

DOI: 10.24835/1607-0763-2018-5-55-64

Холангиокарцинома: классификации и стадирование

Щеголев А.И.^{1, 3*}, Туманова У.Н.¹, Кармазановский Г.Г.², Мишнёв О.Д.³

¹ ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова” Минздрава России, Москва, Россия

² ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского” Минздрава России, Москва, Россия

³ ГБОУ ВПО “Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова” Минздрава России, Москва, Россия

Cholangiocarcinoma: classification and staging

Shchegolev A.I.^{1, 3*}, Tumanova U.N.¹, Karmazanovsky G.G.², Mishnev O.D.³

¹ Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

² A.V. Vishnevsky National Medical Research Center for Surgery, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

³ N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

Основными классификациями холангиокарциномы (ХКЦ) в настоящее время являются TNM-классификация, а также классификации Bismuth–Corlette и MSKCC. Приведены категории T, N и M и характеристики стадий ХКЦ проксимальных и дистальных желчных протоков, представленные в современном 8-м издании Международной TNM-классификации. TNM-классификация является наиболее общепринятой для разработки методов лечения и определения прогноза заболевания. Классификация Bismuth–Corlette, характеризующая ХКЦ желчных протоков в области ворот печени, используется для определения вида и объема оперативного вмешательства. MSKCC-классификация ХКЦ проксимальных желчных протоков предназначена для оценки прогноза резектабельности, риска развития метастазов и долгосрочной выживаемости больных.

Ключевые слова: желчные протоки, печень, холангиокарцинома, классификация.

Ссылка для цитирования: Щеголев А.И., Туманова У.Н., Кармазановский Г.Г., Мишнёв О.Д. Холангиокарцинома: классификации и стадирование. *Медицинская визуализация*. 2018; 22 (5): 55–64. DOI: 10.24835/1607-0763-2018-5-55-64.

The main classifications of cholangiocarcinoma (CC) are currently the TNM classification, as well as the Bismuth–Corlette and MSKCC classifications. The criteria of T, N and M categories and characteristics of the stages of cholangiocarcinoma of the proximal and distal bile ducts, which are specified in the modern 8th edition of the inter-

national TNM classification, are presented. TNM classification is the most common for the development of treatment methods and the determination of disease prognosis. The Bismuth–Corlette classification, which characterizes the CC of the bile ducts in the region of the gate of the liver, is used to determine the type and volume of surgery. MSKCC classification of the CC of proximal bile ducts is designed to assess the prognosis of resectability, the risk of metastases and long-term survival of patients.

Key words: bile ducts, liver, cholangiocarcinoma, classification.

Recommended citation: Shchegolev A.I., Tumanova U.N., Karmazanovsky G.G., Mishnev O.D. Cholangiocarcinoma: classification and staging. *Medical Visualization*. 2018; 22 (5): 55–64. DOI: 10.24835/1607-0763-2018-5-55-64.

Холангиокарцинома (ХКЦ, холангиоцеллюлярная карцинома) объединяет злокачественные опухоли из эпителия внутрипеченочных и внепеченочных желчных протоков. Четыре последних десятилетия характеризуются увеличением общей заболеваемости ХКЦ во всем мире [1, 2].

Наиболее высокие мировые показатели заболеваемости ХКЦ зарегистрированы в северо-восточных областях Таиланда: порядка 100 и 50 на 100 000 населения среди мужчин и женщин соответственно [3]. В западных странах показатели



заболеваемости колеблются в пределах 0,5–2 на 100 000 населения [4, 5]. Примечательно, что за последние 20–30 лет заболеваемость внутрипеченочной ХКЦ увеличилась в 10 раз, а внепеченочной ХКЦ – несколько снизилась в Австралии, Японии, США и странах Европы [1, 6]. Одновременно с этим в нынешнем столетии стандартизованные по возрасту показатели смертности от внутрипеченочной ХКЦ повысились на 36,5% среди мужчин и на 36,2% среди женщин в 13 странах Европейского Союза, наиболее высокое повышение отмечалось в Австрии, Испании, Франции, Германии, Италии и Дании [7]. В США смертность возросла на 11,2 и 13,2% среди мужчин и женщин соответственно, а в Австралии – на 30,2 и 19,5% соответственно. Смертность же от ХКЦ внепеченочных желчных протоков понизилась на 6% среди мужчин и на 17% среди женщин Европейского Союза, на 20 и 17% соответственно – в США, на 5 и 10% – в Японии и на 69 и 28% – в Австралии [7].

Действительно, ХКЦ считается агрессивной опухолью, характеризующейся бессимптомным течением на ранних стадиях развития и диагностируемой поэтому преимущественно на выраженных стадиях заболевания [8]. Усугубляющим моментом является трудноступность для биопсийного морфологического исследования [9], вследствие чего основными методами выявления и дифференциальной диагностики ХКЦ, особенно внутрипеченочных желчных протоков, выступают лучевые исследования [10, 11].

Залогом же разработки эффективных методов диагностики и последующего лечения, несомненно, является использование согласованных классификаций, позволяющих проводить однозначную характеристику опухолевого поражения.

В повседневной лечебной практике наиболее часто используется 10-й пересмотр “Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем (МКБ-10)” [12], согласно которой все ХКЦ подразделяются на 2 группы в зависимости от локализации: ХКЦ внутрипеченочного желчного протока (C22.1) и ХКЦ внепеченочного желчного протока (C24.0). При поражении желчных протоков, выходящем за пределы вышеуказанных локализаций, используется код C24.8.

Более специфичной в отношении злокачественных опухолей является Международная TNM-классификация. В основе ее лежит оценка степени распространенности новообразований различных локализаций, включая первичную опухоль (N), регионарные лимфатические узлы (N) и наличие отдаленных метастазов (M). Подобное разделение новообразований на группы в зависимости от их

распространенности позволяет достичь наиболее полного согласия в вопросах учета данных по степени поражения и соответственно анализировать различные группы пациентов. С 2018 г. используется 8-е издание TNM-классификации злокачественных опухолей, вышедшее под эгидой Международного противоракового союза (International Union Against Cancer) [13].

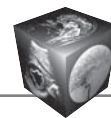
Принципиально важным моментом данного издания является соответствие приведенных правил классификации и стадирования злокачественных опухолей положениям 8-го издания аналогичной классификации Американского объединенного Комитета по раку (American Joint Committee on Cancer, AJCC) [14], что отражает единые стандарты классификации злокачественных опухолей.

Согласно положениям 8-го издания TNM, все ХКЦ классифицируются на 3 группы в зависимости от локализации первичной опухоли:

- опухоли внутрипеченочных желчных протоков,
- опухоли внепеченочных желчных протоков в области ворот печени (perihilar, проксимальных),
- опухоли внепеченочных дистальных желчных протоков.

Среди всех ХКЦ опухоли внутрипеченочных желчных протоков составляют примерно 10%, а внепеченочных протоков – 90%. При этом внутрипеченочная ХКЦ является второй по частоте встречаемости среди злокачественных новообразований печени после гепатоцеллюлярной карциномы. В свою очередь на ХКЦ в области ворот печени приходится порядка 60–70% и на ХКЦ дистальных желчных протоков – 20–30% [15].

Ранее на страницах журнала “Медицинская визуализация” [16] нами уже были представлены TNM-классификация и стадии злокачественных опухолей внутрипеченочных желчных протоков. Вместе с тем необходимо остановиться на нескольких моментах. Во-первых, раздел “Опухоли внутрипеченочных желчных протоков” предназначен для анализа не только внутрипеченочной ХКЦ, но и комбинированной гепатоцеллюлярно-холангиоцеллюлярной карциномы и первичных нейроэндокринных опухолей печени. Во-вторых, по сравнению с предыдущим 7-м изданием произошли изменения характеристик категории T (первичной опухоли). Так, категория T1, характеризующая солитарные опухоли без признаков сосудистой инвазии, разделена на 2 подкатегории в зависимости от размеров новообразования: T1a обозначает солитарные узлы диаметром не более 5 см, T1b – размером более 5 см. Категория T2, наоборот, объединила солитарные опухоли с наличием внутрипеченочной сосудистой инвазии и множественные узлы независимо от сосуди-



стой инвазии. При этом множественными опухолевыми узлами, формирующими категорию T2, являются сателлитные узелки, первично множественный рост новообразования и внутripеченочные метастазы. Категория T3 стала характеризовать опухоли с прорастанием через капсулу печени, а T4 – во внепеченочные ткани и органы.

Говоря о внутripеченочной форме ХКЦ, следует остановиться на необходимости проведения ее тщательной дифференциальной диагностики с другими новообразованиями печени и в первую очередь с гепатоцеллюлярным раком. Наиболее перспективным подходом для стандартизации и дифференциальной диагностики гепатоцеллюлярного рака следует считать разработанную систему (классификацию) LI-RADS (Liver Imaging Reporting and Data System) [17, 18], при использовании которой не требуется морфологическое подтверждение биопсийного материала [19]. Однако в ряде наблюдений лучевые характеристики внутripеченочной ХКЦ напоминают таковые при скirrрозных формах гепатоцеллюлярной карциномы [20]. Более того, на основании проведенных тремя специалистами КТ и МРТ исследований большинство (88,6–74,3%) внутripеченочных ХКЦ соответствовало категории LR-5 (определенно гепатоцеллюлярная карцинома), а в некоторых наблюдениях, особенно при небольших размерах образования, – категории LR-4 (скорее всего гепатоцеллюлярная карцинома) [21, 22]. Учитывая, что тактика лечения и прогноз больных с ХКЦ и гепатоцеллюлярным раком существенно отличаются, актуальной задачей закономерно считается разработка лучевых дифференциально-диагностических критериев внутripеченочной ХКЦ [23]. В связи с этим весьма эффективным способом, на наш взгляд, является определение особенностей кровоснабжения и степени васкуляризации опухолевого образования при КТ с контрастным усилением [24, 25].

Согласно данным Американского объединенного Комитета по раку [14], внепеченочные желчные протоки подразделяют на проксимальные (в области ворот печени), срединные и дистальные. Однако, исходя из тактики оперативного лечения, опухоли внепеченочных желчных протоков целесообразно подразделять на 2 группы: локализующиеся в области ворот печени (проксимальные) и дистальные. К проксимальным (гилюзным) желчным протокам относят правый, левый и общий печеночные протоки. Соответственно к карциномам желчных протоков в области ворот печени – опухоли, локализующиеся в протоках, расположенных проксимальнее места соединения общего печеночного протока с пузырным протоком.

Основным методом оперативного лечения таких опухолей считается комбинированная резекция желчных протоков и печени. К опухолям внепеченочных дистальных желчных протоков относят опухоли, развившиеся дистальнее места впадения пузырного протока, исключая ампулу большого сосочка двенадцатиперстной кишки (ампулу фатерова соска). Оперативное удаление таких опухолей проводят путем панкреатодуоденальной резекции [21]. Примечательно, что карцинома пузырного протока включена в раздел классификации для карцином желчного пузыря.

В 8-м издании TNM-классификации злокачественных опухолей для оценки первичного узла ХКЦ в области ворот печени используются характеристики категорий T, N и M, приведенные в табл. 1.

Видно, что по сравнению с предыдущим 7-м изданием изменения коснулись лишь категории N. Вместо ранее применявшейся категории N1, указывающей только на сам факт наличия метастазов в регионарных лимфатических узлах, введены 2 категории: N1, указывающая на наличие метастазов в 1–3 регионарных лимфатических узлах, и N2 при их выявлении в 4 и более регионарных лимфатических узлах. Поводом для такого изменения явилось, скорее всего, заключение ряда исследователей о том, что наличие метастазов в регионарных лимфатических узлах является независимым фактором прогноза выживаемости [26]. Более того, по данным международного многоцентрового исследования больных, перенесших резекцию печени по поводу гилюзной ХКЦ, частота метастазов в лимфатических узлах составляла 36%, а медиана количества пораженных лимфатических узлов – 3 [27]. Дополнительно A. Ruzzenente и соавт. [28] установлено, что у больных с ХКЦ и метастазами в более 3 регионарных лимфатических узлах (категория N2) риск развития летального исхода выше на 75% по сравнению с пациентами, имеющими метастазы в 1–3 регионарных лимфатических узлах (категория N1) (отношение рисков 1,74, $p = 0,061$).

При этом в 8-м издании, равно как и в предыдущем, отмечено, что при регионарной лимфаденэктомии гистологическое исследование должно включать не менее 15 лимфатических узлов.

Вследствие расширения характеристик категории N произошли изменения и для определения стадий ХКЦ в области ворот печени (табл. 2). В отличие от 7-го издания стадия IIIB теперь обозначается как IIIC. В свою очередь стадия IIIB включает наблюдения ХКЦ с характеристиками T4 при отсутствии метастазов. Стадия IVA теперь состоит из наблюдений ХКЦ с наличием метастазов в более 3 регионарных лимфатических узлах.

**Таблица 1.** Характеристики холангиокарциномы в области ворот печени

Т – первичная опухоль	
TX	Первичная опухоль не может быть оценена
T0	Отсутствие данных о первичной опухоли
Tis	Карцинома <i>in situ</i> (рак на месте)
T1	Опухоль прорастает до мышечной оболочки или окружающей соединительной ткани
T2a	Опухоль прорастает за пределы стенки желчного протока в окружающую жировую ткань
T2b	Опухоль прорастает в прилежащую паренхиму печени
T3	Опухоль прорастает ветви воротной вены или печеночной артерии с одной стороны
T4	Опухоль прорастает воротную вену печени или ее ветви с двух сторон (правую и левую ветви воротной вены); или общую печеночную артерию; или разветвления желчных протоков второго порядка с двух сторон; или разветвления желчных протоков второго порядка с одной стороны с контралатеральным вовлечением воротной вены или печеночной артерии.
Т – регионарные лимфатические узлы	
NX	Регионарные лимфатические узлы не могут быть оценены
N0	Нет метастазов в регионарных лимфатических узлах
N1	Имеются метастазы в 1–3 регионарных лимфатических узлах
N2	Имеются метастазы в 4 и более регионарных лимфатических узлах
М – отдаленные метастазы	
M0	Нет отдаленных метастазов
M1	Имеются отдаленные метастазы

Примечание. Полужирным шрифтом выделены изменения по сравнению с 7-м изданием.

Таблица 2. Стадии холангиокарциномы в области ворот печени

Стадия 0	Tis	N0	M0
Стадия I	T1	N0	M0
Стадия II	T2a, T2b	N0	M0
Стадия IIIA	T3	N0	M0
Стадия IIIB	T4	N0	M0
Стадия IIIC	Любая Т	N1	M0
Стадия IVA	Любая Т	N2	M0
Стадия IVB	Любая Т	Любая N	M1

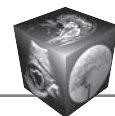
Примечание. Полужирным шрифтом выделены изменения по сравнению с 7-м изданием.

В отношении ХКЦ внепеченочных дистальных желчных протоков в современной TNM-классификации отмечается большее количество изменений (табл. 3). Опухоли, не прорастающие за пределы желчного протока, теперь классифицируются тремя категориями Т в зависимости от степени поражения: Т1 характеризует опухоли с глубиной инвазии протока до 5 мм, Т2 – с инвазией от 5 до 12 мм и Т3 – с прорастанием стенки протока на глубину более 12 мм. При этом глубина инвазии определяется по наиболее глубоко проросшему участку. В категорию Т4 отнесены карциномы, прорастающие чревный ствол, верхнюю брыжеечную артерию и/или общую печеночную артерию.

Аналогично классификации ХКЦ в области ворот печени для карцином дистальных желчных протоков также введены 2 категории для оценки степени поражения регионарных лимфатических узлов: N1 – при наличии метастазов в 1–3 регио-

нарных лимфатических узлах и N2 – в 4 и более регионарных лимфатических узлах (см. табл. 3). При этом, как и в предыдущем 7-м издании, отмечено, что при регионарной лимфаденэктомии гистологическое исследование должно включать не менее 12 лимфатических узлов.

В связи с изменениями характеристик категорий Т и N произошли изменения и в определении практически всех стадий (табл. 4). Стадия I соответствует наблюдениям ХКЦ с категорией Т1 при отсутствии метастазов. Стадия II разделена на 2 группы, каждая из которых также состоит из 2 подгрупп в зависимости от сочетаний категорий Т и N. Стадия IIIA используется для ХКЦ, не прорастающих за пределы желчного протока, но имеющих метастазы в 4 и более регионарных лимфатических узлах. Стадия IIIB характеризуется прорастанием ХКЦ в чревный ствол, верхнюю брыжеечную или общую печеночную артерию.

**Таблица 3.** Характеристики холангиокарциномы внепеченочных дистальных желчных протоков

Т – первичная опухоль	
TX	Первичная опухоль не может быть оценена
T0	Отсутствие данных о первичной опухоли
Tis	Карцинома <i>in situ</i> (рак на месте)
T1	Опухоль прорастает стенку желчного протока на глубину менее 5 мм
T2	Опухоль прорастает стенку желчного протока на глубину от 5 до 12 мм
T3	Опухоль прорастает стенку желчного протока на глубину более 12 мм
T4	Опухоль прорастает чревный ствол, верхнюю брыжеечную артерию и/или общую печеночную артерию
Т – регионарные лимфатические узлы	
NX	Регионарные лимфатические узлы не могут быть оценены
N0	Нет метастазов в регионарных лимфатических узлах
N1	Имеются метастазы в 1–3 регионарных лимфатических узлах
N2	Имеются метастазы в 4 и более регионарных лимфатических узлах
М – отдаленные метастазы	
M0	Нет отдаленных метастазов
M1	Имеются отдаленные метастазы

Примечание. Полужирным шрифтом выделены изменения по сравнению с 7-м изданием.

Таблица 4. Стадии холангиокарциномы внепеченочных дистальных желчных протоков

Стадия 0	Tis	N0	M0
Стадия I	T1	N0	M0
Стадия IIA	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Стадия IIB	T2	N1	M0
	T3	N0, N1	M0
Стадия IIIA	T1, T2, T3	N2	M0
Стадия IIIB	T4	Любая N	M0
Стадия IV	Любая T	Любая N	M1

Примечание. Полужирным шрифтом выделены изменения по сравнению с 7-м изданием.

Стадия IV, как и в предыдущем издании, используется для обозначения опухолей с отдаленными метастазами.

Согласно результатам проведенных сравнительных исследований использования 7-го и 8-го изданий TNM-классификаций для оценки выживаемости больных с ХКЦ дистальных печеночных протоков [29], критерии 8-го издания оказались более эффективными. Так, по данным А. Moon и соавт. [30], значения категории Т достоверно коррелировали с выживаемостью пациентов ($p < 0,001$). Хотя авторы не нашли достоверных различий показателей выживаемости среди пациентов с опухолями T2 и T3, различия между категориями T1 и T2 были значимыми ($p = 0,004$) [30]. В то же время S.-Y. Jun и соавт. [29] установили достоверные различия между показателями выживаемости пациентов как при парном сравнении категорий Т (T1 и T2, $p = 0,011$; T2 и T3, $p < 0,001$), так и в целом ($p < 0,001$).

В отношении прогностической значимости трехуровневой характеристики категории N при ХКЦ

дистальных желчных протоков в литературе также имеются неоднозначные результаты. А. Moon и соавт. [30] и М. Kiriyaма и соавт. [31] показали достоверные различия в показателях выживаемости больных с ХКЦ, имеющими категории N1 и N2. Однако другие авторы не выявили значимой разницы в показателях выживаемости между пациентами с категориями N1 и N2 [29, 32]. Основной причиной подобных различий, видимо, является отсутствие обширных многоцентровых исследований. Кроме того, для более эффективного внедрения и использования данного издания TNM-классификации необходимо, на наш взгляд, проведение полноценных сопоставлений результатов лучевых исследований желчных протоков и данных морфологического изучения глубины их инвазии при ХКЦ.

Говоря же о ХКЦ в области ворот печени, следует добавить, что наиболее полноценное из первых исследований клинко-морфологических особенностей гиллюсной ХКЦ было опубликовано в 1965 г. G. Klatskin [33], вследствие чего в даль-

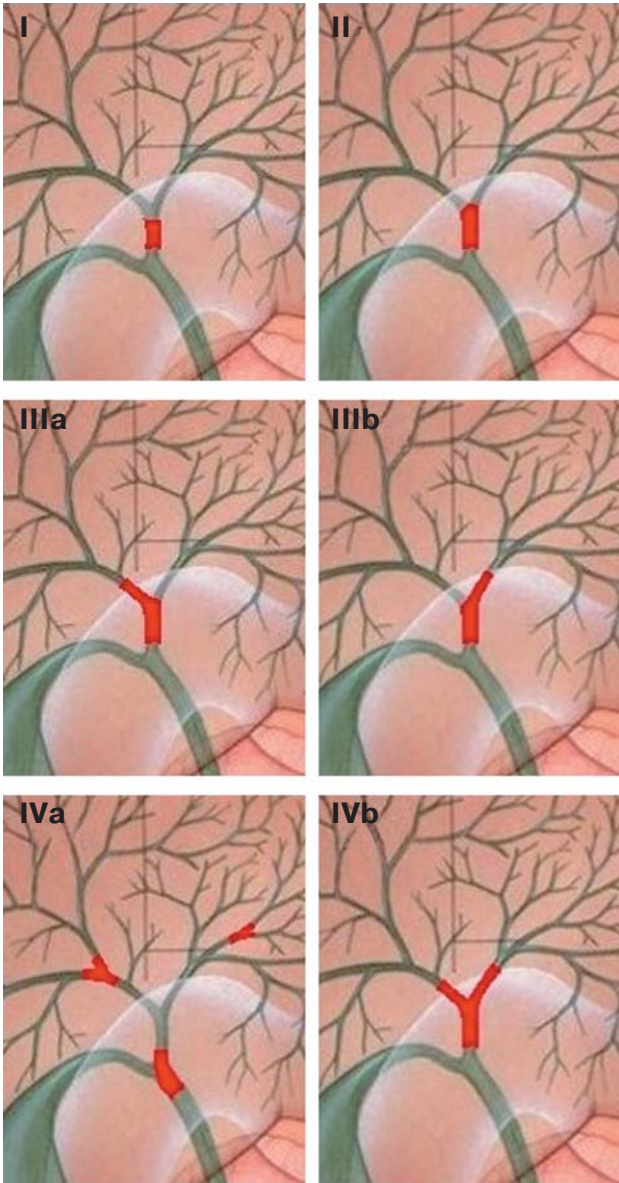


Рис. 1. Схема поражений ХКЦ желчных протоков в области ворот печени по Bismuth–Corlette.

нейшем такие опухоли стали именовать его именем. При этом в 1975 г. Н. Bismuth и M.V. Corlette [34] предложили классификацию опухолей Klatskin в зависимости от степени поражения желчных протоков (рис. 1):

- тип I – опухоль общего печеночного протока без поражения области слияния (конфлюенса) правого и левого печеночных протоков;
- тип II – опухоль общего печеночного протока с распространением на область слияния правого и левого печеночных протоков;
- тип III – опухоль общего печеночного протока с поражением правого печеночного протока (тип IIIa) или левого печеночного протока (тип IIIb);

- тип IV – мультицентрическое или двустороннее сегментарное поражение (IVa), или поражение области слияния с распространением на оба (правый и левый) печеночных протока (IVb).

Данная классификация Bismuth–Corlette является достаточно простой и удобной для начальной предоперационной характеристики новообразования. Именно в зависимости от типа поражения определяется объем резекции, а при опухолях IV типа рекомендуется трансплантация печени [35]. Использование же TNM-классификации не позволяет определить объем оперативного лечения.

В свою очередь в данной системе Bismuth–Corlette в отличие от TNM-классификации отсутствуют характеристики поражения сосудов печени и регионарных лимфатических узлов, что приводит к неоднозначной оценке влияния типа ХКЦ на выживаемость больных. Более того, согласно данным литературы [36, 37], использование классификации Bismuth–Corlette нецелесообразно для предоперационной оценки резектабельности опухоли.

Еще одна классификация ХКЦ желчных протоков в области ворот печени была разработана гепатобилиарными хирургами Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) [38]. В основе MSKCC-классификации лежит характеристика распространения первичной опухоли вдоль и в глубину протоков, а также поражение воротной вены и атрофия печени (рис. 2):

- стадия T1 – опухоль поражает область слияния печеночных протоков (конфлюенс) с наличием (или отсутствием) одностороннего расширения желчных протоков второй степени;
- стадия T2 – опухоль поражает область слияния печеночных протоков (конфлюенс) с наличием (или отсутствием) одностороннего расширения желчных протоков второй степени ИЛИ с ипсилатеральным поражением воротной вены с наличием (или отсутствием) атрофии ипсилатеральной доли печени;
- стадия T3 – опухоль поражает область слияния печеночных протоков (конфлюенс) с наличием (или отсутствием) одностороннего расширения желчных протоков второй степени ИЛИ с наличием одностороннего расширения желчных протоков второй степени с контралатеральным поражением воротной вены, ИЛИ с наличием одностороннего расширения желчных протоков второй степени с атрофией контралатеральной доли печени, ИЛИ с наличием поражения основного ствола воротной вены или двустороннего ее поражения.

Помимо прогноза резектабельности данная классификация используется для оценки вероят-

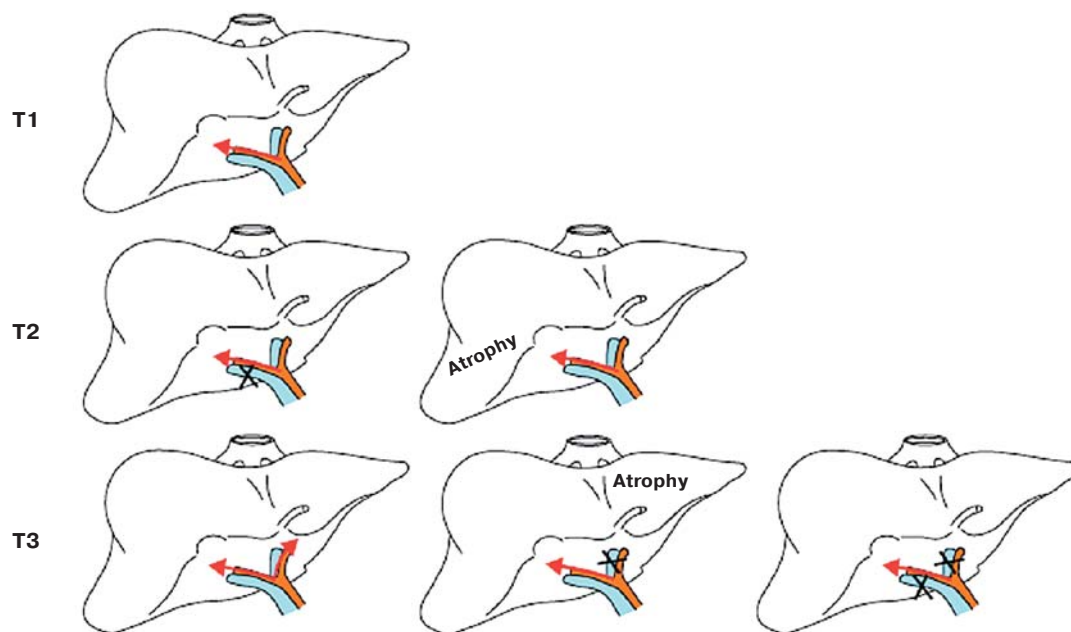
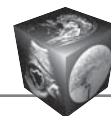


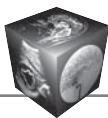
Рис. 2. MSKCC-классификация ХКЦ желчных протоков в области ворот печени [38].

ности развития метастазов и долгосрочной выживаемости больных.

Таким образом, основными классификациями ХКЦ в настоящее время являются TNM-классификация, а также классификации Bismuth–Corlette и MSKCC. Современное, 8-е издание Международной TNM-классификации основано на характеристиках первичной опухоли в зависимости от локализации и наличия регионарных и отдаленных метастазов является наиболее общепринятым для разработки методов лечения и определения прогноза заболевания. Классификация Bismuth–Corlette, характеризующая ХКЦ желчных протоков в области ворот печени, используется для определения вида и объема оперативного вмешательства. MSKCC-классификация ХКЦ проксимальных желчных протоков предназначена для оценки прогноза резектабельности, риска развития метастазов и долгосрочной выживаемости больных.

Список литературы

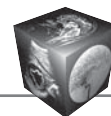
1. Khan S.A., Taylor-Robinson S.D., Toledano M.B., Beck A., Elliott P., Thomas H.C. Changing international trends in mortality rates for liver, biliary and pancreatic tumours. *J. Hepatol.* 2002; 37: 806–813.
2. Saha S.K., Zhu A.X., Fuchs C.S., Brooks G.A. Forty-year trends in cholangiocarcinoma incidence in the US: intrahepatic disease on the rise. *Oncologist.* 2016; 21: 594–599. DOI: 10.1634/theoncologist.2015-0446.
3. Srija B., Pairojkul C. Cholangiocarcinoma: lessons from Thailand. *Curr. Opin. Gastroenterol.* 2008; 24: 349–356. DOI: 10.1097/MOG.0b013e3282fb9b3.
4. Shaib Y., El-Serag H.B. The epidemiology of cholangiocarcinoma. *Semin. Liver Dis.* 2004; 24: 115–125. DOI: 10.1055/s-2004-828889.
5. West J., Wood H., Logan R.F., Quinn M., Aithal G.P. Trends in the incidence of primary liver and biliary tract cancers in England and Wales 1971–2001. *Br. J. Cancer.* 2006; 94: 1751–1758. DOI: 10.1038/sj.bjc.6603127.
6. Bergquist A., von Seth E. Epidemiology of cholangiocarcinoma. *Best. Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 2015; 29: 221–232. DOI: 10.1016/j.bpg.2015.02.003.
7. Bertuccio P., Bosetti C., Levi F., Decarli A., Negri E., La Vecchia C. A comparison of trends in mortality from primary liver cancer and intrahepatic cholangiocarcinoma in Europe. *Ann Oncol.* 2013; 24: 1667–1674. DOI: 10.1093/annonc/mds652.
8. Jarnagin W.R., Fong Y., DeMatteo R.P., Gonen M., Burke E.C., Bodniewicz B.S.J., Youssef B.A.M., Klimstra D., Blumgart L.H. Staging, resectability, and outcome in 225 patients with hilar cholangiocarcinoma. *Ann. Surg.* 2001; 234: 507–517.
9. Щеголев А.И., Мишнев О.Д. Онкоморфология печени. М.: Изд-во РГМУ, 2006. 252 с.
10. Chung Y.E., Kim M.J., Park Y.N., Choi J.Y., Pyo J.Y., Kim Y.C., Cho H.J., Kim K.A., Choi S.Y. Varying appearances of cholangiocarcinoma: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics.* 2009; 3: 683–700. DOI: 10.1148/rg.293085729.
11. Акинфиев Д.М., Бахмутова Е.Е., Беляков Г.А. и др. Лучевая диагностика и малоинвазивное лечение механической желтухи. М.: Радиология-пресс, 2010. 288 с.
12. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем; 10-й пересмотр. Женева: ВОЗ, 2003. Т.1.
13. TNM classification of malignant tumours. Ed. J.D. Brierley, M.K. Gospodarowicz., Ch. Wittekind – 8th ed. NY: Wiley-Blackwell, 2017. 272 p.
14. AJCC cancer staging manual, eighth ed. Ed. chief M.B. Amin. Springer, 2017. 1024 p.



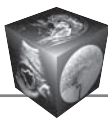
15. Rizvi S., Khan S.A., Hallemeier C.L., Kelley R.K., Gores G.J. Cholangiocarcinoma – evolving concepts and therapeutic strategies. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 2018; 15: 95–111. DOI: 10.1038/nrclinonc.2017.157.
16. Щеголев А.И., Туманова У.Н., Кармазановский Г.Г. Восьмое издание Международной TNM-классификации злокачественных опухолей печени. *Медицинская визуализация.* 2017; 6: 41–48. DOI: 10.24835/1607-0763-2017-6-41-48.
17. American College of Radiology. Quality and safety resources: Liver Imaging–Reporting and Data System. Available at: <http://www.acr.org/Quality-Safety/Resources/LIRADS>. Accessed April 22, 2012.
18. Туманова У.Н., Кармазановский Г.Г., Щеголев А.И. Система LI-RADS при компьютерно-томографической диагностике гепатоцеллюлярного рака. *Медицинская визуализация.* 2014; 6: 44–50.
19. Joo I., Lee J.M. Recent advances in the imaging diagnosis of hepatocellular carcinoma: value of gadoteric acid-enhanced MRI. *Liver Cancer.* 2016; 5: 67–87. DOI: 10.1159/000367750.
20. Kajiyama K., Maeda T., Takenaka K., Sugimachi K., Tsuneyoshi M. The significance of stromal desmoplasia in intrahepatic cholangiocarcinoma: a special reference of “scirrhous-type” and “nonscicrhous-type” growth. *Am. J. Surg. Pathol.* 1999; 23: 892–902.
21. Razumilava N., Gores G.J. Classification, diagnosis, and management of cholangiocarcinoma. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2013; 11: 13–21. DOI: 10.1016/j.cgh.2012.09.009.
22. Joo I., Lee J.M., Yoon J.H. Imaging diagnosis of intrahepatic and perihilar cholangiocarcinoma: Recent advances and challenges. *Radiology.* 2018; 288: 7–13. DOI: 10.1148/radiol.2018171187.
23. Park H.J., Kim Y.K., Park M.J., Lee W.J. Small intrahepatic mass-forming cholangiocarcinoma: target sign on diffusion-weighted imaging for differentiation from hepatocellular carcinoma. *Abdom. Imaging.* 2013; 38: 793–801. DOI: 10.1007/s00261-012-9943-x.
24. Туманова У.Н., Кармазановский Г.Г., Дубова Е.А., Щёголев А.И. Сравнительный анализ степени васкуляризации гепатоцеллюлярного рака и очаговой узловой гиперплазии печени по данным компьютерно-томографического и морфологического исследований. *Вестник Российской академии медицинских наук.* 2013; 12: 9–15.
25. Туманова У.Н., Кармазановский Г.Г., Щёголев А.И. Компьютерно-томографические характеристики степени васкуляризации гепатоцеллюлярного рака. *Медицинская визуализация.* 2013; 1: 52–58.
26. Guglielmi A., Ruzzenente A., Campagnaro T., Pachera S., Conci S., Valdegamberi A., Sandri M., Iacono C. Prognostic significance of lymph node ratio after resection of perihilar cholangiocarcinoma. *HPB (Oxford).* 2011; 13: 240–245. DOI: 10.1111/j.1477-2574.2010.00277.x.
27. Guglielmi A., Ruzzenente A., Bertuzzo F., Iacono C. Assessment of nodal status for perihilar cholangiocarcinoma location, number, or ratio of involved nodes. *Hepatobiliary Surg. Nutr.* 2013; 2: 281–283. DOI: 10.1001/jamasurg.2016.1769.
28. Ruzzenente A., Bagante F., Ardito F., Campagnaro T., Scoleri I., Conci S., Iacono C., Giulianti F., Guglielmi A. Comparison of the 7th and 8th editions of the American Joint Committee on Cancer Staging Systems for perihilar cholangiocarcinoma. *Surgery.* 2018; 164: 244–250. DOI: 10.1016/j.surg.2018.03.012.
29. Jun S.-Y., Sung Y.-N., Lee J.H., Park K.-M., Lee Y.-J., Hong S.-M. Validation of the Eighth American Joint Committee on Cancer Staging System for distal bile duct carcinoma. *Cancer Res. Treat.* 2018; mar 2. DOI: 10.4143/crt.2017.595.
30. Moon A., Choi D.W., Choi S.H., Heo J.S., Jang K.T. Validation of T stage according to depth of invasion and N stage subclassification based on number of metastatic lymph nodes for distal extrahepatic bile duct (EBD) carcinoma. *Medicine (Baltimore).* 2015; 94: e2064. DOI: 10.1097/MD.0000000000002064.
31. Kiriya M., Ebata T., Aoba T., Kaneoka Y., Arai T., Shimizu Y., Nagino M., Nagoya Surgical Oncology Group. Prognostic impact of lymph node metastasis in distal cholangiocarcinoma. *Br. J. Surg.* 2015; 102: 399–406. DOI: 10.1002/bjs.9752.
32. Kang J.S., Lee S., Son D., Han Y., Lee K.B., Kim J.R., Kwon W., Kim S.W., Jang J.Y. Prognostic predictability of the new American Joint Committee on Cancer 8th staging system for distal bile duct cancer: limited usefulness compared with the 7th staging system. *J. Hepatobiliary Pancreat. Sci.* 2018; 25: 124–130. DOI: 10.1002/jhbp.520.
33. Klatskin G. Adenocarcinoma of the hepatic duct at its bifurcation within the porta hepatis. An unusual tumor with distinctive clinical and pathological features. *Am. J. Med.* 1965; 38: 241–256.
34. Bismuth H., Corlette M.B. Intrahepatic cholangioenteric anastomosis in carcinoma of the hilus of the liver. *Surg. Gynecol. Obstet.* 1975; 140: 170–178.
35. Tsao J.I., Nimura Y., Kamiya J., Hayakawa N., Kondo S., Nagino M., Miyachi M., Kanai M., Uesaka K., Oda K., Rossi R.L., Braasch J.W., Dugan J.M. Management of hilar cholangiocarcinoma: comparison of an American and a Japanese experience. *Ann. Surg.* 2000; 232: 166–174.
36. Soares K.C., Kamel I., Cosgrove D.P., Herman J.M., Pawlik T.M. Hilar cholangiocarcinoma: diagnosis, treatment options, and management. *Hepatobiliary Surg. Nutr.* 2014; 3: 18–34. DOI: 10.3978/j.issn.2304-3881.2014.02.05.
37. Каштанова Н.Ю., Плетнева В.Ю., Гепалова Ю.Ю. Современный взгляд на проблему диагностики опухоли Клатскина (обзор литературы). *Медицинская визуализация.* 2016; 6: 52–61.
38. Jarnagin W.R., Fong Y., DeMatteo R.P., Gonen M., Burke E.C., Bodniewicz B.S.J., Youssef B.A.M., Klimstra D., Blumgart L.H. Staging, resectability, and outcome in 225 patients with hilar cholangiocarcinoma. *Ann. Surg.* 2001; 234: 507–517.

References

1. Khan S.A., Taylor-Robinson S.D., Toledano M.B., Beck A., Elliott P., Thomas H.C. Changing international trends in mortality rates for liver, biliary and pancreatic tumours. *J. Hepatol.* 2002; 37: 806–813.
2. Saha S.K., Zhu A.X., Fuchs C.S., Brooks G.A. Forty-year trends in cholangiocarcinoma incidence in the US: intrahepatic disease on the rise. *Oncologist.* 2016; 21: 594–599. DOI: 10.1634/theoncologist.2015-0446.
3. Sripa B., Pairojkul C. Cholangiocarcinoma: lessons from Thailand. *Curr. Opin. Gastroenterol.* 2008; 24: 349–356. DOI: 10.1097/MOG.0b013e3282fb9b3.
4. Shaib Y., El-Serag H.B. The epidemiology of cholangiocarcinoma. *Semin. Liver Dis.* 2004; 24: 115–125. DOI: 10.1055/s-2004-828889.



5. West J., Wood H., Logan R.F., Quinn M., Aithal G.P. Trends in the incidence of primary liver and biliary tract cancers in England and Wales 1971–2001. *Br. J. Cancer*. 2006; 94: 1751–1758. DOI: 10.1038/sj.bjc.6603127.
6. Bergquist A., von Seth E. Epidemiology of cholangiocarcinoma. *Best. Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 2015; 29: 221–232. DOI: 10.1016/j.bpg.2015.02.003.
7. Bertuccio P., Bosetti C., Levi F., Decarli A., Negri E., La Vecchia C. A comparison of trends in mortality from primary liver cancer and intrahepatic cholangiocarcinoma in Europe. *Ann Oncol.* 2013; 24: 1667–1674. DOI: 10.1093/annonc/mds652.
8. Jarnagin W.R., Fong Y., DeMatteo R.P., Gonen M., Burke E.C., Bodniewicz B.S.J., Youssef B.A.M., Klimstra D., Blumgart L.H. Staging, resectability, and outcome in 225 patients with hilar cholangiocarcinoma. *Ann. Surg.* 2001; 234: 507–517.
9. Shchegolev A. I., Mishnev O. D. Oncomorphology liver. M.: Publishing RSSU, 2006; 252 p. (In Russian)
10. Chung Y.E., Kim M.J., Park Y.N., Choi J.Y., Pyo J.Y., Kim Y.C., Cho H.J., Kim K.A., Choi S.Y. Varying appearances of cholangiocarcinoma: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics*. 2009; 3: 683–700. DOI: 10.1148/rq.293085729.
11. Akinfiyev D.M., Bahmutova E.E., Beliakov G.A. Radiation diagnosis and minimally invasive treatment of mechanical jaundice. M.: Radiologia-press, 2010. 288 p. (In Russian)
12. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем; 10-й пересмотр. Женева: ВОЗ, 2003. Т.1. (In Russian)
13. TNM classification of malignant tumours. Ed. J.D. Brierley, M.K. Gospodarowicz., Ch. Wittekind – 8th ed. NY: Wiley-Blackwell, 2017. 272 p.
14. AJCC cancer staging manual, eighth ed. Ed. chief M.B. Amin. Springer, 2017. 1024 p.
15. Rizvi S., Khan S.A., Hallemeier C.L., Kelley R.K., Gores G.J. Cholangiocarcinoma – evolving concepts and therapeutic strategies. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 2018; 15: 95–111. DOI: 10.1038/nrclinonc.2017.157.
16. Shchegolev A.I., Tumanova U.N., Karmazanovsky G.G. Eighth edition of the International TNM classification of malignant tumors of the liver. *Medical Visualization*. 2017; 6: 41–48. DOI: 10.24835/1607-0763-2017-6-41-48. (In Russian)
17. American College of Radiology. Quality and safety resources: Liver Imaging–Reporting and Data System. Available at: <http://www.acr.org/Quality-Safety/Resources/LIRADS>. Accessed April 22, 2012.
18. Tumanova U.N., Karmazanovsky G.G., Shchegolev A.I. LIRADS system for computer-tomographic diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Medical Visualization*. 2014; 6: 44–50. (In Russian)
19. Joo I., Lee J.M. Recent advances in the imaging diagnosis of hepatocellular carcinoma: value of gadoxetic acid-enhanced MRI. *Liver Cancer*. 2016; 5: 67–87. DOI: 10.1159/000367750.
20. Kajiyama K., Maeda T., Takenaka K., Sugimachi K., Tsuneyoshi M. The significance of stromal desmoplasia in intrahepatic cholangiocarcinoma: a special reference of “scirrhous-type” and “nonscirrhous-type” growth. *Am. J. Surg. Pathol.* 1999; 23: 892–902.
21. Razumilava N., Gores G.J. Classification, diagnosis, and management of cholangiocarcinoma. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2013; 11: 13–21. DOI: 10.1016/j.cgh.2012.09.009.
22. Joo I., Lee J.M., Yoon J.H. Imaging diagnosis of intrahepatic and perihilar cholangiocarcinoma: Recent advances and challenges. *Radiology*. 2018; 288: 7–13. DOI: 10.1148/radiol.2018171187.
23. Park H.J., Kim Y.K., Park M.J., Lee W.J. Small intrahepatic mass-forming cholangiocarcinoma: target sign on diffusion-weighted imaging for differentiation from hepatocellular carcinoma. *Abdom. Imaging*. 2013; 38: 793–801. DOI: 10.1007/s00261-012-9943-x.
24. Tumanova U.N., Karmazanovsky G.G., Dubova E.A., Shchegolev A.I. Comparative analysis of vascularization degree of hepatocellular carcinoma and focal nodular hyperplasia of the liver according to computed tomography and morphological studies. *Vestnik Rossijskoj akademii medicinskix nauk*. 2013; 12: 9–15. (In Russian)
25. Tumanova U.N., Karmazanovsky G.G., Shchegolev A.I. Characterize the degree of vascularization of hepatocellular carcinoma at spiral computed tomography. *Medical Visualization*. 2013; 1: 52–58. (In Russian)
26. Guglielmi A., Ruzzenente A., Campagnaro T., Pachera S., Conci S., Valdegamberi A., Sandri M., Iacono C. Prognostic significance of lymph node ratio after resection of perihilar cholangiocarcinoma. *HPB (Oxford)*. 2011; 13: 240–245. DOI: 10.1111/j.1477-2574.2010.00277.x.
27. Guglielmi A., Ruzzenente A., Bertuzzo F., Iacono C. Assessment of nodal status for perihilar cholangiocarcinoma location, number, or ratio of involved nodes. *Hepatobiliary Surg. Nutr.* 2013; 2: 281–283. DOI: 10.1001/jamasurg.2016.1769.
28. Ruzzenente A., Bagante F., Ardito F., Campagnaro T., Scoleri I., Conci S., Iacono C., Giulianti F., Guglielmi A. Comparison of the 7th and 8th editions of the American Joint Committee on Cancer Staging Systems for perihilar cholangiocarcinoma. *Surgery*. 2018; 164: 244–250. DOI: 10.1016/j.surg.2018.03.012.
29. Jun S.-Y., Sung Y.-N., Lee J.H., Park K.-M., Lee Y.-J., Hong S.-M. Validation of the Eighth American Joint Committee on Cancer Staging System for distal bile duct carcinoma. *Cancer Res. Treat.* 2018; mar 2. DOI: 10.4143/crt.2017.595.
30. Moon A., Choi D.W., Choi S.H., Heo J.S., Jang K.T. Validation of T stage according to depth of invasion and N stage subclassification based on number of metastatic lymph nodes for distal extrahepatic bile duct (EBD) carcinoma. *Medicine (Baltimore)*. 2015; 94: e2064. DOI: 10.1097/MD.0000000000002064.
31. Kiriya M., Ebata T., Aoba T., Kaneoka Y., Arai T., Shimizu Y., Nagino M., Nagoya Surgical Oncology Group. Prognostic impact of lymph node metastasis in distal cholangiocarcinoma. *Br. J. Surg.* 2015; 102: 399–406. DOI: 10.1002/bjs.9752.
32. Kang J.S., Lee S., Son D., Han Y., Lee K.B., Kim J.R., Kwon W., Kim S.W., Jang J.Y. Prognostic predictability of the new American Joint Committee on Cancer 8th staging system for distal bile duct cancer: limited usefulness compared with the 7th staging system. *J. Hepatobiliary Pancreat. Sci.* 2018; 25: 124–130. DOI: 10.1002/jhbp.520.
33. Klatskin G. Adenocarcinoma of the hepatic duct at its bifurcation within the porta hepatis. An unusual tumor with distinctive clinical and pathological features. *Am. J. Med.* 1965; 38: 241–256.
34. Bismuth H., Corlette M.B. Intrahepatic cholangioenteric anastomosis in carcinoma of the hilus of the liver. *Surg. Gynecol. Obstet.* 1975; 140: 170–178.



35. Tsao J.I., Nimura Y., Kamiya J., Hayakawa N., Kondo S., Nagino M., Miyachi M., Kanai M., Uesaka K., Oda K., Rossi R.L., Braasch J.W., Dugan J.M. Management of hilar cholangiocarcinoma: comparison of an American and a Japanese experience. *Ann. Surg.* 2000; 232: 166–174.
36. Soares K.C., Kamel I., Cosgrove D.P., Herman J.M., Pawlik T.M. Hilar cholangiocarcinoma: diagnosis, treatment options, and management. *Hepatobiliary Surg. Nutr.* 2014;3: 18–34. DOI: 10.3978/j.issn.2304-3881.2014.02.05.
37. Каштанова Н.Ю., Плетнева В.Ю., Гепалова Ю.Ю. Современный взгляд на проблему диагностики опухоли Клатскина (обзор литературы). *Медицинская визуализация.* 2016; 6: 52–61.
38. Jarnagin W.R., Fong Y., DeMatteo R.P., Gonen M., Burke E.C., Bodniewicz B.S.J, Youssef B.A.M., Klimstra D., Blumgart L.H. Staging, resectability, and outcome in 225 patients with hilar cholangiocarcinoma. *Ann. Surg.* 2001; 234: 507–517.

Для корреспонденции*: Щеголев Александр Иванович – 117997 Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова, патологоанатомическое отделение. Тел.: 8-495-531-44-44.

E-mail: ashegolev@oparina4.ru

Щеголев Александр Иванович – доктор мед. наук, профессор, заведующий патологоанатомическим отделением ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова” Минздрава России; профессор кафедры патологической анатомии и клинической патологической анатомии лечебного факультета ГБОУ ВПО “РНИМУ им. Н.И. Пирогова” Минздрава России, Москва.

Туманова Ульяна Николаевна – канд. мед. наук, старший научный сотрудник патологоанатомического отделения ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова” Минздрава России, Москва.

Кармазановский Григорий Григорьевич – член-корр. РАН, доктор мед. наук, профессор, руководитель отдела лучевых методов диагностики ФГБУ “НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского” Минздрава России, Москва.

Мишнёв Олеко Дмитриевич – доктор мед. наук, профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии и клинической патологической анатомии лечебного факультета ГБОУ ВПО “РНИМУ им. Н.И. Пирогова” Минздрава России, Москва.

Contact*: Alexander I. Shchegolev – 117997 Moscow, Russia, Acedemika Oparina str., 4. Academician V.I. Kulakov Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology. Phone: +7-495-531-44-44. E-mail: ashegolev@oparina4.ru

Aleksandr I. Shchegolev – doct. of med. sci., Professor, Head of Morbid Anatomy of Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Russian Ministry of Healthcare; professor of the Department of pathological anatomy and clinical pathological anatomy of the medical faculty N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow.

Ulyana N. Tumanova – cand. of med. sci., senior researcher, Department of Morbid Anatomy of Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Russian Ministry of Healthcare, Moscow.

Grigory G. Karmazanovsky – corresponding member of the Russian Academy of Sciences, doct. of med. sci., Professor, Head of Radiology Department of A.V.Vishnevsky National Medical Research Center for Surgery, Russian Ministry of Healthcare, Moscow.

Oleko D. Mishnev – doct. of med. sci., Professor, Head of the Department of pathological anatomy and clinical pathological anatomy of the medical faculty, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow.

Поступила в редакцию 27.11.2018.
Принята к печати 24.12.2018.

Received on 27.11.2018.
Accepted for publication on 24.12.2018.