

На правах рукописи

САВЧЕНКО ИЛЬЯ ВЯЧЕСЛАВОВИЧ

**ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ ХИМИОРЕФРАКТЕРНОГО БИЛИАРНОГО
РАКА**

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2026

Работа выполнена в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ректор - д.б.н., академик РАН Лукьянов Сергей Анатольевич) и в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации (директор – д.м.н., профессор, академик РАН Стилиди Иван Сократович).

Научный руководитель:

доктор медицинских наук,
профессор, академик РАН

Стилиди Иван Сократович

Официальные оппоненты:

Чжао Алексей Владимирович, доктор медицинских наук, профессор, главный врач сети клиник Акционерного общества «Клиника К+31».

Петкау Владислав Владимирович, кандидат медицинских наук, доцент, заместитель главного врача по лекарственной терапии Государственного автономного учреждения здравоохранения Свердловской области «Свердловский областной онкологический диспансер».

Ведущая организация: Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы».

Защита состоится «17» сентября 2026 года в 13:00 часов на заседании диссертационного совета 21.1.032.01, созданного на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, по адресу: 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 23.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России по адресу: 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24 и на сайте www.ronc.ru.

Автореферат разослан «___» _____ 2026 года

Ученый секретарь

диссертационного совета,
доктор медицинских наук

Гордеев Сергей Сергеевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы и степень ее разработанности

Билиарный рак представляет собой гетерогенную группу злокачественных новообразований, включающую внутripеченочную и внепеченочную холангиокарциному (ХК), рак желчного пузыря и опухоль Клацкина. Несмотря на относительно низкую распространенность, данная группа опухолей характеризуется агрессивным течением, поздней диагностикой и неблагоприятным прогнозом (Valle J., 2021). В последние десятилетия во многих странах мира отмечается рост заболеваемости билиарным раком, преимущественно за счет увеличения частоты внутripеченочной ХК, что определяет возрастающее клиническое значение данной патологии (Rahib L., 2021).

Большинство пациентов на момент установления диагноза имеют нерезектабельный или метастатический опухолевый процесс, что обуславливает необходимость применения системной лекарственной терапии. На протяжении длительного времени стандартом первой линии лечения распространенного билиарного рака оставалась комбинация гемцитабина и препаратов платины, продемонстрировавшая преимущество по показателям выживаемости (Valle J., 2010). В последние годы внедрение химиоиммунотерапии позволило улучшить результаты лечения первой линии, однако большинство пациентов в дальнейшем сталкиваются с прогрессированием заболевания, что определяет необходимость разработки оптимальных подходов ко второй и последующим линиям терапии.

Проблема выбора последующего лечения при билиарном раке остается нерешенной. Доказательная база второй линии терапии ограничена: наиболее изученным режимом является FOLFOX, эффективность которого продемонстрирована в исследовании ABC-06 (Lamarca A., 2021). Вместе с тем данные о сравнительной эффективности различных режимов второй линии, включая FOLFOX, FOLFIRI и другие варианты лечения, остаются ограниченными, а единых алгоритмов выбора терапии не существует.

Особый интерес представляет изучение молекулярно-генетических особенностей билиарного рака. Исследования молекулярного профиля билиарного рака показали, что билиарный рак является злокачественным новообразованием, богатым мишенями с терапевтически значимыми генетическими альтерациями: BRAF, MSI-H, KRAS/NRAS, ERBB2, IDH1/2, FGFR2 (Manne A., 2021). Внедрение молекулярно-направленной терапии (МНТ) существенно изменило подходы к лечению отдельных подтипов билиарного рака, однако распространенность молекулярных нарушений, доступность тестирования и результаты применения МНТ в Российской Федерации изучены недостаточно.

Дополнительной нерешенной проблемой остается отсутствие достаточного количества данных по третьей и последующим линиям терапии. Возможности проведения поздних линий лечения, критерии отбора пациентов и место различных лекарственных подходов, включая антиангиогенную терапию и МНТ, продолжают активно изучаться.

Таким образом, ограниченность доказательной базы второй и последующих линий терапии, необходимость оптимизации алгоритмов лечения, а также возрастающее значение молекулярно-генетического профилирования определяют актуальность настоящего исследования.

Степень разработанности темы исследования определяется наличием отдельных исследований, посвященных эффективности второй линии терапии, молекулярным особенностям билиарного рака и внедрению таргетной терапии. Вместе с тем вопросы выбора оптимальных режимов последующего лечения, роли различных лекарственных подходов в реальной клинической практике и значения молекулярно-генетических факторов у пациентов с билиарным раком остаются недостаточно изученными, что послужило основанием для выполнения настоящего исследования.

Цель исследования

Улучшение результатов лечения пациентов с билиарным раком с прогрессированием после первой линии терапии путем разработки новых подходов персонализации лечения.

Задачи исследования

1. Сравнить эффективность режимов лекарственной терапии, используемых во второй линии терапии билиарного рака.
2. Оценить токсичность различных режимов лекарственной терапии, используемых во второй линии терапии билиарного рака.
3. Оценить влияние различных молекулярно-генетических нарушений на эффективность лекарственной терапии во второй (и последующих) линии терапии билиарного рака.
4. Провести анализ возможности назначения пациентам третьей и последующей линии терапии после прогрессирования на второй линии терапии.

Методология и методы исследования

Настоящее исследование выполнено в рамках клинико-ретроспективного анализа с элементами проспективного наблюдения и направлено на оценку эффективности различных режимов лекарственной терапии у пациентов с билиарным раком во второй и последующих линиях лечения.

В исследование включены пациенты с морфологически верифицированным диагнозом билиарного рака (внутрипеченочная и внепеченочная ХК, рак желчного пузыря), получавшие системную лекарственную терапию в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Критериями включения являлись наличие прогрессирования заболевания после первой линии терапии, проведение второй и/или последующих линий системного лечения, а также наличие данных клинического наблюдения, позволяющих оценить выживаемость и переносимость терапии.

Методологическая основа исследования базировалась на принципах доказательной медицины с использованием стандартных критериев оценки эффективности лечения. Анализ общей выживаемости (ОВ) и выживаемости без прогрессирования (ВБП) проводился с использованием метода Каплана-Мейера с последующим сравнением кривых выживаемости при помощи лог-рангового теста. Для выявления факторов прогноза применялся регрессионный анализ Кокса

(однофакторный и многофакторный), выполненный с использованием метода пошагового исключения переменных.

Оценка токсичности проводилась в соответствии с общепринятыми критериями (СТСАЕ) с анализом частоты и структуры нежелательных явлений, а также необходимости редукции доз препаратов.

Научная новизна

В настоящей работе на клиническом материале впервые проведено сравнительное исследование эффективности различных режимов лекарственной терапии второй линии билиарного рака, а также выполнен анализ их профиля токсичности.

Впервые продемонстрирована эффективность и переносимость режимов третьей и последующих линий лекарственной терапии у отобранных групп пациентов с билиарным раком, что расширяет представления о возможностях лекарственного лечения данной категории больных за пределами стандартных подходов.

Впервые определена частота молекулярно-генетических нарушений у пациентов с билиарным раком, изучены клинические факторы, ассоциированные с наличием данных альтераций, а также предложены подходы к персонализации лекарственной терапии на основе выявленных молекулярных изменений.

Теоретическая и практическая значимость

На основании полученных результатов разработаны алгоритмы выбора лекарственной терапии второй, третьей и последующих линий у пациентов с билиарным раком, позволяющие определить оптимальные режимы лечения с учетом клинического течения заболевания и предшествующей терапии.

Выявлены клинические и молекулярно-генетические факторы, ассоциированные с ответом на лекарственное лечение, что позволяет использовать их для стратификации пациентов и обоснованного выбора тактики терапии в реальной клинической практике.

Обоснованы подходы к персонализации лекарственной терапии билиарного рака на основе сочетанной оценки клинических характеристик и молекулярно-

генетического профиля опухоли, что способствует повышению эффективности лечения и рациональному использованию доступных терапевтических опций.

Личный вклад

Личный вклад автора заключается в организации и проведении сбора клинических данных, а также в лечении и анализе результатов лечения пациентов с билиарным раком. Все этапы исследования, включая контроль за процессом и обработку данных с использованием статистических программ, были выполнены автором. Кроме того, автор подготовил научные публикации, отражающие полученные результаты, и представил их на отечественных и международных научных форумах. Весь научный материал был подготовлен и систематизирован для включения в диссертацию.

Соответствие паспорту научной специальности

Диссертация соответствует паспорту научной специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия (Медицинские науки), направлению исследований п.10 Оценка эффективности противоопухолевого лечения на основе анализа отдаленных результатов».

Положения, выносимые на защиту

1. Комбинированные режимы химиотерапии (FOLFOX и FOLFIRI) являются эффективными и сопоставимыми по результатам общей выживаемости вариантами второй линии терапии билиарного рака и могут рассматриваться как оптимальные стандарты лечения у данной категории пациентов.
2. Проведение молекулярно-генетического тестирования позволяет выявить потенциально таргетируемые альтерации у значительной доли пациентов с билиарным раком, преимущественно при внутripеченочной локализации опухоли.
3. Применение молекулярно-направленной терапии во второй линии лечения у пациентов с выявленными альтерациями обеспечивает статистически значимое улучшение показателей выживаемости по сравнению с традиционной химиотерапией, что обосновывает необходимость интеграции молекулярно-направленной терапии на ранних этапах лечения.

4. Эффективность лекарственной терапии во второй линии определяется рядом клинико-морфологических факторов, включая эффект первой линии терапии, локализацию опухоли, степень дифференцировки, функциональный статус пациента (ECOG), а также наличие осложнений заболевания (в частности, механической желтухи).

5. Применение регорафениба в третьей и последующих линиях терапии у пациентов без таргетируемых альтераций сопровождается увеличением общей выживаемости по сравнению с химиотерапией и может рассматриваться как перспективное направление лечения, требующее дальнейшего изучения в проспективных исследованиях.

Внедрение результатов исследования

Алгоритм назначения наиболее эффективного режима второй и последующей линии лекарственной терапии билиарного рака в зависимости от молекулярно-генетических особенностей опухоли с учетом прогностических факторов, определяющих эффективность лечения и продолжительность жизни апробированы и внедрены в клиническую работу отделения противоопухолевой лекарственной терапии №3 отдела лекарственного лечения НИИ клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Акт внедрения в лечебную деятельность от 10 сентября 2025 года.

Основные научные положения, выводы и рекомендации кандидатской диссертации используются в образовательной деятельности кафедры онкологии и лучевой терапии Института хирургии ФГАОУ РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет). Акт внедрения в учебный процесс от 10 сентября 2025 года.

Апробация

Апробация диссертации состоялась на совместном заседании кафедры онкологии и лучевой терапии Института хирургии ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет); отделения противоопухолевой лекарственной терапии №3, отделения противоопухолевой

лекарственной терапии №2, отделения противоопухолевой лекарственной терапии №4 отдела лекарственного лечения, отделения абдоминальной онкологии №2 (опухолей гепатопанкреатобилиарной зоны) НИИ клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н. Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России 29 сентября 2025 года.

Материалы диссертационной работы представлены на научных мероприятиях: XXVI Российский онкологический конгресс, 15–17 ноября 2022, «Лекарственная терапия второй линии билиарного рака. Опыт НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина»; IX Конференция RUSSCO «Опухоли желудочно-кишечного тракта», 3–4 февраля 2023, «Молекулярно-направленная терапия билиарного рака».

Публикации

Соискатель – автор 6 публикаций. По результатам диссертационного исследования опубликовано 2 работы, в том числе 2 научные статьи в журналах, которые внесены в перечень рецензируемых изданий, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России.

Объем и структура работы

Диссертация изложена на 159 страницах и состоит из введения, обзора литературы, главы с описанием материалов и методов исследования, результатов исследования, обсуждения результатов исследования, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, который включает 144 источника. Работа иллюстрирована 21 рисунком, 59 таблицами.

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Исследование выполнено в формате ретро- и проспективного одноцентрового наблюдательного анализа. В исследование включались пациенты с распространенным билиарным раком, проходившие лечение в условиях

реальной клинической практики в период с 2015 по 2023 гг. Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации.

Критериями включения являлись: морфологически подтвержденный билиарный рак, нерезектабельное, рецидивирующее или метастатическое течение заболевания, прогрессирование после как минимум одной линии системной терапии, функциональный статус ECOG 0–2, а также наличие данных, позволяющих оценить эффективность лечения. Критериями исключения являлись ECOG ≥ 3 , отсутствие возможности объективной оценки ответа на лечение и тяжелая сопутствующая патология, ограничивающая проведение противоопухолевой терапии.

Перед началом второй линии терапии всем пациентам выполнялись клиническое обследование, оценка функционального статуса по шкале ECOG, лабораторные исследования и инструментальная визуализация (КТ и/или МРТ). Распространенность опухолевого процесса оценивалась согласно критериям RECIST версии 1.1. Инструментальный контроль эффективности лечения проводился каждые 6–8 недель.

Во второй линии терапии применялись режимы FOLFOX, FOLFIRI, монотерапия капецитабином, а также молекулярно-направленная терапия у пациентов с выявленными таргетируемыми молекулярно-генетическими нарушениями. Выбор режима лечения осуществлялся с учетом функционального статуса пациентов, предшествующей терапии и молекулярного профиля опухоли.

Молекулярно-генетическое исследование билиарного рака выполнялось с целью выявления потенциально таргетируемых нарушений и определения возможности назначения персонализированного лечения. Анализировались клинически значимые молекулярные альтерации, включая изменения FGFR2, IDH1/2, HER2 и другие нарушения, имеющие потенциальное терапевтическое значение.

Эффективность лечения оценивали по показателям объективного ответа, контроля заболевания, ВБП и ОВ. Нежелательные явления регистрировались и классифицировались согласно критериям СТCAE версии 5.0. При развитии

токсичности проводились редукция доз или временная отмена терапии в соответствии с действующими клиническими рекомендациями.

Статистическая обработка данных выполнялась с использованием методов описательной статистики. Анализ выживаемости проводился методом Каплана–Майера, сравнение групп осуществлялось с использованием log-rank теста. Для анализа прогностических факторов применялись методы регрессионного анализа. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Характеристика пациентов

В исследование включены 124 пациента с морфологически верифицированным билиарным раком, получавшие вторую линию лекарственной терапии после прогрессирования заболевания на фоне первой линии лечения. Все пациенты имели распространенное, нерезектабельное, рецидивирующее или метастатическое течение заболевания.

Характеристика пациентов, включенных в исследование представлена в таблице 1. Средний возраст пациентов составил $57,3 \pm 11,8$ года. В исследуемой популяции преобладали женщины – 80 (64,5%) пациентов, мужчины составили 44 (35,5%). Большинство пациентов имели удовлетворительный функциональный статус: ECOG 1 зарегистрирован у 97 (78,2%) больных, ECOG 2 – у 27 (21,8%).

По локализации первичной опухоли преобладали пациенты с внутripеченочной ХК – 91 пациент (73,4%), внепеченочная дистальная ХК выявлена у 6 пациентов (4, 8%), рак желчного пузыря диагностирован у 19 пациентов (15, 3%), опухоль Клацкина обнаружена у 8 пациентов (6,5%).

Сопутствующая патология зарегистрирована у 109 (87,9%) пациентов. Все больные ранее получили платиносодержащую первую линию лекарственной терапии: гемцитабин + цисплатин или гемцитабин + оксалиплатин.

Во второй линии лечения наиболее часто использовались режимы FOLFOX и FOLFIRI, суммарно назначенные 75,8% пациентов. Монотерапия капецитабином применялась преимущественно у больных с ограниченными

функциональными резервами и функциональным статусом ECOG 2, тогда как МНТ назначалась пациентам с клинически значимыми молекулярно-генетическими альтерациями.

Таблица 1 – Общая характеристика пациентов

Показатель	Значение
Число пациентов, n	124
Средний возраст, лет	57,3 ± 11,8
Мужчины, n (%)	44 (35,5%)
Женщины, n (%)	80 (64,5%)
Внутрипеченочная холангиокарцинома, n (%)	91 (73,4%)
Внепеченочная дистальная холангиокарцинома, n (%)	6 (4,8%)
Рак желчного пузыря, n (%)	19 (15,3%)
Опухоль Клацкина, n (%)	8 (6,5%)
ECOG 1, n (%)	97 (78,2%)
ECOG 2, n (%)	27 (21,8%)
Сопутствующая патология, n (%)	109 (87,9%)
FOLFOX, n (%)	47 (37,9%)
FOLFIRI, n (%)	47 (37,9%)
Капецитабин, n (%)	20 (16,1%)
Молекулярно-направленная терапия, n (%)	10 (8,1%)
Предшествующая платиносодержащая терапия	124 (100%)

Таким образом, исследуемая когорта характеризовалась преобладанием пациентов с удовлетворительным функциональным статусом, распространенными формами заболевания и высокой долей внутрипеченочных опухолей, что соответствует структуре пациентов, нуждающихся во второй и последующих линиях системной терапии билиарного рака.

Эффективность различных режимов лекарственной терапии второй линии билиарного рака

Для анализа эффективности второй линии терапии пациенты были распределены на четыре группы в зависимости от получаемого лечения: FOLFOX (n=47), FOLFIRI (n=47), капецитабин (n=20) и молекулярно-направленная терапия

(МНТ) (n=10). У 4 пациентов эрдафитиниб применяли при наличии альтераций в гене FGFR2 и FGFR3, дабрафениб + траметиниб – при наличии альтерации BRAFV600E у 3 пациентов, пембролизумаб – при наличии MSI-H у 2 пациентов, ниволумаб + ипилимумаб – при наличии TMB-H у 1 пациента.

Показатели ВБП представлены на рисунке 1 и таблице 2. В группах цитотоксической терапии различия по данному показателю отсутствовали: медиана ВБП составила 3,6 месяца при применении FOLFOX, 4,7 месяца при использовании FOLFIRI и 3,1 месяца в группе капецитабина.

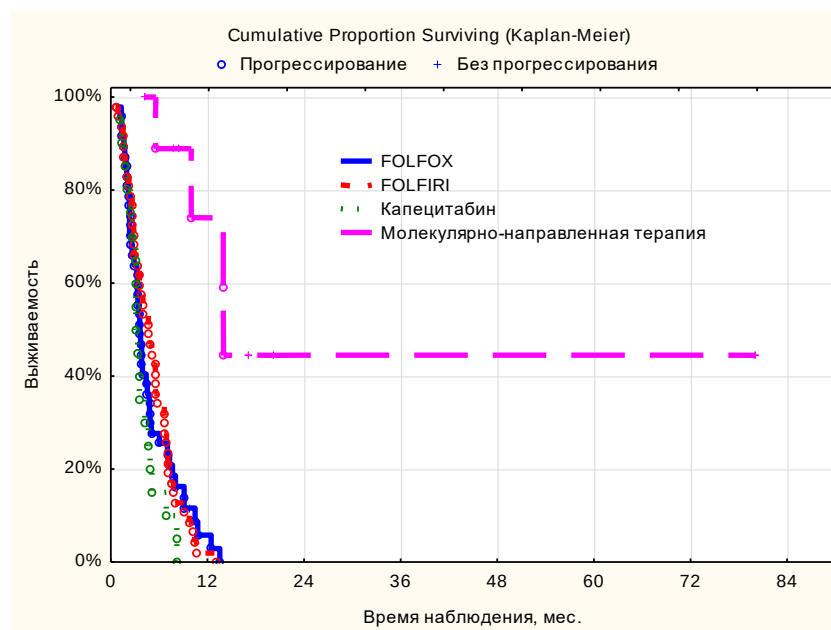


Рисунок 1 – Выживаемость без прогрессирования для второй линии в зависимости от режима второй линии терапии

Наиболее выраженный эффект наблюдался при использовании МНТ: медиана ВБП достигла 14,0 месяцев, что статистически значимо превышало показатели всех химиотерапевтических режимов ($p < 0,05$). Через 6 месяцев без прогрессирования оставались 88,9% пациентов группы МНТ, тогда как в группах цитотоксической терапии данный показатель не превышал 34,0%.

Показатели ОВ в зависимости от режима второй линии терапии представлены на рисунке 2 и таблице 2. Анализ продемонстрировал сопоставимые результаты ОВ при применении режимов FOLFOX и FOLFIRI.

Медиана ОВ составила 13,0 месяца в группе FOLFOX и 12,3 месяца в группе FOLFIRI, при этом однолетняя ОВ достигала 57,8% и 54,4% соответственно.

Таблица 2 – Общая выживаемость и выживаемость без прогрессирования для второй линии терапии

Показатель	FOLFOX	FOLFIRI	Капецитабин	Молекулярно-направленная терапия
Медиана ОВ, мес.	13,0	12,3	6,1	не достигнута
ОВ 1 год, %	57,8	54,4	0	87,5
Медиана ВБП, мес.	3,6	4,7	3,1	14,0
ВБП 6 мес., %	27,7	34,0	15,0	88,9

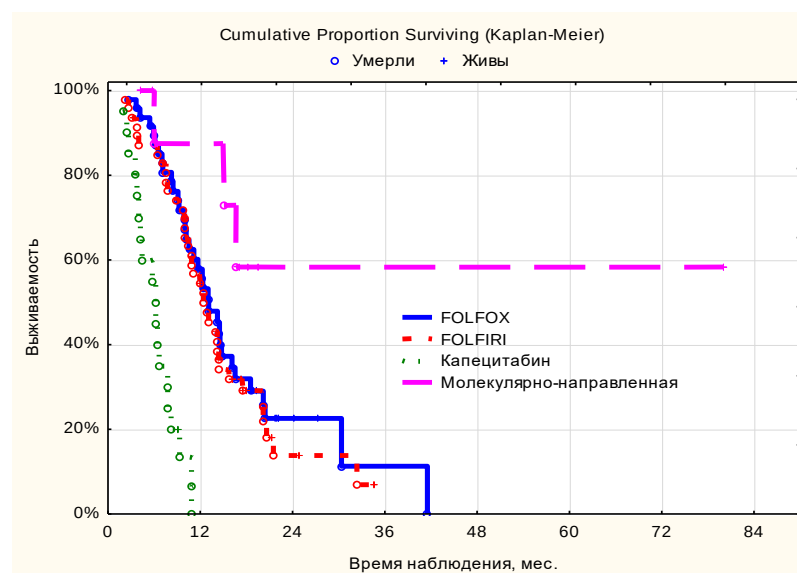


Рисунок 2 – Общая выживаемость для второй линии в зависимости от режима второй линии терапии

В группе капецитабина, где 95% пациентов имели функциональный статус ECOG-2, показатели ОВ были существенно ниже: медиана ОВ составила 6,1 месяца, а однолетняя выживаемость не достигнута. Напротив, применение МНТ сопровождалось наиболее благоприятными результатами: медиана ОВ не была достигнута, а однолетняя выживаемость составила 87,5%. Кроме того, 58,3% пациентов данной группы сохраняли жизнь в течение пяти лет от начала второй линии терапии. Различия между группой МНТ и химиотерапевтическими режимами были статистически значимыми ($p < 0,05$).

Таким образом, режимы FOLFOX и FOLFIRI продемонстрировали сопоставимую эффективность во второй линии терапии билиарного рака, тогда как молекулярно-направленная терапия обеспечивала статистически значимое улучшение показателей выживаемости у пациентов с таргетируемыми молекулярными альтерациями.

Прогностические факторы эффективности второй линии химиотерапии билиарного рака

Для выявления факторов, влияющих на результаты второй линии химиотерапии билиарного рака, проведен однофакторный и многофакторный регрессионный анализ Кокса. Анализ выполнялся исключительно в химиотерапевтических группах (FOLFOX, FOLFIRI и капецитабин), поскольку пациенты, получавшие МНТ, представляли биологически неоднородную группу и характеризовались существенно отличающимися показателями эффективности лечения.

При анализе факторов, ассоциированных с ВБП, независимое прогностическое значение имели эффект первой линии терапии, локализация первичной опухоли и степень дифференцировки опухоли. Более благоприятные результаты наблюдались у пациентов, достигших объективного эффекта или стабилизации заболевания на первой линии лечения.

Для ОВ независимыми прогностическими факторами являлись режим второй линии химиотерапии, функциональный статус пациента, выполнение хирургического лечения в анамнезе и развитие механической желтухи во второй линии терапии. Наличие ECOG ≥ 2 ассоциировалось с увеличением риска смерти более чем в 2 раза (HR=2,21; p=0,022), тогда как развитие механической желтухи сопровождалось увеличением риска смерти более чем в 3 раза (HR=3,02; p<0,001). Выполнение хирургического лечения ассоциировалось со снижением риска смерти приблизительно на 58% (HR=0,42; p=0,002) (Таблица 3).

Полученные результаты свидетельствуют о том, что эффективность второй линии химиотерапии определяется не только выбранным режимом лечения, но и

клиническими характеристиками пациента, биологическими особенностями опухоли и течением заболевания.

Таблица 3 – Независимые прогностические факторы эффективности второй линии химиотерапии

Показатель	HR	95% ДИ	p
Выживаемость без прогрессирования			
Эффект первой линии терапии (прогрессирование, стабилизация, частичная регрессия)	0,61	0,43–0,87	0,006
Локализация первичной опухоли (внутрипеченочная холангиокарцинома, внепеченочная дистальная холангиокарцинома, желчный пузырь, опухоль Клацкина)	0,82	0,68–0,99	0,049
Степень дифференцировки опухоли (1,2,3,4)	1,37	1,04–1,81	0,025
Общая выживаемость			
Режим второй линии химиотерапии (FOLFOX/FOLFIRI/Капецитабин)	1,59	1,03–2,44	0,035
ECOG второй линии	2,21	1,12–4,34	0,022
Предшествующее хирургическое лечение	0,42	0,24–0,74	0,002
Механическая желтуха во второй линии	3,02	1,84–4,97	0,00001

Примечание: HR – отношение рисков; 95% ДИ – 95% доверительный интервал.

Токсичность второй линии терапии билиарного рака

Показатели токсичности различных режимов второй линии терапии представлены в таблице 4. Нежелательные явления на фоне лечения зарегистрированы у 109 (87,9%) пациентов. Частота токсичности 3–4 степени была сопоставимой между режимами терапии и составила 38,3% при использовании FOLFOX, 40,4% при применении FOLFIRI, 40,0% в группе капецитабина и 30,0% при проведении МНТ. При этом развитие токсичности не зависело от числа проведенных курсов лечения.

Несмотря на сходную частоту тяжелых нежелательных явлений, профиль токсичности различался между терапевтическими режимами. Для FOLFIRI было характерно более частое развитие диареи, тогда как применение FOLFOX чаще

сопровождалось нейротоксичностью, ассоциированной с использованием оксалиплатина. В группе МНТ преобладали специфические нежелательные явления, включая кожную токсичность, нарушения зрения и гиперфосфатемию.

Таблица 4 – Основные показатели токсичности второй линии терапии

Показатель	FOLFOX	FOLFIRI	Капецитабин	Молекулярно-направленная терапия	Всего
Любая токсичность, %	89,4	93,6	75,0	80,0	87,9
Токсичность 3–4 степени, %	38,3	40,4	40,0	30,0	38,7
Редукция доз, %	46,8	42,6	45,0	50,0	45,2
Отсрочка лечения, %	59,6	59,6	70,0	60,0	61,3
Прекращение терапии из-за токсичности, n	-	-	-	-	5

Как показано в таблице 4, развитие токсичности требовало коррекции лечения у значительной части пациентов: редукция доз препаратов выполнена у 56 (45,2%) больных, а отсрочка очередного курса терапии потребовалась 76 (61,3%) пациентам. Несмотря на высокую частоту модификации лечения, прекращение терапии вследствие токсичности потребовалось только у 5 пациентов, что свидетельствует об удовлетворительной переносимости используемых режимов лечения.

Таким образом, все изученные режимы второй линии терапии характеризовались приемлемым профилем безопасности, а возникающие нежелательные явления в большинстве случаев успешно контролировались модификацией лечения и поддерживающей терапией.

Молекулярно-генетические нарушения и молекулярно-направленная терапия

Молекулярно-генетическое тестирование выполнено у 106 пациентов, что составило 85,5% общей исследуемой когорты. Для выявления молекулярных

альтераций применялись методы секвенирования следующего поколения (NGS), иммуногистохимии, ПЦР и FISH. В нашей когорте NGS-тестирование выполнено у 29 пациентов (27,3%), тогда как более простая комбинированная стратегия ИГХ + ПЦР использовалась у 73 пациентов (68,8%). Клинически значимые альтерации выявлены у 64 (60,4%) пациентов, при этом наиболее высокая частота молекулярных нарушений отмечена при внутриспеченочной холангиокарциноме. Наиболее распространенными вариантами альтераций являлись IDH1 (21,9%), NRAS (17,2%) и FGFR2 (15,6%), что отражает выраженную молекулярную неоднородность билиарного рака. Данные о результатах молекулярно-генетического тестирования представлены в таблице 5 и на рисунке 3.

Таблица 5 – Основные результаты молекулярно-генетического тестирования и молекулярно-направленной терапии

Показатель	Значение
Выполнено молекулярное тестирование	106 (85,5%)
Выявлены альтерации	64 (60,4%)
Таргетируемые альтерации	45
Получили МНТ	23 (51,1%)
Наиболее частые альтерации	IDH1 (21,9%), NRAS (17,2%), FGFR2 (15,6%)
Медиана ВВП МНТ	14,0 мес.
Медиана ОВ при МНТ	35,0 мес.
Медиана ОВ при наличии альтерации без МНТ	16,5 мес.
Медиана ОВ без альтераций	19,1 мес.

Из 45 пациентов с потенциально таргетируемыми альтерациями молекулярно-направленную терапию получили 23 (51,1%) больных. Основу лечения составляли ингибиторы тирозинкиназ, тогда как иммунотерапия применялась реже. Наиболее часто использовались ингибиторы FGFR и комбинация ингибиторов BRAF/MEK.

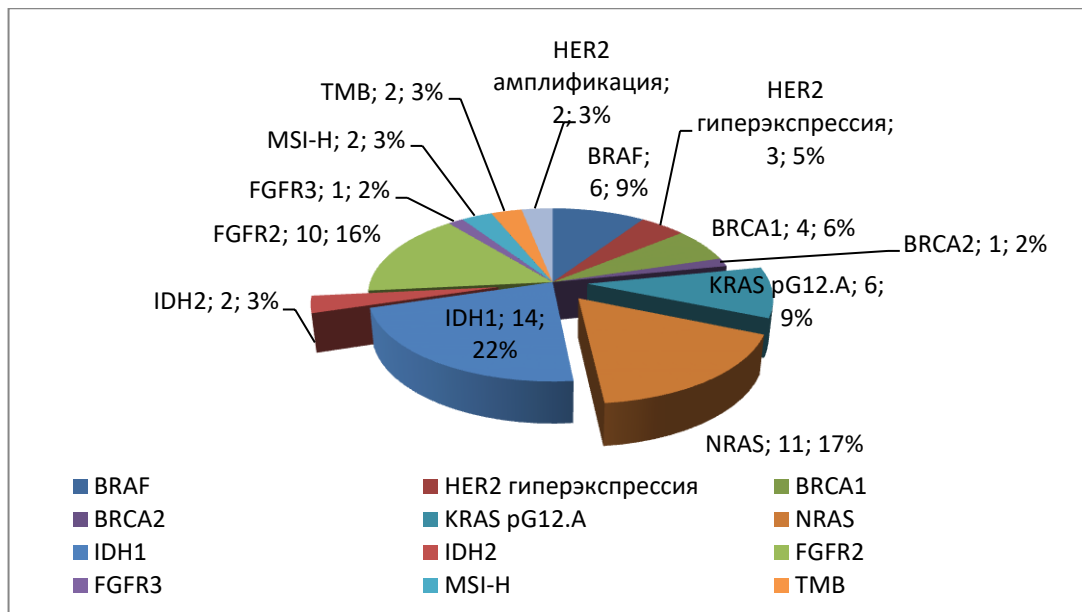


Рисунок 3 – Частота и виды молекулярных альтераций (всего альтераций – 64)

Проведение МНТ сопровождалось улучшением отдаленных результатов лечения. Медиана ВБП на фоне МНТ составила 14,0 месяцев. Анализ ОВ показал, что медиана достигала 35,0 месяцев у пациентов, получавших МНТ, по сравнению с 16,5 месяца у больных с альтерациями без назначения МНТ и 19,1 месяца у пациентов без выявленных альтераций (Рисунок 4).

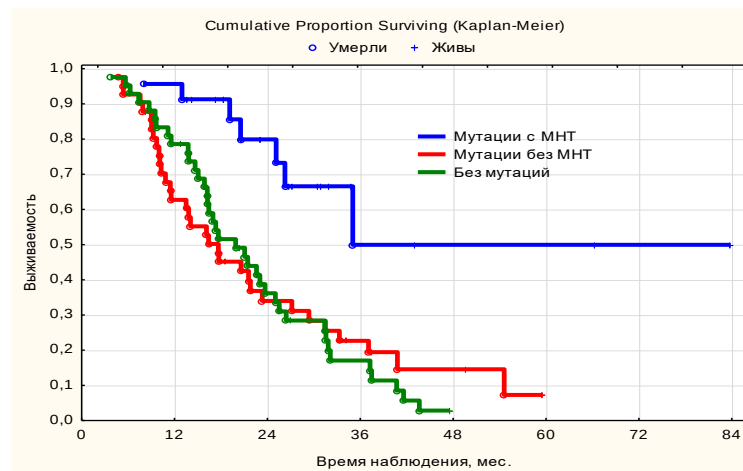


Рисунок 4 – Общая выживаемость в группах в зависимости от наличия мутаций и проведения молекулярно-направленной терапии, $p=0,002$

Полученные результаты свидетельствуют о том, что преимущество по выживаемости определяется не самим фактом наличия альтераций, а

возможностью реализации персонализированного подхода лечения. Таким образом, молекулярное профилирование является важнейшим инструментом персонализации лечения билиарного рака, а доступность молекулярно-направленной терапии представляет собой один из ключевых факторов улучшения отдаленных результатов лечения.

Третья и последующие линии терапии билиарного рака

Третью и последующие линии системной терапии получили 83 пациента (66,9% исследуемой когорты). Проведение последующих линий лечения являлось независимым благоприятным прогностическим фактором и сопровождалось снижением риска смерти на 68% (HR=0,32; $p<0,001$). Основные результаты лечения представлены в таблице 6 и рисунке 5.

Таблица 6 – Общая выживаемость от начала лечения в зависимости от наличия молекулярных альтераций и вида лечения

Группа пациентов	n	ОВ 1 год, %	ОВ 2 года, %	Медиана ОВ
Без альтераций / не определяли: ХТ	34	91,8	20,5	15,0 мес.
Без альтераций / не определяли: ХТ + регорафениб	26	96,2	42,9	21,9 мес.
Альтерации: ХТ	19	45,3	28,3	10,9 мес.
Альтерации: ХТ + регорафениб	22	77,2	39,7	21,5 мес.
Альтерации: ХТ + МНТ	11	90,9	80,8	Не достигнута
Альтерации: ХТ + регорафениб + МНТ	6	100	66,7	Не достигнута
Альтерации: МНТ	6	100	100	Не достигнута

Анализ ОВ от начала лечения с учетом наличия молекулярных альтераций и вида проводимой терапии продемонстрировал существенное влияние персонализированного подхода на результаты лечения. У пациентов без выявленных молекулярных альтераций добавление регорафениба к химиотерапии

сопровождалось статистически значимым увеличением ОВ: медиана ОВ увеличилась с 15,0 до 21,9 месяца ($p=0,012$).

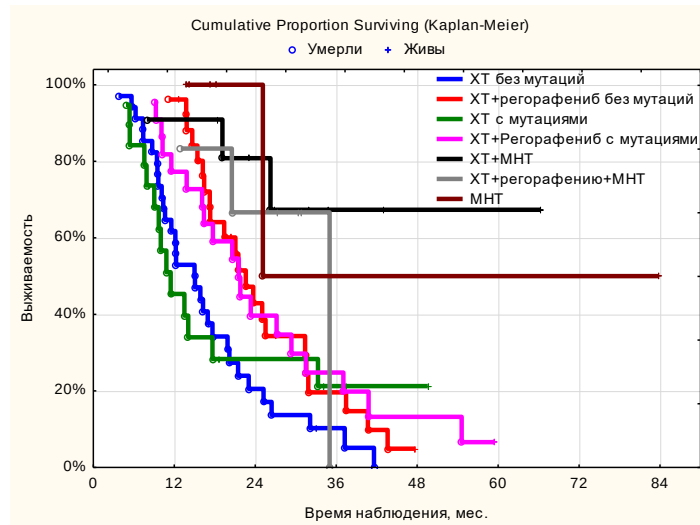


Рисунок 5 – Общая выживаемость от начала лечения в зависимости от вида лечения

Среди пациентов с выявленными молекулярными альтерациями наихудшие результаты отмечены при использовании только химиотерапии, где медиана ОВ составила 10,9 месяца. Добавление регорафениба улучшало результаты лечения (медиана ОВ 21,5 месяца), однако наиболее выраженный эффект наблюдался при использовании МНТ. В группах ХТ + МНТ, ХТ + регорафениб + МНТ и МНТ медиана ОВ не была достигнута.

Таким образом, проведение третьей и последующих линий терапии позволяет сохранить клиническую пользу у части пациентов, а включение регорафениба и МНТ расширяет возможности лечения после исчерпания стандартных химиотерапевтических опций.

Выводы

1. Во второй линии лекарственной терапии распространенного билиарного рака комбинированные режимы FOLFOX и FOLFIRI продемонстрировали сопоставимую эффективность и удовлетворительную переносимость. Медиана ОВ составила 13,0 месяца для FOLFOX и 12,3 месяца для FOLFIRI без статистически значимых различий. У пациентов с сохранным

соматическим статусом (ECOG 0–1) данные режимы следует рассматривать как оптимальные варианты химиотерапии второй линии.

2. Потенциально таргетируемые молекулярно-генетические альтерации выявлены у 60,4% пациентов, при этом их частота достоверно зависела от локализации опухоли: при внутripеченочной ХК альтерации обнаружены в 68,5% случаев, при раке желчного пузыря – в 40%, при опухолях Клацкина – в 28,6%, при дистальной внепеченочной ХК – в 25,0%. Наиболее часто выявлялись изменения в генах IDH1, FGFR2 и NRAS.

3. Применение МНТ во второй линии у пациентов с клинически значимыми альтерациями обеспечивало статистически значимое преимущество по выживаемости по сравнению с одной химиотерапией: медиана ВБП составила 14 месяцев, медиана ОВ – 35 месяцев, что достоверно превышало показатели как у пациентов с альтерациями без МНТ, так и у больных без выявленных альтераций ($p < 0,001$). Полученные данные обосновывают целесообразность назначения МНТ уже во второй линии при наличии таргетируемых нарушений.

4. Наибольший выигрыш от проведения только химиотерапии второй линии отмечен у пациентов с ECOG 0–1, отсутствием механической желтухи, ранее выполненным радикальным хирургическим вмешательством и положительным эффектом от первой линии терапии. Согласно многофакторному анализу, выполнение операции являлось независимым благоприятным прогностическим фактором, снижая риск смерти на 58%. Указанные клинические параметры могут использоваться для стратификации пациентов и выбора оптимальной лечебной тактики.

5. В третьей и последующих линиях терапии у пациентов без молекулярно-генетических альтераций добавление регорафениба приводило к статистически значимому увеличению ОВ по сравнению с одной химиотерапией (21,9 месяца против 15 месяцев; $p = 0,012$). У пациентов с альтерациями применение МНТ (в комбинации с химиотерапией или в монорежиме) обеспечивало преимущество по ОВ по сравнению с химиотерапией. Полученные результаты подтверждают клиническую целесообразность использования

регорафениба и таргетной терапии в поздних линиях лечения и обосновывают необходимость дальнейших проспективных исследований.

Практические рекомендации

1. Пациентам с распространенным билиарным раком и прогрессированием заболевания после первой линии терапии на основе гемцитабина и препаратов платины при сохранном соматическом статусе (ECOG 0–1) во второй линии рекомендуется применение комбинированных режимов химиотерапии FOLFOX или FOLFIRI, обладающих сопоставимой эффективностью и приемлемым профилем токсичности.

2. Пациентам с функциональным статусом ECOG 2 назначение монотерапии фторпиримидином (капецитабин) должно рассматриваться индивидуально с учетом прогностических факторов, поскольку ожидаемая продолжительность жизни в данной группе ограничена.

3. Всем пациентам с билиарным раком, особенно при внутripеченочной ХК, рекомендуется проведение молекулярно-генетического тестирования с использованием расширенных панелей (включая NGS-тестирование) для выявления потенциально таргетируемых альтераций (IDH1, FGFR2, HER2, BRAF, MSI-H, TMB-H и др.).

4. При выявлении клинически значимых таргетируемых альтераций целесообразно назначение МНТ уже во второй линии лечения, что обеспечивает достоверное преимущество по выживаемости по сравнению с химиотерапией.

5. При отсутствии таргетируемых альтераций и прогрессировании после второй линии химиотерапии у пациентов с удовлетворительным соматическим статусом в третьей и последующих линиях возможно применение регорафениба как терапевтической опции, способной обеспечить контроль заболевания и увеличение общей выживаемости.

6. Выбор тактики лечения должен учитывать прогностические факторы: функциональный статус (ECOG), факт ранее выполненного радикального

хирургического вмешательства, чувствительность к первой линии терапии и переносимость предшествующего лечения.

7. Пациентам с прогрессированием на фоне МНТ рекомендуется рассмотрение участия в клинических исследованиях, учитывая недостаточную изученность механизмов вторичной резистентности и отсутствие стандартизированных алгоритмов последующей терапии.

Перспективы дальнейшей разработки темы

Перспективы дальнейшей разработки темы связаны с совершенствованием персонализированных подходов к лечению билиарного рака, расширением молекулярно-генетического профилирования и определением оптимальной последовательности лекарственной терапии во второй и последующих линиях.

Особый интерес представляет дальнейшее изучение критериев отбора пациентов для поздних линий лечения, роли регорафениба и молекулярно-направленной терапии, а также механизмов первичной и приобретенной резистентности к таргетной терапии и иммунотерапии. Полученные результаты могут быть использованы для разработки персонализированных алгоритмов лечения данной группы опухолей.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Савченко, И. В. Молекулярно-направленная терапия билиарного рака / И.В. Савченко, И.А. Джанян, Е.Ю. Антонова, В.В. Бредер // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. – 2024. – Т. 13. – № 3. – С. 34-39.

2. Савченко, И. В. Вторая линия химиотерапии распространенного билиарного рака: FOLFOX против FOLFIRI / И.В. Савченко, И.С. Стилиди, И.А. Джанян, Е.Ю. Антонова, А.Н. Поляков, А.В. Егорова, С.В. Чулкова, В.В. Бредер // Современная онкология. – 2024. – Т. 26. – № 2. – С. 202-209.