

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, кафедра факультетской хирургии ВМедА им. С.П. Федорова, кафедра общей хирургии ВМедА, Санкт-Петербург

ХОЛАНГИОЦЕЛЛЮЛЯРНЫЙ РАК (ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ)

Н.А. Майстренко, С.Б. Шейко, А.В. Алентьев, Ф.Х. Азимов

Холангиоцеллюлярный рак - это злокачественная опухоль, исходящая из эпителия желчных протоков. Внедрение в практику новых высокотехнологичных инструментальных и лучевых методов диагностики, поиски более информативных онкомаркеров позволяют диагностировать опухоль на ранних этапах. Широкое использование радикальных операций, в том числе пересадки печени на ранних стадиях заболевания увеличит сроки выживания пациентов

Холангиоцеллюлярный рак - это злокачественная опухоль, исходящая из эпителия желчных протоков. Синонимами этого понятия являются холангиокарцинома, холангиогенный рак, в некоторых работах – опухоль Клатцкина [9, 39].

Первоначально к нему были отнесены только первичные опухоли внутрипеченочных желчных протоков [2, 19, 30]. Затем, учитывая общность процессов, термин стал включать внутрипеченочные, воротные и дистальные внепеченочные опухоли желчных протоков [11, 16]. Имеются работы, в которых авторы стремятся излишне детализировать холангиокарциномы, выделяя опухоль Клатцкина, карциному пузырного протока, в т.ч. изолированную – Фаррера [41].

Все эти разногласия, в какой-то мере, затрудняют восприятие сущности заболевания и осложняют поиск рациональных методов диагностики и лечения. Нам представляется, что в основу классификационных признаков прежде всего должны быть положены морфологические характеристики, а уж затем – анатомические, так как именно ими определяется выбор в проведении химио- и лучевой терапии. Хирургическое же лечение обуславливается локализацией и распространенностью процесса и практически не зависит от его морфологической основы.

Холангиоцеллюлярный рак – относительно редкое заболевание, встречающееся с частотой менее 2% от всех злокачественных заболеваний [21]. Частота выявления холангиокарциномы составляет 1-2 человека на 100000 населения, в странах Юго-Восточной Азии она значительно выше, что связано с хронической эндемической паразитарной инфекцией печени. В Японии и Израиле частота возникновения холангиокарцином составляет 5,5 и 7,3 на 100000 населения в год. За последние 30 лет отмечается значительный рост частоты возникновения холангиоцеллюлярного рака у пациентов старше 45 лет, что объясняется улучшением диагностики и истинным увеличением больных. Большая часть пациентов поступает в лечебные учреждения с запущенными формами заболевания, которые не подлежат радикальному хирургическому лечению. В наших исследованиях из 46 больных радикальные операции были выполнены 7.

Средние сроки выживания при внутрипеченочных холангиокарциномах составляют 18-30 месяцев, при воротных 12-24 месяца. Большинство больных умирает в течение года после установления диагноза [17, 34].

Холангиоцеллюлярный рак по локализации подразделяют на внутри- и внепеченочный. Внутрипеченочное поражение встречается в 10-25% случаев [Khan S.A. et al 2003]. Считается, что периферическая (внутрипеченочная) холангиокарцинома происходит из внутрипеченочных желчных протоков [2]. Внепеченочные поражения разделяют на воротные, расположенные в области конfluence (опухоль Клатцкина, описанная в 1965 году) и дистальные внепеченочные опухоли, расположенные между бифуркацией и верхней границей поджелудочной железы [22]. Частота поражения правого или левого печеночных протоков составляет 10%, области бифуркации – 20%, проксимальной части общего желчного протока – 30%, дистальных отделов общего желчного протока также 20-25%. В 5% случаев отмечается мультифокальный рост опухоли [17, 22].

Наиболее частыми опухолевыми центрами при холангиоцеллюлярных раках являются область бифуркации (опухоль Клатцкина), пузырный проток и место его впадения в общий печеночный проток [16, 41].

Учитывая особенности патоморфоза опухоли с нередким одномоментным вовлечением внутрипеченочных и внепеченочных протоков, такая классификация

Таблица 1

Стадирование гепатоцеллюлярного рака (AJCC)

0	T _{is}	N ₀	M ₀
I	T ₁	N ₀	M ₀
II	T ₂	N ₀	M ₀
III	T ₁ или T ₂	N ₁ или N ₂	M ₀
IVA	T ₃	любое N	M ₀
IVB	любое T	любое N	M ₁

Примечание: M₀ отсутствие отдаленных метастазов; M₁ отдаленный метастаз; N₀ отсутствие региональных метастазов в лимфатических узлах; N₁ метастазы в лимфоузлах гепатодуоденальной связки; N₂ метастазы в перипанкреатические, перидуоденальные, перипортальные, чревной артерии и/или верхней брыжеечной артерии лимфатические узлы; T_{is} - рак in situ, T₁ опухоль распространяется субэпителиально; T₂ опухоль распространяется в перифибромускулярную соединительную ткань; T₃ опухоль распространяется на соседние органы.

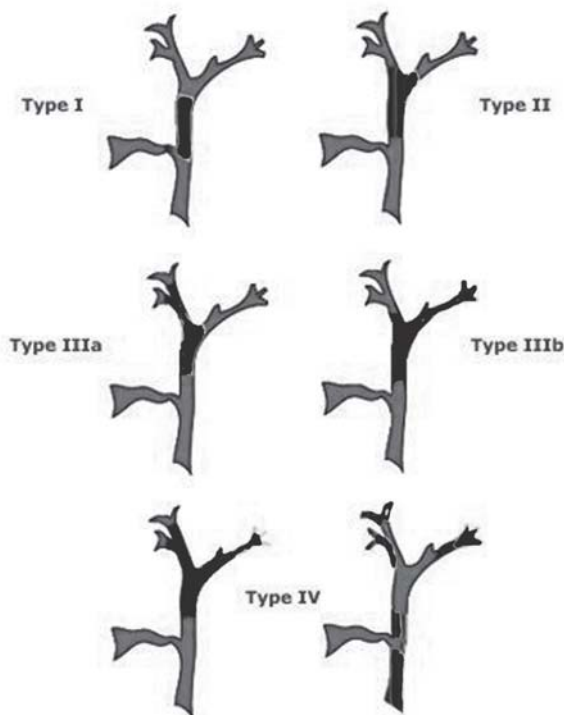


Рис.1. Классификация воротного холангиоцеллюлярного рака по Bismuth-Corlette

(цит. по de Groen P. et al. // N. Engl. J. Med. - 1999. - Vol.341. - P.1368-1378)

не всегда применима, поэтому для характеристики воротных холангиоцеллюлярных раков нередко используют классификацию Bismuth-Corlette, дифференцирующую локализацию опухоли в печеночных протоках (рис. 1) [6].

В соответствии с международной классификацией TNM Американский объединенный комитет по раку (AJCC) [4] предложил классификацию для данной патологии (табл. 1).

По характеру роста, независимо от местоположения вовлеченных протоков, холангиоцеллюлярный рак разделяют на четыре типа: инфильтративный, полиповидный, экзофитный и смешанный [9, 38]. В 90-95% случаев холангиогенный рак представлен аденокарциномами с различной степенью дифференцировки (главным образом высокодифференцированные аденокарциномы). Реже выявляются аденосквамозные, плоскоклеточные,

перстневидноклеточные, муцинозные и анапластические раки [16, 26].

К факторам риска развития холангиоцеллюлярного рака относят первичный склерозирующий холангит, холедохо- и гепатолитиаз, билиодигестивные анастомозы, неспецифический язвенный колит, аденомы гепатикохоледоха, множественный папилломатоз, врожденные кисты общего желчного протока, болезнь Кароли, болезнь Крона, контакт с радиоактивным диоксидом тория, паразитарная инвазия *Clonorchis sinensis* и *Opisthorchis viverrini*, курение [9, 16]. Потенциальными факторами риска для внутрипеченочной формы холангиокарцином являются гепатит С, ВИЧ, цирроз печени, сахарный диабет. Однако, несмотря на все это, как показывает и наш опыт диагностики и лечения 46 больных, во многих случаях холангиоцеллюлярный рак встречается у больных без очевидных факторов риска [11].

Клиническая картина холангиогенного рака обуславливается обструкцией желчных протоков, что проявляется синдромом механической желтухи. Характерной особенностью является зависимость проявлений данного синдрома от локализации опухолевого процесса, т.е. чем выше расположена опухоль, тем больше ее размеры и более поздние сроки ее проявления.

Выраженный болевой синдром не считается характерным для холангицеллюлярного рака, однако, при присоединении вторичной инфекции и локализации опухолевого процесса в дистальных отделах гепатикохоледоха может развиваться клиническая картина острого холангита, характеризующаяся потрясающим ознобом, лихорадкой, болями в правой подреберной области [12].

Запущенные формы заболевания проявляются признаками раковой интоксикации в виде боли, усталости, недомогания и потери в весе.

Синдром Курвуазье характерен для дистальных поражений, при интактном пузырном протоке.

Лабораторная диагностика холангиокарцином базируется на определении показателей, характерных для холестаза и цитолиза: умеренном повышении АсАТ, АлАТ, ГГТП; значимой гипербилирубинемии, в основном за счет прямой фракции; отчетливом увеличении уровня ЩФТ. Длительная обструкция общего печеночного или общего желчного протока может привести к дефициту жирорастворимых витаминов, гипокоагуляции, гипо- и диспротеинемии [16].

Некоторые виды холангиоцеллюлярного рака, в частности муцинозный, способны секретировать в просвет желчных протоков большое количество слизи, которая хорошо видна во время эндоскопии, что позволяет заподозрить опухолевое поражение желчных протоков [11].

Для диагностики опухолевого процесса предложено большое количество маркеров, но наиболее показательным является Ca19-9 [11, 16]. Так например, при повышении Ca19-9 до 100 U/ml ($N=40$ U/ml) чувствительность в обнаружении холангиоцеллюлярного рака, развившегося на фоне склерозирующего холангита, составляет 89%, специфичность 86% [28].

Наиболее целесообразным представляется использование нескольких онкомаркеров; так, при сочетании Ca19-9 с СЕА точность исследования достигает 86%. Исследование данных онкомаркеров в послеоперационном периоде позволяет оценить эффективность лечения и диагностировать рецидив заболевания [32].

Инструментальной диагностике холангиоцеллюлярного рака отводится решающее значение, при этом ведущими задачами являются локализация опухолевого процесса и проведение дифференциальной диагностики между злокачественной и доброкачественной стриктурой желчных протоков.

Как правило, обследование больных начинается с ультразвуковой диагностики (УЗИ). Исследование более информативно в распознавании внутривнутрипеченочных форм холангиоцеллюлярного рака, что проявляется в виде однородных или разнородных опухолевых масс, не имеющих специфических УЗ признаков: в 75% случаев они гиперэхогенны, в 10% - изоэхогенны, в 15% - гипоехогенны с неровной границей. Периферически расположенные опухоли размерами до 3 см проявляются в виде гипоехогенных образований, при больших размерах – гиперэхогенных. Инфильтративный внутривнутрипеченочный тип холангиоцеллюлярного рака может проявляться в виде фокальных сегментарных расширенных внутривнутрипеченочных протоков.

Воротные и дистальные поражения зачастую не обнаруживаются с помощью УЗИ вследствие их малых размеров. Лишь в 45% случаях УЗИ позволяет выявить экзофитную форму холангиоцеллюлярного рака. Вместе с тем, наличие обструкции желчных протоков устанавливается на основании косвенных УЗ признаков. Самым главным из них является дилатация протоков тех сегментов печени, из которых затруднен желчеотток (рис. 2) [1].

При нарастании гипертензии протоки прогрессивно расширяются и постепенно по диаметру превышают соседствующие ветви воротной вены. Происходит формирование картины “желчных озер” — значительного неравномерного расширения внутривнутрипеченочных протоков, вплоть до их кистоподобного состояния (рис. 3).

Применение доплерографии позволяет диагностировать окклюзию печеночной артерии, равно как и сдавление опухолью воротной вены, в том числе с ее тромбозом.

Внедрение внутривнутрипеченочного УЗИ значительно расширило возможности стадирования процесса, так опу-

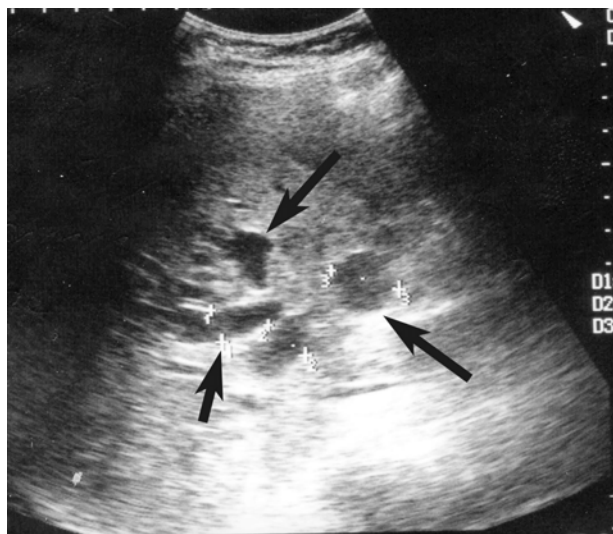


Рис.2. УЗИ. Расширение внутривнутрипеченочных протоков правой доли при опухоли Клатцкина.



Рис. 3. УЗИ. “Желчные озера” в правой доле печени, при длительной окклюзии правого печеночного протока холангиоцеллюлярным раком.

холевая инвазия в печеночную артерию диагностируется в 88% случаев, прорастание опухоли в воротную вену или поджелудочную железу - в 100% [35, 36].

Без сомнения, важнейшим методом диагностики холангиокарцином и оценки их резектабельности являются прямые методы контрастирования желчных протоков: ЭРХПГ, чрескожная чреспеченочная холангиография, холецистохолангиография. Выбор метода холангиографии зависит от локализации опухоли, ее размеров и предполагаемого способа лечения. Для воротных опухолей предпочтительнее выполнение ЧЧХ, для дистальных – ЭРХПГ (рис. 4, 5). При планируемом дренировании (стентировании) желчных протоков и нерезектабельности опухоли при наличии дистальной холангиокарциномы целесообразнее выполнять холецистохолангиографию и ЭРХПГ, в остальных – ЧЧХ.

В сравнении с другими методами, ЭРХПГ является более полным исследованием, так как позволяет характеризовать периапулярные опухоли.

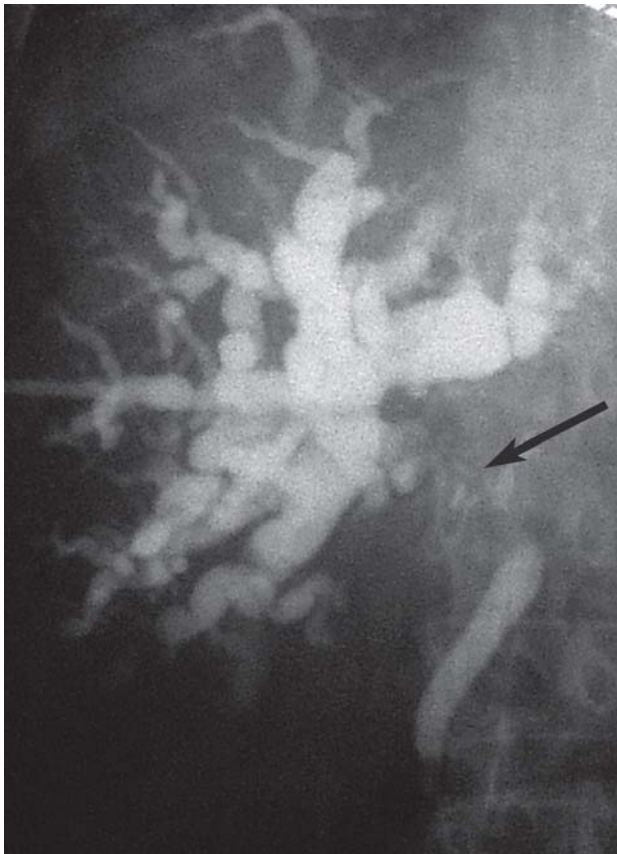


Рис. 4. ЧЧХ. Правого печеночного протока при холангиокарциноме области конфлюэнса



Рис. 5. ЭРХПГ. Холангиоцеллюлярный рак общего печеночного протока.

Компьютерная томография (КТ) в 74% случаев способна распознать внутрипеченочные холангиоцеллюлярные поражения. Лучше определяются опухоли узлового типа, хуже - диффузного склерозирующего характера (рис. 6).

Внепеченочные холангиогенные раки в целом диагностируются лишь в 40% случаев. Вероятность выявления экзофитных опухолей при тонких срезах приближается к 100%. Опухоли с инфильтративным ростом и полиповидные внутрипросветные формы холангиоцеллюлярного рака выявляются при КТ только в 22-25% случаев [23].

Болюсное усиление улучшает визуализацию воротных опухолей или опухолей, вовлекающих в процесс портальную венозную или артериальную систему. Изолированная дилатация внутрипеченочных желчных протоков в уменьшенной печеночной доле с гипертрофией контр-



Рис. 6. СКТ при инфильтративной форме внутрипеченочного холангиоцеллюлярного рака.

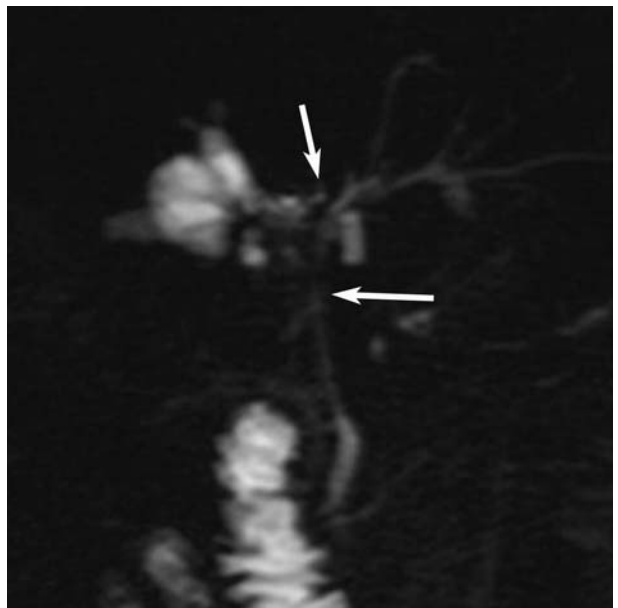


Рис. 7. МРХПГ. Холангиокарцинома в области конфлюэнса с распространением на общий печеночный проток.

латеральной доли предполагает наличие опухоли, хронически сдавливающей систему воротной вены. Билобарное расширение внутрипеченочных протоков с нормальным или уменьшенным желчным пузырем свидетельствует о воротной локализации процесса, в то время как увеличенный желчный пузырь при расширенных желчных протоках предполагает ее дистальную локализацию.

КТ позволяет распознать увеличенные лимфоузлы при внутрипеченочном холангиоцеллюлярном раке в 15% случаев [23].

Внедрение магнитнорезонансной холангиопанкреатикографии (МРХПГ) расширило возможности неинвазивной диагностики холангиоцеллюлярного рака [40]. МРХПГ предполагает превосходное отображение паренхиматозных изменений в печени, так же как и визуализацию сосудистых структур, желчного дерева, причины его окклюзии (рис. 7, 8).

Использование МРХПГ с современными парамагнетиками сопоставимо с КТ-холангиографией, объединенной с КТ-ангиографией. Учитывая атравматичность МРХПГ, отсутствие лучевой нагрузки, данное исследование может заменить КТ и ангиографию на этапе дооперационного обследования больных со злокачественными опухолями билиарного тракта [7, 40].

Недостатками МРХПГ являются его “статичность”, неспособность расширить гепатикохоледох во время исследования и двусмысленность выводов при диффузных склерозирующих опухолях, сопровождающихся продленным сегментом минимально суженного протока.

Точность МРХПГ в оценке уровня и морфологии обструкции желчного протока сопоставима с прямой холангиографией в виде ЭРХПГ или ЧЧХ. Чувствительность и специфичность МРХПГ при выявлении стриктур, по нашим данным, составляет 93,3%, 98,5% соответственно, что совпадает с данными других авторов [29].

Позитронно-эмиссионная томография - быстро развивающаяся функциональная методика, которая позволяет провести дооперационное стадирование множества злокачественных опухолей. Ряд исследований показал чувствительность и специфичность более 90% в диагностике холангиокарцином [15, 18, 20]. Однако имеются публикации о том, что чувствительность ПЭТ ограничена в небольших инфильтративных муцинозных опухолях из-за плохого накопления 18F-дезоксиглюкозы [5, 31]. Отмечается, что чувствительность ПЭТ при узловых опухолях выше, чем при инфильтративных 85 и 18% соответственно [5]. Специфичность при внепеченочных формах холангиоцеллюлярного рака колеблется от 80 до 33% [5, 15, 31].

Эффективность ПЭТ КТ в диагностике холангиогенного рака недостаточно изучена. Petrowsky N. et al. [31] считают, что чувствительность и специфичность ПЭТ КТ для внутрипеченочной формы составляют 93 и 80%, для внепеченочных форм 55 и 33% соответственно. В этом же исследовании, чувствительность и точность ПЭТ КТ для обнаружения отдаленных метастазов равняется 100%. Для метастазов в региональные лимфоузлы чувствительность значительно ниже и составляет 12%, специфичность 96%.

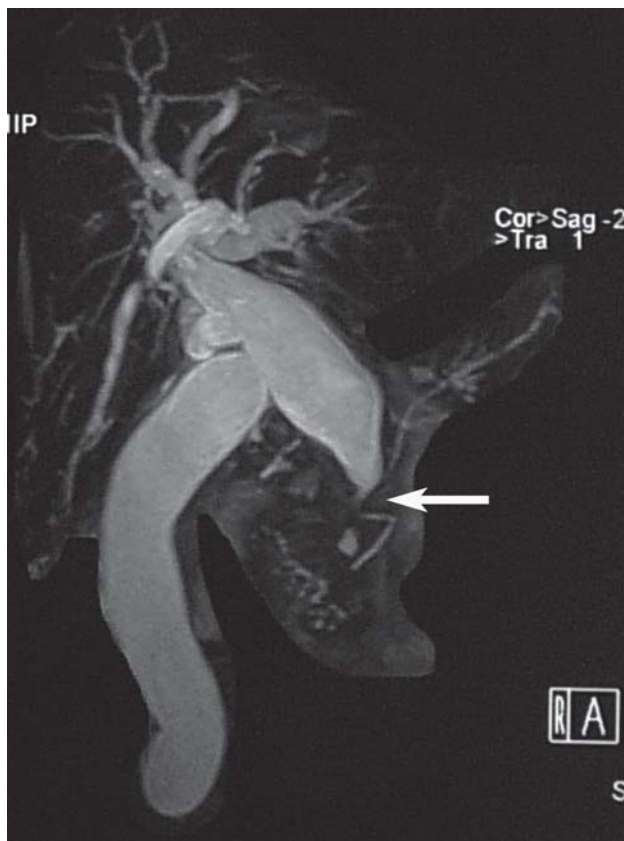


Рис. 8. МРХПГ. Дистальный холангиогенный рак.



Рис. 9. Фистулохолангиограмма. Этап замены пластикового стента при воротной холангиокарциноме.

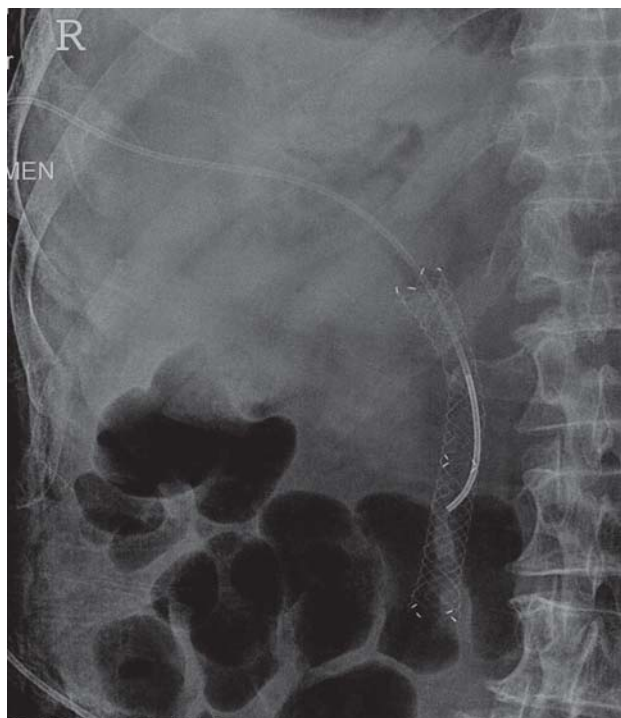


Рис. 10. Обзорная рентгенограмма брюшной полости. Металлический стент при дистальном холангиоцеллюлярном раке.

Jadvar H. et al. [14] при изучении рецидива опухоли и ее отдаленных метастазов, пришли к выводу о 94% чувствительности и 100% специфичности.

Лечение холангиокарцином на данном этапе развития медицины, к сожалению, малоэффективно. Менее 20% больных с холангиокарциномами операбельны [10, 16]. Наши данные совпадают с данными других авторов, из 46 больных операбельными оказались 7.

На резектабельность опухоли оказывают влияние множество факторов: локализация; инвазия в систему воротной вены и печеночной артерии; стадийность и мультифокальность опухоли; осложнения холестаза в виде билиарного цирроза, гнойного холангита, билиарного сепсиса; состояние контрлатеральной доли печени и т.д.

Объем радикальной операции зависит от локализации опухоли. При внутрипеченочном ее расположении – гемигепатэктомия или трансплантация печени. При воротной локализации – супрадуоденальная резекция гепатикохоледоха, лимфоаденоэктомия, холецистэктомия, резекция 4 сегмента печени, билиодигестивный анастомоз. Панкреатодуоденальная резекция выполняется при дистальном холангиоцеллюлярном раке.

Результаты радикальных операций нельзя считать удовлетворительными. При дистальных и периапулярных опухолях пятилетняя выживаемость после радикальной операции составляет 39%, при воротных – 5-15% [24].

При изучении отдаленных результатов отмечается, что после выполнения радикальных операций примерно в 50% случаев имеется местный рецидив, в 30-40% – отдаленное метастазирование [13].

Из 7 прооперированных нами больных трое умерли от рецидива заболевания в первые 3 года.

По мнению ряда исследователей, сочетание трансплантации печени с дооперационной радиохимиотерапией и послеоперационной внутрипросветной лучевой терапией обеспечивает 80% пятилетнюю выживаемость [13]. В эту группу входят пациенты без метастатического поражения лимфоузлов и отрицательными гистологическими данными в крае резецированного препарата.

Паллиативные обходные билиодигестивные анастомозы являются наиболее часто выполняемыми хирургическими вмешательствами при внепеченочном холангиоцеллюлярном раке.

Широкое внедрение методов стентирования и пункционного дренирования желчных протоков, по мнению ряда зарубежных авторов, должно привести к сокращению выполнения паллиативных билиодигестивных анастомозов. Стенты используются для того, чтобы поддержать адекватный желчеотток и уменьшить симптомы интоксикации.

Стентирование пластиковыми стентами дешевле, но в среднем с периодичностью 3 месяца данные стенты требуют замены (рис. 9). Металлические стенты более дорогие, но продолжительность их функционирования больше, чем у пластиковых стентов. Данный вид стентирования целесообразнее использовать в случаях прогнозируемых сроков “доживания” пациентов свыше 6 месяцев (рис. 10) [40].

Недостатком металлических стентов является возможность прорастания опухоли через ячеистую стенку, что может стать причиной желчной обструкции. Замена металлических стентов затруднена. Вместе с тем, полная их окклюзия может привести к гнойному холангиту, абсцессам печени, билиарному сепсису. Целесообразным считается совместное использование металлических стентов, служащих в виде “рубашки”, и пластиковых – устанавливаемых в просвет металлических стентов эндоскопически. В этих случаях возможна облегченная периодическая замена пластиковых стентов [40, 16].

Средние сроки выживания у 12 стентированных нами больных составили 12 месяцев, максимальный – 41 месяц (при опухоли Клатцкина). Наши данные согласуются с данными других авторов [16]. Сообщений о пятилетней выживаемости больных после стентирования в доступной литературе не найдено.

Перспективным считается комбинированное использование стентирования и фотодинамической терапии, позволяющей увеличить средние сроки продолжительности жизни в три раза, в сравнении со стентированием [3].

Лучевая и химиотерапия часто используются в проведении комбинированного лечения холангиоцеллюлярного рака. Однако отношение к лучевой терапии неоднозначное. В ряде работ указывается, что у операбельных больных сочетание дооперационной лучевой и химиотерапии с последующим внутриполостным облучением значительно повышает пятилетнюю выживаемость [40]. У инопера-

большинства комбинация лучевой и внутривенной радиотерапии в сочетании с химиотерапией или без нее увеличивает средние сроки жизни до 16 месяцев [25].

Другие авторы на основании проспективных исследований пришли к выводу, что лучевая терапия не оказывает никакого положительного эффекта на увеличение продолжительности и качества жизни больных с холангиоцеллюлярным раком [16].

Дооперационная или послеоперационная химиотерапия не ведет к значительному улучшению выживаемости и качества жизни у больных с холангиогенным раком. При проведении различных схем химиотерапии с использованием 5-фторурацила, митомицина, метотрексата, этопозиды, доксорубина, цисплатина не было отмечено значительного эффекта [33]. Перспективным считается использование комбинации гемцитабина с цисплатином или оксалиплатином.

Региональная химиотерапия позволяет достигнуть большей концентрации лекарственных средств и улучшить результаты лечения. Тем не менее, с учетом структуры рецидива опухоли, она не заменяет системной химиотерапии полностью [16].

В целом, средняя продолжительность жизни при использовании химиотерапии увеличивалась не более чем на 3-6 месяцев, и средние сроки выживания составляют не более 11 месяцев [37].

Таким образом, улучшение результатов лечения холангиоцеллюлярного рака будет зависеть от профилактики, ранней диагностики и более агрессивных и передовых методов хирургического лечения.

Универсальность прекращения курения и уменьшения веса в профилактике онкологических заболеваний очевидна. Необходимо максимальное устранение факторов, увеличивающих риск развития холангиоцеллюлярных раков. В будущем возможна разработка молекулярных методов диагностики, определяющих наследственную группу риска (по фенотипу), коррекция генетических изменений.

Внедрение в практику новых высокотехнологичных инструментальных и лучевых методов диагностики, поиски более информативных онкомаркеров в крови, желчи и кале позволят диагностировать опухоль на ранних этапах. Широкое использование радикальных операций, в том числе пересадки печени на ранних стадиях заболевания увеличит сроки выживания пациентов.

Разработка и внедрение сочетанных методов лечения, включающих стентирование (при нерезектабельных опухолях), местное и общее воздействие на опухолевый процесс избирательной лучевой и химиотерапии приведет к увеличению продолжительности жизни у иноперабельных больных.

Литература

1. Вишневский В.А., Тарасюк Т.И. Диагностика и хирургическое лечение рака проксимальных печеночных протоков (опухоль Клатскина) // Практическая онкология. – 2004. – Т. 5, № 2. – С. 126-134.
2. Albores-Saavedra J., Henson D.E., Sobin L.H. Histological typing of tumours of the gallbladder and extrahepatic bile ducts. 2nd ed. - Berlin, Germany: - Springer-Verlag. - 1991.
3. Alden M.E., Mubiddin M. The impact of radiation dose in combined external beam and intraluminal Ir-192 brachytherapy for bile duct cancer // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 1994. – Vol. 28. – P.945-951.
4. American Joint Committee on Cancer. AJCC Cancer Staging. – New York. – Springer-Verlag, 2005. – P.1-150.
5. Anderson C.D., Rice M.H., Pinson C.W. et al. Fluorodeoxyglucose PET imaging in the evaluation of gallbladder carcinoma and cholangiocarcinoma // J. Gastrointest. Surg. – 2004. – Vol. 8, № 1. – P. 90-97.
6. Bismuth H., Corlette M.B. Intrahepatic cholangioenteric anastomosis in carcinoma of the hilus of the liver // Surg. Gynecol. Obstet. – 1975. – Vol. 140, № 2. – P.170-178.
7. Braga H.J., Imam K., Bluemke D.A. MR imaging of intrahepatic cholangiocarcinoma: use of ferumoxides for lesion localization and extension // Am. J. Roentgenol. – 2001. – Vol. 177, № 1. – P. 111-114.
8. Breitenstein S., Apestegui C., Clavien P.-A. Positron emission tomography (PET) for cholangiocarcinoma // HPB (Oxford). – 2008. – Vol. 10, № 2. – P. 120-121.
9. Choi B.I., Han J.K., Hong S.T. et al. Clonorchiasis and cholangiocarcinoma: etiologic relationship and imaging diagnosis // Clinical Microbiology Reviews. – 2004. – Vol. 17, №. 3. – P. 540-552.
10. Clary B., Jarnigan W., Pitt H. et al. Hilar cholangiocarcinoma // J. Gastrointest. Surg. – 2004. – Vol. 8, № 3. – P. 298-302.
11. de Groen P.C., Gores G.J., LaRusso N.F. et al. Biliary Tract Cancers // N. Engl. J. Med. – 1999. – Vol. 341, № 18. – P. 1368-1378.
12. Farley D.R., Weaver A.L., Nagorney D.M. "Natural history" of unresected cholangiocarcinoma: patient outcome after noncurative intervention // Mayo Clin Proc. – 1995. – Vol.70, № 5. – P. 425-429.
13. Heimbach J.K., Haddock M.G., Alberts S.R. et al. Transplantation for hilar cholangiocarcinoma // Liver. Transpl. – 2004. – Vol. 10, № 10. (Suppl. 2). – S.65-68.
14. Jadvar H., Henderson R.W., Conti P.S. F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography and positron emission tomography: computed tomography in recurrent and meta- static cholangiocarcinoma // J. Comput. Assist. Tomogr. – 2007. – Vol. 31, № 2. – P. 223-228.
15. Keiding S., Hansen S.B., Rasmussen H.H. et al. Detection of cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis by positron emission tomography // Hepatology. – 1998. – Vol. 28, № 3. – P. 700-706.

16. *Khan SA, Davidson BR, Goldin R. et al.* Guidelines for the diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma: consensus document // *Gut*. – 2002. – Vol.51, Suppl. 6. – P.1-9.
17. *Khan SA, Thomas HC, Davidson BR, Taylor-Robinson SD.* Cholangiocarcinoma. – *Lancet*. – 2005. – Vol.366, № 9493. – P.1303-1305.
18. *Kim YJ, Yun M, Lee WJ. et al.* Usefulness of 18F-FDG PET in intrahepatic cholangiocarcinoma // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. – 2003. – Vol.30, № 11. – P. 1467-1472.
19. *Klatskin G.* Adenocarcinoma of the hepatic duct at its bifurcation within the porta hepatic: an unusual tumor with distinctive clinical and pathological features // *Amer. J. Med.* – 1965. – Vol.38. – P. 241-256.
20. *Kluge R, Schmidt F, Caca K. et al.* Positron emission tomography with [(18)F]fluoro-2-deoxy-D-glucose for diagnosis and staging of bile duct cancer // *Hepatology*. – 2001. – Vol. 33, № 5. – P. 1029-1035.
21. *Landis SH, Murray T, Bolden S. et al.* Cancer statistics 1998 // *CA Cancer J. Clin.* – 1998. – Vol. 48, № 6. – P. 6-29.
22. *Lim JH.* Cholangiocarcinoma: morphologic classification according to growth pattern and imaging findings // *AJR*. – 2003. – Vol. 181, № 3. – P. 819-827.
23. *Loyer EM, Chin H, DuBrow RA.* Hepatocellular carcinoma and intrahepatic peripheral cholangiocarcinoma: enhancement patterns with quadruple phase helical CT—a comparative study // *Radiology*. – 1999. – Vol. 212, № 3. – P. 866-875.
24. *Madariaga JR, Iwatsuki S, Todo S. et al.* Liver resection for hilar and peripheral cholangiocarcinoma: a study of 62 cases // *Ann. Surg.* – 1998. – Vol. 227, № 1. – P.70-79.
25. *Minsky BD, Wesson MF, Armstrong JG. et al.* Combined modality therapy of extra- hepatic biliary system cancer. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 1990. – Vol. 18, №5. – P.1157-1163.
26. *Nakajima T, Kondo Y, Miyazaki M. et al.* A histopathologic study of 102 cases of intrahepatic cholangiocarcinoma: histologic classification and modes of spreading // *Hum. Pathol.* – 1988. – Vol. 19, № 10. – P.1228-1234.
27. *Nakeeb A, Lipssett PA, Lillemo K, et al.* Biliary carcinoembryonic antigen levels are a marker for cholangiocarcinoma // *Am. J. Surg.* – 1996. – Vol. 171, № 1. – P.147-153.
28. *Nichols JC, Gores GJ, LaRusso NF.* Diagnostic role of serum CA 19-9 for cholangiocarcinoma in patients with primary sclerosing cholangitis // *Mayo Clin Proc.* – 1993. – Vol. 68, № 9. – P.874-879.
29. *Park MS, Kim TK, Kim KW.* Differentiation of extrahepatic bile duct cholangiocarcinoma from benign stricture: findings at MRCP versus ERCP // *Radiology*. – 2004. – Vol. 233, № 1. – P.234-240.
30. *Percy C, Van Holten V, Muir C. et al.* International classification of diseases for oncology. 2nd ed. Geneva: World Health Organization - 1990.
31. *Petrowsky H, Wildbrett P, Husarik DB. et al.* Impact of integrated positron emission tomography and computed tomography on staging and management of gallbladder cancer and cholangiocarcinoma // *J. Hepatol.* – 2006. – Vol. 45, № 1. – P. 43-50.
32. *Ramage JK, Donaghy A, Farrant JM. et al.* Serum tumor markers for the diagnosis of cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis // *Gastroenterology*. – 1995. – Vol. 108, № 3. – P. 865-869.
33. *Sanz-Altamira PM, Ferrante K, Jenkins RL. et al.* A phase II trial of 5-fluorouracil, leucovorin, and carboplatin in patients with unresectable biliary tree carcinoma // *Cancer*. – 1998. – Vol. 82, № 12. – P.2321-2325.
34. *Slattery JM, Sabani DV.* What is the current state-of-the-art imaging for detection and staging of cholangiocarcinoma? // *The Oncologist*. – 2006. – Vol. 11, №. 8. – P. 913-922.
35. *Tamada K, Ido K, Ueno N. et al.* Assessment of hepatic artery invasion by bile duct cancer using intraductal ultrasonography // *Endoscopy*. – 1995. – Vol. 27, № 8. – P.579 -583.
36. *Tamada K, Ido K, Ueno N. et al.* Assessment of portal vein invasion by bile duct cancer using intraductal ultrasonography // *Endoscopy*. – 1995. – Vol. 27, № 8. – P.573 -578.
37. *Thongprasert S.* The role of chemotherapy in cholangiocarcinoma // *Ann. Oncol.* – 2005. – Vol. 16, Suppl. 2. – P. 93-96.
38. *Weinbren K, Mutum SS.* Pathological aspects of cholangiocarcinoma // *J. Pathol.* – 1983. – Vol. 139, № 2. – P.217 -238.
39. *Welzel TM, McGlynn KA. et al.* Impact of classification of hilar cholangiocarcinomas (Klatskin tumors) on incidence of intra- and extrahepatic cholangiocarcinoma in the United States // *JNCI* – 2007. – Vol. 99, № 5. – P. 407-408.
40. *Witzigmann H, Wiedmann M, Wittekind C.* Therapiekonzepte und Ergebnisse bei Klatskin-Tumoren // *Dtsch. Arztebl.* – 2008. – Bd. 105, № 9. – S. 156-161.
41. *Yokoyama Y, Nishio H, Ebata T. et al.* New classification of cystic duct carcinoma // *World J Surg.* – 2008. – Vol. 32, № 4. – P.621-626.