

ОБЗОРЫ REVIEWS

DOI: 10.21294/1814-4861-2019-18-1-103-115

УДК: 616.367-006.6-08

Для цитирования: Францев Д.Ю., Сергеева О.Н., Долгушин Б.И. Лечение гилюсной холангиокарциномы. Современное состояние вопроса. Сибирский онкологический журнал. 2019; 18 (1): 103–115. – doi: 10.21294/1814-4861-2019-18-1-103-115.

For citation: Frantsev D.Yu., Sergeeva O.N., Dolgushin B.I. Therapy for hilar cholangiocarcinoma. Siberian Journal of Oncology. 2019; 18 (1): 103–115. – doi: 10.21294/1814-4861-2019-18-1-103-115.

ЛЕЧЕНИЕ ГИЛЮСНОЙ ХОЛАНГИОКАРЦИНОМЫ. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ВОПРОСА

Д.Ю. Францев, О.Н. Сергеева, Б.И. Долгушин

НИИ клинической и экспериментальной радиологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. Н.Н. Блохина» МЗ России, г. Москва, Россия
Россия, г. Москва, 115478, Каширское шоссе, 24. E-mail: frantsev_d@mail.ru

Аннотация

Цель исследования – представить методы билиарной декомпрессии и специфического противоопухолевого лечения гилюсной холангиокарциномы (опухоли Клацкина), проанализировав их сильные и слабые стороны. **Материал и методы.** Проведен поиск доступных литературных источников, опубликованных в базах Pubmed, Medline, Elibrary и др. Для написания данного обзора было найдено и использовано 118 источников, опубликованных с 1921 по 2018 г. **Результаты.** Гилюсная холангиокарцинома – редкая и тяжело протекающая злокачественная опухоль гепатопанкреатобилиодуоденальной зоны, отличающаяся медленным перидуктальным инфильтративным ростом и поздним метастазированием, приводящая к летальному исходу чаще всего из-за локальных осложнений. Оптимальным методом дренирования желчного дерева при этой патологии на данный момент является чрескожная чреспеченочная холангиостомия (ЧЧХС) без последующей установки билиарных эндопротезов. ЧЧХС – наиболее безопасная, технически доступная методика с воспроизводимым результатом. Транспиллярная декомпрессия при опухоли Клацкина технически выполнима лишь в 40 % случаев. Среди специфических противоопухолевых методов единственным радикальным считается хирургическая резекция желчных протоков в сочетании с обширными резекциями печени. При этом результаты хирургического лечения сложно назвать удовлетворительными, а большинство пациентов и вовсе являются неоперабельными. В связи с этим все более широкое распространение получают локорегионарные технологии, среди которых наиболее известными являются лучевая терапия, радиочастотная абляция и фотодинамическая терапия (ФДТ). Среди локальных методик предпочтение следует отдавать ФДТ в связи с ее безопасностью, эффективностью, возможностью многократного повторения процедур, а также технической и финансово-экономической доступностью. **Заключение.** Современные подходы к лечению идеологически мало отличаются от предложенных первыми исследователями в середине XX века и сводятся к ликвидации билиарной стриктуры и поддержанию нормального пассажа желчи в течение максимально возможного времени. Однако, несмотря на стратегическую стагнацию, достигнуты значительные тактические успехи, которые позволили добиться кратного увеличения продолжительности жизни ранее считавшихся инкурабельными больными.

Ключевые слова: опухоль Клацкина, гилюсная холангиокарцинома, локорегионарные технологии, билиарная стриктура, билиарная декомпрессия, противоопухолевое лечение, продолжительность жизни, эпидемиология, внепеченочные желчные протоки, рост опухоли, чрескожная чреспеченочная холангиостомия, транспиллярная декомпрессия.

THERAPY FOR HILAR CHOLANGIOCARCINOMA

D.Yu. Frantsev, O.N. Sergeeva, B.I. Dolgushin

Clinical and Experimental Radiology Research Institute, N.N.Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia
24, Kashirskoe shosse, 115478-Moscow, Russia. E-mail: frantsev_d@mail.ru

 Францев Дмитрий Юрьевич, frantsev_d@mail.ru

Abstract

Purpose: to present different modalities of biliary decompression and specific antitumor treatment of hilar cholangiocarcinoma (Klatskin tumor). **Material and Methods.** The review was based on 318 publications available from Pubmed, Medline, Elibrary, etc. in the interval time between 1921-2018. **Results.** Hilar cholangiocarcinoma is a rare hepatobiliary malignancy with dismal prognosis demonstrating slow periductal infiltrative growth, late metastasis and causing death mainly due to local complications. Percutaneous transhepatic biliary drainage (PTBD) is the optimal way of biliary decompression for malignant hilar strictures nowadays. PTBD is the safest, technically accessible technique with reproducible results. Transpapillary decompression in Klatskin tumor patients is technically feasible in 40 % of cases only. Biliary resection accompanied by major hepatectomy is considered the only curative modality to the date, but its results aren't satisfactory as well as the majority of patients aren't seemed the surgical candidates. Thus the locoregional technologies, i.e. radiation therapy, radiofrequency ablation and photodynamic therapy (PDT), are widely spread. PDT should be preferred over other local modalities due to safety, efficiency, possibility of reinterventions, technical and economic accessibility. **Conclusion.** Modern approaches to the management of Klatskin tumor do not differ much from the those proposed by the first researchers in the middle of the XXth century and comes down to the biliary stricture dilatation and the sustenance of the normal bile passage as long as possible. However, despite the strategic stagnation, significant tactical successes were achieved thus allowing significant prolongation of survival in previously considered incurable patients.

Key words: Klatskin tumor, hilar cholangiocarcinoma, locoregional technology, biliary strictures, biliary decompression, antitumor treatment, life expectancy, epidemiology, extrahepatic bile ducts, tumor growth, percutaneous transhepatic cholangiostomy, transpapillary decompression.

1. Гиллюсная холангиокарцинома. Общие сведения об опухоли

1.1. Истоки исследования. Первое упоминание в литературе о «склерозирующей и медленно растущей аденокарциноме долевых внутрипеченочных желчных протоков», вызывающей механическую желтуху, принадлежит W. Altemeier et al. (1957) [1]. В 1965 г. американский исследователь G. Klatskin подробно описал серию из 13 клинических наблюдений «необычной, относительно небольшой и медленно растущей опухоли, имеющей тенденцию оставаться резко локализованной и сопровождаться билиарной обструкцией, печеночной недостаточностью и инфекционными осложнениями» [2]. С этого момента заболевание было выделено в отдельную нозологическую единицу и стало известно под именем своего исследователя – опухоль Клацкина (ОК). Под таким названием оно обозначено в разделе морфологии МКБ-10 (код M8162/3), а вот в разделе новообразований оно может учитываться в двух группах – «опухоль внепеченочных желчных протоков» (код C24.0) и «рак печени и внутрипеченочных желчных протоков» (код C22). Кроме того, в научных публикациях используется множество синонимов заболевания: рак проксимальных внепеченочных желчных протоков, холангиокарцинома конfluence желчевыводящих путей, гиллюсная холангиокарцинома, перихилярная холангиокарцинома, воротная холангиокарцинома и др.

1.2. Эпидемиология. Отдельного статистического учета заболеваемости опухолью Клацкина в России, как и в большинстве стран мира, не существует. В официальном статистическом сборнике «Злокачественные новообразования в России в

2016 г.» больные гиллюсной холангиокарциномой учитываются в группах «рак печени и внутрипеченочных желчных протоков» (код C22) и «рак желчного пузыря и внепеченочных желчных протоков» (код C23, C24), абсолютное число заболевших составило в 2016 г. 8 320 и 3 654, а прирост заболеваемости за 10 лет – 26,64 % и 11,84 % соответственно [3]. Сложно точно сказать, какая доля в этих двух группах приходится на больных опухолью Клацкина, однако, по оценкам ряда авторов, рак проксимальных внепеченочных желчных протоков составляет до 70 % всего холангиоцеллюлярного рака. Заболеваемость существенно различается в зависимости от региона и варьирует от 2–6 случаев на 100 000 жителей в странах Западной Европы и Северной Америки до 113 на 100 000 населения в странах Ближнего и Среднего Востока, Северной Африки, что обусловлено пищевыми факторами и паразитарными заболеваниями [4–11]. В связи с этим первые научные работы, проведенные западными исследователями, были основаны на опыте лечения нескольких десятков больных. В начале 2000-х годов появились данные мультицентровых азиатских, прежде всего корейских, канцер-регистров, представляющие значительную ценность в силу как большого числа наблюдений (более тысячи), так и проспективного набора материала [12, 13]. Россия занимает промежуточное положение между Востоком и Западом, в крупных исследовательских центрах количество наблюдений не превышает 300 пациентов [9, 14–17].

Факторами риска опухолевой трансформации эпителиоцитов желчных протоков являются заболевания, приводящие к хроническому воспалительному процессу в их стенках. К ним относятся хронические вирусные гепатиты В/С, фиброз и

цирроз печени, гепатикохоледохолитиаз, хронический холецистит, неалкогольный стеатогепатит, паразитарные инвазии, вызываемые плоскими червями класса трематод *Opistorchis viverrini* и *Clonorchis sinensis*. Чаще всего холангиоцеллюлярный рак печени ассоциируется с первичным склерозирующим холангитом (ПСХ) и воспалительными заболеваниями кишечника. Холангиокарцинома развивается у 5–15 % пациентов с ПСХ, при этом заболеваемость в течение года составляет 0,6–1,5 % [6]. Также к факторам риска относят возраст старше 60 лет, мужской пол, хронический панкреатит, кисты желчных протоков, метаболический синдром [5–7, 11, 18–20].

1.3. Особенности роста и структуры опухоли. Общепринятая «локализационная» классификация холангиокарцином с делением на опухоли внутривнутрипеченочных, проксимальных и дистальных внепеченочных желчных протоков сложилась исторически ввиду того, что у истоков изучения данной нозологии стояли хирурги. Опухоль Клацкина рассматривались как карцинома эпителия проксимальных внепеченочных желчных протоков, развивающаяся в формальных границах от места впадения пузырного протока в гепатикохоледох до секторальных желчных протоков. Это создавало удобства для выбора оперативного пособия, но мало отражало особенности биологического поведения опухоли. В дальнейшем стало очевидно, что течение заболевания определяется не столько локализацией, сколько типом роста опухоли, частота встречаемости которого варьирует в разных отделах билиарного тракта [12, 21, 22]. Для ОК, как и других холангиокарцином, выделяют несколько макроскопических форм роста: масс-образующий (mass-forming), перидуктально-инфильтративный (periductal-infiltrating) и внутривнутрипротоковый (intraductal), – существенно различающихся по прогнозу продолжительности жизни [21, 22]. Подавляющее большинство карцином проксимальных внепеченочных желчных протоков относятся к перидуктально-инфильтративному типу, который в данном обзоре в дальнейшем будет рассматриваться в качестве базисного варианта [23]. Гиллюзные холангиокарциномы чаще представлены высокодифференцированными аденокарциномами ацинарного, тубулярного, трабекулярного или папиллярного типа [14, 18, 24, 25]. Их особенностью является выраженная десмопластическая опухолевая строма, которая содержит большое количество опухоли-ассоциированных фибробластов, а также воспалительных клеток, в частности опухоли-ассоциированных макрофагов [1, 14, 26]. Второй отличительной чертой этой опухоли является инфильтративный характер роста и отсутствие четкой демаркации от окружающих тканей, в связи с чем в клинической практике билиарная стриктура длительное время принималась за зону неопластического поражения. Интерес к опреде-

лению циркулярных и лонгитудинальных границ опухоли возник позже и был обусловлен неудовлетворительными результатами изолированных резекций желчных протоков, выполнявшихся на начальных этапах становления билиарной онкохирургии. В 80-е годы XX века в попытках радикального удаления ОК протоковые резекции стали дополняться гемигепатэктомиями. Последующее морфологическое исследование удаленных препаратов легло в основу изучения особенностей локорегионарного распространения опухоли и ее взаимоотношений с окружающими тканями. Н. Shimada et al., исследовав протяженность опухолевой инфильтрации вдоль стенки желчных протоков на 29 препаратах, показали, что только в 1 наблюдении опухоль распространялась исключительно по слизистой оболочке, в 3 – по слизистой оболочке и трансмурально, а в подавляющем большинстве случаев (n=25) распространение опухоли происходило трансмурально без вовлечения слизистой оболочки. Еще более любопытными были данные о лонгитудинальных границах: в проксимальном направлении микроскопически определяемая неопластическая инфильтрация распространялась от края билиарной стриктуры вдоль стенки желчного протока в среднем на 16,8 мм (10–85 мм), причем это расстояние во многом зависело от гистотипа ОК и при наиболее распространенной тубулярной аденокарциноме в среднем составляло 22,6 мм [27]. Хотя эти данные относились к удаленным препаратам, логично предположить, что сходные закономерности наблюдаются и в остающейся части печени и желчных протоках. Перидуктально-инфильтративный рост опухоли в большинстве случаев выражается в инвазии прилежащих трубчатых структур. По данным Natsume et al., исследовавших морфологический материал после 201 резекции, инвазия лимфатических сосудов встречается в 79,4 %, периневральная инвазия – в 90 %, венозная инвазия – в 50,2 %, инвазия в паренхиму – в 76,9 % случаев [28]. Наличие любого из перечисленных типов инвазии достоверно ухудшает прогноз заболевания [28, 29].

1.4. Естественное течение заболевания. Описательная картина развития заболевания без специального лечения, то, что в англоязычной литературе определяется понятием «natural history», является базисом, от которого отталкивается исследователь в оценке методик лечения. Общепринятого терминологического аналога «natural history» в отечественной научной литературе не существует, в связи с чем в дальнейшем будет использоваться дословный перевод – «естественное течение». Несмотря на очевидную важность, тема естественного течения гиллюзной холангиокарциномы изучена недостаточно; информация, которую удалось найти, представляется скудной и фрагментарной.

Ранние клинические стадии (преджелтушный период) ОК характеризуются неспецифическими проявлениями, а заболевание в это время диагностируется крайне редко [30, 31]. У многих пациентов в разные сроки до развития механической желтухи отмечаются кожные проявления (зуд, сыпь), а также малые признаки синдрома портальной гипертензии (воспалительные заболевания слизистой двенадцатиперстной кишки и желудка, геморрой), на основании которых сложно заподозрить гилусную холангиокарциному. Наиболее часто заболевание распознается когда появляется безболевая механическая желтуха, ахоличный стул и темная моча [2, 14, 24, 25, 32, 33]. Также на данной стадии заболевания могут отмечаться кожный зуд – в 87 %, холангит – в 52,4 % (в том числе с образованием холангиогенных абсцессов печени – в 20 %), потеря массы тела – в 20 %, боли в эпигастрии и правой подреберной области – в 15,6 % [14]. В отдельную группу следует отнести больных, страдающих ПСХ, у которых клиническое течение и прогноз гилусной холангиокарциномы существенно отличаются от общей популяции, а продолжительность жизни определяется скорее вторичным билиарным циррозом печени и его осложнениями, чем опухолевым процессом [34].

Для опухоли Клацкина характерен медленный рост и относительно позднее отдаленное метастазирование [2, 35]. Тем не менее она относится к числу наиболее тяжело протекающих новообразований гепатопанкреатобилиодуоденальной области. Локализация ОК в стратегически важной анатомической зоне – конfluence печеночных протоков – приводит к быстрому развитию катстрофических осложнений: механической желтухе, острому холангиту, холангиогенным абсцессам печени, сепсису, портальной гипертензии, варикозному расширению вен пищевода, язвенным поражениям верхних отделов желудочно-кишечного тракта с высоким риском фатальных кровотечений. Также необходимо учитывать выраженное катаболизирующее действие холангиокарцином, следствием которого является тяжелая эндогенная интоксикация и кахексия.

Сведения о продолжительности жизни при естественном течении ОК представлены в немногочисленных работах азиатских авторов. По данным J. Park et al., медиана выживаемости больных гилусной холангиокарциномой без противоопухолевого лечения, даже при дренировании желчных протоков, составляет 5,9 мес [12]. Необходимо отметить, что в силу выполненного билиарного дренирования, со строго научной позиции эти данные не вполне укладываются в определение естественного течения. Однако сравнительных данных по продолжительности жизни больных опухолью Клацкина, которым не проводилась билиарная декомпрессия, в литературе нами не найдено. В свою очередь J.H. Ji et al. в мультицентровом южнокорейском исследовании на смешанной группе

больных с различными билиарными злокачественными опухолями не нашли достоверной разницы в медиане выживаемости пациентов, которым проводилось или не проводилось дренирование желчных протоков – 8,3 против 6,2 мес соответственно ($p=0,357$), если в дальнейшем они не получали противоопухолевого лечения [13].

Таким образом, гилусная холангиокарцинома является редкой и недостаточно изученной опухолью, характеризующейся местным инфильтративным ростом и поздним отдаленным метастазированием. Заболевание чаще всего диагностируется на стадии тяжелых осложнений и имеет плохой прогноз продолжительности жизни.

2. Современные подходы к лечению. Результаты

Методы лечения гилусной холангиокарциномы можно разделить на два больших раздела – билиарную декомпрессию и собственно противоопухолевое лечение.

2.1. Билиарная декомпрессия. Основной принцип лечения гилусной холангиокарциномы был заложен еще Дж. Клацкином, написавшим в своей классической статье, что, «поскольку смерть пациента редко связана с массивной опухолевой инвазией печени или экстрапеченочным распространением, паллиативные хирургические вмешательства, направленные на разрешение билиарной обструкции, эффективны в разрешении симптомов и продлении жизни» [2]. Лечение опухоли Клацкина начинается с билиарной декомпрессии, задачей которой является обеспечение желчеотведения от печени посредством восстановления естественного либо создания альтернативного пути оттока с целью купирования явлений механической желтухи и гнойного холангита.

2.1.1. Хирургические методы дренирования желчных протоков. Изначально дренирование желчных протоков при проксимальных стриктурах выполнялось посредством открытых хирургических вмешательств, которые включали в себя реканализацию опухоли и транспеченочное дренирование или паллиативную резекцию желчных протоков с формированием анастомозов на транспеченочных дренажах. Доля осложнений и летальность при этих операциях достигали до 45 и 11 % соответственно [36, 37]. В настоящий момент такие вмешательства имеют скорее историческое значение и выполняются только в тех случаях, когда малоинвазивные вмешательства недоступны либо технически неуспешны.

2.1.2. Чрескожная чреспеченочная холангиостомия (ЧЧХС). ЧЧХС (антеградная холангиостомия) – метод билиарной декомпрессии путем создания альтернативного желчеоттока через пластиковый катетер, установленный во внутрпеченочные желчные протоки через переднюю брюшную

стенку или межреберье и паренхиму печени под контролем методов визуализации. Ее предтечей была методика чрескожной пункции желчного пузыря с последующей холангиографией, описанная Н. Burckhardt и N. Muller в 1921 г. [38]. На 60–80-е гг. XX века пришлось активное развитие ЧЧХС по двум направлениям – стилет-катетерного дренирования и дренирования по Seldinger с использованием гибкой пункционной иглы СНИВА, причем последний способ стал общепринятым в настоящее время [39, 40]. Интервенционное дренирование на этапе становления метода было сопряжено с высокой послеоперационной летальностью (до 33 %) и частотой осложнений (до 74 %), сравнимыми и даже превышающими таковые для открытых вмешательств. Наиболее тяжелыми осложнениями являются кровотечения в протоки и брюшную полость, желчеистечения, сепсис [41–43]. По мере накопления опыта с начала 1990-х гг. стала отмечаться тенденция к уменьшению послеоперационной летальности до приемлемых 4,3–8,9 % к 2010-м [40, 44]. ЧЧХС, помимо рисков интервенционного вмешательства, также предполагает оставление в просвете желчных протоков хронического инородного тела (постоянного наружного или наружно-внутреннего дренажа), что сопровождается риском его частичной или полной миграции, обтурации, инфицирования, развития хронического рецидивирующего холангита и сепсиса, с которыми сталкиваются многие пациенты в средне- и долгосрочной перспективе [45]. Реверсивный (наружный или наружно-внутренний) режим функционирования низведенного за зону опухолевой стриктуры холангиостомического дренажа позволяет обеспечить не только возврат желчи в двенадцатиперстную кишку, но и управление гидродинамическим давлением в желчных протоках, что имеет решающее значение при обструкциях холангита.

2.1.3. Транспапиллярная декомпрессия. Примерно в те же годы, что и ЧЧХС, во второй половине XX века, развивалась методика ретроградного дренирования желчных протоков, направленная на восстановление естественного пути желчеоттока путем транспапиллярной установки назобилиарных катетеров или каркасных конструкций (стентов) через область стриктуры в двенадцатиперстную кишку. Первое описание эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии сделано в 1969 г., а успешное эндопротезирование общего желчного протока – в 1980 г. [46, 47]. Мощным толчком к развитию ретроградного билиарного дренирования послужили модификация конструкции дуоденоскопа с увеличением диаметра рабочего канала и создание специальных пластиковых, а впоследствии и металлических стентов [48, 49]. С 1981 г. начато дренирование не только дистальных, но и проксимальных стриктур, вызванных злокачественным поражением ворот

печени [50]. Спектр тяжелых осложнений при ретроградном дренировании несколько отличается от таковых при антеградном – острый панкреатит, перфорация, кровотечения, сепсис; однако они также сопровождаются достаточно высокой летальностью – до 10 % [51]. Необходимо отметить, что ретроградное эндопротезирование проксимальных билиарных стриктур при ОК технически успешно лишь в 30–40 % [52, 53].

2.1.4. Билиарное стентирование. Эндобилиарное протезирование представляет собой антеградную или ретроградную установку в область стриктуры желчных протоков специальных каркасных конструкций (стентов) для расширения просвета и восстановления проходимости. Существует множество модификаций стентов, среди которых можно выделить две принципиальные разновидности: пластиковые и металлические саморасширяющиеся [51]. Первые могут устанавливаться временно или постоянно, а последние являются окончательным способом восстановления желчеоттока. Протезирование металлическими стентами изначально представлялось надежным методом разрешения механической желтухи, на который возлагались большие надежды, поскольку он избавлял пациента от физических и психологических страданий, связанных с наружными дренажами. Однако энтузиазм исследователей быстро сменился разочарованием. Дело в том, что установленный в желчные протоки стент становится матрицей для оседания солей желчных кислот и бактериальных пленок, а также способствует разрастанию грануляционной ткани вследствие активного хронического воспаления. В результате эндопротез обтурируется и становится источником гнойного рецидивирующего холангита, а затем бактеремии и сепсиса. Медиана проходимости билиарных стентов, независимо от способа установки, составляет 6–8 мес при высоких билиарных стриктурах [51, 54–56], а удаление саморасширяющегося стента практически невозможно [57]. Это обстоятельство скомпрометировало использование металлических эндопротезов у больных с доброкачественными билиарными стриктурами и большой ожидаемой продолжительностью жизни. У пациентов, страдающих раком проксимальных внепеченочных желчных протоков, медиана выживаемости без специфического противоопухолевого лечения составляет 5–6 мес, и прежде стентирование желчных протоков могло, хотя и с оговорками, рассматриваться в качестве средства паллиативной помощи, поскольку с проблемами обтурации сталкивались лишь единичные «долгжители». В настоящее время медиана выживаемости неоперабельных больных ОК, получающих локорегионарное лечение, превышает медиану проходимости стентов в несколько раз, в связи с чем проблема обтурации стентов может встать практически перед каждым пациентом [17, 58, 59]. Рестентирование нельзя рассматривать в качестве

адекватного способа разрешения проблемы, ведь источник – инфицированное инородное тело – не удаляется.

Вопрос выбора метода желчеотведения у больных опухолью Клацкина остается дискуссионным. Ретроградное дренирование при проксимальных стриктурах, как было отмечено, технически осуществимо менее чем в половине случаев, поэтому в качестве хорошо воспроизводимого метода билиарной декомпрессии у этой категории больных можно рассматривать лишь ЧЧХС [52, 53]. Помимо технического успеха и непосредственных осложнений антеградных или ретроградных вмешательств, необходимо также принимать во внимание, что при любом способе дренирования в билиарном тракте остается инородное тело, обрекающее пациента на хронический рецидивирующий холангит. Хотя наружная холангистомы значительно ухудшает качество жизни больных, ее преимущества – управление внутрипротоковым давлением и простота билиарной санации – часто являются решающими в выборе способа декомпрессии.

2.2. Специфическое лечение

2.2.1. Хирургическое лечение. Опухоль Клацкина – относительно небольшое, ограниченное образование с поздним отдаленным метастазированием, приводящее к смерти больного в первую очередь из-за локальных осложнений, и на первый взгляд кажется идеально подходящей для хирургического лечения при условии его радикальности. Эволюцию хирургических методов на протяжении последних 50 лет можно охарактеризовать как погоню за тотальным удалением опухоли: паллиативные дренирующие вмешательства сменились попытками радикальных резекций внепеченочных желчных протоков, которые впоследствии стали дополняться обширными резекциями печени, магистральных сосудов с различными видами протезирования и, наконец, трансплантацией печени [14, 60]. Однако расширение объемов операций, сопровождающееся ростом числа осложнений, которые даже в специализированных центрах могут превышать 50 %, значимо не увеличило число резектабельных больных и дало более чем скромные отдаленные результаты [14, 16, 60]. По данным ряда исследователей, резектабельность при ОК составляет 30–50 %, частота рецидивов даже при условии R0-резекции достигает 76 % в течение 7 лет, а 5-летняя выживаемость после хирургического лечения, по самым оптимистичным представлениям, варьирует от 10 до 40 % [11, 61–63]. Высокая доля нерадикальных операций и как следствие локальных рецидивов обусловлена, в первую очередь, отсутствием адекватной предоперационной оценки проксимальной границы опухоли. Общепринятая классификация Bismuth-Corlette, основанная на систематизации проекционных рентгеновских изображений внутренних контуров желчных протоков, не дает полного представления о распространении процесса ввиду

протяженного, преимущественно проксимального перидуктального роста опухоли при макроскопически не измененной стенке желчных протоков [27]. При сравнении типа поражения по Bismuth-Corlette, установленного на основании МРТ, КТ и чрескожной чреспеченочной холангиографии, с таковым по данным операционных находок точность предоперационной диагностики составила 48 %. Проведенный метаанализ, в который были включены 540 пациентов, не показал клинической значимости данной классификации [64].

Таким образом, необходимо признать, что хирургические методики на современном этапе показаны лишь узкой группе пациентов, а их результаты дают хоть и лучшие из существующих, однако неудовлетворительные результаты, и большинство из оперированных больных в ближайшей перспективе вынуждены повторно обращаться за помощью.

Европейская ассоциация по изучению печени (EASL) не дает четких рекомендаций по выполнению трансплантации печени при холангиоцеллюлярном раке [65]. Согласно литературным данным, опубликованным в начале 2000-х гг., частота рецидивов при таких операциях достигает 80 %, 5-летняя выживаемость не превышает 23 % [66, 67]. Отдаленные результаты такого лечения в России также признаны неудовлетворительными, поэтому, согласно национальным клиническим рекомендациям «Российского трансплантологического общества» (2013), это заболевание является противопоказанием к трансплантации печени [68]. С 2004 г. стали публиковаться результаты лечения гилосной холангиокарциномы по «протоколу Мей», включающему химиолучевое лечение с последующей трансплантацией печени, что, по данным авторов, позволило снизить частоту рецидивов после трансплантации печени до 17–20 % и добиться 5-летней выживаемости на уровне выдающихся 54–76 % [69–72]. Однако при более подробном рассмотрении этих работ оказывается, что среди перенесших трансплантацию печени необычайно велика доля пациентов (до 61–65 %), страдающих опухолью Клацкина на фоне ПСХ. Интересным и неоднозначным представляется также факт, что диагноз опухоли не был подтвержден морфологически у всех пациентов до начала лечения. Диагностическими критериями ОК, помимо цито- и гистологического исследования, считались наличие очагового образования в воротах печени по данным методов визуализации, а также билиарной стриктуры и повышенного опухолевого маркера СА 19–9 более 100 ЕД/мл в отсутствие клинически выраженного бактериального холангита. Точное число пациентов без морфологической верификации диагноза не указано [72]. Среди факторов плохого прогноза (рецидива заболевания после трансплантации) авторы указывают перинеуральную инвазию опухоли [69], которая, как уже отмечалось ранее, является характерным

признаком «классической» опухоли Клацкина (встречается в 90 %). Поэтому объективно судить о результатах трансплантации печени у пациентов, страдающих опухолью Клацкина без ПСХ, затруднительно, требуется дальнейшее изучение этого вопроса. Возможно, трансплантация печени может иметь преимущества у пациентов, прогноз жизни которых определяется не столько опухолевой прогрессией, сколько билиарным циррозом.

2.2.2. Лекарственное лечение. В доступной литературе, посвященной лекарственному лечению опухолей гепатопанкреатодуоденальной зоны (ГПДЗ), больные гиллюсной холангиокарциномой не выделяются в отдельную группу [13, 73, 74]. Опухоли ГПДЗ крайне разнородны; среди них можно выделить новообразования плохого (внутрипеченочный холангиоцеллюлярный рак, рак желчного пузыря, рак поджелудочной железы), умеренного (гиллюсная холангиокарцинома) и относительного благоприятного (рак фатерова сосочка) прогноза, причем продолжительность жизни при естественном течении между крайними прогностическими формами может различаться в 2,5 раза – от 4,4 до 11,2 мес [13]. Тем не менее стандартной химиотерапией I линии в большинстве стран при любой форме неоперабельного (местнораспространенного или метастатического) холангиоцеллюлярного рака является комбинация гемцитабина с производными платины, которая считается эффективнее других режимов в отношении противоопухолевой активности, контроля роста опухоли и позволяет достичь медианы общей выживаемости 8–10 мес в объединенных группах [18, 75]. При этом не принимается во внимание, что медиана выживаемости в этих группах в отсутствие высокоэффективных препаратов в настоящее время в значительной степени отражает не столько результаты лекарственного лечения, сколько соотношение в них пациентов с «благоприятными» и «неблагоприятными» формами опухолей ГПДЗ. Таким образом, неадаптированный перенос результатов лекарственного лечения в этих группах на опухоли Клацкина представляется не вполне корректным.

Противопоказаниями к системному лечению являются объективный статус пациента ECOG>1, превышение уровня гипербилирубинемии свыше двух норм, а также уровня трансаминаз более чем в 5–8 раз. Признаки нарушения белково-синтетической функции печени и обострения хронического холангита являются относительными противопоказаниями к проведению химиотерапии [18, 75]. Имеются данные, что наличие или отсутствие билиарных дренажей (стентов) не влияет на выживаемость пациентов, получающих химиотерапию [76].

2.2.3. Локальные методы лечения. Разработка локальных методов лечения также является следствием развития представлений об опухоли Клацкина как о местном процессе, развивающемся

в стратегически важной анатомической зоне – конfluence желчных протоков. Предполагалось, что реканализация желчных протоков путем некротизации внутрипросветного компонента опухоли посредством технологий, базирующихся на различных физических принципах, будет способствовать улучшению качества и увеличению продолжительности жизни этой категории больных. Наиболее известными из локальных методов являются лучевая терапия (дистанционная и/или брахитерапия), фотодинамическая терапия и радиочастотная абляция.

2.2.3.1. Лучевая терапия. Первые сообщения об успешном применении лучевой терапии при гиллюсной холангиокарциноме относятся к концу 80-х – началу 90-х гг. XX века [77–79]. Эта методика представлена наиболее распространенной в данное время дистанционной лучевой терапией (ДЛТ) и менее известной эндобилиарной лучевой терапией (интралюминальная, контактная лучевая терапия, брахитерапия), предполагающей позиционирование источников излучения (как правило, ¹⁹²Ir) в просвет желчного протока через наружный холангиостомический или назобилиарный дренаж, что позволяет достичь большой локальной дозы [80].

Необходимо отметить, что в опубликованных работах нам не удалось обнаружить четких рекомендаций по выбору вида лучевой терапии: выполнение ДЛТ, брахитерапии или их сочетания, по всей вероятности, определяется наличием оборудования и профессиональным опытом лучевого терапевта. Дозы и режимы облучения варьируют в значительных пределах: СОД от 28 до 70 Гр и количество фракций от 3 до 46 [17, 80–82]. Данные об уровне осложнений также широко разнятся – от 12 до 88 % [82, 83].

Среди осложнений лучевой терапии описаны тошнота, рвота, болевой синдром, лихорадка, диарея, потеря веса, желтуха, холангит, асцит/обструкция вен портальной системы, кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта, стеноз двенадцатиперстной кишки или отключенной по Ру петли тощей кишки [17, 80–87]. Формирование билиарной стриктуры рассматривается не как осложнение, а как закономерный результат радиотерапии [87]. Постлучевой фиброз не является значимой проблемой у неоперабельных пациентов, поскольку у них невозможно избежать протезирования желчных протоков посредством стентов или наружных дренажей в отдаленном периоде. Однако у пациентов после R1/R2 резекций лучевая терапия может носить радикальный характер, поэтому развитие рубцовой билиарной стриктуры является инвалидизирующей ситуацией, которая даже в отсутствие опухоли потребует установки в желчные протоки постоянных инородных тел, провоцирующих хронический рецидивирующий холангит.

Интересной представляется работа M.F. Gerhards et. al [83], где более подробно освещаются

результаты адьювантной лучевой терапии (ДЛТ, брахитерапии и сочетанной лучевой терапии) опухоли Клацкина. Показано, что медиана выживаемости пациентов, получавших послеоперационное лучевое лечение, была в 3 раза выше, чем у больных без адьювантной терапии (24 против 8 мес), однако способ облучения (ДЛТ или ДЛТ + внутривенная брахитерапия) на продолжительность жизни не влиял. При этом в группе ДЛТ + внутривенная брахитерапия в сравнении с ДЛТ отмечался существенно больший уровень осложнений: холангит встречался в 63 % против 32 %, асцит/обструкция вен портальной системы – в 32 % против 18 %, кровотечения из верхних отделов ЖКТ – в 22 % против 14 %.

В ряде исследований было показано, что применение ДЛТ без комбинирования с другими методами лечения приводило к увеличению общей выживаемости больных холангиокарциномой [80, 81, 84, 85]. Однако эти данные были подвергнуты сомнению в недавнем исследовании E.L. Pollom et al., которые на большой выборке (2343 пациента) с использованием метода псевдорандомизации, устраняющего влияние вмешивающихся факторов (кофандеров), показали отсутствие достоверной разницы в выживаемости у больных, получавших или не получавших лучевую терапию (9,3 против 10 мес). При этом авторы отмечают, что в группе больных, получавших химиотерапию, комбинация с лучевой терапией приводила к достоверному увеличению продолжительности жизни (скорректированное отношение рисков 0,82 (95 % 0,70–0,97, $p=0,02$)) [88].

В России применение эндобилиарной лучевой терапии у больных гиллюсной холангиокарциномой ограничено одним медицинским учреждением – НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина [17, 87]. Е.С. Макаров и соавт. показали, что применение внутрисветовой лучевой терапии (иногда в сочетании с ДЛТ) приводит к статистически значимому увеличению продолжительности жизни по сравнению с паллиативным дренированием желчных протоков: выживаемость в основной группе составила 100, 91,4, 72,8, 47,2 и 36,3 % в течение 3, 6, 9, 12 и 24 мес соответственно, против 94,5, 56,4, 47,3, 7,3 и 0 % в группе контроля за тот же период наблюдений [17].

В отношении брахитерапии в одном из последних метаанализов (12 оригинальных исследований, 641 пациент) также показано, что у больных, перенесших паллиативное стентирование желчных протоков в сочетании с внутрисветовой лучевой терапией, увеличиваются время до обтурации стента (OR 0,19; 95 % CI 0,13–0,28; $p<0,00001$) и общая выживаемость (MD=3,15; 95 % CI 2,64–3,66; $p<0,00001$) по сравнению с больными, которым выполняется только стентирование [86]. В то же время Y. Yoshioka et al. в своем исследовании приходят к выводу, что дополнение ДЛТ внутрисветовой лучевой терапией не увеличивает об-

щую выживаемость пациентов, хотя и позволяет достичь лучшего локального контроля [89].

Химиолучевое лечение в неоадьювантном режиме перед трансплантацией печени было описано в разделе «Хирургическое лечение».

Резюмируя, необходимо отметить, что, несмотря на почти тридцатилетнюю историю применения различных вариантов лучевой терапии при гиллюсной холангиокарциноме, опубликованные работы до сих пор противоречивы, почти всегда ретроспективны; отсутствует стандартизация доз и режимов облучения, резко разнятся данные по числу осложнений и их влиянию на продолжительность жизни, не разработаны вопросы сочетания с другими лечебными воздействиями.

2.2.3.2. Радиочастотная абляция. Радиочастотная абляция (РЧА) – метод, основанный на свойстве переменного тока частотой 350–500 кГц распространяться в окружающие ткани, вызывая колебательные движения ионов, приводящие к нагреванию тканей, коагуляции белков с формированием зоны некроза [90, 91]. В лечении злокачественных опухолей печени метод применяется с 1990-х гг. [92–94]. Активное изучение этого метода в новом для себя ключе – эндобилиарной РЧА, – началось относительно недавно: в 2011–13 гг. разработан биполярный катетер Habib EndoHPV (EMcision Ltd., London, UK) диаметром 8 Fr (2,6 мм), который устанавливается в желчные протоки посредством 0,035-дюймового проводника [95, 96]. Поперечный диаметр зоны деструкции тканей может варьировать от 2,1 до 11,3 мм (в эксперименте *ex vivo*) в зависимости от мощности и продолжительности воздействия [97, 98].

Как и другие локорегионарные технологии, эндобилиарная РЧА направлена на местную деструкцию опухоли путем сплошного нагревания тканей и достижения коагуляционного некроза опухоли. Однако в условиях сложных топографо-анатомических взаимоотношений ОК и сосудистых элементов области ворот печени и печеночно-двенадцатиперстной связки отсутствие селективности термического воздействия может представлять существенную проблему. Среди осложнений радиочастотного воздействия на желчные протоки отмечаются болевой синдром, холангит, холангиосепсис, эмпиема желчного пузыря, гемобилия, тромбоз вен портальной системы, печеночная кома, инфаркт сегмента печени, вызванный термическим повреждением сегментарной печеночной артерии, формирование псевдоаневризмы печеночной артерии, рубцовая стриктура желчных протоков с развитием желтухи [59, 97, 99–101]. Кроме того, желчные протоки проходят по передней поверхности воротной вены, однако ни в одной из опубликованных статей не уделяется внимание хорошо известному эффекту охлаждения, описанному для РЧА очаговых образований печени и состоящему в резком уменьшении эффективности

гипертермического воздействия при прилежании опухоли к крупному сосуду [102, 103].

Литературные данные по отдаленным результатам РЧА гилусной холангиокарциномы, в силу относительной новизны технологии, немногочисленны, медиана выживаемости составляет 6,1–10,1 мес [59, 104]. Возможным преимуществом этой технологии может стать относительная доступность в техническом и финансовом плане, а также отсутствие необходимости использования медикаментозных препаратов, требующих дорогостоящих клинических испытаний и регистрации. Безусловно, требуется дальнейшее изучение метода эндобилиарной РЧА и определение его роли в лечении рака проксимальных внепеченочных желчных протоков.

2.2.3.3. Фотодинамическая терапия (ФДТ).

ФДТ – это бинарный метод фотохимиотерапии, включающий в себя относительно селективное накопление патологической ткани (опухолью с зоной перифокального воспаления) химического агента, называемого фотосенсибилизатором, с последующей его активацией при помощи света, что запускает каскад внутриклеточных реакций, называемых фотодинамическим эффектом, приводящих к гибели опухолевых клеток. Фотодинамический эффект был открыт в 1900 г. О. Раабом, аспирантом известного биолога Г. фон Таппейнера. Было установлено, что флюоресцентные красители акридин и его производные в малых концентрациях под влиянием света оказывают сильное повреждающее действие на микроорганизмы. В 1902 г. Леду-Лебарте показал, что кроме красителя и света для фотодинамического повреждения обязательным компонентом является кислород. В 1911 г. В. Хаусманн продемонстрировал высокую фототоксичность гематопорфирина, в 1924 г. А. Поликар обнаружил избирательное накопление его опухолями, что стало началом изучения ФДТ в онкологии [105]. Первое сообщение об успешной внутрипротоковой ФДТ при внепеченочной холангиокарциноме появилось в 1991 г. [106]. В начале 2000-х гг. проведены проспективные рандомизированные исследования, которые показали достоверное кратное увеличение выживаемости больных, которым выполнялась билиарная декомпрессия + ФДТ, в сравнении с пациентами, подвергшимися

эндоскопической или интервенционной билиарной декомпрессии [107, 108]. Эти исследования можно считать пусковым моментом внедрения эндобилиарной ФДТ в клиническую практику.

Среди ранних послеоперационных осложнений применения ФДТ выделяют холангит (до 36,5 %) и фототоксическую реакцию (до 11,1 %). Более редкие осложнения эндобилиарной ФДТ: холецистит (~2 %), панкреатит (~1,3 %), абсцессы печени (~3,4 %), кровотечения (~2,7 %), перфорация (~0,7 %), сепсис (~5,4 %), желчеистечение (~0,7 %). Среди пациентов с осложнениями смертность, согласно литературным данным, составляет до 8,18 %, основной причиной является холангиогенный сепсис. Большинство исследователей сообщают о существенном увеличении продолжительности жизни пациентов, которым выполнялась эндобилиарная ФДТ [56, 107–117]. Разница в продолжительности жизни пациентов составила от 1,5 до 5 раз (таблица) [56, 107, 108, 112, 114]. В одном из исследований ФДТ настолько улучшила результаты лечения, что набор в контрольную группу (без ФДТ) был остановлен по этическим соображениям [107].

Избирательное действие и возможность многократного повторения процедуры делают ФДТ наиболее ценным из существующих внутрипротоковых методов противоопухолевого воздействия. Наличие отечественных лазерных аппаратов и инструментария для доставки света в желчные протоки с возможностью своевременного внесения конструктивных изменений, а также зарегистрированных для клинического применения в России фотосенсибилизаторов делают ФДТ доступной для большинства клиник, владеющих методами эндобилиарных вмешательств [15].

Заключение

Несмотря на более чем шестидесятилетний опыт изучения гилусной холангиокарциномы, кардинального сдвига в понимании ее этиологии и патогенеза не произошло. Лечение этого недуга в настоящее время, по сути, мало чем отличается от предложенного первыми исследователями и сводится к ликвидации билиарной стриктуры и поддержанию свободного желчеоттока в течение максимально возможного времени. При этом нельзя

Таблица

Отдаленные результаты эндобилиарной ФДТ гилусной холангиокарциномы (литературные данные)

Исследование	Медиана выживаемости в группе билиарной декомпрессии + ФДТ	Медиана выживаемости в группе билиарной декомпрессии
Ortner M.E. et al., 2003 [107]	493 дней (n=20)	98 дней (n=19)
Cheon Y.K. et al., 2004 [112]	558 дней (n=27)	288 дней (20)
Zoepf T. et al., 2005 [108]	21 мес (n=16)	7 мес (n=16)
Witzigmann H. et al., 2006 [114]	12 мес (n=68)	6,4 мес (n=56)
Lee T.Y. et al., 2012 [56]	356 ± 213 дней (n=18)	230 ± 73 дней (n=15)

Примечание: n – количество пациентов.

не отметить, что, несмотря на стратегическую стагнацию, за эти годы были достигнуты значительные тактические успехи. Технологический прогресс позволил перевести билиарную декомпрессию из разряда «героической хирургии» в рутинные, относительно безопасные вмешательства с воспроизводимым результатом. Развитие хирургических и локорегионарных методик, лекарственной терапии привело к кратному увеличению выживаемости в

группе больных, которым до этого сложно было предложить сколько-нибудь значимую помощь. Однако результаты лечения опухоли Клацкина нельзя назвать удовлетворительными – ведь через 5 лет от момента установления диагноза в живых остается менее 10% пациентов [118], что означает наличие больших «белых пятен» в понимании этой нозологии и открывает огромные перспективы для новых исследований.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Altemeier W.A., Gall E.A., Zinner M.M., Hoxworth P.I. Sclerosing carcinoma of the major intrahepatic bile ducts. Arch. Surg. 1957; 75: 450.

2. Klatskin G. Adenocarcinoma of the hepatic ducts at its bifurcation within the porta hepatis. Am J Med. 1965; 38: 241–56.

3. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2016 году (заболеваемость и смертность). М., 2018. 250. [Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V. Malignant neoplasms in Russia in 2016 (morbidity and mortality). Moscow, 2018. 250. (in Russian)].

4. Майстренко Н.А., Шейко С.Б., Алентьев А.В., Азимов Ф.Х. Холангиоцеллюлярный рак (особенности диагностики и лечения). Практическая онкология. 2008; 9 (4): 229–236. [Maystrenko O.N., Sheyko S.B., Alentiev A.V., Azimov F.H. Cholangiocellular cancer (features of diagnosis and treatment). Practical Oncology. 2008; 9 (4): 229–236. (in Russian)].

5. Rizvi S., Gores G.J. Pathogenesis, diagnosis, and management of cholangiocarcinoma. Gastroenterology. 2013 Dec; 145 (6): 1215–29. doi: 10.1053/j.gastro.2013.10.013.

6. Suarez-Munoz M.A., Fernandez-Aguilar J.L., Sanchez-Perez B., Perez-Daga J.A., Garcia-Albiach B., Pulido-Roa Y., Marin-Camero N., Santoyo-Santoyo J. Risk factors and classifications of hilar cholangiocarcinoma. World J Gastrointest Oncol. 2013 Jul 15; 5 (7): 132–8. doi: 10.4251/wjgo.v5.i7.132.

7. Tyson G.L., El-Serag H.B. Risk factors for cholangiocarcinoma. Hepatology. 2011 Jul; 54 (1): 173–84. doi: 10.1002/hep.24351.

8. Valls C., Ruiz S., Martinez L., Leiva D. Radiological diagnosis and staging of hilar cholangiocarcinoma. World J Gastrointest Oncol. 2013 Jul 15; 5 (7): 115–26. doi: 10.4251/wjgo.v5.i7.115.

9. Седов А.П., Парфенов И.П., Мишустин А.М., Карпачев А.А., Ждановский О.М., Францев С.П. Опухоль Клацкина: проблема диагностики и лечения. Анналы хирургической гепатологии. 2006; 11: 3: 11–16. [Sedov A.P., Parfenov I.P., Mishustin A.M., Karpachev A.A., Zhdanovsky O.M., Fransev S.P. Klatskin Tumor: Diagnostic and Management Problems. Annals of Surgical Hepatology. 2006; 11: 3: 11–16. (in Russian)].

10. Deoliveira M.L., Schulick R.D., Nimura Y., Rosen C., Gores G., Neuhaus P., Clavien P.A. New staging system and a registry for perihilar cholangiocarcinoma. Hepatology. 2011 Apr; 53 (4): 1363–71. doi: 10.1002/hep.24227.

11. Soares K.C., Kamel I., Cosgrove D.P., Herman J.M., Pawlik T.M. Hilar cholangiocarcinoma: diagnosis, treatment options, and management. Hepatobiliary Surg Nutr. 2014 Feb; 3 (1): 18–34. doi: 10.3978/j.issn.2304-3881.2014.02.05.

12. Park J., Kim M.H., Kim K.P., Park do H., Moon S.H., Song T.J., Eum J., Lee S.S., Seo D.W., Lee S.K. Natural History and Prognostic Factors of Advanced Cholangiocarcinoma without Surgery, Chemotherapy, or Radiotherapy: A Large-Scale Observational Study. Gut Liver. 2009; 3 (4): 298–305.

13. Ji J.H., Song H.N., Kim R.B., Oh S.Y., Lim H.Y., Park J.O., Park S.H., Kim M.J., Lee S.I., Ryou S.H., Hwang I.G., Jang J.S., Kim H.J., Choi J.Y., Kang J.H. Natural history of metastatic biliary tract cancer (BTC) patients with good performance status (PS) who were treated with only best supportive care (BSC). Jpn J Clin Oncol. 2015 Mar; 45 (3): 256–60. doi: 10.1093/jcco/hyu210.

14. Вишневецкий В.А., Тарасюк Т.И. Диагностика и хирургическое лечение рака проксимальных отделов внепеченочных желчных протоков (опухоль Клацкина). Практическая онкология. 2004; 5 (2): 126–134. [Vishnevsky V.A., Tarasyuk T.I. Diagnosis and surgical treatment of cancer of the proximal extrahepatic bile ducts (Klatskin tumor). Practical oncology. 2004; 5 (2): 126–134. (in Russian)].

15. Долгушин Б.И., Сергеева О.Н., Францев Д.Ю., Кукушкин А.В., Панов В.О., Вишке Э.Р., Косырев В.Ю., Черкасов В.А., Трофимов И.А., Чистякова О.В., Мороз Е.А., Погребняков И.В., Шишкина Н.А. Внутриворотковая фотодинамическая терапия при воротной холангиокарциноме у неоперабельных больных. Анналы

хирургической гепатологии. 2016; 21 (3): 106–118. [Dolgushin B.I., Sergeeva O.N., Frantsev D.Yu., Kukushkin A.V., Panov V.O., Virshke E.R., Kosyrev V.Yu., Cherkasov V.A., Trofimov I.A., Chistyakova O.V., Moroz E.A., Pogrebnyakov I.V., Shishkina N.A. Intraductal photodynamic therapy for portal cholangiocarcinoma in inoperable patients. Annals of surgical hepatology. 2016; 21 (3): 106–118. (in Russian)].

16. Патютко Ю.И., Поляков А.Н., Котельников А.Г., Сагайдак И.В., Гахраманов А.Д., Чистякова О.В., Мороз Е.А. Хирургическое и комбинированное лечение больных холангиоцеллюлярным раком. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2015; 11: 11–24. [Patyutko Y.I., Polyakov A.N., Kotelnikov A.G., Sagaidak I.W., Gahramanov A.D., Chistyakova O.V., Moroz E.A. Surgical and combined treatment of patients with cholangiocellular carcinoma. Pirogov Russian Journal of Surgery. 2015; 11: 11–24. (in Russian)].

17. Макаров Е.С., Нечушкин М.И., Долгушин Б.И., Кукушкин А.В., Молодикова Н.Р., Козлов О.В. Внутриворотковая лучевая терапия неоперабельных больных холангиоцеллюлярным раком: технические аспекты и отдаленные результаты. Анналы хирургической гепатологии. 2014; 19 (4): 48–55. [Makarov E.S., Nechushkin M.I., Dolgushin B.I., Kukushkin A.V., Molodikova N.R., Kozlov O.V. Intraductal Radiotherapy in Patients with Inoperable Cholangiocarcinoma. Technical Aspects and Long-Term Outcomes. Annals of surgical hepatology. 2014; 19 (4): 48–55. (in Russian)].

18. Бредер В.В. Рак желчевыводящей системы. Практическая онкология. 2012; 13 (4): 269–275. [Breder V.V. Cancer of the biliary system. Practical Oncology. 2012; 13 (4): 269–275. (in Russian)].

19. Burak K., Angulo P., Pasha T.M., Egan K., Petz J., Lindor K.D. Incidence and risk factors for cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis. Am J Gastroenterol. 2004 Mar; 99 (3): 523–6. doi: 10.1111/j.1572-0241.2004.04067.x.

20. Shin H.R., Oh J.K., Masuyer E., Curado M.P., Bouvard V., Fang Y.Y., Wiangnon S., Sripa B., Hong S.T. Epidemiology of cholangiocarcinoma: an update focusing on risk factors. Cancer Sci. 2010 Mar; 101 (3): 579–85. doi: 10.1111/j.1349-7006.2009.01458.x.

21. Liver Cancer Study Group of Japan. The general rules for the clinical and pathological study of primary liver cancer, 4th ed. Tokyo: Kanehara; 2000.

22. Onoe S., Shimoyama Y., Ebata T., Yokoyama Y., Igami T., Sugawara G., Nakamura S., Nagino M. Prognostic delineation of papillary cholangiocarcinoma based on the invasive proportion: a single-institution study with 184 patients. Surgery. 2014 Feb; 155 (2): 280–91. doi: 10.1016/j.surg.2013.08.011.

23. Lim J.H., Park C.K. Pathology of cholangiocarcinoma. Abdom Imaging. 2004 Sep-Oct; 29 (5): 540–7.

24. Patel T. Cholangiocarcinoma. Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol. 2006; 3: 33–42. doi: 10.1038/ncpgasthep0389.

25. Somer L., Andrejić B., Milošević P. Origin and pathological characteristics of Klatskin tumor: a case report and literature review. Pol J Pathol. 2012; 63 (1): 65–70.

26. Affo S., Yu L.X., Schwabe R.F. The Role of Cancer-Associated Fibroblasts and Fibrosis in Liver Cancer. Annu Rev Pathol. 2017 Jan 24; 12: 153–186. doi: 10.1146/annurev-pathol-052016-100322.

27. Shimada H., Nimoto S., Nakagawara G., Kobayashi M., Tsuchiya S., Kudo T., Morita S. The infiltration of bile duct carcinoma along the bile duct wall. Int Surg. 1988 Apr-Jun; 73 (2): 87–90.

28. Natsume S., Ebata T., Yokoyama Y., Igami T., Sugawara G., Shimoyama Y., Nagino M. Clinical significance of left trisectionectomy for perihilar cholangiocarcinoma: an appraisal and comparison with left hepatectomy. Ann Surg. 2012 Apr; 255 (4): 754–62. doi: 10.1097/SLA.0b013e31824a8d82.

29. Nuzzo G., Giuliani F., Ardito F., Giovannini I., Aldrighetti L., Belli G., Bresadola F., Calise F., Dalla Valle R., D'Amico D.F., Gennari L., Giulini S.M., Guglielmi A., Jovine E., Pellicci R., Perntaler H., Pinna A.D., Puleo S., Torzilli G., Capussotti L.; Italian Chapter of the International Hepato-Pancreato-Biliary Association, Cillo U., Ercolani G., Ferrucci M., Mastrangelo L., Portolani N., Pulitanò C., Ribero D., Ruzzenente A., Scuderi V., Federico B. Improvement in perioperative and long-term outcome

- after surgical treatment of hilar cholangiocarcinoma: results of an Italian multicenter analysis of 440 patients. *Arch Surg.* 2012 Jan; 147 (1): 26–34. doi: 10.1001/archsurg.2011.771.
30. *Namdar T., Raffel A., Topp S.A., am Esch J.S., Fürst G., Knoefel W.T., Eisenberger C.F.* Intrahepatic cholestasis without jaundice. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2009 Feb; 8 (1): 103–5.
31. *Axiotis C.A., Smith G.J.* Sclerosing carcinoma of the right hepatic duct at the porta hepatis: anicteric presentation of early hilar cholangiocarcinoma. *Am J Gastroenterol.* 1982 Jun; 77 (6): 414–8.
32. *Kuang D., Wang G.* Hilar cholangiocarcinoma: Pathology and tumor biology. *Front Med China.* 2010 Dec; 4 (4): 371–7. doi: 10.1007/s11684-010-0130-6.
33. *Friman S.* Cholangiocarcinoma – current treatment options. *Scand J Surg* 2011; 100: 30–34. doi: 10.1177/145749691110000106.
34. *Ahrendt S.A., Pitt H.A., Nakeeb A., Klein A.S., Lillemoe K.D., Kallou A.N., Cameron J.L.* Diagnosis and management of cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis. *J Gastrointest Surg.* 1999 Jul-Aug; 3 (4): 357–67.
35. *Muguchi H., Takahashi K., Katanuma A., Osanai M., Nakahara K., Matuzaki S., Urata T., Iwano H.* Preoperative biliary drainage for hilar cholangiocarcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2007; 14 (5): 441–6. doi: 10.1007/s00534-006-1192-3.
36. *Magistrelli P., Masetti R., Coppola R., Coco C., Antinori A., Nuzzo G., Picciocchi A.* Changing attitudes in the palliation of proximal malignant biliary obstruction. *J Surg Oncol Suppl.* 1993; 3: 151–3.
37. *Jarnagin W.R., Burke E., Powers C., Fong Y., Blumgart L.H.* Intrahepatic biliary enteric bypass provides effective palliation in selected patients with malignant obstruction at the hepatic duct confluence. *Am J Surg.* 1998 Jun; 175 (6): 453–60.
38. *Burckhardt H., Müller W.* Versuche über die Punktion der Gallenblase und ihre Röntgendarstellung. *Deutsch Zschr Chirurg.* 1921; 7: 161–69.
39. *Wiechel K.L.* Percutaneous transhepatic cholangiography. Technique and application. With studies of the hepatic venous and biliary duct pressures, the chemical changes in blood and bile and clinical results in a series of jaundiced patients. *Acta Chir Scand Suppl.* 1964; 11: SUPPL 330: 1–99.
40. *Ившин В.Г., Якунин А.Ю., Лукичев О.Д.* Чрескожные диагностические и желчеотводящие вмешательства у больных механической желтухой. Тула, 2000. 312. [*Ivshin V.G., Yakunin A.Y., Lukichev O.D.* Percutaneous diagnostic and cholereductic interventions in patients with obstructive jaundice. Tuła, 2000. 312. (in Russian)].
41. *Berquist T.H., May G.R., Johnson C.M., Adson M.A., Thistle J.L.* Percutaneous biliary decompression: internal and external drainage in 50 patients. *Am J Roentgenol.* 1981 May; 136 (5): 901–6. doi: 10.2214/ajr.136.5.901.
42. *Carrasco C.H., Zomoza J., Bechtel W.J.* Malignant biliary obstruction: complications of percutaneous biliary drainage. *Radiology.* 1984 Aug; 152 (2): 343–6.
43. *Мезентцев С.С., Кут О.И., Колесников Е.Н., Снежко А.В., Фоменко Ю.А., Черняк М.Н.* Мини-инвазивные операции желчеотведения при механической желтухе опухолевого генеза. *Современные проблемы науки и образования.* 2017; 3: 73. [*Mezentsev S.S., Keith O.I., Kolesnikov E.N., Snezhko A.V., Fomenko Yu.A., Chernyak M.N.* Mini-invasive operations of bile excretion in obstructive jaundice of tumor genesis. *Modern problems of science and education.* 2017; 3: 73. (in Russian)].
44. *Кулезнева Ю.В., Израйлов Р.Е., Уракова Н.А.* Чрескожное чреспеченочное стентирование желчных протоков. Показания, методика, результаты. *Диагностическая и интервенционная радиология.* 2008; 2 (4): 87–92. [*Kulezneva Y.V., Izrailov R.E., Urakova N.A.* Percutaneous transhepatic biliary ducts stenting. Indications, methods, results. *Diagnostic Interventional Radiology.* 2008; 2 (4): 87–92. (in Russian)].
45. *Nennstiel S., Weber A., Frick G., Haller B., Meining A., Schmid R.M., Neu B.* Drainage-related Complications in Percutaneous Transhepatic Biliary Drainage: An Analysis Over 10 Years. *J Clin Gastroenterol.* 2015 Oct; 49 (9): 764–70. doi: 10.1097/MCG.0000000000000275.
46. *Shimizu S., Tada M., Fujimoto S., Kawai K.* Diagnostic ERCP. *Endoscopy.* 1992 Jan-Feb; 24 (1–2): 95–9.
47. *Soehendra N., Reynders-Frederix V.* Palliative bile duct drainage – a new endoscopic method of introducing a transpapillary drain. *Endoscopy.* 1980 Jan; 12 (1): 8–11. doi: 10.1055/s-2007-1021702.
48. *Галлингер Ю.И., Аныкин В.Ф., Висанта Д.* Эндоскопическое эндопротезирование при рубцовых и бластоматозных поражениях гепатикохоледоха. Материалы Всероссийской научной конференции хирургов. Свердловск. 1990; 20–21. [*Gallinger Y.I., Unikin V.F., Visanta D.* Endoscopic endoprosthesis for cicatricial and blastomatous lesions of the hepaticocholedochus. Abstracts of Russian Sciences Conferences of Surgeries. Sverdlovsk. 1990; 20–21. (in Russian)].
49. *Neuhaus H., Hagenmüller F., Classen M.* Self-expanding biliary stents: preliminary clinical experience. *Endoscopy.* 1989 Sep; 21 (5): 225–8. doi: 10.1055/s-2007-1012954.
50. *Deviere J., Baize M., de Toeu J., Cremer M.* Long-term follow-up of patients with hilar malignant stricture treated by endoscopic internal biliary drainage. *Gastrointest Endosc.* 1988 Mar-Apr; 34 (2): 95–101.
51. *Будзинский С.А., Шаповальянц С.Г., Федоров Е.Д., Мьльников А.Г., Паськов А.Г., Чернякевич П.Л.* Возможности эндоскопического ретроградного стентирования желчных протоков при злокачественных опухолях органов панкреатобилиарной зоны, осложненных механической желтухой. *Журнал им. Н.В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь».* 2013; (2): 57–65. [*Budzinsky S.A., Shapovalyants S.G., Fedorov E.D., Mylnikov A.G., Pan'kov A.G., Chernyakevich P.L.* The possibilities of endoscopic retrograde stenting of the bile ducts in malignant tumors of the organs of the pancreatobiliary zone, complicated by obstructive jaundice. *Russian Sklifosovsky Journal «Emergency Medical Care».* 2013; (2): 57–65. (in Russian)].
52. *Tang Z., Yang Y., Meng W., Li X.* Best option for preoperative biliary drainage in Klatskin tumor: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2017 Oct; 96 (43): e8372. doi: 10.1097/MD.00000000000008372.
53. *Moole H., Dharmapuri S., Duvvuri A., Dharmapuri S., Bodireddy R., Moole V., Yedama P., Bondalapati N., Uppu A., Yerasi C.* Endoscopic versus Percutaneous Biliary Drainage in Palliation of Advanced Malignant Hilar Obstruction: A Meta-Analysis and Systematic Review. *Can J Gastroenterol Hepatol.* 2016; 2016: 4726078. doi: 10.1155/2016/4726078.
54. *Lee T.Y., Cheon Y.K., Shim C.S.* Current Status of Photodynamic Therapy for Bile Duct Cancer. *Clin Endosc.* 2013 Jan; 46 (1): 38–44. doi: 10.5946/ce.2013.46.1.38.
55. *Lee T.Y., Cheon Y.K., Shim C.S.* Photodynamic Therapy in Patients with Advanced Hilar Cholangiocarcinoma: Percutaneous Cholangioscopic Versus Peroral Transpapillary Approach. *Photomed Laser Surg.* 2016 Apr; 34 (4): 150–6. doi: 10.1089/pho.2015.3989.
56. *Lee T.Y., Cheon Y.K., Shim C.S., Cho Y.D.* Photodynamic therapy prolongs metal stent patency in patients with unresectable hilar cholangiocarcinoma. *World J Gastroenterol.* 2012 Oct 21; 18 (39): 5589–94. doi: 10.3748/wjg.v18.i39.5589.
57. *Шаповальянц С.Г., Орлов С.Ю., Федоров Е.Д., Будзинский С.А.* Эндоскопические методы в лечении рубцовых послеоперационных стриктур желчевыводящих протоков. *Анналы хирургической гепатологии.* 2002; 2 (2): 70–77. [*Shapoval'yants S.G., Orlov S.Yu., Fedorov E.D., Budzinski S.A.* Endoscopic methods in the treatment of cicatricial postoperative strictures of the bile ducts. *Annals of surgical hepatology.* 2002; 2 (2): 70–77. (in Russian)].
58. *Zoepf T., Jakobs R., Arnold J.C., Apel D., Riemann J.F.* Palliation of nonresectable bile duct cancer: improved survival after photodynamic therapy. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 2426–30. doi: 10.1111/j.1572-0241.2005.00318.x.
59. *Dolac W., Schreiber F., Schwaighofer H., Gschwanter M., Plietschegger W., Ziachehabi A., Mayer A., Kramer L., Kopecky A., Schrutka-Kölbl C., Wolkersdörfer G., Madl C., Berr F., Trauner M., Püspök A., Austrian Biliary REA Study Group.* Endoscopic radiofrequency ablation for malignant biliary obstruction: nation wide retrospective study of 84 consecutive applications. *Surg Endosc.* 2014 Mar; 28 (3): 854–60. doi: 10.1007/s00464-013-3232-9.
60. *Тарасюк Т.И., Вишневецкий В.А.* Хирургическое лечение рака проксимальных желчных протоков. *Анналы хирургической гепатологии.* 2003; 8 (2): 33–42. [*Tarasjuk T.I., Vishnevskiy V.A.* Surgical treatment of cancer of the proximal bile ducts. *Annals of surgical hepatology.* 2003; 8 (2): 33–42. (in Russian)].
61. *Molina V., Sampson J., Ferrer J., Sanchez-Cabus S., Calatayud D., Pavel M.C., Fondevila C., Fuster J., Garcia-Valdecasas J.C.* Klatskin tumor: Diagnosis, preoperative evaluation and surgical considerations. *Cir Esp.* 2015 Nov; 93 (9): 552–60. doi: 10.1016/j.ciresp.2015.07.003.
62. *Groot Koerkamp B., Wiggers J.K., Allen P.J., Besselink M.G., Blumgart L.H., Busch O.R., Coelen R.J., D'Angelica M.I., DeMatteo R.P., Gouma D.J., Kingham T.P., Jarnagin W.R., van Gulik T.M.* Recurrence Rate and Pattern of Perihilar Cholangiocarcinoma after Curative Intent Resection. *J Am Coll Surg.* 2015 Dec; 221 (6): 1041–9. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2015.09.005.
63. *Jarnagin W.R., Ruo L., Little S.A., Klimstra D., D'Angelica M., DeMatteo R.P., Wagman R., Blumgart L.H., Fong Y.* Patterns of initial disease recurrence after resection of gallbladder carcinoma and hilar cholangiocarcinoma: implications for adjuvant therapeutic strategies. *Cancer.* 2003 Oct 15; 98 (8): 1689–700. doi: 10.1002/encr.11699.
64. *Paul A., Kaiser G.M., Molmenti E.P., Schroeder T., Vernadakis S., Oezcelik A., Baba H.A., Cicinnati V.R., Sotiropoulos G.C.* Klatskin tumors and the accuracy of the Bismuth-Corlette classification. *Am Surg.* 2011 Dec; 77 (12): 1695–9.
65. *European Association for the Study of the Liver (EASL).* Clinical guidelines EASL: liver transplantation. *J Hepatol.* 2016 Feb; 64 (2): 433–485. doi: 10.1016/j.jhep.2015.10.006.

66. Ghali P, Marotta P.J., Yoshida E.M., Bain V.G., Marleau D., Peltekian K., Metrakos P., Deschênes M. Liver transplantation for incidental cholangiocarcinoma: analysis of the Canadian experience. *Liver Transpl* 2005; 11: 1412–1416. doi: 10.1002/lt.20512.
67. Meyer C.G., Penn I., James L. Liver transplantation for cholangiocarcinoma: results in 207 patients. *Transplantation*. 2000 Apr 27; 69 (8): 1633–7.
68. Общероссийская общественная организация трансплантологов «Российское трансплантологическое общество». Трансплантация печени. Национальные клинические рекомендации. 2013; 42. [Russian Transplant Society]. Liver transplantation. National clinical guidelines. 2013; 42. (in Russian)].
69. Heimbach J.K., Gores G.J., Haddock M.G., Alberts S.R., Pedersen R., Kremers W., Nyberg S.L., Ishitani M.B., Rosen C.B. Predictors of disease recurrence following neoadjuvant chemoradiotherapy and liver transplantation for unresectable perihilar cholangiocarcinoma. *Transplantation*. 2006; 82: 1703–1707. doi: 10.1097/01.tp.00000253551.43583.d1.
70. Ethun C.G., Lopez-Aguilar A.G., Anderson D.J., Adams A.B., Fields R.C., Doyle M.B., Chapman W.C., Krasnick B.A., Weber S.M., Mezrich J.D., Salem A., Pawlik T.M., Poultides G., Tran T.B., Idrees K., Isom C.A., Martin R.C.G., Scoggins C.R., Shen P., Mogal H.D., Schmidt C., Beal E., Hatzaras I., Shenoy R., Cardona K., Maitheil S.K. Transplantation Versus Resection for Hilar Cholangiocarcinoma: An Argument for Shifting Treatment Paradigms for Resectable Disease. *Ann Surg*. 2018 May; 267 (5): 797–805. doi: 10.1097/SLA.0000000000002574.
71. Heimbach J.K., Gores G.J., Haddock M.G., Alberts S.R., Nyberg S.L., Ishitani M.B., Rosen C.B. Liver transplantation for unresectable perihilar cholangiocarcinoma. *Semin Liver Dis*. 2004; 24 (2): 201–7. doi: 10.1055/s-2004-828896.
72. Gores G.J., Darwish Murad S., Heimbach J.K., Rosen C.B. Liver transplantation for perihilar cholangiocarcinoma. *Dig Dis*. 2013; 31 (1): 126–9. doi: 10.1159/000347207.
73. Glimelius B., Hoffman K., Sjöden P.O., Jacobsson G., Sellström H., Enander L.K., Linné T., Svensson C. Chemotherapy improves survival and quality of life in advanced pancreatic and biliary cancer. *Ann Oncol*. 1996 Aug; 7 (6): 593–600.
74. Tsavaris N., Kosmas C., Gouveris P., Gennatas K., Polyzos A., Mouratidou D., Tsiaras H., Margaritis H., Papastratis G., Tzima E., Papadoniou N., Karatzas G., Papalambros E. Weekly gemcitabine for the treatment of biliary tract and gallbladder cancer. *Invest New Drugs*. 2004 Apr; 22 (2): 193–8. doi: 10.1023/B:DRUG.0000011797.09549.53.
75. Eckel F., Schmid R.M. Chemotherapy in advanced biliary tract carcinoma: a pooled analysis of clinical trials. *Br J Cancer*. 2007 Mar 26; 96 (6): 896–902. doi: 10.1038/sj.bjc.6603648.
76. Fukutomi A., Furuse J., Okusaka T., Miyazaki M., Taketsuna M., Koshiji M., Nimura Y. Effect of biliary drainage on chemotherapy in patients with biliary tract cancer: an exploratory analysis of the BT22 study. *HPB (Oxford)*. 2012 Apr; 14 (4): 221–7. doi: 10.1111/j.1477-2574.2011.00431.x.
77. Ede R.J., Williams S.J., Hatfield A.R., McIntyre S., Mair G. Endoscopic management of inoperable cholangiocarcinoma using iridium-192. *Br J Surg*. 1989 Aug; 76 (8): 867–9.
78. Righi D., Maass J., Zanon E., Tettoni S., Orecchia R., Lazzari R., Ragona R., Gandini G. Percutaneous treatment of hilar cholangiocarcinoma completed by high-dose rate brachytherapy. Experience in the first 5 cases. *Radiol Med*. 1994 Jul-Aug; 88 (1–2): 79–85.
79. Ohnishi H., Asada M., Shichijo Y., Iijima N., Itobayashi E., Shimura K., Suzuki T., Yoshida S., Mine T. External radiotherapy for biliary decompression of hilar cholangiocarcinoma. *Hepatogastroenterology*. 1995 Jul; 42 (3): 265–8.
80. Weiss M.J., Cosgrove D., Herman J.M., Rastegar N., Kamel I., Pawlik T.M. Multimodal treatment strategies for advanced hilar cholangiocarcinoma. *Langenbecks Arch Surg*. 2014 Aug; 399 (6): 679–92. doi: 10.1007/s00423-014-1219-1.
81. Gkika E., Hallauer L., Kirste S., Adebahr S., Bartl N., Neeff H.P., Fritsch R., Brass V., Nestle U., Grosu A.L., Brunner T.B. Stereotactic body radiotherapy (SBRT) for locally advanced intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma. *BMC Cancer*. 2017 Nov 21; 17 (1): 781. doi: 10.1186/s12885-017-3788-1.
82. Mahadevan A., Dagoglu N., Mancias J., Raven K., Khwaja K., Tseng J.F., Ng K., Enzinger P., Miksad R., Bullock A., Evenson A. Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT) for Intrahepatic and Hilar Cholangiocarcinoma. *J Cancer*. 2015 Aug 1; 6 (11): 1099–104. doi: 10.7150/jca.13032.
83. Gerhards M.F., van Gulik T.M., González González D., Rauws E.A., Gouma D.J. Results of postoperative radiotherapy for resectable hilar cholangiocarcinoma. *World J Surg*. 2003 Feb; 27 (2): 173–9. doi: 10.1007/s00268-002-6434-1.
84. Shinohara E.T., Mitra N., Guo M., Metz J.M. Radiation therapy is associated with improved survival in the adjuvant and definitive treatment of intrahepatic cholangiocarcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008 Dec 1; 72 (5): 1495–501. doi: 10.1016/j.ijrobp.2008.03.018.
85. Shinohara E.T., Mitra N., Guo M., Metz J.M. Radiotherapy is associated with improved survival in adjuvant and palliative treatment of extrahepatic cholangiocarcinomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009 Jul 15; 74 (4): 1191–8. doi: 10.1016/j.ijrobp.2008.09.017.
86. Xu X., Li J., Wu J., Zhu R., Ji W. A Systematic Review and Meta-analysis of Intraluminal Brachytherapy Versus Stent Alone in the Treatment of Malignant Obstructive Jaundice. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2018 Feb; 41 (2): 206–217. doi: 10.1007/s00270-017-1827-6.
87. Нечушкин М.И., Долгушин Б.И., Патютко Ю.И., Макаров Е.С., Андросов Н.С., Лагошный А.Т., Суцхихина М.А. Контактная внутривидеотелеметрическая лучевая терапия больных местно-распространенным иноперабельным раком проксимальных желчных протоков. *Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН*. 1994; 5 (S): 76–80. [Nechushkin M.I., Dolgushin B.I., Patyutko Yu.I., Makarov E.S., Androssov N.S., Lagoshny A.T., Sushchikhina M.A. Contact intraductal radiotherapy in patients with locally advanced inoperable cancer of the proximal bile duct. *Vestnik N.N. Blokhina RAMS*. 1994; 5 (S): 76–80. (in Russian)].
88. Pollom E.L., Alagappan M., Park L.S., Whittlemore A.S., Koong A.C., Chang D.T. Does radiotherapy still have a role in unresected biliary tract cancer? *Cancer Med*. 2017 Jan; 6 (1): 129–141. doi: 10.1002/cam4.975.
89. Yoshioka Y., Ogawa K., Oikawa H., Onishi H., Kanekane N., Tamamoto T., Kosugi T., Hatano K., Kobayashi M., Ito Y., Takayama M., Takemoto M., Karasawa K., Nagakura H., Imai M., Kosaka Y., Yamazaki H., Isohashi F., Nemoto K., Nishimura Y.; Japanese Radiation Oncology Study Group (JROSG). Impact of intraluminal brachytherapy on survival outcome for radiation therapy for unresectable biliary tract cancer: a propensity-score matched-pair analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014 Jul 15; 89 (4): 822–9. doi: 10.1016/j.ijrobp.2014.04.020.
90. Chandrasekhara V., Topazian M. Biliary radiofrequency ablation: burning issues. *Gastrointest Endosc*. 2018 Sep; 88 (3): 519–520. doi: 10.1016/j.gie.2018.05.006.
91. ASGE Technology Committee, Navaneethan U., Thosani N., Goodman A., Manfredi M., Pannala R., Parsi M.A., Smith Z.L., Sullivan S.A., Banerjee S., Maple J.T. Radiofrequency ablation devices. *VideoGIE*. 2017 Sep 28; 2 (10): 252–259. doi: 10.1016/j.vgie.2017.06.002.
92. McGahan J.P., Brock J.M., Tesluk H., Gu W.Z., Schneider P., Browning P.D. Hepatic ablation with use of radio-frequency electrocautery in the animal model. *J Vasc Interv Radiol*. 1992 May; 3 (2): 291–7.
93. Афанасьев С.Г., Тузиков С.А. Нерезектабельные опухоли печени (обзор литературы). *Сибирский онкологический журнал*. 2006; 1: 49–54. [Afanasyev S.G., Tuzikov S.A. Inoperable liver tumors (literature review). *Siberian Journal of Oncology*. 2006; 1: 49–54. (in Russian)].
94. Buscarini L., Rossi S., Fornari F., Di Stasi M., Buscarini E. Laparoscopic ablation of liver adenoma by radiofrequency electrocautery. *Gastrointest Endosc*. 1995 Jan; 41 (1): 68–70.
95. Steel A.W., Postgate A.J., Khorsandi S., Nicholls J., Jiao L., Vlavianos P., Habib N., Westaby D. Endoscopically applied radiofrequency ablation appears to be safe in the treatment of malignant biliary obstruction. *Gastrointest Endosc*. 2011 Jan; 73 (1): 149–53. doi: 10.1016/j.gie.2010.09.031.
96. Zacharoulis D., Lazoura O., Sioka E., Potamianos S., Tzouvaras G., Nicholls J., Koukoulis G., Habib N. Habib EndoHPB: a novel endobiliary radiofrequency ablation device. An experimental study. *J Invest Surg*. 2013 Feb; 26 (1): 6–10. doi: 10.3109/08941939.2012.681832.
97. Itoi T., Isayama H., Sofuni A., Itokawa F., Tamura M., Watanabe Y., Moriyasu F., Kahaleh M., Habib N., Nagao T., Yokoyama T., Kasuya K., Kawakami H. Evaluation of effects of a novel endoscopically applied radiofrequency ablation biliary catheter using an ex-vivo pig liver. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2012 Sep; 19 (5): 543–7. doi: 10.1007/s00534-011-0465-7.
98. Cho J.H., Lee K.H., Kim J.M., Kim Y.S., Lee D.H., Jeong S. Safety and effectiveness of endobiliary radiofrequency ablation according to the different power and target temperature in a swine model. *J Gastroenterol Hepatol*. 2017 Feb; 32 (2): 521–526. doi: 10.1111/jgh.13472.
99. Tal A.O., Vermehren J., Friedrich-Rust M., Bojunga J., Sarrazin C., Zeuzem S., Trojan J., Albert J.G. Intraductal endoscopic radiofrequency ablation for the treatment of hilar non-resectable malignant bile duct obstruction. *World J Gastrointest Endosc*. 2014 Jan 16; 6 (1): 13–9. doi: 10.4253/wjge.v6.i1.13.
100. Topazian M., Levy M.J., Patel S., Charlton M.R., Baron T.H. Hepatic artery pseudoaneurysm formation following intraductal biliary radiofrequency ablation. *Endoscopy*. 2013; 45, Suppl 2: E161–2. doi: 10.1055/s-0032-1326644.
101. Cho J.H., Jeong S., Kim E.J., Kim J.M., Kim Y.S., Lee D.H. Long-term results of temperature-controlled endobiliary radiofrequency ablation in a normal swine model. *Gastrointest Endosc*. 2018 Apr; 87 (4): 1147–1150. doi: 10.1016/j.gie.2017.09.013.
102. Livraghi T., Solbiati L., Meloni M.F., Gazelle G.S., Halpern E.F., Goldberg S.N. Treatment of focal liver tumors with percutaneous radiofrequency ablation: complications encountered in a multicenter study. *Radiology*. 2003 Feb; 226 (2): 441–51. doi: 10.1148/radiol.2262012198.

103. Долгушин Б.И., Патютко Ю.И., Шолохов В.Н., Косарев В.Ю. Радиочастотная термоабляция опухолей печени. М., 2007; 39–44. [Dolgushin B.I., Patyutko Yu.I., Sholokhov V.N., Kosarev V.Yu. Radiofrequency thermoablation of liver tumors. Moscow, 2007; 39–44. (in Russian)].
104. Wang J., Zhao L., Zhou C., Gao K., Huang Q., Wei B., Gao J. Percutaneous Intraductal Radiofrequency Ablation Combined with Biliary Stent Placement for Nonresectable Malignant Biliary Obstruction Improves Stent Patency but not Survival. *Medicine* (Baltimore). 2016 Apr; 95 (15): e3329. doi: 10.1097/MD.0000000000003329.
105. Узденский А.В. Клеточно-молекулярные механизмы фотодинамической терапии. СПб.: Наука, 2010. 3–4. [Uzdenkii A.B. Cellular molecular mechanisms of photodynamic therapy. St. Petersburg: Science, 2010. 3–4. (in Russian)].
106. McCaughan J.S.Jr., Mertens B.F., Cho C., Barabash R.D., Payton H.W. Photodynamic therapy to treat tumors of the extrahepatic biliary ducts. A case report. *Arch Surg*. 1991 Jan; 126 (1): 111–3.
107. Ortner M.E., Caca K., Berr F., Liebetruh J., Mansmann U., Huster D., Voderholzer W., Schachschal G., Mössner J., Lochs H. Successful photodynamic therapy for nonresectable cholangiocarcinoma: a randomized prospective study. *Gastroenterology*. 2003; 125 (5): 1355–1363.
108. Zoepf T., Jakobs R., Arnold J.C., Apel D., Riemann J.F. Palliation of nonresectable bile duct cancer: improved survival after photodynamic therapy. *Am J Gastroenterol*. 2005; 100 (11): 2426–30. doi: 10.1111/j.1572-0241.2005.00318.x.
109. Lu Y., Liu L., Wu J.C., Bie L.K., Gong B. Efficacy and safety of photodynamic therapy for unresectable cholangiocarcinoma: A meta-analysis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2015 Dec; 39 (6): 718–24. doi: 10.1016/j.clinre.2014.10.015.
110. Shim C.S., Cheon Y.K., Cha S.W., Bhandari S., Moon J.H., Cho Y.D., Kim Y.S., Lee L.S., Lee M.S., Kim B.S. Prospective study of the effectiveness of percutaneous transhepatic photodynamic therapy for advanced bile duct cancer and the role of intraductal ultrasonography in response assessment. *Endoscopy*. 2005 May; 37 (5): 425–33. doi: 10.1055/s-2005-861294.
111. Moole H., Tathireddy H., Dharmapuri S., Moole V., Boddireddy R., Yedama P., Dharmapuri S., Uppu A., Bondalapati N., Duvvuri A. Success of photodynamic therapy in palliating patients with nonresectable cholangiocarcinoma: A systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2017 Feb 21; 23 (7): 1278–1288. doi: 10.3748/wjg.v23.i7.1278.
112. Cheon Y.K., Cho Y.D., Baek S.H., Cha S.W., Moon J.H., Kim Y.S., Lee J.S., Lee M.S., Shim C.S., Kim B.S. Comparison of survival of advanced hilar cholangiocarcinoma after biliary drainage alone versus photodynamic therapy with external drainage. *Korean J Gastroenterol* 2004; 44: 280–287.
113. Wiedmann M., Berr F., Schiefke I., Witzigmann H., Kohlhaw K., Mössner J., Caca K. Photodynamic therapy in patients with non-resectable hilar cholangiocarcinoma: 5-year follow-up of a prospective phase II study. *Gastrointest Endosc*. 2004 Jul; 60 (1): 68–75.
114. Witzigmann H., Berr F., Ringel U., Caca K., Uhlmann D., Schoppmeyer K., Tannapfel A., Wittekind C., Mössner J., Hauss J., Wiedmann M. Surgical and palliative management and outcome in 184 patients with hilar cholangiocarcinoma: palliative photodynamic therapy plus stenting is comparable to r1/r2 resection. *Ann Surg* 2006; 244: 230–239. doi: 10.1097/01.sla.0000217639.10331.47.
115. Dumoulin F.L., Gerhardt T., Fuchs S., Scheurlen C., Neubrand M., Layer G., Sauerbruch T. Phase II study of photodynamic therapy and metal stent as palliative treatment for nonresectable hilar cholangiocarcinoma. *Gastrointest Endosc* 2003; 57: 860–867. doi: 10.1067/mge.2003.250.
116. Prasad G.A., Wang K.K., Baron T.H., Buttar N.S., Wongkeesong L.M., Roberts L.R., LeRoy A.J., Lutzke L.S., Borkenhagen L.S. Factors associated with increased survival after photodynamic therapy for cholangiocarcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007 Jun; 5 (6): 743–8. doi: 10.1016/j.cgh.2007.02.021.
117. Wagner A., Kiesslich T., Neureiter D., Friesenbichler P., Poespock A., Denzer U.W., Wolkersdörfer G.W., Emmanuel K., Lohse A.W., Berr F. Photodynamic therapy for hilar bile duct cancer: clinical evidence for improved tumoricidal tissue penetration by temoporfin. *Photochem Photobiol Sci*. 2013; 12: 1065–1073. doi: 10.1039/c3pp25425a.
118. Everhart J.E., Ruhl C.E. Burden of digestive disease in the United States, Part III: Liver, biliary tract, and pancreas. *Gastroenterology*. 2009 Apr; 136 (4): 1134–44. doi: 10.1053/j.gastro.2009.02.038.

Поступила/Received 09.10.18
Принята в печать/Accepted 28.12.18

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Францев Дмитрий Юрьевич, аспирант рентгенодиагностического отделения, НИИ клинической и экспериментальной радиологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. Н.Н. Блохина» МЗ России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 7864-5396. AuthorID (РИНЦ): 1014031. ORCID: 0000-0002-6331-5611. E-mail: frantsev_d@mail.ru.

Сергеева Ольга Николаевна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории интервенционной радиологии, НИИ клинической и экспериментальной радиологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. Н.Н. Блохина» МЗ России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 5427-7357. AuthorID (РИНЦ): 907223. ORCID: 0000-0003-1932-5983.

Долгушин Борис Иванович, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, директор НИИ клинической и экспериментальной радиологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. Н.Н. Блохина» МЗ России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 2623-8259. AuthorID (РИНЦ): 313365. ORCID: 0000-0001-7185-7165.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Dmitry Yu. Frantsev, MD, Postgraduate, Radiology Department; Research Institute of Clinical and Experimental Radiology, N.N. Blokhin National Medical Research (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0002-6331-5611. E-mail: frantsev_d@mail.ru.

Olga N. Sergeeva, MD, PhD, Senior Researcher, Laboratory of Interventional Radiology, Research Institute of Clinical and Experimental Radiology, N.N. Blokhin National Medical Research (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0003-1932-5983.

Boris I. Dolgushin, MD, DSc, Professor, Member of the Russian Academy of Sciences, Director of Research Institute of Clinical and Experimental Radiology, N.N. Blokhin National Medical Research (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0001-7185-7165.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.