

РЕНТГЕНОЭНДОВАСКУЛЯРНЫЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА В ЛЕЧЕНИИ ВНУТРИПЕЧЕНОЧНОЙ ХОЛАНГИОКАРЦИНОМЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

*П.Г. Таразов – [ORCID: 0000-0001-9190-116X]

д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, главный научный сотрудник отдела интервенционной радиологии и оперативной хирургии, заведующий отделением ангиографии

Т.И. Кагачева – [ORCID: 0000-0003-3323-7576]

специалист по рентгеноэндоваскулярным диагностике и лечению, врач отделения ангиографии

ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий
им. академика А.М. Гранова»

197758 Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, 70

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:

- внутрипеченочная холангиокарцинома
- химиоинфузия в печеночную артерию
- химиоэмболизация
- радиоэмболизация
- эмболизация воротной вены

АННОТАЦИЯ:

Введение: обзор посвящен клиническим результатам применения при внутрипеченочной холангиокарциноме рентгеноэндоваскулярных вмешательств: химиоинфузии, химио- и радиоэмболизации печеночной артерии, предоперационной эмболизации правой ветви воротной вены.

Цель: оценить и сравнить эффективность методов внутрисосудистой терапии внутрипеченочной холангиокарциномы.

Материалы и методы: в статье представлен анализ 50 литературных источников в ведущих отечественных и зарубежных научных журналах.

Результаты: установлено, что внутриартериальные методы лечения обладают примерно одинаковой клинической эффективностью. Химиоинфузия – технически несложный и действенный метод лечения, перспективы которого связывают с созданием новых химиопрепаратов и терапевтических схем. Химиоэмболизация наиболее эффективна при гипертанзивной форме холангиокарциномы. Требуется изучения вопроса об ее использовании в неoadьювантном режиме, даже в резектабельных случаях она способствует снижению биологической активности опухоли. Радиоэмболизация (РЭ) эффективно замедляет рост холангиокарциномы и хорошо переносится больными, однако отдаленные результаты несколько уступают таковым при инфузии и эмболизации. Процедура представляется технически сложной и требующей дорогостоящей логистики. При решении этих проблем РЭ может стать одним из значимых методов лечения холангиокарциномы, особенно при резистентности опухоли к другим методам терапии.

Предоперационная эмболизация воротной вены рутинно используется в клинической практике. Однако операции, выполненные после этой процедуры, составляют лишь 3-6% от всех резекций печени. Логичным выглядит более широкое применение этой технически простой и безопасной методики.

Выводы: в лечении холангиокарциномы следует использовать комбинированный подход с применением хирургических, рентгеноэндоваскулярных и других методов противоопухолевой терапии: это позволяет расширить возможности лечения больных и добиться улучшения отдаленных результатов.

Для цитирования. Таразов П.Г., Кагачева Т.И. «РЕНТГЕНОЭНДОВАСКУЛЯРНЫЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА В ЛЕЧЕНИИ ВНУТРИПЕЧЕНОЧНОЙ ХОЛАНГИОКАРЦИНОМЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)», Ж. ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ И ИНТЕРВЕНЦИОННАЯ РАДИОЛОГИЯ. 2021; 15(3): 55–66.

RADIOLOGICAL AND ENDOVASCULAR INTERVENTIONS IN TREATMENT OF INTRAHEPATIC CHOLANGIOCARCINOMA (LITERATURE REVIEW)

*Tarazov P.G. – [ORCID: 0000-0001-9190-116X]

MD, PhD, professor

Kagacheva T.I. – [ORCID: 0000-0003-3323-7576]

MD

*Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies named after A.M.Granov
70, Leningradskaja str, Pesochny, St.Petersburg, Russian Federation, 197758*

KEY-WORDS:

- intrahepatic cholangiocarcinoma
- hepatic artery chemoinfusion
- chemoembolization
- radioembolization
- portal vein embolization

ABSTRACT:

Introduction: the review is devoted to clinical results of the use of radiological and endovascular interventions in intrahepatic cholangiocarcinoma: chemoinfusion, chemo- and radioembolization of the hepatic artery, preoperative embolization of right branch of portal vein.

Aim: was to evaluate and compare the effectiveness of methods of intravascular therapy for intrahepatic cholangiocarcinoma.

Materials and methods: article presents an analysis of 50 scientific literature sources in leading domestic and foreign scientific journals.

Results: it was found that intra-arterial treatment methods have approximately the same clinical efficacy. Chemoinfusion is a technically simple and effective method of treatment, prospects of which are associated with the creation of new chemotherapy drugs and therapeutic regimens. Chemoembolization is most effective for hypervascular cholangiocarcinoma. The question of its use in a neoadjuvant mode requires study, even in resectable cases, it helps to reduce the biological activity of the tumor. Radioembolization (RE) effectively slows down the growth of cholangiocarcinoma and is well tolerated by patients, but long-term results are little bit worse to those of infusion and embolization. The procedure seems to be technically difficult and requires expensive logistics. When solving these problems, ER can become one of the most important methods of treating cholangiocarcinoma, especially when the tumor is resistant to other methods of therapy. Preoperative portal vein embolization is routinely used in clinical practice. However, operations performed after this procedure account for only 3-6% of all liver resections. The wider application of this technically simple and safe technique seems logical.

Conclusions: in the treatment of cholangiocarcinoma, a combined approach should be used with the use of surgical, X-ray endovascular and other methods of anticancer therapy: this makes it possible to expand possibilities of treating patients and achieve improved long-term results.

Введение

Холангиокарцинома – вторая по частоте (после гепатоцеллюлярного рака) первичная злокачественная опухоль печени. Число резектабельных случаев не превышает 10-15%. В связи с этим большинство пациентов подлежат паллиативному или симптоматическому лечению.

К сожалению, при холангиокарциноме такие традиционные методы, как системная химиотерапия и облучение, малоэффективны. Более действенными, малоинвазивными и вместе с тем потенциально эффективными представляются рентгеноэндovasкулярные технологии, успешно применяющиеся в лечении гепатоцеллюлярного рака и метастазов в печень.

Лечебные возможности методов интервенционной радиологии при некоторых морфологических формах злокачественного поражения печени более или менее определены. Так, при гепатоцеллюлярном раке и метастазах нейроэндокринных опухолей эффективна

химиоэмболизация, при химиорезистентных метастазах колоректального рака предпочтение отдают химиоинфузии. Однако целесообразность применения того или иного метода эндоваскулярного лечения холангиоцеллюлярного рака не определена.

Цель обзора – оценить и сравнить эффективность методов внутрисосудистой терапии внутрипеченочной холангиокарциномы.

Внутриартериальные вмешательства при этой морфологической форме опухоли включают химиоинфузию в печеночную артерию (ХИПА), транскатетерную химиоэмболизацию (ТАХЭ), радиоэмболизацию (РЭ), внутрипортальные – механическую предоперационную эмболизацию воротной вены (ПЭВВ).

Механизм лечебного воздействия основан на том, что питание опухолей печени осуществляется на 90-95% за счет артериальной крови, в то время как нормальная паренхима имеет двойное кровоснабжение – 70% из

v. portae и 30% из a. hepatica. Внутриартериальная терапия вызывает значительное повреждение опухоли при меньшем воздействии на здоровую ткань печени. К сожалению, артериальные методы воздействия используют только при внутривенной холангиокарциноме (холангиоцеллюлярном раке печени), когда имеется тканевой субстрат для воздействия. При опухоли Клацкина и раке внепеченочных желчных протоков эти методы не применяют, так как технически невозможно выполнить селективное введение лекарственных препаратов в множественные мелкие питающие сосуды опухоли, а также оценить эффективность воздействия по изменению ее размеров.

Химиоинфузия в печеночную артерию предполагает значительное повышение концентрации химиотерапевтического препарата в новообразовании за счет эффекта «первого прохождения»; этим же объясняется невысокая системная токсичность.

Транскатетерная химиоэмболизация сочетает эффекты ХИПА и эмболизации: последняя вызывает ишемический некроз опухоли. В качестве окклюзионных агентов используют аутогемосгустки, кусочки нарезанной гемостатической губки, частицы или сферы поливинилалкоголя, клеевые композиции, металлические спирали. Основными методами являются масляная ТАХЭ смесью химиопрепарата с масляным контрастным веществом и последующим окклюзированием печеночной артерии, а также ТАХЭ микросферами, насыщенными химиопрепаратами: DEB (drug-eluting beads).

Радиоэмболизация подразумевает селективное введение в опухолевые сосуды микросфер иттрия-90, при этом доза облучения опухоли может достигать 200 Гр, а в нормальной паренхиме не превышает 30-40 Гр.

Предоперационную эмболизацию воротной вены используют перед резекциями печени большого объема (большинство холангиокарцином требует именно расширенной резекции). Выполнение механической окклюзии правой воротной вены вызывает викарную гипертрофию контралатеральной доли печени и способствует снижению риска послеоперационной печеночной недостаточности.

Этапы подготовки к ангиографии и методики рентгеноэндоваскулярных вмешательств детально описаны во многих статьях.

Химиоинфузия в печеночную артерию

Основным показанием к процедуре является лечение нерезектабельного первичного или метастатического рака печени, в том числе и холангиокарциномы. Даже при неэффективности предшествующей системной химиотерапии ХИПА дает положительный результат у 40-45% больных [1].

Противопоказания к ХИПА, как и к другим эндоваскулярным процедурам, включают: отсутствие гистологического подтверждения опухоли, значительное внепеченочное распространение, недостаточные

функциональные резервы печени (объем опухоли более 70% органа, рак на фоне тяжелого цирроза, тромбоз воротной вены, значимая гипербилирубинемия).

Хирургическое вшивание катетера для ХИПА используют редко, в основном при обнаружении при операции нерезектабельного поражения или в случае паллиативной резекции с оставлением части узлов [2]. Чрескожную установку выполняют сразу после диагностической ангиографии: для однократного короткого введения достаточно обычного катетера, для многократных циклов катетер заклинивают специальным образом в гастродуоденальной артерии, а его наружный конец соединяют с портом, который располагают в подкожном кармане на бедре или подключичной области [3].

Побочные эффекты и осложнения ХИПА разделяют на технические (связанные с дисфункцией установленной системы) и токсические. К первым относят неравномерность перфузии химиопрепарата, смещение катетера из печеночной артерии, тромбоз артерии или катетера, нарушение работы подкожной помпы. Они возникают у 15-42% больных. Токсические осложнения связаны с неблагоприятным воздействием цитостатика на внутривенные структуры и соседние органы. Это стеноз или окклюзия печеночной артерии в области носика катетера, склерозирующий холангит, химический гепатит. Вследствие частичного попадания цитостатика в артерии соседних органов инфузия может осложниться развитием гастрита, язвы желудка или двенадцатиперстной кишки, панкреатита. Частота этих осложнений зависит от селективности установки катетера, «агрессивности» проводимой терапии и составляет от 6% до 40% [3,4].

Профилактика заключается в методически правильной установке катетера и внимательном наблюдении больных. Несмотря на высокую частоту, осложнения как правило не являются тяжелыми и в большинстве случаев успешно устраняются с помощью консервативной терапии, методов интервенционной радиологии или хирургической коррекции [3].

Результаты ХИПА

В 1990-2000 гг. имелись лишь единичные описания положительных результатов, которые рассматривали скорее, как исключение из общего правила малой эффективности ХИПА при холангиокарциноме [5]. С появлением новых, более эффективных цитостатиков отношение к этому виду терапии начинает меняться: Konstantinidis I. и соавт. [6] добились медианы 29,3 мес. и показателей 3-х и 5-летней выживаемости 23% и 11%, добавление в схему системной химиотерапии увеличило медиану еще на 1,5 мес. [7].

Sinn M. и соавт., [8] использовали химиоинфузию оксалиплатина, фолиниевой кислоты и 5-фторурацила через имплантированный катетер у 37 больных: медиана их выживаемости составила 12,3 мес. Такую

же схему применили Wang X. и соавт., [9] у 37 пациентов. Ответ на лечение был отмечен у 68%, средняя продолжительность жизни 20,5 мес. Многие авторы отмечают перспективность ХИПА при нерезектабельной внутриспеченочной холангиокарциноме [10].

Химиоэмболизация печеночной артерии

Сегодня общепринятым названием этой методики лечения является следующее – трансартериальная химиоэмболизация (ТАХЭ) Две основные методики, используемые в настоящее время – масляная ТАХЭ и ТАХЭ лекарственно-насыщаемыми микросферами (DEB: drug-eluting beads).

Суть метода масляной ТАХЭ заключается в том, что суспензию или эмульсию, состоящую из цитостатика и масляного контрастного вещества (Lipiodol ultrafluid), вводят селективно в печеночную артерию, после чего выполняют ее окклюзирование. Масляный химиоэмболизат попадает как в опухолевую, так и здоровую ткань печени. Артерии непораженной паренхимы благодаря наличию в их стенке мышечного слоя обеспечивают продвижение препарата в синусоиды и далее в клетки, ответственные за процесс метаболизма и выведения. Патологические сосуды не имеют мышечного слоя, что приводит к более длительной задержке в них химиоэмболизата, который инфильтрирует опухоль; накопление препарата прямо пропорционально ее васкуляризации [11].

В случаях локального поражения используют суперселективную ТАХЭ артерий, питающих опухоль. При опухолях большого объема, высоком риске осложнений применяют ТАХЭ без окклюзирования артерий или с кратковременным прерыванием кровотока аутогемостатиками. Однако использование такой модификации является вынужденным и дает более скромные результаты.

Преимуществами DEB-ТАХЭ считают: менее выраженный постэмболизационный синдром, более длительную задержку микросфер в опухоли (до 1-2 мес. вместо 1 недели), возможность стандартизации процедуры по количеству химиопрепарата и размеру частиц. В качестве химиопрепаратов используют доксорубин (50-100 мг), иринотекан (100-120 мг), элоксатин (150 мг) [12]. Определенным недостатком является необходимость приготовления: насыщение микросфер требует дополнительных 40-120 мин, что удлиняет время процедуры.

Оба вида ТАХЭ сопровождаются побочными эффектами в виде постэмболизационного синдрома, тяжесть которого зависит от объема процедуры. Лечение симптоматическое. Осложнения обусловлены возникающей ишемией опухоли и печени, воздействием химиопрепарата, попаданием эмболизата в артерии соседних органов. Описаны развитие печеночной и мультиорганной недостаточности, постэмболизационные гепатит и панкреатит, абсцесс печени, тромбоз воротной вены, ишемический холецистит, инфаркт

селезенки, желудочно-кишечное кровотечение, гепаторенальный синдром и др. [13]. Системные токсические проявления наблюдаются редко. Частота осложнений составляет 5-10%, летальность 1-4%. Неблагоприятными факторами являются обструкция крупных ветвей воротной вены, неселективная эмболизация, окклюзия печеночной артерии после повторных процедур [14,15].

Результаты масляной ТАХЭ

Долгушин Б.И. с соавт. [16] выполнили 82 цикла ТАХЭ (доксорубин, гемцитабин плюс митомицин С, митоксантрон плюс 5-фторурацил) у 33 больных нерезектабельной холангиокарциномой. Полных ответов на лечение не было. Частичный ответ, стабилизация и прогрессирование наблюдали у 29%, 46% и 25% соответственно. Медианы выживаемости в зависимости от использованных химиопрепаратов составили 9-12 мес., показатели 1-2-3-летней выживаемости 35-15-12%.

Park S.-Y. и соавт. [17] использовали масляную ТАХЭ цисплатином, липиодолом и гемостатической губкой у 72 неоперабельных больных с медианой выживаемости 12,2 мес. по сравнению с 3,3 мес. у контрольной группы поддерживающей терапии.

Gusani N. и соавт. [18] осуществляли в среднем 3,5 цикла ТАХЭ у 42 больных: медиана выживаемости при использовании гемцитабина составила 6,3 мес., а в сочетании его с цисплатином 13,8 мес.

Используя комбинацию 100 мг цисплатина, 50 мг доксорубина и 10 мг митомицина С в этиодоле, Burger I. и соавт. [19] сообщили о медиане выживаемости 23 мес. у 17 больных, при этом значительное уменьшение опухоли позволило у двух из них выполнить резекцию печени. Эта же схема препаратов, примененная другими исследователями у 62 пациентов, показала медиану 15 мес. и показатели 1-2-3-летней выживаемости 61-27-8% [20].

Используя масляную ТАХЭ с митомицином С, гемцитабином, цисплатином и их комбинациями, Vogl T. и соавт. [21] достигли у 115 больных средней продолжительности жизни 20,8 мес., медианы 13 мес., показателей 1-2-3-летней выживаемости 52-29-10%.

Мы у 28 больных использовали ХИПА (13 больных, 121 цикл лечения; схемы FOLFOX или GEMOX), масляную ТАХЭ (8 больных, 50 циклов; доксорубин или цисплатин или гемцитабин) и их комбинацию (7 больных, 50 циклов, те же препараты). Учитывая небольшое число больных, результаты оценивали во всей группе. Полных ответов на лечение не было. Частичный ответ наблюдался у 13%, стабилизация у 57%, прогрессирование у 30% больных. Средняя продолжительность жизни составила 23 (медиана 17) мес., показатели 1-2-3-летней выживаемости 89-37-21% [22].

Несколько исследований [23,24] посвящены адьювантной масляной ТАХЭ гидроксикамптотецином, эпирубицином, цисплатином после резекции печени. К

сожалению, такая терапия не дала ожидаемого эффекта: частота 5-летнего рецидива составила 73% против 74% в контрольной группе, а показатели 5-летней выживаемости 38% и 36% соответственно. Процедура безопасна, но малоэффективна. По данным Wu Z.F. и соавт. [25], адьювантная ТАХЭ улучшала результаты только после резекции холангиокарциномы с плохими прогностическими показателями: диаметром опухоли более 5 см и стадией III-IV по TNM.

Park H.M. и соавт. [26] рекомендовали при локальном послеоперационном рецидиве внутривенной холангиокарциномы использовать радиочастотную абляцию или масляную ТАХЭ. К сожалению, последнюю им удалось выполнить лишь у 2 из 81 больного. С другой стороны, в исследовании Ge Y. и соавт., [27] при локальном послеоперационном рецидиве масляная ТАХЭ с 5-фторурацилом, гидроксикамптотецином и эпирубицином показала лучшие результаты, чем микроволновая абляция: показатель 5-летней выживаемости составил 21% против 4%.

ТАХЭ была особенно эффективна при размерах рецидива меньше 5 см, высокодифференцированной форме холангиокарциномы и небольшом объеме предшествующей резекции.

Результаты DEB-TAXЭ

Aliberti C. и соавт. [28] выполнили ТАХЭ микросферами, насыщенными 100-150 мг доксорубина, при нерезектабельной холангиокарциноме и получили объективный ответ на лечение у всех 11 пациентов. На момент публикации 8 больных были живы, медиана выживаемости составляла 13 мес. Более позднее исследование тех же авторов с уже 109 больными показало более скромные результаты: в большинстве случаев отмечали стабилизацию роста опухоли, а показатели выживаемости продолжают изучаться [29]. Сравнение результатов лечения в исследовании Kuhlmann J.V. и соавт., [30] показало, что продолжительность жизни после использования микросфер (11,7 мес.) оказалась выше, чем после масляной ТАХЭ (5,7 мес.), но не превышала таковую при системной химиотерапии (11,0 мес.).

Schiffman S.C. и соавт. [31] выполняли неоднократные ТАХЭ микросферами, насыщенными иринотеканом, у 24 больных. Из них 20 получали ранее циклы системной химиотерапии, а у 10 был рецидив опухоли после резекции печени (n=7) или РЧА (n=3). Лечение переносилось без осложнений, медиана выживаемости составила 17,5 мес.

Данные мета-анализа 16 статей [32] свидетельствуют о том, что после DEB-TAXЭ продолжительность жизни больных нерезектабельной внутривенной холангиокарциномой составляет $13,4 \pm 6,7$ мес., а однолетняя выживаемость около 60%. Тяжелые токсические проявления наблюдаются в 19%, 30-суточная летальность 0,7%. Показатели выживаемости на 2-7 мес. лучше, чем при системной химиотерапии.

Радиоэмболизация

Рациональность радиоэмболизации (РЭ) обусловлена следующими моментами:

1. Облучение – универсальный способ воздействия на опухоль, независимо от ее морфологического строения. По этой причине метод можно использовать и при новообразованиях, резистентных к другим видам терапии.
2. Микросферы – частицы очень малого диаметра (15-30 мкм), не вызывающие окклюзию артерий, поэтому у пациентов не возникает сильных ишемических болей. РЭ можно использовать при тромбозе воротной вены, когда противопоказана ТАХЭ.
3. В отличие от ХИПА и ТАХЭ, которые необходимо повторять, РЭ выполняют один или два раза (по долям) за все время лечения.

Для РЭ используют стеклянные (MDS Nordion, Канада) или резиновые микросферы 90Y (Sirtex Medical, Австралия). Начаты клинические исследования изотопа Holmium-166 [33].

Побочные эффекты РЭ обычно слабо выражены и включают слабость, неприятные ощущения в области печени, реже тошноту и рвоту, небольшое повышение температуры тела. Осложнения у 3-5% больных, как правило, связаны с попаданием сфер в соседние органы и включают холецистит, склерозирующий холангит, фиброз печени, лучевой гастрит, язву желудка или 12-перстной кишки [33-35].

Al-Adra D.P. и соавт. [36] проанализировали 12 публикаций, посвященных РЭ иттрием-90 при внутривенной холангиокарциноме. К 3 мес. после процедуры у 28% больных наблюдался частичный ответ, а у 54% стабилизация, при этом у нескольких пациентов достигнут «downstaging» и выполнена курабельная резекция печени. Общая взвешенная выживаемость составила 15,5 мес. Аналогичные результаты (медиана общей выживаемости 14,3 мес.) получили Zhen Y. и соавт. [37] при анализе 16 научных статей. По мнению авторов, несмотря на показатели выживаемости, сходные с ТАХЭ и некоторыми схемами системной химиотерапии, РЭ можно включить в перечень методов лечения холангиокарциномы.

Эту точку зрения разделяют и другие авторы, отмечая, что лучшие результаты выживаемости (18-25 мес.) наблюдаются у больных с небольшой солитарной высокодифференцированной опухолью, статусом ECOG < 2 и хорошим ответом на лечение [35-37].

По данным Rayar M. и соавт. [38], после РЭ опухоль уменьшилась до резектабельных размеров у 10 из 45 больных, и у 8 (18%) удалось выполнить курабельную резекцию.

Bargellini I. и соавт. [39] констатировали, что РЭ была эффективна на любой стадии лечения холангиокарциномы. Продолжительность жизни больных составила 14,5 мес. и не отличалась в группах нелеченных, леченных со стабилизацией и с прогрессированием. Комби-

нация РЭ с системной химиотерапией цисплатином и гемцитабином позволила добиться медианы общей выживаемости 22 мес. [40].

С другой стороны, сводные данные из 10 разных медицинских центров показали, что средняя продолжительность жизни 61 больного после РЭ составила лишь 8,7 мес., а показатель 1-летней выживаемости 37% [41].

Авторы другого подобного исследования (6 учреждений) сообщили о медиане 11 мес. и 1-летней выживаемости 44%. Три года выжили лишь три из 115 больных, уменьшение стадии с последующей резекцией печени стало возможным у 5(4%) пациентов [42].

Сравнительные результаты эффективности внутриартериальных процедур

По данным Akinwande O. и соавт. [43], результаты РЭ сходны с таковыми при ТАХЭ по токсичности, ответу на лечение и показателям выживаемости.

Такого же мнения придерживаются Currie B.M. и Soulen M.C. [44], отмечая, что химиоэмболизация в два раза дешевле.

Не отметили заметного преимущества какого-либо вида терапии и авторы мультицентрового исследования 5 госпиталей: медиана общей выживаемости составила 13,2 мес.: 13,4 для масляной ТАХЭ, 10,5 для ДЕВ-ТАХЭ и 11,3 для РЭ [45].

Однако не стоит забывать, что РЭ может быть эффективной при резистентности холангиокарциномы к другим видам лечения.

По данным мета-анализа Voehm L.M. и соавт. [46], ХИПА, несмотря на частые проявления токсичности, показала наилучшие результаты среди методов внутриартериальной терапии: медиана выживаемости составила 22,8 мес. по сравнению с 12,3 мес. при ТАХЭ и 13,9 мес. при РЭ.

Обзор литературы Yang L. и соавт. [47] включает 20 статей, опубликованных позже 2000 г. и содержащих данные о внутриартериальном лечении 929 больных нерезектабельной внутрипеченочной холангиокарциномой; в большинстве случаев использовали ТАХЭ (9 исследований) или РЭ (7 исследований). Общая медиана выживаемости составила 12,4 мес., а однолетняя выживаемость 53%. Частота токсических осложнений была приемлемой. Авторы пришли к выводу, что эти виды терапии следует применять у всех неоперабельных больных, предварительно выработав стандартные методические рекомендации.

Этому заключению не противоречат данные Wright G.P. и соавт. [48]: результаты выживаемости после хирургической резекции мультифокальной внутрипеченочной холангиокарциномы оказались не лучше, чем после ХИПА, ТАХЭ или РЭ. Медианы выживаемости составили 20 и 16 мес. соответственно, хотя в хирургической группе объем опухоли, частота билатерального поражения, сосудистой инвазии, вовлечения лимфоузлов были примерно в два раза меньше.

Предоперационная эмболизация воротной вены

Курабельная резекция печени нередко невозможна или крайне рискованна, если предполагаемый остающийся объем печени (future remnant liver = FRL) очень мал: в таких случаях резко возрастает риск развития послеоперационной печеночной недостаточности с летальным исходом. На практике это встречается в следующих случаях:

1. требуется правосторонняя гемигепатэктомия, а левая доля печени небольших размеров;
2. необходим большой объем резекции у больного с нарушением функции печени из-за сопутствующего цирроза, холестаза, фиброза печени после проведения системной или регионарной химиотерапии.

Известно, что большая резекция относительно безопасна, если объем FRL составляет не менее 30% при нормальной и 40% при нарушенной функции печени. Для улучшения этого показателя широко используется предоперационная эмболизация воротной вены (ПЭВВ).

Методика ПЭВВ детально описана в литературе. При холангиокарциномах она практически не отличается от таковой при других формах опухолей кроме того, что из-за распространенности процесса чаще возникает необходимость дополнительно выполнять эмболизацию ветви IV сегмента печени. Наличие у больного чрескожного чреспеченочного дренажа не является противопоказанием к процедуре. Сама по себе гипербилирубинемия не замедляет скорость гипертрофии FRL, однако следует обязательно учитывать наличие у больного явлений холангита: если они не купированы, то ПЭВВ будет гораздо менее эффективной, а последующая резекция печени иметь осложненное течение. Для пункции воротной вены мы используем методику Сельдингера и ультразвуковой контроль в реальном масштабе времени. Предпочитаем пункцию ипсилатеральной (правой) долевого ветви воротной вены, чтобы избежать риска повреждения левой ветви. Контралатеральный доступ применяем лишь в единичных случаях, когда при пункции невозможно обойти саму опухоль, плевральную полость, желчные протоки и печеночные вены. Для ПЭВВ используем смесь цианоакрилового клея с липиодолом в соотношении 1:4, этиловый спирт, гемостатическую губку, частицы поливинилалкоголя, реже металлические спирали. Катетер удаляем с контролем гемостаза, пломбуя пункционный канал кусочками коллагеновой губки. По данным повторных КТ или МРТ, рациональный срок резекции печени – 3-5 недель после ПЭВВ, но может быть и больше: основным показателем является не временной интервал, а достижение необходимого объема гипертрофии FRL. Следует также учитывать показатели indocyanin green.

Резекцию печени после ПЭВВ выполняют примерно у 70-80% больных. Необходимого объема гипертрофии не удается достичь у 10-15%, а внепеченочное распро-

странение опухоли или неудалимые метастазы в контралатеральной доле диагностируются к моменту операции у 5-10% пациентов. При недостаточном объеме FRL целесообразно выполнить эмболизацию печеночной артерии, которая может усилить эффект ПЭВВ. Таким же эффектом обладает и эмболизация соответствующей печеночной вены.

Серьезных технических трудностей при резекции печени после предварительной ПЭВВ не наблюдается. Отдаленные результаты несколько уступают таковым при гепатоцеллюлярном раке и колоректальных метастазах из-за большей агрессивности роста холангиокарциномы.

Ebata T. и соавт. [49] осуществили ПЭВВ у 494 больных, из которых у 353 была холангиокарцинома различной локализации. В дальнейшем удалось прооперировать 75% пациентов при летальности 4%; 5-летняя выживаемость составила 39%. Авторы делают вывод о безопасности и эффективности ПЭВВ у больных холестатическим раком.

Мы располагаем опытом ПЭВВ у 86 больных злокачественными опухолями печени, из них у 8 с холангиокарциномой. Гипертрофия здоровой доли у этих пациентов составила от 20% до 80% (в среднем 40%), а оптимальным временем для операции являлся период от 4 до 6 недель после ПЭВВ. Признаки послеоперационной печеночной недостаточности наблюдались у трех пациентов и были купированы лекарственной терапией. Отдаленные результаты резекций печени в настоящее время анализируются.

Higuchi R. и Yamamoto M. [50] проведя мета-анализ 45 публикаций, пришли к выводу, что показания к ПЭВВ при холангиокарциноме должны быть шире из-за большего объема и сложности последующей гепатэктомии.

Большой практический интерес вызывает комбинация селективной артериальной эмболизации и ПЭВВ, поскольку при этом теоретически возможно добиться 100% некроза опухоли печени. Перспективными выглядят предложения выполнять ПЭВВ на фоне введения стволовых клеток или биомолекул, а также разработка «временной» ПЭВВ.

Заключение

Обзор современной литературы свидетельствует о том, что рентгеноэндovasкулярные вмешательства играют определенную роль в лечении внутрпеченочной холангиокарциномы.

Химиоинфузия в печеночную артерию представляется действенным методом лечения. Ее целесообразно использовать в специализированных клиниках, имеющих современное оборудование, возможность строго соблюдать интервалы между циклами лечения, а также опыт проведения сравнительных исследований различных методов терапии. Перспективы метода связаны с созданием новых химиопрепаратов и терапевтических схем с их различными комбинациями.

Транскатетерная химиоэмболизация может быть эффективна при внутрпеченочной холангиокарциноме, особенно при ее гиперваскулярной форме. Интересен вопрос об ее использовании в неоадьювантном режиме, поскольку даже при резектабельных формах она способствует снижению биологической активности этой крайне агрессивной опухоли.

Радиоэмболизация стеклянными или резиновыми микросферами иттрия-90 эффективно замедляет рост злокачественной опухоли печени. Радиоэмболизация хорошо переносится больными. В отличие от других методов лечения, радиоэмболизацию выполняют однократно, что позволяет заметно сократить число и время госпитализаций. Отдаленные результаты несколько уступают таковым при химиоинфузии и трансартериальной химиоэмболизации. Процедура представляется технически сложной и требующей тщательного соблюдения мер радиационной безопасности. Существенным ограничением является высокая цена логистики (предварительное обследование, расчеты, доставка и т.д.) и самого радиоизотопа. При решении этих проблем, радиоэмболизация может стать одним из значимых методов лечения холангиокарциномы, особенно при ее резистентности к другим методам терапии.

Предоперационную эмболизацию воротной вены рутинно используется в клинической практике. Однако операции, выполненные после предоперационной эмболизации воротной вены, составляют лишь 3-6% от всех резекций печени. В перспективе логичным выглядит более широкое применение этой технически простой и безопасной методики, позволяющей снизить риск осложнений после больших резекций.

Таким образом, в лечении внутрпеченочной холангиокарциномы следует использовать комбинированный подход с применением хирургических, рентгеноэндovasкулярных и других методов противоопухолевой терапии. Это позволяет расширить возможности лечения больных и добиться улучшения отдаленных результатов. ■

Список литературы

1. Datta J., Narayan R.R., Kemeny N.E., D'Angelica M.I. Role of hepatic artery infusion chemotherapy in treatment of initially unresectable colorectal liver metastases (review). *JAMA Surg.* 2019; 154(8): 768-776. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2019.1694>
2. Руткин И.О., Гранов Д.А., Польшалов В.Н. и др. Комбинация циторедуктивных операций с имплантацией интраартериальных инфузионных систем в лечении нерезектабельных опухолей печени. *Вопросы онкологии.* 2007; 53(2): 206-209.
3. Генералов М.И., Балахнин П.В., Цуркан В.А. и др. Диагностика и лечение токсических осложнений регионарной химиотерапии, проводимой через чрескожно имплантируемые системы. *Диагностическая и интервенционная радиология.* 2007; 1(3): 46-51.
4. Imamine R., Shibata T., Shinozuka K., Togashi K. Complications in hepatic arterial infusion chemotherapy: retrospective comparison of catheter tip placement in the right/left hepatic artery vs. the gastroduodenal artery. *Surg. Today.* 2017; 47(7): 851-858. <https://doi.org/10.1007/s0595-016-1465-7>
5. Козлов А.В., Таразов П.Г., Поликарпов А.А., Польшалов В.Н. Возможности регионарной химиотерапии у больных раком печени и желчных протоков, осложненным механической желтухой. *Российский онкологический журнал.* 2004; 1: 11-15.
6. Konstantinidis I.T., Do R.K.G., Gultekin G.H., et al. Regional chemotherapy for unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma: a potential role for dynamic magnetic resonance imaging as an imaging biomarker and a survival update from two prospective clinical trials. *Ann. Surg. Oncol.* 2014; 21(8): 2675-2683. <https://doi.org/10.1245/s10434-014-3649-y>
7. Konstantinidis I.T., Koerkamp B.G., Do R.K.G., et al. Unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma: systemic plus hepatic arterial infusion chemotherapy is associated with longer survival in comparison with systemic chemotherapy alone. *Cancer.* 2016; 122(5): 758-765. <https://doi.org/10.1002/cncr.29824>
8. Sinn M., Nicolaou A., Gebauer B., et al. Hepatic arterial infusion with oxaliplatin and 5-FU/folinic acid for advanced biliary tract cancer: a phase II study. *Dig. Dis. Sci.* 2013; 58(8): 2399-2405. <https://doi.org/10.1007/s10620-013-2624-y>
9. Wang X., Hu J., Caj G., et al. Phase II study of hepatic arterial infusion chemotherapy with oxaliplatin and 5-fluorouracil for advanced perihilar cholangiocarcinoma. *Radiology.* 2017; 283(2): 580-589. <https://doi.org/10.1148/radiol.2016160572>
10. Thiels C.A., D'Angelica M.I. Hepatic artery infusion pumps (review). *J. Surg. Oncol.* 2020; 122(1): 70-77. <https://doi.org/10.1002/jso.25913>
11. Savic L.J., Chapiro J., Geschwind J.-F.H. Intra-arterial embolotherapy for intrahepatic cholangiocarcinoma: update and future prospects (review). *Hepatobiliary Surg. Nutr.* 2017; 6(1): 7-21. <https://doi.org/10.21037/hbsn.2016.11.02>
12. Lewis A.L., Hall B. Toward a better understanding of the mechanism of action for intra-arterial delivery of irinotecan from DC Bead (DEBIRI). *Future Oncology.* 2019; 15(17): 2053-2068. <https://doi.org/10.2217/fo-2019-0071>
13. Faramazzalian A., Armitage K.B., Kapoor B., Kalva S.P. Medical management of tumor lysis syndrome, post-procedural pain, and venous thromboembolism following interventional radiology procedures. *Semin. Interv. Radiol.* 2015; 32(2): 209-216. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1549379>
14. Matsui Y., Figi A., Horikawa M., et al. Arteriopathy after transarterial chemo-lipiodolization for hepatocellular carcinoma. *Diagn. Interv. Imag.* 2017; 98(12): 827-835. <https://doi.org/10.3748/wjg.v25.i31.4360>
15. Newgard B.J., Getrajdman G.I., Erinjeri J.P., et al. Incidence and consequence of nontarget embolization following bland hepatic arterial embolization. *Cardiovasc. Interv. Radiol.* 2019; 42(8): 1135-1141. <https://doi.org/10.1007/s00270-019-02229-2>
16. Долгушин Б.И., Виршке Э.Р., Косырев В.Ю. и др. Внутриаартериальная химиоэмболизация в лечении неоперабельных больных узловой формой холангиокарциномы. *Анналы хирургической гепатологии.* 2015; 20(3): 24-30. <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2015324-30>
17. Park S.-Y., Kim J.H., Yoon H.-J., et al. Transarterial chemoembolization versus supportive therapy in the palliative treatment of unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma. *Clin. Radiol.* 2011; 66(4): 322-328. <https://doi.org/10.1016/j.crad.2010.11.002>
18. Gusani N.J., Balaa F.K., Steel J.L., et al. Treatment of unresectable cholangiocarcinoma with gemcitabine-based transcatheter arterial chemoembolization (TACE): a single-institution experience. *J. Gastrointest. Surg.* 2008; 12(1): 129-137. <https://doi.org/10.1007/s11605-007-0312-y>
19. Burger I., Hong K., Schulik R., et al. Transcatheter arterial chemoembolization in unresectable cholangiocarcinoma: initial experience in a single institution. *J. Vasc. Interv. Radiol.* 2005; 16(3): 353-361. <https://doi.org/10.1097/01.RVI.0000143768.60751.7>
20. Kiefer M.V., Albert M., McNally M., et al. Chemoembolization of intrahepatic cholangiocarcinoma with cisplatin, doxorubicin, mitomycin C, ethiodol, and polyvinyl alcohol: a 2-center study. *Cancer.* 2011; 117(7): 1498-1505. <https://doi.org/10.1002/cncr.25625>
21. Vogl T.J., Naguib N.N., Nour-Eldin N.E., et al. Transarterial chemoembolization in the treatment of patients with unresectable cholangiocarcinoma: results

- and prognostic factors governing treatment success. *Int. J. Cancer*. 2012; 31(3): 733-740.
<https://doi.org/10.1002/ijc.26407>
22. Попов В.В., Поликарпов А.А., Алентьев С.А. и др. Возможности регионарной химиотерапии в лечении неоперабельного холангиоцеллюлярного рака. *Клиническая патофизиология*. 2016; 3-1(22): 21-24.
<https://doi.org/10.1111/liv.12364>
23. Li J., Wang Q., Lei Z., et al. Adjuvant transarterial chemoembolization following liver resection for intrahepatic cholangiocarcinoma based on survival risk stratification. *Oncologist*. 2015; 26(6): 640-647.
<https://doi.org/10.1634/theoncologist.2014-0470>
24. Lu Z., Liu S., Yi Y., et al. Serum gamma-glutamyl transferase levels affect the prognosis in patients with intrahepatic cholangiocarcinoma who receive postoperative adjuvant transcatheter arterial chemoembolization: a propensity score matching study. *Int. J. Surg*. 2017; 37: 24-28.
<https://doi.org/10.1016/j.ijssu.2016.10.015>
25. Wu Z.F., Zhang H.B., Yang N., et al. Postoperative adjuvant transcatheter arterial chemoembolization improves survival of intrahepatic cholangiocarcinoma patients with poor prognostic factors: results of a large monocentric series. *Eur. J. Surg. Oncol*. 2012; 38(7): 602-610.
<https://doi.org/10.1016/j.ejso.2012.02.185>
26. Park H.M., Yun S.P., Lee E.C., et al. Outcomes for patients with recurrent intrahepatic cholangiocarcinoma after surgery. *Ann. Surg. Oncol*. 2016; 23(13): 4392-4400.
<https://doi.org/10.1245/s10434-016-5454-2>
27. Ge Y., Jeong S., Luo G.-J., et al. Transarterial chemoembolization versus percutaneous microwave coagulation therapy for recurrent unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma: development of a prognostic nomogram. *Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int*. 2020; 19(2): 138-146.
<https://doi.org/10.1016/j.hbpd.2020.02.005>
28. Aliberti C., Benea G., Tilli M., Fiorentini G. Chemoembolization (TACE) of unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma with slow-release doxorubicin-eluting beads: preliminary results. *Cardiovasc. Intervent. Radiol*. 2008; 31(5): 883-888.
<https://doi.org/10.1007/s00270-008-9336-2>
29. Aliberti C., Carandina R., Sarti D., et al. Chemoembolization with drug-eluting microspheres loaded with doxorubicin for the treatment of cholangiocarcinoma. *Anti-cancer Res*. 2017; 37(4): 1859-1863.
<https://doi.org/10.21873/anticancer.11522>
30. Kuhlman J.B., Euringer W., Spangenberg H.C., et al. Treatment of unresectable cholangiocarcinoma: conventional transarterial chemoembolization compared with drug eluting bead-transarterial chemoembolization and systemic chemotherapy. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol*. 2012; 24(4): 437-443.
<https://doi.org/10.1097/MEG.0b013e3283502241>
31. Schiffman S.C., Metzger T., Dubel G., et al. Precision hepatic arterial irinotecan therapy in the treatment of unresectable cholangiocellular carcinoma: optimal tolerance and prolonged overall survival. *Ann. Surg. Oncol*. 2011; 18(2): 431-438.
<https://doi.org/10.1245/s10434-010-1333-4>
32. Ray C.E., Edwards A., Smith M.T., et al. Meta-analysis of survival, complications, and imaging response following chemotherapy-based transarterial therapy in patients with unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma. *J. Vasc. Interv. Radiol*. 2013; 24(8): 1218-1226.
<https://doi.org/10.1016/j.jvir.2013.03.019>
33. Radosa C.G., Radosa J.C., Grosche-Schlee S., et al. Holmium-166 radioembolization in hepatocellular carcinoma: feasibility and safety of a new treatment option in clinical practice. *Cardiovasc. Intervent. Radiol*. 2019; 42(3): 405-412.
<https://doi.org/10.1007/s00270-018-2133-7>
34. Gangi A., Shah J., Hatfield N., et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma treated with transarterial yttrium-90 glass microsphere radioembolization: Results of a single institution retrospective study. *J. Vasc. Interv. Radiol*. 2018; 29(8): 1101-1108.
<https://doi.org/10.1016/j.jvir.2018.04.001>
35. Reimer P., Virarkar M.K., Binnenhei M., et al. Prognostic factors in overall survival of patients with unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma treated by means of yttrium-90 radioembolization: results in therapy-naïve patients. *Cardiovasc. Intervent. Radiol*. 2018; 41(5): 744-752.
<https://doi.org/10.1007/s00270-017-1871-2>
36. Al-Adra D.P., Gill R.S., Axford S.J., et al. Treatment of unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma with yttrium-90 radioembolization: a systematic review and pooled analysis. *Eur. J. Surg. Oncol*. 2015; 41(1): 120-127.
<https://doi.org/10.1016/j.ejso.2014.09.007>
37. Zhen Y., Liu B., Chang Z., et al. A pooled analysis of transarterial radioembolization with yttrium-90 microspheres for the treatment of unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma. *Onco Targets Ther*. 2019; 12: 4489-4498.
<https://doi.org/10.2147/OTT.S.202875>
38. Rayar M., Sulpice L., Edeline J., et al. Intra-arterial yttrium-90 radioembolization combined with systemic chemotherapy is a promising method for downstaging unresectable huge intrahepatic cholangiocarcinoma to surgical treatment. *Ann. Surg. Oncol*. 2015; 22(9): 3102-3108.
<https://doi.org/10.1245/s10434-014-4365-3>
39. Bargellini I., Mosconi C., Pizzi G., et al. Yttrium-90 radioembolization in unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma: Results of a multicenter retrospective study. *Cardiovasc. Intervent. Radiol*. 2020; 43(9): 1305-1314.
<https://doi.org/10.1007/s00270-020-02569-4>
40. Edeline J., Touchefeu Y., Guiu B., et al. Radioembolization plus chemotherapy for first-line treatment of

locally advanced intrahepatic cholangiocarcinoma: A phase 2 clinical trial. *JAMA Oncol.* 2019; 6(1): 51-59.
<https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2019.3702>

41. White J., Carolan-Rees G., Dale M., et al. Yttrium-90 transarterial radioembolization for chemotherapy-refractory intrahepatic cholangiocarcinoma: a prospective, observational study. *J. Vasc. Interv. Radiol.* 2019; 30(8): 1185-1192.
<https://doi.org/10.1016/j.jvir.2019.03.018>

42. Buettner S., Braat A.J.A.T., Margonis G.A., et al. Yttrium-90 radioembolization in intrahepatic cholangiocarcinoma: a multicenter retrospective analysis. *J. Vasc. Interv. Radiol.* 2020; 31(7): 1035-1043.
<https://doi.org/10.1016/j.jvir.2020.02.008>

43. Akinwande O., Shah V., Mills A., et al. Chemoembolization versus radioembolization for the treatment of unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma in a single institution: image-based efficacy and comparative toxicity. *Hepatic Oncology.* 2017; 4(3): 75-81.
<https://doi.org/10.2217/hep-2017-0005>

44. Currie B.M., Soulen M.C. Decision making: intra-arterial therapies for cholangiocarcinoma – TACE and TARE. *Semin. Intervent. Radiol.* 2017; 34(2): 92-100.
<https://doi.org/10.1055/s-0037-1602591>

45. Hyder O., Marsh J.W., Salem R., et al. Intra-arterial therapy for advanced intrahepatic cholangiocarcinoma: a multi-institutional analysis. *Ann. Surg. Oncol.* 2013; 20(12): 3779-3786.

<https://doi.org/10.1245/s10434-013-3127-y>

46. Boehm L.M., Jayakrishnan T.T., Miura J.T., et al. Comparative effectiveness of hepatic artery based therapies for unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma. *J. Surg. Oncol.* 2015; 111(2): 213-220.
<https://doi.org/10.1002/jso.23781>

47. Yang L., Shan J., Shan L., et al. Trans-arterial embolisation therapies for unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma: a systematic review. *J. Gastrointest. Oncol.* 2015; 6(5): 570-588.
<https://doi.org/10.3978/j.issn.2078-6891.2015.055>

48. Wright G.P., Perkins S., Jones H., et al. Surgical resection does not improve survival in multifocal intrahepatic cholangiocarcinoma: a comparison of surgical resection with intra-arterial therapies. *Ann. Surg. Oncol.* 2018; 25(1): 83-90.
<https://doi.org/10.1245/s10434-017-6110-1>

49. Ebata T., Yokoyama Y., Igami T., et al. Portal vein embolization before extended hepatectomy for biliary cancer: current technique and review of 494 consecutive embolizations. *Dig. Surg.* 2012; 29(1): 23-29.
<https://doi.org/10.1159/000335718>

50. Higuchi R., Yamamoto M. Indications for portal vein embolization in perihilar cholangiocarcinoma. *J. Hep. Bil. Pancr. Sci.* 2014; 21(86): 542-549.
<https://doi.org/10.1002/jhbp.77>

References

1. Datta J, Narayan RR, Kemeny NE, D'Angelica MI. Role of hepatic artery infusion chemotherapy in treatment of initially unresectable colorectal liver metastases (review). *JAMA Surg.* 2019; 154(8): 768-776.
<https://doi.org/10.1001/jamasurg.2019.1694>

2. Rutkin IO, Granov DA, Polysalov VN, et al. Combination of cytoreductive surgery and implantation of intra-arterial infusion systems in the treatment of unresectable liver tumors. *Voprosy Onkologii.* 2007; 53(2): 206-209 [In Russ].

3. Generalov MI, Balakhnin PV, Tsurkan VA, et al. Diagnosis and treatment of toxic complications of regional chemotherapy through percutaneously implanted systems. *Diagnosticheskaja i Intervencionnaya Radiologiya.* 2007; 1(3): 46-51 [In Russ].

4. Imamine R, Shibata T, Shinozuka K, Togashi K. Complications in hepatic arterial infusion chemotherapy: retrospective comparison of catheter tip placement in the right/left hepatic artery vs. the gastroduodenal artery. *Surg. Today.* 2017; 47(7): 851-858.

5. Kozlov AV, Tarazov PG, Polikarpov AA, Polysalov VN. Possibility of regional chemotherapy in patients with cancer of the liver and biliary ducts complicated by obstructive

jaundice. *Rossijskij Onkologicheskij Zhurnal.* 2004; 1: 11-15 [In Russ].

6. Konstantinidis IT, Do RKG, Gultekin GH, et al. Regional chemotherapy for unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma: a potential role for dynamic magnetic resonance imaging as an imaging biomarker and a survival update from two prospective clinical trials. *Ann. Surg. Oncol.* 2014; 21(8): 2675-2683.
<https://doi.org/10.1245/s10434-014-3649-y>

7. Konstantinidis IT, Koerkamp BG, Do RKG, et al. Unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma: systemic plus hepatic arterial infusion chemotherapy is associated with longer survival in comparison with systemic chemotherapy alone. *Cancer.* 2016; 122(5): 758-765.
<https://doi.org/10.1002/cncr.29824>

8. Sinn M, Nicolaou A, Gebauer B, et al. Hepatic arterial infusion with oxaliplatin and 5-FU/folinic acid for advanced biliary tract cancer: a phase II study. *Dig. Dis. Sci.* 2013; 58(8): 2399-2405.
<https://doi.org/10.1007/s10620-013-2624-y>

9. Wang X, Hu J, Caj G, et al. Phase II study of hepatic arterial infusion chemotherapy with oxaliplatin and 5-fluorouracil for advanced perihilar cholangiocarcinoma. *Radi-*

ology. 2017; 283(2): 580-589.

<https://doi.org/10.1148/radiol.2016160572>

10. Thiels CA, D'Angelica MI. Hepatic artery infusion pumps (review). *J. Surg. Oncol.* 2020; 122(1): 70-77.

<https://doi.org/10.1002/jso.25913>

11. Savic LJ, Chapiro J, Geschwind J-FH. Intra-arterial embolotherapy for intrahepatic cholangiocarcinoma: update and future prospects (review). *Hepatobiliary Surg. Nutr.* 2017; 6(1): 7-21.

<https://doi.org/10.21037/hbsn.2016.11.02>

12. Lewis AL, Hall B. Toward a better understanding of the mechanism of action for intra-arterial delivery of irinotecan from DC Bead (DEBIRI). *Future Oncology.* 2019; 15(17): 2053-2068.

<https://doi.org/10.2217/fon-2019-0071>

13. Faramazzalian A, Armitage KB, Kapoor B, Kalva SP. Medical management of tumor lysis syndrome, postprocedural pain, and venous thromboembolism following interventional radiology procedures. *Semin. Intervent. Radiol.* 2015; 32(2): 209-216.

<https://doi.org/10.1055/s-0035-1549379>

14. Matsui Y, Figi A, Horikawa M, et al. Arteriopathy after transarterial chemo-lipiodolization for hepatocellular carcinoma. *Diagn. Interv. Imag.* 2017; 98(12): 827-835.

<https://doi.org/10.3748/wjg.v25.i31.4360>

15. Newgard BJ, Getrajdman GI, Erinjeri JP, et al. Incidence and consequence of nontarget embolization following bland hepatic arterial embolization. *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* 2019; 42(8): 1135-1141.

<https://doi.org/10.1007/s00270-019-02229-2>

16. Dolgushin BI, Virshke ER, Kosyrev VJ, et al. Transarterial chemoembolization in the treatment of inoperable patients with nodular cholangiocarcinoma. *Annaly Khirurgicheskoy Gepatologii.* 2015; 20(3): 24-30 [In Russ].

<https://doi.org/10.16931/1995-5464.2015324-30>

17. Park S-Y, Kim JH, Yoon H-J, et al. Transarterial chemoembolization versus supportive therapy in the palliative treatment of unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma. *Clin. Radiol.* 2011; 66(4): 322-328.

<https://doi.org/10.1016/j.crad.2010.11.002>

18. Gusani NJ, Balaa FK, Steel JL, et al. Treatment of unresectable cholangiocarcinoma with gemcitabine-based transcatheter arterial chemoembolization (TACE): a single-institution experience. *J. Gastrointest. Surg.* 2008; 12(1): 129-137.

<https://doi.org/10.1007/s11605-007-0312-y>

19. Burger I, Hong K, Schulik R, et al. Transcatheter arterial chemoembolization in unresectable cholangiocarcinoma: initial experience in a single institution. *J. Vasc. Interv. Radiol.* 2005; 16(3): 353-361.

<https://doi.org/10.1097/01.RVI.0000143768.60751.7>

20. Kiefer MV, Albert M, McNally M, et al. Chemoembolization of intrahepatic cholangiocarcinoma with cisplatin, doxorubicin, mitomycin C, ethiodol, and polyvinyl alcohol: a 2-center study. *Cancer.* 2011; 117(7): 1498-1505.

<https://doi.org/10.1002/cncr.25625>

21. Vogl TJ, Naguib NN, Nour-Eldin NE, et al. Transarterial chemoembolization in the treatment of patients with unresectable cholangiocarcinoma: results and prognostic factors governing treatment success. *Int. J. Cancer.* 2012; 31(3): 733-740.

<https://doi.org/10.1002/ijc.26407>

22. Popov VV, Polikarpov AA, Alentiev SA, et al. Possibilities of regional chemotherapy in the treatment of unresectable cholangiocarcinoma. *Klinicheskaja Patofiziologija.* 2016; 3-1(22): 21-24 [In Russ].

<https://doi.org/10.1111/liv.12364>

23. Li J, Wang Q, Lei Z, et al. Adjuvant transarterial chemoembolization following liver resection for intrahepatic cholangiocarcinoma based on survival risk stratification. *Oncologist.* 2015; 26(6): 640-647.

<https://doi.org/10.1634/theoncologist.2014-0470>

24. Lu Z, Liu S, Yi Y, et al. Serum gamma-glutamyl transferase levels affect the prognosis in patients with intrahepatic cholangiocarcinoma who receive postoperative adjuvant transcatheter arterial chemoembolization: a propensity score matching study. *Int. J. Surg.* 2017; 37: 24-28.

<https://doi.org/10.1016/j.ijso.2016.10.015>

25. Wu ZF, Zhang HB, Yang N, et al. Postoperative adjuvant transcatheter arterial chemoembolization improves survival of intrahepatic cholangiocarcinoma patients with poor prognostic factors: results of a large monocentric series. *Eur. J. Surg. Oncol.* 2012; 38(7): 602-610.

<https://doi.org/10.1016/j.ejso.2012.02.185>

26. Park HM, Yun SP, Lee EC, et al. Outcomes for patients with recurrent intrahepatic cholangiocarcinoma after surgery. *Ann. Surg. Oncol.* 2016; 23(13): 4392-4400.

<https://doi.org/10.1245/s10434-016-5454-2>

27. Ge Y, Jeong S, Luo G-J, et al. Transarterial chemoembolization versus percutaneous microwave coagulation therapy for recurrent unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma: development of a prognostic nomogram. *Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int.* 2020; 19(2): 138-146.

<https://doi.org/10.1016/j.hbpd.2020.02.005>

28. Aliberti C, Benea G, Tilli M, Fiorentini G. Chemoembolization (TACE) of unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma with slow-release doxorubicin-eluting beads: preliminary results. *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* 2008; 31(5): 883-888.

<https://doi.org/10.1007/s00270-008-9336-2>

29. Aliberti C, Carandina R, Sarti D, et al. Chemoembolization with drug-eluting microspheres loaded with doxorubicin for the treatment of cholangiocarcinoma. *Anticancer Res.* 2017; 37(4): 1859-1863.

<https://doi.org/10.21873/anticancer.11522>

30. Kuhlman JB, Euringer W, Spangenberg HC, et al. Treatment of unresectable cholangiocarcinoma: conventional transarterial chemoembolization compared with drug eluting bead-transarterial chemoembolization and

systemic chemotherapy. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2012; 24(4): 437-443.

<https://doi.org/10.1097/MEG.0b013e3283502241>

31. Schiffman SC, Metzger T, Dubel G, et al. Precision hepatic arterial irinotecan therapy in the treatment of unresectable cholangiocellular carcinoma: optimal tolerance and prolonged overall survival. *Ann. Surg. Oncol.* 2011; 18(2): 431-438.

<https://doi.org/10.1245/s10434-010-1333-4>

32. Ray CE, Edwards A, Smith MT, et al. Meta-analysis of survival, complications, and imaging response following chemotherapy-based transarterial therapy in patients with unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma. *J. Vasc. Interv. Radiol.* 2013; 24(8): 1218-1226.

<https://doi.org/10.1016/j.jvir.2013.03.019>

33. Radosa CG, Radosa JC, Grosche-Schlee S, et al. Holmium-166 radioembolization in hepatocellular carcinoma: feasibility and safety of a new treatment option in clinical practice. *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* 2019; 42(3): 405-412.

<https://doi.org/10.1007/s00270-018-2133-7>

34. Gangi A, Shah J, Hatfield N, et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma treated with transarterial yttrium-90 glass microsphere radioembolization: Results of a single institution retrospective study. *J. Vasc. Interv. Radiol.* 2018; 29(8): 1101-1108.

<https://doi.org/10.1016/j.jvir.2018.04.001>

35. Reimer P, Virarkar MK, Binnenhei M, et al. Prognostic factors in overall survival of patients with unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma treated by means of yttrium-90 radioembolization: results in therapy-naïve patients. *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* 2018; 41(5): 744-752.

<https://doi.org/10.1007/s00270-017-1871-2>

36. Al-Adra DP, Gill RS, Axford SJ, et al. Treatment of unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma with yttrium-90 radioembolization: a systematic review and pooled analysis. *Eur. J. Surg. Oncol.* 2015; 41(1): 120-127.

<https://doi.org/10.1016/j.ejso.2014.09.007>

37. Zhen Y, Liu B, Chang Z, et al. A pooled analysis of transarterial radioembolization with yttrium-90 microspheres for the treatment of unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma. *Onco Targets Ther.* 2019; 12: 4489-4498.

<https://doi.org/10.2147/OTT.S.202875>

38. Rayar M, Sulpice L, Edeline J, et al. Intra-arterial yttrium-90 radioembolization combined with systemic chemotherapy is a promising method for downstaging unresectable huge intrahepatic cholangiocarcinoma to surgical treatment. *Ann. Surg. Oncol.* 2015; 22(9): 3102-3108.

<https://doi.org/10.1245/s10434-014-4365-3>

39. Bargellini I, Mosconi C, Pizzi G, et al. Yttrium-90 radioembolization in unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma: Results of a multicenter retrospective study. *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* 2020; 43(9): 1305-1314.

<https://doi.org/10.1007/s00270-020-02569-4>

40. Edeline J, Toucheffeu Y, Guiu B, et al. Radioembolization plus chemotherapy for first-line treatment of locally advanced intrahepatic cholangiocarcinoma: A phase 2 clinical trial. *JAMA Oncol.* 2019; 6(1): 51-59.

<https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2019.3702>

41. White J, Carolan-Rees G, Dale M, et al. Yttrium-90 transarterial radioembolization for chemotherapy-refractory intrahepatic cholangiocarcinoma: a prospective, observational study. *J. Vasc. Interv. Radiol.* 2019; 30(8): 1185-1192.

<https://doi.org/10.1016/j.jvir.2019.03.018>

42. Buettner S, Braat AJAT, Margonis GA, et al. Yttrium-90 radioembolization in intrahepatic cholangiocarcinoma: a multicenter retrospective analysis. *J. Vasc. Interv. Radiol.* 2020; 31(7): 1035-1043.

<https://doi.org/10.1016/j.jvir.2020.02.008>

43. Akinwande O, Shah V, Mills A, et al. Chemoembolization versus radioembolization for the treatment of unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma in a single institution: image-based efficacy and comparative toxicity. *Hepatic Oncology.* 2017; 4(3): 75-81.

<https://doi.org/10.2217/hep-2017-0005>

44. Currie BM, Soulen MC. Decision making: intra-arterial therapies for cholangiocarcinoma – TACE and TARE. *Semin. Intervent. Radiol.* 2017; 34(2): 92-100.

<https://doi.org/10.1055/s-0037-1602591>

45. Hyder O, Marsh JW, Salem R, et al. Intra-arterial therapy for advanced intrahepatic cholangiocarcinoma: a multi-institutional analysis. *Ann. Surg. Oncol.* 2013; 20(12): 3779-3786.

<https://doi.org/10.1245/s10434-013-3127-y>

46. Boehm LM, Jayakrishnan TT, Miura JT, et al. Comparative effectiveness of hepatic artery based therapies for unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma. *J. Surg. Oncol.* 2015; 111(2): 213-220.

<https://doi.org/10.1002/jso.23781>

47. Yang L, Shan J, Shan L, et al. Trans-arterial embolization therapies for unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma: a systematic review. *J. Gastrointest. Oncol.* 2015; 6(5): 570-588.

<https://doi.org/10.3978/j.issn.2078-6891.2015.055>

48. Wright GP, Perkins S, Jones H, et al. Surgical resection does not improve survival in multifocal intrahepatic cholangiocarcinoma: a comparison of surgical resection with intra-arterial therapies. *Ann. Surg. Oncol.* 2018; 25(1): 83-90.

<https://doi.org/10.1245/s10434-017-6110-1>

49. Ebata T, Yokoyama Y, Igami T, et al. Portal vein embolization before extended hepatectomy for biliary cancer: current technique and review of 494 consecutive embolizations. *Dig. Surg.* 2012; 29(1): 23-29.

<https://doi.org/10.1159/000335718>

50. Higuchi R, Yamamoto M. Indications for portal vein embolization in perihilar cholangiocarcinoma. *J. Hep. Bil. Pancr. Sci.* 2014; 21(86): 542-549.