

ISSN 1995-5464 (Print); ISSN 2408-9524 (Online)

<https://doi.org/10.16931/1995-5464.2025-1-31-38>

Внутрипеченочная холангиокарцинома: влияние гистологического подтипа на выживаемость

Ефанов М.Г. *, Карнаухов Н.С., Брицкая Н.Н., Макаренко Н.В.,
Тараканов П.В., Фисенко Д.В., Цвиркун В.В.

ГБУЗ “Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова” Департамента здравоохранения
г. Москвы; 111123, г. Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86, Российская Федерация

Цель. Изучить патогистологические подтипы внутрипеченочной холангиокарциномы и их влияние на выживаемость.

Материал и методы. Анализировали периоперационные данные 65 пациентов с внутрипеченочной холангиокарциномой. У 32 (49%) больных выявлен гистологический подтип внутрипеченочной холангиокарциномы из мелких желчных протоков, у 33 (51%) диагностирован подтип из крупных желчных протоков.

Результаты. Патогистологический подтип внутрипеченочной холангиокарциномы из крупных желчных протоков является значимым фактором, влияющим на общую выживаемость ($p < 0,0001$) и безрецидивную выживаемость ($p = 0,0074$).

Заключение. В клинической практике оценка мелкопротокового и крупнопротокового подтипа внутрипеченочной холангиокарциномы является необходимой для стратификации факторов риска, влияющих на прогноз заболевания.

Ключевые слова: печень; желчные протоки; внутрипеченочная холангиокарцинома; гистологический подтип; выживаемость

Ссылка для цитирования: Ефанов М.Г., Карнаухов Н.С., Брицкая Н.Н., Макаренко Н.В., Тараканов П.В., Фисенко Д.В., Цвиркун В.В. Внутрипеченочная холангиокарцинома: влияние гистологического подтипа на выживаемость. *Анналы хирургической гепатологии*. 2025; 30 (1): 31–38. <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2025-1-31-38>

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Intrahepatic cholangiocarcinoma: correlation between histological subtype and survival

Efanov M.G. *, Karnaukhov N.S., Britskaia N.N., Makarenko N.V.,
Tarakanov P.V., Fisenko D.V., Tsvirkun V.V.

Moscow Clinical Scientific Center named after A.S. Loginov; 86, Sh. Entuziastov, Moscow, 111123,
Russian Federation

Aim. To study the pathological histological subtypes of intrahepatic cholangiocarcinoma and their impact on survival.

Materials and methods. The study involved the analysis of perioperative data from 65 patients with intrahepatic cholangiocarcinoma. Among them, 32 patients (49%) were found to have the small bile duct subtype, while 33 patients (51%) were diagnosed with the large bile duct subtype.

Results. The histopathological subtype of intrahepatic cholangiocarcinoma originating from large bile ducts is considered to be a significant factor affecting overall survival ($p < 0.0001$) and disease-free survival ($p = 0.0074$).

Conclusion. In clinical practice, assessing the small and large duct subtypes of intrahepatic cholangiocarcinoma is claimed to be essential for stratifying risk factors affecting disease prognosis.

Keywords: liver; bile ducts; intrahepatic cholangiocarcinoma; histological subtype; survival

For citation: Efanov M.G., Karnaukhov N.S., Britskaia N.N., Makarenko N.V., Tarakanov P.V., Fisenko D.V., Tsvirkun V.V. Intrahepatic cholangiocarcinoma: correlation between histological subtype and survival. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB surgery*. 2025; 30 (1): 31–38. <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2025-1-31-38> (In Russian)

The authors declare no conflict of interest.

● Введение

Внутрипеченочная холангиокарцинома (ВПХК) является второй по распространенности первичной злокачественной опухолью печени. Она отличается значительной агрессивностью, молекулярно-генетической гетерогенностью, определяющей сложность ее прогнозирования и выбора метода лечения. Факторы риска развития ВПХК известны только у 20% больных [1]. Впервые патоморфологическую классификацию подтипов ВПХК — из малых и крупных желчных протоков — предложили Y. Nakanuma и соавт. в 2010 г. [2]. В ряде последних исследований [3–5], посвященных изучению патогистологических характеристик ВПХК, выделяют два основных гистологических подтипа — из мелких желчных протоков и из крупных желчных протоков. Учитывая значительную гетерогенность ВПХК на геномном и молекулярном уровнях, изучение влияния различных патогистологических подтипов ВПХК на выживаемость является крайне актуальным. Цель исследования — изучение патогистологических подтипов ВПХК и их влияния на выживаемость.

● Материал и методы

Работа основана на анализе патогистологических данных пациентов с ВПХК, перенесших открытую резекцию печени (ОРП) и минимально инвазивную резекцию печени (МИРП) за 2015–2022 гг. Лечение проводили в соответствии с отечественными и международными рекомендациями [6–10]. Методом выбора считали хирургическое лечение в объеме резекции печени R0 и регионарной лимфаденэктомии. При резекции придерживались правила — минимально допустимый отступ от края опухоли не должен быть <5 мм. При местно-распространенных опухолях допускали меньший отступ от края опухоли, а также сосудистый край резекции R1 при отсутствии макро- и микроскопических признаков инвазии в сосуд. При макрососудистой инвазии выполняли резекцию с пластикой или реконструкцией сосуда. При вовлечении в опухоль магистрального желчного протока выполняли резекцию с формированием гепатико-еюноанастомоза.

Гистологическое исследование препаратов проводили два эксперта. Исследование включало световую микроскопию с окраской препаратов гематоксилином и эозином, при которой оценивали характер роста опухоли (папиллярный, масс-образующий, инвазивный, смешанный), степень ее дифференцировки, наличие микрососудистой, лимфоваскулярной и периневральной инвазии, признаков внутрипротоковой интраэпителиальной неоплазии (BilIN). Иммуногистохимическое

исследование проводили с использованием красителей на маркеры MUC5AC и CD56.

Для статистической обработки применяли программу SPSS 26.0. Категориальные переменные были представлены в виде количественных данных с указанием долей в процентах. Непрерывные переменные с отсутствием нормального распределения представлены в виде медиан с межквартильным (25, 75) диапазоном. Периоперационные данные сравнивали с использованием критерия χ^2 или точного критерия Фишера для категориальных переменных и U-критерия Манна–Уитни для непрерывных переменных. Для оценки одновременного влияния независимых переменных на выживаемость применяли моно- и многофакторный регрессионный анализ Кокса. Выживаемость оценивали по кривым Каплана–Майера. Общую выживаемость (ОВ) рассчитывали от первой резекции печени до летального исхода вне зависимости от его причины. Безрецидивную выживаемость (БВ) определяли как время от резекции печени до рецидива заболевания любой локализации или смерти от любой причины. Достоверным считали $p < 0,05$.

● Результаты

Анализировали периоперационные данные 65 пациентов с ВПХК 18–80 лет — 19 (29%) мужчин и 46 (71%) женщин. МИРП в лапароскопическом и робот-ассистированном вариантах была выполнена 20 (31%) больным, ОРП — 45 (69%). В зависимости от стадии опухолевого процесса (AJCC 8) больные были распределены следующим образом: I стадия выявлена у 10% пациентов, II стадия — у 34%, III–IV стадия — у 56%. В 32 (49%) наблюдениях выявлен гистологический подтип ВПХК из мелких желчных протоков (МПВПХК), в 33 (51%) — подтип из крупных желчных протоков (КПВПХК). Средний возраст больных МПВПХК составил 62 (52,5–68,5) года, больных КПВПХК — 60 (57–65,5) лет ($p = 0,61$). Для статистической достоверности больные со смешанным бифенотипическим вариантом (гепатоцеллюлярный рак или холангиокарцинома) были исключены из исследования ввиду малого объема выборки ($n = 4$).

Средний размер МПВПХК составил 69 (52–105) мм. Опухоль состоит из бедных муцином кубовидных клеток, образующих небольшие тубулярные и анастомозирующие структуры (рис. 1). Средний размер КПВПХК составил 80 (49–97) мм ($p = 0,91$), опухоль состоит из высоких столбчатых клеток с прозрачной цитоплазмой, формирующих железистые структуры с открытым просветом, часто

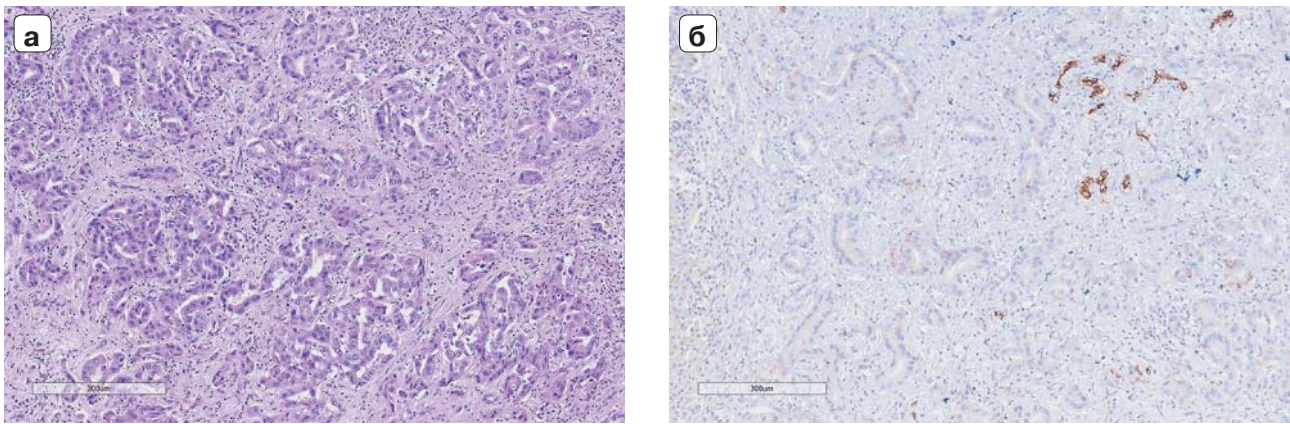


Рис. 1. Микрофото. Вариант ВПХК из мелких протоков: **а** — опухоль представлена небольшими тубулярными структурами из невысоких, слабо полиморфных клеток, расположенных в плотной десмопластической строме, окраска гематоксилином и эозином, ув. $\times 50$; **б** — иммуногистохимическое исследование, положительная реакция с CD56.

Fig. 1. Microscope image. Variant of intrahepatic cholangiocarcinoma from small ducts: **a** — the tumor is represented by small tubular structures composed of low, mild polymorphic cells located in a dense desmoplastic stroma, stained with hematoxylin and eosin, $\times 50$; **б** — immunohistochemical study, positive reaction with CD56.

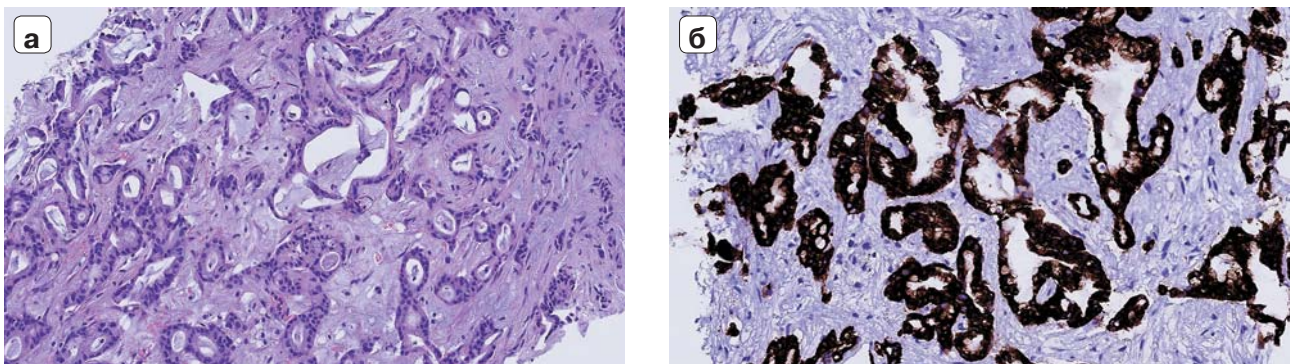


Рис. 2. Микрофото. Вариант ВПХК из крупных протоков: **а** — опухоль представлена железистыми структурами из высоких призматических клеток, продуцирующих внутри- и внеклеточный муцин, расположенных в плотной десмопластической строме, окраска гематоксилином и эозином, ув. $\times 50$; **б** — иммуногистохимическое исследование, положительная реакция с MUC5AC.

Fig. 2. Microscope image. Variant of intrahepatic cholangiocarcinoma from large ducts: **a** — the tumor is represented by glandular structures composed of high prismatic cells producing intra- and extracellular mucin, located in a dense desmoplastic stroma, stained with hematoxylin and eosin, $\times 50$; **б** — immunohistochemical study, positive reaction with MUC5AC.

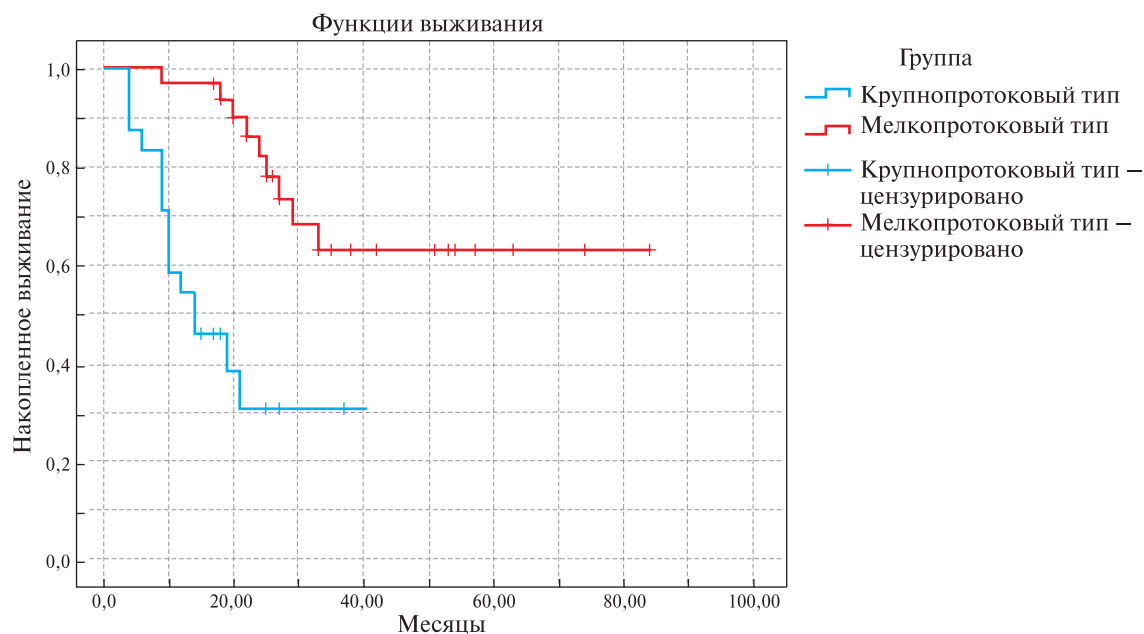
содержащих внутрицитоплазматический или внецитоплазматический муцин (рис. 2). Клинико-патогистологическая характеристика подтипов ВПХК представлена в таблице. Масс-образующий тип выявлен у всех пациентов с МПВПХК и у 33% пациентов с КПВПХК. Перидуктальный тип выявлен у 54% пациентов с КПВПХК и смешанный тип — у 13% пациентов с КПВПХК. МПВПХК не сопровождалась BiIN1/2 в соседних желчных протоках, тогда как в 33% наблюдений это отметили при КПВПХК. В качестве фонового заболевания первичный склерозирующий холангит выявляли только при КПВПХК ($p = 0,0014$).

Значительно реже при МПВПХК выявляли дифференцировку опухоли G3–G4 ($p = 0,004$), периневральную инвазию ($p = 0,009$) и инвазию в лимфатические сосуды ($p = 0,001$). При иммуногистохимическом исследовании МПВПХК характеризовались экспрессией CD56 и отсутствием экспрессии MUC5AC (рис. 16), в то время как во всех наблюдениях КПВПХК выявлена экспрессия MUC5AC при негативной реакции с CD56 (рис. 26).

Медиана ОВ в группах МПВПХК и КПВПХК составила 29 и 10 мес ($p < 0,0001$; рис. 3). Показатель общей пятилетней выживаемости пациентов с МПВПХК составил 64% ($p < 0,0001$).

Таблица. Сравнительная характеристика подтипов ВПХК**Table.** Comparative characteristics of intrahepatic cholangiocarcinoma subtypes

Параметр		Число наблюдений, абс. (%)		p
		МПВПХК	КПВПХК	
Мужчин		7 (21,9)	12 (36,4)	0,2
Женщин		25 (78,1)	21 (63,6)	
Больных вирусным гепатитом, циррозом		9 (28,1)	5 (15,2)	0,2
Больных первичным склерозирующим холангитом		—	9 (27,3)	
AJCC 8	IA	3 (9,4)	2 (6,1)	0,43
	IB	2 (6,3)	—	
	II	12 (37,5)	10 (30,3)	
	IIIA	9 (28,1)	11 (33,3)	
	IIIB	6 (18,7)	8 (24,2)	
	IV	—	2 (6,1)	
Мультифокальное поражение		16 (50)	16 (48,5)	0,9
Дифференцировка	G1	4 (12,5)	—	0,004
	G2	25 (78,1)	18 (54,5)	
	G3	3 (9,4)	14 (42,4)	
	G4	—	1 (3,1)	
Масс-образующий тип		32 (100)	11 (33)	<0,05
Перидуктальный тип		—	18 (54)	<0,05
Смешанный тип		—	4 (13)	>0,05
Перинеуральная инвазия		8 (25)	20 (60,6)	0,009
Сосудистая инвазия		16 (50)	20 (61)	0,39
Лимфатическая инвазия		5 (15,6)	18 (54,5)	0,001
BilIN1/2		—	11 (33)	<0,05
Экспрессия MUC5AC		—	33(100)	<0,05
Экспрессия CD56		32(100)	—	<0,05

**Рис. 3.** Диаграмма. Общая выживаемость.**Fig. 3.** Diagram. Overall survival.

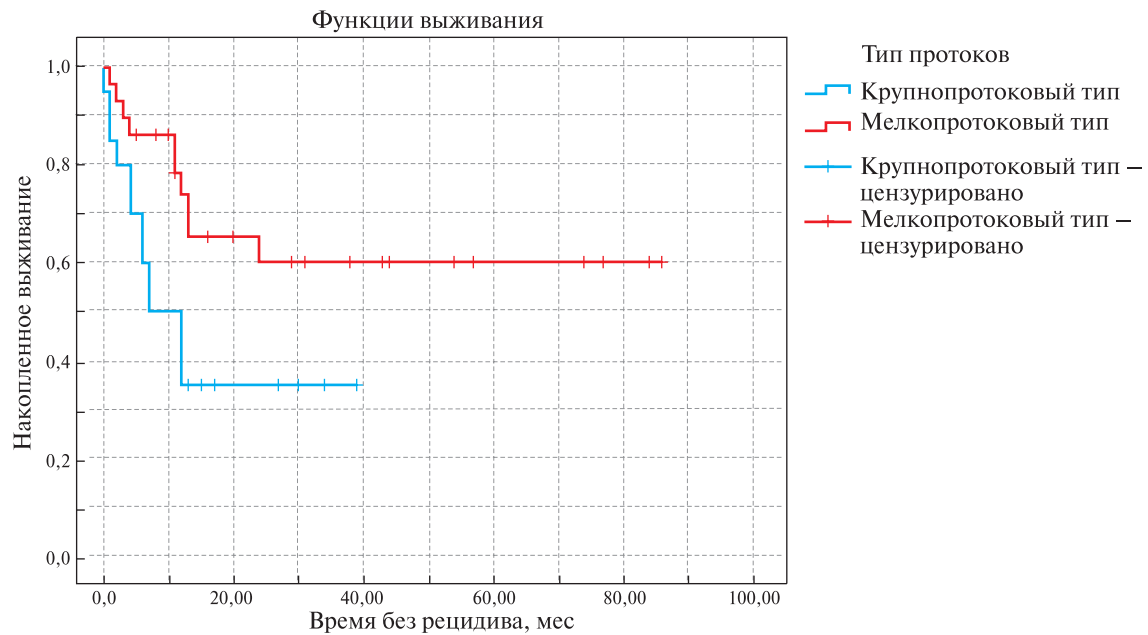


Рис. 4. Диаграмма. Безрецидивная выживаемость.

Fig. 4. Diagram. Disease-free survival.

Медиана БВ составила 12 мес при МПВПХК и 6 мес при КПВПХК ($p = 0,0074$; рис. 4). Таким образом, в проведенном исследовании установлено, что патогистологический подтип ВПХК является значимым фактором, влияющим на ОВ ($p < 0,0001$) и БВ ($p = 0,0074$).

Обсуждение

В последнее десятилетие появился ряд исследований, в которых классифицировали подтипы ВПХК. Коллективом авторов [11] предложена новая классификация патогистологических подтипов ВПХК не на основе разделения на ВПХК из мелких или крупных желчных протоков, а на основе продукции муцина и иммунофенотипа (S100P, N-кадгерин и NCAM). Авторы выделили ВПХК 1-го и 2-го типа. Первый обычно характеризовался продукцией муцина и диффузной иммунореактивностью к S100P, реже развивался при хронических заболеваниях печени и демонстрировал больший уровень сывороточного РЭА и СА 19-9. Второй тип обычно демонстрировал небольшую продукцию муцина и проявлял иммунореактивность к N-кадгерину и (или) NCAM. ВПХК 1-го типа характеризовался несколькими патологическими особенностями, включая большую частоту периневральной инвазии и метастазирования в лимфатические узлы. Хотя логарифмический тест показал, что ВПХК 1-го типа сопровождаются значительно худшей выживаемостью, при регрессионном анализе Кокса не отмечено прогностической значимости этого гистологического подтипа. Генетический анализ

показал, что мутация *KRAS* была значительно более частой при ВПХК 1-го типа, тогда как мутация *IDH* и транслокация *FGFR2* были ограничены ВПХК 2-го типа.

В 2018 г. на основе проведенного анализа патогистологических особенностей ВПХК после резекций печени у 184 больных была предложена гистологическая классификация, включающая 4 подтипа ВПХК: 1-й — из крупных желчных протоков, 2-й — из малых желчных протоков, преимущественно канальцевый, 3-й — из малых желчных протоков, преимущественно анастомозирующий (холангиолярный) и 4-й — неопределенный [12]. ВПХК из мелких желчных протоков был наиболее распространенным подтипом. ВПХК из крупных желчных протоков ассоциировался с продукцией муцина ($p < 0,001$), периневральной инвазией ($p = 0,002$), окрашиванием СА19-9 ($p < 0,001$), CK7⁺, CK19⁺, иммунофенотипом CD56⁻ ($p = 0,005$) и отрицательной гибридизацией альбуминовой РНК *in situ* ($p < 0,001$). Альбумин был положительным в 71% наблюдений ВПХК из малых желчных протоков и в 18% наблюдений ВПХК из крупных желчных протоков ($p = 0,0021$). В 85% альбумин-положительных опухолей отсутствовал внеклеточный муцин ($p < 0,001$). Однако после дальнейшего подробного изучения влияния указанных гистологических подтипов на БВ не было обнаружено достоверных различий между предложенными подтипами. Авторы пришли к выводу, что нет достаточных доказательств целесообразности предложенной ими дополнительной классифи-

кации ВПХК из малых желчных протоков на тубулярный (канальцевый) и анастомозирующий (холангиолярный) подтипы.

В результате проведенного исследования также считаем, что в клинической практике нецелесообразно дополнительно делить ВПХК из мелких желчных протоков на тубулярный и анастомозирующий варианты. Учитывая выраженную гетерогенность ВПХК, полагаем, что необходимо рутинно определять два подтипа ВПХК — из мелких и крупных желчных протоков, что позволит стратифицировать факторы риска, влияющие на прогноз заболевания.

По данным исследователей из Азии [13], ВПХК из крупных протоков более распространен в их популяции, однако в ряде работ европейских авторов [14] показано, что, напротив, в когорте пациентов с ВПХК распространен вариант из мелких желчных протоков. В обсуждаемом исследовании патогистологический подтип из крупных протоков выявлен у 51% пациентов, а ВПХК из мелких желчных протоков — у 49% больных, что противоречит данным европейских исследователей.

Интерес к изучению влияния патогистологических подтипов ВПХК на прогноз и выживаемость неуклонно растет. В том же исследовании [13] было отмечено, что сильная экспрессия маркеров воспаления и слабая экспрессия маркеров пролиферации (phospho-ERK1/2, Ki-67) при ВПХК из малых протоков может быть связана с лучшим исходом. В другой работе [14] было установлено, что при КПВПХК ОВ была меньше, чем при МПВПХК. Однако по тем же данным из 116 больных МПВПХК выявлен у 73,3% пациентов. В другом исследовании [15] на основе анализа 232 пациентов с ВПХК медиана ОВ оказалась больше у больных с МПВПХК и составила 35,17 мес, а у больных с КПВПХК — 24,37 мес.

В обсуждаемом исследовании ОВ пациентов с МПВПХК была больше, чем пациентов с КПВПХК. В связи с этим крайне актуальным считаем дальнейшее изучение молекулярных особенностей различных подтипов ВПХК для стратификации различных молекулярных подтипов ВПХК и их влияния на выживаемость. По данным ряда авторов [16], изменения в *IDH1/2*, *BAP1* или *FGFR2* являются характерными молекулярными особенностями МПВПХК. Мутации в *KRAS* и *SMAD4* и амплификацию *MDM2* в основном наблюдают при КПВПХК. С-реактивный белок и N-кадгерин обычно экспрессируют МПВПХК, а S100P является маркером КПВПХК.

При КПВПХК отмечают значительную частоту мутаций онкогенов и генов-супрессоров опухолей, таких как *KRAS* (15–30%) и *TP53* (10–40%) [17]. Мутируют и другие гены, такие

как *BRAF*, *PI3CA*, *PTEN*, *MDM2*, *EGFR*, *ERBB2/HER2*, *PRKACA*, *PRKACB* и проч. Напротив, при МПВПХК определяют мутации *IDH1/2* (10–30%), а также слияния *FGFR2* (10–25%), *BRCA 4/1* (9%) и *VAR25* (1–3%) [18]. При изучении факторов риска установлено, что цирроз печени, вирусный гепатит В и С, стеатогепатит являются значимыми для формирования МПВПХК, а первичный склерозирующий холангит или инвазия печеночного сосальщика — для КПВПХК. Кроме того, при КПВПХК фоновыми заболеваниями часто являются интраэпителиальная неоплазия желчи (BiIN) и внутрипротоковые папиллярные новообразования желчного протока (IPNB) [18].

Предложено также разделять ВПХК на “плохой” и “лучший” молекулярный подтипы с отчетливыми клинико-патологическими различиями, которые демонстрируют разную выживаемость и клинические исходы. Как правило, “плохой” прогностический молекулярный подтип связан с мутацией *KRAS*. Кроме того, изменения *BRAF*, *ERBB2* и *HER* часто наблюдают при “плохом” прогностическом подтипе. В то же время мутацию *IDH* и слияние *FGFR* обычно наблюдают при “лучшем” прогностическом подтипе ВПХК [19].

Таким образом, мы согласны с мнением большинства исследователей [18, 20–22] в том, что установление молекулярных подтипов может способствовать развитию эффективной подтип-специфической терапевтической молекулярной таргетной терапии в будущем и требует дальнейшего изучения.

Ограничения исследования

Работа является ретроспективной и включает небольшое число наблюдений ввиду редкости заболевания. Требуется дальнейшее накопление опыта и проведение многоцентровых исследований.

● Заключение

В результате анализа влияния патогистологических подтипов ВПХК установлено, что рутинная диагностика мелкопротокового и крупнопротокового вариантов ВПХК является необходимой в клинической практике и позволяет стратифицировать факторы риска, влияющие на прогноз заболевания.

Участие авторов

Ефанов М.Г. — концепция, ответственность за целостность всех частей статьи.

Карнаухов Н.С. — концепция, редактирование статьи.

Брицкая Н.Н. — сбор и обработка материала, написание статьи.

Макаренко Н.В. — сбор и обработка материала.

Тараканов П.В. — сбор и обработка материала, написание статьи.

Фисенко Д.В. — сбор и обработка материала.

Цвиркун В.В. — концепция, редактирование статьи.

Authors contributions

Efanov M.G. — concept, responsibility for the integrity of all parts of paper.

Karnaikhov N.S. — concept, editing.

Britskaia N.N. — data collection and analysis, writing text.

Makarenko N.V. — data collection and analysis.

Tarakanov P.V. — data collection and analysis, writing text.

Fisenko D.V. — data collection and analysis.

Tsvirkun V.V. — concept, editing.

Список литературы [References]

- Clements O., Eliahoo J., Kim J.U., Taylor-Robinson S.D., Khan S.A. Risk factors for intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma: a systematic review and meta-analysis. *J. Hepatol.* 2020; 72 (1): 95–103. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.09.007>
- Nakanuma Y., Sato Y., Harada K., Sasaki M., Xu J., Ikeda H. Pathological classification of intrahepatic cholangiocarcinoma based on a new concept. *World J. Hepatol.* 2010; 2 (12): 419–247. <https://doi.org/10.4254/wjh.v2.i12.419>
- Kendall T., Verheij J., Gaudio E., Evert M., Guido M., Goepfert B., Carpino G. Anatomical, histomorphological and molecular classification of cholangiocarcinoma. *Liver Int.* 2019; 39 Suppl. 1: 7–18. <https://doi.org/10.1111/liv.14093>
- Aishima S., Oda Y. Pathogenesis and classification of intrahepatic cholangiocarcinoma: different characters of perihilar large duct type versus peripheral small duct type. *J. Hepatobiliary Pancreat. Sci.* 2015; 22 (2): 94–100. <https://doi.org/10.1002/jhbp.154>
- Liau J.Y., Tsai J.H., Yuan R.H., Chang C.N., Lee H.J., Jeng Y.M. Morphological subclassification of intrahepatic cholangiocarcinoma: etiological, clinicopathological, and molecular features. *Mod. Pathol.* 2014; 27 (8): 1163–1173. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2013.241>
- European Association for the Study of the Liver. EASL-ILCA Clinical Practice Guidelines on the management of intrahepatic cholangiocarcinoma. *J. Hepatol.* 2023; 79 (1): 181–208. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2023.03.010>
- Kubo S., Shinkawa H., Asaoka Y., Ioka T., Igaki H., Izumi N., Itoi T., Unno M., Ohtsuka M., Okusaka T., Kadoya M., Kudo M., Kumada T., Kokudo N., Sakamoto M., Sakamoto Y., Sakurai H., Takayama T., Nakashima O., Nagata Y., Hatano E., Harada K., Murakami T., Yamamoto M. Liver Cancer Study Group of Japan Clinical Practice Guidelines for intrahepatic cholangiocarcinoma. *Liver Cancer.* 2022; 11 (4): 290–314. <https://doi.org/10.1159/000522403>
- Vogel A., Bridgewater J., Edeline J., Kelley R.K., Klumpen H.J., Malka D., Primrose J.N., Rimassa L., Stenzinger A., Valle J.W., Ducreux M.; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Biliary tract cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2023; 34 (2): 127–140. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.10.506>
- Abu Hilal M., Aldrighetti L., Dagher I., Edwin B., Troisi R.I., Alikhanov R., Aroori S., Belli G., Besselink M., Briceno J., Gayet B., D'Hondt M., Lesurtel M., Menon K., Lodge P., Rotellar F., Santoyo J., Scatton O., Soubrane O., Sutcliffe R., Van Dam R., White S., Halls M.C., Cipriani F., Van der Poel M., Ciria R., Barkhatov L., Gomez-Luque Y., Ocana-Garcia S., Cook A., Buell J., Clavien P.A., Dervenis C., Fusai G., Geller D., Lang H., Primrose J., Taylor M., Van Gulik T., Wakabayashi G., Asbun H., Cherqui D. The Southampton Consensus Guidelines for laparoscopic liver surgery: from indication to implementation. *Ann. Surg.* 2018; 268 (1): 11–18. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000002524>
- Бредер В.В., Базин И.С., Балахнин П.В., Виршке Э.Р., Косырев В.Ю., Ледин Е.В., Медведева Б.М., Моисеенко Ф.В., Мороз Е.А., Петкаев В.В., Покатаев И.А. Практические рекомендации по лекарственному лечению больных злокачественными опухолями печени и желчевыводящей системы. Практические рекомендации RUSSCO, часть 1. Злокачественные опухоли. 2023; 13 (3s2): 494–538. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-1-494-538>
- Breder V.V., Bazin I.S., Balakhnin P.V., Virshke E.R., Kosyrev V.Yu., Ledin E.V., Medvedeva B.M., Moiseenko F.V., Moroz E.A., Petkau V.V., Pokataev I.A. Practical recommendations for the drug treatment of patients with malignant tumors of the liver and biliary system. RUSSCO practical recommendations, part 1. Malignant tumors. 2023; 13 (3s2): 494–538. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-1-494-538> (In Russian)
- Hayashi A., Misumi K., Shibahara J., Arita J., Sakamoto Y., Hasegawa K., Kokudo N., Fukayama M. Distinct clinicopathologic and genetic features of 2 histologic subtypes of intrahepatic cholangiocarcinoma. *Am. J. Surg. Pathol.* 2016; 40 (8): 1021–1030. <https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000000670>
- Sigel C.S., Drill E., Zhou Y., Basturk O., Askan G., Pak L.M., Vakiani E., Wang T., Boerner T., Do R.K.G., Simpson A.L., Jarnagin W., Klimstra D.S. Intrahepatic cholangiocarcinomas have histologically and immunophenotypically distinct small and large duct patterns. *Am. J. Surg. Pathol.* 2018; 42 (10): 1334–1345. <https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000001118>
- Chung T., Rhee H., Nahm J.H., Jeon Y., Yoo J.E., Kim Y.J., Han D.H., Park Y.N. Clinicopathological characteristics of intrahepatic cholangiocarcinoma according to gross morphologic type: cholangiolocellular differentiation traits and inflammation- and proliferation-phenotypes. *HPB (Oxford).* 2020; 22 (6): 864–873. <https://doi.org/10.1016/j.hpb.2019.10.009>
- Kinzler M.N., Schulze F., Bankov K., Gretser S., Becker N., Lechner R., Stehle A., Abedin N., Trojan J., Zeuzem S., Schnitzbauer A.A., Wild P.J., Walter D. Impact of small duct- and large duct type on survival in patients with intrahepatic cholangiocarcinoma: results from a German tertiary center. *Pathol. Res. Pract.* 2022; 238: 154126. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2022.154126>
- Gerber T.S., Müller L., Bartsch F., Gröger L.K., Schindeldecker M., Ridder D.A., Goepfert B., Möhler M., Dieber C., Lang H., Roth W., Kloeckner R., Straub B.K. Integrative analysis of intrahepatic cholangiocarcinoma subtypes for improved patient stratification: clinical, pathological, and radiological considerations. *Cancers (Basel).* 2022; 14 (13): 3156. <https://doi.org/10.3390/cancers14133156>
- Zen Y. Intrahepatic cholangiocarcinoma: typical features, uncommon variants, and controversial related entities. *Hum. Pathol.* 2023; 132: 197–207. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2022.06.001>

17. Guedj N. Pathology of cholangiocarcinomas. *Curr. Oncol.* 2022; 30 (1): 370–380. <https://doi.org/10.3390/curroncol30010030>
18. Banales J.M., Marin J.J.G., Lamarca A., Rodrigues P.M., Khan S.A., Roberts L.R., Cardinale V., Carpino G., Andersen J.B., Braconi C., Calvisi D.F., Perugorria M.J., Fabris L., Boulter L., Macias R.I.R., Gaudio E., Alvaro D., Gradilone S.A., Strazzabosco M., Marziani M., Coulouarn C., Fouassier L., Raggi C., Invernizzi P., Mertens J.C., Moncsek A., Rizvi S., Heimbach J., Koerkamp B.G., Bruix J., Forner A., Bridgewater J., Valle J.W., Gores G.J. Cholangiocarcinoma 2020: the next horizon in mechanisms and management. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2020; 17 (9): 557–588. <https://doi.org/10.1038/s41575-020-0310-z>
19. Ahn K.S., O'Brien D., Kang Y.N., Mounajjed T., Kim Y.H., Kim T.S., Kocher J.A., Allotey L.K., Borad M.J., Roberts L.R., Kang K.J. Prognostic subclass of intrahepatic cholangiocarcinoma by integrative molecular-clinical analysis and potential targeted approach. *Hepatol. Int.* 2019; 13 (4): 490–500. <https://doi.org/10.1007/s12072-019-09954-3>
20. Ahn K.S., Kang K.J. Molecular heterogeneity in intrahepatic cholangiocarcinoma. *World J. Hepatol.* 2020; 12 (12): 1148–1157. <https://doi.org/10.4254/wjh.v12.i12.1148>
21. Andersen J.B., Spee B., Blechacz B.R., Avital I., Komuta M., Barbour A., Conner E.A., Gillen M.C., Roskams T., Roberts L.R., Factor V.M., Thorgeirsson S.S. Genomic and genetic characterization of cholangiocarcinoma identifies therapeutic targets for tyrosine kinase inhibitors. *Gastroenterology.* 2012; 142 (4): 1021–1031.e15. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2011.12.005>
22. Ma B., Meng H., Tian Y., Wang Y., Song T., Zhang T., Wu Q., Cui Y., Li H., Zhang W., Li Q. Distinct clinical and prognostic implication of IDH1/2 mutation and other most frequent mutations in large duct and small duct subtypes of intrahepatic cholangiocarcinoma. *BMC Cancer.* 2020; 20 (1): 318. <https://doi.org/10.1186/s12885-020-06804-6>

Сведения об авторах [Authors info]

Ефанов Михаил Германович — доктор мед. наук, заведующий отделом гепатопанкреатобилиарной хирургии ГБУЗ “МКНЦ им. А.С. Логинова” ДЗ г. Москвы. <https://orcid.org/0000-0003-0738-7642>. E-mail: m.efanov@mknc.ru

Карнаухов Николай Сергеевич — канд. мед. наук, заведующий патологоанатомическим отделением ГБУЗ “МКНЦ им. А.С. Логинова” ДЗ г. Москвы. <https://orcid.org/0000-0003-0889-2720>. E-mail: nick07@bk.ru

Брицкая Наталья Николаевна — канд. мед. наук, соискатель ГБУЗ “МКНЦ им. А.С. Логинова” ДЗ г. Москвы. <https://orcid.org/0000-0003-3286-1780>. E-mail: britska_surg@mail.ru

Макаренко Надежда Викторовна — научный сотрудник патологоанатомического отделения ГБУЗ “МКНЦ им. А.С. Логинова” ДЗ г. Москвы. <https://orcid.org/0000-0001-7990-3170>. E-mail: makarenko.pathologist@gmail.com

Тараканов Павел Витальевич — канд. мед. наук, научный сотрудник отделения гепатопанкреатобилиарной хирургии ГБУЗ “МКНЦ им. А.С. Логинова” ДЗ г. Москвы. <https://orcid.org/0000-0002-8358-6603>. E-mail: p.tarakanov@mknc.ru

Фисенко Денис Викторович — младший научный сотрудник отделения гепатопанкреатобилиарной хирургии ГБУЗ “МКНЦ им. А.С. Логинова” ДЗ г. Москвы. <https://orcid.org/0000-0001-8871-964X>. E-mail: d.fisenko@mknc.ru

Цвиркун Виктор Викторович — доктор мед. наук, профессор, главный научный сотрудник ГБУЗ “МКНЦ им. А.С. Логинова” ДЗ г. Москвы. <https://orcid.org/0000-0001-5169-2199>. E-mail: tsvirkunvv@mail.ru

Для корреспонденции*: Ефанов Михаил Германович — e-mail: m.efanov@mknc.ru

Mikhail G. Efanov — Doct. of Sci. (Med.), Head of the Hepatopancreatobiliary Surgery Department, Moscow Clinical Scientific Center named after A.S. Loginov. <https://orcid.org/0000-0003-0738-7642>. E-mail: m.efanov@mknc.ru

Nikolai S. Karnaukhov — Cand. of Sci. (Med.), Head of the Pathology Department, Moscow Clinical Scientific Center named after A.S. Loginov. <https://orcid.org/0000-0003-0889-2720>. E-mail: nick07@bk.ru

Natalia N. Britskaia — Cand. of Sci. (Med.), Doctoral Candidate, Moscow Clinical Scientific Center named after A.S. Loginov. <https://orcid.org/0000-0003-3286-1780>. E-mail: britska_surg@mail.ru

Nadezhda V. Makarenko — Researcher Associate of the Pathology Department, Moscow Clinical Scientific Center named after A.S. Loginov. <https://orcid.org/0000-0001-7990-3170>. E-mail: makarenko.pathologist@gmail.com

Pavel V. Tarakanov — Cand. of Sci. (Med.), Researcher of the Hepatopancreatobiliary Surgery Department, Moscow Clinical Scientific Center named after A.S. Loginov. <https://orcid.org/0000-0002-8358-6603>. E-mail: p.tarakanov@mknc.ru

Denis V. Fisenko — Junior Researcher of the Hepatopancreatobiliary Surgery Department, Moscow Clinical Scientific Center named after A.S. Loginov. <https://orcid.org/0000-0001-8871-964X>. E-mail: d.fisenko@mknc.ru

Victor V. Tsvirkun — Doct. of Sci. (Med.), Professor, Chief Researcher, Moscow Clinical Scientific Center named after A.S. Loginov. <https://orcid.org/0000-0001-5169-2199>. E-mail: tsvirkunvv@mail.ru

For correspondence*: Mikhail G. Efanov — e-mail: m.efanov@mknc.ru

Статья поступила в редакцию журнала 9.09.2024.
Received 9 September 2024.

Принята к публикации 28.01.2025.
Accepted for publication 28 January 2025.