

DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-3-49-55

Цитирование: Брицкая Н. Н., Фисенко Д. В., Ефанов М. Г. Хирургическое лечение рецидивной внутрипеченочной холангиокарциномы (систематический обзор литературы). Злокачественные опухоли, 2023 (том 13), #3, стр. 49–55.

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ РЕЦИДИВНОЙ ВНУТРИПЕЧЕНОЧНОЙ ХОЛАНГИОКАРЦИНОМЫ (СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Н.Н. Брицкая, Д.В. Фисенко, М.Г. Ефанов

ГБУЗ «МКНЦ имени А. С. Логанова» ДЗМ, Москва, Россия

Актуальность: Резекция печени при внутрипеченочной холангиокарциноме сопровождается высокой частотой рецидивов (до 70 %) в первые 2 года после операции. Результаты лечения рецидивной опухоли оцениваются противоречиво.

Цель: Анализ результатов повторных резекций печени и методов локорегионарной терапии рецидивов внутрипеченочной холангиокарциномы на основании данных литературы.

Материалы и методы: Поиск источников производился в системах PubMed и Google Scholar. В написании обзора литературы использованы 35 источников, опубликованных с 2010 г. по 2022 г.

Результаты: Повторные резекции печени с последующей химиотерапией обеспечивают лучшие отдаленные результаты лечения в сравнении с другими методами локальной терапии и системного лекарственного лечения. Частота периоперационных осложнений не отличается от таковых после резекций при первичных опухолях. Выполнение повторной резекции печени возможно у ограниченного числа пациентов (8–10%). Необходима тщательная селекция больных с учетом прогноза и биологического поведения опухоли.

Заключение: Доказательства преимущества повторных резекций в лечении рецидива внутрипеченочной холангиокарциномы построены на небольшом числе исследований, анализировавших относительно небольшие и неоднородные выборки пациентов. Необходим отбор больных, критерии которого продолжают обсуждаться.

Ключевые слова: внутрипеченочная холангиокарцинома, повторные резекции печени, рецидив внутрипеченочной холангиокарциномы.

ВВЕДЕНИЕ

Внутрипеченочная холангиокарцинома (ВПХЦР) является агрессивной гетерогенной опухолью и характеризуется высокой частотой внутрипеченочных рецидивов после первичной R0 резекции печени (60–70 %) [1,2]. В связи с большой неоднородностью факторов, оказывающих влияние на риск развития и прогноз рецидива ВПХЦР (сроки, топография, распространенность, выбор метода лечения и др.) до настоящего времени остаются нерешенными многие вопросы, касающиеся лечебной тактики в отношении рецидивного ВПХЦР.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Поиск источников производился в системах PubMed и Google Scholar. Для анализа использовались англоязычные источники литературы в связи с отсутствием отечественных исследований по теме обзора. Использовались ключевые слова «Intrahepatic cholangiocarcinoma» AND

(«relapse» OR «recurrence»). Отобрано суммарно 209 публикаций. После исключения дублирующих статей и исследований, в которых не проводился анализ результатов повторных хирургических вмешательств, в анализ включены 35 источников, опубликованных с 2010 г. по 2022 г. (рис. 1). Целью настоящего обзора литературы явилось изучение факторов, имеющих критическое значение для прогноза возникновения и лечения рецидива ВПХЦР после резекции печени и оценка результатов лечения рецидивной опухоли.

ФАКТОРЫ РИСКА И ЧАСТОТА РЕЦИДИВОВ ВПХЦР

Среди факторов риска рецидива ВПХЦР ряд авторов отмечают следующие: повышенный предоперационный уровень СА19-9, цирроз печени, метастазы в лимфатические узлы, положительный край резекции и сосудистую инвазию [3]. Исследовательская японская группа по хирургии печени (Kyushu Study Group of Liver Surgery) выявила другие предикторы для возникновения рецидивов вну-

Обзоры и аналитика

трипеченочной холангиокарциномы: внутripеченочное метастазирование, лимфоваскулярная инвазия, метастазы в лимфатические узлы, инвазия в желчные протоки, размер опухоли свыше 4,4 см. Авторы считают, что противопоказанием для выполнения повторной резекции печени является выявление внутripеченочного метастазирования при первичной резекции печени [4]. По данным Rafecas и соавт. (2021), прогностическими факторами для рецидива ВПХЦР после резекции по данным однофакторного анализа были: отсутствие адъювантной химиотерапии, сосудистая инвазия и осложнения, потребовавшие повторной операции. Приближались к достоверному влиянию низкая дифференцировка опухоли и вовлечение в опухоль края резекции [5].

СРОКИ ВОЗНИКНОВЕНИЯ, ХАРАКТЕР И ЛОКАЛИЗАЦИЯ РЕЦИДИВОВ ВПХЦР

Большинство рецидивов ВПХЦР возникают в течение двух лет после резекции, что определяется как ранний рецидив многими авторами [6–8]. Японские исследователи считают ранним рецидив в течение года после операции, а рецидивы, возникшие после года с момента первичной резекции печени, относят к поздним [9]. Относительно недавно появился термин «очень ранний рецидив» (VER: Very Early Recurrence), предложенный Tsilimigras и соавт. (2020), определившими срок до 6 мес. для этой формы рецидива. Очевидно, что в таких ситуациях речь идет о крайне агрессивном течении опухоли с неблагоприятным отдаленным прогнозом. Общая 5-летняя выживаемость

у пациентов с очень ранним рецидивом составила лишь 8,9% против 49,8% в группах больных с ранними и поздними рецидивами [10].

Топография рецидивной опухоли отличается разнообразием. Чаще всего встречаются внутripеченочные рецидивы. В многоцентровом исследовании Ни и соавт., включавшем 920 пациентов с ВПХЦР, рецидив после R0 резекции выявлен у 607 (66,0%) пациентов. При этом непосредственная связь рецидива с предыдущей операцией (рецидив в области края резекции) наблюдалось только у четверти пациентов. Авторы выявили следующее распределение локализаций рецидивных опухолей: в области края резекции рецидив выявлен у 145 (23,9%) больных, внутripеченочный рецидив вне края выполненной ранее резекции — у 178 (29,3%), внепеченочный рецидив — у 90 (14,8%) и сочетание внутри- и внепеченочной локализации рецидивных очагов опухоли наблюдалось у 194 (32,0%) больных. Среди внепеченочных рецидивов выявлены метастазы в легкие, лимфатические узлы, брюшину, кости и надпочечники. Авторы также отметили, что различные типы рецидивов возникали в различные сроки после первичных резекций печени: рецидив в области резекции и внепеченочные рецидивы обычно наблюдались в течение 6 месяцев. Внутripеченочные рецидивы вне зоны резекции, как правило, возникали в течение 2 лет после первой операции на печени [11].

Многие исследования подтверждают связь между характером рецидива, факторами риска и сроками возникновения. Вместе с тем, множественность факторов риска, локализаций рецидивных опухолей и неоднозначная трактовка сроков рецидива оставляют место для более углубленного изучения этих вопросов.

ВОЗМОЖНОСТИ ПОВТОРНЫХ РЕЗЕКЦИЙ ПЕЧЕНИ ПРИ РЕЦИДИВАХ ВПХЦР

До настоящего времени целесообразность выполнения повторных резекций печени при рецидиве ВПХЦР остается предметом для обсуждения. В течение длительного времени стандартом лечения рецидивов ВПХЦР являлась паллиативная химиотерапия. В рекомендациях Европейской ассоциации по изучению заболеваний печени (EASL — European Association for the Study of the Liver) локорегионарная терапия, включая резекцию печени, по поводу рецидива ВПХЦР впервые была включена в 2014 г. [12]. По мнению Lang H. и соавт. (2021), до 50% пациентов с изолированными внутripеченочными метастазами могут быть кандидатами для резекции печени. Поскольку, как правило, присутствует высокий риск развития поздних и часто изолированных метастазов, авторы считают, что наблюдение за больными с ВПХЦР после первичных резекций печени не должно ограничиваться 2 годами [13].

Несмотря на то, что медиана выживаемости после рецидива составляет примерно 12 месяцев, появляется все больше доказательств того, что агрессивное комбинированное лечение, включая повторные резекции печени,

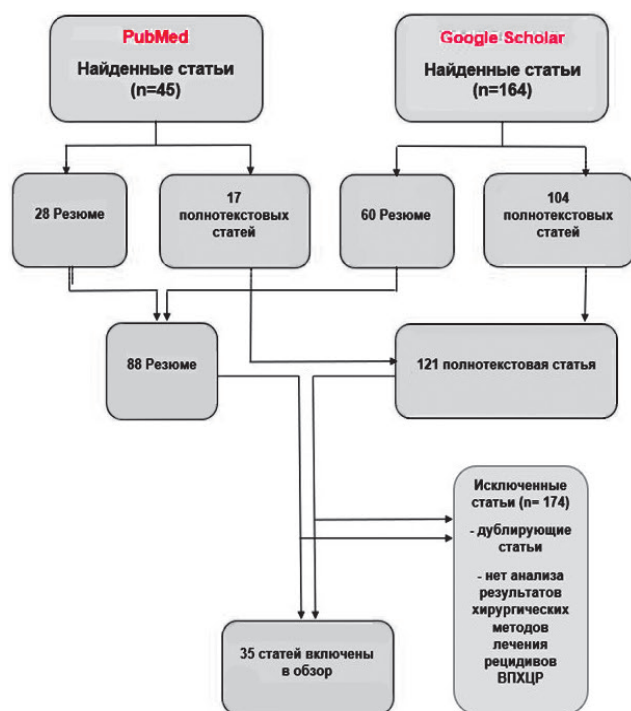


Рисунок 1. Блок-схема селекции статей для включения в обзор.

может увеличить выживаемость в отдельных группах больных [15–19]. Как справедливо указывают Tsai С. Y. и соавт. (2022), возможность применения повторной резекции позволяет считать прогноз изолированного внутрипеченочного рецидива более благоприятным по сравнению с внепеченочными рецидивами при условии тщательной селекции пациентов для хирургического лечения [14]. Повторная резекция после рецидива значительно продлевает общую выживаемость по сравнению с паллиативным лечением по данным более ранних исследований [4].

Несмотря на очевидные преимущества повторной резекции в отношении онкологической эффективности, сохраняются противоречия в оценке результатов различных методов лечения рецидивного ВПХЦР, что, вероятнее всего, зависит от характера и сроков возникновения рецидива. Подавляющее число рецидивов не подлежат повторной резекции, которая может быть выполнена только у 8–10% больных [20].

Но общая 5-летняя выживаемость после повторных резекций достигает 36–57% против 3% после нерезекционных методов лечения [20,21]. Только у половины пациентов с рецидивом вообще может идти речь о противоопухолевом лечении [22].

Часто внутрипеченочный рецидив ВПХЦР локализуется вблизи сосудистых и билиарных структур, что делает повторную операцию технически сложной задачей. Сложность повторных резекций нередко связана с выполненными ранее обширными резекциями печени, в том числе с сосудистыми и билиарными реконструкциями. Эти обстоятельства вынуждают проводить селекцию пациентов для повторных резекций печени. Вместе с тем, основными критериями отбора предлагают использовать факторы, отражающие биологическую агрессивность опухоли: длительный безрецидивный период (более 2 лет), отсутствие метастазов в лимфатические узлы, отсутствие внепеченочных рецидивов [23–25]. В силу ограниченности опыта повторных резекций, в том числе в крупных специализированных центрах, данные о периоперационных результатах приводятся не во всех публикациях, тем более отсутствуют сравнительные исследования [22,24]. Вместе с тем, немногие публикации указывают на то, что несмотря на техническую сложность повторных резекций, их непосредственные результаты не отличаются от первичных операций. Частота осложнений составляет 23,8% [24]. Летальность при повторных резекциях не превышает таковую при первичных операциях, а в некоторых сериях отсутствует [22,24].

Таким образом, в литературе представлены скудные сведения о периоперационных результатах повторных резекционных вмешательств при рецидивной внутрипеченочной холангиокарциноме, указывающие на отсутствие отличий их результатов от первичных резекций. Опубликованные исследования дозывают преимущество повторных резекций в отношении выживаемости перед другими методами лечения, но число работ невелико, а сравниваемые группы весьма неоднородны.

РОЛЬ ЛОКОРЕГИОНАРНЫХ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ ПРИ НЕРЕЗЕКТАБЕЛЬНЫХ РЕЦИДИВАХ ВПХЦР

Среди методов локорегионарного лечения, применяемых при рецидивах ВПХЦР, упоминаются трансартериальная химиоэмболизация (ТАХЭ), микроволновая или радиочастотная абляция (РЧА), стереотаксическая лучевая терапия, а также внутриартериальная лучевая терапия иттрием-90. Все исследования имеют ретроспективный характер и чаще всего выполнены в дизайне наблюдательных работ. Редкие публикации приводят сравнительные данные по эффективности перечисленных методов и резекции печени.

Эти исследования в целом не противостоят суждениям об отсутствии принципиальных различий результатов локальной терапии в отношении первичных и рецидивных опухолей. Ge Y. и соавт. (2020) сообщают о сопоставимых результатах после РЧА и повторных резекций печени при рецидивах ВПХЦР, ограниченных печенью, и размерах опухоли менее 3 см (медиана общей выживаемости составила 21,3 и 20,3 мес. соответственно). Однако при размере более 3 см общая выживаемость была лучше после повторных резекций печени [26]. Некоторые публикации свидетельствуют о том, что размер внутрипеченочного рецидива более 2 см и ранний рецидив (менее 1 года после первичной резекции печени) являются предикторами худшей выживаемости при применении РЧА [27].

Для расширения показаний к методам локальной деструкции предложена методика многоэлектродной стереотаксической РЧА. Эффективность метода повышается за счет создания перекрывающихся зон абляции, что увеличивает площадь эффективной деструкции. Общая 5-летняя выживаемость пациентов, перенесших метод СРЧА составила 22,7% и была лучше, чем больных, получавших паллиативное лечение [28].

При внутриорганных рецидивах ВПХЦР, когда не представляется возможным выполнение резекции или локальной деструкции, трансартериальная химиоэмболизация является методом выбора, обеспечивающим медиану выживаемости от 7,6 до 13,2 мес. [29,30]. При условии селекции пациентов ТАХЭ дает лучшие результаты с медианой выживаемости 26,9 мес. и общей 5-летней выживаемостью 21,4%. Такие показатели были достигнуты в группе больных с минимальной частотой сосудистой инвазии (5%), метастатического поражения лимфоузлов (14%) и высокой частотой G1/G2 опухолей (73%) [31].

Опубликованы исследования по оценке прогноза лечения рецидивного ВПХЦР. По данным многоцентрового японского исследования, изучившего прогноз лечения 53 пациентов с ВПХЦР, к факторам неблагоприятного прогноза относились невозможность резекции печени, местная распространенность рецидива (за исключением масс-образующих форм) и резекция желчных протоков на момент первичной резекции [32].

В исследовании из клиники университета Nagoya (Япония, 2015) на основании анализа результатов лече-

Обзоры и аналитика

ния 89 пациентов с рецидивом ВПХЦР было показано, что неблагоприятными факторами прогноза выживаемости являются: возраст (> 65 лет), фактор Т (3,4), фактор N + , R1 статус резекции, время рецидива менее 1 года, невозможность хирургического лечения рецидива. В случае выполнения хирургического вмешательства по поводу рецидива худшие результаты были получены в группах локализации рецидивной опухоли в грудной клетке и брюшной стенке, а также при N + статусе опухоли [24].

Неблагоприятный прогноз в отношении рецидива ВПХЦР и низкая выживаемость после лечения рецидивной опухоли не являются в настоящее время поводом для изменения тактики лечения в пользу проведения неоадъювантного лечения или применения каких-либо мультимодальных схем в адъювантном режиме для хирургических пациентов. При невозможности резекции печени выбор метода лечения согласно существующим рекомендациям также не учитывает биологическое поведение опухоли и прогноз эффективности лечения, как при первичных, так и при рецидивных опухолях. Существует общая тенденция к мультимодальному лечению, перспективы которой связывают с ожиданиями лучшего эффекта от системной лекарственной терапии [33–35]. Одним из перспективных направлений повышения эффективности лекарственной терапии является использование высокопроизводительного секвенирования нового поколения NGS (next generation

sequencing), которое позволяет расширить представления о патогенезе внутрипеченочной холангиокарциномы и обнаружить перспективные молекулярные мишени для таргетной терапии [36,37].

Несмотря на растущее число исследований по рецидивам ВПХЦР, общим их недостатком остается систематическая ошибка отбора больных (малые неоднородные выборки), что снижает ценность статистического анализа и повышает вероятность ошибки 2-го типа.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Резекционные вмешательства при внутриорганных рецидивах ВПХЦР в комбинации с последующей системной химиотерапией сопровождаются улучшением общей выживаемости при сопоставимой частоте и тяжести периоперационных осложнений. Доказательства преимуществ повторных резекций перед другими методами лечения построены на анализе результатов лечения небольших и неоднородных групп пациентов. Критерии селекции больных для локальных методов лечения и системной терапии обсуждаются. Перспектива улучшения результатов лечения, вероятнее всего, связана с успехами лекарственной терапии в сочетании с расширением показаний к локальным методам лечения, прежде всего, резекции печени.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Наталья Н. Брицкая, к. м. н., соискатель, ГБУЗ «МКНЦ имени А.С. Логинова» ДЗМ, Москва, Россия, e-mail: britska_surg@mail.ru. tel. +7 988 148-35-03

Денис В. Фисенко, младший научный сотрудник отдела гепатопанкреатобилиарной хирургии, ГБУЗ «МКНЦ имени А.С. Логинова» ДЗМ, Москва, Россия, e-mail: d.fisenko@mknc.ru

Михаил Г. Ефанов, д. м. н., руководитель отдела гепатопанкреатобилиарной хирургии ГБУЗ «МКНЦ имени А.С. Логинова» ДЗМ, Москва, Россия, e-mail: m.efanov@mknc.ru

DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-3-49-55

For citation: Britskaya N. N., Fisenko D. V., Efanov M. G. Surgical treatment of recurrent intrahepatic cholangiocarcinoma (systematic review). Malignant Tumors. 2023 ; 13 (3) : 49–55 (In Russ.).

SURGICAL TREATMENT OF RECURRENT INTRAHEPATIC CHOLANGIOCARCINOMA (SYSTEMATIC REVIEW)

N. N. Britskaya, D. V. Fisenko, M. G. Efanov

Moscow Clinical Scientific Center named after A. S. Loginov, Moscow, Russia

Background: Liver resection for intrahepatic cholangiocarcinoma is accompanied by a high recurrence rate (up to 70%) in the first 2 years after surgery. The results of treatment of recurrent intrahepatic cholangiocarcinoma are evaluated inconsistently.

Aim: The results of repeated liver resections and methods of locoregional therapy for recurrent intrahepatic cholangiocarcinoma were analysed based on literature data.

Materials and methods: Two publication databases have been used for search: PubMed and Google Scholar. Finally, 35 papers published from 2010 to 2022 were included in review.

Results: Repeated liver resections followed by chemotherapy provide better long-term results compared to other methods of local therapy and systemic drug treatment. The rate of perioperative morbidity does not differ from resections for primary tumors. Repeat liver resection is possible in a limited number of patients (8–10 %). Thorough selection of patients is necessary in terms of prognosis and biological behavior of the tumor.

Conclusion: Evidence for the benefit of resections in the treatment of recurrent intrahepatic cholangiocarcinoma is based on a scarce number of studies analyzing relatively small and heterogeneous patient cohorts. Patient selection is needed, the criteria for which are still being discussed.

Keywords: intrahepatic cholangiocarcinoma, repeated liver resections, recurrence of intrahepatic cholangiocarcinoma.

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Natalia N. Britskaya, MD, PhD, applicant of Moscow Clinical Scientific Center named after A. S. Loginov, Department of Health of Moscow, Moscow, Russia. e-mail: britska_surg@mail.ru

Denis V. Fisenko, junior researcher of the Department of Hepato-pancreato-biliary Surgery, Moscow Clinical Scientific Center named after A. S. Loginov, Department of Health of Moscow, Moscow, Russia. e-mail: d.fisenko@mknc.ru

Mikhail G. Efanov, MD, PhD, DSc, Head of the Department of Hepato-pancreato-biliary Surgery, Moscow Clinical Scientific Center named after A. S. Loginov, Department of Health of Moscow, Moscow, Russia. e-mail: m.efanov@mknc.ru

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Yoh T., Hatano E., Seo S., Okuda Y., Fuji H., Ikeno Y., et al. Long-Term Survival of Recurrent Intrahepatic Cholangiocarcinoma : The Impact and Selection of Repeat Surgery. *World J Surg.* 2018 Jun ; 42 (6) : 1848–1856. doi: 10.1007/s00268-017-4387-7. PMID : 29218465.
2. Chan K. M., Tsai C. Y., Yeh C. N., Yeh T. S., Lee W. C., Jan Y. Y., et al. Characterization of intrahepatic cholangiocarcinoma after curative resection : outcome, prognostic factor, and recurrence. *BMC Gastroenterol.* 2018 Dec 4 ; 18 (1) : 180. doi: 10.1186/s12876-018-0912-x. PMID : 30514231 ; PMCID : PMC6278092.
3. Si A., Li J., Xing X., Lei Z., Xia Y., Yan Z., et al. Effectiveness of repeat hepatic resection for patients with recurrent intrahepatic cholangiocarcinoma : Factors associated with long-term outcomes. *Surgery.* 2017 Apr ; 161 (4) : 897–908. doi: 10.1016/j.surg.2016.10.024. Epub 2016 Dec 16. PMID : 27989605.
4. Yamashita Y. I., Shirabe K., Beppu T., Eguchi S., Nanashima A., Ohta M., et al. Surgical management of recurrent intrahepatic cholangiocarcinoma : predictors, adjuvant chemotherapy, and surgical therapy for recurrence. A multi-institutional study by the Kyushu Study Group of Liver Surgery. *Ann Gastroenterol Surg.* 2017 Jul 20 ; 1 (2) : 136–142. doi: 10.1002/ags3.12018. PMID : 29863136 ; PMCID : PMC5881338.
5. Rafecas A., Torras J., Fabregat J., Lladó L., Secanella L., Busquets J., et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma : Prognostic factors for recurrence and survival in a series of 67 patients treated surgically at a single center. *Cir Esp (Engl Ed).* 2021 Aug-Sep ; 99 (7) : 506–513. doi: 10.1016/j.cireng.2021.06.015.
6. Zhang X. F., Beal E. W., Bagante F., Chakedis J., Weiss M., Popescu I., et al. Early versus late recurrence of intrahepatic cholangiocarcinoma after resection with curative intent. *Br J Surg.* 2018 Jun ; 105 (7) : 848–856. doi: 10.1002/bjs.10676. Epub 2017 Nov 28. PMID : 29193010.
7. Bekki Y., Von Ahrens D., Takahashi H., Schwartz M., Gunasekaran G. Recurrent Intrahepatic Cholangiocarcinoma - Review. *Front Oncol.* 2021 Oct 21 ; 11 : 776863. doi: 10.3389/fonc.2021.776863. PMID : 34746017 ; PMCID : PMC8567135.
8. Rahnama-Azar A. A., Pandey P., Kamel I., Pawlik T. M. Monitoring outcomes in intrahepatic cholangiocarcinoma patients following hepatic resection. *Hepat Oncol.* 2016 Oct ; 3 (4) : 223–239. doi: 10.2217/hep-2016-0009. Epub 2017 Jan 20. PMID : 30191045 ; PMCID : PMC6095314.
9. Kojima T., Umeda Y., Fuji T., Niguma T., Sato D., Endo Y., et al. Efficacy of surgical management for recurrent intrahepatic cholangiocarcinoma : A multi-institutional study by the Okayama Study Group of HBP surgery. *PLoS One.* 2020 Sep 3 ; 15 (9) : e0238392. doi: 10.1371/journal.pone.0238392. PMID : 32881910 ; PMCID : PMC7470360.

Обзоры и аналитика

10. Tsilimigras D. I., Sahara K., Wu L., Moris D., Bagante F., Guglielmi A., et al. Very Early Recurrence After Liver Resection for Intrahepatic Cholangiocarcinoma : Considering Alternative Treatment Approaches. *JAMA Surg* (2020) 155 (9) : 823–31. doi: 10.1001/jamasurg.2020.1973.
11. Hu L. S., Zhang X. F., Weiss M., Popescu I., Marques H. P., Aldrighetti L., et al. Recurrence Patterns and Timing Courses Following Curative-Intent Resection for Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *Ann Surg Oncol* (2019) 26 (8) : 2549–57. doi: 10.1245/s10434-019-07353-4.
12. Bridgewater J., Galle P. R., Khan S. A., Llovet J. M., Park J. W., Patel T., et al. Guidelines for the diagnosis and management of intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Hepatol*. 2014 Jun ; 60 (6) : 1268–89. doi: 10.1016/j.jhep.2014.01.021. Epub 2014 Mar 27. PMID : 24681130.
13. Lang H. Surgical Approach to Recurrent Cholangiocarcinoma. *Visc Med*. 2021 Feb ; 37 (1) : 26–31. doi: 10.1159/000513711. Epub 2020 Dec 21. PMID : 33718481 ; PMCID : PMC7923921.
14. Tsai C. Y., Wang S. Y., Chan K. M., Lee W. C., Chen T. C., Yeh T. S., et al. Hepatectomy or / with Metastatectomy for Recurrent Intrahepatic Cholangiocarcinoma : Of Promise for Selected Patients. *J Pers Med*. 2022 Mar 29 ; 12 (4) : 540. doi: 10.3390/jpm12040540. PMID : 35455657 ; PMCID : PMC9029635.
15. Park H. M., Yun S. P., Lee E. C., Lee S. D., Han S. S., Kim S. H., et al. Outcomes for Patients With Recurrent Intrahepatic Cholangiocarcinoma After Surgery. *Ann Surg Oncol* (2016) 23 (13) : 4392–400. doi: 10.1245/s10434-016-5454-2.
16. Ercolani G., Vetrone G., Grazi G. L., Aramaki O., Cescon M., Ravaioli M., et al. Intrahepatic Cholangiocarcinoma : Primary Liver Resection and Aggressive Multimodal Treatment of Recurrence Significantly Prolong Survival. *Ann Surg* (2010) 252 (1) : 107–14. doi: 10.1097/SLA.0b013e3181e462e6.
17. Sulpice L., Rayar M., Boucher E., Pracht M., Meunier B., Boudjema K. Treatment of Recurrent Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *Br J Surg* (2012) 99 (12) : 1711–7. doi: 10.1002/bjs.8953.
18. De Jong M. C., Nathan H., Sotiropoulos G. C., Paul A., Alexandrescu S., Marques H., et al. Intrahepatic Cholangiocarcinoma : An International Multi-Institutional Analysis of Prognostic Factors and Lymph Node Assessment. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* (2011) 29 (23) : 3140–5. doi: 10.1200/JCO.2011.35.6519.
19. Mazzaferro V., Gorgen A., Roayaie S., Droz Dit Busset M., Sapisochin G. Liver Resection and Transplantation for Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *J Hepatol* (2020) 72 (2) : 364–77. doi: 10.1016/j.jhep.2019.11.020.
20. Kojima T., Umeda Y., Fuji T., Niguma T., Sato D., Endo Y., et al. Efficacy of surgical management for recurrent intrahepatic cholangiocarcinoma : A multi-institutional study by the Okayama Study Group of HBP surgery. *PLoS One*. 2020 Sep 3 ; 15 (9) : e0238392. doi: 10.1371/journal.pone.0238392.
21. Bartsch F., Eberhard J., Rückert F., Schmelzle M., Lehwald-Tywuschik N., Fichtner-Feigl S., et al. Repeated Resection for Recurrent Intrahepatic Cholangiocarcinoma : A Retrospective German Multicentre Study. *Liver Int* (2021) 41 (1) : 180–91. doi: 10.1111/liv.14682.
22. Spolverato G., Kim Y., Alexandrescu S., Marques H. P., Lamelas J., Aldrighetti L., et al. Management and Outcomes of Patients with Recurrent Intrahepatic Cholangiocarcinoma Following Previous Curative-Intent Surgical Resection. *Ann Surg Oncol* (2016) 23 (1) : 235–43. doi: 10.1245/s10434-015-4642-9.
23. Kitano Y., Yamashita Y. I., Nakagawa S., Okabe H., Imai K., Chikamoto A., et al. Effectiveness of Surgery for Recurrent Cholangiocarcinoma : A Single Center Experience and Brief Literature Review. *Am J Surg* (2020) 219 (1) : 175–80. doi: 10.1016/j.amjsurg.2019.02.015.
24. Takahashi Y., Ebata T., Yokoyama Y., Igami T., Sugawara G., Mizuno T., et al. Surgery for Recurrent Biliary Tract Cancer : A Single-Center Experience With 74 Consecutive Resections. *Ann Surg* (2015) 262 (1) : 121–9. doi: 10.1097/SLA.0000000000000827.
25. Bartsch F., Paschold M., Baumgart J., Hoppe-Lotichius M., Heinrich S., Lang H. Surgical Resection for Recurrent Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *World J Surg*. 2019 Apr ; 43 (4) : 1105–1116. doi: 10.1007/s00268-018-04876-x. PMID : 30523392.
26. Ge Y., Jeong S., Luo G. J., Ren Y. B., Zhang B. H., Zhang Y. 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 Apr ; 19 (2) : 138–146. doi: 10.1016/j.hbpd.2020.02.005. Epub 2020 Feb 21. PMID : 32139295.
27. Chu H. H., Kim J. H., Shin Y. M., Won H. J., Kim P. N. Percutaneous Radiofrequency Ablation for Recurrent Intrahepatic Cholangiocarcinoma After Curative Resection : Multivariable Analysis of Factors Predicting Survival Outcomes. *AJR Am J Roentgenol*. 2021 Aug ; 217 (2) : 426–432. doi: 10.2214/AJR.20.23461. Epub 2021 Jun 2. PMID : 34076458.
28. Braunwarth E., Schullian P., Kummam M., Reider S., Putzer D., Primavesi F., et al. Aggressive local treatment for recurrent intrahepatic cholangiocarcinoma-Stereotactic radiofrequency ablation as a valuable addition to hepatic resection. *PLoS One*. 2022 Jan 4 ; 17 (1) : e0261136. doi: 10.1371/journal.pone.0261136. PMID : 34982804 ; PMCID : PMC8726471.

29. Goerg F., Zimmermann M., Bruners P., Neumann U., Luedde T., Kuhl C. Chemoembolization with Degradable Starch Microspheres for Treatment of Patients with Primary or Recurrent Unresectable, Locally Advanced Intrahepatic Cholangiocarcinoma : A Pilot Study. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2019 Dec ; 42 (12) : 1709–1717. doi: 10.1007/s00270-019-02344-0. Epub 2019 Oct 2. PMID : 31578633.
30. Таразов П. Г., Кагачева Т. И. Рентгеноэндovasкулярные вмешательства в лечении внутрипеченочной холангиокарциномы (обзор литературы). *Диагностическая и интервенционная радиология* .– 2021 .– Т. 15., № 3 .– С. 55–66.
31. Ge Y., Jeong S., Luo G. J., Ren Y. B., Zhang B. H., Zhang Y. 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 Apr ; 19 (2) : 138–146. doi: 10.1016/j.hbpd.2020.02.005. Epub 2020 Feb 21. PMID : 32139295.
32. Ohira M, Kobayashi T, Hashimoto M, Tazawa H, Abe T, Oshita A, et al. Hiroshima Surgical study group of Clinical Oncology (HiSCO). Prognostic factors in patients with recurrent intrahepatic cholangiocarcinoma after curative resection : A retrospective cohort study. *Int J Surg*. 2018 Jun ; 54 (Pt A) : 156–162. doi: 10.1016/j.ijssu.2018.04.058.
33. Zhang W., Zhou H., Wang Y., Zhang Z., Cao G., Song T., et al. Systemic treatment of advanced or recurrent biliary tract cancer. *Biosci Trends*. 2020 Nov ; 14 (5) : 328–41.
34. Abou-Alfa G. K., Sahai V., Hollebecque A., Vaccaro G., Melisi D., Al-Rajabi R., et al. Pemigatinib for previously treated, locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma : a multicentre, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2020 May ; 21 (5) : 671–84.
35. Le Roy B., Gelli M., Pittau G., Allard M. A., Pereira B., Serji B., et al. Neoadjuvant chemotherapy for initially unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma. *Br J Surg*. 2018 Jun ; 105 (7) : 839–47.
36. DiPeri TP, Javle MM, Meric-Bernstam F. Next generation sequencing for biliary tract cancers. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021 May ; 15 (5) : 471–474. doi: 10.1080/17474124.2021.1896967. Epub 2021 Mar 10. PMID : 33641586 ; PMCID : PMC8172427.
37. DeMatteo RP, Drebin J, Kemeny NE, Kingham TP, Simpson AL, Hechtman JF, Vakiani E, Lowery MA, Ijzermans JNM, Buettner S, Koerkamp BG, Doukas M, Chandwani R, Jarnagin WR. Genetic Determinants of Outcome in Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *Hepatology*. 2021 Sep ; 74 (3) : 1429–1444. doi : 10.1002 / hep. 31829. PMID : 33765338 ; PMCID : PMC8713028.