

РОТИН Д. Л.
ROTIN D. L

Холангиоцеллюлярная карцинома сегодня. Литературный аналитический обзор

Cholangiocellular Cholangiocellular carcinoma today. Literature review

Цитирование: Rotin D.L. Cholangiocellular carcinoma – current status of problem. Literature review. *Malignant Tumours* 2015; 3:3-16

DOI: 10.18027/2224-5057-2015-3-3-16

Холангиокарцинома (ХГК) представляет собой группу злокачественных опухолей с признаками дифференцировки в направлении эпителия желчных путей. Анатомически ХГК подразделяют на внутривенечные, воротные и дистальные. Данные подтипы различаются не только по локализации, но и по эпидемиологии, этиологии, патогенезу и лечению. Частота встречаемости и смертность от ХГК за последние десятилетия существенно выросли, в то время как выживаемость остается низкой. В разных географических областях вариации ХГК обусловлены различными факторами риска. В последние годы накоплены данные по генетическим изменениям клеток ХГК, кроме того обнаружено что строма этой опухоли содержит множество карциномазависимых фибробластов (КЗФ), стимулирующих развитие и рост опухоли. В характеристике и понимании онкогенезавнутривенечной ХГК и воротной ХГК отмечается существенный прогресс. Пациентов с внутривенечной ХГК обычно лечат хирургически. Для воротной ХГК основным методом лечения является трансплантация печени с неoadъювантной химиотерапией. Предлагаем обзор современного понимания эпидемиологии, патогенеза, классификации, взглядов на диагностику и лечение ХГК

Summary

Cholangiocarcinoma is a group of malignant tumors with signs of differentiation to bile ducts epithelium direction. There are three anatomical types of cholangiocarcinoma: intrahepatic, portal and distal. These types of tumors are different not only anatomically but have different epidemiology, etiology, pathogenesis and treatment. Morbidity and mortality of cholangiocarcinoma have dramatically increased last few decades whereas survival remains low. Variations of cholangiocarcinoma are caused by different factors of risks in different geographic locations. There is information obtained in last few years about genetic transformations of cells of cholangiocarcinoma; moreover, there are carcinoma-dependent fibroblasts revealed in the stroma of cholangiocarcinoma that are stimulating growth of the tumor. There is substantial progress obtained in the understanding of oncogenesis of intrahepatic and portal cholangiocarcinoma. Patients with intrahepatic cholangiocarcinoma usually undergo resectional surgery and neoadjuvant treatment with liver transplantation serve as a treatment of choice in cases of portal cholangiocarcinoma. This article is a review of the current understanding of the epidemiology, pathogenesis, classification, points of views on the diagnostics and treatment of cholangiocarcinoma.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

холангиокарцинома, онкология, молекулярная патология, лечение опухолей

KEY WORDS

cholangiocarcinoma, oncology, molecular pathology, treatment of tumors

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Ротин Даниил Леонидович – д.м.н., заведующий патологоанатомическим отделением Московского Клинического Научного Центра Департамента Здравоохранения г. Москвы, e-mail: D.rotin@mknsc.ru

CONTACT INFORMATION

Rotin Daniil Leonidovich – Doctor of medical sciences, head of the Pathomorphologic Department in Moscow Clinical Scientific Center; e-mail: danlerot@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

Холангиокарцинома (ХГК) – самая частая злокачественная опухоль желчных путей и вторая по частоте опухоль печени [1]. По анатомической локализации ХГК подразделяются на внутривнутрипеченочную холангиокарциному (ВПХГК), воротную ХГК (ВХГК) и дистальную ХГК (ДХГК), границей между первой и второй являются желчные протоки второго порядка, а граница между ВХГК и ДХГК – устье пузырного протока [2]. Классификация Bismuth–Corlette подразделяет воротные опухоли на основании поражения, как желчных путей, а также артерии и вены [3]. ВХГК – наиболее частый тип ХГК, в больших сериях пациентов с ХГК – лишь 8% приходится на ВПХГК, а на ВХГК и ДХГК – 50% и 42%, соответственно [4]. ХГК обладает очень плохим прогнозом; медиана выживаемости – 24 месяца. Единственным результативным методом остается оперативное лечение на ранних стадиях заболевания [5].

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

На ХГК приходится порядка 3% всех опухолей ЖКТ, но за последние 20–30 лет этот процент неуклонно растет [6], при этом пятилетняя выживаемость сохраняется на уровне 10% [7, 8]. У мужчин ХГК встречается чаще [7], кроме пациентов с ХГК на фоне первичного склерозирующего холангита (ПСХ), где преобладают женщины [7]. 10–20% летальных исходов от опухолей печени и желчных путей приходится на ХГК [9]. Средний возраст пациентов на момент диагноза 50 лет и старше, за исключением пациентов с ХГК на фоне ПСХ, где могут быть больные моложе 40 лет. Частота встречаемости ХГК в мире широко варьирует – от 113/100000 в Таиланде, до 0.1/100000 в Австралии [9, 10]. В США популяция латиноамериканцев имеет самую высокую частоту ХГК (3.3/100000), а низшую – афроамериканцев (2.1/100000) [7]. Смертность растет для ВПХГК, снижаясь для остальных форм ХГК [9, 10, 11, 12, 13, 14]. Данные ВОЗ говорят о повышении смертности при ВПХГК с тенденцией снижения смертности от ВХГК и ДХГК [15]. Увеличение доли ВПХГК в ХГК объясняется, возможно, неправильным отнесением воротных опухолей к ВПХГК [16]. В соответствии с базой данных SEER (США), частота встречаемости для ВПХГК выросла с 0.59/100000 в 1990 г. до 0.91/100000 в 2001 г. и далее снизилась до 0.6/100000 в 2007 г. Частота

встречаемости ВХГК и ДХГК («опухолями Клацкина»), напротив, оставалась в пределах 0.8/100000 до 2001 г., и выросла до 0.97 в 2007 г. [16, 17]. Воротные опухоли стали самостоятельным вариантом после выхода третьего издания МКБ – международной классификации болезней для онкологии (ICD-O-3) в 2001 г. Введение новой классификации – ICD-O-3 объясняет изменения частоты встречаемости ХГК в разных странах – например, в Великобритании в 2008 г. [6, 16].

ФАКТОРЫ РИСКА

Большинство случаев ХГК – спорадические, тем не менее на сегодня известны некоторые факторы риска [6, 8, 17]. Например, в странах Юго-Восточной Азии самый высокий уровень заболеваемости ХГК связан с поражением печеночных желчевыводящих путей канцерогенными и вызывающими хроническое воспаление паразитами *Opisthorchis viverrini* и *Clonorchis sinensis* [8, 18]. Гепатолитиаз – также фактор риска для ХГК в азиатских странах, преимущественно для ВПХГК [8]. Хроническое воспаление желчных путей в результате воздействия конкрементов – само по себе также фактор риска развития ХГК, более того, паразитарная инвазия чаще встречается у пациентов с гепатолитиазом [8, 19]. В Азии кисты желчных протоков также фактор риска для ХГК [20, 21], особенно – наследственная болезнь Caroli's [8, 17]. Торотраст – контрастное вещество, запрещен из-за увеличения риска возникновения ХГК в 300 раз [22]. В Европе и Северной Америке главным доказанным фактором развития ХГК является ПСХ, опухоль развивается в течение двух лет после постановки диагноза у большинства больных [17], что не связано с курением или алкоголем для пациентов с ПСХ [8]. В западных странах в качестве этиологических факторов развития ВПХГК рассматриваются вирусы гепатита В (HBV) и С (HCV) – в виде активного гепатита или сформированного цирроза [23, 24, 25]. Мета-анализ 11 работ показал роль этих факторов риска развития ХГК [26]. В Корее выявили зависимость между развитием ХГК и HBV, но не HCV [23]. В Западных странах для развития ХГК важным фактором является HCV [24]. Факторами риска развития ХГК являются также воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) вне их связи с ПСХ, а также общеизвестные канцерогенные факторы как алкоголь, курение, жировая болезнь печени, диабет, камни в желчных путях [8, 27, 28, 29].

КЛЕТКИ-ИСТОЧНИКИ

Внутрипеченочная ХГК имеет двойственный гистогенез – клетки желчного эпителия или печеночные клетки-предшественники. Современная классификация подразделяет ВПХГК на типичный, билиодуктулярный и внутрипротоковый варианты. Кроме того, выделены редкие варианты ХГК: комбинированный (ГЦР+ХГК), недифференцированный, плоскоклеточный/железисто-плоскоклеточный тип [30]. Типичный вариант ХГК включает в себя периферический тип (из мелких протоков) и воротный (из крупных протоков) [30]. В билиодуктулярном и комбинированном вариантах ХГК экспрессируются маркеры печеночных клеток-предшественников [30, 31, 32]. ДХГК и ВХГК развиваются из эпителия желчных протоков и перибилиарных желез [33]. Вне- и крупные внутрипеченочные желчные пути выстланы муцин-продуцирующими кубическими холангиоцитами. ИГХ-профиль муцин-продуцирующих вариантов ХГК одинаков с нормальными желчными протоками [34]. ВПХГК развивается благодаря трансформации нормальных гепатоцитов в злокачественные холангиоциты, что показано в эксперименте, и отражается гиперэкспрессией Notch1 и АКТ [35, 36]. ВПХГК происходит не из одной клеточной линии, а разных по происхождению клеток, однако данная трансформация клеток печени лежит в основе развития не только ХГК, но и других опухолей печени [37].

РОЛЬ ВОСПАЛЕНИЯ В РАЗВИТИИ ХГК

Различные факторы и медиаторы воспаления: цитокины, факторы роста, тирозин-киназы и желчные кислоты влияют на пролиферацию клеток, апоптоз и регуляцию клеточного цикла в ХГК [5]. Цитокины активируют синтазы оксида азота, повреждают ДНК и ингибируют ферменты репарации [38]. Интерлейкин 6 (ИЛ 6) – медиатор воспаления, секретлируемый клетками стромы, способствующими выживанию клеток через митогенные сигналы [39, 40]. Экспрессия ИЛ 6 и MCL1 (индуктора апоптоза) отмечается при стимуляции активатора транскрипции (STAT) и протеин киназы В (Akt) [40, 41, 42]. Транскрипцию MCL1 активирует ИЛ 6 в сигнальном пути MAPK [43]. ИЛ 6 активирует киназы – JAK1 и JAK2, а через них – STAT3 [44, 45].

SOC3 (супрессор цитокинов) активирует сигнальный путь ИЛ 6 через STAT3 [46]. В норме повреждение ДНК индуцирует апоптоз. Воспали-

тельные сигнальные пути повреждают ДНК, но одновременно блокируют апоптоз и активируют пролиферацию. Сочетание повреждения ДНК, нарушения апоптоза и пролиферации клеток – онкогенные процессы, происходящие под влиянием воспаления при развитии ХГК. Рецептор эпидермального фактора роста (EGFR) также важен при ХГК. Активация EGFR запускает сигнальный путь – p44/42 MAPK. Ингибиторы EGFR снижают экспрессию циклооксигеназы-2 (COX2) в клетках ХГК [47]. Белок-ген ERBB2 – член семейства EGFR, участвует в развитии ХГК в эксперименте, вызывая опухоль из билиарного эпителия [48]. Фактор роста гепатоцитов (HGF) – стромальный медиатор, ответственный за инвазивный и метастатический потенциал опухоли [49, 50, 51]. Активация рецептора HGF нарушает регуляцию сигнальных путей – PI3K–АКТ, STAT3, и MAPK [52]. Экспрессия HGF в ХГК намного выше, чем в норме [53, 55], что связано с активацией EGFR и HER2 [54, 55]. Роль холестаза в онкогенезе ХГК заключается в активации желчными кислотами EGFR, гиперэкспрессии COX2 (активация пролиферации – путь MAPK) [56, 57, 58]. Продукты окисления холестерина – эндогенные лиганды обильно содержатся в желчи [59] и участвуют в развитии ХГК [60].

ГЕНЕТИКА ХГК

Изучалось множество генетических факторов ХГК – хромосомные aberrации, генетические и эпигенетические альтерации в генах супрессорах и онкогенах. Тем не менее каких-то определенных результатов не получено. Видимо анализ генов в работах проводился в комбинированных образцах ХГК без учета подтипов опухоли [61]. При сравнительном анализе генома 32 ХГК, обнаружены добавки на 16q, 17p, 17q, 19p и 19q, в локусах генов ERBB2, MEK2 и PDGFβ [62]. Сравнительная геномная гибридизация 98 ВПХГК выявила потери числа копий 1p, 4q, 8p, 9p, 17p, и 18q и добавки на 1q, 5p, 7p, 8q, 17q, и 20q [63, 64, 65, 66, 67]. В работах из Азии [63, 64, 65, 66] и Европы [67] выявлены существенные различия в данных, что отражает этнические и этиологические различия ХГК. При секвенировании 8 случаев ХГК, связанных с паразитами, выявлено 206 соматических мутаций в 187 генах [68]. Мутации определялись в онкогенных и супрессорных генах – TP53 (мутации в 44.4% ХГК), KRAS (16.7%), и семействе SMAD4 (16.7%). Мутации также выявлены в MLL3 (14.8%), RNF43 (9.3%), PEG3 (5.6%), и ROBO2 (9.3%) – генах деактивации гистонов, активации

протеинов G, и потери геномной стабильности [68]. Изучение полиморфизма нуклеотидов и мутационный анализ 149 случаев ВПХГК обнаружил потери на 3p, 4q, 6q, 9p, 13q, 14q, 8p, 17p и 21q, и добавки на 1q и 7p [45]. В ХГК часто выявляются активирующие мутации гена KRAS [69, 70, 71]. При этом существенно более высокая частота активирующих мутаций KRAS отмечена в ВХГК [71, 72]. При анализе транскрипционного профиля 104 ХГК наихудший прогноз связан с дисрегуляцией HER2 и гиперэкспрессией EGFR, MET, Ki67 [71].

Инактивация регулятора клеточного цикла – нередкая генетическая «находка» в ХГК; анализ 229 пациентов из Европы, Азии и США выявил мутации TP53 в 21% случаев [73]. Мутации других генов (EGFR, NRAS, PI3K, и APC) встречались реже [44].

Соматические мутации в генах, кодирующих изоцитрат-дегидрогеназы 1 и 2 (IDH1 и 2), давно обнаружены, но мало изучены в других опухолях. Мутации IDH определены в 22% случаев ХГК – чаще в ВПХГК (28%) [74, 75]. Они связаны с повышенным уровнем p53 и гиперметилированием ДНК, а онкогенные эффекты реализуются через эпигенетические изменения [76]. 2-гидроксиглутарат – метаболит мутантных IDH1 и IDH2 и перспективный биомаркер. В отдаленной перспективе возможно развитие направления таргетной терапии ХГК ингибиторами IDH [77, 78, 79].

В ХГК описаны также эпигенетические нарушения – гиперметилирование промотора и дисрегуляция микроРНК [80, 81]. Гиперметилирование промотора выключает гены-супрессоры: CDKN2 (83% ХГК), SOCS3 (62%), RASSF1A (69%) и APC (47%) [45, 61]. Слияние (fusion) генов – пусковая мутация в развитии ряда злокачественных опухолей [82], что найдено и в ХГК в виде слияния генов рецептора фактора роста фибробластов (FGFR) [82]. МикроРНК (miRs) – некодируемая РНК, функционирующая в регуляции экспрессии генов. Кластер из 38 miRs гиперэкспрессируется в ХГК, блокируя апоптоз и ингибитор матриксных металлопротеаз (ММП) [83]. МикроРНК предотвращает эпителиально-мезенхимальную трансформацию (ЭМТ) [84].

СИГНАЛЬНЫЕ ПУТИ РАЗВИТИЯ ХГК

В эмбриогенезе билиарного древа ключевую роль играет сигнальный путь Notch [85], нарушение его регуляции присутствует в онкогенезе ХГК. Активация Notch способствует пе-

реходу нормальных гепатоцитов в билиарные клетки – предшественники ВПХГК [35, 36]. В эксперименте гиперэкспрессия Notch 1 ведет к развитию ВПХГК, а ингибитор γ -секретазы – фермента пути Notch подавляет онкогенез [86]. Нарушения другого сигнального пути – Hedgehog встречается в разных опухолях, включая ХГК. Ингибирование hedgehog циклопамином тормозит миграцию, пролиферацию и инвазивность клеток ХГК [87, 88]. PDGF β – антагонист циклопропамина, напротив, стимулирует онкогенез ХГК [60].

Сигнальный путь Wnt также важен в развитии внутрипеченочных желчных путей [89]. Фактор WISP1v, индуцируемый Wnt 1v, гиперэкспрессируется в строме ХГК и стимулирует инвазивность опухоли за счёт активации MAPK1 и MAPK3 [90].

РОЛЬ СТРОМЫ И МИКРООКРУЖЕНИЯ

Опухолевое микроокружение участвует в онкогенезе ХГК, так как воздействует на строму – активировывает фибробласты, участвует в перестройке экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ), изменениях миграции клеток и ангиогенеза [91]. Для ВПХГК и ВХГК характерно высокое содержание в строме α SMA – позитивных миофибробластов, или канцер-ассоциированных фибробластов (КАФ), влияющих на прогрессию ХГК [92, 93]. Точный гистогенез КАФ не ясен, предполагались разные потенциальные источники, в том числе происхождение в результате ЭМТ [92, 93, 94, 95, 96]. Известно, что при ЭМТ опухолевые клетки характеризуются экспрессией мезенхимальных маркеров – виментин, тенасцин, фибронектин и т.д. [92], что обнаружено в клеточных линиях ХГК [97, 98, 99]. В настоящее время считают, что КАФ – это гетерогенная популяция клеток нескольких клеточных линий, но не связанных с ЭМТ [100].

КАФ стимулируют продукцию матрикса («фибронектиновый ответ»), продуцируя PDGF [92]. Посредством PDGF осуществляются многие взаимодействия между КАФ и опухолевыми клетками, например стимуляция их миграции [60, 100, 101]. КАФ также секретируют различные факторы опухолевой трансформации и прогрессии: факторы роста, хемокины, протеазы ЭЦМ [102]. Пириостин и тенасцин-С – белки ЭЦМ стимулируют миграцию и инвазию опухолевых клеток [102, 103]. Также КАФ продуцируют фактор – активатор CXCR4, который индуцирует инвазию клеток ХГК через ERK 1/2 и Akt [104, 105, 106]. Этот процесс тормозит-

ся CXR4-ингибитором под названием AMD310. Матриксные металлопротеазы участвуют в деградации и перестройке ЭЦМ, необходимых для опухолевой прогрессии. MMP1, MMP2, MMP3 и MMP9 гиперэкспрессируются в ХГК [107, 108, 109].

Тем не менее детальные механизмы взаимодействия опухоли и стромы остаются неясными. Важность десмопластической стромы в прогрессии ХГК указывает на перспективы поиска таргетного воздействия на КАФ [110].

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ МОДЕЛИ

Разработка новых подходов при ХГК как диагностических, так и лечебных, требует надежных экспериментальных моделей [111]. Встречаются 4 основных типа экспериментальных моделей ХГК:

1. Мыши с пересаженными опухолями [43, 120, 121, 122, 123, 124].
2. Мыши с генетическими изменениями, которые ведут к развитию ХГК [86, 120, 121, 122, 123, 124].
3. Крысы с ортотопическими опухолями [125, 126].
4. Различные лабораторные животные с ХГК, возникшей вследствие воздействия канцерогенов [55, 127, 128, 129].

Все эти модели прокладывают «мост» между исследованиями *in vitro* и клиникой, и каждая имеет свои ограничения. Важную роль в развитии ХГК играет микроокружение, и взаимодействия между опухолевыми клетками и стромой проследить в эксперименте с привитыми опухолями трудно («чужое» микроокружение). Предложена уникальная модель: клетки ХГК крыс вводят в крысиное билиарное древо – опухоль и ее строма принадлежат одному биологическому виду [125]. Тем не менее данная модель технически сложна, более спорная и дорогая. Необходимы экспериментальные модели, с развитием ХГК в виду генетических изменений, сходных с опухолями человека.

ДИАГНОСТИКА И ВЕДЕНИЕ ХГК

Диагностика ХГК часто сложна в виду ее анатомической локализации и бессимптомного течения. Диагноз требует мультидисциплинарного подхода, включающего клинико-лабораторные, эндоскопические и радиологические методы.

ВПХГК

ВПХГК подразделяется на массивную, перидуктальную инфильтративную и внутривисцеральную форму по типу роста [130]. Симптомы ВПХГК неспецифичны – боль в брюшной полости, недомогание, слабость, ночные поты [2]. ВПХГК, как правило, видна при использовании современных методов визуализации (КТ и МРТ). Контрастное усиление повышает чувствительность МРТ, ВПХГК прогрессивно накапливают контраст в течение венозной фазы [131]. Чувствительность КТ и МРТ равна при оценке размеров основного узла и внутриорганных метастазов. КТ несколько предпочтительнее для оценки васкуляризации опухоли [17, 132].

При определении уровня СА 19–9 в крови стоит помнить, что этот биомаркер имеет лишь 62% чувствительность и 63% специфичность [133]. Кроме того, его повышение отмечается и у пациентов с неопухолевой патологией желчных путей [5]. Очень высокое содержание СА 19–9 (≥ 1000 U/mL) наблюдается при диссеминированной ВПХГК, что может пригодиться для оценки стадии заболевания [134]. Диагноз ВПХГК подтверждается биопсией печени. ВПХГК морфологически чаще всего имеет строение слизистой или аденокарциномы [2]. Смешанные опухоли характеризуются гистологическими и радиологическими признаками ГЦР и ВПХГК. В таких случаях помогает ИГХ с цитокератинами 7 и 19 [17, 135]. Основным методом лечения ВПХГК остается операция, которая проводится только при потенциально резектабельных опухолях и удовлетворительном состоянии пациента. Медиана безрецидивной выживаемости после резекции 26 месяцев, а частота развития рецидивов 60%–65% [136, 137]. Общая 5-летняя выживаемость составляет около 60%. Факторы плохого прогноза – сосудистая инвазия, метастазы в лимфатических узлах, мультицентричный рост и наличие цирроза печени [4, 138]. Ядерная ИГХ экспрессия S100A4 – также фактор плохого прогноза [139].

Трансплантация печени при ВПХГК связана с рецидивами в течение 5 лет у 70% пациентов, а потому эффективность ее спорна и сомнительна. Медиана безрецидивной выживаемости после трансплантации – 8 месяцев (даже при ВПХГК < 2 см) [135]. Опции для неоперабельной ВПХГК – трансартериальная хемоблокализация и радиочастотная термоабляция [140]. Стандартная системная химиотерапия распространенной ВПХГК включает в себя гемицитарабин и цисплатин [141].

ВХГК

ВХГК может иметь экзофитный или внутрипротоковый тип роста. Экзофитный или узловой тип характерен для перидуктального (самого частого) подтипа [142]. Внутрипротоковый тип роста подразделяют на слизистый, папилломатозный и кистозный варианты [17]. Симптомы ВХГК неспецифичны, но постоянны: внутрибрюшной дискомфорт, потеря массы тела, слабость, обычно в сочетании с желтухой, реже – холангитом [17]. При ВХГК отмечается т.н. «комплекс гипертрофия-атрофия», характеризующийся гипертрофией в здоровой доле и атрофией в пораженной, что проявляется в виде крупного пальпируемого очага выбухания [2]. Лабораторные данные – концентрация щелочной фосфатазы и билирубина – неспецифичны, так как отражают лишь наличие холестаза и холангита. Содержание СА 19–9 ВХГК еще менее специфично, чем для ВПХГК. Для постановки диагноза ВХГК наиболее предпочтительными методами визуализации являются МРТ и МРХП, дающие информацию о распространенности и резектабельности опухоли с точностью до 95% [2]. Эндо-УЗИ с тонкоигольной биопсией помогают в оценке наличия метастазов в регионарных лимфатических узлах и сальнике [143]. РХГ имеет диагностическую и лечебную цель – для получения материала для браш-цитологии и эндоскопической биопсии, и для устранения билиарной обструкции, установки стента.

Метод анализа флуоресценции с гибридизацией «ин ситу» (FISH) повышает чувствительность цитологии в диагностике ВХГК [144]. FISH определяет полисомии и амплификации, тетрасомии или трисомии 7 [145]. Тетрасомия наименее специфична, так как наблюдается и в «М-фазу» митоза [5]. Определение полисомии при помощи FISH-метода предсказывает развитие злокачественных опухолей у пациентов с ПСХ, в сроки около 2 лет [146]. Единственный метод лечения ВХГК – хирургическая резекция и неоадьювантная лучевая и химиотерапия с последующей трансплантацией печени. Классификация стадий по Bismuth-Corlette предназначена для стандартизации в принятии решения о лечении. Сейчас данная классификация расширена с учетом поражения сосудов и состояния остающейся доли [3]. Операция включает в себя резекцию доли печени с желчным протоком, региональной лимфаденэктомией и гепатикоеюностомией. Противопоказания для выполнения хирургической резекции: контра- или билатераль-

ное поражение сосудов и распространение ВХГК на уровень вторичных желчных протоков с обеих сторон [147]. При ограниченном объеме здоровой доли, но резектабельной опухоли, проводится билиарная обструкция и эмболизация воротной вены пораженной доли, с целью компенсаторной гиперплазии здоровой доли печени [147]. Пятилетняя выживаемость после резекции R0 составляет 11–41%. При тщательно отобранных критериях достигнута пятилетняя выживаемость для 65% пациентов [148]. Благоприятные факторы прогноза включают в себя: диаметр опухоли <3 см, отсутствие отдаленных или внутривнутрипеченочных метастазов, отсутствие ПСХ [149]. При ПСХ пациенты нуждаются в трансплантации печени, а не резекции, ввиду поражения всей паренхимы органа.

Неоперабельным пациентам рекомендуется системная химиотерапия (гемицитарабин + цисплатин). Билиарная обструкция требует адекватного дренирования для борьбы с холестазом и увеличения чувствительности к химиотерапии [17].

ДХГК

Фоновыми процессами для ДХГК считаются внутрипротоковая папиллярная опухоль и билиарная интраэпителиальная неоплазия [30]. ДХГК растет от устья пузырного протока до ампулы Фатерова соска, и ее необходимо дифференцировать с ранним раком поджелудочной железы [17]. У пациентов обычно имеется безболезненная желтуха и лабораторные данные обструкции желчных путей. По патогенезу и тактике лечения ВХГК и ДХГК различаются, однако многие авторы относят обе эти опухоли к «внепеченочной» ХГК. Диагноз ставится на основании данных методов визуализации с цитологическим подтверждением, или при помощи выявления полисомии FISH [2]. Стандартное хирургическое лечение ДХГК включает в себя операцию Whipple, однако 5-летняя выживаемость, даже при R0 – не превышает 27% [4]. Роль неоадьювантной лучевой и химиотерапии спорна. Неоперабельным пациентам может проводиться химиотерапия [17].

ПЕРСПЕКТИВЫ И НАПРАВЛЕНИЯ РАЗВИТИЯ

На сегодняшний день возможности лечения ХГК ограничены, и общая выживаемость продол-

жает оставаться низкой. Ранняя диагностика ХГК повышает шансы для применения радикального лечения. Несмотря на успехи в диагностике (совершенствование методов визуализации и морфологии -FISH), необходим скрининг ХГК на ранних стадиях. В разных странах ХГК еще часто диагностируется на основании клинической картины. В эпидемиологии ХГК имеются существенные географические и этнические различия. Различие генетических факторов, вероятно, влияет на онкогенез. Участие воспаления и онкогенных сигнальных путей в развитии ХГК диктует поиск потенциальных терапевтических мишеней для «таргетной» терапии. Необходима дальнейшая работа для определения роли различных генетических нарушений, особенно в области ключевых компонентов сигнальных путей.

ХГК – гетерогенная опухоль, ее лечение должно основываться с учетом индивидуальных признаков [150]. Потенциальные мишени таргетной терапии включают в себя рецептор MET тирозин-киназы, сигнальный путь PI3K–Akt–mTOR и мутации IDH. Молекулярный профиль в отношении специфических мутаций в опухоли наводит исследователей на возможности поиска персонализированной таргетной терапии. Клетки ХГК содержат множество генетических аберраций. Строма опухоли также перспективна в качестве точки приложения для комбинированной таргетной терапии. Необходимы дальнейшее более глубокое и детальное изучение взаимодействий между стромой и опухолью.

ЛИТЕРАТУРА • REFERENCES

1. Welzel TM, McGlynn KA, Hsing AW et al. Impact of classification of hilar cholangiocarcinomas (Klatskin tumors) on the incidence of intra- and extrahepatic cholangiocarcinoma in the United States. *J Natl Cancer Inst.* 2006; Vol. 98: p. 873–875.
2. Blechacz B, Komuta M, Roskams T, Gores GJ. Clinical diagnosis and staging of cholangiocarcinoma. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2011; Vol. 8: p. 512–522.
3. Deoliveira ML, Schulick RD, Nimura Y, et al New staging system and a registry for perihilar cholangiocarcinoma. *Hepatology.* 2011; Vol. 53: p.1363–1371.
4. DeOliveira ML, Cunningham SC, Cameron JL, et al. Cholangiocarcinoma: thirty-one-year experience with 564 patients at a single institution. *Ann Surg.* 2007; Vol. 245: p.755–762.
5. Blechacz BG, GJ. Feldman: Sleisenger and Fordtran's *Gastrointestinal and Liver Disease.* 9. Vol. 1. Saunders; 2010. Tumors of the Bile Ducts, Gallbladder, and Ampulla; pp. 1171–1176.
6. Khan SA, Davidson BR, Goldin RD, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma: an update. *Gut.* 2012; Vol.61: p.1657–69.
7. Everhart JE, Ruhl CE. Burden of digestive diseases in the United States Part III: Liver, biliary tract, and pancreas. *Gastroenterology.* 2009; Vol.136: p.1134–1144.
8. Tyson GL, El-Serag HB. Risk factors for cholangiocarcinoma. *Hepatology.* 2011; Vol. 54: p.173–184.
9. Shaib Y, El-Serag HB. The epidemiology of cholangiocarcinoma. *Semin Liver Dis.* 2004; Vol. 24: p.115–125.
10. Sripa B, Pairojkul C. Cholangiocarcinoma: lessons from Thailand. *Curr Opin Gastroenterol.* 2008; Vol. 24: p.349–356.
11. Khan SA, Taylor-Robinson SD, Toledano MB, et al. Changing international trends in mortality rates for liver, biliary and pancreatic tumours. *J Hepatol.* 2002; Vol. 37: p.806–813.
12. Khan SA, Toledano MB, Taylor-Robinson SD. Epidemiology, risk factors, and pathogenesis of cholangiocarcinoma. *HPB (Oxford)* 2008; Vol. 10: p.77–82.
13. McGlynn KA, Tarone RE, El-Serag HB. A comparison of trends in the incidence of hepatocellular carcinoma and intrahepatic cholangiocarcinoma in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006; Vol. 15: p. 1198–1203.

14. Patel T. Increasing incidence and mortality of primary intrahepatic cholangiocarcinoma in the United States. *Hepatology*. 2001; Vol. 33: p.1353–1357.
15. Patel T. Worldwide trends in mortality from biliary tract malignancies. *BMC Cancer*. 2002; Vol. 2: p.10.
16. Khan SA, Emadossadaty S, Ladep NG, et al. Rising trends in cholangiocarcinoma: Is the ICD classification system misleading us? *Journal of Hepatology*. 2012; Vol. 56: p.848–854.
17. Razumilava N, Gores GJ. Classification, diagnosis, and management of cholangiocarcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013; Vol. 11: p.13–21.
18. Shin HR, Oh JK, Lim MK, et al. Descriptive epidemiology of cholangiocarcinoma and clonorchiasis in Korea. *J Korean Med Sci*. 2010; Vol. 25: p. 1011–1016.
19. Huang MH, Chen CH, Yen CM, et al. Relation of hepatolithiasis to helminthic infestation. *J Gastroenterol Hepatol*. 2005; Vol.20: p.141–146.
20. Edil BH, Cameron JL, Reddy S, et al. Choledochal cyst disease in children and adults: a 30-year single-institution experience. *J Am Coll Surg*. 2008; Vol. 206: p1000–1005. discussion 1005–8.
21. Mabrut JY, Bozio G, Hubert C, Gigot JF. Management of congenital bile duct cysts. *Dig Surg*. 2010; Vol. 27: p 12–18.
22. Kato I, Kido C. Increased risk of death in thorotrast-exposed patients during the late follow-up period. *Jpn J Cancer Res*. 1987; vol. 78: p.1187–1192.
23. Lee TY, Lee SS, Jung SW, et al. Hepatitis B virus infection and intrahepatic cholangiocarcinoma in Korea: a case-control study. *Am J Gastroenterol*. 2008; vol. 103: p.1716–1720.
24. Shaib YH, El-Serag HB, Nooka AK, et al. Risk factors for intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma: a hospital-based case-control study. *Am J Gastroenterol*. 2007; Vol. 102: p.1016–1021.
25. Sorensen HT, Friis S, Olsen JH, et al. Risk of liver and other types of cancer in patients with cirrhosis: a nationwide cohort study in Denmark. *Hepatology*. 1998; Vol. 28: p.921–925.
26. Palmer WC, Patel T. Are common factors involved in the pathogenesis of primary liver cancers? A meta-analysis of risk factors for intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Hepatol*. 2012; Vol. 57: p. 69–76.
27. Shaib YH, El-Serag HB, Davila JA, et al. Risk factors of intrahepatic cholangiocarcinoma in the United States: a case-control study. *Gastroenterology*. 2005; Vol.128: p. 620–626.
28. Welzel TM, Graubard BI, El-Serag HB, et al. Risk factors for intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma in the United States: a population-based case-control study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007; Vol. 5: p. 1221–1228.
29. Welzel TM, Mellemkjaer L, Gloria G, et al. Risk factors for intrahepatic cholangiocarcinoma in a low-risk population: a nationwide case-control study. *Int J Cancer*. 2007; Vol.120: p.638–641.
30. Nakanuma Y, Sato Y, Harada K, et al. Pathological classification of intrahepatic cholangiocarcinoma based on a new concept. *World J Hepatol*. 2010; Vol.2: p.419–427.
31. Komuta M, Spee B, Vander Borgh S, et al. Clinicopathological study on cholangiolocellular carcinoma suggesting hepatic progenitor cell origin. *Hepatology*. 2008; Vol.47: p.1544–1556.
32. Tsuchiya A, Kamimura H, Tamura Y, et al. Hepatocellular carcinoma with progenitor cell features distinguishable by the hepatic stem/progenitor cell marker NCAM. *Cancer Lett*. 2011; Vol.309: p.95–103.
33. Cardinale V, Carpino G, Reid L, et al. Multiple cells of origin in cholangiocarcinoma underlie biological, epidemiological and clinical heterogeneity. *World J Gastrointest Oncol*. 2012; Vol.4: p. 94–102.
34. Komuta M, Govaere O, Vandecaveye V, et al. Histological diversity in cholangiocellular carcinoma reflects the different cholangiocyte phenotypes. *Hepatology*. 2012; Vol. 55: p.1876–1888.
35. Fan B, Malato Y, Calvisi DF, et al. Cholangiocarcinomas can originate from hepatocytes in mice. *J Clin Invest*. 2012; Vol.122: p.2911–2915.
36. Sekiya S, Suzuki A. Intrahepatic cholangiocarcinoma can arise from Notch-mediated conversion of hepatocytes. *J Clin Invest*. 2012; Vol.122: p.3914–3918.

37. Holczbauer A, Factor VM, Andersen JB, et al. Modeling pathogenesis of primary liver cancer in lineage-specific mouse celltypes. *Gastroenterology*. 2013; Vol. 145: p. 221–231.
38. Jaiswal M, LaRusso NF, Burgart LJ, Gores GJ. Inflammatory cytokines induce DNA damage and inhibit DNA repair in cholangiocarcinoma cells by a nitric oxide-dependent mechanism. *Cancer Res*. 2000; Vol. 60: p.184–190.
39. Park J, Tadlock L, Gores GJ, Patel T. Inhibition of interleukin 6-mediated mitogen-activated protein kinase activation attenuates growth of a cholangiocarcinoma cell line. *Hepatology*. 1999; Vol.30: p.1128–1133.
40. Kobayashi S, Werneburg NW, Bronk SF, et al. Interleukin-6 contributes to Mcl-1 up-regulation and TRAIL resistance via an Akt-signaling pathway in cholangiocarcinoma cells. *Gastroenterology*. 2005; Vol.128: p.2054–2065.
41. Tani M, Grambihler A, Higuchi H, et al. Mcl-1 mediates tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand resistance in human cholangiocarcinoma cells. *Cancer Res*. 2004; Vol. 64: p. 3517–3524.
42. Isomoto H, Kobayashi S, Werneburg NW, et al. Interleukin 6 upregulates myeloid cell leukemia-1 expression through a STAT3 pathway in cholangiocarcinoma cells. *Hepatology*. 2005; Vol.42: p.1329–38.
43. Meng F, Yamagiwa Y, Ueno Y, Patel T. Over-expression of interleukin-6 enhances cell survival and transformed cell growth in human malignant cholangiocytes. *J Hepatol*. 2006; Vol. 44: p.1055–1065.
44. Sia D, Tovar V, Moeini A, Llovet JM. Intrahepatic cholangiocarcinoma: pathogenesis and rationale for molecular therapies. *Oncogene*. 2013.
45. Sia D, Hoshida Y, Villanueva A, et al. Integrative molecular analysis of intrahepatic cholangiocarcinoma reveals 2 classes that have different outcomes. *Gastroenterology*. 2013; Vol.144: p.829–840.
46. Isomoto H, Mott JL, Kobayashi S, et al. Sustained IL-6/STAT-3 signaling in cholangiocarcinoma cells due to SOCS-3 epigenetic silencing. *Gastroenterology*. 2007; Vol. 132: p.384–396.
47. Yoon JH, Gwak GY, Lee HS, et al. Enhanced epidermal growth factor receptor activation in human cholangiocarcinoma cells. *J Hepatol*. 2004; Vol. 41: p. 808–814.
48. Kiguchi K, Carbajal S, Chan Ket al. Constitutive expression of ErbB-2 in gallbladder epithelium results in development of adenocarcinoma. *Cancer Res*. 2001; Vol.61: p.6971–6976.
49. Matsumoto K, Nakamura T. Hepatocyte growth factor and the Met system as a mediator of tumor-stromal interactions. *Int J Cancer*. 2006; Vol. 119: p. 477–483.
50. Nishimura K, Kitamura M, Miura H, et al. Prostate stromal cell-derived hepatocyte growth factor induces invasion of prostate cancer cell line DU145 through tumor-stromal interaction. *Prostate*. 1999; Vol. 41: p. 145–153.
51. Nakamura T, Matsumoto K, Kiritoshi A, et al. Induction of hepatocyte growth factor in fibroblasts by tumor-derived factors affects invasive growth of tumor cells: in vitro analysis of tumor-stromal interactions. *Cancer Res*. 1997; Vol.57: p.3305–3313.
52. Comoglio PM, Giordano S, Trusolino L. Drug development of MET inhibitors: targeting oncogene addiction and expedience. *Nat Rev Drug Discov*. 2008; Vol. 7: p. 504–516.
53. Lai GH, Radaeva S, Nakamura T, Sirica AE. Unique epithelial cell production of hepatocyte growth factor/scatter factor by putative precancerous intestinal metaplasias and associated “intestinal-type” biliary cancer chemically induced in rat liver. *Hepatology*. 2000; Vol.31: p.1257–1265.
54. Miyamoto M, Ojima H, Iwasaki M, et al. Prognostic significance of overexpression of c-Met oncoprotein in cholangiocarcinoma. *Br J Cancer*. 2011; Vol.105: p.131–138.
55. Radaeva S, Ferreira-Gonzalez A, Sirica AE. Overexpression of C-NEU and C-MET during rat liver cholangiocarcinogenesis: A link between biliary intestinal metaplasia and mucin-producing cholangiocarcinoma. *Hepatology*. 1999; Vol. 29: p.1453–1462.
56. Yoon JH, Higuchi H, Werneburg NW, et al. Bile acids induce cyclooxygenase-2 expression via the epidermal growth factor receptor in a human cholangiocarcinoma cell line. *Gastroenterology*. 2002; Vol.122: p.985–993.

57. Yoon JH, Canbay AE, Werneburg NW, et al. Oxysterols induce cyclooxygenase-2 expression in cholangiocytes: implications for biliary tract carcinogenesis. *Hepatology*. 2004; Vol.39: p. 732–738.
58. Kuver R. Mechanisms of oxysterol-induced disease: insights from the biliary system. *Clin Lipidol*. 2012; Vol. 7: p. 537–548.
59. Nachtergaele S, Mydock LK, Krishnan K, et al. Oxysterols are allosteric activators of the oncoprotein Smoothed. *Nat Chem Biol*. 2012; Vol. 8: p. 211–220.
60. Fingas CD, Bronk SF, Werneburg NW, et al. Myofibroblast-derived PDGF-BB promotes Hedgehog survival signaling in cholangiocarcinoma cells. *Hepatology*. 2011; Vol. 54: p. 2076–2088.
61. Andersen JB, Thorgeirsson SS. Genetic profiling of intrahepatic cholangiocarcinoma. *Curr Opin Gastroenterol*. 2012; Vol. 28: p.266–272.
62. McKay SC, Unger K, Pericleous S, et al. Array comparative genomic hybridization identifies novel potential therapeutic targets in cholangiocarcinoma. *HPB (Oxford)* 2011; Vol.13: p.309–319.
63. Koo SH, Ihm CH, Kwon KC, et al. Genetic alterations in hepatocellular carcinoma and intrahepatic cholangiocarcinoma. *Cancer Genet Cytogenet*. 2001; Vol.130: p.22–28.
64. Uhm KO, Park YN, Lee JY, et al. Chromosomal imbalances in Korean intrahepatic cholangiocarcinoma by comparative genomic hybridization. *Cancer Genet Cytogenet*. 2005; Vol.157: p.37–41.
65. Lee JY, Park YN, Uhm KO, et al. Genetic alterations in intrahepatic cholangiocarcinoma as revealed by degenerate oligonucleotide primed PCR-comparative genomic hybridization. *J Korean Med Sci*. 2004; Vol.19: p.682–687.
66. Wong N, Li L, Tsang K, Lai PB, et al. Frequent loss of chromosome 3p and hypermethylation of RASSF1A in cholangiocarcinoma. *J Hepatol*. 2002; Vol.37: p. 633–639.
67. Homayounfar K, Gunawan B, Cameron S, et al. Pattern of chromosomal aberrations in primary liver cancers identified by comparative genomic hybridization. *Hum Pathol*. 2009; Vol.40: p. 834–842.
68. Ong CK, Subimerb C, Pairojkul C, et al. Exome sequencing of liver fluke-associated cholangiocarcinoma. *Nat Genet*. 2012; Vol. 44: p.690–693.
69. Xu RF, Sun JP, Zhang SR, et al. KRAS and PIK3CA but not BRAF genes are frequently mutated in Chinese cholangiocarcinoma patients. *Biomed Pharmacother*. 2011; Vol.65: p.22–26.
70. Ohashi K, Nakajima Y, Kanehiro H, et al. Ki-ras mutations and p53 protein expressions in intrahepatic cholangiocarcinomas: relation to gross tumor morphology. *Gastroenterology*. 1995; Vol.109: p.1612–1617.
71. Andersen JB, Spee B, Blechacz BR, et al. Genomic and genetic characterization of cholangiocarcinoma identifies therapeutic targets for tyrosine kinase inhibitors. *Gastroenterology*. 2012; Vol.142: p.1021–1031.
72. Tada M, Omata M, Ohto M. High incidence of ras gene mutation in intrahepatic cholangiocarcinoma. *Cancer*. 1992; Vol.69: p.1115–1118.
73. Khan SA, Thomas HC, Toledano MB, et al. p53 Mutations in human cholangiocarcinoma: a review. *Liver Int*. 2005; Vol.25: p.704–716.
74. Kipp BR, Voss JS, Kerr SE, et al. Isocitrate dehydrogenase 1 and 2 mutations in cholangiocarcinoma. *Hum Pathol*. 2012; Vol.43: p.1552–1558.
75. Borger DR, Tanabe KK, Fan KC, et al. Frequent mutation of isocitrate dehydrogenase (IDH)1 and IDH2 in cholangiocarcinoma identified through broad-based tumor genotyping. *Oncologist*. 2012; Vol.17: p.72–79.
76. Wang P, Dong Q, Zhang C, et al. Mutations in isocitrate dehydrogenase 1 and 2 occur frequently in intrahepatic cholangiocarcinomas and share hypermethylation targets with glioblastomas. *Oncogene*. 2012.
77. Reitman ZJ, Parsons DW, Yan H. IDH1 and IDH2: not your typical oncogenes. *Cancer Cell*. 2010; Vol. 17: p. 215–216.
78. Rohle D, Popovici-Muller J, Palaskas N, et al. An inhibitor of mutant IDH1 delays growth and promotes differentiation of glioma cells. *Science*. 2013; Vol.340: p.626–630.

79. Wang F, Travins J, DeLaBarre B, et al. Targeted inhibition of mutant IDH2 in leukemia cells induces cellular differentiation. *Science*. 2013; Vol.340: p.622–626.
80. Oishi N, Kumar MR, Roessler S, et al. Transcriptomic profiling reveals hepatic stem-like gene signatures and interplay of miR-200c and epithelial-mesenchymal transition in intrahepatic cholangiocarcinoma. *Hepatology*. 2012; Vol.56: p.1792–1803.
81. Chen L, Yan HX, Yang W, et al. The role of microRNA expression pattern in human intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Hepatol*. 2009; Vol. 50: p. 358–369.
82. Wu YM, Su F, Kalyana-Sundaram S, et al. Identification of targetable FGFR gene fusions in diverse cancers. *Cancer discovery*. 2013; Vol.3: p.636–647.
83. Yamanaka S, Oлару AV, An F, et al. MicroRNA-21 inhibits Serpini1, a gene with novel tumour suppressive effects in gastric cancer. *Dig Liver Dis*. 2012; Vol.44: p.589–596.
84. Meng F, Henson R, Lang M, et al. Involvement of human micro-RNA in growth and response to chemotherapy in human cholangiocarcinoma cell lines. *Gastroenterology*. 2006; Vol.130: p.2113–2129.
85. Hofmann JJ, Zovein AC, Koh H, et al. Jagged1 in the portal vein mesenchyme regulates intrahepatic bile duct development: insights into Alagille syndrome. *Development*. 2010; Vol.137: p.4061–4072.
86. Zender S, Nickenleit I, Wuestefeld T, et al. A critical role for notch signaling in the formation of cholangiocellular carcinomas. *Cancer Cell*. 2013; Vol.23: p.784–795.
87. Jinawath A, Akiyama Y, Sripa B, Yuasa Y. Dual blockade of the Hedgehog and ERK1/2 pathways coordinately decreases proliferation and survival of cholangiocarcinoma cells. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2007; Vol.133: p.271–278.
88. El Khatib M, Kalnytska A, Palagani V, et al. Inhibition of hedgehog signaling attenuates carcinogenesis in vitro and increases necrosis of cholangiocellular carcinoma. *Hepatology*. 2013; Vol.57: p.1035–1045.
89. Sirica AE, Nathanson MH, Gores GJ, Larusso NF. Pathobiology of biliary epithelia and cholangiocarcinoma: proceedings of the Henry M and Lillian Stratton Basic Research Single-Topic Conference. *Hepatology*. 2008; Vol.48: p. 2040–2046.
90. Tanaka S, Sugimachi K, Kameyama T, et al. WISP1v, a member of the CCN family, is associated with invasive cholangiocarcinoma. *Hepatology*. 2003; Vol.37: p.1122–1129.
91. Junttila MR, de Sauvage FJ. Influence of tumour micro-environment heterogeneity on therapeutic response. *Nature*. 2013; Vol.501: p.346–354.
92. Sirica AE. The role of cancer-associated myofibroblasts in intrahepatic cholangiocarcinoma. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2012; Vol. 9: p.44–54.
93. Kalluri R, Zeisberg M. Fibroblasts in cancer. *Nat Rev Cancer*. 2006; Vol.6: p.392–401.
94. Dranoff JA, Wells RG. Portal fibroblasts: Underappreciated mediators of biliary fibrosis. *Hepatology*. 2010; Vol.51: p.1438–1444.
95. Okabe H, Beppu T, Hayashi H, et al. Hepatic stellate cells may relate to progression of intrahepatic cholangiocarcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2009; Vol.16: p.2555–2564.
96. Quante M, Tu SP, Tomita H, et al. Bone marrow-derived myofibroblasts contribute to the mesenchymal stem cell niche and promote tumor growth. *Cancer Cell*. 2011; Vol.19: p.257–272.
97. Li T, Li D, Cheng L, et al. Epithelial-mesenchymal transition induced by hepatitis C virus core protein in cholangiocarcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2010; Vol. 17: p.1937–1944.
98. Sato Y, Harada K, Itatsu K, et al. Epithelial-mesenchymal transition induced by transforming growth factor- β 1/Snail activation aggravates invasive growth of cholangiocarcinoma. *Am J Pathol*. 2010; Vol.177: p.141–152.
99. Korita PV, Wakai T, Ajioka Y, et al. Aberrant expression of vimentin correlates with dedifferentiation and poor prognosis in patients with intrahepatic cholangiocarcinoma. *Anticancer Res*. 2010; Vol.30: p.2279–2285.
100. Cadamuro M, Nardo G, Indraccolo S, et al. Platelet-derived growth factor-D and Rho GTPases regulate recruitment of cancer-associated fibroblasts in cholangiocarcinoma. *Hepatology*. 2013.

101. Fingas CD, Mertens JC, Razumilava N, et al. Targeting PDGFR-beta in Cholangiocarcinoma. *Liver Int.* 2012; Vol.32: p. 400–409.
102. Utispan K, Thuwajit P, Abiko Y, et al. Gene expression profiling of cholangiocarcinoma-derived fibroblast reveals alterations related to tumor progression and indicates periostin as a poor prognostic marker. *Mol Cancer.* 2010; Vol.9: p.13.
103. Baril P, Gangeswaran R, Mahon PC, et al. Periostin promotes invasiveness and resistance of pancreatic cancer cells to hypoxia-induced cell death: role of the beta4 integrin and the PI3kpathway. *Oncogene.* 2007; Vol.26: p.2082–2094.
104. Menakongka A, Suthiphongchai T. Involvement of PI3K and ERK1/2 pathways in hepatocyte growth factor-induced cholangiocarcinoma cell invasion. *World J Gastroenterol.* 2010; Vol.16: p.713–722.
105. Ohira S, Sasaki M, Harada K, et al. Possible regulation of migration of intrahepatic cholangiocarcinoma cells by interaction of CXCR4 expressed in carcinoma cells with tumor necrosis factor-alpha and stromal-derived factor-1 released in stroma. *Am J Pathol.* 2006; Vol.168: p.1155–1168.
106. Leelawat K, Leelawat S, Narong S, Hongeng S. Roles of the MEK1/2 and AKT pathways in CXCL12/CXCR4 induced cholangiocarcinoma cell invasion. *World J Gastroenterol.* 2007; Vol.13: p.1561–1568.
107. Terada T, Okada Y, Nakanuma Y. Expression of immunoreactive matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of matrix metalloproteinases in human normal livers and primary liver tumors. *Hepatology.* 1996; Vol. 23: p. 1341–1344.
108. Prakobwong S, Yongvanit P, Hiraku Y, et al. Involvement of MMP-9 in peribiliary fibrosis and cholangiocarcinogenesis via Rac1-dependent DNA damage in a hamster model. *Int J Cancer.* 2010; Vol.127: p.2576–2587.
109. Cohen SJ, Alpaugh RK, Palazzo I, et al. Fibroblast activation protein and its relationship to clinical outcome in pancreatic adenocarcinoma. *Pancreas.* 2008; Vol.37: p.154–158.
110. Mertens JC, Fingas CD, Christensen JD, et al. Therapeutic effects of deleting cancer-associated fibroblasts in cholangiocarcinoma. *Cancer Res.* 2013; Vol. 73: p. 897–907.
111. Ko KS, Peng J, Yang H. Animal models of cholangiocarcinoma. *Curr Opin Gastroenterol.* 2013; Vol.29: p.312–318.
112. Fava G, Marucci L, Glaser S, et al. gamma-Aminobutyric acid inhibits cholangiocarcinoma growth by cyclic AMP-dependent regulation of the protein kinase A/extracellular signal-regulated kinase 1/2 pathway. *Cancer Res.* 2005; Vol.65: p.11437–11446.
113. Pawar P, Ma L, Byon CH, et al. Molecular mechanisms of tamoxifen therapy for cholangiocarcinoma: role of calmodulin. *Clin Cancer Res.* 2009; Vol.15: p. 1288–1296.
114. Tang T, Zheng JW, Chen B, et al. Effects of targeting magnetic drug nanoparticles on human cholangiocarcinoma xenografts in nude mice. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2007; Vol.6: p. 303–307.
115. Zhang J, Han C, Wu T. MicroRNA-26a promotes cholangiocarcinoma growth by activating beta-catenin. *Gastroenterology.* 2012; Vol.143: p.246–526.
116. Olaru AV, Ghiaur G, Yamanaka S, et al. MicroRNA down-regulated in human cholangiocarcinoma control cell cycle through multiple targets involved in the G1/S checkpoint. *Hepatology.* 2011; Vol. 54: p.2089–2098.
117. Zhang K, Chen D, Wang X, et al. RNA Interference Targeting Slug Increases Cholangiocarcinoma Cell Sensitivity to Cisplatin via Upregulating PUMA. *Int J Mol Sci.* 2011; Vol.12: p.385–400.
118. Obchoei S, Weakley SM, Wongkham S, et al. Cyclophilin A enhances cell proliferation and tumor growth of liver fluke-associated cholangiocarcinoma. *Mol Cancer.* 2011; Vol.10: p.102.
119. Hou YJ, Dong LW, Tan YX, et al. Inhibition of active autophagy induces apoptosis and increases chemosensitivity in cholangiocarcinoma. *Lab Invest.* 2011; Vol. 91: p.1146–1157.
120. Xu X, Kobayashi S, Qiao W, et al. Induction of intrahepatic cholangiocellular carcinoma by liver-specific disruption of Smad4 and Pten in mice. *J Clin Invest.* 2006; Vol.116: p.1843–1152.
121. Farazi PA, Zeisberg M, Glickman J, et al. Chronic bile duct injury associated with fibrotic matrix microenvironment provokes cholangiocarcinoma in

- p53-deficient mice. *Cancer Res.* 2006; Vol. 66: p. 6622–6627.
122. Song H, Mak KK, Topol L, et al. Mammalian Mst1 and Mst2 kinases play essential roles in organ size control and tumor suppression. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010; Vol.107: p.1431–1436.
123. Lee KP, Lee JH, Kim TS, et al. The Hippo-Salvador pathway restrains hepatic oval cell proliferation, liver size, and liver tumorigenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010; Vol.107: p.8248–8253.
124. O'Dell MR, Huang JL, Whitney-Miller CL, et al. Kras(G12D) and p53 mutation cause primary intrahepatic cholangiocarcinoma. *Cancer Res.* 2012; Vol.72: p.1557–1567.
125. Sirica AE, Zhang Z, Lai GH, et al. A novel “patient-like” model of cholangiocarcinoma progression based on bile duct inoculation of tumorigenic rat cholangiocyte cell lines. *Hepatology.* 2008; Vol. 47: p.1178–1190.
126. Campbell DJ, Dumur CI, Lamour NF, et al. Novel organotypic culture model of cholangiocarcinoma progression. *Hepatol Res.* 2012; Vol.42: p.1119–1130.
127. Fava G, Alpini G, Rychlicki C, et al. Leptin enhances cholangiocarcinoma cell growth. *Cancer Res.* 2008; Vol.68: p.6752–6761.
128. Yang H, Li TW, Peng J, et al. A mouse model of cholestasis-associated cholangiocarcinoma and transcription factors involved in progression. *Gastroenterology.* 2011; Vol.141: p.378–388.
129. Plengsuriyakarn T, Eursitthichai V, Labunruang N, et al. Ultrasonography as a tool for monitoring the development and progression of cholangiocarcinoma in *Opisthorchis viverrini*/dimethylnitrosamine-induced hamsters. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2012; Vol.13: p.87–90.
130. Yamasaki S. Intrahepatic cholangiocarcinoma: macroscopic type and stage classification. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2003; Vol. 10: p.288–291.
131. Rimola J, Forner A, Reig M, et al. Cholangiocarcinoma in cirrhosis: absence of contrast washout in delayed phases by magnetic resonance imaging avoids misdiagnosis of hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 2009; Vol.50: p.791–798.
132. Vilgrain V. Staging cholangiocarcinoma by imaging studies. *HPB (Oxford)* 2008; Vol. 10: p.106–109.
133. Blechacz B, Gores GJ. Cholangiocarcinoma: advances in pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Hepatology.* 2008; Vol.48: p.308–321.
134. Patel AH, Harnois DM, Klee GG, et al. The utility of CA 19–9 in the diagnoses of cholangiocarcinoma in patients without primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol.* 2000; Vol. 95: p. 204–207.
135. Sapisochin G, Fidelman N, Roberts JP, Yao FY. Mixed hepatocellular cholangiocarcinoma and intrahepatic cholangiocarcinoma in patients undergoing transplantation for hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl.* 2011; Vol.17: p.934–942.
136. Endo I, Gonen M, Yopp AC, et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma: rising frequency, improved survival, and determinants of outcome after resection. *Ann Surg.* 2008; Vol.248: p.84–96.
137. Choi SB, Kim KS, Choi JY, et al. The prognosis and survival outcome of intrahepatic cholangiocarcinoma following surgical resection: association of lymph node metastasis and lymph node dissection with survival. *Ann Surg Oncol.* 2009; Vol. 16: p.3048–3056.
138. Li YY, Li H, Lv P, et al. Prognostic value of cirrhosis for intrahepatic cholangiocarcinoma after surgical treatment. *J Gastrointest Surg.* 2011; Vol.15: p.608–613.
139. Fabris L, Cadamuro M, Moserle L, et al. Nuclear expression of S100A4 calcium-binding protein increases cholangiocarcinoma invasiveness and metastasization. *Hepatology.* 2011; Vol.54: p.890–899.
140. Kuhlmann JB, Blum HE. Locoregional therapy for cholangiocarcinoma. *Curr Opin Gastroenterol.* 2013; Vol.29: p.324–328.
141. Valle J, Wasan H, Palmer DH, et al. Investigators ABCT. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. *N Engl J Med.* 2010; Vol.362: p.1273–1281.
142. Yamashita Y, Takahashi M, Kanazawa S, et al. Hilar cholangiocarcinoma. An evaluation of subtypes with CT and angiography. *Acta Radiol.* 1992; Vol.33: p.351–355.
143. Heimbach JK, Sanchez W, Rosen CB, Gores GJ. Trans-peritoneal fine needle aspiration biopsy of

- hilar cholangiocarcinoma is associated with disease dissemination. *HPB (Oxford)* 2011; Vol.13: p.356–360.
144. Moreno Luna LE, Kipp B, Halling KC, et al. Advanced cytologic techniques for the detection of malignant pancreatobiliary strictures. *Gastroenterology*.2006; Vol.131: p.1064–1072.
145. Barr Fritcher EG, Kipp BR, Voss JS, et al. Primary sclerosing cholangitis patients with serial polysomy fluorescence in situ hybridization results are at increased risk of cholangiocarcinoma. *Am J Gastroenterol*.2011; Vol.106:2023–2028.
146. Barr Fritcher EG, Voss JS, Jenkins SM, et al. Primary sclerosing cholangitis with equivocal cytology: Fluorescence in situ hybridization and serum CA 19–9 predict risk of malignancy. *Cancer Cytopathol*.2013.
147. Nagorney DM, Kendrick ML. Hepatic resection in the treatment of hilar cholangiocarcinoma. *Adv Surg*.2006; Vol.40: p.159–171.
148. Darwish Murad S, Kim WR, Harnois DM, et al. Efficacy of neoadjuvant chemoradiation, followed by liver transplantation, for perihilar cholangiocarcinoma at 12 US centers. *Gastroenterology*.2012; Vol.143: p.88–98.
149. Hong JC, Jones CM, Duffy JP, et al. Comparative analysis of resection and liver transplantation for intrahepatic and hilar cholangiocarcinoma: a 24-year experience in a single center. *Arch Surg*. 2011; Vol.146: p.683–689.
150. Geynisman DM, Catenacci DV. Toward personalized treatment of advanced biliary tract cancers. *Discov Med*. 2012; Vol.14: p.41–57.



Реклама

✓ Клинически доказанная эффективность

- гормонозависимого рака предстательной железы
- остеолитических, остеобластических и смешанных костных метастазов
- вторичного остеопороза
- кастрационно-рефрактерного рака предстательной железы

✓ Минимальное число побочных эффектов

✓ Высокое качество жизни пациентов

Бусерелин-лонг ФС, РУ: ЛСР-003576/10; Октреотид-лонг ФС (10 мг, 20 мг, 30 мг), РУ: ЛСР-003580/10; Резокластин ФС (5 мг и 4 мг), РУ: ЛСР-003578/10

ЗАО «Ф-СИНТЕЗ», Россия, 143422, Московская область, Красногорский район, с. Петрово-Дальнее, тел.: (495) 608-33-80, факс: (495) 608-13-80, e-mail: info@f-sintez.ru, www: f-sintez.ru


Ф-СИНТЕЗ