

## Внутриартериальная химиоэмболизация в лечении неоперабельных больных узловой формой холангиокарциномы

Долгушин Б.И., Виришке Э.Р., Косырев В.Ю., Трофимов И.А.,  
Кукушкин А.В., Черкасов В.А., Сергеева О.Н.

ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина»;  
115478, Москва, Каширское шоссе, д. 24, Российская Федерация

**Цель.** Оценить эффективность артериальной химиоэмболизации у неоперабельных больных узловой формой холангиоцеллюлярного рака (ХЦР).

**Материал и методы.** Артериальная химиоэмболизация выполнена 33 неоперабельным пациентам с ХЦР. Селективная катетеризация собственной печеночной или долевых артерий печени применялась у 27 (81,8%) пациентов, у остальных 6 больных выполнялась микрокатетерная катетеризация долевых или сегментарных печеночных артерий. Всего 33 больным были выполнены 82 артериальные химиоэмболизации.

**Результаты.** Тяжелых осложнений и летальных исходов после эндоваскулярного лечения не было. Отдаленные результаты проводимого регионального лечения изучены у 28 из 33 неоперабельных больных ХЦР. Частичная регрессия опухоли отмечена у 8 (28,6%) больных. Стабилизация опухолевого поражения наступила у 13 (46,4%) пациентов, прогрессирование болезни – у 7 (25%) больных. Один год прожили 34,7% больных, 2 года – 15,2%, 3 года – 11,6%. Двое больных живы до настоящего времени и находятся под наблюдением в течение 10 и 71 мес. Медиана выживаемости больных узловой формой неоперабельного ХЦР от начала эндоваскулярного лечения составила 9 мес. В группе артериальной химиоэмболизации комбинацией гемзара и митомицина С медиана выживаемости составила 12 мес.

**Заключение.** Артериальная химиоэмболизация является безопасным, выполнимым в большинстве наблюдений и эффективным методом лечения неоперабельных больных узловой формой ХЦР.

**Ключевые слова:** печень, холангиоцеллюлярный рак, химиоэмболизация, эндоваскулярное лечение, метастазы, химиотерапия, эмболизация.

## Transarterial Chemoembolization in Treatment of Inoperable Patients with Nodular Cholangiocarcinoma

Dolgushin B.I., Virshke E.R., Kosyrev V. Yu., Trofimov I.A.,  
Kukushkin A.V., Cherkasov V.A., Sergeeva O.N.

FSBI N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center; 24, Kashirskoye shosse, Moscow, 115478,  
Russian Federation

**Aim.** To estimate the efficacy of transarterial chemoembolization (TACE) in treatment of non-surgical patients with nodular cholangiocarcinoma.

**Materials and Methods.** TACE procedures have been performed in 33 non-surgical patients with cholangiocarcinoma. In 27 (81,8%) patients selective hepatic propria or lobar artery catheterization was applied, while additional six patients underwent segmental or lobar hepatic arteries microcatheterization.

**Results.** There were no post-TACE mortality or severe morbidity. Twenty eight out of 33 treated patients were available for long-term survival analysis. Eight (28.6%) patients demonstrated partial response, 13 (46.4%) – stabilization and 7 – (25%) progressive disease. 1-, 2- and 3-survival rates were 34.7%, 15.2% and 11.6%, respectively. Two patients are still alive and under observation for 10 and 72 months. Median survival was 9.0 months in the general group and 12.0 months in the gemcitabin + mytomycin C group.

**Conclusion.** TACE is safe and effective procedure in management of non-surgical patients with peripheral cholangiocarcinoma.

**Key words:** liver, cholangiocarcinoma, chemoembolization, ebdovascular treatment, metastases, chemotherapy, embolization.

## ● Введение

Холангиоцеллюлярный рак (ХЦР) – вторая после гепатоцеллюлярного рака по частоте (10%) первичная злокачественная опухоль печени и составляет не более 3% среди всех злокачественных опухолей желудочно-кишечного тракта [1–3]. На долю внутривнутрипеченочной (узловой) холангиокарциномы приходится не более 10% [4, 5]. Основным фактором, определяющим риск развития ХЦР, является первичный склерозирующий холангит. Известны и другие факторы риска – хронические воспалительные изменения желчных протоков, паразитарные инфекции, цирроз печени, желчно-каменная болезнь, гепатит С, сахарный диабет, врожденные аномалии желчных протоков [6, 7]. Радикальным методом лечения ХЦР является хирургический. Однако к моменту обнаружения опухоли проведение хирургического лечения оказывается возможным менее чем у 1/3 больных [8–10], и в первую очередь у пациентов с поражением внепеченочных желчных протоков. Резектабельность же при внутривнутрипеченочном ХЦР низкая и не превышает 15–20% [11, 12]. Пятилетняя выживаемость больных после резекции печени по поводу ХЦР, по данным разных авторов, составляет 20–43% [13–15].

Большинство пациентов к моменту выявления поражения печени ХЦР признаются неоперабельными и являются кандидатами на паллиативное лечение [16, 17]. В большинстве наблюдений внутривнутрипеченочная холангиокарцинома выявляется на поздней стадии развития, характеризуется значительным внутриорганным рас-

пространением, инвазией в сосуды и наличием отдаленных метастазов. По данным R. Dhana-sekaran и соавт. [7] холангиокарцинома III–IV стадии выявлена у 68% больных. Среди причин поздней диагностики авторы выделяют отсутствие клинических проявлений, отрицательные результаты тестов на опухолевые маркеры и отсутствие стратегии скрининга ХЦР. Медиана выживаемости пациентов с нерезектабельным ХЦР без специального лечения составляет 3–6 мес [7, 10, 18].

Эффективность системной химиотерапии при нерезектабельном ХЦР печени низкая. Даже при использовании комбинации нескольких препаратов частота объективного ответа составляет 22–40%, при этом медиана выживаемости не превышает нескольких месяцев [11, 19].

Низкий показатель резектабельности злокачественных опухолевых поражений печени обуславливает необходимость разработки методов паллиативного лечения, основанных как на применении новых противоопухолевых препаратов, так и на совершенствовании способов их введения. Артериальная химиоэмболизация на протяжении длительного времени применяется у неоперабельных больных гепатоцеллюлярным раком и показала свою эффективность. В некоторых исследованиях последних лет показана эффективность артериальной химиоэмболизации и при внутривнутрипеченочной холангиокарциноме, несмотря на то что в большинстве наблюдений подобные опухоли являются гиповаскулярными [9, 10] (табл. 1).

---

**Долгушин Борис Иванович** – доктор мед. наук, профессор, член-корр. РАН, заведующий отделом лучевой диагностики и интервенционной радиологии ФГБУ “РОНЦ им. Н.Н. Блохина”. **Виршке Эдуард Рейнгольдович** – доктор мед. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории интервенционной радиологии ФГБУ “РОНЦ им. Н.Н. Блохина”. **Косырев Владислав Юрьевич** – доктор мед. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории интервенционной радиологии ФГБУ “РОНЦ им. Н.Н. Блохина”. **Трофимов Игорь Александрович** – врач лаборатории интервенционной радиологии ФГБУ “РОНЦ им. Н.Н. Блохина”. **Кукушкин Андрей Всеволодович** – канд. мед. наук, врач лаборатории интервенционной радиологии ФГБУ “РОНЦ им. Н.Н. Блохина”. **Черкасов Валерий Андреевич** – канд. мед. наук, старший научный сотрудник лаборатории интервенционной радиологии ФГБУ “РОНЦ им. Н.Н. Блохина”. **Сергеева Ольга Николаевна** – канд. мед. наук, научный сотрудник лаборатории интервенционной радиологии ФГБУ “РОНЦ им. Н.Н. Блохина”.

*Для корреспонденции:* Долгушин Борис Иванович – 115478, Москва, Каширское шоссе, д. 24. Тел.: 8-499-324-44-96, 8-903-720-47-33. E-mail: dolgushinb@mail.ru

**Dolgushin Boris Ivanovich** – Doct. of Med. Sci., Professor, RASci Corresponding Member, Head of Diagnostic and Interventional Radiology Department, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center. **Virshke Eduard Reingoldovich** – Doct. of Med. Sci., Leading Researcher of Diagnostic and Interventional Radiology Department, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center. **Kosyrev Vladislav Jurevich** – Doct. of Med. Sci., Leading Researcher of Diagnostic and Interventional Radiology Department, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center. **Trofimov Igor Aleksandrovich** – Interventional Radiologist of Diagnostic and Interventional Radiology Department, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center. **Kukushkin Andrei Vsevolodovich** – Cand. of Med. Sci., Interventional Radiologist of Diagnostic and Interventional Radiology Department, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center. **Cherkasov Valery Andreevich** – Cand. of Med. Sci., Senior Researcher of Diagnostic and Interventional Radiology Department, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center. **Sergeeva Olga Nikolaevna** – Cand. of Med. Sci., Researcher of Diagnostic and Interventional Radiology Department, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center.

*For correspondence:* Dolgushin Boris Ivanovich – 24, Kashirskoe shosse, Moscow, 115478, Russian Federation. Phone: 8-499-324-44-96, 8-903-720-47-33. E-mail: dolgushinb@mail.ru

**Таблица 1.** Результаты артериальной химиоэмболизации у больных нерезектабельным ХЦР

Автор, публикация	Химиопрепарат, эмболизирующее средство	Число больных, абс.	Медиана выживаемости, мес	Выживаемость, %	
				1 год	2 года
Kim J.H. et al. [14]	Цисплатин + липиодол	49	10	46	38
Park S.Y. et al. [10]	Цисплатин + липиодол	72	12	51	12
Kiefer V.V. et al. [30]	Митомидин С + доксорубин + цисплатин + этиодол	62	15	61	27
Vogl T.J. et al. [15]	Митомидин С + гемцитабин + липиодол + микросферы	115	13	52	29
Scheuermann U. et al. [9]	Митомидин С + липиодол	32	11	42	26

## ● Материал и методы

С 1998 по 2012 г. под нашим наблюдением находилось 47 неоперабельных больных с узловой формой ХЦР. Из них 33 (70,2%) пациентам была выполнена артериальная химиоэмболизация. Билобарное поражение печени (во всех наблюдениях множественные очаги) отмечалось в 21 (63,6%) из 33 наблюдений. Размеры опухолевых узлов варьировали от 1,0 до 16,0 см. Обширное поражение печени выявлено у большинства больных (рис. 1, 2). Субтотальное поражение одной доли, в том числе с метастазами в другой доле, наблюдали у 14 (42,4%) больных (рис. 3), а субтотальное поражение с наличием множественных очагов в обеих долях печени — у 6 (18,2%). У 2 больных опухолевое поражение ХЦР осложнялось механической желтухой (рис. 3). Обоим пациентам на первом этапе лечения выполнена чрескожная чреспеченочная хо-

**Таблица 2.** Характеристика курсов химиоэмболизации при нерезектабельном узловом ХЦР

Кратность химиоэмболизаций	Число больных, абс. (%)	Общее число химиоэмболизаций
Однократно	12 (36,4)	12
2	8 (24,3)	16
3	7 (21,3)	21
4	3 (9)	12
5	1 (3)	5
6	1 (3)	6
10	1 (3)	10
Итого	33 (100)	82

**Таблица 3.** Распределение больных ХЦР в зависимости от примененных при масляной химиоэмболизации цитостатиков

Препарат, доза	Число больных, абс.
Доксорубин (80 мг/м <sup>2</sup> )	21
Гемцитабин (800–1000 мг/м <sup>2</sup> ) и митомидин С (8 мг/м <sup>2</sup> )	11
Митоксантрон (8–10 мг/м <sup>2</sup> ) и 5-фторурацил (750 мг/м <sup>2</sup> )	1
Итого	33

лангиостомия, а после устранения билиарной гипертензии проведено эндоваскулярное лечение.

В зависимости от распространенности опухолевого процесса, сосудистой анатомии печени и особенностей клинического течения заболевания 33 больным с нерезектабельным ХЦР выполнено от 1 до 10 курсов артериальной химиоэмболизации с интервалами между курсами от 6 до 8 нед. Всего им было выполнено 82 курса химиоэмболизации (табл. 2), при этом селективная катетеризация собственной печеночной или долевых артерий печени применена 27 (81,8%) пациентам, в остальных 6 наблюдениях выполнили микрокатетеризацию долевых или сегментарных печеночных артерий.

Результаты каждого курса лечения оценивали через 6–8 нед после эндоваскулярной процедуры с помощью компьютерной или магнитно-резонансной томографии с внутривенным контрастированием.

В 21 наблюдении в качестве цитостатика при артериальной химиоэмболизации использовали доксорубин, в 11 — комбинацию гемцитабина и митомидина С. В одном наблюдении применили митоксантрон и 5-фторурацил (табл. 3).

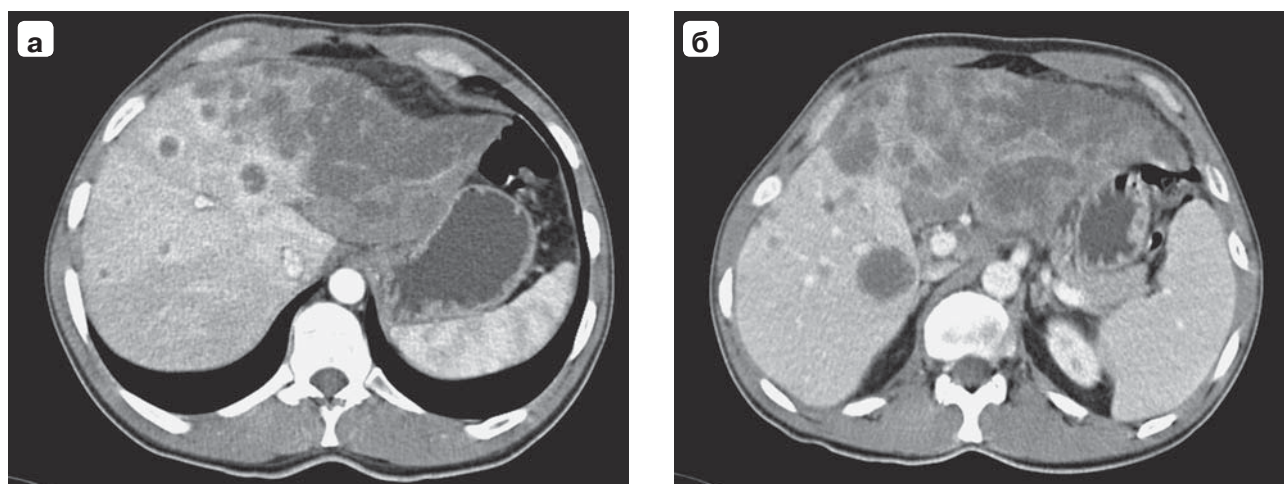
## ● Результаты

Отдаленные результаты проведенного регионального лечения изучены у 28 (84,8%) больных, перенесших артериальную химиоэмболизацию по поводу ХЦР. Пять пациентов выбыли из-под наблюдения. Частичная регрессия опухоли отмечена у 8 (28,6%) из 28 больных (клинический пример). Стабилизация опухолевого поражения наблюдалась у 13 (46,4%) пациентов, прогрессирование болезни констатировано у 7 (25%) больных. Один год прожили 34,7% больных, 2 года — 15,2%, 3 года — 11,6%. Двое больных живы до настоящего времени и находятся под наблюдением в течение 10 и 71 мес соответственно. Медиана выживаемости больных с узловой формой неоперабельного ХЦР составила 9 мес.

Артериальная химиоэмболизация с применением комбинации препаратов (гемзар + митомидин С) позволила увеличить медиану выживаемости (от момента начала эндоваскулярного ле-



**Рис. 1.** Селективные ангиограммы. Состояние после левосторонней гемигепатэктомии по поводу ХЦР: а – артериальная фаза, в правой доле печени определяются множественные умеренно васкуляризованные зоны; б – капиллярная фаза, зоны умеренной васкуляризации контрастируются в виде очагов кольцевидной формы.



**Рис. 2.** а, б – компьютерные томограммы. ХЦР. Субтотальное поражение увеличенной левой доли печени с множественными метастазами в правой доле. Артериальная фаза исследования.



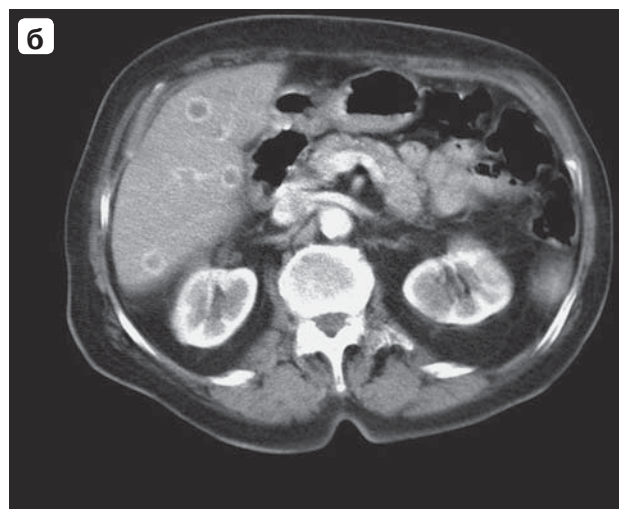
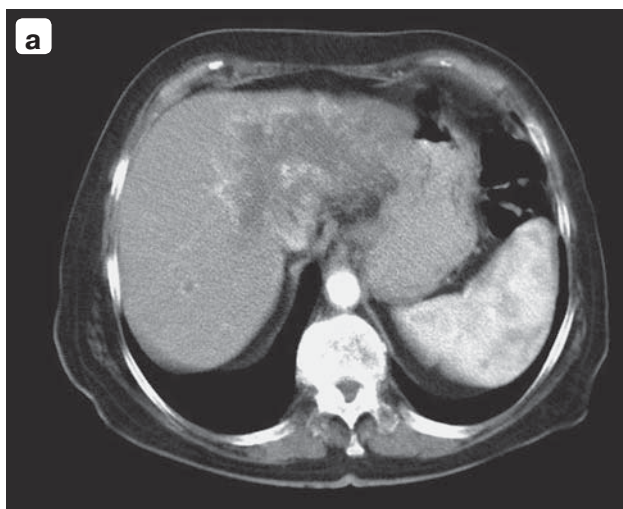
**Рис. 3.** Магнитно-резонансная холангиограмма. ХЦР, механическая желтуха. Блок на уровне слияния долевых желчных протоков (стрелки).

чения) до 12 мес. Однако различия выживаемости в общей группе и в группе больных, получавших эндоваскулярное лечение с применением комбинации препаратов, статистически недостоверны ввиду недостаточного числа наблюдений в последней. Тяжелых осложнений после проведения эндоваскулярного лечения не было.

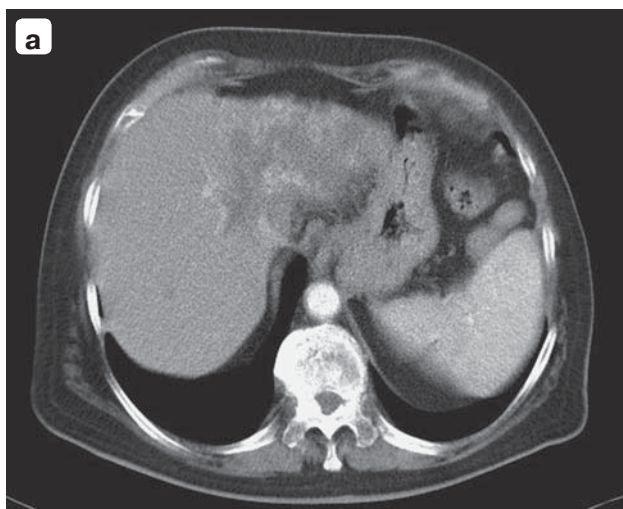
Примером эффективности химиоэмболизации при узловой форме неоперабельного ХЦР может служить следующее клиническое наблюдение.

Пациентка 72 лет госпитализирована с жалобами на боль в эпигастральной области. В марте 2007 г. появились жалобы на боль в верхних отделах живота. С подозрением на холедохолитиаз (холецистэктомия в 2000 г. по поводу желчнокаменной болезни) в мае 2007 г. была госпитализирована, в результате обследо-

вания выявлено очаговое поражение левой доли печени. Сопутствующие заболевания – ишемическая болезнь сердца, атеросклеротический кардиосклероз, гипертоническая болезнь, сахарный диабет 2 типа в фазе субкомпенсации. Цитологическое заключение – аденокарцинома. Гистологическое заключение: в исследуемом материале кусочек фиброзной ткани с комплексами аденокарциномы, вероятно холангиокарциномы. Для подтверждения диагноза проведено иммуногистохимическое исследование. В опухолевых клетках выявлена экспрессия цитокератина 7,20, виллина, ядерная экспрессия Cdx2. Заключение: иммунофенотип опухолевых клеток соответствует иммунофенотипу аденокарциномы верхних пищеварительных путей (холангиокарцинома). Опухолевые маркеры: альфафетопротеин 129,7 МЕ/л (норма до 5 МЕ/л), РЭА 0,788 нг/мл (норма до 2,5 нг/мл), СА 19-9 12,35 МЕ/мл (норма до 37 МЕ/мл). Выполнены эзо-



**Рис. 4.** а, б – компьютерные томограммы. ХЦР, состояние до начала лечения. В артериальную фазу определяется усиленное контрастирование по периферии основного опухолевого узла в левой доле и метастатических очагов в правой доле печени.



**Рис. 5.** а, б – компьютерные томограммы. Состояние после 4 курсов артериальной химиоэмболизации печени. В артериальной фазе отмечается уменьшение основного опухолевого узла в левой доле печени и уменьшение размеров метастатических очагов в правой доле; часть из них перестала определяться.

фагогастродуоденоскопия, колоноскопия, маммография, рентгенография органов грудной полости — опухолевых заболеваний не выявлено. При ангиографии обнаружены внутриорганные метастазы в правой доле печени. От оперативного лечения решено воздержаться. Выполнена масляная химиоэмболизация с раздельным суперселективным введением препаратов в долевые печеночные артерии. Всего проведено 5 курсов эндоваскулярного лечения с применением гемцитабина и митомицина С. По данным контрольных обследований отмечена положительная динамика в виде уменьшения размеров основного опухолевого узла левой доли печени и метастатических очагов в правой доле (рис. 4, 5). Отмечено также уменьшение уровня альфафетопротеина со 129,7 до 27,7 МЕ/л. Результаты артериальной химиоэмболизации оценены как частичный эффект. Больная прожила 12 мес.

### ● Обсуждение

Пока единственным потенциально радикальным методом лечения больных с внутривенной холангиокарциномой является хирургический, позволяющий в отсутствие первичного склерозирующего холангита как фонового заболевания достигнуть длительного выживания пациентов [17]. К сожалению, из-за массивной распространенности внутривенной холангиокарциномы к моменту ее выявления у большинства больных лишь у небольшой части пациентов с диагностированной опухолью хирургическое лечение оказывается возможным [20–22]. Больным с нерезектабельными формами опухолевого поражения проводят различные виды паллиативного лечения (системная химиотерапия, эндоскопическое стентирование желчных протоков, лучевая или фотодинамическая терапия) [23–28]. Указанные виды паллиативного лечения уменьшают выраженность клинической манифестации болезни, улучшают качество жизни больных, не приводя к существенному увеличению выживаемости.

В ряде исследований последних лет применение артериальной химиоэмболизации как метода паллиативного лечения неоперабельных больных узловой формой ХЦР позволило достигнуть многообещающих результатов [9, 10, 15]. По сравнению с системной химиотерапией чрескатетерная артериальная химиоэмболизация позволяет создать большую локальную концентрацию цитостатика с одновременным снижением системных побочных эффектов [10, 29]. Медиана выживаемости неоперабельных больных ХЦР, получавших паллиативное лечение в виде артериальной химиоэмболизации, составляет, по данным разных авторов, 10–12 мес [9, 10, 14]. Применение при артериальной химиоэмболизации комбинации нескольких цитостатиков позволило увеличить медиану выживаемости до 13–15 мес [15, 30].

Собственный опыт также показал, что артериальная химиоэмболизация является безопасным, в большинстве наблюдений выполнимым и эффективным методом лечения неоперабельных больных ХЦР. Это подтверждается полученными удовлетворительными непосредственными и отдаленными результатами лечения. С целью подтверждения превосходящей эффективности артериальной химиоэмболизации комбинацией цитостатиков по сравнению с эндоваскулярным лечением в монорежиме необходимо продолжение исследования до достижения нужной репрезентативности сравниваемых групп клинических наблюдений.

### ● Заключение

Полученные результаты артериальной химиоэмболизации у неоперабельных больных узловой формой ХЦР сопоставимы с результатами, представленными в литературе (см. табл. 1), и их можно считать удовлетворительными. Частичная регрессия опухоли была получена более чем у четверти пациентов, а медиана выживаемости достигла 12 мес. Отсутствие летальности, ассоциированной с проводимым лечением, невысокий показатель частоты осложнений и умеренно выраженная токсичность позволяют рекомендовать артериальную химиоэмболизацию в качестве эффективного метода для неоперабельных больных узловой формой внутривенной холангиокарциномы.

### ● Список литературы / References

1. Aljiffry M., Walsh M.J., Molinari M. Advances in diagnosis, treatment and palliation of cholangiocarcinoma: 1990–2009. *World J. Gastroenterol.* 2009; 15 (34): 4240–4262.
2. deJong M.C., Nathan H., 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., Gamblin T.C., Nguyen K.T., Turley R., Popescu I., Hubert C., Meyer S., Schulick R.D., Choti M.A., Gigot J.F., Mentha G., Pawlik T.M. Intrahepatic cholangiocarcinoma: an international multi-institutional analysis of prognostic factors and lymph node assessment. *J. Clin. Oncol.* 2011; 29 (23): 3140–3145. doi: 10.1200/JCO.2011.35.6519.
3. Hyder O., Marsh J.W., Salem R., Petre E.N., Kalva S., Liapi E., Cosgrove D., Neal D., Kamel I., Zhu A.X., Sofocleous C.T., Geschwind J.F., Pawlik T.M. Intra-arterial therapy for advanced intrahepatic cholangiocarcinoma: a multi-institutional analysis. *Ann. Surg. Oncol.* 2013; 20 (12): 3779–3786. doi: 10.1245/s10434-013-3127-y.
4. Ustundag Y., Bayraktar Y. Cholangiocarcinoma: a compact review of the literature. *World J. Gastroenterol.* 2008; 14 (42): 6458–6466.
5. Chang K.Y., Chang J.Y., Yen Y. Increasing incidence of intrahepatic cholangiocarcinoma and its relationship to chronic viral hepatitis. *J. Natl. Compr. Cancer Netw.* 2009; 7 (4): 423–427.
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. Dhanasekaran R., Hemming A.W., Zendejas I., George T., Nelson D.R., Soldevila-Pico C., Firpi R.J., Morelli G., Clark V., Cabrera R. Treatment outcomes and prognostic factors of intrahepatic cholangiocarcinoma. *Oncol. Rep.* 2013; 29 (4): 1259–1267. doi: 10.3892/or.2013.2290.
  8. Endo I., Gonen M., Yopp A.C., Dalal K.M., Zhou Q., Klimstra D., D'Angelica M., DeMatteo R.P., Fong Y., Schwartz L., Kemeny N., O'Reilly E., Abou-Alfa G.K., Shimada H., Blumgart L.H., Jarnagin W.R. Intrahepatic cholangiocarcinoma: rising frequency, improved survival, and determinants of outcome after resection. *Ann. Surg.* 2008; 248 (1): 84–96.
  9. Scheuermann U., Kathis J.M., Heise M., Pitton M.B., Weinmann A., Hoppe-Lotichius M., Otto G. Comparison of resection and transarterial chemoembolisation in the treatment of advanced intrahepatic cholangiocarcinoma – a single-center experience. *Eur. J. Surg. Oncol.* 2013; 39 (6): 593–600. doi: 10.1016/j.ejso.2013.03.010.
  10. Park S.Y., Kim J.H., Yoon H.J., Lee I.S., Yoon H.K., Kim K.P. Transarterial chemoembolization versus supportive therapy in the palliative treatment of unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma. *Clin. Radiol.* 2011; 66 (4): 322–328. doi: 10.1016/j.crad.2010.11.002.
  11. Mosconi S., Beretta G.D., Labianca R., Zampinoc M.G., Gatta G., Heinemann V. Cholangiocarcinoma critical reviews in oncology. *Hematology.* 2009; 69 (3): 259–270. doi: 10.1016/j.critrevonc.2008.09.008.
  12. Cho S.Y., Park S.J., Kim S.H., Han S.S., Kim Y.K., Lee K.W., Lee S.A., Hong E.K., Lee W.J., Woo S.M. Survival analysis of intrahepatic cholangiocarcinoma after resection. *Ann. Surg. Oncol.* 2010; 17 (7): 1823–1830. doi: 10.1245/s10434-010-0938-y.
  13. Nakeeb A., Tran K.Q., Black M.J., Erickson B.A., Ritch P.S., Quebbeman E.J., Wilson S.D., Demeure M.J., Rilling W.S., Dua K.S., Pitt H.A. Improved survival in resected biliary malignancies. *Surgery.* 2002; 132 (4): 555–563.
  14. Kim J.H., Yoon H.K., Sung K.B., Ko G.Y., Gwon D.I., Shin J.H., Song H.Y. Transcatheter arterial chemoembolization or chemoinfusion for unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma: clinical efficacy and factors influencing outcomes. *Cancer.* 2008; 113 (7): 1614–1622. doi: 10.1002/cncr.23787.
  15. Vogl T.J., Naguib N.N., Nour-Eldin N.E., Bechstein W.O., Zeuzem S., Trojan J., Gruber-Rouh T. Transarterial chemoembolization in the treatment of patients with unresectable cholangiocarcinoma: Results and prognostic factors governing treatment success. *J. Cancer.* 2012; 131 (3): 733–740. doi: 10.1002/ijc.26407.
  16. Shimoda M., Kubota K. Multi-disciplinary treatment for cholangiocellular carcinoma. *World J. Gastroenterol.* 2007; 13 (10): 1500–1504.
  17. Dodson R.M., Weiss M.J., Cosgrove D., Herman J.M., Kamel I., Anders R., Geschwind J.F., Pawlik T.M. Intrahepatic cholangiocarcinoma: management options and emerging therapies. *J. Am. Coll. Surg.* 2013; 217 (4): 736–750. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2013.05.021.
  18. Khan S.A., Thomas H.C., Davidson B.R., Taylor-Robinson S.D. Cholangiocarcinoma. *Lancet.* 2005; 366 (9493): 1303–1314.
  19. Valle J., Wasan H., Palmer D.H., Cunningham D., Anthony A., Maraveyas A., Madhusudan S., Iveson T., Hughes S., Pereira S.P., Roughton M., Bridgewater J. Cisplatin plus Gemcitabine versus Gemcitabine for biliary tract cancer. *N. Engl. J. Med.* 2010; 362 (14): 1273–1281. doi: 10.1056/NEJMoa0908721.
  20. Ibrahim S.M., Mulcahy M.F., Lewandowski R.J., Sato K.T., Ryu R.K., Masterson E.J., Newman S.B., Benson A. 3rd, Omary R.A., Salem R. Treatment of unresectable cholangiocarcinoma using yttrium-90 microspheres: results from a pilot study. *Cancer.* 2008; 113 (8): 2119–2128. doi: 10.1002/cncr.23818.
  21. Singal A.G., Rakoski M.O., Salgia R., Pelletier S., Welling T.H., Fontana R.J., Lok A.S., Marrero J.A. The clinical presentation and prognostic factors for intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma in a tertiary care centre. *Aliment Pharmacol. Ther.* 2010; 31 (6): 625–633. doi: 10.1111/j.1365-2036.2009.04218.x.
  22. Liu R.Q., Shen S.J., Hu X.F., Liu J., Chen L.J., Li X.Y. Prognosis of the intrahepatic cholangiocarcinoma after resection: hepatitis B virus infection and adjuvant chemotherapy are favorable prognosis factors. *Cancer Cell Int.* 2013; 13 (1): 99. doi: 10.1186/1475-2867-13-99.
  23. Ramirez-Merino N., Aix S.P., Cortés-Funes H. Chemotherapy for cholangiocarcinoma: An update. *World J. Gastrointest. Oncol.* 2013; 5 (7): 171–176. doi: 10.4251/wjgo.v5.i7.171.
  24. Okusaka T., Nakachi K., Fukutomi A., Mizuno N., Ohkawa S., Funakoshi A., Nagino M., Kondo S., Nagaoka S., Funai J., Koshiji M., Nambu Y., Furuse J., Miyazaki M., Nimura Y. Gemcitabine alone or in combination with Cisplatin in patients with biliary tract cancer: a comparative multicentre study in Japan. *Br. J. Cancer.* 2010; 103 (4): 469–474. doi: 10.1038/sj.bjc.6605779.
  25. Demols A., Marechal R., Devie're J., van Laethem J.L. The multidisciplinary management of gastrointestinal cancer. Biliary tract cancers: from pathogenesis to endoscopic treatment. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 2007; 21 (6): 1015–1029.
  26. Park J., Kim M.H., Kim K.P., Park do H., Moon S.H., Song T.J., Eum J., Lee S.S., Seo D.W., Lee S.K. Natural history and prognostic factors of advanced cholangiocarcinoma without surgery, chemotherapy, or radiotherapy: a large-scale observational study. *Gut Liver.* 2009; 3 (4): 298–305. doi: 10.5009/gnl.2009.3.4.298.
  27. Ortner M.A. Photodynamic therapy for cholangiocarcinoma. *Lasers Surg. Med.* 2011; 43 (7): 776–780. doi: 10.1002/lsm.21106.
  28. Lee T.Y., Cheon Y.K., Shim C.S. Current status of photodynamic therapy for bile duct cancer. *Clin. Endosc.* 2013; 46 (1): 38–44. doi: 10.5946/ce.2013.46.1.38.
  29. Liapi E., Geschwind J.F. Transcatheter and ablative therapeutic approaches for solid malignancies. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25 (8): 978–986.
  30. Kiefer M.V., Albert M., McNally M., Robertson M., Sun W., Fraker D., Olthoff K., Christians K., Pappas S., Rilling W., Soulen M.C. Chemoembolization of intrahepatic cholangiocarcinoma with cisplatin, doxorubicin, mitomycin C, ethiodol, and polyvinyl alcohol: a 2-center study. *Cancer.* 2011; 117 (7): 1498–1505. doi: 10.1002/cncr.25625.