Обзор литературы / Review

ISSN 1995-5464 (Print); ISSN 2408-9524 (Online)

DOI: 10.16931/1995-5464.20182111-118

Эпидемиологические и биомолекулярные аспекты воротной холангиокарциномы (обзор литературы)*Макаров Е.С.^{1*}, Нечушкин М.И.¹, Гладиллина И.А.¹, Вишневецкий В.А.²*¹ Отделение радиохирургии Научно-исследовательского института клинической онкологии ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина” Минздрава России; 115478, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24, Российская Федерация² Отделение хирургической гепатологии и панкреатологии ФГБУ “Институт хирургии им. А.В. Вишневецкого” Минздрава России; 117997, г. Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27, Российская Федерация

Представлен анализ мировой литературы, а также собственные результаты изучения влияния экспрессии биомолекулярных маркеров на прогноз лечения холангиокарциномы. Наиболее значимыми клиничко-мофрولوجическими неблагоприятными факторами прогноза являются степень распространенности опухоли, положительные регионарные лимфоузлы, степень дифференцировки клеток, периневральная и микрососудистая инвазия. Степень выраженности эпителиально-мезенхимального перехода имеет большое значение в развитии опухолевой прогрессии у больных воротной холангиокарциномой и может быть использована в качестве фактора прогноза отдаленной выживаемости.

Ключевые слова: печень, воротная холангиокарцинома, этиология, биомолекулярные маркеры, факторы прогноза.**Ссылка для цитирования:** Макаров Е.С., Нечушкин М.И., Гладиллина И.А., Вишневецкий В.А. Эпидемиологические и биомолекулярные аспекты воротной холангиокарциномы (обзор литературы). *Анналы хирургической гепатологии*. 2018; 23 (2): 111–118. DOI: 10.16931/1995-5464.20182111-118.**Авторы подтверждают отсутствие конфликтов интересов.****Epidemiological and biomolecular aspects of portal cholangiocarcinoma (literature review)***Makarov E.S.^{1*}, Nechushkin M.I.¹, Gladilina I.A.¹, Vishnevskiy V.A.²*¹ Department of Radiosurgery, Research Institute of Clinical Oncology, Blokhin National Medical Cancer Research Center of Healthcare Ministry of the Russian Federation; 24, Kashirskoye sh., Moscow, 115478, Russian Federation² Department of Surgical Hepatology and Pancreatology, Vishnevskiy Institute of Surgery of Healthcare Ministry of the Russian Federation; 27, Serpukhovskaya str., Moscow, 117997, Russian Federation

World literature data and our own findings of the influence of biomolecular markers expression on the prognosis of cholangiocarcinoma are analyzed.

The most significant adverse predictors are tumorspread grade, positive regional lymph nodes, cell differentiation grade, perineural and microvascular invasion. Epithelial-mesenchymal transition grade is important for tumor progression in patients with portal cholangiocarcinoma and accordingly may be used as a predictor of long-term survival.

Keywords: liver, portal cholangiocarcinoma, etiology, biomolecular markers, prognostic factor.**For citation:** Makarov E.S., Nechushkin M.I., Gladilina I.A., Vishnevskiy V.A. Epidemiological and biomolecular aspects of portal cholangiocarcinoma (literature review). *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB surgery*. 2018; 23 (2): 111–118. (In Russian). DOI: 10.16931/1995-5464.20182111-118.**There is no conflict of interests.**

● Введение

Проблема диагностики и лечения воротной холангиокарциномы представляет в настоящее время большой интерес. Исторически рак проксимальных желчных протоков относили к числу редких новообразований. В настоящее время совершенствование диагностических методов и приемов изменило взгляд на частоту этих опухолей. Современные статистические данные свидетельствуют о значительно большей частоте этого заболевания.

Клиническая картина холангиокарциномы характеризуется продолжительным латентным периодом и ранним появлением механической желтухи, являющейся зачастую единственным симптомом заболевания. Поэтому диагностика опухолей этой локализации трудна и во многих ситуациях несвоевременна.

● Эпидемиология

Из всех злокачественных опухолей человека доля рака внепеченочных желчных протоков составляет 2–4,5%. Заболевание в 2–3 раза чаще выявляют у мужчин [1–4]. Пик заболеваемости приходится на возраст 55–65 лет. В структуре новообразований гепатопанкреатодуоденальной зоны он занимает второе место после опухолей поджелудочной железы (ПЖ) и составляет 15% [5]. При этом в 8,6% наблюдений он поражает терминальный отдел желчного протока и в 1,5% — конfluence [5, 6]. По данным Т. Sato и соавт. (1976), рак общего печеночного протока выявляют в 15% наблюдений, рак области слияния пузырного и печеночного протоков — в 26%, пузырного протока — в 6,4%, общего желчного протока — в 38,5% [7].

Наибольшая частота рака внепеченочных желчных протоков отмечена в Японии, Малайзии, Таиланде, странах Средней Азии, где заболеваемость достигает 87 на 100 000 человек (риск заболевания в 5 раз больше, чем в основной популяции). Связывают это с высокой эндемичной заболеваемостью гепатобилиарными сосальщиками (*Opisthorchis viverrini* и *Clonorchis sinensis*), являющимися известными факторами риска развития холангиокарциномы [8]. А.В. Hsing и соавт., проанализировав заболеваемость раком внепеченочных желчных протоков в Шанхае с 1972 по 1994 г., установили статистически достоверный рост ее среди населения на 119% у мужчин и 124% у женщин [9].

В США ежегодно регистрируют 20 000 новых наблюдений рака печени и желчных протоков. Рак желчных протоков занимает второе место после гепатоцеллюлярного рака. В год диагностируют порядка 7500 новых наблюдений рака желчных протоков, из них у 5000 диагностирован рак желчного пузыря и у 2000–3000 пациентов — рак желчных протоков [10].

Средневозрастная смертность от внутриспеченочной холангиокарциномы на 100 000 населения Англии и Уэльса возросла почти в 2 раза за период с 1979 по 1996 г. [11].

В Российской Федерации рак проксимальных желчных протоков особенно распространен на Дальнем Востоке, где доля его достигает 20% в общей структуре опухолевых заболеваний [12].

В большинстве публикаций отмечено постоянное преобладание мужчин, заболевших холангиокарциномой. Средний ежегодный процент изменения смертности у мужчин составил $6,9 \pm 1,5$, у женщин — $5,1 \pm 1,0$. Тенденция к росту смертности от холангиокарциномы среди мужчин была также отмечена и в публикациях из США [13].

Таким образом, приведенные данные свидетельствуют о тенденции к увеличению числа вновь заболевших холангиоцеллюлярным раком (ХЦР) в последние десятилетия. Негативная динамика отмечена как в индустриальных регионах, так и в развивающихся странах. Рост смертности от холангиокарциномы отмечен у лиц обоих полов, с тенденцией к большему росту среди мужчин.

● Этиологические факторы

Первичный склерозирующий холангит — хроническое холестатическое заболевание печени, нередко осложняющее хронические воспалительные заболевания кишечника. Медиана выживаемости пациентов с первичным склерозирующим холангитом с момента постановки диагноза составляет 12–16 лет, однако она значительно меньше у “симптомных” больных. Кроме печеночной недостаточности причиной смерти этих пациентов является холангиокарцинома, риск развития которой варьирует от 10–15 до 30% [14–16]. Факторы, обуславливающие исход первичного склерозирующего холангита в холангиокарциному, не определены. Не выявлено статистически достоверной разницы частоты трансформации первичного склерозирующего холангита в холангиокарциному в зависимости от демографических факторов, курения, жалоб или симптомов, тяжести заболевания, воспалительных заболеваний толстой кишки, частоты оперативных вмешательств на желчных протоках и эндоскопических манипуляций. Только злоупотребление алкоголем показало достоверно худший прогноз в исходе течения первичного склерозирующего холангита в аденокарциному [15, 16].

Гепатобилиарные сосальщики *Opisthorchis viverrini* и *Clonorchis sinensis* ассоциируются с развитием холангиокарциномы, преимущественно в Юго-Восточной Азии (пятикратное увеличение риска заболевания холангиокарциномой, ежегодно — 87 на 100 000). Это плоские черви,

обитающие в желчных протоках и эпизодически проникающие в желчный пузырь и проток ПЖ. Оба паразита увеличивают восприимчивость холангиоцитов к эндогенным и экзогенным канцерогенам, поддерживают хроническое воспаление и повышенную клеточную активность. Тем не менее недавнее исследование в Таиланде показало, что, несмотря на высокую эндемическую заболеваемость описторхозом (24,5% населения), холангиокарцинома развивается только в 5% наблюдений. Это наводит на мысль о существовании других кофакторов, таких как образ жизни, диета и др. [8].

Другим фактором риска холангиокарциномы, более характерным для Азии, чем для Европы, является гепатолитиаз. Было доказано, что продолжительное раздражение и воспаление эпителия желчных протоков конкрементами, стаз желчи и бактериальная инфекция предрасполагают к малигнизации. Холангиокарцинома развивается у 10% пациентов с гепатолитиазом в анамнезе [17].

Неспецифический язвенный колит увеличивает риск заболевания раком желчных протоков на 10% [14]. Такая же закономерность отмечена при других тотальных патологических состояниях толстой кишки. Возможно, это объясняется массивным поступлением канцерогенных веществ или их неканцерогенных предшественников из патологически измененной кишки по воротной вене в печень.

Кисты желчных протоков являются доказанным фактором риска холангиокарциномы. Тип I (одиночные, внепеченочные) и тип IV (внепеченочные и внутрипеченочные) кисты желчных протоков имеют наибольшую значимость. Риск развития холангиокарциномы у этих пациентов варьирует от 6 до 30%. Средний возраст малигнизации — 32 года, который значительно меньше, риск малигнизации уменьшается после полного иссечения кист желчных протоков, однако у этих пациентов все равно повышен риск развития холангиокарциномы по сравнению с основной популяцией [18].

Холелитиаз также является известным фактором риска развития как внутрипеченочной, так и внепеченочной холангиокарциномы. В результате большого ретроспективного исследования было показано, что пациенты с камнями в желчном пузыре без проведения холецистэктомии демонстрировали двукратное увеличение заболеваемости холангиокарциномой [19].

Недавнее исследование в Китае подчеркнуло значимость метаболического синдрома как фактора риска рака желчных протоков. Холелитиаз, высокий уровень триглицеридов, диабет, апополипротеины A и B оказались достоверно связанными с внепеченочной холангиокарциномой [20, 21].

Предраковые состояния включают билиарную интраэпителиальную неоплазию (BiIN) и внутрипротоковую папиллярную неоплазию желчных протоков (IPN-B), которые рассматривают как аналоги панкреатической интраэпителиальной неоплазии (PanIN) и внутрипротоковой муцинозной неоплазии ПЖ (IPMN-P) соответственно [22].

● Морфология

Термин “холангиокарцинома” изначально был предназначен для определения только первичного рака внутрипеченочных желчных протоков и не использовался для обозначения опухолей внепеченочных желчных протоков [23]. Однако позже термин стали использовать для обозначения опухолей внутрипеченочных протоков, конfluence и дистальных внепеченочных желчных протоков.

Макроскопически рак внепеченочных желчных протоков подразделяют на узловую, инфильтративную и папиллярную формы. Инфильтративная форма рака характеризуется поздним развитием блока желчных протоков и сравнительно ранним метастазированием, что уменьшает возможность выполнения радикальных операций. Более прогностически благоприятной формой считается папиллярный рак [23].

Источниками развития холангиокарциномы являются поверхностный эпителий слизистых желез желчных протоков, а также аденомы, развивающиеся из эпителия протоков (1–2%). Рак внепеченочных желчных протоков в подавляющем большинстве наблюдений бывает представлен аденокарциномой различной степени дифференцировки с хорошо или умеренно развитой стромой. Реже обнаруживают аденокарциному с нежной соединительнотканной стромой. Нередко опухоль бывает представлена солидными пластами, напоминающими трабекулоподобные структуры, однако в отличие от гепатоцеллюлярного рака они разделены не синусоидами, а прослойками соединительной ткани. Иногда выявляют холангиокарциному с формированием папиллярных структур и очень редко — опухоль в виде слизистой аденокарциномы с большим количеством внеклеточной слизи или перстневидно-клеточный рак с преобладанием клеток, заполненных слизью. По данным литературы, папиллярная воротная холангиокарцинома в большинстве наблюдений резектабельна и, как считается, сопровождается лучшим прогнозом ввиду менее выраженного инвазивного роста [22].

Редко встречающимися формами рака являются железисто-плоскоклеточный и плоскоклеточный рак, источником развития которых считают метаплазированный эпителий желчных протоков [2].

По международной гистологической классификации выделяют следующие опухоли желчных протоков:

I. Эпителиальные опухоли.

А. Доброкачественные: аденома (сосочковая аденома).

Б. Злокачественные:

1) аденокарцинома;

2) плоскоклеточный рак;

3) недифференцированный рак.

II. Неэпителиальные опухоли.

А. Зернистоклеточная опухоль (“миобластома”).

Б. Эмбриональная рабдомиосаркома.

III. Смешанные опухоли.

А. Карциносаркома.

Б. Другие.

IV. Неклассифицируемые опухоли.

V. Гемопоэтические и лимфоидные опухоли.

VI. Метастатические опухоли.

Холангиокарциномы характеризуются стелющимся ростом и преимущественным распространением по стенке желчных протоков, что приводит к достаточно ранней их обструкции. В протоках опухоль чаще располагается в области их развилок. Развивающаяся стойкая гипертензия в системе желчных протоков в конечном итоге обуславливает развитие вторичного билиарного цирроза. Другими морфологическими особенностями холангиокарциномы являются слабо-развитая капиллярная сеть опухоли и преобладание в ней стромальных элементов. Для опухоли Клацкина характерны многочисленные участки пери- и интраневральной инвазии. Периневральная инвазия является специфическим путем распространения рака желчных протоков и представляет собой важный прогностический фактор. Распространение заболевания путем инвазии в прилежащие структуры ворот печени, в ветви воротной вены и печеночной артерии, прилегающую паренхиму печени является характерной особенностью воротной холангиокарциномы.

Рак внепеченочных желчных протоков растет медленнее, чем аденокарцинома ПЖ, но даже незначительная инвазия обычно делает невозможной радикальную операцию. Прорастание опухоли в окружающие органы и ткани отмечено у 57% больных [12, 23].

Метастазирование опухоли преимущественно лимфогенное. Регионарными являются лимфатические узлы, расположенные около пузырярного и общего желчного протока, ворот печени, головки ПЖ, двенадцатиперстной кишки, воротной вены, чревной и верхней брыжеечной артерий [12, 23]. Органом-мишенью при метастазировании рака внепеченочных желчных протоков чаще всего является печень. Реже наблюдают гематогенный и интрадуктальный характер метастазирования [23].

По данным литературы, неблагоприятные результаты лечения воротной холангиокарциномы обусловлены периневральной инвазией, метастазами в лимфатические узлы, стадией заболевания III и более, опухолью T3 и больше, умеренной и низкой дифференцировкой, инвазией в хвостатую долю печени [24].

● Молекулярная биология

Превращение нормальной клетки эпителия желчного протока в опухолевую обусловлено определенным числом геномных мутаций, подобно последовательности изменений для других гастроинтестинальных опухолей, хотя наши представления о раке желчных протоков менее полны, чем для большинства других опухолей. Самые разнообразные мутации онкогенов, так же как и генов-супрессоров опухоли, могут иметь место у больного холангиокарциномой. Они включают мутации онкогенов K-ras, c-myc, c-neu, c-erb-b2 и c-met и опухолевых супрессорных генов p53 и bcl-2 [24–27]. Эти мутации могут привести к пуску фенотипических изменений. Например, эпителиальные клетки желчных протоков в результате экспрессии превращают MUC-1 в MUC-3 [28]. Злокачественная трансформация может извратить этот процесс, и, как было упомянуто выше, большинство холангиокарцином выявляют с антителами к MUC-1. Также ядерный углеводный муцин Tn- и sialyl-Tn-антигены были выражены у большинства внутрипеченочных карцином желчных протоков [28, 29].

В исследовании S. Rizvi и соавт. при сравнительном геномном анализе методом гибридизации образцов ткани воротной холангиокарциномы показано, что в локусах хромосом 16q, 17p, 17q, 19p и 19q имеются точечные мутации генов [30].

В основе патогенеза опухоли лежит активация воспалительных патологических сигнальных путей, избыточная экспрессия цитокинов и активация белков STAT3 (Signal Transducer and Activator of Transcription). На фоне хронического воспаления происходит активация онкогенных сигнальных путей, включающих RAS-, MAPK- и MET-пути [31]. Активация мутаций семейства KRAS-белков часто отмечается при холангиокарциноме. Частота указанных мутаций у больных опухолью Клацкина составляет порядка 53% [30].

В последнее время активно изучают и систематизируют механизмы инвазии и метастазирования воротной холангиокарциномы. Ведущее место занимает эпителиально-мезенхимальный переход (ЭМП), который представляет собой ряд изменений, во время которых холангиоциты теряют свои эпителиальные характеристики и приобретают свойства, типичные для мезенхи-

мальных клеток. Выявлено, что в клетках ХЦР, вовлеченных в процесс ЭМП, TGF- β нарушает морфологическое строение клетки. Этот фактор способствует переходу эпителиальных клеток в мезенхимальные экспрессией белков Snail и виментина, что вызывает изменение экспрессии от E- (как основного) к N-кадгерину [32]. Таким образом, основные молекулярные маркеры ЭМП включают уменьшение экспрессии цитокератинов, увеличение виментина, Snail и N-кадгерина мембран клеток и β -катенина ядерной локализации.

A. Zabron и соавт. указали на то, что TGF- β и эпидермальный фактор роста (EGF) вовлечены в процессы холангиокарциногенеза. Связывание TGF- β с рецепторами вызывает фосфорилирование SMAD2 и SMAD3 и их гетеродимеризацию с SMAD4. Эти гетеродимеры перемещаются в клеточное ядро и регулируют транскрипцию генов, в результате чего усиливается экспрессия белков Snail, Slug и Twist, которые в свою очередь способствуют прогрессированию ЭМП [33].

У 117 больных с внепеченочным ХЦР изучили 12 белков, связанных с ЭМП, и их корреляцию с результатами лечения. Установлено, что уровни экспрессии E-кадгерина ($p = 0,0208$), N-кадгерина ($p = 0,0038$) и S100A4 ($p = 0,0157$) являются независимыми прогностическими факторами, которые могут быть использованы в качестве новых критериев для индивидуального подбора лечения (адъювантной терапии и динамического наблюдения) [34]. Авторы изучили только взаимосвязь между степенью экспрессии опухолевых маркеров и отдаленными результатами лечения без учета основных клинико-патологических характеристик опухоли. Кроме того, в иммуногистохимическое исследование и статистический анализ было включено 43 пациента с дистальным ХЦР, биология которого отлична от воротной холангиокарциномы.

Ю.О. Жариков и соавт. изучили влияние экспрессии CK7, CK20, N-кадгерина, Ki-67, Muc 1,2, 5 и 6 на выживаемость 10 больных воротной холангиокарциномой после хирургических вмешательств. Высокая степень экспрессии N-кадгерина в цитоплазме клеток опухоли указывает на высокую агрессивность опухоли и степень выраженности эпителиально-мезенхимального перехода, что лежит в основе механизмов инвазии и опухолевой диссеминации, которые являются основными прогностическими факторами у больных воротной холангиокарциномой. Авторами проведено изучение корреляции уровня экспрессии биомолекулярных маркеров с общей выживаемостью больных воротной холангиокарциномой. Установлено, что между экспрессией N-кадгерина и общей выживаемостью существует умеренная степень

корреляции, связь между исследуемыми признаками (степень экспрессии и продолжительность жизни) — прямая (зависимость признаков статистически значима, $p < 0,05$). С уровнем экспрессии остальных маркеров корреляция признаков слабая, однако с их помощью возможна окончательная верификация типа клеток опухоли [35].

Проведен анализ прогноза заболевания у 10 пациентов. Левосторонняя гемигепатэктомия выполнена 4 пациентам, расширенная правосторонняя гемигепатэктомия — 2, правосторонняя гемигепатэктомия — 2, атипичная резекция печени — 2. Проведено иммуногистохимическое исследование. Установлено, что независимо от характера оперативного вмешательства при наличии неблагоприятных прогностических факторов риска (клинико-морфологических, молекулярных) исход был неблагоприятным.

Полученные результаты указывают на то, что высокий уровень мембранно-цитоплазматической экспрессии N-кадгерина в клетках опухоли является неблагоприятным прогностическим фактором [35].

T.T. Wang и соавт. изучили маркер Beclin1 у больных внутри- и внепеченочным ХЦР. Анализ показал, что метастазы в регионарных лимфатических узлах и плохой прогноз находятся в обратной зависимости с уровнем экспрессии этого белка. Таким образом, по мнению авторов, ключевой регулятор аутофагии клеток Beclin1 может быть использован в качестве фактора прогноза. Однако исследователи сравнивали уровень экспрессии маркера между двумя типами ХЦР, а не для каждого, и дальнейшее применение этого маркера в клинической практике возможно только с учетом локализации опухоли [36].

Проведен анализ единичных нуклеотидных полиморфизмов (SNPs) у больных ХЦР, который развился на фоне первичного склерозирующего холангита или паразитарной инвазии. Обнаружен NKG2D (natural killer group 2 D-receptor). Это свидетельствует о развитии ХЦР при этой точечной мутации в 2 раза чаще при наличии фоновых воспалительных заболеваний желчных протоков [33].

Избыточная экспрессия белка EZH2 (Enhancer of zestehomolog 2) коррелирует с агрессивностью и метастазированием клеток различных типов рака, в том числе и ХЦР, при этом выявлена гиперэкспрессия EZH2 при низкодифференцированных карциномах. Этот белок может служить предиктором биологической агрессивности опухоли и плохого прогноза при ХЦР. Показано, что при подавлении EZH2 отмечается активация опухолевых супрессоров, таких как p16, E-кадгерина и P21, экспрессия EZH2 способствует агрессивному росту и инвазии холангиоцеллю-

лярного рака. EZH2 регулирует самообновление клеток-предшественников рака, способствующим поддержанию опухолевой массы и участвующих в химиорезистентности клеток холангиоцеллюлярной карциномы [37].

● Заключение

Таким образом, клиничко-морфологические и биомолекулярные параметры опухоли играют важную роль в оценке агрессивности течения воротной холангиокарциномы и могут быть полезны при выборе тактики лечения этого тяжелого контингента больных. Наиболее значимыми неблагоприятными клиничко-морфологическими факторами прогноза являются распространенность опухоли, метастазы в регионарных лимфоузлах, степень дифференцировки клеток, периневральная и микрососудистая инвазия. Проведенные иммуногистохимические исследования подтверждают, что степень выраженности эпителиально-мезенхимального перехода имеет большое значение в развитии опухолевой прогрессии у пациентов с воротной холангиокарциномой и соответственно может быть использована для прогноза выживаемости в отдаленном периоде.

Участие авторов

Макаров Е.С. — проведение анализа мировой литературы, собственно написание статьи.

Нечушкин М.И. — редактирование статьи, подбор литературных источников.

Гладилина И.А. — редактирование статьи, подбор литературных источников.

Вишневский В.А. — представление данных исследования молекулярно-биологических маркеров.

● Список литературы

1. Bismuth H., Malt A.R. Current concepts in cancer. Carcinoma of the biliary tract. *New Engl. J. Med.* 1979; 301 (13): 704–706.
2. Краевский Н.А., Смольяников А.В., Саркисов Д.С. Патологоанатомическая диагностика опухолей человека. Руководство в 2 томах. М.: Медицина, 1993. Т. 2. 688 с.
3. Подымова С.Д. Болезни печени. Руководство для врачей. М.: Медицина, 1993. 544 с.
4. Василенко В.Х. Рак желчных путей. В кн.: Труды XI Всесоюзной конференции терапевтов. М.-Л., 1960. С. 53–59.
5. Шубин Б.М., Фutoryян Е.С. Временное наружное отведение желчи как метод профилактики печеночно-почечного синдрома. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 1965; 1: 84–86.
6. Welzel T.M., Graubard B.I., El-Serag H.B., Shaib Y.H., Hsing A.W., Davila J.A., McGlynn K.A. Risk factors for intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma in the United States: a population-based case-control study. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2007; 5 (10): 1221–1228.
7. Sato T., Suda Y. Surgical treatment of cancer of the biliary tract. *Gan No Rinsho.* 1972; Suppl: 320–327. (In Japanese)

8. Songserm N., Promthet S., Sithithaworn P., Pientong C., Ekalaksananan T., Chopjitt P., Parkin D.M. Risk factors for cholangiocarcinoma in high-risk area of Thailand: role of lifestyle, diet and methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms. *Cancer Epidemiol.* 2012; 36 (2): e89–e94. DOI: 10.1016/j.canep.2011.11.007.
9. Hsing A.W., Gao Y.T., Devesa S.S., Jin F., Fraumeni J.F. Jr. Rising incidence of biliary tract cancers in Shanghai, China. *Int. J. Cancer.* 1998; 75 (3): 368–370.
10. Friman S. Cholangiocarcinoma — current treatment options. *Scand. J. Surg.* 2011; 100 (1): 30–34.
11. Taylor-Robinson S.D., Toledano M.B., Arora S., Keegan T.J., Hargreaves S., Beck A., Khan S.A., Elliott P., Thomas H.C. Increase in mortality rates from intrahepatic cholangiocarcinoma in England and Wales 1968–1998. *Gut.* 2001; 48 (6): 816–820.
12. Блохин Н.Н., Итин А.Б., Клименков А.А. Рак поджелудочной железы и внепеченочных желчных путей. М.: Медицина, 1982. 271 с.
13. Patel T. World wide trends in mortality from biliary tract malignancies. *BMC Cancer.* 2002; 2: 10.
14. Suarez-Munoz V.A., Fernandez-Aguilar J.L., Sanchez-Perez B., Perez-Daga J.A., Beatriz G.-A., Pulido-Roa Y., Marin-Camero N., Santoyo-Santoyo J. Risk factors and classifications of hilar cholangiocarcinoma *World J. Gastrointest. Oncol.* 2013; 5 (7): 132–138. DOI: 10.4251/wjgo.v5.i7.132.
15. Tyson G.L., El-Serag H.B. Risk factors for cholangiocarcinoma. *Hepatology.* 2011; 54 (1): 173–184. DOI: 10.1002/hep.24351.
16. Senthil Kumar M.P., Marudanayagam R. Klatskin-like lesions. *HPB Surg.* 2012; 2012: 107519. DOI: 10.1155/2012/107519.
17. Blechacz B.R., Gores G.J. Cholangiocarcinoma. *Clin. Liver Dis.* 2008; 12 (1): 131–150, ix. DOI: 10.1016/j.cld.2007.11.003.
18. Valero V., Cosgrove D., Herman J.M., Pawlik T.M. Management of perihilar cholangiocarcinoma in the era of multimodal therapy. *Expert. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2012; 6 (4): 481–495. DOI: 10.1586/egh.12.20.
19. Nordenstedt H., Mattsson F., El-Serag H., Lagergren J. Gallstones and cholecystectomy in relation to risk of intra- and extrahepatic cholangiocarcinoma. *Br. J. Cancer.* 2012; 106 (5): 1011–1015. DOI: 10.1038/bjc.2011.607.
20. Wu Q., He X.D., Yu L., Liu W., Tao L.Y. The metabolic syndrome and risk factors for biliary tract cancer: a case-control study in China. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2012; 13 (5): 1963–1969.
21. Cai W.K., Sima H., Chen B.D., Yang G.S. Risk factors for hilar cholangiocarcinoma: a case-control study in China. *World J. Gastroenterol.* 2011; 17 (2): 249–253. DOI: 10.3748/wjg.v17.i2.249.
22. Castellano-Megias V.M., Ibarrola-de A.C., Colina-Ruizdelgado F. Pathological aspects of so called “hilar cholangiocarcinoma”. *World J. Gastrointest. Oncol.* 2013; 5 (7): 159–170. DOI: 10.4251/wjgo.v5.i7.159.
23. Esposito I., Schirmacher P. Pathological aspects of cholangiocarcinoma. *HPB (Oxford).* 2008; 10 (2): 83–86.
24. Lim J.H. Cholangiocarcinoma: morphologic classification according to growth pattern and imaging findings. *AJR Am. J. Roentgenol.* 2003; 181 (3): 819–827.
25. Rijken A.M., van Gulik T.M., Polak M.M., Sturm P.D., Gouma D.J., Offerhaus G.J. Diagnostic and prognostic value of incidence of K-ras codon 12 mutations in resected distal bile duct carcinoma. *J. Surg. Oncol.* 1998; 68 (3): 187–192.
26. Suto T., Sugai T., Nakamura S., Funato O., Nitta H., Sasaki R., Kanno S., Saito K. Assessment of the expression of p53, MIB-1 (Ki-67 antigen), and argyrophilic nucleolar organizer regions in carcinoma of the extrahepatic bile duct. *Cancer.* 1998; 82 (1): 86–95.

27. Terada T., Nakanuma Y., Sirica A.E. Immunohistochemical demonstration of MET overexpression in human intrahepatic cholangiocarcinoma and in hepatolithiasis. *Hum. Pathol.* 1998; 29 (2): 175–180.
28. Voravud N., Foster C.S., Gilbertson J.A., Sikora K., Waxman J. Oncogene expression in cholangiocarcinoma and in normal hepatic development. *Hum. Pathol.* 1989; 20 (12): 1163–1168.
29. Sasaki M., Nakanuma Y., Terada T., Kim Y.S. Biliary epithelial expression of MUC1, MUC2, MUC3 and MUC5/6 apomucins during intrahepatic bile duct development and maturation: an immunohistochemical study. *Am. J. Pathol.* 1995; 147 (3): 574–579.
30. Rizvi S., Gores G.J. Pathogenesis, diagnosis, and management of cholangiocarcinoma. *Gastroenterology.* 2013; 145 (6): 1215–1229. DOI: 10.1053/j.gastro.2013.10.013.
31. Nakanuma Y., Sasaki M., Sato Y., Ren X., Ikeda H., Harada K. Multistep carcinogenesis of perihilar cholangiocarcinoma arising in the intrahepatic large bile ducts. *World J. Hepatol.* 2009; 1 (1): 35–42. DOI: 10.4254/wjvh.v1.i1.35.
32. Sato Y., Harada K., Itatsu K., Ikeda H., Kakuda Y., Shimomura S., Shan Ren X., Yoneda N., Sasaki M., Nakanuma Y. Epithelial-mesenchymal transition induced by transforming growth factor-1/ Snail activation aggravates invasive growth of cholangiocarcinoma. *Am. J. Pathol.* 2010; 177 (1): 141–152. DOI: 10.2353/ajpath.2010.090747.
33. Zabron A., Edwards R.J., Khan S.A. The challenge of cholangiocarcinoma: dissecting the molecular mechanisms of an insidious cancer. *Dis. Model Mech.* 2013; 6 (2): 281–292. DOI: 10.1242/dmm.010561.
34. Nitta T., Mitsuhashi T., Hatanaka Y., Miyamoto M., Oba K., Tsuchikawa T., Suzuki Y., Hatanaka K.C., Hirano S., Matsuno Y. Prognostic significance of epithelial-mesenchymal transition-related markers in extrahepatic cholangiocarcinoma: comprehensive immunohistochemical study using a tissue microarray. *Br. J. Cancer.* 2014; 111 (7): 1363–1372. DOI: 10.1038/bjc.2014.415.
35. Жариков Ю.О. Биомолекулярные аспекты хирургического лечения больных с опухолями проксимальных желчных протоков: дисс. ... канд. мед. наук. М., 2016. 116 с.
36. Wang T.T., Cao Q.H., Chen M.Y., Xia Q., Fan X.J., Ma X.K., Lin Q., Jia C.C., Dong M., Ruan D.Y., Lin Z.X., Wen J.Y., Wei L., Li X., Chen Z.H., Wang L., Wu X.Y., Wan X.B. Decline deficiency correlated with lymph node metastasis; predict a distinct outcome in intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma. *PLoS One.* 2013; 8 (11): e80317. DOI: 10.1371/journal.pone.0080317.
37. Paolicchi E., Pacetti P., Giovanetti E., Mambrini A., Orlandi M., Crea F., Romani A.A., Tartarini R., Danesi R., Peters G.J., Cantore M. A single nucleotide polymorphism in EZH2 predicts overall survival rate in patients with cholangiocarcinoma. *Oncol. Lett.* 2013; 6 (5): 1487–1491.
4. Vasilenko V.H. *Rak zhelchnih putei* [Biliary tract cancer]. In book: Proceedings of the 11th All-Union Conf. therapists. Moscow-Leningrad, 1960. P. 53–59. (In Russian)
5. Shubin B.M., Futorian E.S. Temporary external biliary drainage for prevention of hepatorenal syndrome. *Khirurgia.* 1965; 1: 84–86. (In Russian)
6. Welzel T.M., Graubard B.I., El-Serag H.B., Shaib Y.H., Hsing A.W., Davila J.A., McGlynn K.A. Risk factors for intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma in the United States: a population-based case-control study. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2007; 5 (10): 1221–1228.
7. Sato T., Suda Y. Surgical treatment of cancer of the biliary tract. *Gan No Rinsho.* 1972; Suppl: 320–327. (In Japanese)
8. Songserm N., Promthet S., Sithithaworn P., Pientong C., Ekalaksananan T., Chopjitt P., Parkin D.M. Risk factors for cholangiocarcinoma in high-risk area of Thailand: role of lifestyle, diet and methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms. *Cancer Epidemiol.* 2012; 36 (2): e89–e94. DOI: 10.1016/j.canep.2011.11.007.
9. Hsing A.W., Gao Y.T., Devesa S.S., Jin F., Fraumeni J.F. Jr. Rising incidence of biliary tract cancers in Shanghai, China. *Int. J. Cancer.* 1998; 75 (3): 368–370.
10. Friman S. Cholangiocarcinoma – current treatment options. *Scand. J. Surg.* 2011; 100 (1): 30–34.
11. Taylor-Robinson S.D., Toledano M.B., Arora S., Keegan T.J., Hargreaves S., Beck A., Khan S.A., Elliott P., Thomas H.C. Increase in mortality rates from intrahepatic cholangiocarcinoma in England and Wales 1968–1998. *Gut.* 2001; 48 (6): 816–820.
12. Blokhin N.N., Itin A.B., Klimentov A.A. *Rak podzheludochnoj zhelezy i vnepechenochnykh zhelchnykh putej* [Pancreatic and extrahepatic biliary cancer]. Moscow: Medicine, 1982. 271 p. (In Russian)
13. Patel T. World wide trends in mortality from biliary tract malignancies. *BMC Cancer.* 2002; 2: 10.
14. Suarez-Munoz V.A., Fernandez-Aguilar J.L., Sanchez-Perez B., Perez-Daga J.A., Beatriz G.-A., Pulido-Roa Y., Marin-Camero N., Santoyo-Santoyo J. Risk factors and classifications of hilar cholangiocarcinoma. *World J. Gastrointest. Oncol.* 2013; 5 (7): 132–138. DOI: 10.4251/wjgo.v5.i7.132.
15. Tyson G.L., El-Serag H.B. Risk factors for cholangiocarcinoma. *Hepatology.* 2011; 54 (1): 173–184. DOI: 10.1002/hep.24351.
16. Senthil Kumar M.P., Marudanayagam R. Klatskin-like lesions. *HPB Surg.* 2012; 2012: 107519. DOI: 10.1155/2012/107519.
17. Blechacz B.R., Gores G.J. Cholangiocarcinoma. *Clin. Liver Dis.* 2008; 12 (1): 131–150, ix. DOI: 10.1016/j.cld.2007.11.003.
18. Valero V., Cosgrove D., Herman J.M., Pawlik T.M. Management of perihilar cholangiocarcinoma in the era of multimodal therapy. *Expert. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2012; 6 (4): 481–495. DOI: 10.1586/egh.12.20.
19. Nordenstedt H., Mattsson F., El-Serag H., Lagergren J. Gallstones and cholecystectomy in relation to risk of intra- and extrahepatic cholangiocarcinoma. *Br. J. Cancer.* 2012; 106 (5): 1011–1015. DOI: 10.1038/bjc.2011.607.
20. Wu Q., He X.D., Yu L., Liu W., Tao L.Y. The metabolic syndrome and risk factors for biliary tract cancer: a case-control study in China. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2012; 13 (5): 1963–1969.
21. Cai W.K., Sima H., Chen B.D., Yang G.S. Risk factors for hilar cholangiocarcinoma: a case-control study in China. *World J. Gastroenterol.* 2011; 17 (2): 249–253. DOI: 10.3748/wjg.v17.i2.249.
22. Castellano-Megias V.M., Ibarrola-de A.C., Colina-Ruizdelgado F. Pathological aspects of so called “hilar cholangiocarcinoma”. *World J. Gastrointest. Oncol.* 2013; 5 (7): 159–170. DOI: 10.4251/wjgo.v5.i7.159.

References

1. Bismuth H., Malt A.R. Current concepts in cancer. Carcinoma of the biliary tract. *New Engl. J. Med.* 1979; 301 (13): 704–706.
2. Krayevsky N.A., Smolyannikov A.V., Sarkisov D.S. *Patologo-anatomicheskaya diagnostika opuholei cheloveka* [Patho-anatomical diagnosis of human tumors]. Manual in 2 volumes. Moscow: Medicina, 1993. Vol. 2. 688 p. (In Russian)
3. Podimova S.D. *Bolezni pecheni. Rukovodstvo dlya vrachei* [Liver diseases. Guide for doctors]. Moscow: Medicine, 1993. 544 p. (In Russian)

23. Esposito I., Schirmacher P. Pathological aspects of cholangiocarcinoma. *HPB (Oxford)*. 2008; 10 (2): 83–86.
24. Lim J.H. Cholangiocarcinoma: morphologic classification according to growth pattern and imaging findings. *AJR Am. J. Roentgenol.* 2003; 181 (3): 819–827.
25. Rijken A.M., van Gulik T.M., Polak M.M., Sturm P.D., Gouma D.J., Offerhaus G.J. Diagnostic and prognostic value of incidence of K-ras codon 12 mutations in resected distal bile duct carcinoma. *J. Surg. Oncol.* 1998; 68 (3): 187–192.
26. Suto T., Sugai T., Nakamura S., Funato O., Nitta H., Sasaki R., Kanno S., Saito K. Assessment of the expression of p53, MIB-1 (Ki-67 antigen), and argyrophilic nucleolar organizer regions in carcinoma of the extrahepatic bile duct. *Cancer*. 1998; 82 (1): 86–95.
27. Terada T., Nakanuma Y., Sirica A.E. Immunohistochemical demonstration of MET overexpression in human intrahepatic cholangiocarcinoma and in hepatolithiasis. *Hum. Pathol.* 1998; 29 (2): 175–180.
28. Voravud N., Foster C.S., Gilbertson J.A., Sikora K., Waxman J. Oncogene expression in cholangiocarcinoma and in normal hepatic development. *Hum. Pathol.* 1989; 20 (12): 1163–1168.
29. Sasaki M., Nakanuma Y., Terada T., Kim Y.S. Biliary epithelial expression of MUC1, MUC2, MUC3 and MUC5/6 apomucins during intrahepatic bile duct development and maturation: an immunohistochemical study. *Am. J. Pathol.* 1995; 147 (3): 574–579.
30. Rizvi S., Gores G.J. Pathogenesis, diagnosis, and management of cholangiocarcinoma. *Gastroenterology*. 2013; 145 (6): 1215–1229. DOI: 10.1053/j.gastro.2013.10.013.
31. Nakanuma Y., Sasaki M., Sato Y., Ren X., Ikeda H., Harada K. Multistep carcinogenesis of perihilar cholangiocarcinoma arising in the intrahepatic large bile ducts. *World J. Hepatol.* 2009; 1 (1): 35–42. DOI: 10.4254/wjh.v1.i1.35.
32. Sato Y., Harada K., Itatsu K., Ikeda H., Kakuda Y., Shimomura S., Shan Ren X., Yoneda N., Sasaki M., Nakanuma Y. Epithelial-mesenchymal transition induced by transforming growth factor-1/ Snail activation aggravates invasive growth of cholangiocarcinoma. *Am. J. Pathol.* 2010; 177 (1): 141–152. DOI: 10.2353/ajpath.2010.090747.
33. Zabron A., Edwards R.J., Khan S.A. The challenge of cholangiocarcinoma: dissecting the molecular mechanisms of an insidious cancer. *Dis. Model Mech.* 2013; 6 (2): 281–292. DOI: 10.1242/dmm.010561.
34. Nitta T., Mitsuhashi T., Hatanaka Y., Miyamoto M., Oba K., Tsuchikawa T., Suzuki Y., Hatanaka K.C., Hirano S., Matsuno Y. Prognostic significance of epithelial-mesenchymal transition-related markers in extrahepatic cholangiocarcinoma: comprehensive immunohistochemical study using a tissue microarray. *Br. J. Cancer*. 2014; 111 (7): 1363–1372. DOI: 10.1038/bjc.2014.415.
35. Jarikov U.O. *Biomoleculiarnie aspekty khirurgicheskogo lechenia bolnih s opuholiymi proksimalnih zhelchnih protokov* [Biomolecular aspects of surgical treatment of patients with tumors of proximal bile ducts]. Diss. ... cand. med. sci. Moscow, 2016. 116 p. (In Russian)
36. Wang T.T., Cao Q.H., Chen M.Y., Xia Q., Fan X.J., Ma X.K., Lin Q., Jia C.C., Dong M., Ruan D.Y., Lin Z.X., Wen J.Y., Wei L., Li X., Chen Z.H., Wang L., Wu X.Y., Wan X.B. Decline deficiency correlated with lymph node metastasis; predict a distinct outcome in intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma. *PloS One*. 2013; 8 (11): e80317. DOI: 10.1371/journal.pone.0080317.
37. Paolicchi E., Pacetti P., Giovanetti E., Mambrini A., Orlandi M., Crea F., Romani A.A., Tartarini R., Danesi R., Peters G.J., Cantore M. A single nucleotide polymorphism in EZH2 predicts overall survival rate in patients with cholangiocarcinoma. *Oncol. Lett.* 2013; 6 (5): 1487–1491.

Сведения об авторах [Authors info]

Макаров Евгений Сергеевич — канд. мед. наук, старший научный сотрудник отделения радиохирургии НИИ КО ФГБУ “НМИЦО им. Н.Н. Блохина” Минздрава России.

Нечушкин Михаил Иванович — доктор мед. наук, профессор, ведущий научный сотрудник отделения радиохирургии НИИ КО ФГБУ “НМИЦО им. Н.Н. Блохина” Минздрава России.

Гладилина Ирина Анатольевна — доктор мед. наук, ведущий научный сотрудник отделения радиохирургии НИИ КО ФГБУ “НМИЦО им. Н.Н. Блохина” Минздрава России.

Вишневский Владимир Александрович — доктор мед. наук, профессор, заведующий отделением хирургической гепатологии и панкреатологии ФГБУ “Институт хирургии им. А.В. Вишневского” Минздрава России.

Для корреспонденции*: Макаров Евгений Сергеевич — 115478, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24, Российская Федерация. Тел.: 8-903-148-79-04. E-mail: evgenimakarov@yandex.ru

Evgeny S. Makarov — Cand. of Med. Sci., Senior Researcher of the Department of Radiosurgery, Blokhin Medical Cancer Research Center of Healthcare Ministry of the Russian Federation.

Mikhail I. Nechushkin — Doct. of Med. Sci., Professor, Leading Researcher of the Department of Radiosurgery, Blokhin Medical Cancer Research Center of Healthcare Ministry of the Russian Federation.

Irina A. Gladilina — Doct. of Med. Sci., Leading Researcher of the Department of Radiosurgery, Blokhin Medical Cancer Research Center of Healthcare Ministry of the Russian Federation.

Vladimir A. Vishnevsky — Doct. of Med. Sci., Professor, Head of the Department of Surgical Hepatology and Pancreatology, Vishnevsky Institute of Surgery of Healthcare Ministry of the Russian Federation.

For correspondence*: Evgeny S. Makarov — 24, Kashirskoye sh., Moscow, 115478, Russian Federation. Phone: +7-903-148-79-04. E-mail: evgenimakarov@yandex.ru

Статья поступила в редакцию журнала 25.10.2017.
Received 25 October 2017.