

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Российский научный центр радиологии и хирургических технологий
имени академика А.М. Гранова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

ТУРЛАК
Анастасия Сергеевна



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

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
Козлов Алексей Владимирович,
доктор медицинских наук

Санкт-Петербург – 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
Глава 1 СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ВНУТРИПЕЧЕНОЧНОЙ ХОЛАНГИОКАРЦИНОМЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	12
Глава 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	35
2.1 Характеристика больных.....	35
2.2 Оборудование и инструментарий.....	40
2.2.1 Лабораторная диагностика.....	41
2.2.2 Инструментальная диагностика	41
2.3 Методика выполнения рентгенэндоваскулярных методик	44
2.3.1 Подготовка пациента	44
2.3.2 Рентгенэндоваскулярные вмешательства.....	45
2.3.3 Методики регионарной химиотерапии.....	49
2.4 Системная химиотерапия	51
2.5 Классификации, методы оценки лечебного эффекта, статистическая обработка данных	52
2.5.1 Классификации.....	52
2.5.2 Методы оценки лечебного эффекта	54
2.5.3 Методы статистической обработки.....	56
Глава 3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	59
3.1 Осложнения противоопухолевого лечения	59
3.2 Непосредственные результаты лечения	64
3.3 Отдаленные результаты лечения.....	68
3.3.1 Роль способа прогнозирования выживаемости больных нерезектабельной внутripеченочной холангиокарциномы.....	75
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	78

ВЫВОДЫ	85
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	87
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	88
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	89
ПРИЛОЖЕНИЕ	108
Приложение А (справочное). Патент на изобретение № 2839513.....	108

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Совершенствование методов лечения внутрипеченочной холангиоцеллюлярной карциномы (ХЦК) является актуальным вопросом клинической онкологии из-за увеличения показателей заболеваемости и неблагоприятного прогноза. Неудовлетворительные результаты диагностики и лечения связаны с бессимптомным течением и поздним выявлением опухолевого процесса (Гурмиков Б.Н. и соавт., 2019; Чжао А.В. и соавт., 2021; Khan S.A., et al., 2019; Qurashi M. et al., 2025). Распространенность ХЦК в мире составляет менее 2 случаев на 100 тыс. населения. В структуре онкологических заболеваний населения Российской Федерации злокачественные новообразования печени, в том числе внутрипеченочной ХЦК, составляют 2,1% (Замотина А.Г. и соавт., 2024; Каприн А.Д. и соавт., 2024).

Радикальная операция позволяет достичь наилучших результатов лечения с достижением медианы общей выживаемости (ОВ) в 30 мес. Однако, даже после R0-резекций, рецидив возникает у 60% пациентов, при этом медиана безрецидивной выживаемости не превышает 20 мес. (Krenzien F. et al., 2022; Mauro E. et al., 2023).

К сожалению, из-за поздней диагностики опухоль является нерезектабельной у 60-70%, и без специфического лечения продолжительность жизни больных обычно не превышает полугода (Moris D. et al., 2023; Woodhead G. et al., 2024).

Стандартным методом лечения нерезектабельной внутрипеченочной ХЦК является системная химиотерапия (СХТ). В настоящее время комбинация препаратов гемцитабин и цисплатин рассматривается в качестве первой линии противоопухолевой терапии (Базин И.С. и соавт., 2024; Бредер В.В. и соавт., 2025). Оптимальные схемы второй и третьей линий СХТ в настоящее время

не определены из-за их низкой эффективности (Salati M. et al., 2022; Owen M. et al., 2023). К сожалению, СХТ сопровождается серьезными нежелательными явлениями, возникающими у более чем 50% пациентов, что приводит к удлинению временного промежутка между циклами или прерыванию лечения (Mirallas O. et al., 2022; Ghio M. et al., 2023).

Результаты лучевой терапии у больных с местнораспространенной ХЦК являются неудовлетворительными. Для повышения эффективности большинство авторов комбинируют облучение и СХТ (Базин И.С. и соавт., 2024; Хатьков И.Е. и соавт., 2024).

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

Степень разработанности темы исследования

Регионарная химиотерапия (РХТ) широко применяется при гепатоцеллюлярном раке изолированном метастатическом поражении печени. Одним из преимуществ селективного внутриартериального введения цитостатиков является интенсификация лекарственного воздействия на опухоль при уменьшении системной токсичности (Гранов А.М. и соавт., 2013). Метод лечения «внутриартериальная эмболизация (химиоэмболизация) опухолей» у модели пациента «первичные и метастатические злокачественные новообразования печени» включен в перечень видов высокотехнологичной медицинской помощи Минздрава России. В последние годы увеличивается число публикаций, посвященных эндоваскулярному лечению холангиоцеллюлярного рака (ХЦР), однако эффективность химиоэмболизации (ХЭ) и химиоинфузии (ХИ) у больных ХЦК остается до конца не изученной. Также не определено, какую методику РХТ и в какой последовательности следует применять. Исследования, посвященные данной проблеме, характеризуются гетерогенностью групп, методологии и сбора информации. В доступной литературе встречаются единичные работы, посвященные комбинации ХИ, ХЭ

и СХТ (Edeline J. et al., 2021; Owen M. et al., 2023; O'Donnell C. et al., 2025). Таким образом, применения РХТ у пациентов с нерезектабельной внутрипеченочной ХЦК в первой и второй линиях противоопухолевой терапии представляет несомненный научный и клинический интерес.

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, 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 (Патент № 2839513 Российская Федерация. Способ прогнозирования выживаемости больных нерезектабельной внутривенной холангиокарциномой: № 2024123819: заявл. 16.08.2024; опубл. 05.05.2025 / 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 (Приложение А)).

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. Получен патент на изобретение.

Практическая значимость работы состоит в том, что результаты исследования показали преимущества применения РХТ у больных нерезектабельной внутripеченочной 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. Внутpиартериальная 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 научных исследованиях отечественных и зарубежных ученых, посвященных локорегионарному лечению нерезектабельной ХЦК. Проведенная работа выполнена на контролируемом нерандомизированном ретропpоспективном 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 2011 по 2023 гг. 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 внутриартериальной 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 внутривенечной 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 г. (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 отделения 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 внутриартериальному лечению нерезектабельной ХЦК используются при обучении слушателей, ординаторов и аспирантов на кафедре радиологии, хирургии и онкологии в 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 Петербургский международный Онкологический форум «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 14 рисунками. Список литературы состоит из 138 источников и включает 32 работ отечественных и 106 иностранных авторов.

Глава 1

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ВНУТРИПЕЧЕНОЧНОЙ ХОЛАНГИОКАРЦИНОМЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Средняя заболеваемость внутрипеченочной ХЦК в мире составляет меньше 2 человек на 100 000 населения, но в эндемичных районах может увеличиться в 40 раз. Самый низкий показатель отмечен в Северной Америке (0,4 на 100 000), а максимальный на северо-востоке Таиланда (95 на 100 000). В популяционном регистре злокачественных новообразований Российской Федерации статистика ХЦК объединена с гепатоцеллюлярным раком и составляет 3,76 на 100 000, при этом у мужчин этот показатель выше, чем у женщин: 5,86 против 2,24. Первичный рак печени чаще всего встречается в Республике Тыва (15,14), Республике Саха (14,04), Магаданской области (10,28) и Томской области (7,91) (Замотина А.Г. и соавт., 2024; Каприн А.Д. 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).

К сожалению, III-IV стадия ХЦК диагностируется у 60-80%, из которых местнораспространенный процесс отмечен у 55%. Медиана выживаемости пациентов с опухолью T1-2 (по классификации TNM) составляет 12-13 мес., тогда как при T3-4 всего лишь 5-8 мес. (Ali H. et al., 2022; Chang Y. et al., 2024; Yang Z. et al., 2023).

Факторы риска развития ХЦР в первую очередь связаны с застоем желчи и хроническим воспалением желчных протоков. К ним относятся желчекаменная болезнь, билиарные кисты, болезнь Кароли, первичный склерозирующий холангит, паразитарная инфекция желчных путей (Гришечкина И.А. и соавт.,

2016; Туманова, У.Н. и соавт., 2018; Замотина А.Г. и соавт., 2024; Khan S.A., et al., 2019, Savin C. et al., 2023; Qurashi M. et al., 2025). Средний возраст заболевших ХЦК с сопутствующей билиарной патологией составляет 30-50 лет, что в среднем на 15-20 лет раньше пациентов без хронического воспаления желчных протоков. К возможным предрасполагающим факторам относят цирроз печени и хронические вирусные гепатиты В и С (Ротин Д.Л. и соавт., 2015; Adra S. et al., 2019).

По данным современных исследований доказана взаимосвязь между сахарным диабетом II типа, ожирением, курением, хроническим употреблением алкоголя, токсинами (диоксины, поливинилхлорид) и возникновением ХЦК (Чжао А.В. и соавт., 2021; Izquierdo-Sanchez L. et al., 2021; Qurashi M. et al., 2025).

Макроскопически ХЦК классифицируется по типу роста и места происхождения. Масс-образующие опухоли (50-60%) развиваются из небольших желчных протоков, а перидуктально-инфильтративные (30-40%) и внутрипротоковые (10-20%) из крупных (Чжао А.В. и соавт., 2021; Alvaro D. et al., 2023; Savin C. et al., 2023).

Таким образом, отмечается неуклонный рост заболеваемости и летальности от внутриспеченочной ХЦК во всех странах мира. Поэтому актуальной задачей является дальнейшее изучение факторов риска и предикторов развития рака желчных протоков, а также улучшение результатов лечения.

Диагностика внутриспеченочной холангиокарциномы. В настоящее время не существует единого протокола скрининга ХЦК, однако пациентам, имеющим предраковые заболевания или факторы риска, рекомендуется ежегодный контроль биохимического анализа крови, опухолевых маркеров и выполнение ультразвукового исследования (УЗИ) брюшной полости (Kubo S. et. al., 2022).

К сожалению, на ранних стадиях ХЦК отсутствуют патогномоничные симптомы. В большинстве случаев заболевание начинается с дискомфорта в верхних отделах живота, тупой, ноющей боли в правом подреберье, ночной потливости, снижения массы тела, слабости. Механическая желтуха может

развиться при инвазии опухоли в долевые желчные протоки (Entezari P. et al., 2022; Kubo S. et al., 2022; Savin C. et al., 2023).

Для лабораторной диагностики ХЦК и оценки эффективности противоопухолевой терапии применяются иммунохимические тесты на антигены сыворотки крови. Наиболее информативными являются: СА 19-9, раково-эмбриональный антиген (РЭА), CYFRA 21-1 (Гришечкина И.А. и соавт., 2016; Гурмиков Б.Н. и соавт., 2018; Базин И.С. и соавт., 2024; Loosen S. et al., 2017; Macias R. et al., 2019; Hahn F. et al., 2020; Savin C. et al., 2023; Fu J. et al., 2024; Selvaggi F. et al., 2025). Альфа-фетопротеин назначают для дифференциальной диагностики с гепатоцеллюлярным раком.

По данным лучевых методов определяют распространение ХЦК, принимают решение о радикальном удалении опухоли и оценивают объективный ответ на проводимую терапию (Базин И.С. и соавт., 2024; Savin C. et al., 2023).

ХЦК впервые выявляют во время планового УЗИ у 20-40% пациентов (Майстренко Н.А. и соавт., 2008; Sungkasubun P. et al., 2016). Специфичность сонографии составляет 90%, а чувствительность всего 50% (Rushbrook S. et al., 2023). Чувствительность и специфичность компьютерной томографии (КТ) с внутривенным контрастированием в диагностике ХЦР составляет 75-89% и 79-80% соответственно (Лукьянченко А.Б. и соавт., 2015; Поляков А.Н. и соавт., 2024; Selvaggi F. et al., 2025). Однако КТ все же уступает магнитно-резонансной томографии (МРТ) в определении внутрипеченочной распространенности опухолевого процесса и состояния желчных протоков (Kim Y. et al., 2021; Alvaro D. et al., 2023). Позитронно-эмиссионная томография с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой, совмещенная с КТ (ПЭТ-КТ), позволяет уточнить распространенность опухолевого процесса, например, поражение лимфатических узлов и отдаленное метастазирование, что особенно важно при планировании радикальной операции (Lamarca A. et al., 2019). Таким образом, рентгенологические методы визуализации играют важную роль в диагностике внутрипеченочной ХЦК, однако не обладают специфическими признаками

и могут привести к ложноположительному результату в 63% (Поляков А.Н. и соавт., 2024; Cho M. et al., 2022; Alvaro D. et al., 2023).

Морфологическая верификация опухоли не обязательна в случаях, когда возможно радикальное удаление образования, а при обследовании получены убедительные данные о наличии ХЦК. С другой стороны, гистологическое исследование должно быть выполнено у неоперабельных больных для назначения лекарственной терапии (Базин И.С. и соавт., 2024; Хатьков И.Е. и соавт., 2024; Savin C. et. al., 2023).

Молекулярно-генетическое исследование мутаций в генах KRAS, BRAF и флюоресцентной гибридизации *in situ* (FISH-исследование) проводят с целью определения амплификации гена ERBB2 (HER2/Neu). Перспективным считается выявление транслокации генов NTRK, FGFR1-4, расширяющих возможности молекулярно-направленной терапии, однако в настоящее время это возможно выполнить лишь в единичных клиниках (Базин И.С. и соавт., 2024; Alvaro D. et al., 2023).

Лучевая диагностика является основным методом оценки объективного ответа на проводимое противоопухолевое лечение. Однако, рентгенологические исследования не позволяют точно установить время начала прогрессирования заболевания, поскольку контрольные обследования выполняют с промежутками от двух и более месяцев из-за высокой лучевой нагрузки. Кроме этого, методы визуализации позволяют определить только видимые изменения опухолей печени, что не позволяет диагностировать прогрессирование опухолевого процесса на ранней стадии и не дает возможности заблаговременно изменить тактику лечения.

В настоящее время анализ РЭА и СА19-9 назначают для мониторинга эффективности химиотерапевтического лечения. К сожалению, эти онкомаркеры являются неспецифичными для ХЦК и поэтому сопровождаются большим числом ложноположительных и ложноотрицательных результатов.

Таким образом, необходима объективная методика оценки эффективности проводимой терапии и выявления прогрессирования заболевания в максимально ранние сроки.

Радикальное хирургическое удаление ХЦК сопровождается наилучшими результатами выживаемости. Однако, 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).

После хирургического лечения медиана ОВ 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, даже после радикальных операций рецидив ХЦР возникает у 60% через 20 мес. Внутривенное прогрессирование развивается у 2/3 и характеризуется многоочаговым поражением, а внепеченочное (1/3) встречается преимущественно у пациентов с изначальным поражением лимфатических узлов (Moris D. et al., 2023).

Большой размер первичного образования, многоочаговое поражение печени, опухолевая инвазия в магистральные сосуды и соседние органы, регионарная лимфаденопатия не являются абсолютными противопоказаниями резекции печени, однако приводят к снижению выживаемости (Базин И.С. и соавт., 2024; Хатьков И.Е. и соавт., 2024; Поляков А.Н. и соавт., 2025; Spolverato G. et al., 2015; Elvevi A. et al., 2022; Kubo S. et al., 2022; Moris D. et al., 2023; Vogel A. et al., 2023; Kodali S. et al., 2024).

Для снижения риска послеоперационной печеночной недостаточности оценивают предполагаемый объем остающейся паренхимы печени (Future Liver Remnant, FLR). Отсутствие лабораторных и инструментальных признаков цирроза позволяет выполнить резекцию в объеме до 70-75% органа. В то же время при хронических заболеваниях печени и наличии механической желтухи FLR должен превышать 40%, а при холангите 50% объема печени (Базин И.С. и соавт., 2024; Хатьков И.Е. и соавт., 2024; Alvaro D. et al., 2023).

Проведение двухэтапной резекции печени – операции ALPPS (Associated Liver Partition and Portal vein ligation for Staged hepatectomy) приводит

к гипертрофии остающейся паренхимы печени в среднем за 11 (3-49) сут. Первый этап включает перевязку ветви воротной вены и разделение паренхимы печени. Затем выполняют расширенную гемигепатэктомию. Однако у больных ХЦК двухэтапная резекция сопровождается высоким числом осложнений (40-44%) и послеоперационной летальностью (12-15%) (Подлужный Д.В. и соавт., 2023; Shindoh J. et al., 2013; Li J. et al. 2020; Alvaro D. et al., 2023).

В случаях периферического расположения опухоли, отсутствия макроскопической сосудистой инвазии и низких показателях опухолевых маркеров возможно выполнение лапароскопической резекции, которая позволяет снизить объем кровопотери, длительность вмешательства и время послеоперационной реабилитации (Kubo S. et al., 2022; Alvaro D. et al., 2023).

Чрескожную абляцию ХЦК диаметром меньше 30 мм применяют у ослабленных больных при невозможности выполнения резекции печени, однако результаты данного хирургического метода ещё недостаточно изучены (Kubo S. et al., 2022; Mauro E. et al., 2023).

Трансплантацию печени выполняют в ограниченных случаях из-за высокого риска раннего прогрессирования заболевания, однако она может быть предложена пациентам, имеющим раннюю стадию ХЦК, осложненную выраженным циррозом или с мультифокальным распространением опухоли после проведения неoadъювантной химиотерапии (Базин И.С. и соавт., 2024; Sapisochin G. et al., 2016; Kubo S. et al., 2022).

Таким образом, хирургический метод сопровождается лучшими результатами лечения, однако имеет ограниченное применение из-за поздней диагностики ХЦК.

Роль лучевой терапии (ЛТ) в лечении ХЦК в настоящее время окончательно не определена. Большинство авторов рассматривают локальный метод облучения только в комбинации с СХТ. Это связано с особенностями диффузного роста внутripеченочной ХЦК и частого развития мультифокальных форм. Большинство авторов применяет ЛТ после R1/R2-резекций или при местнораспространенном нерезектабельном раке. Обычно лечение начинают

с СХТ, чтобы в первые 4 мес. выявить пациентов с отдаленными метастазами, а потом проводят облучение (Бредер В.В. и соавт., 2023; Базин И.С. и соавт., 2024; Хатьков И.Е. и соавт., 2024). Стереотаксическая ЛТ обеспечивает лучший локальный контроль и выживаемость по сравнению с дистанционной, что позволяет рассматривать этот вариант в ряду других нехирургических методов лечения пациентов с первичной и рецидивной ХЦК (Хатьков И.Е. и соавт., 2024).

Во время облучения используют 3-5 сут. режим фракционирования дозы до суммарной очаговой дозы (СОД) 30-50 Гр (Базин И.С. и соавт., 2024). R. Tse et al. (2008) применили стереотаксическую ЛТ у 10 больных нерезектабельной ХЦК, которые были исключены из протокола стандартного лечения. Транзиторная обструкция желчевыводящих путей развилась после первых фракций облучения у двух (5%) пациентов. Медиана общей выживаемости составила 15,0 мес., однолетняя выживаемость 58%. По данным мета-анализа J. Lee et al. (2019) включившего 11 исследований и 226 больных, медиана общей выживаемости составила 13,6 мес., однолетняя выживаемость 54%. Наиболее частым нежелательным явлением ЛТ была язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки и желудка, при этом ранние осложнения 3 степени и выше развились у менее 10%, а отсроченные у 10-20%.

Ретроспективный анализ химиолучевого лечения 79 неоперабельных больных ХЦК доказал, что доза облучения была наиболее важным прогностическим фактором; двухлетняя выживаемость после ЛТ высокими (>80,5 Гр) по сравнению с более низкими дозами была выше: 73% против 58% ($p=0,02$), соответственно. Серьезных нежелательных явлений не наблюдалось. Авторы сделали вывод, что ЛТ до СОД >80,5 Гр у больных ХЦК является абляционной и сопровождается высокими показателями выживаемости, сравнимыми с радикальной операцией (Tao R. et al., 2016).

Хорошие результаты химиолучевой терапии получили T. Sumiyoshi et al. (2018): после терапии downstaging достигнут у 5 из 7 больных, они были радикально оперированы.

М. Hawkins et al. (2024) опубликовали результаты многоцентрового рандомизированного исследования II фазы, доказавшего эффективность ЛТ после СХТ по схеме GEMCIS: медиана ОВ составила 19,4 мес.

Таким образом, представляется перспективным дальнейшее изучение возможностей ЛТ у больных ХЦК, однако локальное лечение имеет ограниченные возможности при мультифокальном распространении, регионарной лимфаденопатии и отдаленных метастазах.

До 2000-х г. не существовало *стандартной схемы химиотерапии* местнораспространенного или метастатического рака желчных путей. J. Valle et al. (2010) впервые опубликовали результаты рандомизированного исследования ABC-02, доказавшего эффективность схемы GEMCIS (гемцитабин и цисплатин) по сравнению с монотерапией гемцитабином (таблица 1). В настоящее время эта комбинация цитостатиков рассматривается как первая линия лечения нерезектабельного, рецидивирующего или метастатического рака желчевыводящих путей (Бредер В.В. и соавт., 2023; Базин И.С. и соавт., 2024; Alvaro D. et al., 2023).

Таблица 1 – Результаты системной химиотерапии первой линии у больных нерезектабельной внутривнутрипеченочной холангиокарциномой

Автор, год публикации	Число больных		Схема химиотерапии	Частота ответа, (%)	ВЖ, (%)	ВЖ, (мес.)
Valle, 2010	410	204	GEMCIS	81,4	—	11,7
		206	гемцитабин	71,8	—	8,1
Kim, 2019	222	114	GEMOX	24,6	—	10,4
		108	XELOX	15,7	—	10,6
Morizane, 2019	354	175	GEMCIS	32,4	1-летняя, 58,3	13,4
		179	Гемцитабин+S1	29,8	1-летняя, 59,2	15,1

Продолжение таблицы 1

Автор, год публикации	Число больных		Схема химиотерапии	Частота ответа, (%)	ВЖ, (%)	ВЖ, (мес.)
Phelip, 2022	185	92	mFOLFIRINOX	25	1-летняя, 77,4	11,7
		93	GEMCIS	19,4	1-летняя, 55,7	13,8
Rimini, 2023	145		GEMCIS+ дурвалумаб	34,4	—	12,9
Shroff, 2025	452	299	GAP	31	2-летняя, 25	14
		153	GEMCIS	21	2-летняя, 28	13,6
Примечание – ВЖ – выживаемость; GEMCIS – схема гемцитабин+цисплатин; GEMOX – схема гемцитабин+оксалиплатин; GAP – схема nab-паклитаксел+ гемцитабин+цисплатин; XELOX – капецитабин+оксалиплатин; mFOLFOX – модифицированная схема 5-фторурацил+лейковорин+ оксалиплатин; mFOLFIRINOX – модифицированная схема оксалиплатин, иринотекан, лейковорин, 5-фторурацил; FOLFIRI- схема 5-фторурацил+лейковорин+ иринотекан.						

R. Shroff et al. (2025) была предпринята попытка улучшить отдаленные результаты лечения с помощью добавления nab-паклитаксела к гемцитабину и цисплатину (схема GAP). Однако, полученные результаты оказались одинаковыми со схемой GEMCIS: 14,0 мес. против 13,6 мес., соответственно ($p=0,41$). Следует отметить, что применение цисплатина связано с выраженными нежелательными явлениями: токсической нефропатией с острым повреждением почек, постоянной и прогрессирующей ототоксичностью, диспептическими явлениями 3-4 степени (Hunter L. et al., 2021; Feng G. et al., 2023). Поэтому некоторыми авторами была предпринята попытка замены этого цитостатика в схемах лечения. Так, по данным С. Morizane et al. (2019) комбинация гемцитабина и S1 (пероральный фторпроизводный пиримидин) не уступала по эффективности схеме GEMCIS: медиана общей и безрецидивной выживаемости составили 15,1 мес. и 6,8 мес.,

против 13,4 мес. и 5,8 мес. ($p < 0,05$), соответственно, однако сопровождалась меньшим числом клинически значимых нежелательных явлений (29,9% vs 35,1%).

Схема GEMOX (гемцитабин и оксалиплатин) имеет благоприятный профиль токсичности и также рассматривается в качестве одного из стандартов лечения больных распространенными стадиями ХЦР. Эта комбинация часто используется в качестве контрольной группы II и III фазы исследований (Phelip J. et al., 2022; Mauro E. et al., 2023). Так, в исследовании BINGO, посвященном эффективности GEMOX с цетуксимабом и без него, медиана ОВ в группе GEMOX составила 12,4 мес. (Malka D. et al., 2014). В исследовании J. Lee et al. (2012) медиана ОВ в группе GEMOX была меньше: 9,5 мес. S. Kim et al. (2019) сравнили результаты лечения больных по схеме XELOX (капецитабин и оксалиплатин) с GEMOX и получили одинаковое число нежелательных явлений и 6-мес. выживаемость без прогрессирования. Авторы пришли к выводу, что схема XELOX может стать альтернативной первой линией лечения рака желчных протоков.

В то же время, по данным J. Phelip et al. (2022) схема FOLFIRINOX (иринотекан, оксалиплатин, 5-фторурацил и лейковорин) оказалась неэффективной у больных холангиокарциномой: медиана общей выживаемости составила 11,7 мес., по сравнению с 13,8 мес. в группе GEMCIS; нежелательные явления третьей степени и выше в обеих группах были одинаковыми: 72,8% против 72,0% ($p > 0,05$).

Добавление иммунотерапии к существующим схемам СХТ повышает эффективность проводимого лечения (Бредер В.В. и соавт., 2022). Так, по данным рандомизированного исследования TOPAZ-1 III фазы отмечено некоторое улучшение результатов лечения при сочетании GEMCIS с иммунотерапией дурвалумабом: медиана общей выживаемости достигла 12,9 мес., безрецидивная выживаемость 7,2 мес., а нежелательные явления не отличались от группы монотерапии GEMCIS (Rimini M. et al., 2023). В другом рандомизированном исследовании KEYNOTE-966 III фазы добавление пембразумаба к схеме GEMCIS увеличило медиану общей выживаемости по сравнению с СХТ в монорежиме: 12,7 против 10,9 мес. ($p = 0,0034$). Побочные эффекты лечения 3-4

степени и летальный исход, ассоциированный с осложнениями терапии, были 70% и 2% в группе пембразумаба и 69% и 1% в группе только химиотерапии, соответственно (Kelley R. et al., 2023).

Оптимальная схема второй линии терапии в настоящее время не определена. По данным различных авторов обнадеживающие результаты получены при использовании различных комбинаций препаратов платины или иринотекана и фторпиримидинов: FOLFOX, XELOX, FOLFIRI (Савченко И.В. и др., 2022; Базин И.С. и соавт., 2024; Lowery M. et al., 2019). На сегодняшний день в крупнейшем ретроспективном анализе В. Brieau et al. (2015) были прослежены результаты химиотерапии второй линии у 196 больных распространенным ХЦР, получавших сначала гемцитабин с препаратами платины. Прогрессирование заболевания было основным показанием для перехода на другой режим СХТ. При развитии нейропатии или других токсических эффектов препараты платины отменяли, продолжая лечение первой линии монотерапией гемцитабином до прогрессирования заболевания, после чего переходили к следующей схеме. Медиана безрецидивного периода и общей выживаемости от начала второй линии составила 3,2 мес. и 6,7 мес., соответственно. Не было различий в выживаемости у больных с разными режимами химиотерапии. Высокий статус состояния по шкале ECOG, повышенный билирубин и уровень онкомаркера СА 19-9 >400 МЕ/мл были связаны с худшими результатами. В другом ретроспективном исследовании L. Fornaro et al. (2015) 174 пациентов, которым после химиотерапии гемцитабином и платиной было проведено лечение фторпиримидинами, уровень ответа составил всего 3,4%, а медиана безрецидивной и ОВ оказались такими же: 3,0 мес. и 6,6 мес. В работе М. Lowery et al. (2019) три и больше линии химиотерапии получили 52% пациентов. Медиана ОВ от начала второй линии оказалась высокой и составила 13,4 мес., а время до прогрессирования ожидаемо низким (2,2 мес.). В исследовании ABC-06 в качестве второй линии была выбрана схема FOLFOX, которая продемонстрировала незначительное увеличение ОВ: 6,2 мес. против 5,3 мес. ($p=0,031$) при активном наблюдении. Нежелательные явления 3-5 степени развились у 69%, включая три летальных исхода (Lamarca A. et al., 2021). Схема FOLFIRI показала одинаковую

эффективность, по сравнению с mFOLFOX в рандомизированном исследовании фазы II: время до прогрессирования и ОВ составили 2,1 мес. и 2,8 мес. ($p=0,974$) и 5,7 мес. и 6,3 мес. ($p=0,677$), соответственно (Choi I. et al., 2021). Однако частота осложнений отличалась в каждой группе: при использовании схемы mFOLFOX чаще наблюдались периферическая нейропатия (35,7%) и тромбоцитопения (35,7%), тогда как в группе FOLFIRI преимущественно были отмечены гастроинтестинальные осложнения (19%).

В своем исследовании C. Yoo et al. (2021) доказали эффективность второй линии терапии по схеме FOLFIRI по сравнению с применением только 5-фторурацила и лейковорина: медиана времени до прогрессирования составила 7,1 против 1,4 мес. ($p=0,0019$). Однако, в этой же группе чаще развивались нежелательные явления 3 степени и выше: 71% против 50% (Vogel A. et al., 2024).

M. Salati et al. (2022) исследовали эффективность третьей линии химиотерапии у больных холангиокарциномой. Монохимиотерапию получили 62,3%, комбинацию из двух цитостатиков 37,6%. Медиана безрецидивной и ОВ составила 3 и 5 мес., соответственно. Контроль над заболеванием был достигнут у 23 (22,7%) пациентов, при этом был получен частичный ответ у 2 (2%). Нежелательные явления 3-4 степени отмечены у 22 (21,7%). Многофакторный анализ показал, что состояние по шкале ECOG ($p<0,001$), опухолевая нагрузка ($p=0,01$) и соотношение лимфоцитов к моноцитам ($p=0,02$) были независимыми предикторами выживаемости. Авторы сделали выводы об ограниченных возможностях химиотерапии третьей линии и подчеркнули необходимость в поиске более эффективных методов лечения.

Таким образом, несмотря на большое число публикаций, к настоящему времени вопрос о второй и третьей линиях химиотерапии внутриспеченочной ХЦК остается открытым.

Таргетная терапия может стать альтернативным видом лечения для части больных ХЦР. Так, например, мутации в гене IDH1 имеют около 20% опухолей, которые отвечают на ивосидениб: клиническое улучшение было отмечено на 3-5 мес. терапии препаратом, а медиана ОВ составила 10,3 мес. (Бредер В.В. и соавт.,

2019; Zhu A. et al., 2021). Аномальная активация гена FGFR2 встречается у 3-50%. Таргетный препарат футибатиниб продемонстрировал частоту ответа у 42%, а медианы времени до прогрессирования и ОВ составили 9,0 и 21,7 мес., соответственно (Гурмиков Б.Н. и соавт., 2019; Goyal L. et al., 2023). Мутации в гене BRAF выявляются менее чем у 5% пациентов с ХЦК, однако комбинация препаратов дабрафениб–траметиниб сопровождалась медианой времени до прогрессирования 9 мес., ОВ 14 мес. (Subbiah V. et al., 2020). Распространенность амплификации HER2 у больных раком желчных протоков оказалась также не велика, но при её выявлении частота ответа отмечена в комбинациях: пертузумаб–трастузумаб у 23%, трастузумаб–дерукстефан у 36,4% и занидатамаб у 41% (O'Donnell C. et al., 2025).

Несмотря на то, что проведение молекулярно-генетического исследования позволяет подобрать таргетные препараты при ХЦК, подобное лечение возможно лишь у небольшого числа пациентов. Поэтому необходимо дальнейшее изучение молекулярных процессов, приводящих к развитию рака желчных протоков с целью синтеза и индивидуального подбора лекарственных средств, направленных на выявленную генетическую мутацию.

Методики эндоваскулярного лечения внутривенной ХЦК изучены явно недостаточно.

В качестве малоинвазивной альтернативы двухэтапной резекции печени выполняют предоперационную эмболизацию воротной вены. Механическая окклюзия ветвей воротной вены на стороне опухолевого поражения способствует увеличению FLR на 27-39% в течение 3-8 нед. К сожалению, прогрессирование заболевания в этот промежуток времени у одних и недостаточная гипертрофия печени из-за плохих регенераторных способностей органа у других не позволяют выполнить радикальное удаление опухоли в 25-38% (Гранов А.М. и соавт., 2013; Подлужный Д.В. и соавт., 2023; Pandanaboyana S. et al., 2015; Alvaro D. et al., 2023).

РХТ широко применяется при злокачественных новообразованиях печени: гепатоцеллюлярной карциноме и метастатическом поражении. В последние годы растет число публикаций, посвященных локорегионарному лечению ХЦК

(Таразов П.Г. и соавт., 2021; Турлак А.С. и соавт., 2024; Woodhead G. et al., 2024). Внутриаартериальная терапия позволяет достичь высоких концентраций химиопрепаратов непосредственно в печени, вызывая значительное повреждение опухолевых клеток при снижении системной токсичности. Преимущественно артериальное кровоснабжение и тканевой субстрат дает возможность избирательно воздействовать на целевые сосуды (Гранов А.М. и соавт., 2013; Чжао А.В. и соавт., 2021; Коков Л.С. и соавт., 2025).

Основными методиками РХТ являются ХИ в печеночную артерию, ХЭ и радиоэмболизация (РЭ), однако эффективность каждой из них и их комбинации при ХЦК остаются до конца не изученными (Edeline J. et al., 2021; Owen M. et al., 2023). Также не определено, какие методики РХТ и в какой последовательности следует применять. В доступной литературе имеются систематические обзоры и объединенные анализы, включающие большое число больных, но отсутствуют рандомизированные контролируемые исследования. К сожалению, опубликованные данные характеризуются гетерогенностью групп, методологии и сбора информации (Турлак А.С. и соавт., 2024; Owen M. et al., 2023; O'Donnell C. et al., 2025).

Лечебный эффект внутриаартериальной эмболизации печени обусловлен исключением кровоснабжения основной части опухоли и развитием её ишемии (Таразов П.Г. и соавт., 2022). S. Velayati et al. (2023) изучили безопасность и эффективность эмболизации ХЦК микросферами без химиопрепарата. Показанием к процедуре было развитие химиорезистентности. Эмболизация оказалась относительно безопасной: постэмболизационный синдром развился у 15%, нежелательные явления 3 степени у 8,5%. Частота ответа, медиана времени до прогрессирования и ОВ была 80%, 4 мес. и 13 мес., соответственно.

Другие исследования доказали эффективность ХЭ. По данным S.Y. Park et al. (2011), при нерезектабельной ХЦК, ХЭ цисплатином, липиодолом и желатиновой губкой привела к увеличению медианы ОВ в четыре раза по сравнению с поддерживающей терапией: 12,2 мес. против 3,3 мес. ($p<0,001$) (таблица 2).

Таблица 2 – Исследования химиоэмболизации/эмболизации/радиоэмболизации печеночной артерии у больных нерезектабельной внутривенной холангиокарциномой

Автор, Год	Число больных		Эмболизат	Химиопрепараты	Частота ответа, (%)	1-летняя ВЖ, (%)	Медиана ВЖ, (мес.)
Park, 2011	72		Липиодол, губка GELFOAM	цисплатин	–	51	12,2
Долгушин, 2015	33		Липиодол	доксорубицин, гемцитабин + митомицин С, митоксантрон+5-фторцрацил	63,6	34,7	9,0
Akinwand, 2017	40	25	РЭ с иттрием-90		4	–	–
		15	Микросферы	Доксорубицин	–	–	-
Edeline, 2020	41		РЭ с СХТ по схеме GEMOX		41	41	21,7
Hu, 2020	13		Микросферы CalliSphere	гемцитабин + цисплатин в комбинации с СХТ с апатинибом	84,6	–	19,3
	12		Липиодол		70,0		14,0
Ge, 2020	185		Липиодол	5-фторурацил, гидроксикампитотecin, эпирубицина	–	64,8	26,9
Cai, 2021	69		Липиодол	Эпирубицин, митомицин, карбоплатин	–	38,6	10,8
Paz-Fumagalli, 2021	28		РЭ		94,1	3-летняя 59	–
Martin, 2022	24		Микросферы	Иринотекан с СХТ по схеме GEMOX	–	–	33,7

Продолжение таблицы 2

[illegible]

T. Sun et al. (2022) доказали, что после эмболизации микросферами, насыщенными эпирубицином, медиана ОВ оказалась выше, чем после ХЭ липиодолом: 10 мес. против 6 мес. ($p=0,006$), тогда как результаты безрецидивной выживаемости значимо не отличались (4 мес. против 2 мес., $p=0,098$), а нежелательные явления были одинаковыми. J. Wang et al. (2023) получили похожие результаты: после эмболизации микросферами, насыщенными иринотеканом медиана ОВ составила 11,5 мес., против 9,0 мес. при ХЭ с липиодолом, однако разница оказалась недостоверной.

В одном из немногочисленных отечественных исследований внутриартериальной химиотерапии при ХЦК Б.И. Долгушин и соавт. (2015) выполнили ХЭ различными схемами (доксорубицин/ гемцитабин+митомицин С/ митоксантрон+5-фторурацил) у 28 неоперабельных больных. Серьезных осложнений не было. Медиана ОВ, показатели 1- и 3-летней выживаемости составили 9 мес., 34,7% и 11,6%. Однако ХЭ комбинацией гемцитабина и митомицина С позволила увеличить медиану выживаемости до 12 мес. Основным преимуществом внутриартериальной ХИ является воздействие цитостатика на микрометастазы всей паренхимы печени, а не только на видимые очаги поражения (O'Donnell C. et al., 2025). Данные, подтверждающие эффективность метода, привели в систематическом обзоре J. Holster et al. (2022): после ХИ с флоксуридином получена ОВ 29 мес., а 1-2-3-летняя выживаемость составила 86,4%, 55,5% и 39,5%, соответственно. P. Huang et al. (2022) применили ХИ по схеме FOLFIRI во второй линии противоопухолевого лечения у небольшого числа пациентов ($n=9$). Частота ответа, медиана общей и 6-месячной выживаемости были 55,5%, 8 мес. и 66,7%. Серьезные нежелательные явления 3-4 степеней отмечены у 22% пациентов, получавших ХИ в четвертой линии терапии.

Результаты ХИ по сравнению с ХЭ у большинства авторов оказались лучше (таблица 3).

Таблица 3 – Результаты регионарной химиоинфузии у больных нерезектабельной внутривенной холангиокарциномой

Автор, год	Число больных	Химиопрепараты	Частота ответа, (%)	ВЖ, (%)	ВЖ, (мес.)
Cercek, 2020	38	флуксоридин в комбинации с СХТ по схеме GEMOX	58,0	1-летняя, 89,5	25,0
Cai, 2021	57	mFOLFOX	–	1-летняя, 60,1	19,6
Ishii, 2022	18	гемцитабин, цисплатин, 5-фторурацил	37,5	1-летняя, 75,0	20,6
Holster, 2022	154	Флоксуридин	–	3-летняя, 39,4	29
Huang, 2022	9	FOLFIRI	55,5	6-месячная, 66,7	8,0
Franssen, 2024	192	–	–	3-летняя, 34,3	27,7
Zhao, 2024	28	FOLFOX с СХТ (ленватиниб) и ИТ (дурвалумаб)	65,2 (mRECIST) 39,1 (RECIST)	–	17,9
Zhang, 2025	24	mFOLFOX	29,2	–	10,3
Примечание – ВЖ – выживаемость; СХТ – системная химиотерапия; GEMOX – схема гемцитабин+оксалиплатин; mFOLFOX – модифицированная схема 5-фторурацил+лейковорин+оксалиплатин; FOLFOX – схема 5-фторурацил+лейковорин+оксалиплатин; FOLFIRI- схема 5-фторурацил+лейковорин+иринотекан.					

По данным мета-анализа J. Edeline et al. (2021), после ХИ ответ на лечение получен у 41,3%, а после ХЭ только у 23%. Медиана ОВ была выше в группе ХИ и составила 21 мес. против 16 мес., в то время как медиана безрецидивной выживаемости оказалась лучше после ХЭ: 15 мес. против 10 мес. Z. Cai et al. (2021) достигли лучших результатов после проведения ХИ по схеме FOLFOX

по сравнению с ХЭ препаратами эпирубицин/митомицин/карбоплатин: средняя продолжительность жизни и однолетняя выживаемость составили 19,6 мес. и 60,1%, против 10,8 мес. и 42,9% ($p=0,028$), соответственно. Показатели безрецидивной выживаемости существенно не различались: 3,9 мес., против 3,7 мес. ($p=0,641$). Тем не менее, частота развития миелосупрессии и гастроинтестинальной токсичности превалировала в группе внутриартериальной инфузии. Y. Zhang et al. (2025) также сравнили ХИ по схеме FOLFOX с ХЭ гидрохлоридом пирарубицина и получили похожий результат: частота объективного ответа была существенно выше в первой группе: 29,2% против 4,1% ($p=0,002$). Медиана ОВ после ХИ и ХЭ с микросферами значимо не отличалась: 10,3 мес. и 12,5 мес. ($p=0,61$), тогда как после ХЭ с липиодолом оказалась значительно ниже 5,1 мес. ($p=0,0042$). Частота осложнений во всех группах была одинаковая ($p>0,05$). В то же время объединенный анализ M. Owen et al. (2023) показал, что при проведении ХИ и ХЭ ОВ значимо не отличается: 10-31 мес. против 6-30 мес., однако нежелательные явления 3-4 степени чаще наблюдались в группе ХИ: 22,7% против 12,5%, соответственно.

Таким образом, возможности внутриартериального лечения и её комбинации с системной терапией у больных внутрипеченочной ХЦК остаются до конца не изученными. В доступной литературе встречается небольшое число работ, посвященных комбинации ХИ и ХЭ, и их сочетанию с СХТ и ИТ, поэтому дальнейшие исследования, посвященные этой методике следует признать актуальными (таблица 4).

Большинство авторов первым этапом проводит короткую интраоперационную инфузию, затем эмболизацию. Так, F. Goerg et al. (2019) у 18 больных ХЦР сначала внутриартериально вводили цисплатин, а затем окклюзировали опухолевые сосуды микросферами, насыщенными доксорубицином или митомицином С. Частота ответа и медиана выживаемости составила 61% и 13,3 мес., однако однолетняя выживаемость едва превысила 50%. Летальность, связанная с проведением специфической терапии, отмечена у двух, а развившиеся у трех нежелательные явления не превышали 3 степени.

Таблица 4 – Результаты комбинации химиоинфузии и химиоэмболизации печеночной артерии у больных нерезектабельной внутрипеченочной холангиокарциномой

Автор, год	Число больных	Эмболизат	Химиопрепараты	Частота ответа, (%)	1-летняя ВЖ, (%)	Медиана ВЖ, (мес.)
Попов, 2018	23	Липиодол	ХИ: 5-фторурацил, доксорубицин, карбоплатин, оксалиплатин, гемцитабин, лейковорин ХЭ: доксорубицин, оксалиплатин, гемцитабин	–	89	17
Goerg, 2019	18	Микросферы EmboSept S	ХИ: цисплатин ХЭ: доксорубицин и митомицин С	61,0	55,6	13,3
Ge, 2020	185	Липиодол	5-фторурацил, гидроксикамптотецин, эпирубицин	–	64,8	26,9
Примечание – ВЖ – выживаемость; ХЭ – химиоэмболизация; ХИ – химиоинфузия.						

В работе В.В. Попова и соавт. (2018) проведен анализ эффективности ХЭ и/или ХИ у 23 больных нерезектабельной ХЦК. Авторы сначала выполняли ХЭ с доксорубицином/оксалиплатином/гемцитабином и липиодолом, а потом проводили внутриартериальную инфузию по схемам FOLFOX, GEMOX или гемцитабин+карбоплатин. Отмечены только гематологические нежелательные явления, не превышающие 2 степень у 14,8%. Частичный ответ, стабилизация и прогрессирование были у 13%, 57% и 30%, соответственно. Медиана, показатели 1- и 3-летней выживаемости составили 17 мес., 89% и 21%.

S. Franssen et al. (2024) провели сравнительный анализ результатов РХТ и СХТ. В группе внутриартериального лечения медиана и показатель трехлетней выживаемости оказались значительно выше: 27,7 мес. и 34,3%, против 11,8 мес. и 3,5% ($p<0,001$), соответственно. Авторы подчеркнули, что проведение ХИ во второй линии (при прогрессировании на фоне СХТ) улучшает медиану выживаемости по сравнению с СХТ в монорежиме: 30 против 27 мес. ($p<0,001$).

Актуальной задачей является изучение результатов комбинации РХТ с СХТ, которая по предварительным данным представляется перспективной. Так, Y. Hu et al., (2020) сравнили две группы ХЭ (микросферами и липиодолом) по схеме GEMCIS с пероральным приемом апатиниба и монотерапию апатинибом. Результаты комбинированного лечения оказались лучше: частота объективного ответа и ОВ составили: 84,6% и 19,3 мес., 75,0% и 14,0 мес., против 40% и 6,5 мес. ($p<0,05$). A. Cercek et al. (2020) сочетали ХИ флоксуридином с СХТ по схеме GEMOX и получили частоту ответа у 58%. Медиана выживаемости составила 25 мес., а однолетняя выживаемость увеличилась почти до 90%. Осложнения 3-4 степени в основном были связаны с гепатотоксичностью и отмечены у половины больных. Постхимиотерапевтический билиарный склероз развился у четырех (11%) и потребовал выполнения стентирования желчных протоков. По данным R. Martin et al. (2022), применение комбинации СХТ по схеме GEMCIS и ХЭ с микросферами, насыщенными иринотеканом увеличило медиану ОВ по сравнению с ХЭ в монорежиме: 33,7 против 12,6 мес. ($p=0,048$). Авторы отметили, что результаты лечения многофокального поражения, а также гиперваскулярных опухолей диаметром ≥ 5 см оказались хуже в обеих группах. S. Luo et al. (2024) сравнили эффективность комбинации СХТ первой линии и ХЭ насыщаемыми микросферами с только внутривенным введением препаратов по схеме GEMCIS. Частота объективного ответа, время до прогрессирования и медиана выживаемости была значительно выше в основной группе: 56,8%, 11,9 и 18,6 мес. против 13,3%, 6,9 и 11,9 мес. ($p<0,05$).

Современными авторами изучаются возможности комбинации РХТ и иммунной терапии. Так, R. Zhao et al. (2024) проследили результаты лечения

28 пациентов, получивших ленватиниб и дурвалумаб в сочетании с ХИ по схеме FOLFOX. Частота объективного ответа по критериям mRECIST и RECIST составила 65,2% и 39,1%, соответственно. Медиана времени до прогрессирования и ОБ составила 11,9 мес. и 17,9 мес., соответственно. К сожалению, нежелательные явления развились у большинства пациентов (92,9%), при этом 3-4 степени были отмечены у 46,5%.

L. Song et al. (2025) провели анализ результатов ХЭ с микросферами, насыщенными эпирубицином в комбинации с СХТ по схеме GEMOX и ингибиторами контрольных точек. Частота объективного ответа (76,1%) в группе наблюдения была значительно выше, чем в группе, не получившей ХЭ (52,11%) ($p=0,004$). Эффективность комбинации эндоваскулярных вмешательств и системного лечения подтверждают и отдаленные результаты исследования: время до прогрессирования и медиана выживаемости составили 10 мес. и 17 мес., против 8 мес. и 11 мес. ($p<0,001$). Нежелательные явления были схожими в обеих группах и не имели статистических различий.

В литературе встречается немало публикаций, посвященных РЭ, однако в настоящее время возможности этого метода у больных ХЦР изучены недостаточно. Процедура представляет собой селективное введение в опухолевые сосуды микросфер, содержащих иттрий-90. Доза облучения новообразования достигает 200 Гр, не превышая 20 Гр в нормальной паренхиме. Отличительными особенностями РЭ являются: облучение; использование микросфер очень малого диаметра (15-30 мкм), не вызывающих окклюзию артерий; ограниченное число циклов (1-2) (Гранов А.М. и соавт., 2013; Таразов П.Г. и соавт., 2021). По данным систематического обзора J. Edeline et al. (2021), частота ответа на проведение радиотерапии составила от 0% до 36%, а медиана ОБ от 8,7 мес. до 32,3 мес. Полученные различия в результатах исследований могут быть обусловлены несколькими факторами: вариабельностью предшествующего лечения; высокой частотой включения пациентов с внепеченочными очагами; протоколами РЭ, использовавшимися до и после персонализированной дозиметрии; различиями в схемах сопутствующей системной терапии; собственным опытом исследователей.

R. Paz-Fumagalli et al. (2021) получили обнадеживающие данные лечения 28 больных локализованной нерезектабельной ХЦК, которым провели 37 процедур РЭ: полный и частичный ответ был получен у 44,1% и 50%. После down staging, радикальную операцию удалось выполнить 6 пациентам. Медиана времени до прогрессирования составила 8,8 мес., а трехлетняя выживаемость 59%.

Однако, O. Akinwande et al. (2017) при сравнении результатов применения РЭ и ХЭ у больных нерезектабельной ХЦК не отметили существенных различий в показателях безопасности и эффективности методов.

По данным исследования второй фазы «Yttrium-90 Microspheres in Cholangiocarcinoma» (MISPHEC), комбинация РЭ с СХТ (схема GEMCIS) позволила достичь лучших результатов лечения по сравнению с СХТ в монорежиме: медиана времени до прогрессирования, общая и однолетняя выживаемость были значительно выше в первой группе 14,3 мес., 21,7 мес. и 41%, против 8,4 мес., 15,9 мес. и 32%. Нежелательные явления 3-4 степени (преимущественно цитопения) отмечены в 71% и были связаны с СХТ. Печеночная недостаточность развилась у 9 (75%) пациентов с циррозом и у 5 (17%) без цирроза после РЭ всей печени (Edeline J. et al., 2020; Goislarde de Monsabert C. et al., 2021).

Таким образом, обзор современной литературы свидетельствует о том, что роль РХТ у больных ХЦК в настоящее время не определена. Отсутствуют обобщающие данные о характере и частоте осложнений, возникающих в процессе и после эндоваскулярных вмешательств. В связи с этим, актуальным представляется изучение безопасности и эффективности применения методик внутриартериальной химиотерапии в первой и второй линиях лечения нерезектабельной внутripеченочной ХЦК.

Глава 2

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Характеристика больных

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» обследование и лечение получили 81 больной (28 мужчин и 53 женщин) нерезектабельной внутрипеченочной ХЦК. Группу А составили 29 пациентов, получившие только внутриартериальное лечение. В группу Б (n=26) были включены больные с РХТ во второй линии после внутрипеченочного прогрессирования (n=15; 57,7%) или непереносимости СХТ с токсичностью 3-4 степени (n=11; 42,3%). Пациенты, включенные в исследование, получили эндоваскулярное лечение в ФГБУ «РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова». 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 в группы:

- возраст старше 18 лет;
- гистологически верифицированный ХЦР;
- 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 мониторинга пациентов на всем протяжении лечения;
- для группы Б: проведение двух и более циклов ХТ в любом режиме.

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, классификации TNM и стадии заболевания, степени дифференцировки

опухоли, физическому статусу ECOG. По всем параметрам не было достоверных различий ($p>0,05$) (таблицы 5-9).

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: внутривенное прогрессирование ($n=15$; 57,7%) или непереносимая токсичность 3-4 степени ($n=11$; 42,3%). В 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%.

Таблица 5 – Распределение больных по возрасту во всех группах

Возраст, лет	Группа А (РХТ) $n=29$		Группа Б (СХТ+РХТ) $n=26$		Группа В (СХТ) $n=26$		p
	n	%	n	%	n	%	
40-49	2	6,9	2	7,4	2	7,7	>0,05
50-59	9	31,0	8	29,6	4	15,4	
60-69	10	34,5	15	55,6	14	53,8	
70-79	8	27,6	1	3,7	6	23,1	
80-89	0	0	1	3,7	0	0	
Средний	59,1		59,8		62,6		

В группах А, Б и В преобладали пациенты с IV стадией заболевания: 12 (41,4%), 13 (50%) и 12 (46,2%) ($p=0,31$), соответственно.

Таблица 6 – Распределение больных по системе TNM во всех группах

Стадии TNM		Группа А (РХТ) n=29		Группа Б (СХТ+РХТ) n=26		Группа В (СХТ) n=26		p
		n	%	n	%	n	%	
Т	2	7	24,1	8	30,8	9	34,6	0,9
	3	10	34,4	9	34,6	7	26,9	
	4	12	41,4	9	34,6	10	38,5	
N	0	20	69,0	16	61,5	16	61,5	0,51
	1	9	31,0	10	38,5	10	38,5	
M	0	27	93,1	23	88,5	17	65,4	0,09
	1	2	6,9	3	11,5	9	34,6	

Таблица 7 – Распределение больных по стадиям рака внутрипеченочных желчных протоков (AJCC1) во всех группах

Стадия	Группа А (РХТ) n=29		Группа Б (СХТ+РХТ) n=26		Группа В (СХТ) n=26		p
	n	%	n	%	n	%	
II	4	13,8	2	7,7	1	3,8	0,31
IIIa	5	17,2	5	19,2	4	15,4	
IIIb	8	27,6	6	23,1	9	34,6	
IV	12	41,4	13	50,0	12	46,2	

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%).

Таблица 8 – Распределение больных по степени дифференцировки опухоли во всех группах

Степень дифференцировки	Группа А (РХТ) n=29		Группа Б (СХТ+РХТ) n=26		Группа В (СХТ) n=26		p
	n	%	n	%	n	%	
Низкая	13	44,8	8	30,8	12	46,1	0,54
Умеренная	10	34,4	11	42,3	8	30,8	
Высокая	6	20,7	7	26,9	6	23,1	

При обращении, пациенты всех трех групп предъявляли неспецифические жалобы: боли в правом подреберье и эпигастральной области разной интенсивности, слабость, потеря массы тела, диспепсические расстройства. В исследование были включены больные с купированной механической желтухой в анамнезе. В группе А – 1 (3,4%), в группе Б – 4 (15,4%) и в группе В – 3 (11,5%) ($p>0,05$).

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.

Таблица 9 – Состояние больных по шкале ECOG-ВОЗ

ECOG	Группа А (РХТ) n=29		Группа Б (СХТ+РХТ) n=26		Группа В (СХТ) n=26		Всего	p
	n	%	n	%	n	%		
0	16	55,2	10	38,5	14	53,9	40	0,79
1	12	41,4	11	42,3	11	42,3	34	
2	1	3,4	5	19,2	1	3,8	7	

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 6 (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 января 2025. 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.

2.2 Оборудование и инструментарий

У всех больных перед каждой госпитализацией в стационар выполняли стандартный перечень лабораторных исследований: клинический и биохимический анализы крови, показатели свертывающей системы крови, общий анализ мочи, анализы на гепатиты В и С, сифилис, ВИЧ.

К необходимой инструментальной диагностике относили: ЭКГ (12 отведений), рентгенографию или КТ органов грудной клетки, УЗИ вен нижних конечностей и ЭХО-КГ (для больных старше 45 лет).

Амбулаторно пациенты получали консультацию терапевта или кардиолога с указанием сопутствующей патологии, степени ее компенсации, рекомендациями о необходимой корригирующей терапии. При установленном сахарном диабете обязательно требовалось заключение эндокринолога. Во всех случаях профильные специалисты уточняли отсутствие противопоказаний для проведения химиотерапевтического лечения.

2.2.1 Лабораторная диагностика

У всех пациентов в день госпитализации определяли группу крови и резус-фактор с помощью цоликлонов и/или стандартных гемагглютинирующих сывороток.

Перед выполнением химиотерапии и после проведения лечения оценивали уровень гемоглобина, лейкоцитов, нейтрофилов, тромбоцитов, глюкозы, общего билирубина, мочевины и креатинина, активность печеночных ферментов (аспартат- и аланин-аминотрансферазы, гамма-глутамилтранспептидазы, лактатдегидрогеназы, щелочной фосфотазы), уровень общего белка, альбумина. В общем анализе мочи обращали внимание на содержание лейкоцитов, эритроцитов, белка, уробилиногена. Оценивали состояние свертывающей системы крови: время свертывания, показатели протромбина, фибриногена и Д-димера.

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.

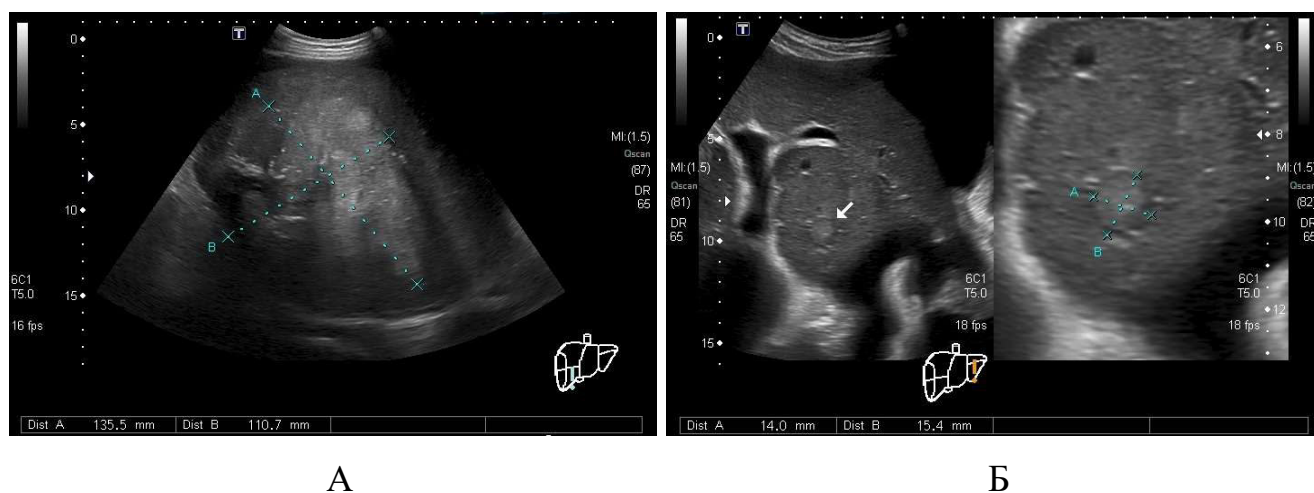
2.2.2 Инструментальная диагностика

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости

УЗИ органов брюшной полости являлось рутинным методом диагностики внутрипеченочной ХЦР. В большинстве случаев это был первый метод, с помощью которого обнаруживали злокачественное поражение печени. УЗИ выполняли как амбулаторно для наиболее простой оценки динамики опухолевого процесса, так и в течение госпитализации для исключения осложнений проводимого лечения.

В стационаре сонографическое исследование выполняли на аппаратах: «Canon Aplio X6» (Toshiba, Япония), с конвексным датчиком PVT-375 ВТ (1,9-6,0 MHz), «Canon Aplio MX» (Toshiba, Япония), с конвексным датчиком PVT-375 ВТ (1,9-6,0 MHz) и «DC-70 exp.» (Mindray, КНР), с конвексным датчиком C5-1e (1,3-5,7 MHz). УЗИ делали при горизонтальном положении больного на спине, при спокойном дыхании.

По данным УЗИ оценивали расположение, количество и размеры опухолевых узлов, признаки сосудистой инвазии, наличие билиарной гипертензии, асцита, канцероматоза, метастатическое поражение лимфатических узлов (рисунок 1).



А – визуализируется образование правой доли печени 135×110 мм промежуточной эхогенности, четко отграниченное от здоровых тканей; Б – определяется внутripеченочный метастаз 14×15 мм (стрелка); определяется гипоехогенный ободок гало по периферии опухоли.

Рисунок 1 – УЗИ больного Т., 49 лет, внутripеченочная холангиокарцинома

Компьютерная томография

Основным методом диагностики пациентов с внутripеченочной ХЦК являлась КТ органов грудной клетки и брюшной полости с внутривенным контрастированием.

Исследование проводили на аппаратах «Aquilion CX 64» (Toshiba, Япония) и «Philips Incisive CT 128» (Philips, Нидерланды). Параметры и режимы

сканирования, рекомендованные производителем, определяли в зависимости от размеров и веса пациента. Стандартные значения напряжения на рентгеновской трубке были – 120-140kV, сила тока – 130-160 мАс, толщина среза 5-3-1-0,5мм (в зависимости от типа томографа), инкремент восстановления 1,0-2.5. КТ выполняли в положении больного лежа на спине, с поднятыми вверх руками на вдохе. Стандартная процедура включала выполнение нативной фазы и последующее многофазное сканирование на фоне болюсного внутривенного введения неионного низкоосмолярного контрастного средства: Омнипак-350 мг (Omnipaque, Ирландия), с задержкой 60 с, применяя иньектор «Optivantage» (Mallinckrodt, США).

По данным КТ определяли отношение ХЦК к прилежащим структурам и стадию злокачественного заболевания. Определяли размеры и структуру печени, характер и объем опухолевого распространения, состояние регионарных лимфатических узлов, магистральных артерий, систем воротной и нижней полой вены. Выявляли инвазию ХЦК в окружающие органы и ткани, оценивали местный ответ на лечение.

Магнитно-резонансная томография

Мультипараметрическую МРТ выполняли для дифференциальной диагностики различных очаговых новообразований печени, изучения структуры и объема опухолевого поражения, а также оценки динамики опухолевого процесса у пациентов, длительно получавших терапию.

Исследование проводили на МР-томографе «Vantage Titan 3,0» (Toshiba, Япония) с напряженностью поля магнита 3,0 Тл с использованием поверхностной приёмной катушки «для тела» по стандартной методике, с получением T2 взвешенных изображений, без подавления сигнала жировой ткани и с подавлением, в 3 проекциях (сагиттальной, коронарной и косой аксиальной); получение T1 изображений на основе импульсной последовательности; диффузионно-взвешенных изображений с подавлением сигнала от жировой ткани и построением на их основе карт измеряемого коэффициента диффузии (ADC-карты) в аксиальной проекции; получение T1 снимков с подавлением сигнала

от жировой ткани с высоким разрешением до введения МРКС; T1 взвешенные изображения на основе импульсной последовательности сверхбыстрого градиентного эхо (3D T1 TSE) с подавлением сигнала от жировой ткани – 40 динамических серий с введением контрастного препарат по 8 с каждая в аксиальной проекции с подавлением сигнала жировой ткани; получение T1 томограмм на основе импульсной последовательности 3D T1 TSE с подавлением сигнала от жировой ткани с высоким разрешением после введения МРКС. Исследование выполняли в положении пациента лежа на спине, с применением внутривенных парамагнитных контрастных веществ: «Гадовист» («BAYER, AG», Германия) или гепатоспецифичного препарата «Примовист» («BAYER, AG», Германия).

2.3 Методика выполнения рентгенэндоваскулярных методик

2.3.1 Подготовка пациента

Накануне операции врач осматривал пациента, собирал анамнез жизни и заболевания. Кроме этого, больному объясняли цели и задачи планируемой внутрисосудистой процедуры, согласованные с лечащим врачом, отмеченные во врачебном консилиуме и предангиографическом эпикризе.

Обязательно уточняли аллергологический анамнез: отсутствие реакций гиперчувствительности на местные анестетики, йодсодержащие контрастные вещества, антибиотики и другие лекарственные средства. В случаях непереносимости контрастных препаратов за 24 ч до вмешательства начинали премедикацию по следующей схеме: четыре введения 30-60 мг полусинтетического глюкокортикостероида короткого действия (преднизолон) внутримышечно или 8 мг фторированного синтетического глюкокортикостероида длительного действия (дексаметазон) каждые 6 ч внутримышечно и блокатора

H1-гистаминовых рецепторов (хлорапирамин) 75-100 мг/сут каждые 6-8 ч внутримышечно.

Вечером, накануне операции, пациенту выполняли очистительную клизму или назначали слабительное средство – микроклизму, содержащую комбинацию препаратов: сорбитол, натрия цитрат, натрия лаурилсульфоацетат. Премедикацию осуществляли анальгетическим наркотическим средством – агонистом опиоидных рецепторов: 1,0 мл 2% раствора тримеперидина (промедол) за 30 мин до ангиографии.

2.3.2 Рентгенэндоваскулярные вмешательства

Каждый цикл РХТ начинали с прямой ангиографии. Во время исследования пациент находился в горизонтальном положении на столе дигитальных ангиографических комплексов «Angiostar» (Siemens, Германия) или «Toshiba Infinix» (Toshiba, Япония).

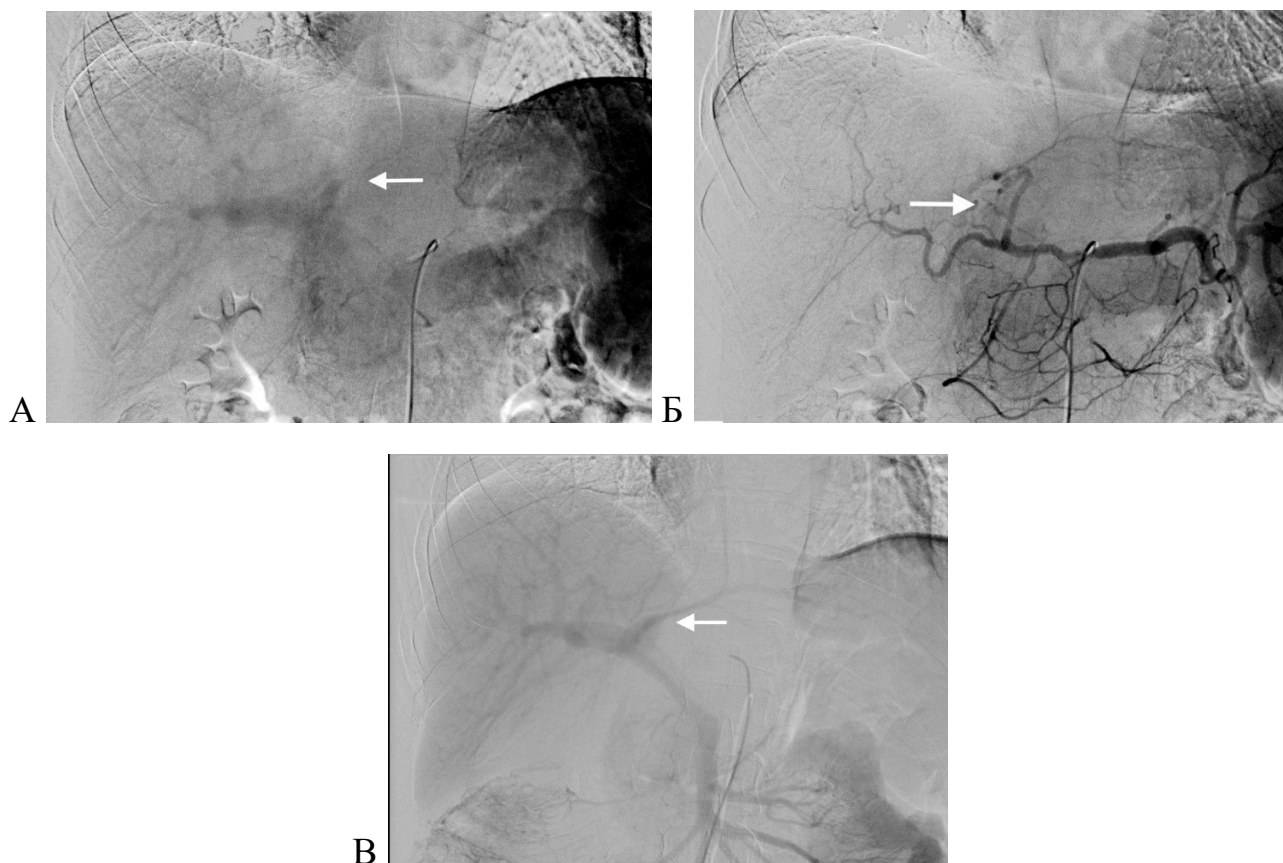
Рентгенэндоваскулярное вмешательство осуществляли под местной инфильтрационной анестезией 2% раствором лидокаина (в случаях непереносимости препарата его заменяли на ропивакаин). Внутривенный наркоз применяли при выраженной психоэмоциональной лабильности, гиперчувствительности на все доступные местные анестетики или неспособности длительного пребывания больного в горизонтальном положении из-за болевого синдрома.

Выполняли пункцию бедренной артерии по Сельдингеру. В качестве контрастных препаратов использовали неионные вещества (омнипак «GE Healthcare AS», Ирландия; визипак «GE Healthcare AS», Ирландия). 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). При истонченных, узурированных артериях применяли коаксиальный микрокатетер с гидрофильным покрытием «Progreat» диаметром 2,8F («Terumo», Япония).

При выполнении серии снимков контрастный препарат вводили автоматическим инжектором Angiomat – 6000 («Liebel-Flarsheim/Mallinckrocht», Германия), скоростью подбирали с учетом скорости кровотока в исследуемой артерии (обычно 3-5 мл/с, при использовании микрокатетера 1 мл/с).

Как правило, операцию начинали с установки катетера hook или cobra в верхней брыжеечной артерии и выполнении серии снимков с введением 30-40 мл контрастного препарата для определения типа артериального кровоснабжения печени, диагностики вариантов сосудистой анатомии гепатопанкреатобилиарной зоны и выполнения возвратной мезентерикопортографии. Для более качественной визуализации системы воротной вены в верхнюю брыжеечную артерию вводили 2-4 мл 2% раствора папаверина перед выполнением серии снимков. После этого катетер переустанавливали в чревный ствол и осуществляли целиакографию с введением 20-30 мл контрастного препарата. При необходимости дополнительной возвратной портографии исследование повторяли с уровня селезеночной артерии, без дополнительного введения папаверина. Затем выполняли селективную ангиографию общей и/или собственной печеночной артерий для уточнения сосудистой анатомии печени, степени васкуляризации опухоли и установки катетера в необходимое для лечебной манипуляции положение (рисунок 2). Каждый раз определяли рентгенологические признаки опухолевой инвазии в магистральные сосуды.



А – возвратная портография: левая ветвь воротной вены не визуализируется – сдавлена опухолью (стрелка); Б – целиакография: гиповаскулярная опухоль левой доли печени. Образование получает кровоснабжение от ветвей левой печеночной артерии (стрелка); В – возвратная портография после двух циклов РХТ по схеме GEMCIS: стала визуализироваться ранее отсутствующая левая ветвь воротной вены (стрелка).

Рисунок 2 – Ангиограммы больной Т., 42 лет,
внутрипеченочная холангиокарцинома

По результатам диагностической ангиографии оценивали степень васкуляризации ХЦК. Преимущественно опухоли имели сниженный или смешанный характер васкуляризации. Гиповаскулярными считали новообразования, сосуды, которых можно было визуализировать только при селективной катетеризации правой или левой печеночных артерий и их ветвей меньшего диаметра. В случаях, когда во время диагностического этапа не удавалось выявить опухолевые сосуды, его также считали гиповаскулярным. Гиперваскулярными считали опухоли, если неоваскуляризация была выявлена

при селективном введении контрастного препарата в верхнюю брыжеечную артерию или чревный ствол (рисунок 3).



А – целиакография: определяется гипervasкулярное образование левой доли печени до 7 см в диаметре с переходом на SVIII, содержащее опухолевые сосуды (стрелка);

Б – артериогепатикография: выполнена химиоэмболизация с уровня левой печеночной артерии с цисплатином и липиодолом. Отмечаются накопление липиодола в опухоли и снижение артериального кровотока (стрелка). Катетер установлен в общую печеночную артерию для проведения химиоинфузии.

Рисунок 3 – Ангиограммы больной У., 71 года,
внутрипеченочная холангиокарцинома

По данным прямой ангиографии определяли варианты сосудистой анатомии гепатопанкреатобилиарной области и техническую возможность выполнения различных видов РХТ. При выраженном стенозе/окклюзии чревного ствола и замещающей общей печеночной артерии от верхней брыжеечной артерии больным проводили только ХЭ или ХИ, что служило поводом для исключения из исследования из-за невозможности комбинирования двух методик.

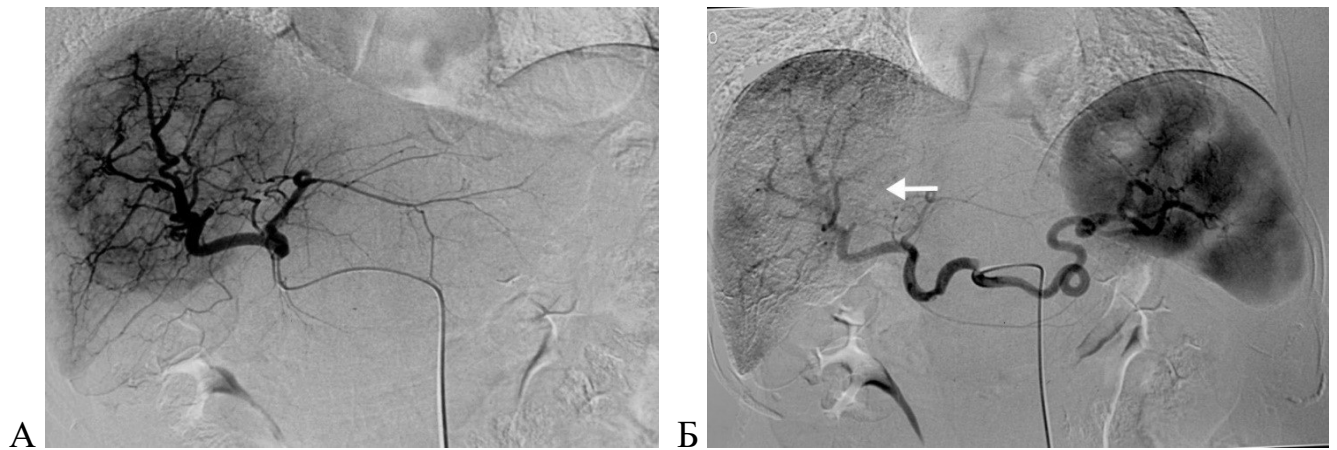
Во время исследования при необходимости осуществляли инфузионную, симптоматическую терапию: спазмолитическую, антигипертензионную, обезболивание с применением НПВС и/или наркотических анальгетиков.

2.3.3 Методики регионарной химиотерапии

Во всех случаях РХТ проводили в виде комбинации ХЭ и ХИ.

Химеоэмболизация

Для селективной катетеризации ветвей собственной печеночной артерии использовали преимущественно катетер конфигурации cobra 4-5F. Для суперселективной катетеризации опухолевых сосудов применяли микрокатетер «Progreat» 2,8F («Terumo», Япония). После установки катетера вводили химиоэмболизат. Суспензию готовили непосредственно перед введением: цитостатик (цисплатин, оксалиплатин или доксорубицин) 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 типе кровоснабжения в опухолевые сосуды добавляли гемостатическую губку с целью усиления ишемического противоопухолевого эффекта и уменьшения неоваскуляризации. После ХЭ обязательно выполняли контрольный снимок, чтобы удостовериться в накоплении эмболизата в опухолевых сосудах и сохранении артериального кровотока в здоровой паренхиме печени (рисунок 4).



А – селективная ангиография печеночной артерии катетером «собра»: визуализируется опухолевое образование правой доли печени до 11 см в диаметре смешанной васкуляризации, кровоснабжающееся как из правой, так и левой печеночных артерий; Б – выполнена химиоэмболизация собственной печёночной артерии с оксалиплатином, липиодолом. Селективно в опухолевые сосуды введены кусочки гемостатической губки до редукции кровотока. Отмечаются накопление липиодола в опухоли и снижение артериального кровотока (стрелка). Катетер установлен в общую печеночную артерию для проведения химиоинфузии.

Рисунок 4 – Ангиограммы больной З., 57 лет,
внутрипеченочная холангиокарцинома

Химиоинфузия

После выполнения ХЭ катетер переустанавливали в чревный ствол, общую или собственную печеночную артерию. Кончик катетера старались расположить дистальнее левой желудочной артерии для профилактики развития гастрита или язвы, обусловленных воздействием химиотерапевтических препаратов. ХИ проводили по следующим схемам: GEMOX, GEMCIS 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» (Долгушин Б.И. и соавт., 2022). 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. При прогрессировании опухолевого процесса сменяли схему на FOLFOX

Послеоперационное ведение

После удаления артериального катетера осуществляли гемостаз пальцевым прижатием артерии к головке бедренной кости в месте пункции в течение 10-15 мин. Затем накладывали давящую повязку на 12 ч и назначали строгий постельный режим на ближайшие 8 ч.

Всех больных после вмешательства переводили в отделение стационара. При развитии выраженного болевого синдрома, плохо купируемого анальгетиками, или других осложнений, пациента переводили в отделение реанимации и интенсивной терапии для дальнейшего лечения до нормализации состояния.

Контроль клинического и биохимического анализов крови выполняли не позднее, чем за трое суток до ангиографии, на первые и третьи сутки после РХТ.

Всем пациентам ежедневно проводили инфузионную, гепатотропную, гастропротективную терапию, симптоматическую терапию в сроки пребывания в клинике.

2.4 Системная химиотерапия

СХТ у пациентов контрольной группы В проводили СХТ в ГБУЗ «Санкт-Петербургский КНПЦ специализированных видов медицинской помощи (онкологический) имени Н.П. Напалкова». Перед госпитализацией каждый

больной проходил стандартный перечень обследований. Внутривенную СХТ проводили через периферический катетер или систему центрального венозного катетера, в том числе имплантированного подкожно. 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.

Пациентам назначали инфузионную и корригирующую терапию, контроль анализов крови.

2.5 Классификации, методы оценки лечебного эффекта, статистическая обработка данных

2.5.1 Классификации

Стадию заболевания оценивали по 8-ой редакции классификации TNM AJCC/UICC (Brierley J. et al., 2021), основываясь на результатах инструментальных исследований во всех группах (таблица 10). К регионарным лимфатическим узлам при внутрипеченочной ХЦК левой доли печени относили

лимфоузлы вдоль гепатодуоденальной связки, лимфатические узлы вдоль печеночно-желудочной связки и нижние диафрагмальные узлы. При опухолях правой доли печени к регионарным относили лимфатические узлы вдоль гепатодуоденальной связки, а также околодвенадцатиперстные и перипанкреатические лимфатические узлы. Для внутripеченочной ХЦК отдаленным считали метастазы в чревные, парааортальные или паракавальные лимфатические узлы. В исследование были включены пациенты с поражением чревных лимфоузлов. Классификация актуальна на дату завершения сбора базы данных.

Таблица 10 – Классификации TNM AJCC/UICC внутripеченочной холангиокарциноме (Бредер В.В. и соавт., 2023; Brierley J. et al., 2021)

Стадия	T	N	M
0	Tis	0	0
Ia	1a	0	0
Ib	1b	0	0
II	2	0	0
IIIa	3	0	0
IIIb	4	0	0
IV	Любая	Любая	1

Оценку функционального статуса больных определяли на основании шкалы ECOG-WHO – методика оценки общего состояния пациента, разработанной Группой Исследования Рака (The ECOG Scale of Performance Status) (Azam F. et al., 2019) (таблица 11).

Таблица 11 – Шкала ECOG-WHO оценки общего состояния пациента (Azam F. et al., 2019)

Балл	Описание
0	Больной полностью активен, способен выполнять все, как и до заболевания (90-100 баллов по шкале Карновского)
1	Больной не способен выполнять тяжелую, но может выполнять легкую или сидячую работу (70-80 баллов по шкале Карновского)
2	Больной лечится амбулаторно, способен к самообслуживанию, но не может выполнять работу. Более 50% времени бодрствования проводит активно – в вертикальном положении (50-60 баллов по шкале Карновского)
3	Пациент способен лишь к ограниченному самообслуживанию, проводит в кресле или постели более 50% времени бодрствования (30-40 баллов по шкале Карновского)
4	Инвалид, совершенно не способен к самообслуживанию, прикован к креслу или постели (10-20 баллов по шкале Карновского)
5	Смерть

2.5.2 Методы оценки лечебного эффекта

Ответ на лечение определяли на основании неинвазивных исследований: анализа крови на онкомаркеры (РЭА, СА 19-9) и данных методов визуализации. Контроль опухолевых маркеров проводили через 3-4 сут после каждого цикла РХТ, инструментальные исследования повторяли через каждые два цикла. Для оценки объективного ответа использовали критерии RECIST 1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) (2009), учитывая динамику опухолевого процесса на основании КТ. Шкала основана на контроле числа и размеров (суммы диаметров) опухолевых очагов. Критерии оценки ответа на противоопухолевое лечение включали: полный ответ, частичный ответ, стабилизацию заболевания и прогрессирование (Levy J. et al., 2018) (таблица 12).

Таблица 12 – Оценка опухолевого ответа по шкале RECIST 1.1 (Levy J. et al., 2018)

Оценка	Описание
Полный ответ	Исчезновение опухолевых очагов после лечения; короткая ось любого из ранее увеличенных лимфатических узлов менее 10 мм
Частичный ответ	Уменьшение размеров опухолевых очагов на 30% и более после лечения относительно их размеров до лечения
Стабилизация	Уменьшение размеров опухолевых очагов менее чем на 30% и/или увеличение размеров менее чем на 20% относительно их размеров до лечения
Прогрессирование	Увеличение размеров опухолевых очагов на 20% и более после лечения относительно их размеров до лечения и/или появление одного или нескольких новых очагов

Нежелательные явления химиотерапевтического лечения определяли по критериям NCI CTCAE v5.0 (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events) (Freites-Martinez A. et al., 2021).

Инвазивным методом оценки ответа опухоли на лечение являлась диагностическая ангиография, которую выполняли при каждом цикле РХТ. Осложнения рентгеноэндоваскулярных вмешательств оценивали ретроспективно по модифицированной классификации CIRSE (Filippiadis D. et al., 2026) (таблица 13).

Таблица 13 – Модифицированная классификация осложнений рентгеноэндоваскулярных вмешательств по CIRSE (Filippiadis D. et al., 2026)

Степень	Описание
1a	Интраоперационное осложнение, устранённое в ходе той же процедуры; запланированная операция была завершена; не требуется дополнительная послеоперационная терапия, отсутствуют последствия, нет отклонений от стандартного послеоперационного течения

Продолжение таблицы 13

Степень	Описание
1б	Интраоперационное осложнение, устранённое в ходе той же процедуры, однако запланированная операция не была завершена; дополнительная терапия не требуется, отсутствуют последствия, нет отклонений от стандартного послеоперационного течения
2	Продлённое наблюдение, включая пребывание в стационаре на ночь (как отклонение от стандартного послеоперационного течения, <48 ч); дополнительная терапия не требуется, послеоперационные последствия отсутствуют
3а	Требуется дополнительная послеоперационная терапия или длительное пребывание в стационаре (>48 ч, но <2 нед); последствия отсутствуют
3б	Требуется дополнительная послеоперационная терапия или длительное пребывание в стационаре (>2 нед); последствия отсутствуют
4	Осложнения, вызывающие стойкие лёгкие последствия (позволяющие продолжить трудовую деятельность и самостоятельную жизнь)
5	Осложнения, вызывающие стойкие тяжёлые последствия (требующие постоянной помощи в повседневной жизни или дополнительное длительное лечение)
6	Смерть.

Сроки продолжительности жизни больных устанавливали на основании телефонных звонков родственникам и по запросам в отделы адресно-справочной работы УФМС по месту жительства.

2.5.3 Методы статистической обработки

Первичная база данных пациентов была создана с использованием пакета 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).

Статистический метод исследования выбирали, основываясь на методологических требованиях Международного конгресса по гармонизации GGP «Статистические принципы для клинических исследований».

Качественные показатели анализировали через частотные таблицы распределения, графический метод, построение таблиц сопряженности.

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. Общую выживаемость определяли как период в месяцах от начала противоопухолевого лечения до исхода. 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.

Критериями статистической достоверности считались различия с вероятностью ошибки менее 5% ($p \leq 0,05$).

Глава 3

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Осложнения противоопухолевого лечения

Осложнения лечения во всех группах исследования представлены в таблице 14.

Таблица 14 – 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%)

Продолжение таблицы 14

Осложнения, степень	Группа А (РХТ) n=29	Группа Б (СХТ+РХТ) n=26	Группа В (СХТ) n=26
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 СТСАЕ, 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 СТСАЕ, 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 лейкопозза. 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 корригирующей 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 5).

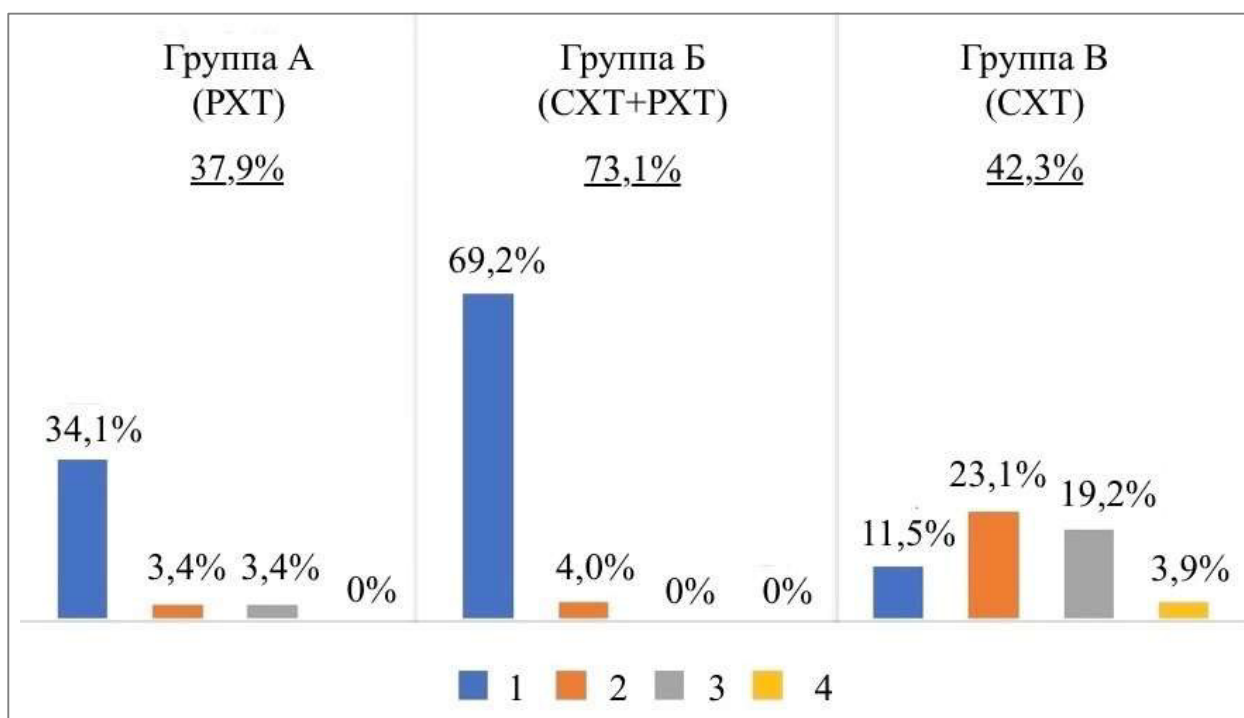


Рисунок 5 – Частота и степень выраженности гематологической токсичности в группе А (РХТ), группе Б (РХТ во второй линии, после неэффективности СХТ) и группе В (СХТ)

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 6).

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 степеней были чаще, по сравнению с группами А и Б ($p=0,009$). Осложнения 4 степени отсутствовали во всех группах.

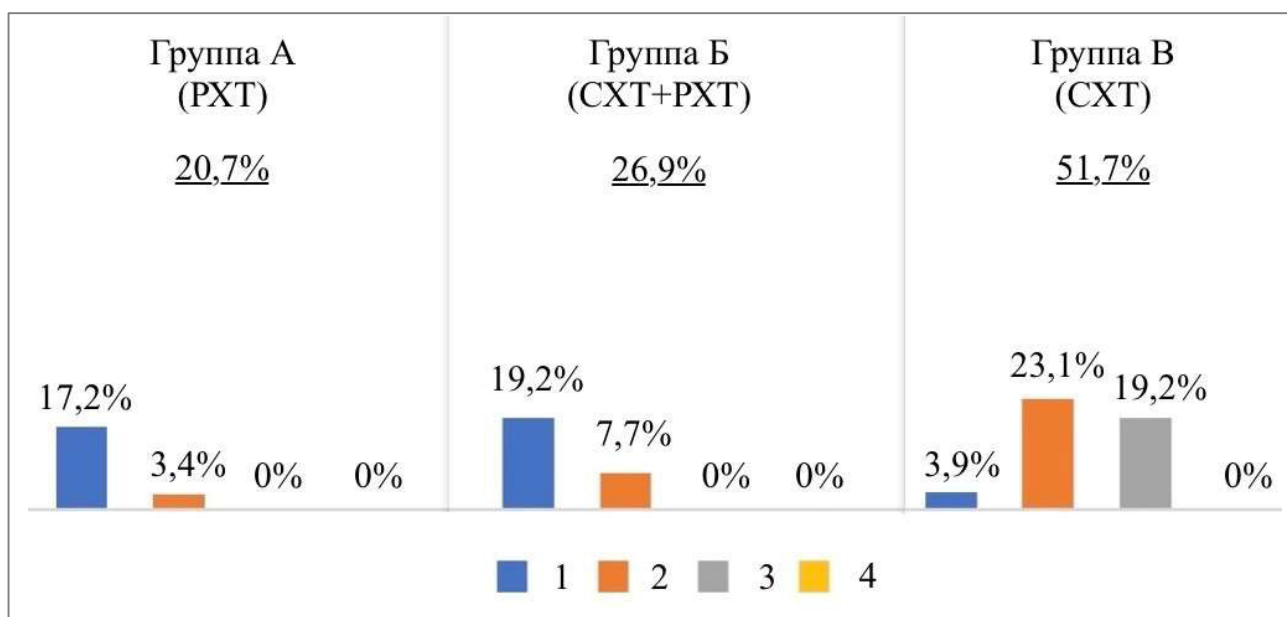


Рисунок 6 – Частота и степень выраженности гастроинтестинальной токсичности в группе А (РХТ), группе Б (РХТ во второй линии, после неэффективности СХТ) и группе В (СХТ)

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 7).

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.

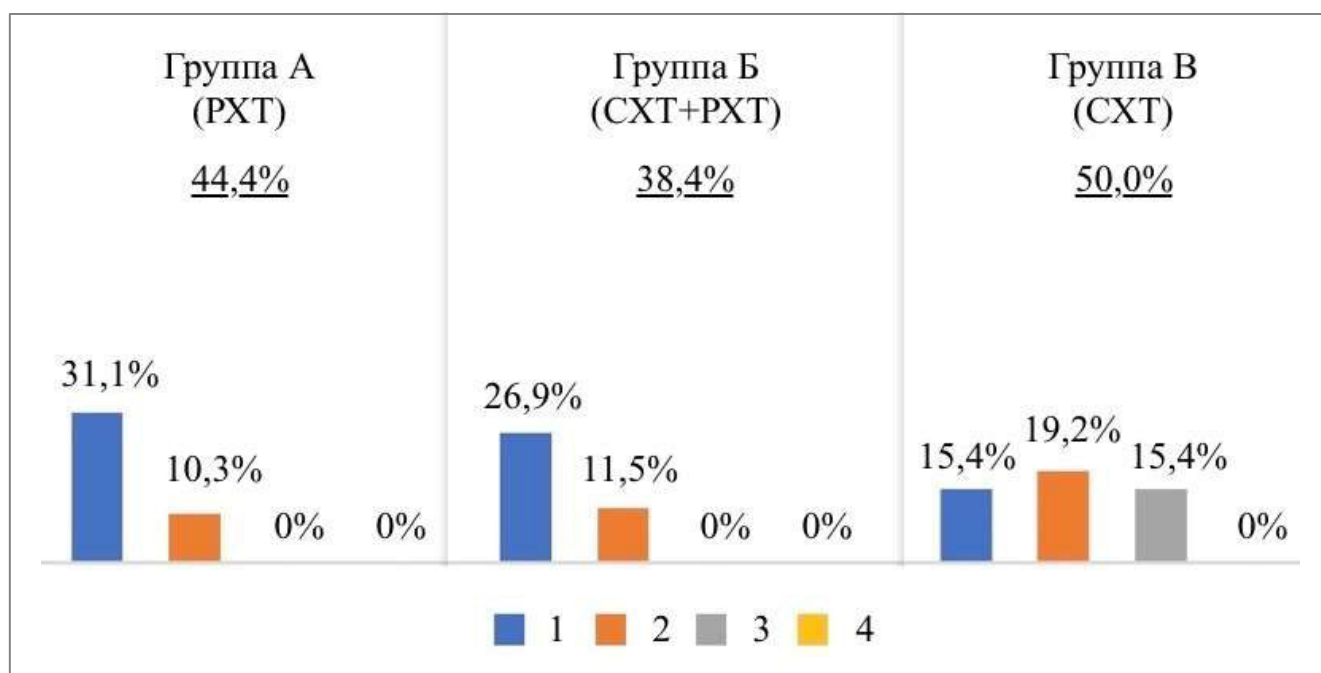
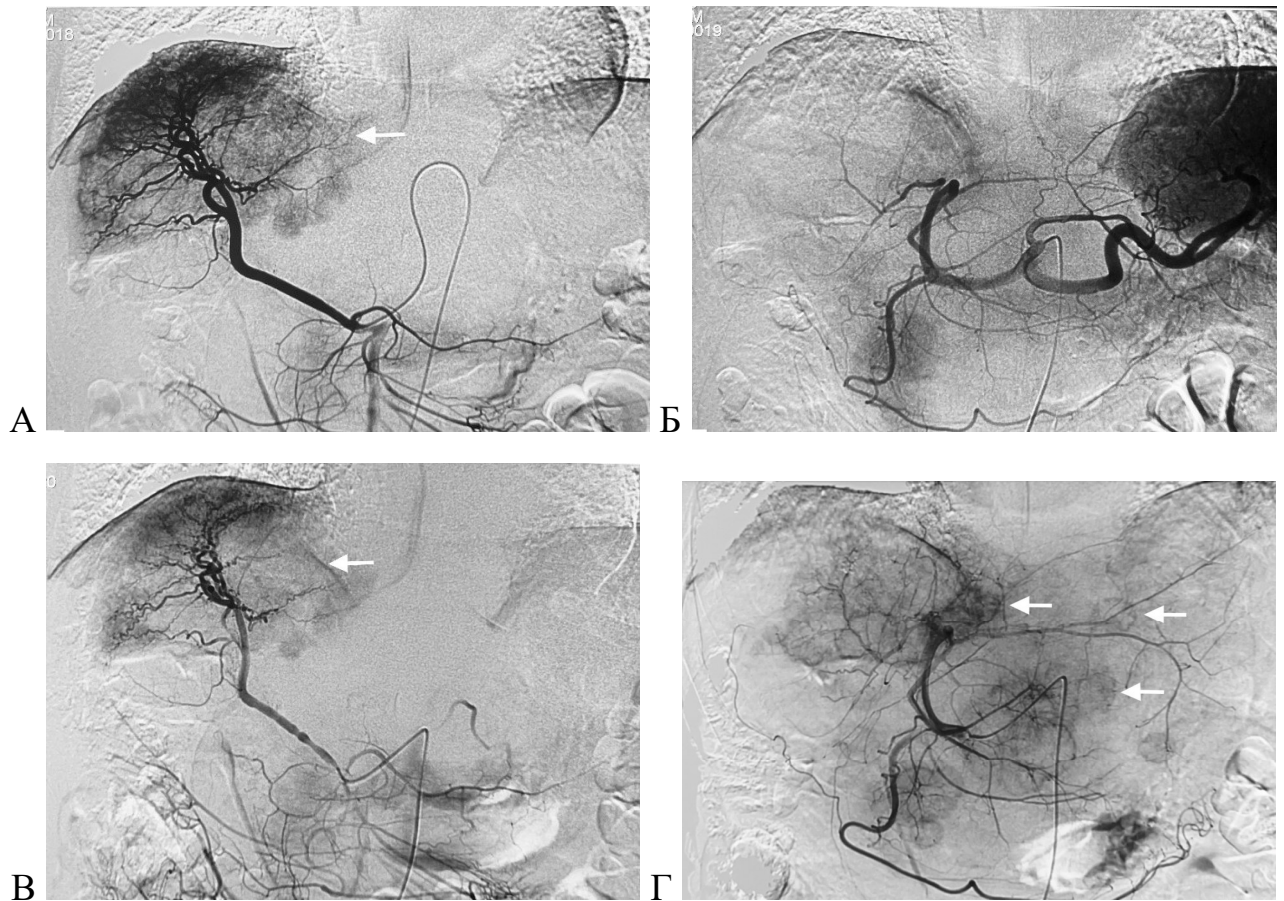


Рисунок 7 – Частота и степень выраженности гепатотоксичности группе А (РХТ), группе Б (РХТ во второй линии, после неэффективности СХТ) и группе В (СХТ)

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.

3.2 Непосредственные результаты лечения

Оценка промежуточного эффекта проводилась после каждых двух циклов терапии (рисунок 8).



А – селективная ангиография замещающей правой печеночной артерии от верхней брыжеечной артерии: в проекции SVII с распространением на SVI и SVIII печени визуализируется патологическое образование, со смешанной васкуляризацией, содержащее опухолевые сосуды (стрелка); Б – целиакография: кровоснабжение опухоли из ветвей чревного ствола отсутствует; патологических образований в левой доле печени не определяется;

В – селективная ангиография замещающей правой печеночной артерии через 6 мес. от начала лечения: опухоль прежних размеров, отмечается уменьшение ее неоваскуляризации, аваскулярные зоны (стрелка); Г – целиакография спустя 20 мес. от начала лечения; прогрессирование: визуализируются очаги de novo в левой доле печени (стрелки).

Рисунок 8 – Ангиограммы больного М., 57 лет,
внутрипеченочная холангиокарцинома

Непосредственные окончательные результаты лечения представлены в таблице 15.

Таблица 15 – 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

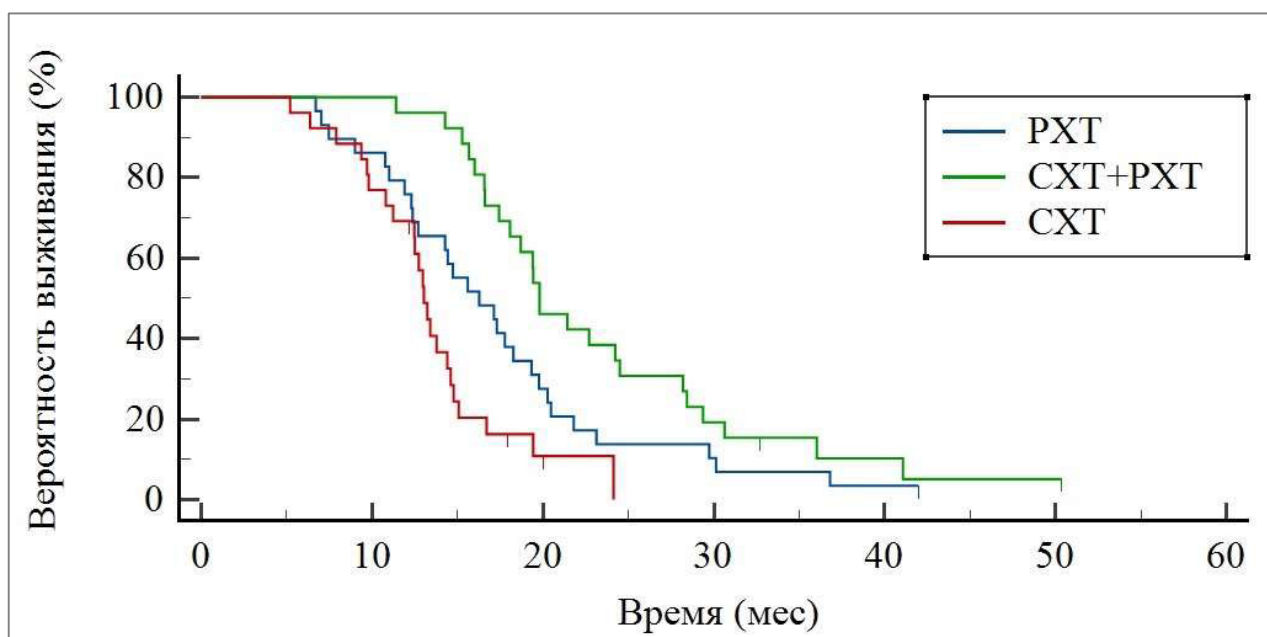
комбинированного лечения частота эффекта составила 42,3% (n=11) от начала специфической терапии и 76,9% (n=20) от начала РХТ. Таким образом, после смены метода лечения частота ответа и стабилизации увеличивается в 2,0 и в 1,7 раз, соответственно. Кроме этого, число случаев прогрессирования опухолевого процесса снижается в 2,5 раза.

При оценке общего состояния больных по шкале ECOG установлено, что после применения внутриартериального 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 16). 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 16 – Состояние пациентов по шкале ECOG в группах исследования после двух циклов терапии: группе А (РХТ), группе Б (РХТ во второй линии терапии после СХТ) и группе В (СХТ)

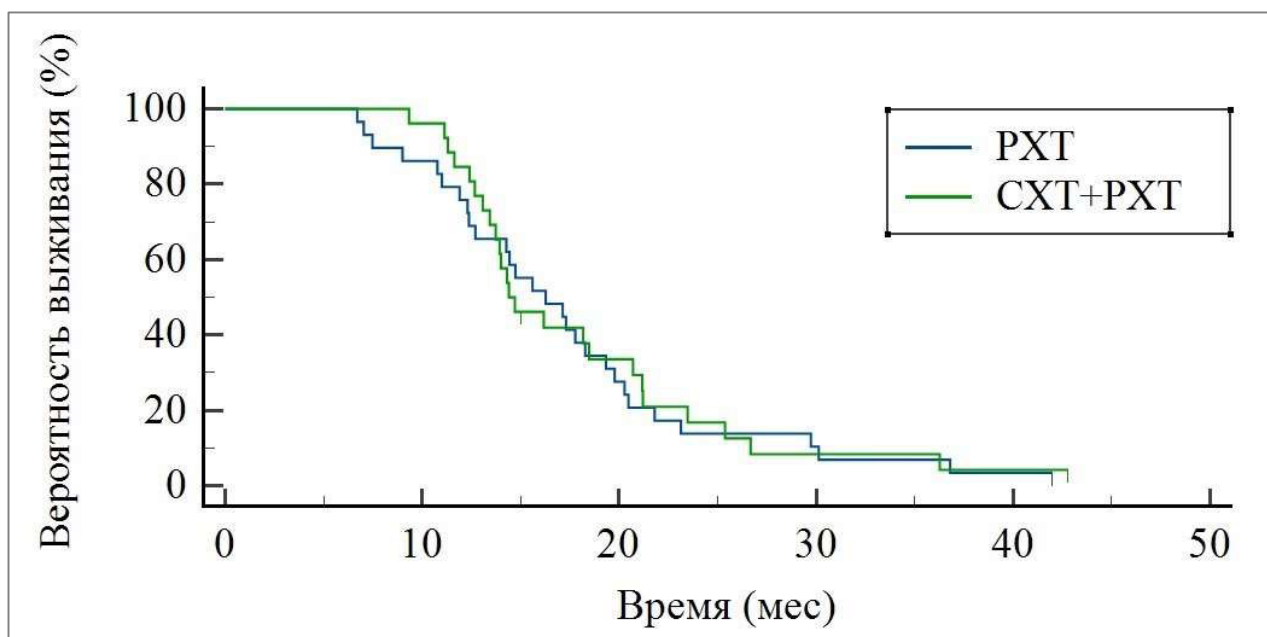
ECOG	Группа А (РХТ) n=29		Группа Б (СХТ+РХТ) n=26 (От начала РХТ)		Группа В (СХТ) n=26	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
0	16	23	10	20	14	20
1	12	6	11	5	11	4
2	1	0	5	1	1	2

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.



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

Рисунок 9 – Общая выживаемость от начала специфической терапии



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

Рисунок 10 – Общая выживаемость от начала РХТ

Показатели средней продолжительности жизни больных трех изучаемых групп, рассчитанные от начала химиотерапии представлены в таблице 18.

Таблица 18 – 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).		

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 19.

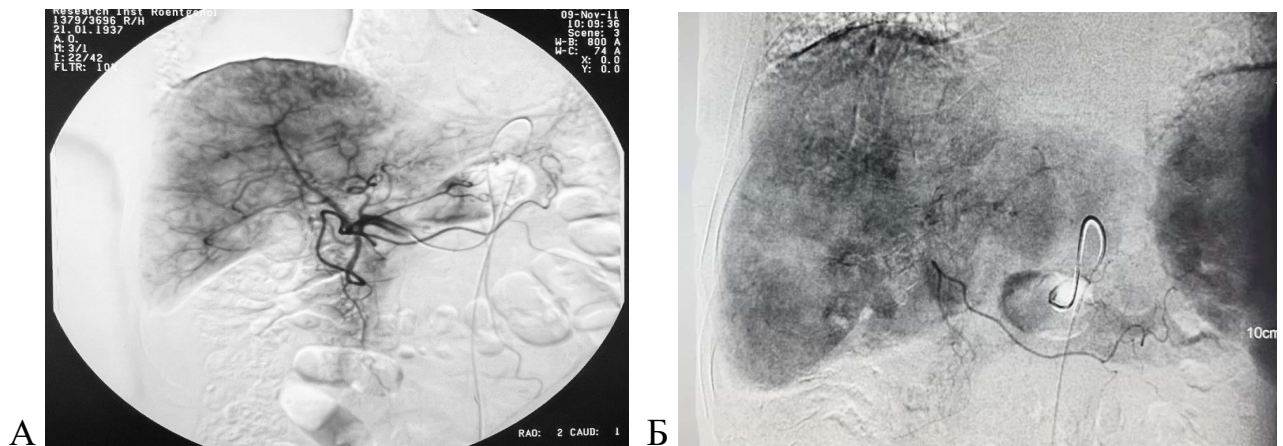
Таблица 19 – Медиана выживаемости в группах исследования: группе А (РХТ), группе Б (РХТ во второй линии терапии после СХТ) и группе В (СХТ)

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 внутриартериального 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 внутрипеченочной ХЦК.

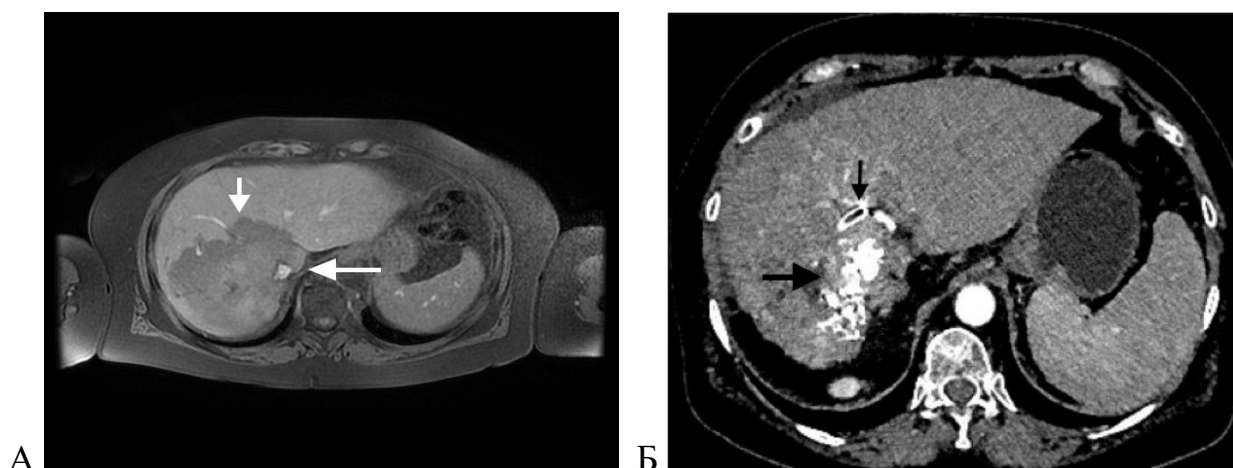
Сравнение медианы выживаемости пациентов с разным объемом опухолевого поражения печени (максимальный диаметр <100 мм и ≥ 100 мм) не показал достоверных отличий: в группе А показатель составил 19,1 мес. и 15,8 мес. ($p=0,1$), в группе Б 22,1 мес. и 25,2 мес. ($p=0,1$) и в группе СХТ 12,8 мес. и 13,9 мес. ($p=0,9$). 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 (рисунок 11, 12).



А – селективная ангиография общей печеночной артерии: в проекции SV-SVI-SIV печени визуализируются множественные патологические гиповаскулярные узлы;

Б – целиакография через 1,5 года от начала лечения: в обеих долях печени множественные узлы, сливающиеся между собой в конгломераты.

Рисунок 11 – Ангиограммы больного Е., 73 года,
внутрипеченочная холангиокарцинома



А – МРТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием до начала лечения.

Визуализируется опухоль правой доли печени (SVII–SVIII–SIV) с инвазией в правую и среднюю печеночные вены, правую ветвь воротной вены (маленькая стрелка), нижнюю полую вену (большая стрелка); Б – компьютерная томография органов брюшной полости с внутривенным контрастированием после двух лет лечения (системной и регионарной химиотерапии), механической желтухи. В проекции желчных протоков визуализируется нитиновый стент (маленькая стрелка). Отмечается накопление липиодола в опухоли (большая стрелка).

Рисунок 12 – Инструментальные исследования больной 3., 57 лет, внутрипеченочная холангиокарцинома

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 20).

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 21).

Таблица 20 – 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 между группами А и В, Б и В достоверны (p<0,01).		

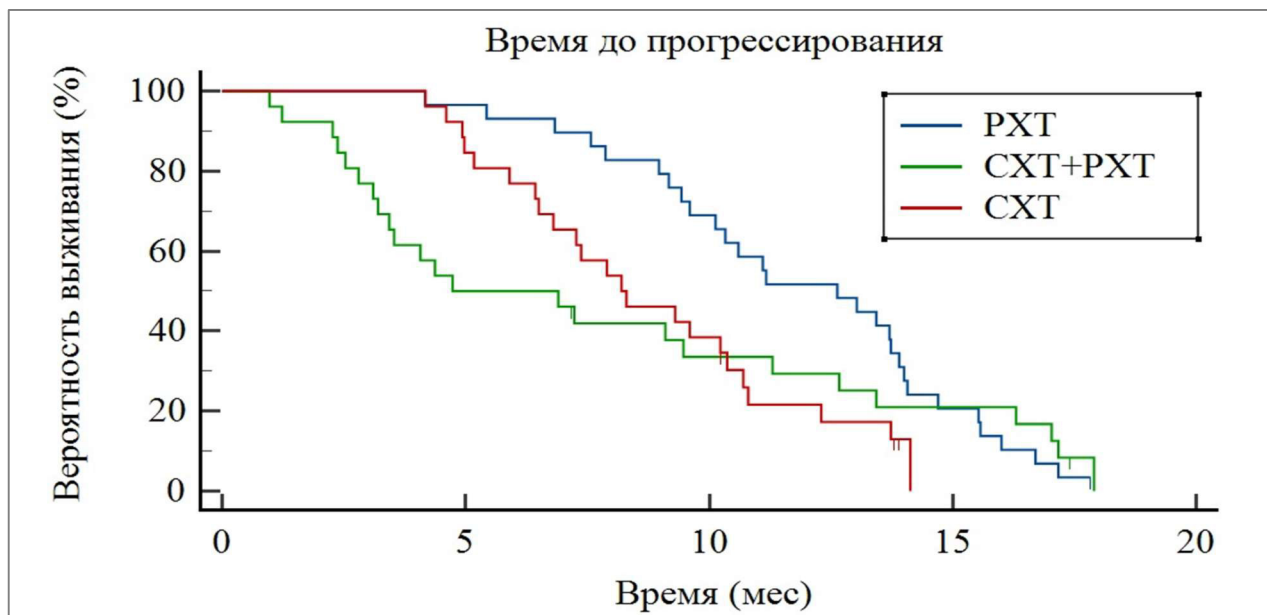
Таблица 21 – Медиана времени до прогрессирования в группах исследования: группе А (РХТ), группе Б (РХТ во второй линии терапии после СХТ) и группе В (СХТ)

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	–

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.

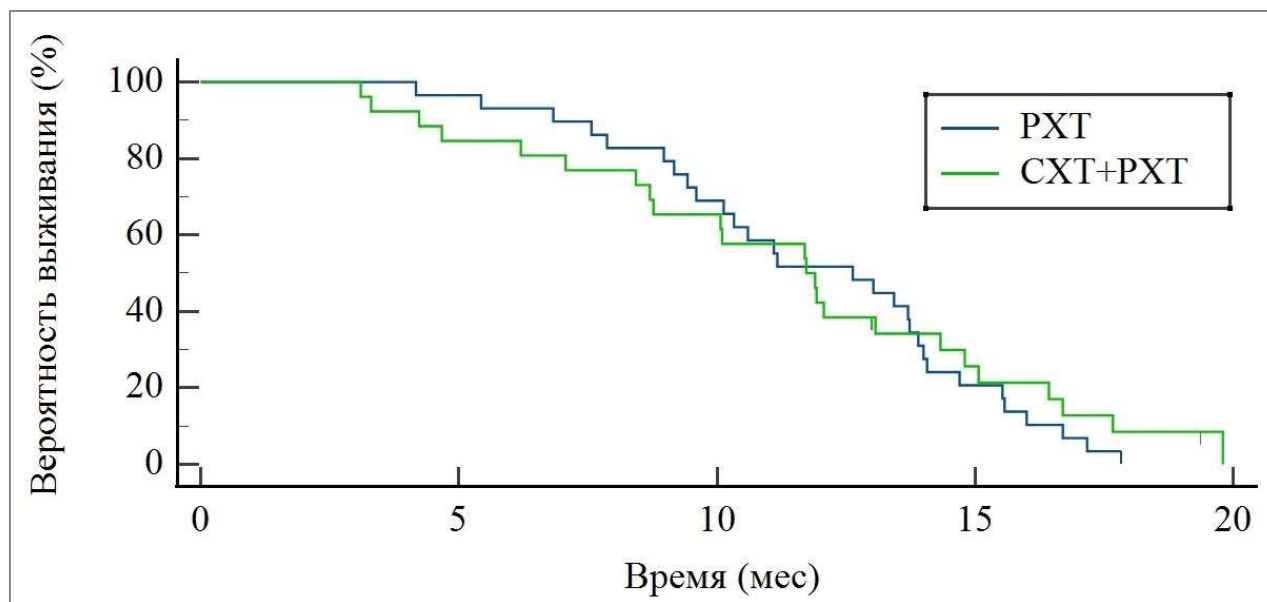
Медиана времени до прогрессирования в группах РХТ и комбинированного лечения, рассчитанная от начала внутриартериальной терапии, статистически

не различалась и составила: 12,6 мес., против 11,7 мес. ($p>0,05$), соответственно (рисунки 13, 14).



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

Рисунок 13 – Время до прогрессирования от начала специфической терапии



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

Рисунок 14 – 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.

3.3.1 Роль способа прогнозирования выживаемости больных нерезектабельной внутрипеченочной холангиокарциномы

Нами была создана методика оценки эффективности проводимого лечения и прогноза выживаемости, основанная на комбинации показателей уровней концентрации двух наиболее специфичных для ХЦК онкомаркеров (СА 19-9 и РЭА) и результатов компьютерной томографии, что отражено в патенте Российской Федерации на изобретение № 2839513 от 05.05.2025 (Приложение А).

Мы применили формулу подсчета коэффициента балльной значимости для контроля прогрессирования заболевания и прогнозирования выживаемости.

Многофакторный анализ рентгенологических и биохимических данных проводили с учетом коэффициентов значимости диагностических методов, основанных на их чувствительности и специфичности. Мы присвоили наибольший коэффициент лучевым методам исследования как наиболее информативным для оценки динамики опухолевого процесса; СА 19-9 обладает большей специфичностью по сравнению с РЭА при ХЦК. 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. Диапазон значений коэффициента К составил от 6 до 24 баллов. Число баллов от 6 до 18 баллов соответствовали благоприятному прогнозу и ожидаемой выживаемости более 12 мес. Значения от 19 до 24 баллов расценивали как неблагоприятный прогноз с выживаемостью менее 12 мес. В случае прогрессирования хотя бы по одному исследованию прогноз считали неблагоприятным.

По созданной формуле была произведена оценка продолжительности жизни у 15 больных нерезектабельной внутрипеченочной ХЦК.

$$K = (x \times 1) + (y \times 2) + (z \times 3), \quad (1)$$

где x — количество баллов, рассчитанное для РЭА;

y — количество баллов, рассчитанное для СА 19-9;

z — количество баллов, рассчитанное для КТ или МРТ;

1 — коэффициенты значимости РЭА;

2 — коэффициенты значимости СА 19-9;

3 — коэффициенты значимости КТ или МРТ)

По данным нашего исследования, медиана выживаемости в группе неблагоприятного и благоприятного прогноза составила 8,1 (95% ДИ 5,7-11,9) мес. и 16,6 (95% ДИ 12,7-20,3) мес., соответственно ($p < 0,05$) (таблица 22).

Таблица 22 – Результаты прогноза выживаемости у больных нерезектабельной внутриспеченочной холангиокарциномой по данным формулы подсчета коэффициента балльной значимости

№ п/п	Пол, возраст	Сумма баллов	Прогноз	Медиана выживаемости (мес.)
1	М., 60	14	Благоприятный	17,3
2	Ж., 58	14		17,6
3	М., 70	15		14,7
4	Ж., 84	16		16,6
5	М., 54	16		20,3
6	Ж., 56	16		14,3
7	М., 53	17		12,7
8	Ж., 60	19	Неблагоприятный	6
9	Ж., 66	19		8,4
10	Ж., 69	20		11,9
11	Ж., 48	20		12
12	Ж., 80	21		10
13	Ж., 37	23		6,6
14	Ж., 44	23		8,1
15	Ж., 69	24		5,7

Таким образом, методика позволяет врачу выявлять пациентов с неблагоприятным течением заболевания, нуждающихся в своевременной коррекции лечения, а именно проведении комбинированного лечения в сочетании с системной химиотерапией или иммунной терапией. 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 внутripеченочной ХЦК. Осложнения рентгенэндоваскулярного этапа были минимальными, а серьезные нежелательные явления химиотерапии по классификации СТС 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.

Полученные результаты, как и данные других исследователей, свидетельствуют о том, что внутриартериальная химиотерапия может оказаться предпочтительной альтернативой СХТ, сопровождающейся большим числом нежелательных явлений (Долгушин Б.И. и соавт., 2015; Таразов П.Г. и соавт., 2021; Woodhead G. et al., 2024; Blair A. et al., 2025). Преимуществом эндоваскулярной методики является то, что опухоль и желчные протоки преимущественно кровоснабжаются из артерий, имеющих концевой тип строения. Цитостатик поступает непосредственно в печень, создавая концентрацию в 100-400 раз выше по сравнению с внутривенным введением, что позволяет снизить системную токсичность и минимизировать нежелательные явления. С другой стороны, лечебный эффект окклюзии опухолевых сосудов связан со снижением кровоснабжения новообразования и в последующем развитием ишемии. В свою очередь, внутриартериальная ХИ воздействует не только на видимые очаги, но и на микрометастазы всей паренхимы печени. (Гранов А.М. и соавт., 2013; Чжао А.В. и соавт., 2021; Таразов П.Г. и соавт., 2022; Velayati S. et al., 2023; Huang J. et al., 2025; O'Donnell C. et al., 2025). Однако, в настоящее время не существует единого протокола внутриартериальной терапии ХЦК из-за небольшого числа рандомизированных исследований и неоднозначных

результатов. Поэтому авторами продолжается поиск новых методов и схем РХТ (Edeline J. et al., 2021; Owen M. et al., 2023; O'Donnell C. et al., 2025).

СХТ сопровождается токсическими осложнениями у 2/3 пациентов. Гематологические нежелательные явления 3-4 степени в основном связаны с нейтропенией (25-56%). Гепатотоксичность 3-4 степени преимущественно наблюдается при применении гемцитабина, а препараты платины ассоциированы с увеличением частоты проявлений нефротоксичности, ототоксичности и периферической нейропатии. Несмотря на достижения в фармакологии поддерживающей и симптоматической терапии, случаи развития системной токсичности сократились незначительно, частота и тяжесть нежелательных явлений варьируются в зависимости от выбора химиотерапевтического препарата, дозы и продолжительности лечения (Hunter L. et al., 2021; Feng G. et al., 2023).

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 гематологической токсичности (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. Схема GEMOX сопровождается благоприятным профилем токсичности и является одним из стандартов химиотерапии местнораспространенной и метастатической ХЦК. До сих пор остается открытым вопрос об оптимальной схеме второй и третьей линий СХТ в связи с высокой частотой токсических осложнений (Базин И.С. и соавт., 2024; Бредер В.В. и соавт., 2025; Salati M. et al., 2022; Alvaro D. et al., 2023). По данным литературы применение РХТ позволяет снизить системную токсичность и, как следствие, сопровождается меньшим числом нежелательных

явлений, по сравнению с СХТ (Таразов П.Г. и соавт., 2021; Owen M. et al., 2023; Velayati S. et al., 2023).

В нашем исследовании мы начинали химиотерапию с комбинации гемцитабина и препаратов платины в качестве первой линии лечения. Лекарственная токсичность при проведении РХТ обычно не превышала второй степени по критериям NCI CTCAE, v 5.0 и легко корректировалась консервативной терапией, что свидетельствует о хорошей переносимости лечения. Осложнения 3 степени были зафиксированы в четырех случаях (13,8%) в основной группе и у двух пациентов (7,7%) при проведении РХТ во второй линии, что потребовало дополнительной медикаментозной терапии. В то же время у больных с СХТ токсические явления 3-4 степени были отмечены у 58%, что привело к снижению дозы химиопрепаратов или переносу сроков 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.

Сравнительный анализ различных методов РХТ показал, что токсические осложнения 3-4 степени в 10 раз чаще наблюдаются при проведении ХИ, чем при ХЭ. В нашей работе мы проводили комбинацию ХЭ и ХИ каждому пациенту в группах РХТ, поэтому мы не оценивали побочные эффекты от разных видов внутриартериального лечения. В проведенном исследовании основными нежелательными явлениями являлись гематологическая, гастроинтестинальная и гепатотоксичность. Побочные эффекты химиотерапии чаще наблюдалась в группе, ранее получавшей СХТ.

По данным многих авторов, хирургические осложнения ангиографии встречаются редко (0,6-4,0%), при этом чаще всего развивается паховая гематома (5-23%) (Shabnam R. et al., 2016; Sun T. et al., 2022; Huang P. et al., 2023). В нашем исследовании осложнение ангиографии 3-й степени по классификации CIRSE, потребовавшее хирургическое лечение, возникло лишь у одного (1,8%) из 56 больных.

Обобщая данные литературы и собственные наблюдения, следует отметить, что хорошая переносимость внутриартериального введения цитостатиков свидетельствуют о том, что РХТ можно считать относительно безопасным методом лечения ХЦК. Внутриартериальную терапию следует рассматривать как альтернативу СХТ в случаях непереносимости и/или токсических осложнениях.

Наше исследование показало, что проведение РХТ после СХТ дает возможность улучшить соматический статус по шкале ECOG по сравнению с выполнением СХТ в монорежиме: 14 (58,4%) против 9 (34,6%) ($p < 0,05$). После развития прогрессирования или непереносимой токсичности на фоне первой линии терапии дальнейшая химиотерапия часто затруднительна и/или противопоказана из-за агрессивного течения заболевания, развития токсических осложнений лечения и быстрого снижения качества жизни пациентов. Удовлетворительный физический статус сохраняется лишь у 15-40% больных, которым показана вторая линия. Наличие высокого статуса является противопоказанием для назначения стандартной терапии. В этих случаях либо редуцируют дозировку химиопрепарата, либо переводят на симптоматическое лечение (Савченко И.В. и соавт., 2022; Hunter L. et al., 2021; O'Donnell C. et al., 2025). Мы считаем, что внутриартериальное лечение, обладая низкой системной токсичностью, позволяет проводить противоопухолевое лечение у пациентов с высоким статусом по шкале ECOG, приводя к ухудшению общего состояния больных.

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 (83%), чем при СХТ (73%) ($p < 0,05$). Преимущественно во всех группах была достигнута стабилизация. Частичный ответ после РХТ в монорежиме, во второй линии после СХТ и при проведении СХТ составил: 27,6%, 30,8% и 11,5%, соответственно. Прогрессирование в группе РХТ встречалось реже, по сравнению с контрольными группами: 17,2%, 23,1% и 26,5%, соответственно.

Наши данные не противоречат опубликованным исследованиям. Наилучшая частота ответа (26%) достигается при использовании гемцитабина и цисплатина.

Добавление в схему лечения ИТ незначительно увеличивает показатель до 29%, при этом частота частичного ответа остается на том же уровне (25-27%) (Zanuso V. et al., 2024). Вторая и третья линии СХТ также не сопровождаются высокими показателями непосредственного ответа на лечение: частота объективного ответа и контроля заболевания составляют 2-8% и 23-50%, соответственно (Lamarca A. et al., 2021; Salati et al. M., 2022). Анализ литературы показал, что непосредственные результаты РХТ не уступают полученным при системном лечении. Так, например, в объединенном анализе J. Edeline et al. (2021) ХЭ сопровождалась ответом на лечение у 23%, а при ХИ ответ достигался чаще – 41%. При выполнении ХЭ ближайшие результаты лечения могут зависеть не только от выбранных химиопрепаратов, но и от эмболизирующего агента. Применение микросфер и липиодола позволяет достичь стабилизации у 20% и 8%, в то же время прогрессирование встречается у 13% и 38%, соответственно (Sun T. et al., 2022). По данным отечественных авторов, РХТ позволяет добиться стабилизации у более, чем 46%, а прогрессирование развивается в 25-30% случаев (Долгушин Б.И. и соавт., 2015; Попов В.В. и соавт., 2018). Комбинация РХТ и системного лечения также способствует увеличению частоты ответа на лечение. В исследовании L. Song et al. (2025), частота объективного ответа в группе комбинации ХЭ и СХТ была значительно выше, чем в группе, не получавшей локорегионарную терапию: 76% vs 52% ($p=0,004$).

Полученные нами результаты, как и данные других исследователей, 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.

По данным немногочисленных исследований, комбинация внутриартериальной и внутривенной химиотерапии показала обнадеживающие результаты. Так, по данным L. Song et al. (2025), время до прогрессирования и ОВ было выше после проведения ХЭ и химиоиммунной терапии по сравнению

с системным лечением: 10 мес. против 8 мес., и 17 мес. против 11 мес., соответственно ($p < 0,001$).

В нашей работе была подтверждена эффективность РХТ у больных нерезектабельной ХЦК. Прогрессирование в группе внутриартериального лечения встречалось реже по сравнению с проведением СХТ первым этапом перед эндоваскулярным лечением, а также в группе системной монотерапии: 17,2%, 23,1% и 26,5%, соответственно. Время до прогрессирования после РХТ и СХТ оказалось сравнимым с другими мировыми исследованиями: 12,6 мес. и 8,2 мес. В группе РХТ не было различий в локализации прогрессирования, тогда как у больных получавших СХТ отдаленное метастазирование встречалось в 1,5 раза чаще. Таким образом, комбинация ХЭ и ХИ улучшила результаты лечения нерезектабельной ХЦК, особенно в случаях прогрессирования на фоне СХТ в первой линии лечения. На основании полученных данных нам удалось установить, 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 ($p = 0,0001$). Следует отметить, что нами также не было выявлено зависимости выживаемости от первоначального объема опухолевого поражения.

Полученные результаты не уступают и даже превосходят данные других исследований. «Золотым стандартом» лечения нерезектабельной ХЦК является СХТ по схеме GEMCIS с медианой времени до прогрессирования 8,0 мес. и ОВ 11,7 мес. ($p < 0,001$) (Бредер В.В. и соавт., 2025; Valle et al., 2010; Alvaro D. et al., 2023). Добавление к схеме ИТ увеличивает эти показатели до 7,2 мес. и 12,9 мес., соответственно (Kelley R. et al., 2023; Rimini M. et al., 2023).

Вторая линия СХТ в настоящее время малоэффективна и продолжает находиться в стадии изучения. Так, например, схема FOLFOX сопровождается медианой выживаемости без прогрессирования 4,0 мес., а ОВ едва превышает полгода (Lamarca A. et al., 2021). Применение схемы FOLFIRI незначительно улучшает ответ на лечение (Yoo C. et al., 2021).

Сравнительный анализ литературы показал, что РХТ представляется более эффективным методом лечения больных нерезектабельной ХЦК без внепеченочного распространения. Отдаленные результаты после внутриартериального лечения не уступают и даже превосходят данные, полученные при проведении СХТ: медиана безрецидивной и ОВ составляют 10-15 мес. и 13-31 мес. (Goerg F. et al., 2019; Edeline J. et al., 2021; Owen M. et al., 2023), а трехлетняя выживаемость достигает 34% (Franssen S. et al., 2024). Проведенные исследования в нашем Центре также доказали эффективность внутриартериальной терапии у больных внутripеченочной ХЦК: медиана и однолетняя выживаемость составила 17 мес. и 89%, соответственно (Попов В.В. и соавт., 2018), а объективный ответ отмечен у 82,8% (Турлак А.С. и соавт., 2024)

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 внутripеченочного 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 внутripеченочной 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 СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ДИ	– доверительный интервал
КТ	– компьютерная томография
ЛТ	– лучевая терапия
МРТ	– магнитно-резонансная томография
ОВ	– общая выживаемость
ПЭТ-КТ	– позитронно-эмиссионная томография
РХТ	– регионарная химиотерапия
РЭ	– радиоэмболизация
РЭА	– раково-эмбриональный антиген
СОД	– суммарная очаговая доза
СХТ	– системная химиотерапия
УЗИ	– ультразвуковое исследование
ХИ	– химиоинфузия
ХЦК	– внутripеченочная холангиокарцинома
ХЦР	– холангиоцеллюлярный рак
ХЭ	– химиоэмболизация
FLR	– Future Liver Remnant – предполагаемый объем остающейся паренхимы печени

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Базин, И.С. Клинические рекомендации. Рак желчевыводящей системы / И.С. Базин, В.В. Бредер, Э.Р. Виршке [и др.]. – Москва, 2024. – С. 6-48.
2. Бредер, В.В. Злокачественные опухоли печени и желчевыводящей системы. Клинические рекомендации RUSSCO, часть 1.1 / В.В. Бредер, Д.Т. Абдурахманов, И.С. Базин [и др.] // Злокачественные опухоли. – 2025. – Т. 15, № 3s2. – С. 414-463.
3. Бредер, В.В. Место дурвалумаба в терапии рака желчевыводящей системы / В.В. Бредер, Е.В. Ледин, В.А. Чубенко [и др.] // Современная Онкология. – 2022. – Т. 24, № 4. – С. 407-412. – doi: 10.26442/18151434.2022.4.202006.
4. Бредер, В.В. Практические аспекты современной противоопухолевой терапии местнораспространенного и метастатического билиарного рака / В.В. Бредер, С.Ю. Крутелева, М.А. Казанцева, К.К. Лактионов // Злокачественные опухоли. – 2019. – Т. 9, № 3. – С. 71-81.
5. Бредер, В.В. Практические рекомендации по лекарственному лечению больных злокачественными опухолями печени и желчевыводящей системы. Практические рекомендации RUSSCO, часть 1 / В.В. Бредер, И.С. Базин, П.В. Балахнин [и др.] // Злокачественные опухоли. – 2023. – Т. 13, № #3s2. – С. 494-538. – doi: 10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-1-494-538.
6. Гранов, А.М. Интервенционная радиология в онкологии (пути развития и технологии) / под ред. А.М. Гранов, М.И. Давыдов, П.Г. Таразов, Д.А. Гранов. – 2-е издание, дополненное. – Санкт-Петербург : Фолиант, 2013. – 560 с.
7. Гришечкина, И.А. Актуальные аспекты диагностики внутрипеченочной холангиокарциномы / И.А. Гришечкина, И.А. Викторова, Д.И. Трухан, Н.А. Кондратьева // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2016. – Т. 11, № 1. – С. 61-65.

8. Гурмиков, Б.Н. Внутривенечный холангиоцеллюлярный рак: диагностика и лечение / Б.Н. Гурмиков, Ю.А. Коваленко, В.А. Вишневский, А.В. Чжао // *Анналы хирургической гепатологии*. – 2018. – Т. 23, № 4. – С. 108-117. – doi: 10.16931/1995-5464.20184108-117.
9. Гурмиков, Б.Н. Молекулярно-генетические аспекты внутривенечного холангиоцеллюлярного рака: обзор литературы / Б.Н. Гурмиков, Ю.А. Коваленко, В.А. Вишневский, А.В. Чжао // *Успехи молекулярной онкологии*. – 2019. – Т. 6, № 1. – С. 37-43.
10. Долгушин, Б.И. Внутривенечная химиоэмболизация в лечении неоперабельных больных узловатой формой холангиокарциномы / Б.И. Долгушин, Э.Р. Виршке, В.Ю. Косырев [и др.] // *Анналы хирургической гепатологии*. – 2015. – Т. 20, № 3. – С. 24-30.
11. Замотина, А.Г. Холангиокарцинома. Эпидемиология, классификация, диагностика, методы лечения (обзор литературы) / А.Г. Замотина, Н.А. Фалалеева, В.В. Кучеров [и др.] // *Клинический разбор в общей медицине*. – 2024. – Т. 5, № 7. – С. 12-16. – doi: 10.47407/kr2024.5.7.00443.
12. Каприн, А.Д. Злокачественные новообразования в России в 2023 году (заболеваемость и смертность) / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. – Москва : МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2024. – С. 12-32.
13. Коков, Л.С. Эндоваскулярная окклюзия в лечении первичных и метастатических новообразований печени / Л.С. Коков, М.М. Абакумов, Ю.В. Авдеев [и др.] // *Лечебная эндоваскулярная окклюзия : научно-практическое руководство : в 2 т. Т. 2.* – Москва : Российская академия наук, 2025. – С. 502-538.
14. Ледин, Е.В. Роль иммунотерапии в лечении опухолей билиарного тракта: обзор современных данных и собственный опыт / Е.В. Ледин, В.И. Столяров, Е.О. Чуйкова // *Медицинский совет*. – 2025. – Т. 19, № 10. – С. 20-30. – doi: 10.21518/ms2025-194.

15. Лукьянченко, А.Б. Внутривенечная холангиокарцинома / А.Б. Лукьянченко, Б.М. Медведева, М.А. Шабанов [и др.] // Вестник рентгенологии и радиологии. – 2015. – № 1. – С. 52-63. – doi: 10.20862/0042-4676-2015-0-1-52-63.
16. Майстренко, Н.А. Холангиоцеллюлярный рак (особенности диагностики и лечения) / Н.А. Майстренко, С.Б. Шейко, А.В. Алентьев, Ф.Х. Азимов // Практическая онкология. – 2008. – Т. 9, № 4. – С. 229-236.
17. Подлужный, Д.В. Двухэтапные резекции печени методом ALPPS: ближайшие и отдаленные результаты / Д.В. Подлужный, Ю.И. Патютко, А.Г. Котельников [и др.] // Анналы хирургической гепатологии. – 2023. – Т. 28, № 3. – С. 39-47. – doi: 10.16931/1995-5464.2023-3-39-47.
18. Поляков, А.Н. Факторы прогноза и роль предоперационной терапии при резектабельной внутривенечной холангиокарциномой / А.Н. Поляков, Ю.И. Патютко, Д.А. Гранов [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2025. – Т. 1. – С. 5-13. – doi: 10.17116/hirurgia20250115.
19. Поляков, К.А. Возможности диагностических методов в предоперационной оценке распространенности при билиарном раке – литературный обзор / К.А. Поляков, А.Г. Романова, А.Н. Котельников [и др.] // Вопросы онкологии. – 2024. – Т. 70, № 1. – С. 27-34. – doi: 10.37469/0507-3758-2024-70-1-27-34.
20. Попов, В.В. Роль методов интервенционной радиологии в лечении пациентов с нерезектабельной холангиокарциномой : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.13 / Попов В.В. – Санкт-Петербург, 2018. – 23 с.
21. Ротин, Д.Л. Холангиоцеллюлярная карцинома сегодня. Литературный аналитический обзор / Д.Л. Ротин // Злокачественные опухоли. – 2015. – Т. 14, № 3. – С. 3-16. – doi: 10.18027/2224-5057-2015-3-3-16.
22. Савченко, И.В. Вторая линия лекарственной терапии билиарного рака / И.В. Савченко, В.В. Бредер, И.С. Стилиди [и др.] // Медицинский совет. – 2022. – Т. 16, № 22. – С. 136-147. – <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-22-136-147>.

23. Таразов, П.Г. Регионарное внутрисосудистое лечение при злокачественных опухолях печени. Раздел Б. Химиоинфузия / П.Г. Таразов // Интервенционная радиология в онкологии / под ред. Б.И. Долгушина. – Москва : Издательский дом Видар-М, 2022. – Т. 3, гл. 5. – С. 522-529.
24. Таразов, П.Г. Рентгеноэндоваскулярные вмешательства в лечении внутripеченочной холангиокарциномы (обзор литературы) / П.Г. Таразов, Т.И. Кагачева // Диагностическая и интервенционная радиология. – 2021. – Т. 15, № 3. – С. 55-66. – doi: 10.25512/DIR.2021.15.3.06.
25. Таразов, П.Г. Успешная комбинированная системно-регионарная химиотерапия при распространенной внутripеченочной холангиокарциноме: сообщение о двух наблюдениях / П.Г. Таразов, Т.И. Кагачева, А.А. Поликарпов, А.В. Моисеенко // Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. – 2022. – Т. 5, № 1. – С. 83-91. – doi: 10.37174/2587-7593-2022-5-1-83-91.
26. Туманова, У.Н. Факторы риска развития холангиокарциномы / У.Н. Туманова, А.И. Щеголев, О.Д. Мишнев // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2018. – № 11-2. – С. 310-314.
27. Турлак, А.С. Артериальные рентгеноэндоваскулярные 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.
28. Турлак, А.С. Длительная выживаемость больных распространенной внутripеченочной холангиокарциномой после регионарной химиотерапии (клинические наблюдения) / А.С. Турлак, А.В. Козлов, А.А. Поликарпов // Анналы хирургической гепатологии. – 2024. – Т. 29, № 4. – С. 122-128. – doi: 10.16931/1995-5464.2024-4-122-128.
29. Турлак, А.С. Рентгеноэндоваскулярное лечение больных нерезектабельной внутripеченочной холангиокарциномой / А.С. Турлак, А.В. Козлов,

- П.Г. Таразов, А.А. Поликарпов // Международный журнал интервенционной кардиоангиологии. – 2024. – № 79. – С. 46-60. – doi: 10.24835/1727-818X-79-46.
30. Чжао, А.В. Холангиоцеллюлярная карцинома / под ред. А.В. Чжао. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2021. – doi: 10.33029/9704-5955-3-СС-2021-1-368.
 31. Чулкова, С.В. Роль молекулярно-генетических факторов в развитии холангиоцеллюлярного рака / С.В. Чулкова, В.И. Логинов, Д.В. Подлужный [и др.] // Архив патологии. – 2022. – Т. 84, № 3. – С. 76-83. – <https://doi.org/10.17116/patol20228403176>.
 32. Хатьков, И.Е. Российский консенсус по лечению внутрипеченочной холангиокарциномы / И.Е. Хатьков, Р.Б. Алиханов, В.В. Бедин [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2024. – № 10. – С. 7-20.
 33. Adra, S. Trends of primary liver cancer incidence and mortality in the United States: A population-based study over the last four decades / S. Adra, Y. Alabrach, A. Hashem [et al.] // PLoS ONE. – 2024. – Vol. 19, № 9. – P. e0309465. – doi: 10.1371/journal.pone.0309465.
 34. Akinwande, O. Chemoembolization versus radioembolization for the treatment of unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma in a single institution image-based efficacy and comparative toxicity / O. Akinwande, V. Shah, A. Mills [et al.] // Hepat Oncol. – 2017. – Vol. 4, № 3. – P. 75-81. – doi: 10.2217/hep-2017-0005.
 35. Ali, H. Changing incidence and survival of intrahepatic cholangiocarcinoma based on Surveillance, Epidemiology, and End Results Database (2000-2017) / H. Ali, B. Tedder, S.H. Waqar [et al.] // Ann. Hepatobiliary Pancreat Surg. – 2022. – Vol. 26, № 3. – P. 235-243. – doi: 10.14701/ahbps.21-173.
 36. Amini, N. Temporal trends in liver-directed therapy of patients with intrahepatic cholangiocarcinoma in the United States: a population-based analysis / N. Amini, A. Ejaz, G. Spolverato [et al.] // J. Surg. Oncol. – 2014. – Vol. 110. – P. 163-170. – doi: 10.1002/jso.23605.
 37. Azam, F. Performance Status Assessment by Using ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) Score for Cancer Patients by Oncology Healthcare Professionals

- / F. Azam, M.F. Latif, A. Farooq [et al.] // Case Rep. Oncol. – 2019. – Vol. 12, № 3. – P. 728-736. – doi: 10.1159/000503095.
38. Blair, A.B. Locoregional Treatment Options for Locally Advanced Intrahepatic Cholangiocarcinoma / A.B. Blair, W.M. Alobuia, M. Palta [et al.] // J. Natl. Compr. Canc. Netw. – 2025. – Vol. 23, № 9. – P. e257085. – doi: 10.6004/jnccn.2025.7085.
 39. Brieau, B. Second-line chemotherapy for advanced biliary tract cancer after failure of the gemcitabine-platinum combination: A large multicenter study by the Association des Gastro-Entérologues Oncologues: Chemotherapy for Advanced Biliary Tract Cancer / B. Brieau, L. Dahan, Y. De Rycke [et al.] // Cancer. – 2015. – Vol. 121. – P. 3290-3297. – doi: 10.1002/cncr.29471.
 40. Brierley, J.D. TNM Classification of Malignant Tumours / J.D. Brierley, M.K. Gospodarowicz, C. Wittekind, eds. – 8th ed. – Wiley-Blackwell, 2017. – 272 p.
 41. Cai, Z. Survival Comparisons of Hepatic Arterial Infusion Chemotherapy With mFOLFOX and Transarterial Chemoembolization in Patients With Unresectable Intrahepatic Cholangiocarcinoma / Z. Cai, C. He // Front. Oncol. – 2021. – Vol. 11. – P. 611118. – doi: 10.3389/fonc.2021.611118.
 42. Cercek, A. Assessment of hepatic arterial infusion of floxuridine in combination with systemic gemcitabine and oxaliplatin in patients with unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma: A phase 2 clinical trial / A. Cercek, T. Boerner, B.R. Tan [et al.] // JAMA Oncol. – 2020. – Vol. 6, № 1. – P. 60-67. – doi: 10.1001/jamaoncol.2019.3718.
 43. Chang, Y.J. Prognostic factors in patients with intrahepatic cholangiocarcinoma / Y.J. Chang, Y.J. Chang, L.J. Chen // Sci. Rep. – 2024. – Vol. 14. – P. 19084. – doi: 10.1038/s41598-024-70124-z.
 44. Cho, M.T. Optimizing the Diagnosis and Biomarker Testing for Patients with Intrahepatic Cholangiocarcinoma: A Multidisciplinary Approach / M.T. Cho, S. Gholami, D. Gui [et al.] // Cancers. – 2022. – Vol. 14. – P. 392. – doi: 10.3390/cancers14020392.

45. Choi, I.S. A randomised phase II study of oxaliplatin/5-FU (mFOLFOX) versus irinotecan/5-FU (mFOLFIRI) chemotherapy in locally advanced or metastatic biliary tract cancer refractory to first-line gemcitabine/cisplatin chemotherapy / I.S. Choi, K.H. Kim, J.H. Lee [et al.] // *Eur. J. Cancer.* – 2021. – Vol. 154. – P. 288-295.
46. Danpanichkul, P. Incidence of liver cancer in young adults according to the Global Burden of Disease database 2019 / P. Danpanichkul, M.B. Aboona, B. Sukphutanan [et al.] // *Hepatology.* – 2024. – Vol. 80, № 4. – P. 828-843. – doi: 10.1097/HEP.0000000000000872.
47. Domenico, A. EASL-ILCA Clinical Practice Guidelines on the management of intrahepatic cholangiocarcinoma / A. Domenico, G.J. Gores, J. Walicki [et al.] // *Journal of Hepatology.* – 2023. – Vol. 79, № 1. – P. 181-208. – doi: 10.1016/j.jhep.2023.03.010.
48. Edeline, J. Locoregional therapies in patients with intrahepatic cholangiocarcinoma: A systematic review and pooled analysis / J. Edeline, A. Lamarca, M.G. McNamara [et al.] // *Cancer Treat. Rev.* – 2021. – Vol. 99. – P. 102258. – doi: 10.1016/j.ctrv.2021.102258.
49. Edeline, J. Radioembolization Plus Chemotherapy for First-line Treatment of Locally Advanced Intrahepatic Cholangiocarcinoma: A Phase 2 Clinical Trial / J. Edeline, Y. Toucheffeu, B. Guiu [et al.] // *JAMA Oncol.* – 2020. – Vol. 6. – P. 51-59.
50. Elvevi, A. Clinical treatment of cholangiocarcinoma: an updated comprehensive review / A. Elvevi, A. Laffusa, M. Scaravaglio [et al.] // *Ann. Hepatol.* – 2022. – Vol. 27, № 5. – P. 100737. – doi: 10.1016/j.aohep.2022.100737.
51. Entezari, P. Intrahepatic Cholangiocarcinoma / P. Entezari, A. Riaz // *Semin Intervent Radiol.* – 2020. – Vol. 37, № 5. – P. 475-483. – doi: 10.1055/s-0040-1719188.
52. Feng, G. Platinum drugs-related safety profile: The latest five-year analysis from FDA adverse event reporting system data / G. Feng, X. Zhou, J. Chen [et al.] // *Front. Oncol.* – 2023. – Vol. 12. – P. 1012093. – doi: 10.3389/fonc.2022.1012093.

53. Filippiadis, D. CIRSE Standards of Practice for the Classification of Complications: The Modified CIRSE Classification System / D. Filippiadis, P.L. Pereira, K.A. Hausegger [et al.] // *Cardiovasc. Intervent Radiol.* – 2026. – Vol. 49, № 1. – P. 2-6. – doi: 10.1007/s00270-025-04200-w.
54. Fornaro, L. Second-line chemotherapy in advanced biliary cancer progressed to first-line platinum-gemcitabine combination: a multicenter survey and pooled analysis with published data / L. Fornaro, C. Vivaldi, S. Cereda [et al.] // *J. Exp. Clin. Cancer Res.* – 2015. – Vol. 34. – P. 156. – doi: 10.1186/s13046-015-0267-x.
55. Franssen, S. Gemcitabine with cisplatin versus hepatic arterial infusion pump chemotherapy for liver-confined unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma / S. Franssen, J.J. Holster, J.S. Jolissaint [et al.] // *Ann. Surg. Oncol.* – 2024. – Vol. 31, № 1. – P. 115-124. – doi: 10.1245/s10434-023-14409-z.
56. Freitas-Martinez, A. Using the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE – Version 5.0) to Evaluate the Severity of Adverse Events of Anticancer Therapies / A. Freitas-Martinez, N. Santana, S. Arias-Santiago, A. Viera // *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed)*. – 2021. – Vol. 112, № 1. – P. 90-92. English, Spanish. – doi: 10.1016/j.ad.2019.05.009.
57. Fu, J. Tumor burden score and carcinoembryonic antigen predict outcomes in patients with intrahepatic cholangiocarcinoma following liver resection: a multi-institutional analysis / J. Fu, L. Zheng, S. Tang [et al.] // *BMC Cancer.* – 2024. – Vol. 24, № 1. – P. 358. – doi: 10.1186/s12885-024-12091-2.
58. Ghio, M. Intrahepatic cholangiocarcinoma: Evolving role of neoadjuvant and targeted therapy / M. Ghio, A. Vijay // *Ann. Hepatobiliary Pancreat Surg.* – 2023. – Vol. 27, № 2. – P. 123-130. – doi: 10.14701/ahbps.22-110.
59. Goerg, F. Chemoembolization with Degradable Starch Microspheres for Treatment of Patients with Primary or Recurrent Unresectable, Locally Advanced Intrahepatic Cholangiocarcinoma: A Pilot Study / F. Goerg, M. Zimmermann, P. Bruners [et al.] // *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* – 2019. – Vol. 42, № 12. – P. 1709-1717. – doi: 10.1007/s00270-019-02344-0.

60. Goislard de Monsabert, C. Selective Internal Radiation Combined with Chemotherapy Maintains the Quality of Life in Intrahepatic Cholangiocarcinomas / C. Goislard de Monsabert, Y. Touchefeu, B. Guiu [et al.] // *Curr. Oncol.* – 2021. – Vol. 28. – P. 4530-4541.
61. Goyal, L. Futibatinib for FGFR2-Rearranged Intrahepatic Cholangiocarcinoma / L. Goyal, F. Meric-Bernstam, A. Hollebecque [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2023. – Vol. 388. – P. 228-239.
62. Hahn, F. Survival prediction for patients with non-resectable intrahepatic cholangiocarcinoma undergoing chemotherapy: a retrospective analysis comparing the tumor marker CA 19-9 with cross-sectional imaging / F. Hahn, L. Miller, F. Jungmann [et al.] // *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* – 2020. – Vol. 146, № 7. – P. 1883-1890. – doi: 10.1007/s00432-020-03200-2.
63. Hawkins, M.A. Addition of stereotactic body radiotherapy (SBRT) to systemic chemotherapy in locally advanced cholangiocarcinoma (CC) (ABC-07): Results from a randomized phase II trial / M.A. Hawkins, J.W. Valle, H.S. Wasan [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2024. – Vol. 42. – P. 4006.
64. Holster, J.J. Hepatic arterial infusion pump chemotherapy for unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma: A systematic review and meta-analysis / J.J. Holster, M. El Hassnaoui, S. Franssen [et al.] // *Ann. Surg. Oncol.* – 2022. – Vol. 29, № 9. – P. 5528-5538. – doi: 10.1245/s10434-022-11439-x.
65. Hu, Y. Comparison of the efficacy and safety among apatinib plus drug-eluting bead transarterial chemoembolization (TACE), apatinib plus conventional TACE and apatinib alone in advanced intrahepatic cholangiocarcinoma / Y. Hu, M. Hao, Q. Chen [et al.] // *Am. J. Translat. Res.* – 2020. – Vol. 12, № 10. – P. 6584-6598.
66. Huang, J.T. Effectiveness and safety of transarterial chemoembolization combined with PD-1 inhibitors and lenvatinib for unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma / J.T. Huang, D. Hu, X. Hong [et al.] // *Eur. Radiol. Exp.* – 2025. – Vol. 9. – P. 21. – doi: 10.1186/s41747-025-00563-4.
67. Huang, P. The Efficacy and Safety of Hepatic Arterial Infusion Chemotherapy Based on FOLFIRI for Advanced Intrahepatic Cholangiocarcinoma as Second-

- Line and Successive Treatment: A Real-World Study / P. Huang, X. Huang, Y. Zhou [et al.] // *Can. J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2022. – Vol. 2022. – P. 9680933. – doi: 10.1155/2022/9680933.
68. Hunter, L.A. Quality of Life and Symptom Management in Advanced Biliary Tract Cancers / L.A. Hunter, H.P. Soares // *Cancers.* – 2021. – Vol. 13. – P. 5074. – doi: 10.3390/cancers13205074.
 69. Ishii, M. Potential efficacy of hepatic arterial infusion chemotherapy using gemcitabine, cisplatin, and 5-fluorouracil for intrahepatic cholangiocarcinoma / M. Ishii, O. Itano, J. Morinaga [et al.] // *PLoS One.* – 2022. – Vol. 17, № 4. – P. e0266707. – doi: 10.1371/journal.pone.0266707.
 70. Izquierdo-Sanchez, L. Cholangiocarcinoma landscape in Europe: Diagnostic, prognostic and therapeutic insights from the ENSCCA Registry / L. Izquierdo-Sanchez, A. Lamarca, A. La Casta [et al.] // *J. Hepatol.* – 2022. – Vol. 76, № 5. – P. 1109-1121. – doi: 10.1016/j.jhep.2021.12.010.
 71. Kelley, R.K. 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 / R.K. Kelley, M. Ueno, C. Yoo [et al.] // *Lancet.* – 2023. – Vol. 401, № 10391. – P. 1853-1865. – doi: 10.1016/S0140-6736(23)00727-4. Erratum in: *Lancet.* – 2023. – Vol. 402, № 10406. – P. 964. – doi: 10.1016/S0140-6736(23)01904-9. Erratum in: *Lancet.* – 2024. – Vol. 403, № 10432. – P. 1140. – doi: 10.1016/S0140-6736(24)00545-2.
 72. Khan, S.A. Cholangiocarcinoma: Epidemiology and risk factors / S.A. Khan, S. Tavolari, G. Brandi // *Liver Int.* – 2019. – Vol. 39, Suppl. 1. – P. 19-31. – doi: 10.1111/liv.14095.
 73. Kidanemariam, S Cholangiocarcinoma: Epidemiology and Imaging-Based Review / S. Kidanemariam, J. Gu, J.H. Yoon [et al.] // *R I Med. J.* – 2024. – Vol. 107, № 5. – P. 43-48.
 74. Kim, S.T. Capecitabine plus oxaliplatin versus gemcitabine plus oxaliplatin as first-line therapy for advanced biliary tract cancers: a multicenter, open-label,

- randomized, phase III, noninferiority trial / S.T. Kim, J.H. Kang, J. Lee [et al.] // *Ann. Oncol.* – 2019. – Vol. 30, № 5. – P. 788-795. – doi: 10.1093/annonc/mdz058.
75. Kim, Y.Y. Clinical staging of mass-forming intrahepatic cholangiocarcinoma: computed tomography versus magnetic resonance imaging / Y.Y. Kim, S.K. Yeom, H. Shin [et al.] // *Hepatol. Commun.* – 2021. – Vol. 5, № 12. – P. 2009-2018. – doi: 10.1002/hep4.1774.
 76. Kodali, S Comparison of resection versus liver transplantation for intrahepatic cholangiocarcinoma: past, present, and future directions / S. Kodali, A.A. Connor, S. Thabet [et al.] // *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* – 2024. – Vol. 23, № 2. – P. 129-138. – doi: 10.1016/j.hbpd.2023.07.007.
 77. Kodali, S Update on the Screening, Diagnosis, and Management of Cholangiocarcinoma / S. Kodali, A.A. Connor, E.W. Brombosz, R.M. Ghobrial // *Gastroenterol Hepatol (N Y).* – 2024. – Vol. 20, № 3. – P. 151-158.
 78. Krenzien, F. Treatment of Intrahepatic Cholangiocarcinoma – A Multidisciplinary Approach / F. Krenzien, N. Nevermann, A. Krombholz [et al.] // *Cancers.* – 2022. – Vol. 14. – P. 362. – doi: 10.3390/cancers14020362.
 79. Kubo, S. Liver Cancer Study Group of Japan Clinical Practice Guidelines for Intrahepatic Cholangiocarcinoma / S. Kubo, H. Shinkawa, Y. Asaoka [et al.] // *Liver Cancer.* – 2022. – Vol. 11, № 4. – P. 290-314. – doi: 10.1159/000522403.
 80. Lamarca, A. F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography (FDG-PET) for Patients with Biliary Tract Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis / A. Lamarca, J. Barriuso, A. Chander [et al.] // *J. Hepatol.* – 2019. – Vol. 71. – P. 115-129.
 81. Lamarca, A. Liver Metastases of Intrahepatic Cholangiocarcinoma: Implications for an Updated Staging System / A. Lamarca, A. Santos-Laso, K. Utpatel [et al.] // *Hepatology.* – 2021. – Vol. 73, № 6. – P. 2311-2325. – doi: 10.1002/hep.31598.
 82. Lamarca, A. Second-line FOLFOX chemotherapy versus active symptom control for advanced biliary tract cancer (ABC-06): a phase 3, open-label, randomised, controlled trial / A. Lamarca, D.H. Palmer, H.S. Wasan [et al.] // *Lancet Oncol.* – 2021. – Vol. 22. – P. 690-701.

83. Ledenko, M. Sex- related disparities in outcomes of cholangiocarcinoma patients in treatment trials / M. Ledenko, S. Antwi, S. Arima [et al.] // *Front. Oncol.* – 2022. – Vol. 12. – P. 963753. – doi: 10.3389/fonc.2022.963753.
84. Lee, J. Efficacy of stereotactic body radiotherapy for unresectable or recurrent cholangiocarcinoma: a meta-analysis and systematic review / J. Lee, W.S. Yoon, W.S. Koom, C.H. Rim // *Strahlenther Onkol.* – 2019. – Vol. 195, № 2. – P. 93-102. English. – doi: 10.1007/s00066-018-1367-2.
85. Lee, J. Gemcitabine and oxaliplatin with or without erlotinib in advanced biliary-tract cancer: a multicentre, openlabel, randomised, phase 3 study / J. Lee, S.H. Park, H.M. Chang [et al.] // *Lancet Oncol.* – 2012. – Vol. 13, № 2. – P. 181-188.
86. Levy, J. Intra-arterial therapies for unresectable and chemorefractory colorectal cancer liver metastases: a systematic review and meta-analysis / J. Levy, J. Zuckerman, R. Garfinkle [et al.] // *International Hepato-Pancreato-Biliary Association Inc. HPB.* – 2018. – Vol. 20. – P. 905-915.
87. Li, J. ALPPS for locally advanced intrahepatic cholangiocarcinoma: did aggressive surgery lead to the oncological benefit? An international multi-center study / J. Li, M. Moustafa, M. Linecker [et al.] // *Ann. Surg. Oncol.* – 2020. – Vol. 27. – P. 1372-1384. – doi: 10.1245/s10434-019-08192-z.
88. Loosen, S.H. CEA but not CA19-9 is an independent prognostic factor in patients undergoing resection of cholangiocarcinoma / S.H. Loosen, C. Roderburg, K.L. Kauertz [et al.] // *Sci. Rep.* – 2017. – Vol. 7, № 1. – P. 16975. – doi: 10.1038/s41598-017-17175-7.
89. Lowery, M.A. Second-line chemotherapy in advanced biliary cancers: A retrospective, multicenter analysis of outcomes / M.A. Lowery, L.W. Goff, B.P. Keenan [et al.] // *Cancer.* – 2019. – Vol. 125, № 24. – P. 4426-4434. – doi: 10.1002/cncr.32463.
90. Luo, S. Clinical Effectiveness of Drug-Eluting Microsphere Transcatheter Arterial Chemoembolization Combined with First-Line Chemotherapy as the Initial Treatment for Patients with Unresectable Intrahepatic Cholangiocarcinoma /

- S. Luo, Z. Xiang, M. Li [et al.] // *J. Vasc. Interv. Radiol.* – 2024. – Vol. 35, № 11. – P. 1616-1625. – doi: 10.1016/j.jvir.2024.08.006.
91. Macias, R.I.R. Diagnostic and prognostic biomarkers in cholangiocarcinoma / R.I.R. Macias, M. Kornek, P.M. Rodrigues [et al.] // *Liver Int.* – 2019. – Vol. 39, Suppl, 1. – P. 108-122. – doi: 10.1111/liv.14090.
 92. Malka, D. Gemcitabine and oxaliplatin with or without cetuximab in advanced biliary-tract cancer (BINGO): a randomised, open-label, non-comparative phase 2 trial / D. Malka, P. Cervera, S. Foulon [et al.] // *Lancet Oncol.* – 2014. – Vol. 15, № 8. – P. 819-828.
 93. Mauro, E. New Challenges in the Management of Cholangiocarcinoma: The Role of Liver Transplantation, Locoregional Therapies, and Systemic Therapy / E. Mauro, J. Ferrer-Fàbrega, T. Sauri [et al.] // *Cancers.* – 2023. – Vol. 15. – P. 1244. – doi: 10.3390/cancers15041244.
 94. Mirallas, O. Advances in the systemic treatment of therapeutic approaches in biliary tract cancer / O. Mirallas, D. López-Valbuena, D. García-Illescas [et al.] // *ESMO Open.* – 2022. – Vol. 7, № 3. – P. 100503. – doi: 10.1016/j.esmoop.2022.100503.
 95. Moris, D. Advances in the treatment of intrahepatic cholangiocarcinoma: An overview of the current and future therapeutic landscape for clinicians / D. Moris, M. Palta, C. Kim [et al.] // *CA Cancer J Clin.* – 2023. – Vol. 73, № 2. – P. 198-222. – doi: 10.3322/caac.21759.
 96. Morizane, C. Combination gemcitabine plus S-1 versus gemcitabine plus cisplatin for advanced/recurrent biliary tract cancer: the FUGA-BT (JCOG1113) randomized phase III clinical trial / C. Morizane, T. Okusaka, J. Mizusawa [et al.] // *Ann. Oncol.* – 2019. – Vol. 30, № 12. – P. 1950-1958. – doi: 10.1093/annonc/mdz402.
 97. O'Donnell, C.D.J. Advancements in Locoregional Therapies for Unresectable Intrahepatic Cholangiocarcinoma / C.D.J. O'Donnell, U. Majeed, M.S. Rutenberg [et al.] // *Curr. Oncol.* – 2025. – Vol. 32. – P. 82. – doi: 10.3390/currencol32020082.

98. Oh, D.Y. Durvalumab or placebo plus gemcitabine and cisplatin in participants with advanced biliary tract cancer (TOPAZ-1): updated overall survival from a randomised phase 3 study / D.Y. Oh, A.R. He, M. Bouattour [et al.] // *Lancet Gastroenterol Hepatol.* – 2024. – Vol. 9, № 8. – P. 694-704. – doi: 10.1016/S2468-1253(24)00095-5.
99. Olthof, P.B. Nationwide treatment and outcomes of intrahepatic cholangiocarcinoma / P.B. Olthof, S. Franssen, A.M. van Keulen [et al.] // *HPB (Oxford).* – 2023. – Vol. 25, № 11. – P. 1329-1336. – doi: 10.1016/j.hpb.2023.06.019.
100. Owen, M. Locoregional therapy for intrahepatic cholangiocarcinoma / M. Owen, M.S. Makary, E.W. Beal // *Cancers.* – 2023. – Vol. 15. – P. 2384. – doi: 10.3390/cancers15082384.
101. Pandanaboyana, S. A systematic review and meta-analysis of portal vein ligation versus portal vein embolization for elective liver resection / S. Pandanaboyana, R. Bell, E. Hidalgo [et al.] // *Surgery.* – 2015. – Vol. 157, № 4. – P. 690-698. – doi: 10.1016/j.surg.2014.12.009.
102. Park, S.Y. Transarterial chemoembolization versus supportive therapy in the palliative treatment of unresectable intra-hepatic cholangiocarcinoma / S.Y. Park, J.H. Kim, H.J. Yoon [et al.] // *Clin. Radiol.* – 2011. – Vol. 66. – P. 322-328.
103. Paz-Fumagalli, R. Safety and initial efficacy of ablative radioembolization for the treatment of unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma / R. Paz-Fumagalli, J. Core, C. Padula [et al.] // *Oncotarget.* – 2021. – Vol. 12. – P. 2075-2088.
104. Phelip, J.M. Modified FOLFIRINOX Versus CISGEM Chemotherapy for Patients With Advanced Biliary Tract Cancer (PRODIGE 38 AMEBICA): A Randomized Phase II Study / J.M. Phelip, J. Desrame, J. Edeline [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2022. – Vol. 40, № 3. – P. 262-271. – doi: 10.1200/JCO.21.00679.
105. Plum, P.S. Integrative genomic analyses of European intrahepatic cholangiocarcinoma: Novel ROS1 fusion gene and PBX1 as prognostic marker / P.S. Plum, T. Hess, D. Bertrand [et al.] // *Clin. Transl. Med.* – 2024. – Vol. 14, № 6. – P. e1723. – doi: 10.1002/ctm2.1723.

106. Qurashi, M. Epidemiology of cholangiocarcinoma / M. Qurashi, M. Vithayathil, S.A. Khan // *Eur. J. Surg. Oncol.* – 2025. – Vol. 51, № 2. – P. 107064. – doi: 10.1016/j.ejso.2023.107064.
107. Rashid, S. Risk factors for femoral arterial complications and management / S. Rashid, S. Hughes // *Br. J. Cardiol.* – 2016. – Vol. 23. – P. 155-158. – doi: 10.5837/bjc.2016.040.
108. Rimini, M. Durvalumab plus gemcitabine and cisplatin in advanced biliary tract cancer: An early exploratory analysis of real-world data / M. Rimini, L. Fornaro, S. Lonardi [et al.] // *Liver Int.* – 2023. – Vol. 43, № 8. – P. 1803-1812. – doi: 10.1111/liv.15641.
109. Rushbrook, S.M. British Society of Gastroenterology guidelines for the diagnosis and management of cholangiocarcinoma / S.M. Rushbrook, T.J. Kendall, Y. Zen [et al.] // *Gut.* – 2023. – Vol. 73. – P. 16-46.
110. Salati, M. Third-line chemotherapy in advanced biliary cancers (ABC): pattern of care, treatment outcome and prognostic factors from a multicenter study / M. Salati, A. Rizzo, V. Merz [et al.] // *Exp. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* – 2022. – Vol. 16, № 1. – P. 73-79. – doi: 10.1080/17474124.2022.2017772.
111. Sapisochin, G. Liver transplantation for "very early" intrahepatic cholangiocarcinoma: International retrospective study supporting a prospective assessment / G. Sapisochin, M. Facciuto, L. Rubbia-Brandt [et al.] // *Hepatology.* – 2016. – Vol. 64, № 4. – P. 1178-1188. – doi: 10.1002/hep.28744.
112. Savin, C. Intrahepatic Cholangiocarcinoma – Where Do We Stand Today? Literature Review / C. Savin, L. Tarca, M. Eftimie [et al.] // *Chirurgia (Bucur).* – 2023. – Vol. 118, № 6. – P. 553-567. – doi: 10.21614/chirurgia.2023.v.118.i.6.p.553.
113. Selvaggi, F. Diagnosis of Cholangiocarcinoma: The New Biological and Technological Horizons / F. Selvaggi, L.R. Lopetuso, A. delli Pizzi [et al.] // *Diagnostics.* – 2025. – Vol. 15. – P. 1011. – doi: 10.3390/diagnostics15081011.
114. Shindoh, J. Analysis of the efficacy of portal vein embolization for patients with extensive liver malignancy and very low future liver remnant volume, including a

- comparison with the associating liver partition with portal vein ligation for staged hepatectomy approach / J. Shindoh, J.N. Vauthey, G. Zimmitti [et al.] // J. Am. Coll. Surg. – 2013. – Vol. 217, № 1. – P. 126-133; discussion 133-134. – doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2013.03.004.
115. Shroff, R.T. SWOG S1815: A Phase III Randomized Trial of Gemcitabine, Cisplatin, and Nab-Paclitaxel Versus Gemcitabine and Cisplatin in Newly Diagnosed, Advanced Biliary Tract Cancers / R.T. Shroff, G. King, S. Colby [et al.] // J. Clin. Oncol. – 2025. – Vol. 43, № 5. – P. 536-544. – doi: 10.1200/JCO-24-01383.
 116. Song, L. Efficacy analysis of drug-eluting beads transcatheter arterial chemoembolization combining systemic chemotherapy and immune checkpoint inhibitors in unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma: a multicenter retrospective cohort study based on propensity score matching / L. Song, W. Qingdong, Y. Shunhang [et al.] // World J. Surg. Oncol. – 2025. – Vol. 23, № 1. – P. 21. – doi: 10.1186/s12957-025-03679-4.
 117. Spolverato, G. Is hepatic resection for large or multifocal intrahepatic cholangiocarcinoma justified? Results from a multi-institutional collaboration / G. Spolverato, Y. Kim, S. Alexandrescu [et al.] // Ann. Surg. Oncol. – 2015. – Vol. 22. – P. 2218-2225. – doi: 10.1245/s10434-014-4223-3.
 118. Subbiah, V. Dabrafenib plus trametinib in patients with BRAF(V600E)-mutated biliary tract cancer (ROAR): A phase 2, open-label, single-arm, multicentre basket trial / V. Subbiah, U. Lassen, E. Elez [et al.] // Lancet Oncol. – 2020. – Vol. 21. – P. 1234-1243.
 119. Sumiyoshi, T. Chemoradiotherapy for Initially Unresectable Locally Advanced Cholangiocarcinoma / T. Sumiyoshi, Y. Shima, T. Okabayashi [et al.] // World J. Surg. – 2018. – Vol. 42. – P. 2910-2918. – doi: 10.1007/s00268-018-4558-1.
 120. Sun, T. A comparative study of efficacy and safety of transarterial chemoembolization with CalliSpheres and conventional transarterial chemoembolization in treating unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma

- patients / T. Sun, W. Zhang, L. Chen [et al.] // J. Cancer. – 2022. – Vol. 13, № 4. – P. 1282-1288. – doi: 10.7150/jca.67523.
121. Sungkasubun, P. Ultrasound screening for cholangiocarcinoma could detect premalignant lesions and early-stage diseases with survival benefits: a population-based prospective study of 4,225 subjects in an endemic area / P. Sungkasubun, S. Siripongsakun, K. Akkarachinorate [et al.] // BMC Cancer. – 2016. – Vol. 16. – P. 346. – doi: 10.1186/s12885-016-2390-2.
 122. Tao, R. Ablative Radiotherapy Doses Lead to a Substantial Prolongation of Survival in Patients With Inoperable Intrahepatic Cholangiocarcinoma: A Retrospective Dose Response Analysis / R. Tao, S. Krishnan, P.R. Bhosale [et al.] // J. Clin. Oncol. – 2016. – Vol. 34, № 3. – P. 219-26. – doi: 10.1200/JCO.2015.61.3778.
 123. Tse, R.V. Phase I study of individualized stereotactic body radiotherapy for hepatocellular carcinoma and intrahepatic cholangiocarcinoma / R.V. Tse, M. Hawkins, G. Lockwood [et al.] // J. Clin. Oncol. – 2008. – Vol. 26, № 4. – P. 657-664. – doi: 10.1200/JCO.2007.14.3529.
 124. Turati, F. Epidemiology of cholangiocarcinoma / F. Turati, P. Bertuccio, E. Negri, C.L. Vecchia // Hepatoma Res. – 2022. – Vol. 8. – P. 19. – doi: 10.20517/2394-5079.2021.130.
 125. Utada, M. Long-term trends in incidence and mortality of intrahepatic and extrahepatic bile duct cancer in Japan / M. Utada, Y. Ohno, T. Tamaki [et al.] // J. Epidemiol. – 2014. – Vol. 24. – P. 193-199.
 126. Valle, J. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer / J. Valle, H. Wasan, D.H. Palmer [et al.] // N Engl. J. Med. – 2010. – Vol. 362, № 14. – P. 1273-1281. – doi: 10.1056/NEJMoa0908721.
 127. Velayati, S. Safety and Efficacy of Hepatic Artery Embolization in Heavily Treated Patients with Intrahepatic Cholangiocarcinoma: Analysis of Clinicopathological and Radiographic Parameters Associated with Better Overall Survival / S. Velayati, A. Elsakka, K. Zhao [et al.] // Curr. Oncol. – 2023. – Vol. 30. – P. 9181-9191. – doi: 10.3390/curroncol30100663.

128. Vogel, A. Biliary tract cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up / A. Vogel, J. Bridgewater, J. Edeline [et al.] // *Ann. Oncol.* – 2023. – Vol. 34, № 2. – P. 127-140. – doi: 10.1016/j.annonc.2022.10.506.
129. Vogel, A. Nanoliposomal irinotecan and fluorouracil plus leucovorin versus fluorouracil plus leucovorin in patients with cholangiocarcinoma and gallbladder carcinoma previously treated with gemcitabine-based therapies (AIO NALIRICC): a multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial / A. Vogel, A. Saborowski, P. Wenzel [et al.] // *Lancet Gastroenterol Hepatol.* – 2024. – Vol. 9, № 8. – P. 734-744. – doi: 10.1016/S2468-1253(24)00119-5.
130. Yang, Z. Efficacy and safety comparison of neoadjuvant chemotherapy followed by surgery and upfront surgery for treating intrahepatic cholangiocarcinoma: a systematic review and meta-analysis / Z. Yang, X. Jiang // *BMC Gastroenterol.* – 2023. – Vol. 23, № 1. – P. 122. – doi: 10.1186/s12876-023-02754-y.
131. Yoo, C. Liposomal irinotecan plus fluorouracil and leucovorin versus fluorouracil and leucovorin for metastatic biliary tract cancer after progression on gemcitabine plus cisplatin (NIFTY): a multicentre, open-label, randomised, phase 2b study / C. Yoo, K.P. Kim, J.H. Jeong [et al.] // *Lancet Oncol.* – 2021. – Vol. 22. – P. 1560-1572.
132. Wang, J. DEB-TACE with irinotecan versus C-TACE for unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma: A prospective clinical study / J. Wang, Y. Xue, R. Liu [et al.] // *Front. Bioengineering Biotechnology.* – 2023. – Vol. 10. – P. 1112500. – doi: 10.3389/fbioe.2022.1112500.
133. Wang, Y. Epidemiology, survival and new treatment modalities for intrahepatic cholangiocarcinoma / Y. Wang, Y. Alsaraf, S.S. Bandaru [et al.] // *J. Gastrointest. Oncol.* – 2024. – Vol. 15, № 4. – P. 1777-1788. – doi: 10.21037/jgo-24-165.
134. Woodhead, G. Interventional Radiology Locoregional Therapies for Intrahepatic Cholangiocarcinoma / G. Woodhead, S. Lee, L. Struycken [et al.] // *Life.* – 2024. – Vol. 14. – P. 217. – doi: 10.3390/life14020217.

135. Zanusso, V. New systemic treatment options for advanced cholangiocarcinoma / V. Zanusso, G. Tesini, E. Valenzi, L. Rimassa // J. Liver Cancer. – 2024. – Vol. 24, № 2. – P. 155-170. – doi: 10.17998/jlc.2024.08.07.
136. Zhang, Y. Hepatic arterial infusion chemotherapy versus transarterial chemoembolization in patients with unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma: a multicenter retrospective cohort study / Y. Zhang, Z. Zhang, X. Yin [et al.] // Eur. Radiol. – 2025. – Vol. 35, № 10. – P. 6564-6574. – doi: 10.1007/s00330-025-11557-6.
137. Zhao, R. Efficacy and safety of lenvatinib plus durvalumab combined with hepatic arterial infusion chemotherapy for unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma / R. Zhao, J. Zhou, Z. Miao [et al.] // Front. Immunol. – 2024. – Vol. 15. – P. 1397827. – doi: 10.3389/fimmu.2024.1397827.
138. Zhu, A.X. Final Overall Survival Efficacy Results of Ivosidenib for Patients with Advanced Cholangiocarcinoma with IDH1 Mutation: The Phase 3 Randomized Clinical ClarIDHy Trial / A.X. Zhu, T. Macarulla, M.M. Javle [et al.] // JAMA Oncol. – 2021. – Vol. 7. – P. 1669-1677.

ПРИЛОЖЕНИЕ

Приложение А

(справочное)

Патент на изобретение № 2839513

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

**ПАТЕНТ**

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2839513**Способ прогнозирования выживаемости больных
нерезектабельной внутрипеченочной
холангиокарциномой**

Патентообладатель: *Федеральное государственное бюджетное
учреждение "Российский научный центр радиологии и
хирургических технологий имени академика А.М. Гранова"*
Министерства здравоохранения Российской Федерации (RU)

Авторы: *Турлак Анастасия Сергеевна (RU), Козлов Алексей
Владимирович (RU), Поликарпов Алексей Александрович
(RU), Таразов Павел Гадельгараевич (RU), Гранов Дмитрий
Анатольевич (RU)*

Заявка № 2024123819

Приоритет изобретения **16 августа 2024 г.**Дата государственной регистрации
в Государственном реестре изобретений
Российской Федерации **05 мая 2025 г.**Срок действия исключительного права
на изобретение истекает **16 августа 2044 г.**

*Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности*

Документ подписан электронной подписью
Сертификат: 04926761053005544240f870bca2026
Владелец: **Зубов Юрий Сергеевич**
Действителен с 10.07.2024 по 03.10.2025

Ю.С. Зубов

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



(19) **RU** (11) **2 839 513** (13) **C1**

(51) МПК
G01N 33/68 (2006.01)
G01N 33/574 (2006.01)
A61B 6/03 (2006.01)
A61B 8/13 (2006.01)
G16H 50/30 (2018.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

G01N 33/68 (2025.01); G01N 33/57438 (2025.01); A61B 6/03 (2025.01); A61B 8/13 (2025.01); G16H 50/30 (2025.01); G01N 2400/00 (2025.01); G01N 2800/52 (2025.01)

(21)(22) Заявка: 2024123819, 16.08.2024

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
16.08.2024

Дата регистрации:
05.05.2025

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 16.08.2024

(45) Опубликовано: 05.05.2025 Бюл. № 13

Адрес для переписки:
197758, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул.
Ленинградская, 70, ФГБУ "РНЦРХТ
им.А.М.Гранова", Попова Алена
Александровна

(72) Автор(ы):

Турлак Анастасия Сергеевна (RU),
Козлов Алексей Владимирович (RU),
Поликарпов Алексей Александрович (RU),
Таразов Павел Гадельгараевич (RU),
Гранов Дмитрий Анатольевич (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Федеральное государственное бюджетное
учреждение "Российский научный центр
радиологии и хирургических технологий
имени академика А.М. Гранова"
Министерства здравоохранения Российской
Федерации (RU)

(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: RU 2773252 C1, 01.06.2022. WO
2018222144 A1, 06.12.2018. CN 107305596 A,
31.10.2017. WO 2013039880 A1, 21.03.2013.
Поляков А.Н. и др. Возможности
диагностических методов в предоперационной
оценке распространенности при билиарном
раке. Вопросы онкологии. 2024, 70(1), стр.27-
34. COELHO R. et al. CA 19-9 as a marker of
survival and a predictor of (см. прод.)

(54) Способ прогнозирования выживаемости больных нерезектабельной внутрипеченочной холангиокарциномой

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине, а именно к онкологии, и может быть использовано для прогнозирования выживаемости больных нерезектабельной внутрипеченочной холангиокарциномой. Осуществляют проведение забора крови у больного до химиотерапевтического лечения и после, определение в крови больного до начала лечения и после уровней онкомаркеров: раково-эмбрионального антигена (РЭА), нг/мл, и карбогидратного антигена 19-9 (CA 19-9), МЕ/мл, сравнение полученных показателей. Уровень

РЭА после проведенного лечения сравнивают с уровнем РЭА полученным до лечения и уровень CA 19-9 после проведенного лечения сравнивают с уровнем CA 19-9 полученным до лечения. Полученным показателям присваивают баллы: уровень РЭА в пределах референсных значений оценивают как полный ответ на лечение – 1 балл; уровень CA 19-9 в пределах референсных значений оценивают как полный ответ на лечение – 1 балл; уменьшение уровня РЭА после лечения на 30% и более относительно уровня до лечения оценивают как частичный ответ – 2 балла;

RU 2 839 513 C1

RU 2 839 513 C1