

© Коллектив авторов, 2023
 Вопросы онкологии, 2023. Том 69, № 4
 УДК 616.36-006+615.036
 DOI 10.37469/0507-3758-2023-69-4-656-664



*А.Н. Поляков¹, Д.А. Гранов², В.Е. Загайнов^{3,4}, В.К. Лядов^{5,6,7},
 М.Г. Ефанов⁸, И.С. Базин¹, А.А. Поликарпов², М.А. Лядова^{5,7}, И.С. Шумская⁴,
 Д.Ю. Францев¹, С.В. Шаповал², Л.М. Целоусова⁴, Д.В. Подлужный¹*

Открытое проспективное рандомизированное исследование II фазы по изучению предоперационной системной и регионарной химиотерапии с использованием гемцитабина и препаратов платины при резектабельной внутрипеченочной холангиокарциноме

¹ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва
²ФГБУ «РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова» Минздрава России, Санкт-Петербург
³Институт хирургии и онкологии ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, г. Нижний Новгород
⁴ГБУЗ НО «НОКОД», г. Нижний Новгород
⁵ГБУЗ «ГКОБ №1 ДЗМ», Москва
⁶ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва
⁷Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей – Филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Новокузнецк
⁸ГБУЗ МКНЦ имени А.С. Логинова ДЗМ, Москва

*A.N. Polyakov¹, D.A. Granov², V.E. Zagainov^{3,4}, V.K. Lyadov^{5,6,7}, M.G. Efanov⁸, I.S. Bazin¹,
 A.A. Polikarpov², M.A. Lyadova^{5,7}, I.S. Shumskaya⁴, D.Yu. Frantsev¹, S.V. Shapoval²,
 L.M. Tselousova⁴, D.V. Podluzhny¹*

Open Prospective Phase II Randomized Trial Studying Preoperative Systemic and Regional Chemotherapy with Gemcitabine and Platinum-Based Agents in Resectable Intrahepatic Cholangiocarcinoma

¹National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Blokhin, Moscow, the Russian Federation
²A.M. Granov Russian research Center for Radiology and Surgical Technologies, St Petersburg, the Russian Federation
³Surgery and Oncology Institute of Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, the Russian Federation
⁴Nizhny Novgorod Regional Clinical Oncological Dispensary, Nizhny Novgorod, the Russian Federation
⁵City Clinical Hospital №1, Moscow City Health Department, Moscow, the Russian Federation
⁶Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, the Russian Federation
⁷Novokuznetsk State Institute of Postgraduate Medical Education – Branch of FSBEI FPE RMACPE MOH Russia, Novokuznetsk, the Russian Federation
⁸Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, the Russian Federation

Введение. У четверти пациентов с резектабельной внутрипеченочной холангиокарциномой (ВПХК) развивается прогрессирование в течение полугода после операции, прогноз жизни таких больных сопоставим с прогнозом жизни при консервативной терапии. Наличие факторов негативного прогноза, в т. ч. нерадикально выполненная резекция, отрицательно влияют на отдаленные результаты. Положительная роль адъювантного подхода у пациентов с резектабельной холангиокарциномой показана лишь в одной проспективной работе III фазы (BILCAP). Предоперационная терапия, согласно ретроспективным данным, может улучшить отдаленные результаты.

Цель. Улучшить результаты лечения больных резектабельной ВПХК за счет применения предоперационной химиотерапии.

Материалы и методы. Представленный протокол клинического исследования инициирован в ФГБУ «НМИЦ

Introduction. In a quarter of patients with resectable intrahepatic cholangiocarcinoma (ICC) relapse occurs within six months after surgery, and the life prognosis for such patients is comparable to that of chemotherapy. The presence of negative prognostic factors, including non-radical resection, adversely affects long-term outcomes. The positive role of adjuvant treatment in patients with resectable cholangiocarcinoma has been shown in only one prospective phase III study (BILCAP). According to retrospective data, preoperative therapy may improve long-term outcomes.

Aim. To improve the treatment outcomes of patients with resectable ICC through the use of preoperative chemotherapy.

Materials and methods. The presented clinical study protocol was initiated at the N.N. Blokhin National Medical

онкологии им Н.Н. Блохина» Минздрава России и одобрен локальным этическим комитетом 22.12.2022 г. Помимо вышеуказанного учреждения, в исследовании приняли участие еще четыре центра. Клиническое исследование зарегистрировано на портале <https://db.oncoproct.ru> (неoadъювантная химиотерапия при ВПХК).

Исследование является многоцентровым, проспективным, рандомизированным. Предполагается оценить безопасность и эффективность неoadъювантной химиотерапии у больных с резектабельной ВПХК в сравнении со стандартным лечением — резекцией печени без предоперационной терапии.

Первичная конечная точка: планируется достигнуть 95 % частоты R0 резекций. Вторичные конечные точки: частота объективного ответа, выраженность патоморфологического ответа, отдаленные результаты, переносимость предоперационной химиотерапии, частота и степень пострезекционных осложнений после предоперационной химиотерапии, частота соблюдения условий протокола.

Планируется включить 94 пациента с резектабельной ВПХК, которые будут рандомизированы 1:1. Часть пациентов получит три курса системной терапии по схеме гемцитабин/цисплатин. У другой части пациентов введение препаратов в первый день курса будет назначено регионарно, путем внутриаартериальной химиоинфузии, на восьмой день курса введение системное. Группа сравнения — исторический контроль — пациенты с резектабельной, по данным обследования, ВПХК, которые были подвергнуты резекции без предоперационной терапии, частота R0 резекции в этой группе составила 81,3 %.

Заключение. Основываясь на результатах исследования, протокол которого представлен, будет сделано заключение о безопасности и целесообразности предоперационной химиотерапии при резектабельной ВПХК с использованием гемцитабина и препаратов платины, в т. ч. с применением внутривенной инфузии.

Ключевые слова: резектабельная холангиокарцинома; неoadъювантная терапия; регионарная терапия; системная терапия; радикальная резекция печени; противоопухолевый ответ; патоморфологический ответ

Для цитирования: Поляков А.Н., Гранов Д.А., Загайнов В.Е., Лядов В.К., Ефанов М.Г., Базин И.С., Поликарпов А.А., Лядова М.А., Шумская И.С., Францев Д.Ю., Шаповал С.В., Целоусова Л.М., Подлужный Д.В. Открытое проспективное рандомизированное исследование II фазы по изучению предоперационной системной и регионарной химиотерапии с использованием гемцитабина и препаратов платины при резектабельной внутривенной холангиокарциноме. Вопросы онкологии. 2023;69(4):656-664. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-4-656-664

Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia, and approved by the local ethics committee on December 22, 2022. In addition to the aforementioned institution, four other centers participated in the study. The clinical trial is registered on the portal <https://db.oncoproct.ru> (neoadjuvant chemotherapy in ICC).

It is a multicenter, prospective, randomized trial designed to assess the safety and efficacy of neoadjuvant chemotherapy in patients with resectable ICC compared to the standard treatment of liver resection without preoperative therapy.

Primary endpoint: R0 resection rate (95 %). Secondary endpoints: objective response rate, pathologic response, long-term outcomes, tolerability of preoperative chemotherapy, frequency and extent of post-resection complications after preoperative chemotherapy, compliance rate.

94 patients with resectable ICC are planned to be enrolled and randomized in a 1:1 ratio. Some patients will receive three cycles of systemic gemcitabine/cisplatin therapy. Others will have the regional drug delivery by intra-arterial chemoinfusion, followed by systemic administration on the eighth day of the cycle. The historical control will be used as the comparison group. It will consist of patients with resectable ICC identified through examination data who underwent resection without preoperative therapy, achieving an R0 resection rate of 81.3 % in this cohort.

Conclusion. The presented study protocol will determine the safety and feasibility of preoperative chemotherapy in resectable ICC using gemcitabine and platinum-based agents, including intrahepatic infusion.

Keywords: resectable cholangiocarcinoma; neoadjuvant chemotherapy; regional therapy; systemic therapy; radical liver resection; tumor response; pathologic response

For citation: Polyakov AN, Granov DA, Zagainov VE, Lyadov VK, Efanov MG, Bazin IS, Polikarpov AA, Lyadova MA, Shumskaya IS, Frantsev DY, Shapoval SV, Tselousova LM, Podluzhny DV. Open prospective phase II randomized trial studying preoperative systemic and regional chemotherapy with gemcitabine and platinum-based agents in resectable intrahepatic cholangiocarcinoma. *Voprosy Onkologii*. 2023;69(4):656-664. (In Russ.). doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-4-656-664

Введение

Согласно работе J.N. Primrose, профилактическое использование капецитабина после радикальной операции по поводу билиарного рака, в т. ч. при ВПХК, является стандартным подходом в рамках комбинированного лечения пациентов с этой группой опухолей [1]. Положительная роль других режимов комбинированного лечения больных с ВПХК не доказана. Продолжаются исследования в попытках улучшить результаты лечения пациентов с таким диагнозом. С этой целью может быть использована предоперационная терапия [2]. Особо актуален поиск эффективной предоперационной терапии

для пациентов с плохим прогнозом, у которых можно ожидать возврат болезни после резекции печени в течение первых шести месяцев после операции [3].

Помимо возможной выгоды, метод имеет ряд недостатков. К ним относятся такие, как необходимость морфологической верификации, затягивание начала специфической терапии ввиду осложнённого течения заболевания у части больных в виде желтухи или холангита. Нельзя сбрасывать со счетов вероятность прогрессирования заболевания во время проведения терапии, в т. ч. до появления признаков нерезектабельности. Ещё один недостаток — возможность развития серьёзных побочных эффектов химиотерапии,

что может уменьшить шансы на хирургическое вмешательство вплоть до его отмены. Нельзя исключить гепатотоксичность химиотерапии, что актуально при планировании обширной резекции печени. В связи с этим для пациентов без признаков нерезектабельности такой подход возможен лишь в рамках исследований [4].

У большинства пациентов с резектабельной ВПХК, согласно данным XF Zhang, возврат болезни возникает в течение двух лет после резекции печени — раннее прогрессирование [5]. У четверти же больных прогрессирование развивается в течение 6 мес. после резекции печени, прогноз жизни таких пациентов неблагоприятный и сопоставим с прогнозом пациентов, получающих системную терапию [3]. У ряда пациентов такой исход можно предположить на основании факторов прогноза, в т. ч. на основе предоперационных данных. Предложена шкала (*very early recurrence calculator*), которая позволяет, используя возраст, расовую принадлежность, наличие цирроза, размер и количество опухолевых узлов в печени, а также указание на наличие метастатических или подозрительных на метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов (ЛУ) в качестве факторов прогноза, с определённой точностью предсказать вероятность прогрессирования в течение первых 6 мес. после операции. После резекции, помимо расы и возраста, в прогностической шкале используются морфологические критерии [3]. Обе схемы, пред- и послеоперационная, с одинаковой вероятностью могут предположить очень раннее, в течение полугода после резекции, прогрессирование. При высоком уровне этот показатель приближается к 50 %, при низком уровне риска — около 10 %. Это позволяет использовать именно дооперационную модель в качестве прогностической и, соответственно, внедрить её для подбора кандидатов на предоперационное лечение. Стоит отметить, что даже подозрение на поражение регионарных ЛУ является фактором, который необходимо учитывать в схеме. В цитируемой статье не указано, по каким признакам следует отличать ЛУ, подозрительные на метастатические. Эти данные можно найти в совместной франко-японской работе, авторы которой ориентируются на размер узла (более 10 мм по короткой оси), контрастирование, неправильную форму, наличие центрального некроза, распространение инфильтрата за капсулу ЛУ [6].

Есть ретроспективное исследование, указывающее на возможность улучшить результаты лечения за счёт применения неoadьювантного подхода у больных как с внепеченочными, так и с внутривенными формами холангиокарциномы, последние в исследовании преобладали

(70 %) [2]. В группе с предоперационной терапией чаще удавалось выполнить R0 резекции ($p = 0,02$), медиана ОВ была также выше в этой группе ($p = 0,011$).

Комбинация гемцитабина и цисплатина является наиболее часто применяемой при нерезектабельном билиарном раке. Использование этой схемы позволило достичь медианы ОВ в 11,7 мес. (против 8,1 мес. в группе монотерапии гемцитабином, $p < 0,001$) [7]. Эта схема остаётся стандартной в терапии первой линии больных холангиокарциномой и в настоящее время, но стоит отметить исследование Toraz-1, которое показало, что при билиарном раке добавление дурвалумаба к химиотерапии по схеме GEMCIS (гемцитабин/цисплатин) позволило увеличить медиану ОВ до 12,9 мес. против 11,5 ($p = 0,021$) по сравнению с только химиотерапией. Также в группе с добавлением иммунотерапии была выше частота объективного ответа (26,7 % против 18,7 %). Уровень контроля заболевания был сходным 85,3 % и 82,6 % [8]. Слабая сторона применения обеих схем — невысокая частота (19–26,7 %) объективного ответа. Также существует и определённый риск прогрессирования — порядка 15–18 % [7, 8]. Это не критично при проведении непродолжительной предоперационной терапии операбельному пациенту без отрицательных факторов прогноза, и лишь отсутствие доказательной базы не позволяет использовать этот метод вне рамок исследований. Прогрессирование при изначально нерезектабельной холангиокарциноме также не несёт существенных последствий, т. к. пациенту в любом случае необходимо проведение консервативной терапии, и лишь при конверсии выполняется хирургическое вмешательство [9, 10]. Но у операбельных пациентов при исходном значительном поражении прогрессирование на фоне терапии может поставить под вопрос возможность резекции. В связи с этим имеет смысл применять схемы с большей частотой объективного ответа. Комбинация гемцитабина, цисплатина и наб-паклитаксела у неоперабельных больных билиарным раком ($n = 60$, из них 68 % — ВПХК) позволила достичь частичного ответа в 45 % случаев. Несмотря на высокий уровень частичного ответа, обращает на себя внимание возможность прогрессирования у 16 % пациентов, что сопоставимо со стандартной терапией [11].

Возможно использовать регионарную терапию для неoadьювантного подхода. В мета-анализе за 2013 г. трансартериальная терапия обеспечивает противоопухолевый ответ у 76,8 % больных, включая стабилизацию заболевания при приемлемой (18,9 %) частоте развития токсичности третьей степени и выше [12]. Более

оптимистично выглядят результаты мета-анализа 2022 г., анализирующего девять работ, в котором было показано, что применение химиоинфузии в печёночную артерию позволяет достичь частичного ответа в 27–59,7 % случаев, стабилизация заболевания отмечена ещё у 40–73 % пациентов, прогрессирование не превышает 10 %, а в одной из цитируемых в мета-анализе работ — 2,3 % [13].

Резюмируя, можно сказать, что роль предоперационной терапии при резектабельной ВПХК изучена недостаточно. Необходимо оценить, помимо краткосрочных результатов ее применения, онкологическую целесообразность этого метода. Применение известных схем с большей частотой ответа не несет рационального зерна для назначения перед резекцией у операбельных пациентов, т. к. риск прогрессирования одинаковый и не зависит от добавления к стандартной схеме GEMCIS более современных препаратов: наб-паклитаксела или дурвалумаба. Указанные препараты целесообразнее оставить в резерве, также актуально их использовать при местнораспространенной холангиокарциноме в качестве индукционной терапии. Более низкий уровень прогрессирования отмечен при внутривенной химиоинфузии, это делает метод привлекательным для изучения в качестве неoadьювантной терапии при резектабельной внутривенной холангиокарциноме.

Материалы и методы

Представленный протокол клинического исследования «Открытое проспективное рандомизированное исследование II фазы по изучению предоперационной системной и регионарной химиотерапии с использованием гемцитабина и препаратов платины при резектабельной внутривенной холангиокарциноме» инициирован в ФГБУ «НМИЦ онкологии им Н.Н. Блохина» Минздрава России и одобрен локальным этическим комитетом 22.12.2022 г. Помимо вышеуказанного в исследовании приняли участие следующие центры: ФГБУ «РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова» Минздрава России (Санкт-Петербург), ГБУЗ «ГКОБ №1 ДЗМ» (Москва), МКМЦ им И.С. Логинова (Москва), ГБУЗ НО «НОКОД» (г. Нижний Новгород). Клиническое исследование зарегистрировано на портале <https://db.oncoprost.ru> (неoadьювантная химиотерапия при внутривенной холангиокарциноме). С января 2023 г. в исследование включено четыре пациента.

Исследование является многоцентровым, проспективным, рандомизированным. Предполагается оценить безопасность и эффективность неoadьювантной системной и регионарной химиотерапии в сравнении со стандартным лечением — резекцией печени без предоперационной терапии. Схема дизайна исследования представлена на рис. 1.

Цель исследования — улучшить результаты лечения больных резектабельным раком внутривенных желчных протоков за счёт применения предоперационной химиотерапии.

Первичная конечная точка: частота R0 резекций.

Вторичные конечные точки: частота объективного ответа, частота и выраженность патоморфологического от-

вета, общая выживаемость, безрецидивная выживаемость, переносимость предоперационной системной и регионарной химиотерапии, частота и степень пострезекционных осложнений после предоперационной химиотерапии, частота соблюдения условий протокола (доля оперированных пациентов).

Критерии включения:

1. Возраст больных 18 лет и старше.
2. Морфологически подтверждённый диагноз ВПХК.
3. Опухолевый процесс должен быть как технически резектабельным, так и без абсолютных противопоказаний к хирургическому вмешательству согласно критериям, указанным в рекомендациях Минздрава России.
4. Размер опухоли должен быть не менее 10 мм в наибольшем измерении.
5. Общее состояние по шкале Карновского — 80 % или более.
6. Адекватная функция костного мозга, выраженная в следующих показателях периферической крови: количество нейтрофилов $> 1500 \times 10^6/\text{л}$, тромбоцитов $> 100000 \times 10^6/\text{л}$, гемоглобин $> 90 \text{ г/л}$.
7. Подписанное информированное согласие пациента на участие.

Критерии не включения:

1. Наличие убедительных данных за отдалённые метастазы (исключение — указание на единичные до 5 метастазы в забрюшинных ЛУ).
2. Острое инфекционное заболевание.
3. Нарушение функции печени (общий билирубин более двух верхних границ нормы) при отсутствии признаков билиарной обструкции; увеличение концентрации аланиновой трансаминазы и/или аспартаттрансаминазы более чем в пять раз от верхней границы нормы.
4. Язвенная болезнь 12-перстной кишки и желудка в фазе обострения.
5. Тяжёлые сопутствующие заболевания, несовместимые с проведением исследования (по мнению исследователя).
6. Использование какого-либо исследуемого препарата за месяц до включения в исследование.
7. Наличие ВИЧ, сифилиса или активных форм гепатитов В или С.
8. Аллергия к любому противоопухолевому препарату, планируемому в исследовании (гемцитабин, оксалиплатин, цисплатин, капецитабин).
9. Беременность, кормление грудью.
10. Аллергия на йодсодержащие контрастные препараты.
11. Предшествующее специфическое лечение по поводу ВПХК.

Критерии исключения из исследования:

1. Отзыв согласия пациентом.
2. Пациент в значительной мере не соблюдает требования протокола.
3. Исследователь считает, что прекращение участия больше всего соответствует интересам пациента.
4. Исключение пациента исследователем из соображений безопасности или этических соображений.
5. Отсрочка какого-либо введения исследуемого препарата более чем на четыре недели подряд (относится только к предоперационному периоду).
6. Наступление беременности у участницы исследования.
7. Прекращение исследования контролирующим органом.

Дизайн исследования. Настоящее исследование — открытое проспективное рандомизированное исследование II фазы по изучению

предоперационной системной и регионарной химиотерапии с использованием гемцитабина и препаратов платины при резектабельной ВПХК. Поисковая задача исследования — изучение безопасности и эффективности внутриартериальной химиотерапии, для чего в проспективной группе пациенты будут рандомизированы между системной и внутриартериальной предоперационной химиотерапией.

Исследуемая популяция — операбельные пациенты с ВПХК. Исследование будет проводиться в соответствии с действующей версией Хельсинской декларации, положениями Национального стандарта РФ ГОСТ Р52379-2005 о Надлежащей клинической практике от 01 апреля 2006 г., Приказом Министерства здравоохранения РФ от 1 апреля 2016 г. № 200н «Об утверждении правил надлежащей клинической практики» и положениями Качественной Клинической Практики. Личные данные пациентов третьим лицам не передаются.

Все проспективно набранные пациенты перед любыми процедурами скрининга будут информированы о проводимом исследовании, и им после ознакомления будет предложено подписать информированное согласие.

Процедура рандомизации. Для отбора пациентов в экспериментальную группу будет выполнено МРТ/КТ органов брюшной полости, а также рентгенография/КТ лёгких. Также рутинно будут изучены уровни опухолевых маркеров (РЭА, АФП, СА 19-9). В сомнительных случаях будет выполнена ПЭТ-КТ, лапароскопия для исключения отдалённых метастазов. Кандидатам на включение в исследование будет предложено ознакомиться и подписать информированное

согласие. Пациентов при рандомизации необходимо стратифицировать, помимо номера центра, по наличию или отсутствию одного из следующих факторов негативного прогноза:

T4 за счет вовлечения любой из следующих структур с высокой вероятностью необходимости выполнения их резекции: нижней полой вены, или основного ствола внепеченочных желчных протоков или долевого протока с контралатеральной от резекции стороны, основного ствола воротной вены или долевого ветви с контралатеральной от резекции стороны ИЛИ

- Более одного узла в печени ИЛИ
- Указание (убедительное) на поражение регионарных и/или забрюшинных ЛУ.

Неoadъювантная терапия. Дооперационная оценка ее безопасности и эффективности.

Пациенты в основной группе при соответствии критериям включения после подписания информированного согласия будут рандомизированы 1:1 на подгруппы системной или регионарной терапии. В первой подгруппе будет проведено 3 курса системной химиотерапии по схеме гемцитабин + цисплатин первый и восьмой дни, в подгруппе с регионарной терапией будет также проведено 3 курса химиотерапии теми же препаратами, однако в первый день внутривенная инфузия будет заменена на внутривенную внутриартериальную химиоинфузию, для замедления артериального кровотока возможно применение липиодола 0,5–5,0 мл. На восьмой день введение препаратов системное. При противопоказании к применению цисплатина (креатинин > 115 ммоль/л и/или клиренс креатинина согласно формуле Кокрафта-Гоулта < 50 мл/мин) возможна замена на оксалиплатин.

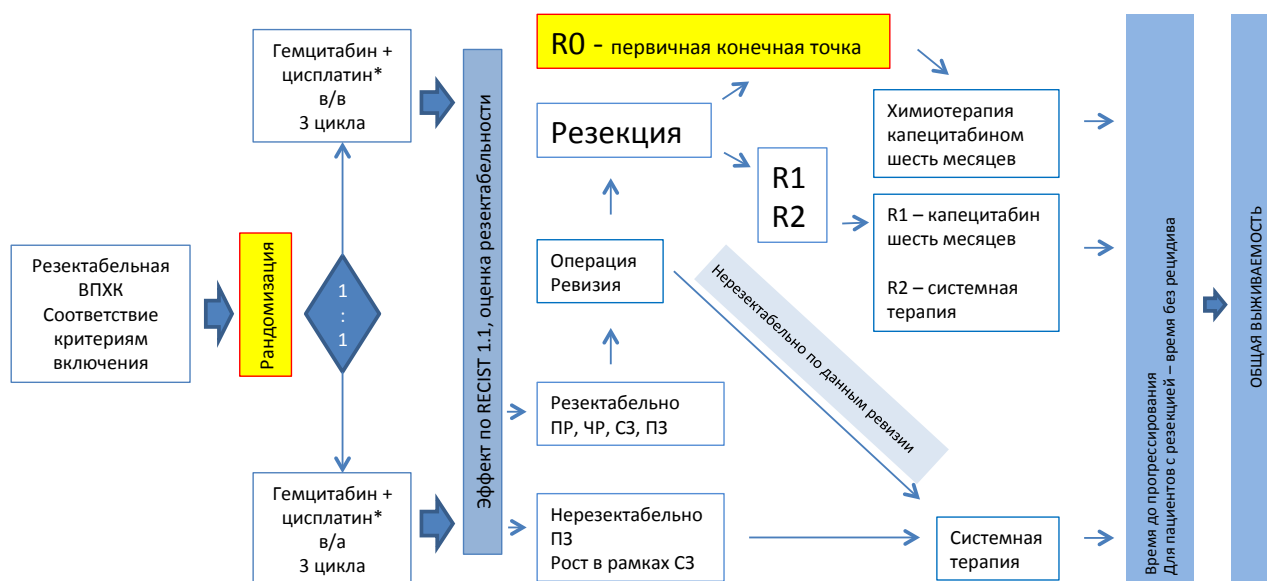


Схема проведения клинического исследования

* - или оксалиплатин в/в - внутривенно, в/а - внутриартериально, ПР - полный регресс, ЧР - частичный регресс, СЗ - стабилизация заболевания, ПЗ - прогрессирование заболевания

Схема проведения терапии: гемцитабин 1000 мг/м² 1-й и 8-й дни / цисплатин 25 мг/м² 1-й и 8-й дни, каждый 21-ый день или гемцитабин 1000 мг/м² 1-й и 8-й дни / оксалиплатин 100 мг/м² в 1-й день.

С целью оценки переносимости химиотерапии будут оценены осложнения терапии на основании Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0. Будет отмечена частота модификации дозы и интервалов введения препаратов. С целью оценки эффекта предоперационной терапии МРТ/РКТ/ПЭТ-КТ, анализ крови на РЭА, СА19-9 и АФП должны быть выполнены в течение 2 недель после завершения химиотерапии. Оценка эффекта предоперационного лечения (химиотерапии) будет осуществлена согласно критериям RECIST 1.1 [14] Пациенты с прогрессированием на фоне предоперационной терапии при отсутствии противопоказаний также будут оперированы. При наличии признаков нерезектабельности опухоли пациентам будут предложены иные варианты лечения согласно рекомендациям Минздрава России.

Хирургический этап и ранний послеоперационный период. В течение 12–45 дней после завершения предоперационной химиотерапии планируется выполнение резекции печени с обязательной регионарной лимфодиссекцией. При подозрении на ограниченное поражение забрюшинных ЛУ (до пяти) необходимо выполнить селективную лимфаденэктомию или забрюшинную лимфодиссекцию, объем которой определяется хирургом.

Допускаются открытые, лапароскопические и роботические резекции. Также возможны двухэтапные резекции (сплит-резекции), обширные резекции с применением предварительной редукции кровотока по воротной системе.

Резекции окружающих структур, в т. ч. вмешательства на внепеченочных желчных протоках, сосудистые резекции, допустимы, если преследуют цель соблюсти радикализм операции. При сомнении в радикализме операции следует применять срочное гистологическое исследование, если его результат может изменить объем операции.

В послеоперационном периоде проводится терапия, соответствующая объему вмешательства. Если необходимо, применяются инструментальные методы обследования, методы лучевой диагностики. Проводятся мероприятия для купирования осложнений.

На этом этапе будет оценена частота интра- и послеоперационных осложнений, в первую очередь — пострезекционная печёночная недостаточность по критериям 50 × 50 и ISGLS [15], а также частота развития осложнений иного рода,

в т. ч. третьей степени и выше по градации Clavien-Dindo [16].

Послеоперационная терапия. Наблюдение. При восстановлении после операции на основании клинических и лабораторных данных, а также результатов морфологического исследования удаленного препарата будет назначена послеоперационная терапия: капецитабин в течение 6 мес. в случае радикальной операции под контролем анализов, при нерадикальной резекции будет назначено лечение согласно клиническим рекомендациям Минздрава России.

Через месяц после хирургического этапа (перед адьювантной терапией), будут изучены уровни опухолевых маркеров. Затем контрольное обследование будет проводиться каждые три месяца от даты операции, и, помимо вышперечисленных исследований, будет включать МРТ/КТ органов брюшной полости, рентгенографию/КТ лёгких. После двух лет интервал обследования — каждые полгода. Наблюдение будет продолжаться до прогрессирования или смерти больного в течение трех лет от даты операции. Также будет предложено продолжение контакта в виде визитов в клинику или дистанционного общения (телефон, электронная почта и т. п.). В случае прогрессирования пациенту будет предложено лечение согласно клиническим рекомендациям Минздрава России.

На каждого пациента по результатам комплексного обследования будет заполнена разработанная «Индивидуальная регистрационная карта», которая будет включать в себя полученные данные.

Статистический анализ. Конечная точка исследования — увеличение доли R0 резекций до 95 %. На основании собственных данных результатов хирургического лечения пациентов с ВПХК частота радикальных операций без предоперационной химиотерапии составила 81,3 % [17]. На подобный (80,9 %) уровень R0 резекции указывает G. Spolverato [18]. При ошибке первого рода 5 %, мощности исследования 80 % и ожидаемом увеличении данного показателя до 95 % после неoadьювантной химиотерапии необходимо набрать в исследование 43 пациента в экспериментальную группу. Учитывая возможную потерю данных, запланировано включить в проспективную группу 47 пациентов. Так как в экспериментальной группе две подгруппы с рандомизацией 1:1 (электронная рандомизация на <https://db.oncoproct.ru>), необходим набор 94 пациентов в проспективную группу.

В анализ будут включены результаты лечения всех пациентов основной группы, которым выполнено хотя бы одно введение предоперационной терапии. Статистический анализ будет проводиться с использованием программ SPSS

версии 21 и GraphpadPrism 6. Показатели общей и безрецидивной выживаемости будут рассчитаны по методу Kaplan-Meier, различия сравнены с помощью Log-Rank. Общая выживаемость будет рассчитана от даты рандомизации до даты смерти пациента по любой причине. Безрецидивная выживаемость будет рассчитана от даты рандомизации до даты выявления рецидива по данным объективного обследования после резекции, или до даты смерти пациента по любой причине, если рецидив не был выявлен ранее. Качественные признаки будут сравниваться построением таблиц сопряжения и расчетом статистической значимости различий с помощью критерия Хи-квадрат с поправкой Йейтса для таблиц 2×2 .

Для сравнения количественных признаков будет применен критерий Манна-Уитни. Значение $p < 0,05$ рассматривалось статистически значимым.

Обсуждение

У четверти пациентов с ВПХК после операции в течение 6 мес. развивается прогрессирование, в группе пациентов неблагоприятного прогноза этот показатель может достигать 50 % [3]. BILCAP — единственное проспективное исследование, продемонстрировавшее преимущество комбинированного подхода при билиарном раке. Результатом работы стало то, что профилактическое использование капецитабина после операции по поводу билиарного рака является стандартным подходом. Это позволило увеличить медиану ОВ до 51 мес. против 36, $p = 0,028$ в общей группе наблюдения ($n = 447$) при отсутствии значимой гетерогенности в зависимости от нозологии ($p = 0,47$) в подгрупповом анализе [1]. Продолжаются исследования в попытках улучшить результаты лечения пациентов с таким диагнозом. С этой целью может быть использована предоперационная терапия, полученные результаты ретроспективного исследования свидетельствуют о превосходстве неoadъювантного подхода над адъювантным: среди больных с предоперационной терапией чаще выполнялись радикальные резекции (71,2 % против 61,6 %, $p = 0,02$), медиана ОВ достигла 40,3 мес. против 32,8 мес., $p = 0,011$ среди пациентов с адъювантной терапией. При подгрупповом анализе положительное влияние неoadъювантного подхода сохранилось в когорте пациентов с ВПХК ($p = 0,04$) [2].

Неoadъювантный подход имеет ряд недостатков. К ним относятся: необходимость морфологической верификации, вероятность прогрессирования заболевания во время проведения терапии, возможность развития серьезных по-

бочных эффектов химиотерапии, в т. ч. гепатотоксичности. У пациентов с признаками механической желтухи перед началом химиотерапии необходима коррекция биохимических показателей, что затягивает специфическое лечение. Вышеперечисленные факторы, а также отсутствие положительных проспективных работ по неoadъювантной терапии не позволяют рутинно назначать пациентам с резектабельной ВПХК предоперационное лечение, неoadъювантный подход возможен лишь в рамках исследований [4].

Комбинация гемцитабина и цисплатина является наиболее часто применимой схемой при распространенном билиарном раке с прогнозируемым профилем токсичности. Слабой стороной применения этой схемы является невысокая частота объективного ответа при холангиокарциноме — 19 %, риск прогрессирования — 21 % [7]. С одной стороны, решение этой проблемы очевидно — применить схему с большей частотой объективного ответа, добавляя к стандартному лечению наб-паклитаксел [11] или дурвалумаб [19]. С другой стороны, в случае прогрессирования после резекции резервы химиотерапии могут быть снижены в связи с ранее примененной многокомпонентной терапией. Альтернативным выходом является использование высоко частотой контроля заболевания при меньшем риске развития системных осложнений. В мета-анализе 2022 г. было показано, что при применении химиоинфузии в печеночную артерию у неоперабельных пациентов с ВПХК прогрессирование заболевания развилось у 2,3–10 % больных, это делает метод привлекательным для применения в неoadъювантном режиме [13].

В планируемом исследовании предоперационная химиотерапия, в т. ч. регионарная, будет проводится с применением стандартных препаратов коротким курсом, значимого увеличения развития нежелательных явлений не ожидается. Короткий курс также снижает вероятность прогрессирования, которое могло бы привести к невозможности выполнить резекцию. Безопасность предоперационной химиотерапии будет оцениваться на основе анализа частоты и степени тяжести нежелательных явлений (NCI CTC v. 5).

На этапе хирургического лечения на основании клинических и лабораторно-инструментальных данных будет оценена частота интра- и послеоперационных осложнений, в первую очередь, пострезекционная печёночная недостаточность, а также частота развития других осложнений, в т. ч. третьей степени и выше по градации Clavien-Dindo.

Будет оценена доля пациентов, не получивших хирургическое лечение, а также причина отказа в резекции.

Планируется оценить эффективность предоперационного лечения по данным обследования. На основании интраоперационных данных и патоморфологического исследования будет изучена частота радикальных резекций (первичная конечная точка), глубина инвазии, частота вовлечения соседних органов, степень патоморфологического ответа

Между подгруппами с системной и регионарной терапией будет отдельно, в зависимости от наличия регионарного компонента, проанализирован ряд показателей: профиль токсичности, противоопухолевый ответ, вид и частота послеоперационных осложнений, степень патоморфологического ответа, отдалённые результаты.

Заключение

Безопасность и онкологическая целесообразность предоперационной терапии при резектабельной ВПХК не определена. Необходимо оценить её влияние на непосредственные и отдалённые результаты лечения, что и будет сделано в настоящем исследовании. Первичная конечная точка — частота выполнения радикальных операций, планируется достичь частоты R0 резекций в 95 %. Группа сравнения — пациенты, которым выполнена резекция печени без предоперационной химиотерапии, где частота R0 резекций составила 81,3 %. Также будут оценены безопасность режима перед резекцией печени, эффективность по данным обследования и морфологического заключения, и, кроме того, будет изучено влияние неoadъювантной терапии на отдалённые результаты. Комбинация гемцитабина и цисплатина выбрана для неoadъювантного режима ввиду отсутствия преимущества более современных схем в снижении риска прогрессирования при нерезектабельном билиарном раке. Внутри экспериментальной группы будет осуществлено сравнение эффективности и безопасности системной и регионарной терапии.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Этика

Представленный протокол одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ онкологии им Н.Н. Блохина» Минздрава России 22.12.2022 г.

Финансирование

Исследование не имеет спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Primrose JN, Fox RP, Palmer DH, et al. Capecitabine compared with observation in resected biliary tract cancer (BILCAP): a randomised, controlled, multicentre, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2019;20(5):663-673. doi:10.1016/S1470-2045(18)30915-X.
2. Yadav S, Xie H, Bin-Riaz I, et al. Neoadjuvant vs. adjuvant chemotherapy for cholangiocarcinoma: A propensity score matched analysis. *Eur J Surg Oncol.* 2019;45(8):1432-1438. doi:10.1016/j.ejso.2019.03.023.
3. Tsilimigras DI, Sahara K, Wu L, et al. Very early recurrence after liver resection for intrahepatic cholangiocarcinoma: considering alternative treatment approaches. *JAMA Surg.* 2020;155(9):823-831. doi:10.1001/jamasurg.2020.1973.
4. Rizzo A, Brandi G. Neoadjuvant therapy for cholangiocarcinoma: A comprehensive literature review. *Cancer Treat Res Commun.* 2021;27:100354. doi:10.1016/j.ctarc.2021.100354.
5. Zhang XF, Beal EW, Bagante F, et al. Early versus late recurrence of intrahepatic cholangiocarcinoma after resection with curative intent. *Br J Surg.* 2018;105(7):848-856. doi:10.1002/bjs.10676.
6. Yoh T, Cauchy F, Le Roy B, et al. Prognostic value of lymphadenectomy for long-term outcomes in node-negative intrahepatic cholangiocarcinoma: A multicenter study. *Surgery.* 2019;166(6):975-982. doi:10.1016/j.surg.2019.06.025.
7. Valle J, Wasan H, Palmer DH, et al. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. *N Engl J Med.* 2010;362(14):1273-81. doi:10.1056/NEJMoa0908721.
8. Oh D-Y, Ruth He A, Qin S, et al. Durvalumab plus gemcitabine and cisplatin in advanced biliary tract cancer. *NEJM Evid.* 2022;1(8). doi:10.1056/EVIDoa2200015.
9. Cho Y, Kim TH, Seong J. Improved oncologic outcome with chemoradiotherapy followed by surgery in unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma. *Strahlenther Onkol.* 2017;193(8):620-629. doi:10.1007/s00066-017-1128-7.
10. Kato A, Shimizu H, Ohtsuka M, et al. Surgical resection after downsizing chemotherapy for initially unresectable locally advanced biliary tract cancer: a retrospective single-center study. *Ann Surg Oncol.* 2013;20(1):318-24. doi:10.1245/s10434-012-2312-8.
11. Shroff RT, Javle MM, Xiao L, et al. Gemcitabine, cisplatin, and nab-paclitaxel for the treatment of advanced biliary tract cancers: a phase 2 clinical trial. *JAMA Oncol.* 2019;5(6):824-830. doi:10.1001/jamaoncol.2019.0270.
12. Ray CE Jr, Edwards A, Smith MT, et al. Metaanalysis of survival, complications, and imaging response following chemotherapy-based transarterial therapy in patients with unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Vasc Interv Radiol.* 2013;24(8):1218-26. doi:10.1016/j.jvir.2013.03.019.
13. Holster JJ, El Hassnaoui M, Franssen S, et al. Hepatic arterial infusion pump chemotherapy for unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg Oncol.* 2022;29(9):5528-5538. doi:10.1245/s10434-022-11439-x.
14. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer.* 2009;45(2):228-47. doi:10.1016/j.ejca.2008.10.026.
15. Rahbari NN, Garden OJ, Padbury R, et al. Posthepatectomy liver failure: a definition and grading by

- the International Study Group of Liver Surgery (IS-GLS). *Surgery*. 2011;149(5):713-24. doi:10.1016/j.surg.2010.10.001.
16. Clavien PA, Barkun J, de Oliveira ML, et al. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience. *Ann Surg*. 2009;250(2):187-96. doi:10.1097/SLA.0b013e3181b13ca2.
 17. Патютко Ю.И., Поляков А.Н., Подлужный Д.В., и др. Холангиоцеллюлярный рак: состояние проблемы и пути улучшения хирургического лечения. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2018;(12):30-37 [Patyutko Yul, Polyakov AN, Podluzhnyi DV, et al. Cholangiocellular cancer: the state of the problem and ways to improve the results of surgical treatment. *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2018;(12):30-37 (In Russ.)].
 18. Spolverato G, Yakoob MY, Kim Y, et al. The impact of surgical margin status on long-term outcome after resection for intrahepatic cholangiocarcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2015;22(12):4020-8. doi:10.1245/s10434-015-4472-9.
 19. Бредер В.В., Ледин Е.В., Чубенко В.А., и др. Место дурвалумаба в терапии рака желчевыводящей системы. *Современная онкология*. 2022;24(4):407-412 [Breder VV, Ledin EV, Chubenko VA, et al. Place of durvalumab in the treatment of biliary tract cancer: A review. *Journal of Modern Oncology*. 2023;24(4):407-12 (In Russ.)]. doi:10.26442/18151434.2022.4.202006.

Поступила в редакцию 18.05.2023
 Прошла рецензирование 13.06.2023
 Принята в печать 15.06.2023

Сведения об авторах

*Поляков Александр Николаевич, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5348-5011>, email: Dr.alexp@gmail.com.
 Гранов Дмитрий Анатольевич, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8746-8452>.
 Загайнов Владимир Евгеньевич, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5769-0378>.
 Лядов Владимир Константинович, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7281-3591>.
 Ефанов Михаил Германович, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0738-7642>.
 Базин Игорь Сергеевич, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2624-9341>.
 Поликарпов Алексей Александрович, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7683-5042>.
 Лядова Марина Александровна, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9558-5579>.
 Шумская Ирина Сергеевна, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4295-1843>.
 Францев Дмитрий Юрьевич, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6331-5611>.
 Шаповал Сергей Владимирович, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3743-393X>.
 Целуосова Лада Максимовна, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6005-2684>.
 Подлужный Данил Викторович, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7375-3378>.

*Polyakov Alexander Nikolaevich, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5348-5011>, email: Dr.alexp@gmail.com.
 Granov Dmitry Anatolyevich, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8746-8452>.
 Zagaynov Vladimir Evgen'evich, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5769-0378>.
 Lyadov Vladimir Konstantinovich, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7281-3591>.
 Efanov Mikhail Germanovich, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0738-7642>.
 Bazin Igor Sergeevich, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2624-9341>.
 Polikarpov Aleksey Aleksandrovich, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7683-5042>.
 Lyadova Marina Alexandrovna, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9558-5579>.
 Shumskaya Irina Sergeevna, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4295-1843>.
 Frantsev Dmitriy Yurevich, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6331-5611>.
 Shapoval Sergey Vladimirovich, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3743-393X>.
 Tselousova Lada Maximovna, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6005-2684>.
 Podluzhnyi Danil Viktorovich, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7375-3378>.