Обзор литературы / Review

ISSN 1995-5464 (Print); ISSN 2408-9524 (Online)
DOI: 10.16931/1995-5464.20184108-117

Внутрипеченочный холангиоцеллюлярный рак: диагностика и лечение

Гурмиков Б.Н., Коваленко Ю.А., Вишневский В.А., Чжао А.В.*

ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского" Минздрава России; 117997, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27, Российская Федерация

Обзор литературы освещает последние достижения в области лабораторной и инструментальной диагностики заболевания, современные проблемы хирургического лечения и химиотерапии, возможности трансплантации печени. Сведения, полученные при анализе современной литературы, свидетельствуют об актуальности персонифицированного подхода в лечении больных внутрипеченочной холангиокарциномой. Приоритетными направлениями являются совершенствование техники расширенных хирургических вмешательств, а также поиски ранних маркеров заболевания и новых таргетных препаратов с применением генетического секвенирования последнего поколения.

Ключевые слова: *печень, желчные протоки, холангиоцеллюлярный рак, хирургическое лечение, трансплантация.*
Ссылка для цитирования: Гурмиков Б.Н., Коваленко Ю.А., Вишневский В.А., Чжао А.В. Внутрипеченочный холангиоцеллюлярный рак: диагностика и лечение. *Анналы хирургической гепатологии.* 2018; 23 (4): 108–117. DOI: 10.16931/1995-5464.20184108-117.
Авторы подтверждают отсутствие конфликтов интересов.

Intrahepatic cholangiocellular carcinoma: diagnosis and treatment (review)

Gurmikov B.N., Kovalenko Yu.A., Vishnevsky V.A., Chzhao A.V.*

Vishnevsky National Medical Research Center for Surgery of Healthcare Ministry of the Russian Federation; 27, Bolshaya Serpukhovskaia str., Moscow, 117997, Russian Federation

The review is devoted to the latest achievements in laboratory and instrumental diagnostics of the disease, modern problems of surgical treatment and chemotherapy, possibilities of liver transplantation. Literature data confirm advisability of personified approach in intrahepatic cholangiocarcinoma management. Paramount directions are improvement of the technique of advanced interventions, as well as the search for early markers and new targeted drugs by using of genetic sequencing of the latest generation.

Keywords: *liver, bile ducts, cholangiocarcinoma, surgical treatment, transplantation.*
For citation: Gurmikov B.N., Kovalenko Yu.A., Vishnevsky V.A., Chzhao A.V. Intrahepatic cholangiocellular carcinoma: diagnosis and treatment. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB surgery.* 2018; 23 (4): 108–117. (In Russian). DOI: 10.16931/1995-5464.20184108-117.
There is no conflict of interests.

Внутрипеченочный холангиоцеллюлярный рак (ВПХЦР) – злокачественное новообразование, исходящее из эпителия внутрипеченочных желчных протоков. Является второй по распространенности первичной опухолью печени, характеризуется агрессивным течением и плохим прогнозом. В последнее время отмечается тенденция к росту заболеваемости этой формой рака [1, 2]. Особая актуальность проблемы связана с бессимптомным течением, что обусловливает позднее обращение пациентов, когда опухоль становится нерезектабельной в связи с местным распространением и отдаленными метастазами [3, 4].

Резектабельными являются только порядка 15–20% всех выявленных опухолей. Общая трехлетняя выживаемость после хирургического лечения достигает 45–60%, медиана выживаемости – 18–30 мес, без операции – 7 мес [1].

Эпидемиология

Холангиоцеллюлярный рак (ХЦР) является наиболее распространенной злокачественной опухолью желчных протоков и второй по частоте опухолью печени, составляет около 3% от всех опухолей желудочно-кишечного тракта [3]. На долю ВПХЦР приходится порядка 10–20% от всех ХЦР. На момент установления диагноза

средний возраст пациентов с ВПХЦР составляет 65 лет, больше распространен среди мужчин [5]. Частота ВПХЦР в западных странах составляет 1–2 на 100 тыс. населения. В странах Юго-Восточной Азии и КНР опухоль выявляют намного чаще – 10 на 100 тыс. населения, а в Таиланде – 71 на 100 тыс. человек (больше, чем гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК)) [3]. Принято считать, что в этих странах высокий уровень заболеваемости ХЦР ассоциирован с поражением желчных путей канцерогенными паразитами *Clonorchis sinensis* [5]. В России наблюдения ВПХЦР вследствие паразитарной инвазии ассоциированы с инфицированием *Opisthorchis felineus* (кошачьей, сибирской двуусткой) и характеризуются поражением внутрипеченочных желчных протоков, желчного пузыря [1]. Эндемические очаги описторхоза расположены в бассейне Волги, на Южном Урале, на севере Тюменской области. Заболеваемость первичным раком печени в Обь-Иртышском бассейне (Тюменская область) в 10 раз больше, чем на остальной территории Российской Федерации [6].

Факторы риска развития ВПХЦР в целом схожи с гепатоцеллюлярным раком (ГЦР). Первичный склерозирующий холангит и первичный билиарный цирроз ассоциированы с доказанным риском развития этого заболевания. Другими факторами риска ВПХЦР являются кисты желчных протоков, в особенности болезнь Кароли [5].

Несмотря на то что этиология ВПХЦР в большинстве ситуаций остается неясной, в некоторых наблюдениях его развитие связывают с желчнокаменной болезнью, хроническим холециститом, неспецифическим циррозом, алкогольной болезнью печени, вирусным гепатитом С (HCV), курением. Опухоль может развиваться и в нецирротической печени [7]. 10–20% летальных исходов от опухолей печени и желчных путей приходятся на ВПХЦР. Данные ВОЗ свидетельствуют об увеличении смертности при ВПХЦР, тенденции к уменьшению ее вследствие воротной холангиокарциномы (опухоль Клацкина) и дистального холангиоцеллюлярного рака [8].

Клиническая картина ВПХЦР

ВПХЦР отличается более агрессивным течением, чем ХЦР другой локализации или ГЦР [2]. Примерно у 50% пациентов заболевание диагностируют на стадии, когда радикальное лечение невозможно [9]. На поздних стадиях пациенты предъявляют жалобы на потерю массы тела, общее недомогание, боль в животе, желтуху, увеличение печени. Обструкция желчевыводящих путей (холестаз) и кожный зуд отмечаются достаточно редко [10]. Уровень обструкции желчевыводящих путей обусловливает клиническую картину заболевания, и характерной особенностью является зависимость проявлений обструктивного синдрома от локализации опухолевого процесса. Чем проксимальнее расположена опухоль, тем больше ее размеры и более поздние сроки ее проявления [10, 11].

Инструментальная диагностика

Инструментальной диагностике ВПХЦР придают решающее значение. Первичный диагностический поиск начинают с УЗИ, которое позволяет распознать ВПХЦР в виде однородных и разнородных опухолевых масс, не имеющих специфических ультразвуковых признаков. В 75% наблюдений они гиперэхогенны, в 10% – изоэхогенны, в 15% – гипоэхогенны с неровной границей [12]. Характерным ультразвуковым признаком ВПХЦР является расширение желчных протоков [13].

КТ является одним из ведущих методов диагностики, позволяющим с большой вероятностью и достоверностью верифицировать выявленные на УЗИ новообразования в печени. Однако, по данным ряда авторов, при КТ существуют определенные трудности, связанные с дифференциальной диагностикой ВПХЦР и ГЦР [14, 15]. На нативных томограммах ВПХЦР может выглядеть как низкоплотное, неинкапсулированное образование округлой формы с неровными контурами. Диагностическая ценность КТ увеличивается с применением внутривенного контрастирования и оценкой особенностей васкуляризации опухолей в различные фазы исследования (артериальная, венозная и отстроченная), а также выявлением степени вовлеченности магистральных сосудов в опухолевый процесс. Метод применяют также для оценки уровня обструкции желчевыводящих путей [15]. Для ВПХЦР характерны такие признаки, как периферическое кольцевидное усиление и центростремительное усиление в артериальную и венозную фазы соответственно, втяжение капсулы печени. В то же время, несмотря на высокую информативность КТ в диагностике ВПХЦР, недостатком метода являются ограничения в оценке распространенности опухоли, что может быть обусловлено особенностями роста опухоли [16].

МРТ с применением гепатоспецифичных контрастных препаратов (Примовист) является наиболее информативным методом в диагностике ВПХЦР. Диффузное гетерогенное контрастирование с периферическим усилением в артериальную и последующие фазы – классический признак опухоли. Использование МРТ-изображений с контрастированием позволяет проводить дифференциальную диагностику ГЦР и ВПХЦР [17]. МР-холангиопанкреатография обладает диагностической ценностью в 93% наблюдений и рекомендована для оценки распро-

страненности опухоли желчных протоков и вовлечения сосудистых структур [18].

Информативность ПЭТ ограничена у пациентов с внутрипеченочной холангиокарциномой. Хотя ПЭТ с ^{18}F-фтордезоксиглюкозой (^{18}F-ФДГ) имеет достаточно высокую чувствительность в выявлении масс-формирующих форм ВПХЦР, ее возможности ограничены в диагностике инфильтративных форм [19]. В то же время существует мнение, что предоперационная ПЭТ может быть применена для выявления скрытых метастазов. По данным некоторых авторов, в 30% наблюдений хирургическая тактика меняется после проведения ПЭТ [20].

Такие инвазивные методы диагностики как ЭРХПГ и ЧЧХГ позволяют в большинстве ситуаций получить четкое изображение желчных протоков, оценить протяженность и степень их поражения. Кроме того, они позволяют получить материал для морфологического подтверждения диагноза ("щеточная" цитология) [21]. Однако диагностическая ценность этих методов при ВПХЦР значительно меньше, чем при воротном и дистальном ХЦР. Кроме того, применение этих методов связано с риском осложнений, таких как острый панкреатит, кровотечение [22]. Диагностическая лапароскопия может быть использована в сомнительных ситуациях или для исключения метастазов по брюшине [6].

В некоторых наблюдениях диагноз ВПХЦР требует морфологической верификации – трансперитонеальная биопсия. Однако, согласно J.K. Heimbach (2011), трансперитонеальная биопсия при ХЦР может быть ассоциирована с риском диссеминации опухолевых клеток, особенно при воротной холангиокарциноме [22, 23].

К методам лабораторной диагностики относят общий и биохимический анализы крови, а также определение онкомаркеров (СА 19-9, раковоэмбриональный антиген (РЭА), CYFRA 21-1, альфа-фетопротеин (АФП)) [24]. Опухолевый маркер СА 19-9 дополняет уточняющую диагностику ХЦР, однако не рассматривается как доказательство холангиогенной этиологии выявленной опухоли [6]. СА 19-9 не определяется у 7% от общей популяции в связи с отсутствием антигена Льюиса [25]. Однако в одном из недавних метаанализов при анализе 1264 пациентов с ХЦР и 2039 здоровых пациентов в группе контроля СА 19-9 показан как диагностический биомаркер с чувствительностью 72% и специфичностью 84% [26]. Его повышение отмечают и у пациентов с неопухолевыми заболеваниями желчных протоков при билиарной обструкции, гепатите, холелитиазе, муковисцидозе и др. [27]. Очень высокое содержание СА 19-9 (⩾1000 U/mL) наблюдают при диссеминированном ВПХЦР, что может быть информативно в оценке распространенности опухоли [28].

Для CYFRA 21-1 показана высокая диагностическая точность в сочетании с другими маркерами: СА 19-9, СЕА (РЭА), MMP-7. При нормальном уровне АФП наличие CYFRA 21-1 является маркером ВПХЦР [29].

В настоящее время продолжается поиск новых диагностических биомаркеров. С этой целью проводятся исследования маркеров в сыворотке крови, опухолевой ткани, желчи.

Секретируемый фосфопротеин (SSP1) и эфрин-B2 (EFNB2) преимущественно экспрессируются при внутрипеченочной холангиокарциноме и могут рассматриваться как перспективные диагностические маркеры ВПХЦР [30]. В одном из генетических исследований выявлены 4 фактора транскрипции: FOXC1, ZIC2, NK2, NKX2-2 и рецептор к глюкагону (GCGR) как перспективные диагностические биомаркеры ВПХЦР [31]. Биомаркер S121 имеет чувствительность и специфичность в выявлении ХЦР 87 и 89% соответственно [32].

Белок 14-3-3 относится к семейству регуляторных молекул, регулирующих клеточные сигнальные пути. В недавних зарубежных работах показано, что выявление этого белка и его изоформ при иммуногистохимическом исследовании ткани ВПХЦР ассоциировано с метастазированием в лимфоузлы, стадией опухоли, безрецидивной и общей выживаемостью [33].

Опухолевая M2-пируваткиназа (TuM2-PK) играет ключевую роль в регуляции гликолитических путей питания опухолевых клеток. Несколько исследований сообщают об эффективности применения этого биомаркера в диагностике ВПХЦР с чувствительностью 84% и специфичностью 90% и отмечают прогностическое значение при метастазах в лимфатических узлах [34, 35].

Дифференциальная диагностика

Дифференциальную диагностику ВПХЦР проводят с паразитарной инвазией печени, доброкачественными новообразованиями, метастазами других злокачественных опухолей и ГЦР.

Решающее значение имеет морфологическая диагностика: гистологическое исследование биоптата опухолевой ткани. ВПХЦР, развивающийся из внутрипеченочных желчных протоков, может иметь смешанную гистологическую картину – сочетание ГЦР и ХЦР. Иммуногистохимическое исследование биоптата с окраской на цитокератины CK7 и CK 20, после исключения другой этиологии опухоли, позволяет дифференцировать ХЦР от других видов аденокарцином [36].

Неоадъювантная химиотерапия

Предоперационная терапия не является обязательной, поскольку нет убедительных доказательств ее эффективности. Неоадъювантная терапия направлена на подавление скрытых

метастазов и может быть предпринята с целью подготовки к хирургическому лечению. В исследовании S. Buettner и соавт. 62 из 1057 пациентов была проведена предоперационная химиотерапия. Пациенты, получившие предоперационную химиотерапию, имели аналогичные результаты после хирургического лечения, несмотря на более тяжелую стадию заболевания исходно [37]. Однако в настоящее время нет рандомизированных исследований, подтверждающих эффективность того или иного режима химиотерапии в предоперационном периоде. Согласно исследованию ABC-02, наиболее часто применяется комбинация гемцитабина и цисплатина [38].

Адъювантная химиотерапия

В связи с отсутствием данных проспективных рандомизированных исследований вопросы об адъювантной терапии ВПХЦР остаются открытыми [31]. При положительном крае резекции (R1, R2), метастазировании в лимфатические узлы рекомендовано проведение адъювантной химиотерапии [39]. При нерезектабельной местнораспространенной форме ХЦР адъювантная химиотерапия является альтернативным методом лечения. Гемцитабин в сочетании с цисплатином – стандартная терапия для пациентов с нерезектабельной местнораспространенной и метастатической внутрипеченочной холангиокарциномой [40].

Возможными вариантами лечения местнораспространенной внутрипеченочной карциномы является химиотерапия в сочетании с лучевой терапией, а также нехирургические методы – абляция, эмболизация. Также альтернативой является проведение стереотаксической лучевой терапии [41].

Трансартериальная химиоэмболизация

Трансартериальную химиоэмболизацию (ТАХЭ) применяют в лечении пациентов с местно нерезектабельными формами ВПХЦР. Средняя продолжительность жизни после ТАХЭ составляет 12–15 мес [42]. Преимуществом в отношении продолжительности жизни обладает терапия микросферами с лекарственным покрытием по сравнению с традиционной ТАХЭ. Радиоэмболизация с применением иттрия-90 является альтернативной формой лечения для пациентов с нерезектабельной опухолью со средней общей выживаемостью 11–22 мес [43]. По данным ряда исследований, при ТАХЭ или DEB-ТАХЭ с различными препаратами средняя выживаемость составила 9–30 мес [41].

Молекулярное профилирование опухолей желчных протоков и таргетная терапия

В настоящее время проводятся клинические исследования таргетной терапии, основанные на результатах генетического профилирования ВПХЦР. Генетическое секвенирование нового поколения выявляет генетические аберрации, участвующие в патогенезе опухоли. Исследуют поражение генов *ERBB2, IDH1, FGFR, B-RAF, KRAS* [44].

Билиарное дренирование и портальная эмболизация ВПХЦР

ВПХЦР может вызывать билиарную обструкцию при росте опухоли в направлении ворот печени. Билиарное дренирование может быть выполнено в предоперационном периоде с целью улучшения функции печени, а также как паллиативное вмешательство. Также дренирование желчных протоков может улучшить регенерацию печени и уменьшить риск печеночной недостаточности в послеоперационном периоде [45]. Если планируемый остаток печени составит не менее 50%, пациенты могут быть оперированы без предварительного дренирования [46]. Процедура может быть выполнена эндоскопически или чрескожно.

При планируемом объеме резекции более 75% (ВПХЦР на фоне неизмененной паренхимы) печени и более 65% при циррозе или фиброзе печени рекомендовано выполнение портальной венозной эмболизации (ПВЭ). По данным авторов, при различных опухолях печени ПВЭ сопровождалась техническим успехом в 96% наблюдений [47].

Хирургическое лечение ВПХЦР

Как упоминалось ранее, в связи с отсутствием специфических клинических проявлений ВПХЦР диагностируют на стадии распространенного опухолевого процесса, что обусловливает неудовлетворительные результаты лечения. Хирургическое вмешательство считают единственным методом лечения больных ВПХЦР, позволяющим увеличить продолжительность их жизни. Другие методы лечения – неоадъювантная химиотерапия и лучевая терапия – не обладают доказанной эффективностью в отношении общей выживаемости у больных с ВПХЦР [48].

При внутрипеченочной холангиокарциноме операцией выбора является резекция печени, цель которой – иссечение опухоли в пределах здоровой паренхимы, то есть достижение гистологически чистых краев, что ассоциировано с лучшей выживаемостью. Поражение регионарных лимфатических узлов является важнейшим прогностическим фактором, наряду с размером первичной опухоли, степенью ее дифференцировки, сосудистой или периневральной инвазией, отдаленными метастазами [49].

Резектабельными являются всего порядка 20% ВПХЦР [48], а пятилетняя выживаемость даже после радикального хирургического вме-

шательства обычно не превышает 20–40%, по данным различных авторов [50]. Средняя продолжительность жизни пациентов, не подвергнутых хирургическому лечению по тем или иным причинам, составляет 4–7 мес [51].

Диапазон выполняемых вмешательств варьирует от сегментэктомии до расширенной гемигепатэктомии с резекцией магистральных сосудов и внепеченочных желчных протоков, формированием билиодигестивных анастомозов и лимфаденэктомией. Объем оперативного вмешательства зависит от размера опухоли, ее локализации, числа опухолей, общего состояния больного, степени вовлечения желчных протоков и инвазии в магистральные сосуды.

Продолжаются дискуссии о критериях резектабельности опухоли при ВПХЦР. По данным Z. Morise и соавт. (2010), выявление внутриорганных метастазов, инвазии смежных органов или магистральных сосудов (при сохранении крупных сосудов одной из долей), наличие отдельных метастазов в регионарных лимфоузлах в настоящее время не является абсолютным противопоказанием к хирургическому лечению [52]. Такие ситуации требуют выполнения расширенной резекции печени и выполнимы лишь при соблюдении полного радикализма операции (R0).

С другой стороны, по данным разных авторов, возможности проведения хирургического лечения ограничены наличием внутри- и внепеченочных метастазов, карциноматозом [53]. Для уточнения резектабельности ВПХЦР следует оценить ряд факторов, наличие которых является противопоказанием к резекции печени [53]:

– распространение опухолевого процесса на правую и левую долю (билобарное поражение) или атрофия одной доли печени с контрлатеральным поражением внутрипеченочных желчных протоков;

– выявление метастазов в лимфатических узлах при масс-формирующем типе холангиокарциномы;

– сосудистая инвазия: вовлечение общей печеночной артерии или воротной вены;

– наличие внутрипеченочных метастазов в другой доле, наличие отдаленных внепеченочных метастазов;

– нарушение функциональных резервов печени.

Важным прогностическим фактором при резекции печени является гистологически “чистый” край резекции (R0) [51]. Достижение R0 у 85% возможно при агрессивном хирургическом подходе с выполнением расширенной гемигепатэктомии с резекцией внепеченочных желчных протоков или сосудов [51].

По данным H. Guro и соавт. (2017), метастазы в лимфатические узлы выявляют у 25–50% пациентов во время резекции по поводу ВПХЦР [49]. Частота поражения лимфатических узлов ассоциирована с макроскопическим типом роста опухоли: встречается с частотой <20% у пациентов с IG-типом по сравнению с 80% у пациентов с типом MF + PI [52].

Различные гистологические формы ВПХЦР требуют различных хирургических стратегий.

Выполнение лимфаденэктомии en block является обязательным. Удаляют клетчатку с лимфоузлами печеночно-двенадцатиперстной связки, панкреатодуоденальной зоны, вдоль общей печеночной артерии. В настоящее время отсутствуют четкие критерии минимального числа лимфатических узлов, которые должны быть удалены [39].

Пересадка печени при ВПХЦР

В настоящее время о возможности применения трансплантации печени у пациентов с ВПХЦР нет однозначного мнения. В начале 90-х гг. несколько авторов сообщали об ортотопической трансплантации печени (ОТП) при ХЦР. Эти исследователи впервые стали рекомендовать ОТП пациентам с ХЦР с учетом тщательной оценки распространенности болезни [6].

ВПХЦР считали противопоказанием к пересадке печени в связи с неудовлетворительной выживаемостью и большим риском рецидива опухоли [54]. Однако в 2014 г. ретроспективное многоцентровое исследование продемонстрировало хорошую пятилетнюю выживаемость у 73% из 8 пациентов с циррозом печени и ранними стадиями ВПХЦР (которые трактовали как одиночную опухоль ≤2 см) [55]. По данным другого, более крупного многоцентрового международного рандомизированного исследования, пятилетняя выживаемость была достигнута у 65% пациентов из 15 с солидными опухолями и у 45% из 33 пациентов с распространенными формами ВПХЦР (солитарная опухоль >2 см или мультифокальные очаги) [37]. По данным некоторых авторов, пациенты с ВПХЦР вследствие первичного склерозирующего холангита после проведения неоадъювантной терапии могут быть кандидатами для трансплантации печени [55]. Подобные работы демонстрируют, что трансплантация печени может быть эффективным методом лечения при ранних формах ВПХЦР [19].

Заключение

Актуальность проблемы диагностики и лечения ВПХЦР обусловлена малой выживаемостью пациентов после проведенного лечения. Рецидив заболевания происходит более чем в 50% наблюдений после радикального хирургического лечения (R0) [43]. Определенные трудности связаны с ранней диагностикой ВПХЦР ввиду бессимптомного течения заболевания на ранних ста-

диях, поздней обращаемостью пациентов, а также отсутствием стандартизованного скрининга на ранних стадиях. Кроме того, на ранней стадии при ВПХЦР небольших размеров возникают диагностические трудности даже при использовании современных методов лучевой диагностики.

Учитывая существующие в настоящее время проблемы диагностики и хирургического лечения ВПХЦР, актуальным остается раннее выявление заболевания, расширение доступности радикального хирургического лечения, совершенствование техники расширенных хирургических вмешательств при инвазии опухоли в крупные сосуды, а также оценка отдаленных результатов хирургического лечения.

Перспективным представляется поиск таргетных препаратов, генетическое типирование холангиокарцином, а также персонифицированные схемы комбинированной терапии.

Участие авторов:

Гурмиков Б.Н. – обзор публикаций по теме статьи, разработка дизайна исследования, написание текста рукописи.

Коваленко Ю.А. – обзор публикаций по теме статьи.

Вишневский В.А. – редактирование текста статьи.

Чжао А.В. – разработка дизайна исследования, редактирование текста статьи.

Список литературы

1. Гришечкина И.А., Викторова И.А., Трухан Д.И., Кондратьева Н.А. Актуальные аспекты диагностики внутрипеченочной холангиокарциномы. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2016; 11 (1): 61–65.
2. Rahnemai-Azar A.A., Weisbrod A.B., Dillhoff M., Schmidt C., Pawlik T.M. Intrahepatic cholangiocarcinoma: current management and emerging therapies. *Expert Rev. Gasrtoenterol. Hepatol.* 2017; 11 (5): 439–449. DOI: 10.1080/17474124.2017.1309290.
3. Buettner S., van Vugt J.L., Ijzermans J.N., Groot Koerkamp B. Intrahepatic cholangiocarcinoma: current perspectives. *Onco Targets Ther.* 2017; 10: 1131–1142. DOI: 10.2147/OTT.S93629.
4. Вишневский В.А., Кубышкин В.А., Чжао А.В., Икрамов Р.З. Операции на печени. Руководство для хирургов. М.: Миклош, 2003. 160 с.
5. Tyson G.L., El-Serag H.B. Risk factors for cholangiocarcinoma. *Hepatology.* 2011; 54 (1): 173–184. DOI: 10.1002/hep.24351.
6. Базин И.С., Бредер В.В., Виршке Э.Р., Горбунова В.А., Долгушин Б.И., Косырев В.Ю., Кукушкин А.В., Макаров Е.С., Мороз Е.А., Нечушкин М.И., Патютко Ю.И., Поляков А.Н., Сагайдак И.В., Сергеева О.Н., Файнштейн И.А. Клинические рекомендации по диагностике и лечению больных раком печени и внепеченочных желчных протоков. М., 2014. 49 с.
7. Brito A.F., Abrantes A.M., Encarnacao J.C., Tralhão J.G., Botelho M.F. Cholangiocarcinoma: from molecular biology to treatment. *Med. Oncol.* 2015; 32 (11): 245. DOI: 10.1007/s12032-015-0692-x.
8. Patel T. Worldwide trends in mortality from biliary tract malignancies. *BMC Cancer.* 2002; 2 (1): 10. PMID: 11991810.
9. Brown K.M., Parmar A.D., Geller D.A. Intrahepatic cholangiocarcinoma. *Surg. Oncol. Clin. N. Am.* 2014; 23 (2): 231–246. DOI: 10.1016/j.soc.2013.10.004.
10. Жариков Ю.О., Шевченко Т.В., Чжао А.В. Внутрипеченочный холангиоцеллюлярный рак. Современная онкология. 2015; 17 (2): 18–25.
11. Бредер В.В., Косырев В.Ю., Ледин Е.В. Практические рекомендации по лекарственному лечению билиарного рака. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации. 2017; 7: 352–366.
12. Rizvi S., Gores G.J. Pathogenesis, diagnosis and management of cholangiocarcinoma. *Gastroenterology.* 2013; 145 (6): Published online 2013 Oct 15, DOI: 10.1053/3gastro2013.10.013.
13. Chen L.D., Xu H.X., Xie X.Y., Lu M.D., Liu G.J., Liang J.Y., Lin M.X. Enhancement patterns of intrahepatic cholangiocarcinoma: comparison between contrast-enhanced ultrasound and contrast-enhanced CT. *Brit. J. Radiol.* 2008; 81 (971): 881–889. DOI: 10.1259/bjr/22318475.
14. Kim S.A., Lee J.M., Lee K.B., Kim S.H., Yoon S.H., Han J.K., Choi B.I. Intrahepatic mass-forming cholangiocarcinomas: enhancement patterns at multiphasic CT, with special emphasis on arterial enhancement pattern – correlation with clinicopathologic findings. *Radiology.* 2011; 260 (1): 148–157. DOI: 10.1148/radiol.11101777.
15. Лукьянченко А.Б., Медведева Б.М., Шабанов М.А., Виршке Э.Р., Бредер В.В., Романова К.А. Внутрипеченочная холангиокарцинома. Вестник рентгенологии и радиологии. 2015; 1: 52–63.
16. Chung Y.E., Kim M.J., Park Y.N., Choi J.Y., Pyo J.Y., Kim Y.C., Choi S.Y. Varying appearances of cholangiocarcinoma: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics.* 2009; 29 (3): 683–700. DOI: 10.1148/rg.293085729.
17. Кармазановский Г.Г., Шимановский Н.Л. Применение гадоксетовой кислоты (Примовист) для диагностики очаговых заболеваний печени: имеющиеся достижения и возможности дальнейшего улучшение протокола полного обследования печени с помощью МРТ. Медицинская визуализация. 2011; 5: 133–142.
18. Suthar M., Purohit S., Bhargav V., Goyal P. Role of MRCP in differentiation of benign and malignant causes of biliary obstruction. *J. Clin. Diagn. Res.* 2015; 9 (11): 8–12. DOI: 10.7860/JCDR/2015/14174.6771.
19. Rizvi S., Khan S.H., Hallemeier Ch.L., Kelley R., Gores G.J. Cholangiocarcinoma – evolving concepts and therapeutic strategies. *Clin. Oncol.* 2018; 15 (2): 95–111. DOI: 10.1038/nrclinonc.2017.157.
20. Corvera C.U., Blumgart L.H., Akhurst T., DeMatteo R.P., D'Angelica M., Fong Y., Jarnagin W.R. ^{18}F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography influences management decisions in patients with biliary cancer. *J. Am. Coll. Surg.* 2008; 206 (1): 57–65. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2007.07.002.
21. Hochwald S.N., Burke E.C., Jarnagin W.R., Fong Y., Blumgart L.H. Association of preoperative biliary stenting with increased postoperative infectious complications in proximal cholangiocarcinoma. *Arch. Surg.* 1999; 134 (3): 261–266.
22. Abou-Alfa G.K., Andersen B., Chapman W., Choti M., Forbes S.J., Gores G.J., Hong Th.S., Harding J.J., Vander Heiden M.G., Javle M., Kelley R.K., Kwong L.N., Lowery M.,

Merrell A., Miyabe K., Rhim A., Saha S., Sia D., Tanasanvimon S., Venook A., Valle J.W., Walesky Ch., Whetstine J., Willenbring H., Zhu A.X., Mayer D., Stanger B.Z. Advances in cholangiocarcinoma research: report from the third Cholangiocarcinoma Foundation Annual Conference. *J. Gastrointest. Oncol.* 2016; 7 (6): 819–827. DOI: 10.21037/jgo.2016.11.11.

23. Heimbach J.K., Sanchez W., Rosen C.B., Gores G.J. Transperitoneal fine needle aspiration biopsy of hilar cholangiocarcinoma is associated with disease dissemination. *HPB.* 2011; 13 (5): 356–360. DOI: 10.1111/j.1477-2574.2011.00298.x.
24. Viterbo D., Gausman V., Gonda T. Diagnostic and therapeutic biomarkers in pancreaticobiliary malignancy. *World J. Gastrointest. Endosc.* 2016; 8 (3): 128–142. DOI: 10.4253/wjge.v8.i3.128.
25. Liang B., Zhong L., He Q., Wang S., Pan Z., Wang T., Zhao Y. Diagnostic accuracy of serum CA19-9 in patients with cholangiocarcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Med. Sci. Monit.* 2015; 21: 3555–3563.
26. Blechacz B.G., Feldman G.J. Tumors of the bile ducts, gallbladder, and ampulla. *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease.* 2010; 9 (1): 1171–1176.
27. Sapisochin G., Rodrı´guez de Lope C., Gastaca M., Ortiz de Urbina J., Suarez M.A., Santoyo J., Castroagudın F., Varo E., Lopez-Andujar R., Palacios F., Sanchez Antolın G., Perez B., Guiberteau A., Blanco G., Gonza M.L., Rodriguez M., Varona M.A., Barrera M.A., Fundora Y., Ferron J.A., Ramos E., Fabregat G., Ciria R., Rufian S., Otero A., Vazquez M.A., Pons A., Parrilla P., Zozaya G., Herrero J.I., Charco R., Bruix J. "Very early" intrahepatic cholangiocarcinoma in cirrhotic patients: should liver transplantation be reconsidered in these patients? *Am. J. Transplant.* 2014; 14 (3): 660–667. DOI: 10.1111/ajt.12591.
28. Tao L.Y., Cai L., He X.D., Liu W., Qu Q. Comparison of serum tumor markers for intrahepatic cholangiocarcinoma and hepatocellular carcinoma. *Am. Surg.* 2010; 76 (11): 1210–1213. PMID: 21140686.
29. Huang Q.X., Cui J.Y., Ma H., Jia X.M., Huang F.L., Jiang L.X. Screening of potential biomarkers for cholangiocarcinoma by integrated analysis of microarray data sets. *Cancer Gene Ther.* 2016; 23 (2–3): 48–53. DOI: 10.1038/cgt.2015.66.
30. Li C., Shen W., Shen S., Ai Z. Gene expression patterns combined with bioinformatics analysis identify genes associated with cholangiocarcinoma. *Comput. Biol. Chem.* 2013; 47: 192–197. DOI: 10.1016/j.compbiolchem.2013.08.010.
31. Subrungruanga I., Thawornkunob C., Chawalitchewinkoon-Petmitrc P., Pairojkul C., Wongkham S., Petmitrb S. Gene expression profiling of intrahepatic cholangiocarcinoma. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2013; 14 (1): 557–563. PMID: 23534794.
32. Silsirivanit A., Araki N., Wongkham C., Pairojkul C., Narimatsu Y., Kuwahara K., Narimatsu H., Wongkham S., Sakaguchi N. A novel serum carbohydrate marker on mucin 5AC: values for diagnostic and prognostic indicators for cholangiocarcinoma. *Cancer.* 2011; 117 (15): 3393–3403. DOI: 10.1002/cncr.25912.
33. Zhang C., Liu L.X., Dong Z.R., Shi G.M., Cai J.B., Zhang P.F., Ke A.W., Yu J.X., Zhou J., Fan J. Up-regulation of 14-3-3z expression in intrahepatic cholangiocarcinoma and its clinical implications. *Tumour Biol.* 2015; 36 (3): 1781–1789. DOI: 10.1007/s13277-014-2780-5.
34. Suzuki H., Komuta M., Bolog A., Yokobori T., Wada S., Araki K., Kubo N., Watanabe A., Tsukagoshi M., Kuwano H. Relationship between 18-F-fluorodeoxy-D-glucose uptake and expression of glucose transporter 1 and pyruvate kinase M2 in intrahepatic cholangiocarcinoma. *Dig. Liver Dis.* 2015; 47 (7): 590–596. DOI: 10.1016/j.dld.2015.03.017.
35. Ellis M.C., Cassera M.A., Vetto J.T., Orloff S.L., Hansen P.D., Billingsley K.G. Surgical treatment of intrahepatic cholangiocarcinoma: outcomes and predictive factors. *HPB (Oxford).* 2011; 13 (1): 59–63. DOI: 10.1111/j.1477-2574.2010.00242.x.
36. Shaib Y., El-Serag H.B. The epidemiology of cholangiocarcinoma. *Semin Liver Dis.* 2004; 24 (2): 115–125. DOI: 10.1055/s-2004-828889.
37. Buettner S., Groot Koerkamp B., Ejaz A., Buisman F.E., Kim Y., Margonis G.A., Alexandrescu S., Marques H.P., Lamelas J., Aldrighetti L., Gamblin T.C., Maithel S.K., Pulitano C., Bauer T.W., Shen F., Poultsides G.A., Marsh J.W., Izermans J.N., Pawlik T.M. The effect of preoperative chemotherapy treatment in surgically treated intrahepatic cholangiocarcinoma patients – a multi-institutional analysis. *J. Surg. Oncol.* 2016; 115 (3): 312–318. DOI: 10.1002/jso.24524.
38. Valle J., Wasan H., Palmer D.H., Cunningham D., Anthoney A., Maraveyas A., Srinivasan M., Iveson T., Hughes Sh., Pereira S.P., Michae R., Bridgewater J. ABC-02 Trial Investigators. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. *N. Engl. J. Med.* 2010; 362 (14): 1273–1281. DOI: 10.1056/NEJMoa0908721.
39. Weber S.M., Ribero D., O'Reilly E.M., Kokudo N., Miyazaki M., Pawlik T.M. Intrahepatic cholangiocarcinoma: expert consensus statement. *HPB (Oxford).* 2015; 17 (8): 669–680. DOI: 10.1111/hpb.12441.
40. Goenka M.K., Goenka U. Palliation: hilar cholangiocarcinoma. *World J. Hepatol.* 2014; 6 (8): 559–569. DOI: 10.4254/wjh.v6.i8.559.
41. Kuhlmann J.B., Euringer W., Spangenberg H.C., Breidert M., Blum H.E., Harder J. Treatment of unresectable cholangiocarcinoma conventional transarterial chemoembolization compared with drug eluting bead–transarterial chemoembolization and systemic chemotherapy. *Eur. J. Gastroent. Hepatol.* 2012; 24 (4): 437–443. DOI: 10.1097/MEG.0b013e3283502241.
42. Mizusawa J., Morizane C., Okusaka T., Katayama H., Ishii H., Fukuda H., Furuse J. Randomized phase III study of gemcitabine plus S-1 versus gemcitabine plus cisplatin in advanced biliary tract cancer: Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG1113, FUGA-BT). *Jpn. J. Clin. Oncol.* 2016; 46 (4): 385–388. DOI: 10.1093/jjco/hyv213.
43. Hyder O., Hatzaras I., Sotiropoulos G.C., Paul A., Alexandrescu S., Marques H., Pulitano C., Barroso E., Clary B.M., Aldrighetti L., Ferrone C.R., Zhu A.X., Bauer T.W., Walters D.M., Groeschl R., Gamblin T.C., Marsh J.W., Nguyen K.T., Turley R., Popescu I., Hubert C., Meyer S., Choti M.A., Gigot J.F., Mentha G., Pawlik T.M. Recurrence after operative management of intrahepatic cholangiocarcinoma. *Surgery.* 2013; 153 (6): 811–818. DOI: 10.1016/j.surg.2012.12.005.
44. Lee H., Wang K., Johnson A., Jones D.M., Ali S.M., Elvin J.A., Yelensky R., Lipson D., Miller V.A., Stephens P.J., Javle M., Ross J.S. Comprehensive genomic profiling of extrahepatic cholangiocarcinoma reveals a long tail of therapeutic targets. *J. Clin. Pathol.* 2016; 69 (5): 403–408. DOI: 10.1136/jclinpath-2015-203394.
45. Nimura Y. Preoperative biliary drainage before resection for cholang-iocarcinoma (Pro). *HPB (Oxford).* 2008; 10 (2): 130–133. DOI: 10.1080/13651820801992666.

46. Wiggers J.K., Groot Koerkamp B., Cieslak K.P., Doussot A., van Klaveren D., Allen P.J., Besselink M.G., Busch O.R., D'Angelica M.I., DeMatteo R.P., Gouma D.J., Kingham T.P., van Gulik T.M., Jarnagin W.R. Postoperative mortality after liver resection for perihilar cholangiocarcinoma: development of a risk score and importance of biliary drainage of the future liver remnant. *J. Am. Coll. Surg.* 2016; 223 (2): 321–331. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2016.03.035.
47. van Lienden K.P., van den Esschert J.W., de Graaf W., Bipat S., Lameris J.S., van Gulik T.M., van Delden O.M. Portal vein embolization before liver resection: a systematic review. *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* 2013; 36 (1): 25–34. DOI: 10.1007/s00270-012-0440-y.
48. Ribero D., Pinna A.D., Guglielmi A., Ponti A., Nuzzo G., Giulini S.M., Aldrighetti L., Calise F., Gerunda G.E., Tomatis M., Amisano M., Berloco P., Torzilli G., Capussotti L. Surgical approach for long-term survival of patients with intrahepatic cholangiocarcinoma: a multi institutional analysis of 434 patients. *Arch. Surg.* 2012; 147 (12): 1107–1113. DOI: 10.1001/archsurg.2012.1962.
49. Guro H., Kim J.W., Choi Y., Cho J.Y., Yoon Y.S., Han H.S. Multidisciplinary management of intrahepatic cholangiocarcinoma: Current approaches. *Surg. Oncol.* 2017; 26 (2): 146–152. DOI: 10.1016/j.suronc.2017.03.001.
50. Morise Z., Sugioka A., Tokoro T., Tanahashi Y., Okabe Y., Kagawa T., Takeura C. Surgery and chemotherapy for intrahepatic cholangiocarcinoma. *Word J. Hepatol.* 2010; 2 (2): 58–64. DOI: 10.4254/wjh.v2.i2.58.
51. Uenishi T., Kubo S., Yamazaki O., Yamada T., Sasaki Y., Nagano H., Monden M. Indications for surgical treatment of intrahepatic cholangiocarcinoma with lymph node metastases. *J. HBP Surg.* 2008; 15 (4): 417–422. DOI: 10.1007/s00534-007-1315-5.
52. Ohtsuka M., Ito H., Kimura F., Shimizu H., Togawa A., Yoshidome H., Miyazaki M. Results of surgical treatment for intrahepatic cholangiocarcinoma and clinicopathological factors influencing survival. *Br. J. Surg.* 2002; 89 (12): 1525–1531. DOI: 10.1046/j.1365-2168.2002.02268.x.
53. Yang J., Yan L.N. Current status of intrahepatic cholangiocarcinoma. *World J. Gastroenterol.* 2008; 14 (41): 6289–6297. PMID: 19009641.
54. Pascher A., Jonas S., Neuhaus P. Intrahepatic cholangiocarcinoma: indication for transplantation. *J. Hepatobiliary Pancreat. Surg.* 2003; 10 (4): 282–287. DOI: 10.1007/s00534-002-0731-9.
55. DeOliveira M.L. Liver transplantation for cholangiocarcinoma: current best practice. *Curr. Opin. Org. Transplant.* 2014; 19 (3): 245–252. DOI: 10.1097/MOT.0000000000000087.

References

1. Grishechkina I.A., Viktorova I.A., Trukhan D.I., Kondratyeva N.A. Actual aspects of intrahepatic cholangiocellular carcinoma diagnosis. *Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy*. 2016; 11 (1): 61–65. (In Russian)
2. Rahnemai-Azar A.A, Weisbrod A.B., Dillhoff M., Schmidt C., Pawlik T.M. Intrahepatic cholangiocarcinoma: current management and emerging therapies. *Expert Rev. Gasrtoenterol. Hepatol.* 2017; 11 (5): 439–449. DOI: 10.1080/17474124.2017.1309290.
3. Buettner S., van Vugt J.L., Ijzermans J.N., Groot Koerkamp B. Intrahepatic cholangiocarcinoma: current perspectives. *Onco Targets Ther.* 2017; 10: 1131–1142. DOI: 10.2147/OTT.S93629.
4. Vishnevsky V.A., Kubyshkin V.A., Chzhao A.V., Ikramov R.Z. *Operatsii na pecheni. Rukovodstvo dlya khirurgov* [Liver surgery. Manual for Surgeons]. Moscow: Miklosh, 2003. 160 p. (In Russian)]
5. Tyson G.L., El-Serag H.B. Risk factors for cholangiocarcinoma. *Hepatology.* 2011; 54 (1): 173–184. DOI: 10.1002/hep.24351.
6. Bazin I.S., Breder V.V., Virshke E.R., Gorbunova V.A., Dolgushin B.I., Kosyrev V.Yu., Kukushkin A.V., Makarov E.S., Moroz E.A., Nechushkin M.I., Patyutko Yu.I., Polyakov A.N., Sagaidak I.V., Sergeeva O.N., Fainstein I.A. *Klinicheskiye rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu bol'nykh rakom pecheni i vnepechenochnykh zhelchnykh protokov* [Clinical recommendations for the diagnosis and treatment of patients with liver and extrahepatic bile duct cancer]. Moscow, 2014. 49 p. (In Russian)
7. Brito A.F., Abrantes A.M., Encarnacao J.C., Tralhão J.G., Botelho M.F. Cholangiocarcinoma: from molecular biology to treatment. *Med. Oncol.* 2015; 32 (11): 245. DOI: 10.1007/s12032-015-0692-x.
8. Patel T. Worldwide trends in mortality from biliary tract malignancies. *BMC Cancer.* 2002; 2 (1): 10. PMID: 11991810.
9. Brown K.M., Parmar A.D., Geller D.A. Intrahepatic cholangiocarcinoma. *Surg. Oncol. Clin. N. Am.* 2014; 23 (2): 231–246. DOI: 10.1016/j.soc.2013.10.004.
10. Zharikov Yu.O., Shevchenko T.V., Chzhao A.V. Intrahepatic cholangiocellular carcinoma. *Sovremennaya onkologiya.* 2015; 17 (2): 18–25. (In Russian)
11. Breder V.V., Kosyrev V.Yu., Ledin E.V. *Prakticheskiye rekomendatsii po lekarstvennomu lecheniyu biliarnogo raka. Zlokachestvennyye opukholi: Prakticheskiye rekomendatsii* [Practical recommendations for biliary cancer medication. Malignant tumors: Practical recommendations]. 2017; 7: 352–366. (In Russian)
12. Rizvi S., Gores G.J. Pathogenesis, diagnosis and management of cholangiocarcinoma. *Gastroenterology.* 2013; 145 (6): Published online 2013 Oct 15, DOI: 10.1053/3gastro2013.10.013.
13. Chen L.D., Xu H.X., Xie X.Y., Lu M.D., Liu G.J., Liang J.Y., Lin M.X. Enhancement patterns of intrahepatic cholangiocarcinoma: comparison between contrast-enhanced ultrasound and contrast-enhanced CT. *Brit. J. Radiol.* 2008; 81 (971): 881–889. DOI: 10.1259/bjr/22318475.
14. Kim S.A., Lee J.M., Lee K.B., Kim S.H., Yoon S.H., Han J.K., Choi B.I. Intrahepatic mass-forming cholangiocarcinomas: enhancement patterns at multiphasic CT, with special emphasis on arterial enhancement pattern – correlation with clinicopathologic findings. *Radiology.* 2011; 260 (1): 148–157. DOI: 10.1148/radiol.11101777.
15. Lukyanchenko A.B., Medvedeva B.M., Shabanov M.A., Virshke E.R., Breder V.V., Romanova K.A. Intrahepatic cholangiocarcinoma. *Vestnik rentgenologii i radiologii.* 2015; 1: 52–63. (In Russian)
16. Chung Y.E., Kim M.J., Park Y.N., Choi J.Y., Pyo J.Y., Kim Y.C., Choi S.Y. Varying appearances of cholangiocarcinoma: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics.* 2009; 29 (3): 683–700. DOI: 10.1148/rg.293085729.
17. Karmazanovsky G.G., Shimanovsky N.L. The use of gadoxetic acid (Primovist) for the diagnosis of focal liver diseases: available achievements and possibilities of further improving the protocol of liver MRI-survey. *Medical visualization.* 2011; 5: 133–142. (In Russian)
18. Suthar M., Purohit S., Bhargav V., Goyal P. Role of MRCP in differentiation of benign and malignant causes of biliary obstruction. *J. Clin. Diagn. Res.* 2015; 9 (11): 8–12. DOI: 10.7860/JCDR/2015/14174.6771.

19. Rizvi S., Khan S.H., Hallemeier Ch.L., Kelley R., Gores G.J. Cholangiocarcinoma – evolving concepts and therapeutic strategies. *Clin. Oncol.* 2018; 15 (2): 95–111. DOI: 10.1038/nrclinonc.2017.157.
20. Corvera C.U., Blumgart L.H., Akhurst T., DeMatteo R.P., D'Angelica M., Fong Y., Jarnagin W.R. ^{18}F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography influences management decisions in patients with biliary cancer. *J. Am. Coll. Surg.* 2008; 206 (1): 57–65. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2007.07.002.
21. Hochwald S.N., Burke E.C., Jarnagin W.R., Fong Y., Blumgart L.H. Association of preoperative biliary stenting with increased postoperative infectious complications in proximal cholangiocarcinoma. *Arch. Surg.* 1999; 134 (3): 261–266.
22. Abou-Alfa G.K., Andersen B., Chapman W., Choti M., Forbes S.J., Gores G.J., Hong Th.S., Harding J.J., Vander Heiden M.G., Javle M., Kelley R.K., Kwong L.N., Lowery M., Merrell A., Miyabe K., Rhim A., Saha S., Sia D., Tanasanvimon S., Venook A., Valle J.W., Walesky Ch., Whetstine J., Willenbring H., Zhu A.X., Mayer D., Stanger B.Z. Advances in cholangiocarcinoma research: report from the third Cholangiocarcinoma Foundation Annual Conference. *J. Gastrointest. Oncol.* 2016; 7 (6): 819–827. DOI: 10.21037/jgo.2016.11.11.
23. Heimbach J.K., Sanchez W., Rosen C.B., Gores G.J. Transperitoneal fine needle aspiration biopsy of hilar cholangiocarcinoma is associated with disease dissemination. *HPB.* 2011; 13 (5): 356–360. DOI: 10.1111/j.1477-2574.2011.00298.x.
24. Viterbo D., Gausman V., Gonda T. Diagnostic and therapeutic biomarkers in pancreaticobiliary malignancy. *World J. Gastrointest. Endosc.* 2016; 8 (3): 128–142. DOI: 10.4253/wjge.v8.i3.128.
25. Liang B., Zhong L., He Q., Wang S., Pan Z., Wang T., Zhao Y. Diagnostic accuracy of serum CA19-9 in patients with cholangiocarcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Med. Sci. Monit.* 2015; 21: 3555–3563.
26. Blechacz B.G., Feldman G.J. Tumors of the bile ducts, gallbladder, and ampulla. *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease.* 2010; 9 (1): 1171–1176.
27. Sapisochin G., Rodrı´guez de Lope C., Gastaca M., Ortiz de Urbina J., Suarez M.A., Santoyo J., Castroagudın F., Varo E., Lopez-Andujar R., Palacios F., Sanchez Antolın G., Perez B., Guiberteau A., Blanco G., Gonza M.L., Rodriguez M., Varona M.A., Barrera M.A., Fundora Y., Ferron J.A., Ramos E., Fabregat G., Ciria R., Rufian S., Otero A., Vazquez M.A., Pons A., Parrilla P., Zozaya G., Herrero J.I., Charco R., Bruix J. "Very early" intrahepatic cholangiocarcinoma in cirrhotic patients: should liver transplantation be reconsidered in these patients? *Am. J. Transplant.* 2014; 14 (3): 660–667. DOI: 10.1111/ajt.12591.
28. Tao L.Y., Cai L., He X.D., Liu W., Qu Q. Comparison of serum tumor markers for intrahepatic cholangiocarcinoma and hepatocellular carcinoma. *Am. Surg.* 2010; 76 (11): 1210–1213. PMID: 21140686.
29. Huang Q.X., Cui J.Y., Ma H., Jia X.M., Huang F.L., Jiang L.X. Screening of potential biomarkers for cholangiocarcinoma by integrated analysis of microarray data sets. *Cancer Gene Ther.* 2016; 23 (2–3): 48–53. DOI: 10.1038/cgt.2015.66.
30. Li C., Shen W., Shen S., Ai Z. Gene expression patterns combined with bioinformatics analysis identify genes associated with cholangiocarcinoma. *Comput. Biol. Chem.* 2013; 47: 192–197. DOI: 10.1016/j.compbiolchem.2013.08.010.
31. Subrungruanga I., Thawornkunob C., Chawalitchewinkoon-Petmitrc P., Pairojkul C., Wongkham S., Petmitrb S. Gene expression profiling of intrahepatic cholangiocarcinoma. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2013; 14 (1): 557–563. PMID: 23534794.
32. Silsirivanit A., Araki N., Wongkham C., Pairojkul C., Narimatsu Y., Kuwahara K., Narimatsu H., Wongkham S., Sakaguchi N. A novel serum carbohydrate marker on mucin 5AC: values for diagnostic and prognostic indicators for cholangiocarcinoma. *Cancer.* 2011; 117 (15): 3393–3403. DOI: 10.1002/cncr.25912.
33. Zhang C., Liu L.X., Dong Z.R., Shi G.M., Cai J.B., Zhang P.F., Ke A.W., Yu J.X., Zhou J., Fan J. Up-regulation of 14-3-3z expression in intrahepatic cholangiocarcinoma and its clinical implications. *Tumour Biol.* 2015; 36 (3): 1781–1789. DOI: 10.1007/s13277-014-2780-5.
34. Suzuki H., Komuta M., Bolog A., Yokobori T., Wada S., Araki K., Kubo N., Watanabe A., Tsukagoshi M., Kuwano H. Relationship between 18-F-fluorodeoxy-D-glucose uptake and expression of glucose transporter 1 and pyruvate kinase M2 in intrahepatic cholangiocarcinoma. *Dig. Liver Dis.* 2015; 47 (7): 590–596. DOI: 10.1016/j.dld.2015.03.017.
35. Ellis M.C., Cassera M.A., Vetto J.T., Orloff S.L., Hansen P.D., Billingsley K.G. Surgical treatment of intrahepatic cholangiocarcinoma: outcomes and predictive factors. *HPB (Oxford).* 2011; 13 (1): 59–63. DOI: 10.1111/j.1477-2574.2010.00242.x.
36. Shaib Y., El-Serag H.B. The epidemiology of cholangiocarcinoma. *Semin Liver Dis.* 2004; 24 (2): 115–125. DOI: 10.1055/s-2004-828889.
37. Buettner S., Groot Koerkamp B., Ejaz A., Buisman F.E., Kim Y., Margonis G.A., Alexandrescu S., Marques H.P., Lamelas J., Aldrighetti L., Gamblin T.C., Maithel S.K., Pulitano C., Bauer T.W., Shen F., Poultsides G.A., Marsh J.W., Izermans J.N., Pawlik T.M. The effect of preoperative chemotherapy treatment in surgically treated intrahepatic cholangiocarcinoma patients – a multi-institutional analysis. *J. Surg. Oncol.* 2016; 115 (3): 312–318. DOI: 10.1002/jso.24524.
38. Valle J., Wasan H., Palmer D.H., Cunningham D., Anthoney A., Maraveyas A., Srinivasan M., Iveson T., Hughes Sh., Pereira S.P., Michae R., Bridgewater J. ABC-02 Trial Investigators. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. *N. Engl. J. Med.* 2010; 362 (14): 1273–1281. DOI: 10.1056/NEJMoa0908721.
39. Weber S.M., Ribero D., O'Reilly E.M., Kokudo N., Miyazaki M., Pawlik T.M. Intrahepatic cholangiocarcinoma: expert consensus statement. *HPB (Oxford).* 2015; 17 (8): 669–680. DOI: 10.1111/hpb.12441.
40. Goenka M.K., Goenka U. Palliation: hilar cholangiocarcinoma. *World J. Hepatol.* 2014; 6 (8): 559–569. DOI: 10.4254/wjh.v6.i8.559.
41. Kuhlmann J.B., Euringer W., Spangenberg H.C., Breidert M., Blum H.E., Harder J. Treatment of unresectable cholangiocarcinoma conventional transarterial chemoembolization compared with drug eluting bead–transarterial chemoembolization and systemic chemotherapy. *Eur. J. Gastroent. Hepatol.* 2012; 24 (4): 437–443. DOI: 10.1097/MEG.0b013e3283502241.
42. Mizusawa J., Morizane C., Okusaka T., Katayama H., Ishii H., Fukuda H., Furuse J. Randomized phase III study of gemcitabine plus S-1 versus gemcitabine plus cisplatin in advanced biliary tract cancer: Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG1113, FUGA-BT). *Jpn. J. Clin. Oncol.* 2016; 46 (4): 385–388. DOI: 10.1093/jjco/hyv213.

43. Hyder O., Hatzaras I., Sotiropoulos G.C., Paul A., Alexandrescu S., Marques H., Pulitano C., Barroso E., Clary B.M., Aldrighetti L., Ferrone C.R., Zhu A.X., Bauer T.W., Walters D.M., Groeschl R., Gamblin T.C., Marsh J.W., Nguyen K.T., Turley R., Popescu I., Hubert C., Meyer S., Choti M.A., Gigot J.F., Mentha G., Pawlik T.M. Recurrence after operative management of intrahepatic cholangiocarcinoma. *Surgery*. 2013; 153 (6): 811–818. DOI: 10.1016/j.surg.2012.12.005.
44. Lee H., Wang K., Johnson A., Jones D.M., Ali S.M., Elvin J.A., Yelensky R., Lipson D., Miller V.A., Stephens P.J., Javle M., Ross J.S. Comprehensive genomic profiling of extrahepatic cholangiocarcinoma reveals a long tail of therapeutic targets. *J. Clin. Pathol.* 2016; 69 (5): 403–408. DOI: 10.1136/jclinpath-2015-203394.
45. Nimura Y. Preoperative biliary drainage before resection for cholang-iocarcinoma (Pro). *HPB (Oxford)*. 2008; 10 (2): 130–133. DOI: 10.1080/13651820801992666.
46. Wiggers J.K., Groot Koerkamp B., Cieslak K.P., Doussot A., van Klaveren D., Allen P.J., Besselink M.G., Busch O.R., D'Angelica M.I., DeMatteo R.P., Gouma D.J., Kingham T.P., van Gulik T.M., Jarnagin W.R. Postoperative mortality after liver resection for perihilar cholangiocarcinoma: development of a risk score and importance of biliary drainage of the future liver remnant. *J. Am. Coll. Surg.* 2016; 223 (2): 321–331. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2016.03.035.
47. van Lienden K.P., van den Esschert J.W., de Graaf W., Bipat S., Lameris J.S., van Gulik T.M., van Delden O.M. Portal vein embolization before liver resection: a systematic review. *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* 2013; 36 (1): 25–34. DOI: 10.1007/s00270-012-0440-y.
48. Ribero D., Pinna A.D., Guglielmi A., Ponti A., Nuzzo G., Giulini S.M., Aldrighetti L., Calise F., Gerunda G.E., Tomatis M., Amisano M., Berloco P., Torzilli G., Capussotti L. Surgical approach for long-term survival of patients with intrahepatic cholangiocarcinoma: a multi institutional analysis of 434 patients. *Arch. Surg.* 2012; 147 (12): 1107–1113. DOI: 10.1001/archsurg.2012.1962.
49. Guro H., Kim J.W., Choi Y., Cho J.Y., Yoon Y.S., Han H.S. Multidisciplinary management of intrahepatic cholangiocarcinoma: Current approaches. *Surg. Oncol.* 2017; 26 (2): 146–152. DOI: 10.1016/j.suronc.2017.03.001.
50. Morise Z., Sugioka A., Tokoro T., Tanahashi Y., Okabe Y., Kagawa T., Takeura C. Surgery and chemotherapy for intrahepatic cholangiocarcinoma. *Word J. Hepatol.* 2010; 2 (2): 58–64. DOI: 10.4254/wjh.v2.i2.58.
51. Uenishi T., Kubo S., Yamazaki O., Yamada T., Sasaki Y., Nagano H., Monden M. Indications for surgical treatment of intrahepatic cholangiocarcinoma with lymph node metastases. *J. HBP Surg.* 2008; 15 (4): 417–422. DOI: 10.1007/s00534-007-1315-5.
52. Ohtsuka M., Ito H., Kimura F., Shimizu H., Togawa A., Yoshidome H., Miyazaki M. Results of surgical treatment for intrahepatic cholangiocarcinoma and clinicopathological factors influencing survival. *Br. J. Surg.* 2002; 89 (12): 1525–1531. DOI: 10.1046/j.1365-2168.2002.02268.x.
53. Yang J., Yan L.N. Current status of intrahepatic cholangiocarcinoma. *World J. Gastroenterol.* 2008; 14 (41): 6289–6297. PMID: 19009641.
54. Pascher A., Jonas S., Neuhaus P. Intrahepatic cholangiocarcinoma: indication for transplantation. *J. Hepatobiliary Pancreat. Surg.* 2003; 10 (4): 282–287. DOI: 10.1007/s00534-002-0731-9.
55. DeOliveira M.L. Liver transplantation for cholangiocarcinoma: current best practice. *Curr. Opin. Org. Transplant.* 2014; 19 (3): 245–252. DOI: 10.1097/MOT.0000000000000087.

Сведения об авторах [Authors info]

Гурмиков Беслан Нуралиевич – канд. мед. наук, доцент, старший научный сотрудник отделения абдоминальной хирургии №2 ФГБУ "НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского" Минздрава России.

Коваленко Юрий Алексеевич – канд. мед. наук, старший научный сотрудник отделения абдоминальной хирургии №2 ФГБУ "НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского" Минздрава России.

Вишневский Владимир Александрович – доктор мед. наук, профессор, заведующий отделением хирургии печени и поджелудочной железы ФГБУ "НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского" Минздрава России.

Чжао Алексей Владимирович – доктор мед. наук, профессор, заместитель директора по научной работе ФГБУ "НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского" Минздрава России.

Для корреспонденции*: Гурмиков Беслан Нуралиевич – 117997, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27, Российская Федерация. Тел.: 9-963-171-57-34. E-mail: gurmikov@mail.ru

Beslan N. Gurmikov – Cand. of Med. Sci., Associate Professor, Senior Researcher of the Department of Abdominal Surgery №2, Vishnevsky National Medical Research Center for Surgery of Healthcare Ministry of the Russian Federation.

Yury A. Kovalenko – Cand. of Med. Sci., Senior Researcher of the Department of Abdominal Surgery №2, Vishnevsky National Medical Research Center for Surgery of Healthcare Ministry of the Russian Federation.

Vladimir A. Vishnevsky – Doct. of Med. Sci., Professor, Head of the Department of Liver and Pancreatic Surgery, Vishnevsky National Medical Research Center for Surgery of Healthcare Ministry of the Russian Federation.

Alexey V. Chzhao – Doct. of Med. Sci., Professor, Deputy Director for Research, Vishnevsky National Medical Research Center for Surgery of Healthcare Ministry of the Russian Federation.

For correspondence*: Beslan N. Gurmikov – 27, Bolshaya Serpukhovskaya str., Moscow, 117997, Russian Federation. Phone: 9-963-171-57-34. E-mail: gurmikov@mail.ru

Статья поступила в редакцию журнала 06.08.2018.
Received 6 August 2018.