

DOI: 10.15825/1995-1191-2022-1-7-14

КОМБИНИРОВАННОЕ ЛЕЧЕНИЕ НЕРЕЗЕКТАБЕЛЬНОЙ ГИЛЮСНОЙ ХОЛАНГИОКАРЦИНОМЫ С ПОСЛЕДУЮЩЕЙ ТРАНСПЛАНТАЦИЕЙ ПЕЧЕНИ

Д.А. Гранов, И.И. Тилеубергенов, В.Н. Жуйков, А.Р. Шералиев, А.А. Поликарпов, А.В. Моисеенко

ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова» Минздрава РФ, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Цель: продемонстрировать опыт лечения нерезектабельной гилюсной холангиокарциномы путем применения неoadьювантной терапии с последующей трансплантацией печени. **Материалы и методы.** С 2017-го по 2021 г. в ФГБУ «РНЦРХТ им. академика А.М. Гранова» в протокол лечения нерезектабельной опухоли Клацкина с последующей трансплантацией печени было включено 6 пациентов. Неoadьювантное лечение включало эндобилиарную фотодинамическую терапию, регионарную и системную химиотерапию. Каждый метод применялся минимум трижды в течение четырех-пяти месяцев с радиологической оценкой и определением уровня Ca19-9. Пациенты вносились в лист ожидания при снижении онкомаркера, отсутствии радиологических признаков прогрессии заболевания и без острого холангита. Реципиентам выполнялась лапароскопическая ревизия брюшной полости на предмет канцероматоза и оценка лимфоузлов печеночно-двенадцатиперстной связки со срочным морфологическим исследованием. При отсутствии внепеченочного распространения производилась трансплантация печени по классической методике с паракавальной, парааортальной и гепатодуоденальной лимфодиссекцией, билиодигестивным анастомозом на отключенной по Ру петле тонкой кишки. Операция выполнена трем пациентам, все из них – мужчины. Возраст колебался от 40 до 55 лет (средний – 48). Среднее время от начала лечения до трансплантации составило 9,3 месяца (от 6 до 14). Средний уровень Ca19-9 на момент выполнения вмешательства составил 81,3 МЕ/мл (от 8 до 212). **Результаты.** У трех пациентов, несмотря на лечение, отмечен рост уровня Ca19-9 более чем в два раза в среднем за четыре месяца. У двух из них выявлена прогрессия заболевания согласно данным компьютерной томографии по RECIST. У одного пациента выявлен канцероматоз при диагностической лапароскопии. У трех пациентов Ca19-9 снизился более чем в четыре раза. У двух из этих пациентов радиологически подтверждена стабилизация заболевания, у одного – частичный ответ. Один пациент умер через три года после трансплантации от сепсиса в исходе вторичного билиарного цирроза и билиарных абсцессов без признаков прогрессирования. Два пациента живы по настоящее время на протяжении 6 и 21 месяцев без признаков прогрессирования опухоли. **Заключение.** Трансплантация печени при нерезектабельной опухоли Клацкина эффективна при достижении контроля над биологической активностью опухоли путем применения неoadьювантного лечения.

Ключевые слова: опухоль Клацкина, гилюсная холангиокарцинома, трансплантация печени, фотодинамическая терапия, регионарная химиотерапия.

Для корреспонденции: Жуйков Владимир Николаевич. Адрес: 197758, Санкт-Петербург, ул. Ленинградская, 70. Тел. (965) 033-19-34. E-mail: zhuikov.v@mail.ru

Corresponding author: Vladimir Zhuikov. Address: 70, Leninskaya str., St. Petersburg, 197758, Russian Federation. Phone: (965) 033-19-34. E-mail: zhuikov.v@mail.ru

COMBINED TREATMENT OF UNRESECTABLE HILAR CHOLANGIOCARCINOMA WITH SUBSEQUENT LIVER TRANSPLANTATION

D.A. Granov, I.I. Tileubergenov, V.N. Zhuikov, A.R. Sheraliev, A.A. Polikarpov, A.V. Moiseenko

Granov Russian Scientific Center for Radiology and Surgical Technology, St. Petersburg, Russian Federation

Objective: to demonstrate the experience of unresectable hilar cholangiocarcinoma treatment using neoadjuvant therapy followed by liver transplantation (LT). **Materials and methods.** From 2017 to 2021, six patients were included in the treatment protocol for unresectable Klatskin tumor followed by liver transplantation at Granov Russian Scientific Center for Radiology and Surgical Technology. The neoadjuvant therapy included endobiliary photodynamic therapy (PDT), as well as regional and systemic chemotherapy. Each method was used at least three times for 4 to 5 months with radiological evaluation and measurement of CA 19-9 levels. Patients were placed on the waiting list when the tumor marker reduced, or when there were no radiological signs of disease progression and there was no acute cholangitis. The recipients underwent laparoscopic abdominal revision for carcinomatosis and assessment of lymph nodes in the hepatoduodenal ligament with urgent morphological examination. Where there was no extrahepatic spread, LT was performed according to the classical technique with paracaval, para-aortic and hepatoduodenal lymphodissection, biliodigestive anastomosis by an isolated Roux loop of small intestine. The operation was performed in three patients, all of them were men aged 40 to 55 years (mean 48). The mean time from the start of treatment to transplantation was 9.3 months (range 6 to 14). Mean CA 19-9 level at the time of intervention was 81.3 IU/mL (8 to 212). **Results.** In three patients, CA 19-9 levels more than doubled on average over four months despite treatment. According to data from computed tomography RECIST assessment, two of the patients showed disease progression. In one patient, carcinomatosis was detected by diagnostic laparoscopy. In three patients, CA 19-9 levels decreased more than fourfold. Two of these patients were radiologically confirmed to have the disease stabilized, and one had a partial response. One patient died from sepsis three years after transplantation as a result of secondary biliary cirrhosis and biliary abscesses without signs of progression. Two patients are still alive after 6 and 21 months without signs of tumor progression. **Conclusion.** LT for unresectable Klatskin tumor is effective in controlling the bioactivity of the tumor through the use of neoadjuvant therapy.

Keywords: Klatskin tumor, hilar cholangiocarcinoma, liver transplantation, photodynamic therapy, regional chemotherapy.

ВВЕДЕНИЕ

Гиллюсная холангиокарцинома (ГХК), или же опухоль Клацкина, возникающая из эпителия желчных протоков, является редким и крайне агрессивным заболеванием, манифестирующим, как правило, на запущенных стадиях, что приводит к поздней диагностике и низкой выживаемости. Наилучшие результаты демонстрирует радикальное хирургическое вмешательство в объеме резекции печени с лимфодиссекцией. Однако, по данным ряда исследований, резектабельность при гиллюсной холангиокарциноме составляет около 30–50%, 5-летняя выживаемость при условии выполнения R0 резекции составляет не более 30–40% [1], при этом частота рецидивов в течение 5 лет достигает 70% [2].

Кроме того, в 50% случаев после радикального хирургического вмешательства возникает местный рецидив, а в 30–40% случаев отдаленное метастазирование опухоли [3]. Высокая частота «положительного» хирургического края объяснима отсутствием детального понимания о распространенности про-

цесса ввиду протяженного, преимущественно проксимального перидуктального роста опухоли при макроскопически не измененной стенке желчных протоков.

Таким образом, следует признать, что в настоящий момент резекция считается предпочтительным вариантом лечения при технической возможности ее выполнения, однако она осуществима лишь для узкой группы пациентов, а онкологические результаты хоть и являются лучшими из имеющихся, зачастую не позволяют говорить о 5-летней выживаемости более 30%. Основная масса пациентов на момент обращения уже имеет нерезектабельные формы Bismuth-Corlett, тип IV, IIIa, IIIb с контралатеральным поражением сосудистых структур (ветвь печеночной артерии или воротной вены) и соответствует TNM T4N0M0 IIIc стадии. Такое распространение опухоли не позволяет выполнить радикальное оперативное вмешательство (резекция печени в различных объемах). В то же время для подобных случаев возрастает роль паллиативных методов лечения и

их комбинаций: системной химиотерапии (ХТ), регионарной ХТ, фотодинамической терапии (ФДТ), брахи/дистанционной лучевой терапии. В курации таких пациентов на первый план выходит адекватное дренирование билиарного дерева и контроль холангита с регулярным бактериологическим исследованием желчи ввиду высокого риска развития септических состояний. В отдельных случаях при должном подходе на фоне паллиативного лечения удается достигнуть стабилизации заболевания путем снижения биологической активности опухоли.

В данной ситуации трансплантация печени (ТП) может быть рассмотрена как идеальный вариант лечения пациентов с неоперабельными формами ГХК за счет полного удаления опухолевой ткани и органа целиком с потенциальными макроскопически не визуализируемыми метастазами и субстратом для возникновения рецидива. Однако, исходя из анализа имеющихся исследований, наилучшие результаты применения ТП при опухоли Клацкина могут быть достигнуты лишь при должном отборе пациентов и вкупе с применением неоадьювантного лечения [4]. К примеру, протокол лечения клиники Мейо демонстрирует 5-летнюю выживаемость 82% [5].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С 2017-го по 2021 г. в ФГБУ «РНЦРХТ им. академика А.М. Гранова» в разработанный протокол лечения нерезектабельной ГХК с последующим выполнением ТП (рис. 1) было включено 6 пациентов.

Критерием нерезектабельности являлось поражение сегментарных желчных протоков – Bismuth-Corlette, тип IV либо IIIa, IIIb с контралатеральным поражением сосудистых структур (ветвь печеночной артерии или воротной вены). Стадия заболевания была установлена на основании данных компьютерной томографии (КТ), магнитно-резонансной томографии (МРТ), прямой холангиографии (рис. 2).

Рассматривались пациенты с размером опухоли не более 5 см и локализацией выше пузырного протока. Радиологическими методами исследования были исключены отдаленные метастазы. Во всех случаях обязательными являлись гистологическое подтверждение путем внутрипротоковой биопсии, оценка уровня Ca19-9 (в период отсутствия активного холангита) до начала лечения, регулярное бактериологическое исследование желчи и проведение соответствующей антибактериальной терапии. В качестве неоадьювантного лечения применялась комбинация эндобилиарной ФДТ, регионарной ХТ (рис. 3) и системной ХТ.



Рис. 1. Краткое описание разработанного в РНЦРХТ им. академика А.М. Гранова мультидисциплинарного протокола лечения нерезектабельной опухоли Клацкина с последующей трансплантацией печени

Fig. 1. Brief description of a multidisciplinary protocol for the treatment of unresectable Klatskin tumor with subsequent liver transplantation, developed at Granov Russian Scientific Center for Radiology and Surgical Technology

Каждый из методов применялся как минимум трижды в течение четырех-пяти месяцев с радиологической оценкой и определением уровня Ca19-9 с целью контроля роста и биологической активности опухоли. Пациенты были внесены в лист ожидания на ТП только при снижении онкомаркера, отсутствии радиологических признаков прогрессии заболевания и без острого холангита. Перед выполнением ОТП потенциальному реципиенту выполнялась лапароскопическая ревизия брюшной полости на предмет канцероматоза и оценка лимфоузлов печеночно-двенадцатиперстной связки с иссечением подозрительной ткани для морфологического исследования. При гистологическом подтверждении внепеченочного распространения ТП не выполнялась. В ином случае производилась ОТП по классической методике с паракавальной, парааортальной и гепатодуоденальной лимфодиссекцией, билиодигестивным анастомозом на отключенной по Ру петле тонкой кишки. Производилось удаление всех подозрительных (увеличенных/плотных) лимфоузлов в области гепатодуоденальной связки, чревного ствола, аорты и нижней полой вены, что, согласно классификации Japanese Research Society for Gastric Cancer (JRS GC), соответствует анатомическим группам 5, 7, 8а, 8р, 9, 12а, 12b, 12р. ТП выполнена трем пациентам, все из них – мужчины. Возраст колебался от 40 до 55 лет (средний – 48). Среднее время от начала лечения до трансплантации составило 9,3 месяца (от 6 до 14). Средний уровень Ca19-9 на момент выполнения ОТП

составил 81,3 МЕ/мл (от 8 до 212). В послеоперационном периоде применялся стандартный трехкомпонентный протокол иммуносупрессии (такролимус, микофеноловая кислота, преднизолон).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Несмотря на включение в протокол лечения и проведение неоадьювантной терапии у трех пациентов отмечен рост уровня Ca19-9 более чем в два раза в среднем за четыре месяца. У двух из них отмечена прогрессия заболевания согласно данным КТ по RECIST. У одного пациента выявлен канцероматоз при диагностической лапароскопии.

На фоне применения комбинации методов (ФДТ, РХТ, СХТ) в качестве неоадьювантного лечения удалось добиться нормализации Ca19-9 у двух пациентов и снижения уровня онкомаркера в четыре раза у одного пациента. У двух из этих пациентов при контрольных КТ ответ на лечение расценен как стабилизация заболевания, у одного – частичный ответ. При выполнении диагностической лапароскопии и биопсии лимфатических узлов гепатодуоденальной связки у всех пациентов со снижением уровня Ca19-9 опухолевых элементов в исследуемом материале не выявлено, что позволило выполнить им ОТП (табл.).

В одном из исследуемых препаратов удаленной печени отсутствовали макроскопические признаки опухоли (рис. 4).



Рис. 2. Рентгенограмма пациента 55 лет с установленными билатерально наружно-внутренними холангиодренажами. Красным кружком отмечена область конfluence долевых желчных протоков с опухолевой стриктурой

Fig. 2. Radiograph of a 55-year-old male patient with bilaterally installed external-internal cholangiodrainage. The red circle marks the area of confluence of lobar bile ducts with tumor stricture



Рис. 3. Ангиограмма пациента 40 лет. Артериальный интродьюсер (указан красной стрелкой) установлен в общую печеночную артерию для проведения регионарной химиотерапии

Fig. 3. Angiogram of a 40-year-old patient. Arterial introducer (indicated by red arrow) is inserted into the common hepatic artery for regional chemotherapy

Удалось выявить мелкие единичные фокусы холангиокарциномы лишь при дополнительной нарезке микропрепарата (патоморфоз IV ст.) (рис. 5).

Один пациент умер через 3 года после ОТП от сепсиса в исходе вторичного билиарного цирроза и билиарных абсцессов без признаков прогрессирования. Следует отметить некомплаентность пациента, эпизод хронического отторжения в первые полгода после операции ввиду нарушения режима приема препаратов. Также нельзя исключить ишемическое

повреждение желчных протоков ввиду артериальной недостаточности кровоснабжения трансплантата. Два пациента живы по настоящее время на протяжении 6 и 21 месяцев без признаков прогрессирования онкологического заболевания.

ОБСУЖДЕНИЕ

Использование такой лечебной опции, как ТП, для пациентов с ГХК предпринималось с 1980 г., и несмотря на разумное потенциальное преимущество в виде полного удаления пораженного органа с достижением «отрицательного» края резекции, результаты оставляли желать лучшего. На заре попыток решения данной проблемы клиники, выполнявшие ТП при ГХК, сообщали о 3-летней выживаемости около 30% [6]. Подобные результаты привели мировое медицинское сообщество к выводу, что обеспечение радикальности операции за счет гепатэктомии реципиента в одностороннем порядке не в силах

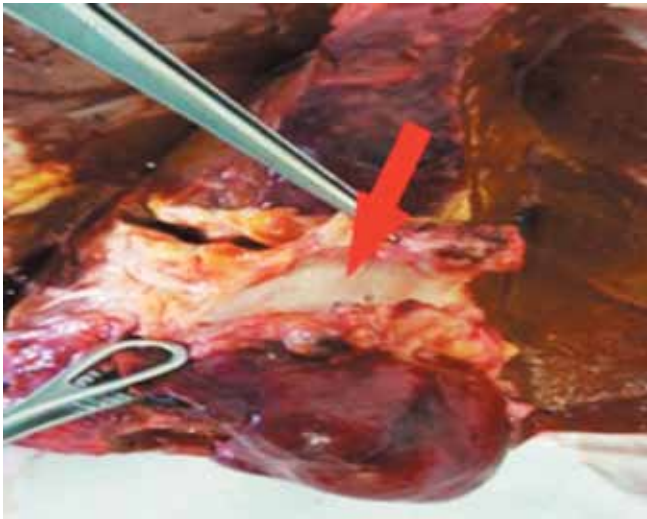


Рис. 4. Фотография макропрепарата (удаленная печень реципиента). Отсутствие макроскопических признаков опухоли (указано красной стрелкой) в просвете желчного протока

Fig. 4. Photography of macroscopic specimen (removed recipient's liver). No macroscopic signs of tumor (indicated by red arrow) in the bile duct lumen

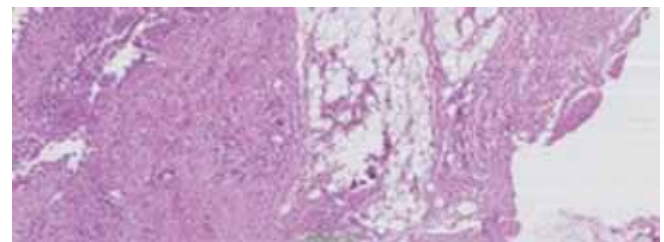


Рис. 5. Фотография микропрепарата. Единичные фокусы холангиокарциномы, выявленные при дополнительной нарезке. Патоморфоз IV степени

Fig. 5. Photography of macroscopic specimen. Single foci of cholangiocarcinoma detected by additional slicing. Grade IV pathomorphosis

Таблица

Результаты проведенного неоадьювантного лечения с динамикой онкомаркера и ответом по RECIST для всех пациентов, включенных в разработанный протокол

Neoadjuvant treatment with tumor marker dynamics and RECIST response for all patients included in the protocol. Treatment results

Пациент	Возраст (лет)	Количество ФДТ	Количество РХТ	Количество СХТ	Ca19-9 до лечения	Ca19-9 после лечения / к моменту ОТП	Ответ по RECIST	Время до прогрессирования / ОТП	Выживаемость после ОТП	Выживаемость от начала лечения
1	49	7	11	8	986	8	CR	ОТП через 14 мес.	36 мес.	50 мес.
2	40	4	4	5	754	24	SD	ОТП через 8 мес.	21 мес.	29 мес.
3	37	4	4	4	337	754	SD	Канцероматоз при диагностической лапароскопии	–	11 мес.
4	56	2	2	3	3416	7256	PD	Прогрессия через 4 мес.	–	7 мес.
5	55	4	3	5	864	212	SD	ОТП через 6 мес.	6 мес.	12 мес.
6	46	5	6	6	789	1456	PD	Прогрессия через 5 мес.	–	8 мес.

заметно улучшить долгосрочные результаты. Более того, необходимость иммуносупрессии, как известно, увеличивает риск опухолевого прогрессирования и может приводить к быстрой гибели пациента. Однако тщательный анализ накопленных материалов выявил, что когорты пациентов с «отрицательными» краями резекции и отсутствием метастазов в регионарных лимфатических узлах имели гораздо лучшие показатели выживаемости. Кроме того, небольшая группа пациентов в клинике Мейо, получавших только химиолучевую терапию без последующего хирургического лечения, имела 22% 5-летнюю выживаемость [7]. Неудовлетворительные результаты стандартных методов лечения ГХК и успехи отдельных исследований явились триггером активного применения комбинированных методов. Имея данные об эффективности химиолучевой терапии для ГХК и знания о том, что развитие заболевания обычно связано с локальным рецидивом, а не с отдаленными метастазами [8], команда трансплантологов штата Небраска впервые разработала стратегию неoadьювантной брахитерапии в высоких дозах в комбинации с химиотерапией 5-фторурацилом (5-ФУ) и последующей трансплантацией печени [9]. Безусловно, возникали билиарные, инфекционные и сосудистые осложнения, связанные с применением брахитерапии в высоких дозах и особенностями течения заболевания. Но все же ранние результаты были многообещающими в отношении развития местных рецидивов. В последующем клиника Мейо приняла эту концепцию, разработав аналогичный протокол неoadьювантной терапии с последующей трансплантацией печени в 1993 году. Протокол объединил преимущества лучевой терапии, химиотерапии, ТП при соответствующем отборе пациентов с локализованной, неоперабельной ГХК. Предварительные результаты для 11 пациентов, о которых сообщалось в 2000 году, были обнадеживающими, а обновление в 2004 году сообщило о 82% 5-летней выживаемости у 28 пациентов [5].

К сожалению, отечественный опыт ТП при ГХК представляется крайне скудным и несистематизированным, судя по отсутствию значимого объема публикаций. Лечение технически нерезектабельной ГХК относится к разряду паллиативного, а его результаты и прогноз мало отличаются от таковых при диссеминированном процессе и, как правило, обусловлены быстро прогрессирующей билиарной обструкцией и холангитом. Первостепенной задачей в курации таких пациентов является билиарная декомпрессия с целью купирования явлений механической желтухи и гнойного холангита [10]. Методом выбора билиарной декомпрессии для данной категории пациентов является чрескожно-чреспеченочная холангиостомия ввиду неосуществимости ретроградного дренирования более чем в половине случаев при стриктурах

проксимальных внепеченочных желчных протоков [11].

Стандартом противоопухолевого лечения нерезектабельной ГХК, как и для любой формы неоперабельного местнораспространенного или метастатического холангиоцеллюлярного рака, согласно российским и зарубежным клиническим рекомендациям, является системная полихимиотерапия по схеме GemCis (гемцитабин/цисплатин) или GemCap (гемцитабин/капецитабин), а также проведение стереотаксической прецизионной конформной химиолучевой терапии с фторпиримидинами [12, 13] либо иные варианты химиотерапии и лучевой терапии в зависимости от соматического статуса пациента, индивидуальной непереносимости и развивающихся осложнений.

При этом, согласно объединенной статистике эффективности данных методов лечения всех неоперабельных злокачественных новообразований билиарных структур, медиана общей выживаемости составляет 8–10 месяцев [14]. Одни из лучших результатов, достигнутых применением химиолучевой терапии, демонстрируют 4-летнюю выживаемость 30% [15].

Относительно новым прогрессивным способом лечения нерезектабельной ГХК является эндобилиарная фотодинамическая терапия (ФДТ). Эффективность ФДТ в сочетании с билиарной декомпрессией подтверждается многочисленными исследованиями, в некоторых из которых разница в продолжительности жизни была пятикратной [16–19].

На протяжении длительного времени занимаясь гепатобилиарной, рентгенэндоваскулярной хирургией и онкологией в целом, а также непосредственно ГХК и ТП в частности, мы старались использовать весь арсенал имеющихся возможностей применительно к данной нозологии. Как и у большинства коллег, для билиарной декомпрессии нами выполняется чрескожно-чреспеченочное холангиодренирование с обязательной оценкой микробного пейзажа желчи и проведением антибактериальной терапии. Наличие чрескожно-чреспеченочных дренажей в билиарном дереве у пациентов с ГХК подразумевает относительную простоту доставки излучателя к зоне поражения и возможность многократного повторения процедуры ФДТ, что подтверждает наш собственный опыт.

Идеологическим сходством всемирно известного протокола Мейо и разработанного нами протокола лечения является остановка опухолевого роста, снижение биологической активности опухоли до момента радикального лечения. В наше неoadьювантное лечение включена ФДТ и отсутствует лучевая терапия (ЛТ). Безусловно, эффективность ЛТ при нерезектабельной опухоли Клацкина не подлежит сомнению, однако, как признают сами авторы, выполнение дистанционной лучевой и внутривнутрипротоковой брахитерапии нередко сопровождается тяжелыми холангитами,

билиарными абсцессами, сепсисом и сосудистыми осложнениями [5, 9], что, на наш взгляд, объясняется выраженным разрастанием соединительной ткани и формированием грубых рубцовых структур в гепатодуоденальной связке. Это не может не влиять на интраоперационную прецизионность диссекции анатомических структур и формирования анастомозов, что существенно затрудняет выполнение сосудистой реконструкции во время проведения трансплантации печени. Необходимость соблюдения баланса между приносимой пользой и возможными осложнениями заставляет держать вопрос применения ЛТ открытым. Однако, что касается ХТ, на наш взгляд, помимо применения системной ХТ осуществление трансартериальной химиоинфузии (ТАХИ) позволяет создать высокую концентрацию химиопрепарата в ограниченной анатомической области, увеличивая тем самым цитостатический эффект. Помимо этого прямое ангиографическое исследование позволяет наглядно оценить степень вовлеченности в опухолевый процесс сосудистых структур. Чередование системной ХТ и ТАХИ с проведением сеансов эндобилиарной ФДТ, на наш взгляд, представляется наиболее оптимальным вариантом неоадьювантной терапии.

Дополнительным преимуществом неоадьювантного протокола является «испытание временем», поскольку у когорты пациентов с агрессивной биологией опухоли возникает прогрессия заболевания, несмотря на проводимое лечение [20]. В таких случаях ТП не показана.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, основываясь на собственном и зарубежном опыте, мы пришли к выводу, что показания к ТП и ее успех при нерезектабельной опухоли Клацкина определяются эффективностью паллиативного лечения в течение не менее 3–4 месяцев путем снижения биологической активности опухоли (оценка онкомаркера, размеров, метастатического поражения, внепеченочного распространения) и контролем острого холангита.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Soares KC, Kamel I, Cosgrove DP, Herman JM, Pawlik TM. 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. PMID: 24696835; PMCID: PMC3955000.
2. Molina V, Sampson J, Ferrer J, Sanchez-Cabus S, Calatayud D, Pavel MC et al. Klatskin Tumor: Diagnosis, Preoperative Evaluation and Surgical Considerations. *Cirugía Española (English Edition).* 2015; 93 (9): 552–560. ISSN 2173-5077. <https://doi.org/10.1016/j.cireng.2015.07.002>.
3. Groot Koerkamp B, Wiggers JK, Allen PJ, Besselink MG, Blumgart LH, Busch OR et al. Recurrence Rate and Pattern of Perihilar Cholangiocarcinoma after Curative Intent Resection. *Journal of the American College of Surgeons.* 2015; 221 (6): 1041–1049. ISSN 1072-7515. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2015.09.005>.
4. Руммо ОО, Щерба АЕ, Авдей ЕЛ, Федорук АМ, Дзядзько АМ, Ефимов ДЮ. Оценка эффективности различных способов хирургического лечения опухолей ворот печени. *Анналы хирургической гепатологии.* 2013; 18 (2): 43–49. Rummo OO, Shcherba AE, Avdei EL, Fedoruk AM, Dzyadzko AM, Efimov DJu. Evaluation of Different Methods Efficiency of Surgical Treatment in Patients with Liver Hilus Tumors of Surgical Treatment in Patients with Liver Hilus Tumors. *Annals of surgical hepatology.* 2013; 18 (2): 43–49 [In Russ, English abstract].
5. Heimbach JK, Haddock MG, Alberts SR, Nyberg SL, Ishitani MB, Rosen CB et al. Transplantation for hilar cholangiocarcinoma. *Liver Transpl.* 2004 Oct; 10 (10 Suppl 2): S65–68. doi: 10.1002/lt.20266. PMID: 15382214.
6. Robles R, Figueras J, Turrión VS, Margarit C, Moya A, Varo E et al. Spanish experience in liver transplantation for hilar and peripheral cholangiocarcinoma. *Ann Surg.* 2004 Feb; 239 (2): 265–271. doi: 10.1097/01.sla.0000108702.45715.81. PMID: 14745336; PMCID: PMC1356221.
7. Foo ML, Gunderson LL, Bender CE, Buskirk SJ. External radiation therapy and transcatheter iridium in the treatment of extrahepatic bile duct carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1997 Nov 1; 39 (4): 929–935. doi: 10.1016/s0360-3016(97)00299-x. PMID: 9369143.
8. Jarnagin WR, Ruo L, Little SA, Klimstra D, D'Angelica M, DeMatteo RP et al. Patterns of initial disease recurrence after resection of gallbladder carcinoma and hilar cholangiocarcinoma: implications for adjuvant therapeutic strategies. *Cancer.* 2003 Oct 15; 98 (8): 1689–1700. doi: 10.1002/cncr.11699. PMID: 14534886.
9. Rosen CB, Heimbach JK, Gores GJ. Liver transplantation for cholangiocarcinoma. *Transpl Int.* 2010 Jul; 23 (7): 692–697. doi: 10.1111/j.1432-2277.2010.01108.x. Epub 2010 May 20. PMID: 20497401.
10. Гранов ДА, Шаповал СВ, Гапбаров АЧ, Моисеенко АВ. Комбинация методов регионарной терапии в лечении неоперабельной опухоли Клацкина. *Высокотехнологическая медицина.* 2020; 4: 8–16. Granov DA, Shapoval SV, Gapparov AC, Moiseenko AV. Combination of regional therapy methods in the treatment of inoperable Klatskin tumor. *High-tech medicine.* 2020; 4: 8–16.
11. Гранов ДА, Поликарпов АА, Таразов ПГ, Тимергалин ИВ, Польшалов ВН. Опухоль Клацкина, осложненная механической желтухой и холангитом, в реальной практике: нерезектабельная опухоль или инкурабельный пациент? *Вестник хирургии имени*

- И.И. Грекова. 2020; 179 (4): 9–16. *Granov DA, Polikarpov AA, Tarazov PG, Timergalin IV, Polysalov VN*. Klatskin tumor complicated by obstructive jaundice and cholangitis in real practice: unresectable tumor or incurable patient? *Grekov's Bulletin of Surgery*. 2020; 179 (4): 9–16. [In Russ, English abstract]. <https://doi.org/10.24884/0042-4625-2020-179-4-9-16>.
12. *Benson AB, D'Angelica MI, Abbott DE, Anaya DA, Anders R, Are C et al*. Hepatobiliary Cancers, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2021; 19 (5): 541–565. doi: 10.6004/jnccn.2021.0022.
 13. *Бредер ВВ, Базин ИС, Косырев ВЮ, Ледин ЕВ*. Практические рекомендации по лекарственному лечению билиарного рака. *Злокачественные опухоли*. 2021; 10 (3s2-1): 470–486. *Breder VV, Bazin IS, Kosyrev VYu, Leddin EV*. Practical recommendations for biliary cancer medication. *Malignant tumors*. 2021; 10 (3s2-1): 470–486. [In Russ]. doi: 10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-26.
 14. *Бредер ВВ*. Рак желчевыводящей системы. *Практическая онкология*. 2012; 13 (4): 269–275. *Breder VV*. Cancer of the biliary system. *Practical Oncology*. 2012; 13 (4): 269–275. [in Russ].
 15. *Polistina FA, Guglielmi R, Baiocchi C, Francescon P, Scalchi P, Febbraro A et al*. Chemoradiation treatment with gemcitabine plus stereotactic body radiotherapy for unresectable, non-metastatic, locally advanced hilar cholangiocarcinoma. Results of a five year experience. *Radiotherapy and Oncology*. 2011; 99 (Issue 2): 120–123. ISSN 0167-8140. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2011.05.016>.
 16. *Ortner ME, Caca K, Berr F, Liebetruh J, Mansmann U, Huster D et al*. Successful photodynamic therapy for nonresectable cholangiocarcinoma: a randomized prospective study. *Gastroenterology*. 2003 Nov; 125 (5): 1355–1363. doi: 10.1016/j.gastro.2003.07.015. PMID: 14598251.
 17. *Zoepf T, Jakobs R, Arnold JC, Apel D, Riemann JF*. Palliation of nonresectable bile duct cancer: improved survival after photodynamic therapy. *Am J Gastroenterol*. 2005 Nov; 100 (11): 2426–2430. doi: 10.1111/j.1572-0241.2005.00318.x. PMID: 16279895.
 18. *Lee TY, Cheon YK, Shim CS, Cho YD*. Photodynamic therapy prolongs metal stent patency in patients with unresectable hilar cholangiocarcinoma. *World J Gastroenterol*. 2012 Oct 21; 18 (39): 5589–5594. doi: 10.3748/wjg.v18.i39.5589. PMID: 23112552; PMCID: PMC3482646.
 19. *Wagner A, Kiesslich T, Neureiter D, Friesenbichler P, Puespoek A, Denzer UW et al*. Photodynamic therapy for hilar bile duct cancer: clinical evidence for improved tumoricidal tissue penetration by temoporfin. *Photochem Photobiol Sci*. 2013 Jun; 12 (6): 1065–1073. doi: 10.1039/c3pp25425a. Epub 2013 Apr 4. PMID: 23558738.
 20. *Ito T, Butler JR, Noguchi D, Ha M, Aziz A, Agopian VG et al*. A 3-Decade, Single-Center Experience of Liver Transplantation for Cholangiocarcinoma: Impact of Era, Tumor Size, Location, and Neoadjuvant Therapy. *Liver Transpl*. 2021 Sep 5. doi: 10.1002/lt.26285. Epub ahead of print. PMID: 34482610.
- Статья поступила в редакцию 24.02.2022 г.
The article was submitted to the journal on 24.02.2022*