005$), тогда как у пациентов группы В это осложнение было у 42,3% больных, и не отличалось по частоте от групп РХТ. По гематологической токсичности 1 степени группы А и В не отличались ($p>0,1$), но это осложнение наблюдалось чаще в группе А, чем в группе Б ($p=0,005$). Соответственно, 2 степень преимущественно развивалась в группе СХТ+РХТ, чем в группах только РХТ ($p=0,001$) и СХТ ($p=0,0001$). Гематологическая токсичность 3 степени чаще отмечалась при СХТ, чем в группах с РХТ (А и Б, $p=0,025$ и $p=0,001$, соответственно). Только в одном случае развилось осложнение 4 степени в группе В (3,9%), которое не наблюдалось в группах РХТ (рисунок 1).

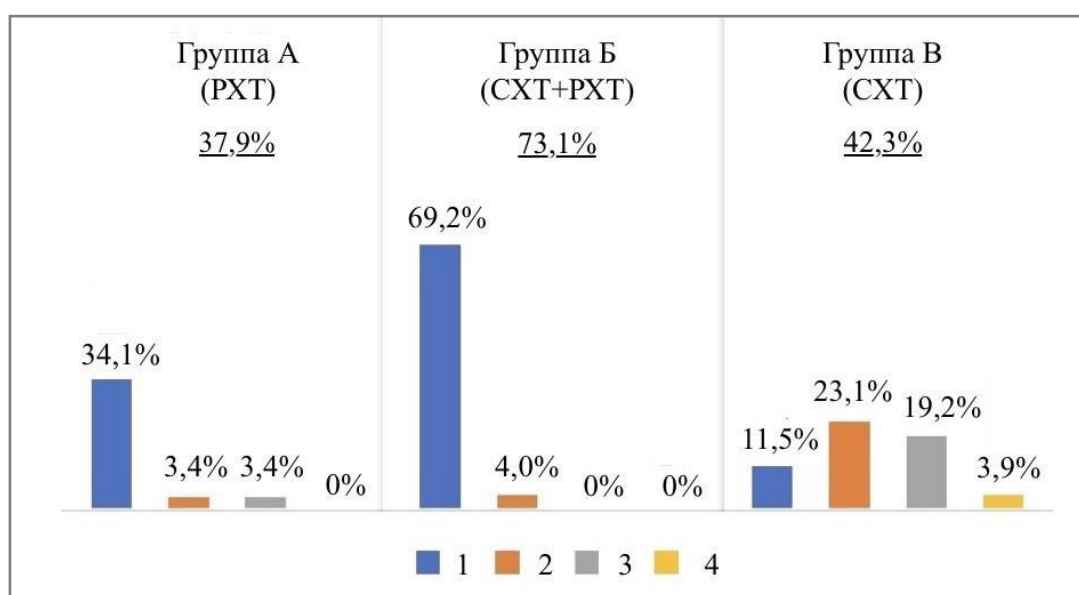


Рисунок 1 – Частота и степень выраженности гематологической токсичности в группе А (РХТ), группе Б (РХТ во второй линии, после неэффективности СХТ) и группе В (СХТ)

Гастроинтестинальная токсичность была установлена у 20,7% пациентов в группе А, у 26,9% в группе Б ($p>0,1$) и у 51,7% в группе В ($p=0,02$, по сравнению с группами А и Б). Таким образом, во время СХТ в монорежиме осложнения развивались достоверно чаще ($p=0,03$). В группах РХТ ($n=6$, 20,6%) и комбинированного лечения ($n=7$, 26,9%) она не превышала 2 степени и была разрешена лекарственной терапией. В группе В нежелательные явления 1-2 степеней были установлены у 7 (26,9%), а 3 степени развились у 5 (19,2%), и потребовали назначения медикаментозного лечения и редукции дозы химиопрепаратов (рисунок 2).

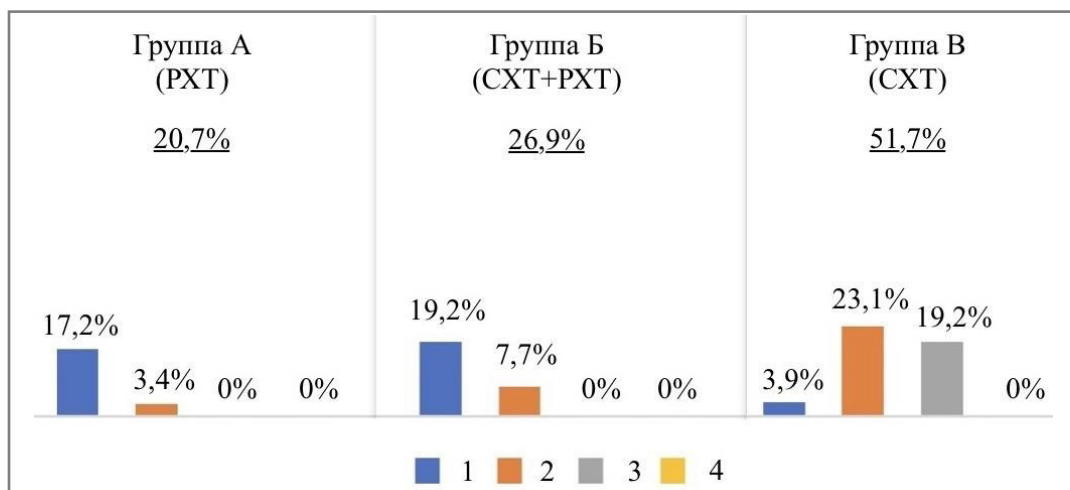


Рисунок 2 – Частота и степень выраженности гастроинтестинальной токсичности в группе А (РХТ), группе Б (РХТ во второй линии, после неэффективности СХТ) и группе В (СХТ)

Таким образом, нежелательные явления со стороны желудочно-кишечного тракта 1 степени не различались в группах А и Б, и были выше, чем в группе В ($p=0,04$). При проведении СХТ осложнения 2-3 степени были чаще, по сравнению с группами А и Б ($p=0,009$). Осложнения 4 степени отсутствовали во всех группах.

Гепатотоксичность присутствовала с одинаковой частотой в группах А, Б и В: 44,4%, 38,4% и 50,0%, соответственно ($p=0,084$). Значимых различий по 1 и 2 степеням не было, 4 степень отсутствовала во всех группах. У пациентов групп, получавших РХТ в любом режиме, осложнения 3 степени не наблюдались, однако явления гепатотоксичности были отмечены у 15,4% больных группы В ($p=0,001$) (рисунок 3).

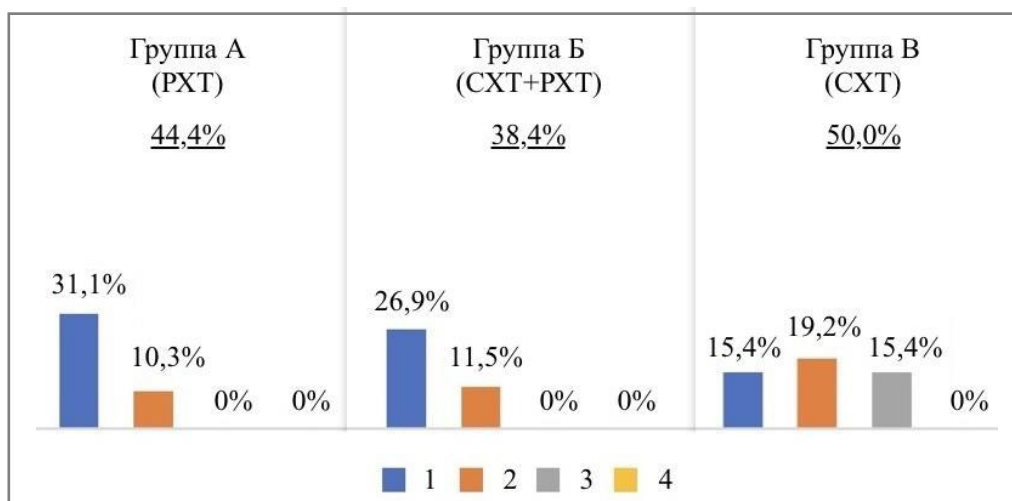


Рисунок 3 – Частота и степень выраженности гепатотоксичности в группе А (РХТ), группе Б (РХТ во второй линии, после неэффективности СХТ) и группе В (СХТ)

Кожная токсичность встречалась только у пациентов, получавших СХТ в любом режиме: по одному случаю (3,8%) в каждой группе Б и В, но достоверных различий не было.

Таким образом, РХТ характеризуется благоприятным профилем безопасности и не сопровождается летальностью и тяжелыми осложнениями. Частота нежелательных явлений ангиографии и постэмболизационного синдрома в группах РХТ и СХТ+РХТ была сопоставимой и клинически контролируемой. Комбинированное лечение сопровождалось более высокой частотой гематологической токсичности, однако она, как правило, не превышала 2 степени. Наиболее выраженные гематологические и гастроинтестинальные осложнения отмечены при СХТ. Гепатотоксичность и кожные реакции также чаще и тяжелее регистрировались в группе СХТ. В целом, РХТ продемонстрировала лучшую переносимость по сравнению с внутривенным противоопухолевым лечением.

Непосредственные результаты лечения

Оценка промежуточного эффекта проводилась после каждого двух циклов терапии. Непосредственные окончательные результаты лечения представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Непосредственные результаты лечения пациентов в группах исследования: группе А (РХТ), группе Б (РХТ во второй линии терапии после СХТ) и группе В (СХТ)

Ответ на лечение	Группа А (РХТ) n=29	Группа Б (СХТ+РХТ) n=26		Группа В (СХТ) n=26
		от начала СХТ	от начала РХТ	
Частичный ответ	9 (31,0%)	4 (15,4%)	8 (30,8%)	5 (19,2%)
Стабилизация	16 (55,2%)*	7 (26,9%)*#	12 (46,2%)	12 (46,2%)#
Прогрессирование	4 (13,8%)^'	15 (57,7%)'	6 (23,1%)	9 (34,6%)^
Примечание – * – различия достоверны, $p=0,01$; ^ – различия достоверны, $p=0,03$; ' – различия достоверны, $p<0,01$; # – различия недостоверны, $p=0,07$.				

Частичный ответ от начала противоопухолевой терапии в группе А отмечен у 9 (31,0%) пациентов, в группе Б (после двух этапов лечения) у 8 (30,8%) и в группе В у 5 (19,2%), однако различия между группами были недостоверными ($p>0,1$). Стабилизация установлена у 16 (55,2%) в группе РХТ, у 12 (46,2%) в группе комбинированного лечения и у 12 (46,2%) при СХТ в монорежиме ($p>0,1$). Прогрессирование опухолевого процесса было зафиксировано у 4 (13,8%) в группе А, у 15 (57,7%) в группе Б после проведения СХТ и у 6 (23,1%) после выполнения РХТ, и у 9 (34,6%) в группе системного лечения ($p<0,05$).

Частота частичного ответа и стабилизации не различалась при разных во всех группах исследования. Однако, прогрессирование заболевания было в 2,5 раза реже у больных, получавших только РХТ, по сравнению группой В (СХТ) и после первого этапа системного лечения группы Б ($p<0,03$). Дополнительный анализ групп, начавших лечение с внутривенной противоопухолевой терапии, показал более частое прогрессирование после первого этапа в группе Б, чем при проведении только СХТ (57,7% и 34,6%, соответственно, $p=0,05$). Суммарно частота эффекта терапии (частичный ответ + стабилизация) в группе А ($n=25$, 86,2%) была достоверно чаще, чем в группе В ($n=17$, 65,4%) ($p=0,03$). В группе комбинированного лечения частота эффекта составила 42,3% ($n=11$) от начала специфической терапии и 76,9% ($n=20$) от начала РХТ. Таким образом, после смены метода лечения частота ответа и стабилизации увеличивается в 2,0 и в 1,7 раз, соответственно. Кроме этого, число случаев прогрессирования опухолевого процесса снижается в 2,5 раза.

При оценке общего состояния больных по шкале ECOG установлено, что после применения внутриаптериального лечения улучшение статуса до ECOG-0 в группе А достигнуто в 79,3% случаев (с 16 до 23 пациентов) и в группе Б – в 76,9% (с 10 до 20 больных) (таблица 3). После СХТ статус ECOG-0 был отмечен у 76,9% пациентов (с 14 до 20 пациентов). Достоверных различий в положительной динамике статуса больных до ECOG-0 в изучаемых группах после проведенного лечения не выявлено ($p>0,1$).

Таблица 3 – Состояние пациентов по шкале ECOG в группах исследования после двух циклов терапии: группе А (PXT), группе Б (PXT во второй линии терапии после СХТ) и группе В (СХТ)

ECOG	Группа А (РХТ) n=29		Группа Б (СХТ+РХТ) n=26 (От начала РХТ)		Группа В (СХТ) n=26	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
0	16	23	10	20	14	20
1	12	6	11	5	11	4
2	1	0	5	1	1	2

Таким образом, применение РХТ уменьшает частоту прогрессирования заболевания и увеличивает положительный эффект терапии как с начала противоопухолевого лечения, так и вторым этапом после прогрессирования или непереносимой токсичности внутривенного введения лекарственных препаратов.

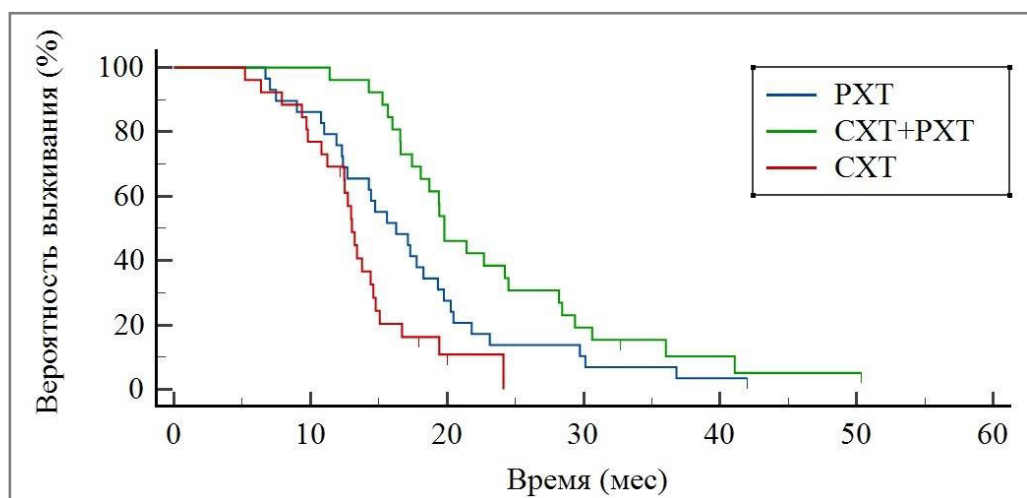
Отдаленные результаты лечения

Общая выживаемость была значительно выше в группе Б (1- и 2-летняя выживаемость составили 96,1% и 38,4%), по сравнению с группами монотерапии: при РХТ 1- и 2-летняя выживаемость была 75,9% и 13,8%, а в группе СХТ – 69,2% и 3,8%. Трехлетняя выживаемость в группе А и группе Б составила 6,9% и 11,5%, в то время как в группе В она отсутствовала. Дополнительный анализ общей выживаемости актуарияльным методом Каплана-Мейера не показал значимых различий в процентных показателях выживаемости, рассчитанных прямым методом: 1-, 2- и 3-летняя выживаемость составила в группе А – 75,9%, 13,8% и 6,9%; в группе Б – 96,2%, 38,5% и 15,4%; в группе В – 69,2%, 10,9% и 0%, соответственно (таблица 4).

Таблица 4 – Общая выживаемость в группах исследования: группе А (РХТ), группе Б (РХТ во второй линии терапии после СХТ) и группе В (СХТ)

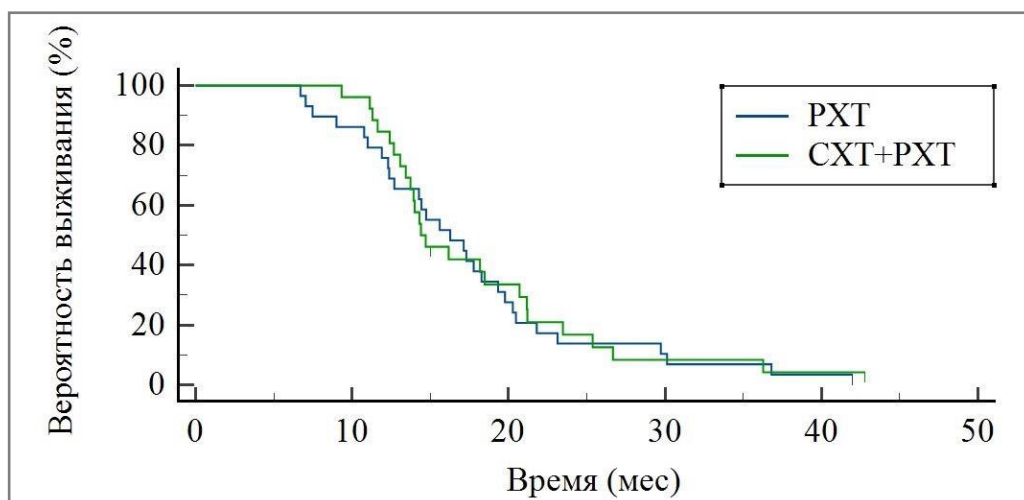
Общая выживаемость	Группа А (РХТ) n=29		Группа Б (СХТ+РХТ) n=26		Группа В (СХТ) n=26	
	прямым методом	по Каплану- Мейеру	прямым методом	по Каплану- Мейеру	прямым методом	по Каплану- Мейеру
Однолетняя	75,9%	75,9%	96,1%	96,2%	69,2%	69,2%
Двухлетняя	13,8%	13,8%	38,4%	38,5%	3,8%	10,9%
Трехлетняя	6,9%	6,9%	11,5%	15,4%	0%	0%
Примечание – различия достоверны между всеми группами: А и Б (p=0,049), А и В (p=0,05), Б и В (p<0,001).						

При сравнении кривых общей выживаемости методом Каплана-Мейера с использованием log-rank теста выявлены статистически значимые различия между группами ($p=0,0001$) (рисунок 4). Сравнение общей выживаемости пациентов групп А и Б после начала РХТ достоверно не отличались (рисунок 5).



Синяя линия – группа А (РХТ), зеленая линия – группа Б (РХТ во второй линии терапии после СХТ), красная линия – группа В (СХТ).

Рисунок 4 – Общая выживаемость от начала специфической терапии



Синяя линия – группа А (РХТ), зеленая линия – группа Б (РХТ во второй линии, после неэффективности СХТ).

Рисунок 5 – Общая выживаемость от начала РХТ

Показатели средней продолжительности жизни больных трех изучаемых групп, рассчитанные от начала химиотерапии представлены в таблице 5.

Таким образом, средняя продолжительность жизни пациентов после СХТ была меньше на 4 мес., по сравнению с больными после проведения РХТ в обеих группах.

Показатели медианы выживаемости представлены в таблице 6.

Таблица 5 – Средняя продолжительность жизни в группах исследования: группе А (РХТ), группе Б (РХТ во второй линии терапии после СХТ) и группе В (СХТ)

Группа А (РХТ) n=29 (M±m, мес.)	Группа Б (СХТ+РХТ) n=26 (M±m, мес.)	Группа В (СХТ) n=26 (M±m, мес.)
17,6±1,5 (7-42)	17,9±1,3 (9-36)	13,2±0,9 (5-24)
Примечание – различия достоверны между группами А и В, Б и В (p<0,01).		

Таблица 6 – Медиана выживаемости в группах исследования: группе А (РХТ), группе Б (РХТ во второй линии терапии после СХТ) и группе В (СХТ)

Критерий	Группа А (РХТ) n=29	Группа Б (СХТ+РХТ) n=26	Группа В (СХТ) n=26
Медиана выживаемости, мес. 95% ДИ	16,3*# 12,4-19,3	19,8*^ 17,4-24,5	13,0^# 11,2-14,6
Медиана выживаемости, мес. (от начала РХТ), 95% ДИ	16,3' 12,4-19,3	14,4' 13,4-20,7	–
Примечание – * – различия достоверны, p=0,05; ^ – различия достоверны, p<0,001; # – различия достоверны, p=0,05; ' – различия недостоверны, p=0,9.			

Медиана выживаемости, рассчитанная от начала специфического лечения, в группах А и Б были выше, чем в группе В: 16,3 мес. и 19,8 мес., против 13,0 мес. Дополнительный анализ показателей от начала внутриаптериального лечения в группах, получавших РХТ, не показал достоверных различий: 16,3 мес., против 14,4 мес. Из таблицы 6 следует, что при сравнении медиан выживаемости выявлено статистически значимое преимущество группы Б по сравнению с группой А (19,8 мес. против 16,3 мес., p=0,05), а также группы Б по сравнению с группой В (19,8 мес. против 13,0 мес., p<0,001). При сравнении групп А и В различия также были достоверны (16,3 мес. против 13,0 мес., p=0,05). Таким образом, проведение РХТ в монорежиме и в комбинации с СХТ увеличило эффективность противоопухолевого лечения внутривенной ХИТ.

Сравнение медианы выживаемости пациентов с разным объемом опухолевого поражения печени (максимальный диаметр <100 мм и ≥100 мм) не показал достоверных отличий: в группе А показатель составил 19,1 мес. и 15,8 мес. (p=0,1), в группе Б 22,1 мес. и 25,2 мес. (p=0,1) и в группе СХТ 12,8 мес. и 13,9 мес. (p=0,9). Медиана выживаемости пациентов с множественным (более одного опухолевого узла) и солитарным объемом поражения так же статистически не различалась: 17,1 мес. и 18,4 мес. (p=0,2), 25,8 мес. и 22,1 мес. (p=0,4) и в 11,6 мес. и 14,4 мес. (p=0,2), соответственно.

Показатели медиан выживаемости в группе Б при прогрессировании (n=17) или проявлении нежелательных явлений (n=9) не различались: 18,8 (95% ДИ 14,2-23,4) мес. против 16,3 (95% ДИ 12,2-20,3) мес. (p=0,1).

Среднее время до прогрессирования после СХТ было меньше на 3 мес. по сравнению с РХТ (таблица 7).

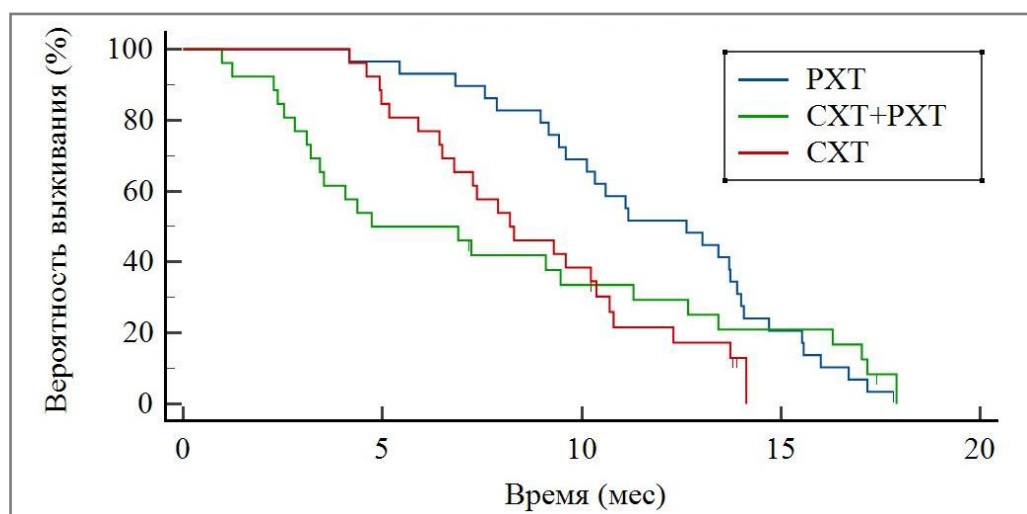
Таблица 7 – Среднее время до прогрессирования в группах исследования: группе А (РХТ), группе Б (РХТ во второй линии терапии после СХТ) и группе В (СХТ)

Группа А (РХТ) n=29 (M±m, мес.)	Группа Б (СХТ+РХТ) n=26 (M±m, мес.)	Группа В (СХТ) n=26 (M±m, мес.)
11,9±0,6 (4-17)	11,3±0,9 (3-19)	8,8±0,5 (4-13)
Примечание – различия достоверны между группами А и В, Б и В (p<0,01).		

Медиана времени до прогрессирования, рассчитанная от начала специфической терапии, не различалась при сравнении трех групп: 12,6 мес., 4,7 мес. и 8,2 мес., соответственно (таблица 8, рисунок 6). Однако при анализе данных пациентов с РХТ и СХТ выявлено достоверное преимущество эндоваскулярного лечения: 12,6 мес., против 8,2 мес. (p=0,007). У больных группы комбинированного лечения медиана времени до прогрессирования оказалась самой низкой, однако статистически не отличалась от групп А и В. Это связано с тем, что 57,7% пациентов группы Б получили РХТ по второй линии противоопухолевого лечения после прогрессирования на фоне СХТ.

Таблица 8 – Медиана времени до прогрессирования в группах исследования: группе А (РХТ), группе Б (РХТ во второй линии терапии после СХТ) и группе В (СХТ)

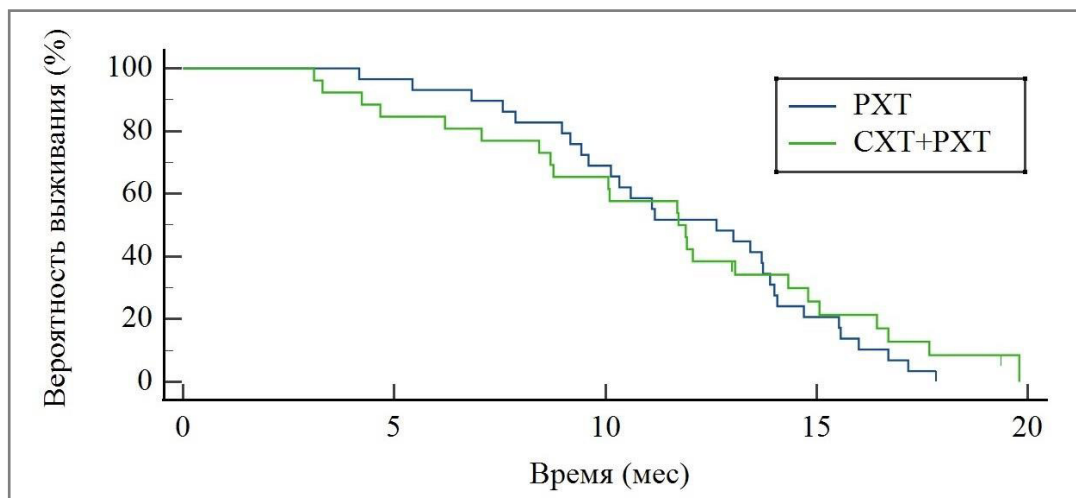
Критерий	Группа А (РХТ) n=29	Группа Б (СХТ+РХТ) n=26	Группа В (СХТ) n=26
Медиана времени до прогрессирования, мес.	12,6	4,7	8,2
Медиана времени до прогрессирования, мес. (от начала РХТ)	12,6	11,7	–



Синяя линия – группа А (РХТ), зеленая линия – группа Б (РХТ во второй линии терапии после СХТ), красная линия – группа В (СХТ).

Рисунок 6 – Время до прогрессирования от начала специфической терапии

Медиана времени до прогрессирования в группах РХТ и комбинированного лечения, рассчитанная от начала внутриартериальной терапии, статистически не различалась и составила: 12,6 мес., против 11,7 мес. ($p>0,05$), соответственно (рисунок 7).



Синяя линия – группа А (РХТ), зеленая линия – группа Б (РХТ во второй линии, после неэффективности СХТ).

Рисунок 7 – Время до прогрессирования от начала РХТ

Таким образом, полученные отдаленные результаты исследования продемонстрировали положительный эффект комбинированного лечения на общую выживаемость и время до прогрессирования. Достоверно медиана выживаемости была выше в группе Б (СХТ+РХТ) 19,8 мес., по сравнению с группами А (РХТ) 16,3 мес. и В (СХТ) 13,0 мес. Мы связываем этот результат с возможным синергизмом методов за счёт усиленного локорегионарного контроля при сохранении системного воздействия. В то же время, медиана времени до прогрессирования в группе А была выше (12,6 мес), тогда как в группе Б от начала противоопухолевого лечения она была наименьшей (4,7 мес), что может быть обусловлено особенностями отбора пациентов на внутриартериальный этап лечения (внутрипеченочное прогрессирование было показанием для смены метода лечения у 57,7%); тем не менее показатель значимо не отличался от начала РХТ в группе Б (11,7 мес). СХТ в монорежиме характеризовалась наименее благоприятными результатами как по общей выживаемости, так и по медианам выживаемости и времени до прогрессирования, тогда как комбинированный подход обеспечивал более выраженное улучшение отдалённых онкологических результатов.

Способ прогнозирования выживаемости больных нерезектабельной ХЦК

На основании результатов проведенного исследования нами был разработан метод оценки эффективности противоопухолевого лечения и прогнозирования выживаемости пациентов, основанный на комбинации показателей уровней концентрации двух наиболее специфичных для ХЦК онкомаркеров (СА 19-9 и РЭА) и результатов компьютерной томографии, что отражено патенте Российской Федерации на изобретение № 2839513 от 05.05.2025 г.

Методика предусматривает определение концентрации РЭА и СА 19-9 до начала и в процессе химиотерапевтического лечения с последующим сравнением полученных значений. Изменение уровня каждого маркера оценивали отдельно, что позволяло повысить точность оценки опухолевого ответа за счет различий в чувствительности и специфичности

данных показателей. Оценку эффективности лечения по данным лучевых методов исследования проводили на основании результатов КТ или МРТ, выполненных до начала и после завершения лечения. В соответствии с критериями RECIST 1.1 полным ответом считали исчезновение всех опухолевых очагов, частичным ответом – уменьшение их размеров на 30% и более, стабилизацией – уменьшение менее чем на 30% или увеличение менее чем на 20%, а прогрессированием – увеличение размеров опухолевых очагов на 20% и более либо появление новых очагов. Во время оценки уровня опухолевых маркеров, полный ответ регистрировали при нормализации повышенных до лечения уровней РЭА или СА 19-9. Частичным ответом считали снижение концентрации маркера на 30% и более относительно исходного значения. Стабилизацию определяли при снижении уровня менее чем на 30% либо его увеличении не более чем на 20%, тогда как повышение показателя на 20% и более расценивали как прогрессирование заболевания.

Для интегральной оценки результатов каждому варианту ответа присваивали балльное значение: полный ответ – 1 балл, частичный ответ – 2 балла, стабилизация – 3 балла и прогрессирование – 4 балла. Далее рассчитывали коэффициент балльной значимости по формуле: $K = (x \times 1) + (y \times 2) + (z \times 3)$, где x – количество баллов для РЭА, y – количество баллов для СА 19-9, z – количество баллов для КТ или МРТ. Коэффициенты значимости (1, 2 и 3, соответственно) были определены на основании данных литературы о чувствительности и специфичности методов, а также результатов собственного исследования. Наибольший коэффициент был присвоен лучевым методам исследования как наиболее информативным для оценки динамики опухолевого процесса, СА 19-9 обладает большей специфичностью по сравнению с РЭА при ХЦК.

Диапазон значений коэффициента K составлял от 6 до 24 баллов. Значения от 6 до 18 баллов соответствовали благоприятному прогнозу и при ожидаемой выживаемости более 12 мес. Значения от 19 до 24 баллов расценивали как неблагоприятный прогноз с выживаемостью менее 12 мес. Выбор данного порогового значения был обусловлен тем, что даже при прогрессировании только по одному методу исследования минимальное значение коэффициента составляло 19 баллов.

Разработанная методика была апробирована у 15 пациентов с нерезектабельной внутрипеченочной холангиокарциномой. При ее применении медиана общей выживаемости в группе больных с неблагоприятным прогнозом составила 8,1 месяца (95% ДИ 5,7-11,9), тогда как в группе благоприятного прогноза – 16,6 месяца (95% ДИ 12,7-20,3). Различия между группами были статистически значимыми ($p < 0,05$).

Таким образом, способ позволяет врачу выявлять пациентов с неблагоприятным течением заболевания, нуждающихся в своевременной коррекции лечения. Способ не требует дополнительных методов, которые не используются в рутинной клинической практике и прост в выполнении.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наше исследование показало, что РХТ является относительно безопасным методом паллиативного лечения больных нерезектабельной внутрипеченочной ХЦК. Осложнения рентгенэндоваскулярного этапа были минимальными, а серьезные нежелательные явления химиотерапии по классификации CTC NCIC встречались не более чем у 11%. В группах РХТ не было осложнений, потребовавших прекращения противоопухолевого лечения или редукции дозировки химиопрепаратов с дополнительными терапевтическими мероприятиями.

Согласно отечественным и зарубежным рекомендациям, первой линией химиотерапии является схема GEMCIS с возможным добавлением иммунной терапией (Бредер В.В. и соавт., 2025; Ледин Е.В. и соавт., 2025; Alvaro D. et al., 2023; Woodhead G. et al., 2024). К сожалению, частота побочных эффектов 3-4 степени при применении данной схемы, а также ее комбинации с дурвалумабом или пембролизумабом составляет 70% и более, с преимущественным развитием гематологических нежелательных явлений (Kelley R. et al., 2023; Oh D.Y. et al., 2023). Обобщая данные литературы и собственные наблюдения, следует отметить, что лекарственная токсичность часто приводит к переносу следующего цикла введения, редукции дозы химиопрепаратов, а в ряде случаев и к отказу в дальнейшем проведении противоопухолевого лечения.

Мы начинали химиотерапию с комбинации гемцитабина и препаратов платины в качестве первой линии. Лекарственная токсичность при проведении РХТ обычно не превышала 2 степени по критериям NCI CTCAE, v 5.0 и легко корректировались консервативной терапией, что свидетельствует о хорошей переносимости лечения. Мы связываем уменьшение частоты побочных эффектов химиотерапии в группах, получивших РХТ, с селективным введением химиопрепаратов в опухолевые сосуды и, как следствие, снижением системной токсичности.

Хорошая переносимость внутриартериального введения цитостатиков свидетельствуют о том, что РХТ является относительно безопасным методом лечения ХЦК и её следует рассматривать как альтернативу СХТ в случаях непереносимости и/или токсических осложнениях. Мы считаем, что внутриартериальное лечение, обладая низкой системной токсичностью, позволяет проводить противоопухолевое лечение у пациентов с высоким статусом по шкале ECOG, приводя к его снижению.

В нашей работе была подтверждена эффективность РХТ у больных нерезектабельной ХЦК. На основании полученных результатов нам удалось установить, что внутриартериальная терапия не уступает системному лечению в локальном контроле опухоли. Объективный ответ был достоверно выше при проведении РХТ (86,2%), чем при СХТ (65,4%) ($p=0,03$).

Прогрессирование в группе внутриартериального лечения встречалось реже по сравнению с проведением СХТ первым этапом перед эндоваскулярным лечением, а также в группе системной монотерапии: 13,8%, 57,7% и 34,6%, соответственно. На основании полученных данных нам удалось установить, что медиана и двухлетняя выживаемость при проведении РХТ в монорежиме и во второй линии после СХТ была достоверно выше, чем в группе СХТ: 16,3 мес. и 13,8%, 19,8 мес. и 38,4%, против 13,0 мес. и 3,8%, соответственно ($p=0,0001$).

Полученные нами результаты свидетельствуют о том, что РХТ может оказаться эффективной не только в первой линии терапии, но и после прогрессирования или непереносимости СХТ: медианы времени до прогрессирования и выживаемости, рассчитанные от начала эндоваскулярного лечения составили 12,6 мес. и 16,3 мес., против 11,7 мес. и 14,4 мес. ($p>0,05$) соответственно.

Хорошие результаты РХТ по данным литературы и у наших больных подтверждают, что внутриартериальное лечение одинаково эффективно как самостоятельный метод лечения, так и после СХТ. Это свидетельствует о том, что, возможно, РХТ следует считать предпочтительной альтернативой СХТ у пациентов с нерезектабельной ХЦК без отдаленного метастазирования, особенно в случаях токсической непереносимости или

внутрипеченочного прогрессирования на фоне стандартного лечения, тем более что результаты второй и третьей линии СХТ пока не внушают оптимизма.

Мы полагаем, что наиболее рациональным местом применения РХТ является вторая линия лечения нерезектабельной внутрипеченочной ХЦК. Учитывая полученные обнадеживающие результаты, нам представляется перспективным шире использовать сочетание СХТ с РХТ, а также в перспективе комбинировать внутриартериальное введение химиопрепаратов с внутривенной таргетной и иммунотерапией, доказавших свою эффективность в монорежимах.

Таким образом, проведенное исследование показало, что РХТ в качестве первой или второй линии (в случае прогрессирования или непереносимой токсичности СХТ) у больных нерезектабельной ХЦК редко сопровождается серьезными нежелательными явлениями и достоверно увеличивает выживаемость по сравнению с СХТ в монорежиме.

ВЫВОДЫ

1. Регионарная химиотерапия у больных нерезектабельной внутрипеченочной холангиокарциномой является безопасным методом: в нашем исследовании отсутствовала летальность и нежелательные явления выше 3 степени, а частота осложнений ангиографии и постэмболизационного синдрома в группах внутриартериального лечения и его комбинации с системной химиотерапией была сопоставимой и достоверно не различалась по степени выраженности.

2. Комбинация химиоэмболизации печени с химиоинфузией реже сопровождается гематологической токсичностью 3 степени по сравнению с системным лечением (3,4% и 19,2%, $p < 0,025$), тогда как нежелательные явления 1 и 2 степени чаще наблюдаются в группе внутриартериальной химиотерапии (52,1% и 34,6%, $p = 0,05$). Гастроинтестинальная токсичность развивается реже после регионарной химиотерапии в первой и второй линиях, по сравнению с системным лечением: 20,7% и 26,9%, против 51,7%, соответственно ($p = 0,03$). Частота гепатотоксичности была одинаковой во всех группах исследования, однако осложнения 3 степени отмечены только в группе системной химиотерапии у 15,4% ($p = 0,001$).

3. Наилучшие непосредственные результаты лечения больных внутрипеченочной холангиокарциномой получены после применения регионарной химиотерапии в монорежиме и во второй линии, по сравнению с системной: объективный ответ составляет 86,2% и 76,9%, против 65,4% ($p = 0,03$). Установлено, что прогрессирование после внутриартериального лечения встречается в 2,5 раза реже по сравнению с группами, получавшими системную химиотерапию в первой линии и в монорежиме ($p < 0,03$).

4. Проведение внутриартериальной химиотерапии после неэффективности системной терапии достоверно улучшает показатели выживаемости по сравнению с регионарным и системным лечением в монорежимах: одно- и двухлетняя выживаемость составляет 96,1% и 38,4% против 75,9% и 13,8%, а также 69,2% и 3,8%, соответственно. Трёхлетняя выживаемость достигнута только после внутриартериального лечения. Медиана выживаемости в группе комбинированного лечения была выше по сравнению с регионарной и системной терапиями в монорежимах: 19,8 мес. против 16,3 мес. и 13,0 мес., соответственно ($p = 0,05$). Медианы времени до прогрессирования и выживаемости, рассчитанные от начала внутриартериального лечения, не различаются при проведении

регионарной химиотерапии в первой или второй линии лечения: 12,6 и 16,3 мес., против 11,7 и 14,4 мес., соответственно ($p>0,05$).

5. Разработанный способ прогнозирования выживаемости больных нерезектабельной холангиокарциномой позволяет выявить пациентов с неблагоприятным течением заболевания для своевременной коррекции терапии.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Внутриаартериальную химиотерапию внутripеченочной холангиокарциномы необходимо начинать с селективной химиоэмболизации видимых очагов, а затем проводить химиоинфузию в общую печеночную артерию.

2. При прогрессировании нерезектабельной внутripеченочной холангиокарциномы без внепеченочного метастазирования у больных, получавших системную химиотерапию, целесообразно выполнять регионарную химиотерапию в качестве второй линии лечения со сменой схемы противоопухолевой терапии.

3. После развития стойких нежелательных явлений в первой линии системной химиотерапии, в дальнейшем следует проводить регионарную химиотерапию, которая сопровождается меньшим числом токсических осложнений.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Турлак, А.С. Возможности регионарной химиотерапии в лечении нерезектабельной внутripеченочной холангиокарциномы / А.С. Турлак, А.В. Козлов, П.Г. Таразов, А.А. Поликарпов, Д.А. Гранов // Вопросы онкологии. – 2023. – Т. 69, № 3S. – С. 378-379.
2. Турлак, А.С. Артериальные рентгенэндоваскулярные методы лечения нерезектабельной внутripеченочной холангиокарциномы (обзор литературы и клинические наблюдения) / А.С. Турлак, А.В. Козлов, П.Г. Таразов // Визуализация в медицине. – 2024. – Т. 6, № 2. – С. 30-37. – doi: 10.56871/ViM.2024.13.15.001.
3. Турлак, А.С. Возможности регионарной химиотерапии в качестве второй линии специфического лечения у больных нерезектабельной внутripеченочной холангиокарциномой / А.С. Турлак // Вопросы онкологии. – 2024. – Т. 70, № S3. – С. 145-146.
4. Турлак, А.С. Длительная выживаемость больных распространенной внутripеченочной холангиокарциномой после регионарной химиотерапии (клинические наблюдения) / А.С. Турлак, А.В. Козлов, А.А. Поликарпов, А.В. Моисеенко, П.Г. Таразов, Д.А. Гранов // Анналы хирургической гепатологии. – 2024. – Т. 29, № 4. – С. 122-128. – doi: 10.16931/1995-5464.2024-4-122-128.
5. Турлак, А.С. Регионарная химиотерапия у больных нерезектабельной внутripеченочной холангиокарциномой / А.С. Турлак, А.В. Козлов, А.А. Поликарпов, П.Г. Таразов, Д.А. Гранов // Международный журнал интервенционной кардиоангиологии. – 2024. – №. S1-1. – С. 105.
6. Турлак, А.С. Рентгенэндоваскулярное лечение больных нерезектабельной внутripеченочной холангиокарциномой / А.С. Турлак, А.В. Козлов, П.Г. Таразов, А.А. Поликарпов // Международный журнал интервенционной кардиоангиологии. – 2024. – Т. 79, № 4. – С. 46-60. – doi: 10.24835/1727-818X-79-46.

7. Турлак, А.С. Внутриаартериальная химиотерапия в лечении больных нерезектабельной внутриспеченочной холангиокарциномой / А.С. Турлак, А.В. Козлов, А.А. Поликарпов // Белые ночи 2025 : сборник тезисов по итогу XI Петербургского международного онкологического форума. Материалы XI Петербургского международного онкологического форума «Белые ночи 2025», 02-05 июля 2025 года. – Санкт-Петербург : Вопросы онкологии, 2025. – С. 181-182.
8. Турлак, А.С. Возможности комбинации регионарной и системной химиотерапии у больных нерезектабельной внутриспеченочной холангиокарциномой / А.С. Турлак, А.В. Козлов, А.А. Поликарпов, А.В. Моисеенко, П.Г. Таразов, Д.А. Гранов // Диагностическая и интервенционная радиология. – 2025. – Т. 19, № 5. – С. 42-51.
9. Турлак, А.С Патент №2839513 С1 Российская Федерация, МПК G01N 33/68, G01N 33/574, A61B 6/03, A61B 8/13, G16H 50/30. Способ прогнозирования выживаемости больных нерезектабельной внутриспеченочной холангиокарциномой: № 2024123819: заявл. 16.08.2024: опубл. 05.05.2025 / А.С. Турлак, А.В. Козлов, А.А. Поликарпов [и др.]; заявитель федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова» Министерства здравоохранения Российской Федерации / ФГБУ «РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова» Минздрава России.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ДИ	– доверительный интервал
КТ	– компьютерная томография
МРТ	– магнитно-резонансная томография
РХТ	– регионарная химиотерапия
РЭА	– раково-эмбриональный антиген
СХТ	– системная химиотерапия
ХИ	– химиоинфузия
ХЦК	– внутриспеченочная холангиокарцинома
ХЭ	– химиоэмболизация