

Облигатные предраковые изменения внепеченочных желчных протоков: билиарная интраэпителиальная неоплазия, внутрипротоковая папиллярная неоплазия

Д.Э. Сураев¹, О.В. Паклина^{2,3}, Д.В. Калинин³, Д.Ю. Каннер¹

¹ ГБУЗ Московская городская онкологическая больница № 62 Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия

² ГБУЗ Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия

³ ГФБУ Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского Минздрава России, Москва, Россия

Резюме. Стенозы внепеченочных желчных протоков – значимая диагностическая проблема в клинической практике. До 40% стенозов внепеченочных желчных протоков приходится на долю билиарной интраэпителиальной неоплазии (Biliary Intraepithelial Neoplasia, BilIN) и внутрипротоковой папиллярной неоплазии (Intraductal Papillary Neoplasia of Bile Ducts, IPNB). Риск развития холангиоцеллюлярного рака на фоне BilIN и IPNB вырастает в 160 раз. Показано, что предиктором перехода BilIN и IPNB в холангиоцеллюлярный рак является мутация гена *KRAS*. Ведущую роль в диагностике стенозов играет гистологическое исследование биопсийного материала. Предложены критерии для оценки степени дисплазии в BilIN и IPNB, установлены подтипы IPNB, выявлены наиболее частые мутации в BilIN и IPNB, рекомендованы иммуногистохимические маркеры для определения типа/подтипа стеноза и оценки степени дисплазии эпителия. До сих пор поражения внепеченочных желчных протоков, являющиеся причиной возникновения стенозов или предраковыми процессами, – одна из наиболее актуальных тем в гепатопанкреатобилиарной патологии. На данном этапе необходимо разработать простые алгоритмы гистологической диагностики и внедрить в практику дополнительные методы морфологического исследования.

Ключевые слова: стеноз, билиарная интраэпителиальная неоплазия, внутрипротоковая папиллярная неоплазия, дисплазия, мутации, иммуногистохимическая диагностика

Для корреспонденции: Дмитрий Эдуардович Сураев. E-mail: surik195@ya.ru

Для цитирования: Сураев Д.Э., Паклина О.В., Калинин Д.В., Каннер Д.Ю. Облигатные предраковые изменения внепеченочных желчных протоков: билиарная интраэпителиальная неоплазия, внутрипротоковая папиллярная неоплазия. *Клин. эксп. морфология*. 2025;14(2):16–26. DOI: 10.31088/СЕМ2025.14.2.16-26.

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного бюджетного финансирования.

Статья поступила 29.07.2024. **Получена после рецензирования** 14.08.2024. **Принята в печать** 26.09.2024.

Precancerous changes of extrahepatic bile ducts: biliary intraepithelial neoplasia and intraductal papillary neoplasm of the bile duct

D.E. Suraev¹, O.V. Paklina^{2,3}, D.V. Kalinin³, D. Yu. Kanner¹

¹ Moscow City Oncology Hospital No. 62, Moscow, Russia

² The Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia

³ A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, Moscow, Russia

Abstract. Stenosis of extrahepatic bile ducts is a significant diagnostic problem in clinical practice. Up to 40% of extrahepatic bile duct stenoses are due to biliary intraepithelial neoplasia (BilIN) and intraductal papillary neoplasm (IPNB). The risk of developing cholangiocellular carcinoma against the background of BilIN and IPNB increases 160 times. The mutation of the *KRAS* gene has been shown to be the predictor of the transition of BilIN and IPNB to cholangiocellular carcinoma. Histological examination of biopsy material plays a crucial role in diagnosing stenosis. There have already been established criteria for assessing the degree of dysplasia in BilIN and IPNB, IPNB subtypes, and the most common and characteristic mutations in BilIN and IPNB. Moreover, immunohistochemical markers were recommended to determine the type/subtype of stenosis and assess the degree of epithelial dysplasia. Until now, lesions of extrahepatic

gallbladder as a cause of stenosis or precancerous processes are one of the most pressing topics in hepatopancreatobiliary pathology. Thus, at this stage, it is necessary to develop simple algorithms for histological diagnosis, identify and introduce into practice additional methods of morphological research.

Keywords: stenosis, biliary intraepithelial neoplasia, intraductal papillary neoplasm, dysplasia, mutations, immunohistochemical diagnosis

Corresponding author: Dmitrii E. Suraev. E-mail: surik195@ya.ru

For citation: Suraev D.E., Paklina O.V., Kalinin D.V., Kanner D.Yu. Precancerous changes of extrahepatic bile ducts: biliary intraepithelial neoplasia and intraductal papillary neoplasm of the bile duct. Clin. exp. morphology. 2025;14(2):16–26 (In Russ.). DOI: 10.31088/CEM2025.14.2.16-26.

Funding. The study was carried out within the framework of state budget funding.

Received 29.07.2024. Received in revised form 14.08.2024. Accepted 26.09.2024.

Введение

Повреждения внепеченочных желчных протоков (ЖП), приводящие к стенозу/обтурации просвета, – значимая диагностическая проблема в клинической практике [1, 2]. В большинстве случаев причиной стенозов внепеченочных ЖП являются опухоли, из них до 40% приходится на долю неоплазий с неопределенным потенциалом злокачественности, включающих в себя билиарную интраэпителиальную неоплазию (Biliary Intraepithelial Neoplasia, BilIN) и внутрипротоковую папиллярную неоплазию (Intraductal Papillary Neoplasm of the Bile Ducts, IPNB) [3]. Несмотря на то, что в последней классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ, 2019) подробно изложены гистологические критерии оценки данных неоплазий, до сих пор остаются пробелы и трудности их применения для исследования биоптатов малых размеров. Проблема диагностики обусловлена относительно низкой частотой встречаемости злокачественных новообразований внепеченочных ЖП в мире (1,02 на 100 000 человек) и трудностью доступа во время выполнения эндоскопических исследований [3]. Дифференциальная диагностика стенозов ЖП крайне важна, так как она определяет дальнейшую тактику ведения пациентов и исход заболевания. Лабораторно-инструментальные исследования позволяют только предположить вероятную причину стеноза, однако почти в 50% случаев окончательная этиология стенозов остается нераспознанной [4].

Цели данного обзора литературы – освещение морфологических критериев при BilIN и IPNB, а также понимание их биологии.

Эпидемиология

По данным классификации ВОЗ 2019 года, 70% случаев IPNB приходится на внутривнутрипеченочные ЖП, а 30% случаев – на внепеченочные. Случаи выявления BilIN чрезвычайно редки и составляют от 0,1 до 5% обнаруженных опухолевых поражений внепеченочных ЖП [5]. Поражения ЖП, такие как BilIN и IPNB, характерны для эндемичных по холангиоцеллюлярному раку (ХЦР) стран Юго-Восточной Азии [5]. Соотношение женщин и мужчин – 1:1,3. Средний возраст пациентов варьирует от 60 до 69 лет [6–10]. В 70% случаев BilIN и IPNB выступают в качестве облигатных предраковых

процессов [11, 12]. Риск развития ХЦР на фоне BilIN и IPNB вырастает в 160 раз [9, 10, 13].

Этиология

К ведущим этиологическим факторам возникновения BilIN и IPNB внепеченочных ЖП относят аномалии развития ЖП (26–34% случаев), холедохолия (10–18,5%), паразитарную инвазию *Opisthorchis* и *Clonorchis* (10%), цирроз печени разной этиологии, вирусные гепатиты В и С (2–6%), употребление алкоголя (3%), табакокурение (2% случаев), хронический аутоиммунный панкреатит [5, 9, 14, 15]. Описанные этиологические факторы запускают сложную многоступенчатую последовательность дисплазия–рак [16–18].

Молекулярно-генетические нарушения

В процессе эмбриогенеза дистальная часть внепеченочных ЖП развивается из клеток-предшественников желчных протоков поджелудочной железы под влиянием транскрипционных факторов SOX17 и PDX1 [19]. Нишами стволовых клеток внепеченочных ЖП у взрослого человека являются перибиллярные железы [20, 21]. Есть данные, что одним из источников развития ХЦР могут быть перибиллярные железы, содержащие стволовые клетки [20–22].

М. Hsu et al. показали, что предиктор перехода BilIN и IPNB в ХЦР – мутация гена *KRAS* как наиболее частая при этом новообразовании (33% случаев) [23]. Наоборот, мутацию онкогена *p53* рассматривают как более позднее событие в развитии ХЦР, так как не выявили его гиперэкспрессию в BilIN и IPNB, что подтверждено в исследовании М. Nagao et al. [23, 24]. Частота встречаемости мутаций в IPNB варьирует в зависимости от типа поражения [6, 7].

При поиске маркеров ранней диагностики ХЦР на основе изучения микро-РНК нормального эпителия внепеченочных ЖП, BilIN и ХЦР выявлено, что снижение miR-451a характерно для перехода BilIN в ХЦР [25].

В 2022 году была создана модель канцерогенеза для изучения механизмов возникновения ХЦР через BilIN и IPNB на основании определяющих транскрипционных факторов и частых мутаций (Н. Tomita et al.) [26]. В основе модели канцерогенеза лежали два сигналь-

ных пути онкогенеза: RAS и TGFβ/SMAD. По данным специалистов, аномальная экспрессия фактора роста FGF10 приводит к развитию гиперплазии эпителия панкреатобилиарной зоны [26–28]. Наряду с этим было показано, что сочетание мутаций KRAS, TP53, SMAD4 и потеря CDKN2A/CDKN2B (включая P16INK4A) у генно-модифицированных мышей ассоциированы с переходом BilIN и IPNB в ХЦР [26].

Клинико-инструментальная диагностика

В настоящее время патогномичных лабораторных маркеров для диагностики BilIN и IPNB нет [8, 29–34]. Например, сывороточные маркеры СА-19 и СЕА недостаточно чувствительны даже при ранних стадиях развития ХЦР, таким образом их применение с целью диагностики воспалительных, реактивных изменений в эпителии внепеченочных ЖП, а также использование с целью диагностики BilIN и IPNB нецелесообразно [35]. Изменения уровней аланинаминотрансферазы, аспаргатаминотрансферазы, щелочной фосфатазы и гамма-глутамилтрансферазы носят неспецифический характер [36]. Отмечено, что использование сывороточного маркера s-p53-Abs в сочетании с СА-19 и СЕА может обладать достаточной чувствительностью при диагностике ранних форм ХЦР [35].

Ведущими и наиболее распространенными инструментальными методами диагностики BilIN и IPNB являются ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости, компьютерная томография (КТ) с контрастированием, магнитно-резонансная томография (МРТ) с контрастированием, магнитно-резонансная холангиопанкреатография (МРХПГ), эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография (ЭРХПГ), хо-

лангиоскопия и эндоскопическая ультрасонография (ЭУС) [9, 29–34].

Первичный диагностический поиск начинают с УЗИ. BilIN определяется как локальное сужение просвета ЖП с утолщением его стенки и дилатацией проксимальных ЖП. При УЗИ IPNB характеризуется как узловое образование различной экзогенности с дилатацией проксимальных ЖП. Аналогичная картина УЗИ наблюдается и при ХЦР, что не позволяет провести дифференциальную диагностику между BilIN, IPNB и ХЦР.

До развития стеноза BilIN не имеет специфических КТ и МРТ признаков [3, 29, 37–39]. IPNB – более частая находка во время проведения МРТ и МРХПГ по сравнению с BilIN. Особенности МРТ визуализации IPNB основаны на соотношении тканевого/папиллярного и муцинозного компонентов поражения. В настоящее время определены четыре рентгенологических типа роста IPNB (табл. 1) [37–39].

При проведении ЭРХПГ и МРХПГ для BilIN и IPNB характерно неспецифическое сужение внепеченочных ЖП с видимым внутрипросветным дефектом наполнения контрастного вещества и дилатацией ЖП выше уровня поражения [11, 29, 38].

При холангиоскопии BilIN определяется как плоскоприподнятое образование с измененным сосудистым рисунком [11]. Во время холангиоскопии при обнаружении IPNB в ЖП визуализируются массивные папиллярные разрастания и скопления прозрачных слизистых масс в просвете [40].

ЭУС позволяет с высокой точностью выявлять стенозы внепеченочных ЖП. По данным литературы, чувствительность метода составляет 87–90%, а специфичность 88–98%. Для стенозов внепеченочных ЖП

Таблица 1 | Table 1

Рентгенологическая характеристика BilIN и IPNB | X-ray characteristics of BilIN and IPNB

BilIN IPNB	Тип роста Growth type	Характеристики Characteristics
BilIN	Плоский Flat growth pattern	Неспецифическое сужение желчного протока и утолщение его стенки Nonspecific narrowing of the bile duct and thickening of its wall
IPNB	Полиповидный Polypoid intraductal growth pattern	Округлое внутрипротоковое образование с неровной поверхностью. Проксимальные протоки расширены Round intraductal formation with an uneven surface. The Dilated proximal ducts
	Кистозный Cystic growth pattern	Одно-/многокамерные кисты с утолщенными стенками. Могут проследиваться округлые пристеночные образования Single/multi-chamber cysts with thickened walls. Rounded wall formations can be traced
	Цилиндроподобный Castlike intraductal growth pattern	Вытянутое внутрипротоковое образование с неровной поверхностью. Просвет протока неравномерно сужен и сохраняет непрерывные контуры An elongated intraductal formation with an uneven surface. The lumen of the duct is unevenly narrowed and maintains continuous contours
	Диффузный Mucosal spreading growth pattern	Множественные пристеночные внутрипротоковые, папиллярные разрастания по типу кораллового рифа. При избыточной продукции муцина наблюдается расширение протока Multiple parietal intraductal, papillary growth of the coral reef type. Dilated ducts in excessive mucin production

выделены критерии ЭУС, позволяющие предположить их доброкачественный или злокачественный характер (табл. 2) [4, 29, 30–33].

Гистологическая диагностика

Первые подходы к классификации BilIN были изложены в середине 1980-х годов. Согласно первой классификации, выделены гиперплазия эпителия ЖП, дисплазия эпителия ЖП, карцинома *in situ* ЖП. С 2005 по 2019 год использовалась трехбалльная система оценки степени дисплазии в BilIN: BilIN-1, BilIN-2, BilIN-3 (табл. 3) [5, 41].

С 2019 года и по настоящее время используется двухуровневая система градации BilIN (табл. 3) [5, 41, 42].

В 2019 году ВОЗ охарактеризовала IPNB как полиповидные образования внепеченочных ЖП (ВПЖП), которые полностью или частично обтурируют просвет ВПЖП. Также ВОЗ было предложено выделять два типа IPNB. В основу классификации легли гистологические особенности IPNB, наличие/отсутствие секреции муцина, локализация, степень агрессивности, склонность к инвазивному росту и переходу в ХЦР и сродство IPNB с внутритротоковой муцинозной неоплазией поджелудочной железы (Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm, IPMN) (табл. 4).

Отмечено, что IPNB можно рассматривать как аналог IPMN, но с локализацией во внепеченочных ЖП. IPNB типа 1 и IPMN имеют схожие черты. Например, кишечный подтип IPNB характеризуется частыми мута-

Таблица 2 | Table 2

ЭУС критерии стенозов внепеченочных желчных протоков | EUS criteria of extrahepatic bile duct stenosis

Признак Sign	Злокачественный стеноз Malignant stenosis	Доброкачественный стеноз Benign stenosis
Эктазия желчных протоков Ectasia of bile ducts	+	+/-
Утолщение стенки желчных протоков Thickening of the wall of bile ducts	+	-
Гиперэхогенные включения Hyperechoic inclusions	-	+
Гипоэхогенное пристеночное образование Hypoechoic mural formation	+	-
Неровный внутренний контур Uneven inner contour	+	-
Нечеткий внешний контур Indistinct outer contour	+	-
Регионарная лимфаденопатия Regional lymphadenopathy	+	+/-

Таблица 3 | Table 3

Изменение подходов к диагностике эпителиальных неоплазий внепеченочных желчных протоков | Changing approaches to the diagnosis of epithelial neoplasia of extrahepatic bile ducts

Год Year	Характер изменений Nature of changes					
1980	Гиперплазия эпителия желчных протоков Hyperplasia of the bile duct epithelium	Дисплазия эпителия желчных протоков Dysplasia of the bile duct epithelium	Карцинома <i>in situ</i> Carcinoma <i>in situ</i>			
2005	BilIN 1–3					
	Рост Growth	КА CA	ЯП NP	ПЯ NPol	ЯЦС NCR	ЩК BB
• BilIN-1	Поверхностный Surface	+	+/-	+/-	+	-
• BilIN-2	Микропапиллярный Micropapillary	++	++	++	++	+/-
• BilIN-3	Микропапиллярный Micropapillary	+++	+++	+++	+++	+++
2019	BilIN low-grade	BilIN high-grade				

КА | CA – степень выраженности клеточной атипии | cellular atypia severity;
 ЯП | NP – степень выраженности ядерного полиморфизма | nuclear polymorphism severity;
 ПЯ | NPol – степень выраженности потери полярности ядер | severity of loss of nuclear polarity;
 ЯЦС | NCR – степень сдвига ядерно-цитоплазматического соотношения в сторону ядра | nuclear-to-cytoplasmic ratio shift towards the nucleus;
 ЩК | BB – степень выраженности нарушения щеточной каемки | brush border disturbance severity

Характеристика IPNB типа 1 и 2 (ВОЗ, 2019) | Characteristics of IPNB types 1 and 2 (WHO, 2019)

Параметры Parameters	Тип 1 Type 1	Тип 2 Type 2
Локализация Location	Внутрипеченочные желчные протоки Intrahepatic bile ducts	Внепеченочные желчные протоки Extrahepatic bile ducts
Подтип Subtype	Желудочный, кишечный Gastric, intestinal	Кишечный, панкреатобилиарный Intestinal, pancreatobiliary
Продукция муцина Mucin production	Частая Frequent	Редкая Rare
Степень дисплазии выстилающего эпителия Dysplasia grade	Чаще высокая Frequently high-grade	Высокая High-grade
Инвазивный рост Invasive growth	<50% случаев <50% of cases	>80% случаев >80% of cases
Степень агрессивности Aggression level	Относительно низкая Relatively low	Выше, чем у IPNB типа 1 Higher than IPNB type 1
Схожесть с IPMN Similarity with IPMN	Имитирует IPMN Imitates IPMN	Вариабельно Variable
Послеоперационный прогноз Postoperative prognosis	Относительно благоприятный Relatively favorable	Менее благоприятный, чем у IPNB типа 1 Less favorable than in IPNB type 1

циями *KRAS*, *GNAS* и *RNF43*, которые распространены в IPMN [18]. Стоит отметить, что IPNB кишечного типа вырабатывают внеклеточный муцин только в 1/3 случаев в отличие от IPMN, которые продуцируют обильное количество муцина в большинстве случаев [39]. До сих пор сходства или различия в генетических мутациях между IPNB и IPMN не были полностью исследованы. Показано, что мутации *APC* или *CTNNB1* характерны для панкреатобилиарного подтипа IPNB, но эти мутации редки для IPMN. Следовательно, панкреатобилиарный подтип IPNB не может выступать в качестве аналога IPMN во внепеченочных ЖП [40]. Также отмечено, что все типы IPNB в сравнении с IPMN обла-

дают бóльшим злокачественным потенциалом и чаще ассоциированы с инвазивным ростом злокачественной опухоли [39].

Гистологическое строение IPNB неоднородно. В настоящее время принято деление IPNB на четыре подтипа в зависимости от типа эпителиальных клеток, наличия секреции внутриклеточного и внеклеточного муцина и особенностей строения (табл. 5) [6, 8, 29, 39, 40, 43–46].

Как и в BillN, для всех подтипов IPNB принята двухуровневая система градации: IPNB low-grade (дисплазия эпителия низкой степени) и IPNB high-grade (дисплазия эпителия высокой степени) (табл. 6).

Таблица 5 | Table 5

Гистологическая характеристика подтипов IPNB | Histological characteristics of IPNB subtypes

IPNB	Характеристики Characteristics
Кишечный Intestinal	Тубулярный/тубулярно-ворсинчатый тип роста. Структуры из цилиндрического эпителия с палочковидными ядрами, обильной цитоплазмой. В клетках повышено содержание внутриклеточного муцина. Могут встречаться бокаловидные клетки Tubular/tubular-villous growth type. Structures of columnar epithelium with rod-shaped nuclei and abundant cytoplasm. Increased content of intracellular mucin in the cells. Possible presence of Goblet cells
Панкреатобилиарный Pancreatobiliary	Микропапиллярный тип роста. Структуры из кубического/уплощенного цилиндрического эпителия. Ядра округлые, с видимыми ядрышками. Цитоплазма обильная эозинофильная, с минимальным содержанием внутриклеточного муцина Micropapillary growth type. Structures of cuboidal/flattened columnar epithelium. Round nuclei with visible nucleoli. Abundant eosinophilic cytoplasm with minimal content of intracellular mucin
Желудочный Gastric	Смешанный тип роста. Структуры из цилиндрического эпителия с базально ориентированными ядрами и обильной просветленной цитоплазмой Mixed growth type. Structures of columnar epithelium with basally oriented nuclei and abundant clear cytoplasm
Онкоцитарный Oncocytic	Микропапиллярный тип роста. Структуры из кубического эпителия с овальными ядрами, различимыми ядрышками. Цитоплазма обильная, мелкозернистая эозинофильная с наличием просветов Micropapillary/branching growth type. Structures of cuboidal epithelium with oval nuclei and distinguishable nucleoli. Abundant, fine-grained, eosinophilic cytoplasm with the presence of lumens

Таблица 6 | Table 6

Критерии оценки степени дисплазии BiIN и IPNB (ВОЗ, 2019) | Criteria for assessing the degree of dysplasia BiIN and IPNB (WHO, 2019)

BiIN/IPNB	Степень дисплазии Dysplasia grade	Характеристики Characteristics				
		Рост Growth	ЯП NP	ПЯ NPol	М MA	ЩК BB
BiIN	Low-grade/BiIN-1	Поверхностный Surface	+	–	+	+
	High-grade/BiIN-2-3	Псевдопапиллярный, микропапиллярный Pseudopapillary, micropapillary	+++	+++	+++	+++
IPNB	Low-grade	Папиллярный, микропапиллярный, тубулярный Papillary, micropapillary, tubular	+	–	+	–
	High-grade		+++	+++	+++	–

ЯП | NP – степень выраженности ядерного полиморфизма | nuclear polymorphism severity;
 ПЯ | NPol – степень выраженности потери полярности ядер | severity of loss of nuclear polarity;
 М | MA – степень нарастания митотической активности | degree of increase in mitotic activity;
 ЩК | BB – степень выраженности нарушения щеточной каемки | brush border disturbance severity

При определении молекулярно-биологического статуса облигатных предопухолевых состояний ЖП отмечено, что для BiIN и всех подтипов IPNB характерны цитоплазматическая экспрессия MUC5AC и отсутствие экспрессии SMADA4. В зависимости от степени дисплазии эпителия отмечаются нарастание уровней продукции циклина D1, p53, p21, Ki-67 и снижение уровня экспрессии E-кадгерина и β-катенина. Выработка CDX2, цитокератина 7, цитокератина 20, MUC-1, MUC-2 и p16 варьирует в зависимости от типа неоплазии (табл. 7) [11, 39, 43–45].

Мутационный профиль BiIN и IPNB различных подтипов характеризуется наиболее частыми мутациями KRAS и TP53. Однако среди разных подтипов IPNB мутационный профиль имеет ряд особенностей (табл. 8).

Цитологическая диагностика

Браш-цитология внепеченочных ЖП широко используется в повседневной клинической практике при диагностике билиарных стенозов, так как она может одновременно выполняться с ЭРХП или ЭУС. При цитологическом исследовании определяются клетки цилиндрической/кубической формы, которые группируются в папиллярные структуры. Ядра эпителиальных клеток овальной формы с грубодисперсным хроматином. В зависимости от подтипа IPNB могут обнаруживаться эпителиальные клетки с округлыми ядрами и обильной мелкозернистой эозинофильной цитоплазмой. Выявление групп атипичных клеток с нарушенной ядерной мембраной, анизонуклеозом, повышенным ядерно-цитоплазматическим соотношением характерно для BiIN high-grade и IPNB high-grade [46]. Чувствительность метода составляет от 20 до 70% [47]. Уровень чувствительности браш-цитологии напрямую зависит от размеров опухоли и протяженности стеноза ЖП [47, 48]. Выявлена связь между чувствительнос-

тью браш-цитологии и возрастом пациентов, высоким уровнем билирубина и наличием опухолевой массы при визуализации поперечного сечения. Отмечено, что чувствительность браш-цитологии возрастает при ХЦР, что объясняется выраженной обструкцией ЖП и инвазивным ростом ХЦР [49]. Тем не менее нужно учитывать тот факт, что реактивные изменения эпителия ЖП в результате предшествующего инвазивного вмешательства затрудняют дифференциальную диагностику билиарных новообразований.

Дифференциальная диагностика

BiIN требует дифференциальной диагностики с реактивной атипией эпителия желчных протоков. В отличие от BiIN для реактивной атипии характерен резкий переход от нормального эпителия к эпителию с реактивными изменениями. В окружающих тканях отмечаются изъязвления и воспалительная инфильтрация [5, 12].

Следует отметить, что в перибиллиарных железах также могут наблюдаться поражения, похожие на BiIN. Морфологически они характеризуются псевдопапиллярными и микропапиллярными изменениями в выстилающем эпителии в сочетании с кистозной трансформацией желез. До настоящего времени неясно, можно ли такое поражение называть BiIN перибиллиарных желез и могут ли эти изменения являться источником IPNB с поражением перибиллиарных желез [5, 12, 50].

Воспалительные полипы ЖП, как правило, являются одним из осложнений желчнокаменной болезни, реже послеоперационными осложнениями. Поверхность полипов выстлана изъязвленным эпителием. Иногда отмечаются микропапиллярные разрастания и гиперплазия желез собственной пластинки слизистой оболочки. В выстилающем эпителии обнаруживаются внутриэпителиальные нейтрофилы. Строма представлена грануляционной тканью разной степени зрелости [51].

Таблица 7 | Table 7

Иммуногистохимические характеристики BiIN и IPNB | Immunohistochemical characteristics of BiIN and IPNB

Маркер Marker	BiIN	IPNB			
		кишечный intestinal	панкреатобилиарный pancreatobiliary	желудочный gastric	онкоцитарный oncocytic
MUC-1	+	–	+	–	–
MUC-2	–	+ ¹	–	–	–
MUC5AC	+	+	+	+	+
Цитокератин 7 Cytokeratin 7	+	+	+/- ²	+	–
Цитокератин 20 Cytokeratin 20	–	+	–	–	–
CDX2	+/- ³	+	–	–	–
Циклин D1 Cyclin D1	+	+	+	+	+
S100p	+/- ⁴	–	–	–	–
p16	+/- ⁵	–	–	–	–
p53	Отсутствие экспрессии при дисплазии low-grade. Ядерная экспрессия при дисплазии high-grade No expression in low-grade dysplasia, nuclear expression in high-grade dysplasia				
p21	Отсутствие экспрессии при дисплазии low-grade. Ядерная экспрессия при дисплазии high-grade No expression in low-grade dysplasia, nuclear expression in high-grade dysplasia				
E-кадгерин E-cadherin	Снижение уровня экспрессии при дисплазии high-grade Reduced expression level in high-grade dysplasia				
β-катенин β-catenin	Снижение уровня экспрессии при дисплазии high-grade Reduced expression level in high-grade dysplasia				
Ki-67	Низкий индекс пролиферативной активности (5–10%) при дисплазии low-grade и высокий при дисплазии high-grade Low proliferative activity index (5–10%) for low-grade dysplasia and high for high-grade dysplasia				
SMADA4	Потеря экспрессии Loss of expression				

¹ цитоплазматическая реакция в бокаловидных клетках | cytoplasmic reaction in goblet cells;

² очаговая цитоплазматическая реакция в эпителиальных клетках | focal cytoplasmic reaction in epithelial cells;

³ очаговая ядерная реакция в эпителиальных клетках | focal nuclear reaction in epithelial cells;

⁴ отсутствие экспрессии при дисплазии low-grade, цитоплазматическая экспрессия при дисплазии high-grade | no expression in low-grade dysplasia, cytoplasmic expression in high-grade dysplasia;

⁵ отсутствие экспрессии при дисплазии low-grade, ядерно-цитоплазматическая экспрессия при дисплазии high-grade | no expression in low-grade dysplasia, nuclear-cytoplasmic expression in high-grade dysplasia

Таблица 8 | Table 8

Молекулярно-генетические характеристики BiIN и IPNB | Molecular genetic characteristics of BiIN and IPNB

Мутации Mutations	BiIN	IPNB			
		кишечный intestinal	панкреатобилиарный pancreatobiliary	желудочный gastric	онкоцитарный oncocytic
KRAS	+	+	+	+	+
TP53	+	+	+	+	+
GNAS	–	+	–	–	–
SMADA4	–	+	–	–	–
CDKN1A/B	–	–	+	–	–
CTNNB1	–	+	+	–	–
APC	–	+	+	+	–
RNF43	–	+	–	–	–
BLM	–	–	–	–	–
ASXL1	–	–	–	–	+

Таблица 9 | Table 9

Критерии оценки дисплазии в биопсиях желчных протоков | Criteria for assessing dysplasia in biopsies of bile ducts

Стеноз Stenosis	Рост Growth	ЯП NP	ЯМ NM	ПЯ NPol	ЯЦС NCR	М MA	ИР ITG
Нет дисплазии No dysplasia	Гистоархитектоника сохранена Reserved histoarchitecture	–	–	–	–	–	–
Наличие дисплазии сомнительно Indefinite for dysplasia	Минимальные отклонения Minimum deviations	+/-	+/-	–	+/-	–	–
Дисплазия low-grade Low-grade dysplasia	Псевдопапиллярный, микропапиллярный Pseudopapillary, micropapillary	++	+	+/-	+	+	–
Дисплазия high-grade High-grade dysplasia	Псевдопапиллярный, микропапиллярный, папиллярный Pseudopapillary, micropapillary, papillary	+++	+++	+++	+++	++	–
Карцинома Carcinoma	Тубулярный, криброзный Tubular, cribriform	+++	+++	+++	+++	+++	+

ЯП | NP – степень выраженности ядерного полиморфизма | nuclear polymorphism severity;

ЯМ | NM – степень выраженности изменений ядерной мембраны | severity of changes in nuclear membrane;

ПЯ | NPol – степень выраженности потери полярности ядер | severity of loss of nuclear polarity;

ЯЦС | NCR – степень сдвига ядерно-цитоплазматического соотношения в сторону ядра | degree of nuclear-cytoplasmic displacement towards the nucleus;

М | MA – степень нарастания митотической активности | degree of increase in mitotic activity;

ИР | ITG – наличие/отсутствие инвазивного роста опухоли | presence/absence of invasive tumor growth

Склерозирующий холангит на 10–15% увеличивает риск развития ХЦР. Заболевание характеризуется мультифокальным утолщением стенок ЖП, лимфоцитарной инфильтрацией разной степени выраженности и концентрическим фиброзом стенки ЖП [52–53].

В 2021 году были опубликованы результаты консенсуса между патологоанатомами, на котором определены и утверждены критерии для дифференциальной диагностики причин стенозов внепеченочных ЖП (табл. 9) [3].

Лечение

В настоящее время для подавляющего большинства билиарных стенозов (BillN, IPNB) ведущим методом лечения является хирургическое [54, 55]. При резекции измененных внепеченочных ЖП прерывается патогенетическая связь дисплазия–рак [55–60]. Показано, что при раннем выявлении BillN и IPNB с последующей хирургической резекцией внепеченочных ЖП снижается вероятность развития ХЦР в долгосрочной перспективе [57, 58, 60]. При выявлении ограниченных стенозов с дисплазией эпителия low-grade и низкой мутационной нагрузкой допустимо динамическое наблюдение пациентов с выполнением баллонной дилатации стеноза и консервативной терапией явлений обструктивной желтухи [9, 40].

Заключение

Неопластические поражения внепеченочных желчных протоков, являющиеся причиной стеноза или пред-

раковым процессом, являются одной из наиболее актуальных тем в гепатопанкреатобилиарной патологии. К сожалению, диагностика неинвазивных поражений желчных протоков остается на недостаточном уровне. В предшествующие десятилетия это объяснялось низкой специфичностью лучевой диагностики и трудностью получения клеточного/тканевого материала из новообразования. В настоящее время с развитием эндоскопической ультрасонографии акцент диагностики сместился в сторону морфологической интерпретации полученного биоптата. Дефицит высококвалифицированных кадров среди цитологов и патологоанатомов, специализирующихся в данной области, отсутствие четких гистологических критериев диагностики и целостности в понимании неопластических процессов в желчных протоках являются препятствиями для повышения качества медицинской помощи пациентам, поэтому на данном этапе необходимо разработать простые алгоритмы гистологической диагностики и внедрить в практику дополнительные методы морфологического исследования.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Disclosure. The authors declare no conflict of interest.

Литература/References

1. Громова Е.В., Фрейд Г.Г. Значение морфологических исследований в диагностике билиарной интраэпителиаль-

- ной неоплазии при непаразитарных кистах печени. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2023;6:153–156. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-214-6-153-156.
- Gromova EV, Freynd GG. Significance of morphological studies in the diagnostics of biliary intraepithelial neoplasia in nonparasitic liver cysts. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2023;6:153–156 (In Russ.). DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-214-6-153-156.
- Бредер В.В., Базин И.С., Балахнин П.В., Виришке Э.Р., Косырев В.Ю., Ледин Е.В. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению больных злокачественными опухолями печени и желчевыводящей системы. Злокачественные опухоли. 2022;12(3s2-1):467–529. DOI: 10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-467-529.
Breder VV, Bazin IS, Balakhnin PV, Virshke ER, Kosyrev VYu, Ledin EV et al. Practical recommendations for drug treatment of patients with malignant tumors of the liver and biliary system. Zlokachestvennye opuholi = Malignant Tumors. 2022;12(3s2-1):467–529 (In Russ.). DOI: 10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-467-529.
 - Liu YJ, Rogers J, Liu YZ, Gui X, Jalikis F, Koch L et al. Interobserver agreement in pathologic evaluation of bile duct biopsies. Hum Pathol. 2021;107:29–38. DOI: 10.1016/j.humpath.2020.10.003.
 - Солоднина Е.Н., Старков Ю.Г., Шумкин Л.В. Эндосонография в дифференциальной диагностике стенозов общего желчного протока. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2015;116(4):22–26. Доступно по адресу: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=23662625> (получено 25.07.2024).
Solodnina EN, Starkov YG, Shumkin LV. Endosonography in the differential diagnosis of the common bile duct stenosis. Experimental and clinical gastroenterology. 2015;116(4):22–26 (In Russ.). Available from: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=23662625> (accessed 25.07.2024).
 - The WHO Classification of Tumours Editorial Board (eds.). WHO classification of tumours. Digestive system tumours. V. 1. 5th ed. Lyon: IARC, 2019. 635 p.
 - Goepfert B, Stichel D, Toth R, Fritzsche S, Loeffler MA, Schlitter AM et al. Integrative analysis reveals early and distinct genetic and epigenetic changes in intraductal papillary and tubulopapillary cholangiocarcinogenesis. Gut. 2022;71(2):391–401. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-322983.
 - Wang T, Askan G, Ozcan K, Rana S, Zehir A, Bhanot UK et al. Tumoral intraductal neoplasms of the bile ducts comprise morphologically and genetically distinct entities. Arch Pathol Lab Med. 2023;147(12):1390–401. DOI:10.5858/arpa.2022-0343-OA.
 - You Y, Choi SH, Choi DW, Heo JS, Han IW, Jang KT et al. Recurrence after resection for intraductal papillary neoplasm of bile duct (IPNB) according to tumor location. J Gastrointest Surg. 2020;24(4):804–12. DOI: 10.1007/s11605-019-04235-8.
 - Lluís N, Serradilla-Martín M, Achalandabaso M, Jehaes F, Dasari BVM, Mambrilla-Herrero S et al. Intraductal papillary neoplasms of the bile a European retrospective multicenter observational study (EUR-IPNB study). Int J Surg. 2023;109(4):760–71. DOI: 10.1097/JS9.000000000000280.
 - Paik KY, Heo JS, Choi SH, Choi DW. Intraductal papillary neoplasm of the bile ducts: the clinical features and surgical outcome of 25 cases. J Surg Oncol. 2008;97(6):508–12. DOI: 10.1002/jso.20994.
 - Yoshida N, Aoyagi T, Kimura Y, Naito Y, Izuwa A, Mizoguchi K et al. A rare case of symptomatic grossly-visible biliary intraepithelial neoplasia mimicking cholangiocarcinoma. World J Surg Oncol. 2019;17(1):191. DOI: 10.1186/s12957-019-1737-y.
 - Sato Y, Sasaki M, Harada K, Aishima S, Fukusato T, Ojima H et al. Pathological diagnosis of flat epithelial lesions of the biliary tract with emphasis on biliary intraepithelial neoplasia. J Gastroenterol. 2014;49(1):64–72. DOI: 10.1007/s00535-013-0810-5.
 - Aishima S, Kubo Y, Tanaka Y, Oda Y, Share. Histological features of precancerous and early cancerous lesions of biliary tract carcinoma. J Hepatobiliary Pancreat Sci. 2014;21(7):448–52. DOI: 10.1002/jhbp.71.
 - Xu Z, Fan X, Zhang C, Li Y, Jiang D, Hu F et al. Residual biliary intraepithelial neoplasia without malignant transformation at resection margin for perihilar cholangiocarcinoma does not require expanded resection: a dual center retrospective study. World J Surg Oncol. 2024;22(1):161. DOI: 10.1186/s12957-024-03395-5.
 - Clements O, Eliahoo J, Kim JU, Taylor-Robinson SD, Khan SA. Risk factors for intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma: a systematic review and meta-analysis. J Hepatol. 2020;72(1):95–103. DOI: 10.1016/j.jhep.2019.09.007.
 - Aigner B, Kornprat P, Schöllnast H, Kasperek AK, Mischinger HJ, Haybaeck J. A case of focal small-cell neuroendocrine carcinoma in the vicinity of the extrahepatic bile duct, adjacent to an extensive biliary intraepithelial neoplasm: a diagnostic challenge with major clinical implications. Anticancer Res. 2015;35(9):4821–8. PMID: 26254373.
 - Kaino M, Kaino S, Goma W, Hideura E, Hitosugi T, Harima Y et al. A case of mixed neuroendocrine non-neuroendocrine neoplasm of the distal bile duct with biliary intraepithelial neoplasia. Clin J Gastroenterol. 2021;14(1):297–303. DOI: 10.1007/s12328-020-01174-9.
 - Jain D, Nayak NC. Bile duct changes in different etiologic types of end-stage chronic liver disease: a study on native explant livers. J Clin Pathol. 2012;65(4):348–51. DOI: 10.1136/jclinpath-2011-200472.
 - Spence JR, Lange AW, Lin SC, Kaestner KH, Lowy AM, Kim I et al. Sox17 regulates organ lineage segregation of ventral foregut progenitor cells. Dev Cell. 2009;17(1):62–74. DOI: 10.1016/j.devcel.2009.05.012.
 - AD Burt, LD Ferrell, SG Hubscher. MacSween's Pathology of the Liver. 7th ed. Philadelphia: Elsevier, 2017. 1043 p.
 - Uemura M, Ozawa A, Nagata T, Kurasawa K, Tsunekawa N, Nobuhisa I et al. Sox17 haploinsufficiency results in perinatal biliary atresia and hepatitis in C57BL/6 background mice. Development. 2013;140(3):639–48. DOI: 10.1242/dev.086702.
 - Oikawa T. Cancer stem cells and their cellular origins in primary liver and biliary tract cancers. Hepatology. 2016;64(2):645–51. DOI: 10.1002/hep.28485.
 - Hsu M, Sasaki M, Igarashi S, Sato Y, Nakanuma Y. KRAS and GNAS Mutations and p53 overexpression in biliary intraepithe-

- lial neoplasia and intrahepatic cholangiocarcinomas. *Cancer*. 2013;119(9):1669–74. DOI: 10.1002/ncr.27955.
24. Nagao M, Mizukoshi K, Nakayama S, Namikawa M, Hiramatsu Y, Maruno T et al. p53 protects against formation of extrahepatic biliary precancerous lesions in the context of oncogenic Kras. *Oncotarget*. 2023;14:276–9. DOI: 10.18632/oncotarget.28380.
 25. Loeffler MA, Hu J, Kirchner M, Wei X, Xiao Y, Albrecht T et al. miRNA profiling of biliary intraepithelial neoplasia reveals stepwise tumorigenesis in distal cholangiocarcinoma via the miR-451a/ATF2 axis. *J Pathol*. 2020;252(3):239–51. DOI: 10.1002/path.5514.
 26. Tomita H, Hara A. Development of extrahepatic bile ducts and mechanisms of tumorigenesis: lessons from mouse models. *Pathol Int*. 2022;72(12):589–605. DOI: 10.1111/pin.13287.
 27. Norgaard GA, Jensen JN, Jensen J. FGF10 signaling maintains the pancreatic progenitor cell state revealing a novel role of Notch in organ development. *Dev Biol*. 2003;264(2):323–38. DOI: 10.1016/j.ydbio.2003.08.013.
 28. Memarzadeh S, Xin L, Mulholland DJ, Mansukhani A, Wu H, Teitell MA et al. Enhanced paracrine FGF10 expression promotes formation of multifocal prostate adenocarcinoma and an increase in epithelial androgen receptor. *Cancer Cell*. 2007;12(6):572–85. DOI: 10.1016/j.ccr.2007.11.002.
 29. Wang W, Chen W, Li K, Wang J. Successful treatment of biliary intraepithelial neoplasia in the common bile duct via local excision: a case report. *Oncol Lett*. 2016;11(5):3142–4. DOI: 10.3892/ol.2016.4336.
 30. Shuhaib A, Farah H, Sayana H. A case of biliary cast syndrome after liver transplantation. *Am J Gastroenterol*. 2022;117(10S):e1301–2. DOI: 10.14309/01.ajg.0000864120.61632.62.
 31. Tsuyuguchi T, Sakai Y, Sugiyama H, Miyakawa K, Ishihara T, Ohtsuka M et al. Endoscopic diagnosis of intraductal papillary mucinous neoplasm of the bile duct. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2010;17(3):230–5. DOI: 10.1007/s00534-009-0153-z.
 32. Yoon M. Intrahepatic and extrahepatic intraductal papillary neoplasms of bile duct. *Korean J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2013;17(1):48–52. DOI: 10.14701/kjhbps.2013.17.1.48.
 33. Nanashima A, Imamura N, Hiyoshi M, Hamada T, Yano K, Wada T et al. Planned limited resection of the extrahepatic bile duct in a case of intraductal papillary neoplasm of the bile duct based on preoperative examinations. *Clin J Gastroenterol*. 2019;13(2):233–9. DOI: 10.1007/s12328-019-01049-8.
 34. Miyabe K, Notohara K, Asano G, Kato A, Jinno N, Natsume M et al. Early detection of high-grade biliary intraepithelial neoplasia (BilIN-3) in the cystic duct visualized by SpyGlass DS cholangioscopy. *Intern Med*. 2021;60(1):47–52. DOI: 10.2169/internalmedicine.5072-20.
 35. Okada R, Shimada H, Otsuka Y, Tsuchiya M, Ishii J, Katagiri T. Serum p53 antibody as a potential tumor marker in extrahepatic cholangiocarcinoma. *Surg Today*. 2017;47(12):1492–9. DOI: 10.1007/s00595-017-1540-8.
 36. Быстровская Е.В., Ильченко А.А. Патогенетические и диагностические аспекты постхолецистэктомического синдрома. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2009;3:69–80. Доступно по адресу: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=15216435> (получено 25.07.2024).
 37. Bystrovskaya EV, Ilchenko AA. Pathogenetic and diagnostic aspects of postcholecystectomy syndrome. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология = Experimental and clinical gastroenterology*. 2009;3:69–80 (In Russ.). Available from: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=15216435> (accessed 25.07.2024).
 38. Ray S, Dhali A, Saha H, Ghosh R, Khamrui S, Dhali GK. Intraductal papillary neoplasm of the bile duct: a case report of a rare tumor with a brief review of literature. *Int J Surg Case Rep*. 2024;115:109243. DOI: 10.1016/j.ijscr.2024.109243.
 39. Aslam A, Wasnik AP, Shi J, Sahai V, Mendiratta-Lala M. Intraductal papillary neoplasm of the bile duct (IPNB): CT and MRI appearance with radiology-pathology correlation. *Clin Imaging*. 2020;66:10–17. DOI: 10.1016/j.clinimag.2020.04.036.
 40. Nakanuma Y, Uesaka K, Kakuda Y, Sugino T, Kubota K, Furukawa T et al. Intraductal papillary neoplasm of bile duct: updated clinicopathological characteristics and molecular and genetic alterations. *J Clin Med*. 2020;9(12):3991. DOI: 10.3390/jcm9123991.
 41. Zen Y, Aishima S, Ajioka Y, Haratake J, Kage M, Kondo F et al. Proposal of histological criteria for intraepithelial atypical/proliferative biliary epithelial lesions of the bile duct in hepatolithiasis with respect to cholangiocarcinoma: preliminary report based on interobserver agreement. *Pathol Int*. 2005;55(4):180–8. DOI: 10.1111/j.1440-1827.2005.01816.x.
 42. Ohtani H, Ishida H, Ito Y, Yamaguchi T, Koizumi M. Autoimmune pancreatitis and biliary intraepithelial neoplasia of the common bile duct: a case with diagnostically challenging but pathogenetically significant association. *Pathol Int*. 2011;61(8):481–5. DOI: 10.1111/j.1440-1827.2011.02684.x.
 43. Kim HJ, Kim JS, Kim BH, Bak YT. Clinicopathologic study of biliary intraepithelial neoplasia in cholangiocarcinoma. *Dig Surg*. 2017;35(2):116–20. DOI: 10.1159/000475848.
 44. Klöppel G, Adsay V, Konukiewicz B, Kleeff J, Schlitter AM, Esposito I. Precancerous lesions of the biliary tree. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2013;27(2):285–97. DOI: 10.1016/j.bpg.2013.04.002.
 45. Bowlus CL, Olson KA, Gershwin ME. Evaluation of indeterminate biliary strictures. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016;13(1):28–37. DOI: 10.1038/nrgastro.2015.182.
 46. Canepa M, Yao R, Nam GH, Patel NR, Pisharodi L. Cytomorphology of intraductal papillary neoplasm of the biliary tract. *Diagn Cytopathol*. 2019;47(9):922–6. DOI: 10.1002/dc.24212.
 47. Kobayashi M, Ryozaawa S, Araki R, Nagata K, Tanisaka Y, Fujita A et al. Investigation of factors affecting the sensitivity of bile duct brush cytology. *Intern Med*. 2019;58(3):329–35. DOI: 10.2169/internalmedicine.1551-18.
 48. Mahmoudi N, Enns R, Amar J, AlAli J, Lam E, Telford J. Biliary brush cytology: factors associated with positive yields on biliary brush cytology. *World J Gastroenterol*. 2008;14(4):569–73. DOI: 10.3748/wjg.14.569.

49. Parsi MA, Deepinder F, Lopez R, Stevens T, Dodig M, Zuccaro G. Factors affecting the yield of brush cytology for the diagnosis of pancreatic and biliary cancers. *Pancreas*. 2011;40(1):52–4. DOI: 10.1097/MPA.0b013e3181f3aa96.
50. Fukuda A, Kawaguchi Y, Furuyama K, Kodama S, Horiguchi M, Kuhara T et al. Ectopic pancreas formation in *Hes1*-knockout mice reveals plasticity of endodermal progenitors of the gut, bile duct, and pancreas. *J Clin Invest*. 2006;116(6):1484–93. DOI: 10.1172/JCI27704.
51. Nakaoka K, Hashimoto S, Kawabe N, Kuzuya T, Tanaka H, Nakano T et al. A rare case of inflammatory polyp in the common bile duct with cholangitis. *DEN Open*. 2023;3(1):e143. DOI: 10.1002/deo2.143.
52. Seo N, Kim SY, Lee SS, Byun JH, Kim JH, Kim HJ et al. Sclerosing cholangitis: clinicopathologic features, imaging spectrum, and systemic approach to differential diagnosis. *Korean J Radiol*. 2016;17(1):25–38. DOI: 10.3348/kjr.2016.17.1.25.
53. Claessen MM, Vleggaar FP, Tytgat KM, Siersema PD, van Buuren HR. High lifetime risk of cancer in primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol*. 2009;50(1):158–64. DOI: 10.1016/j.jhep.2008.08.013.
54. Pavlidis ET, Galanis IN, Pavlidis TE. Current considerations on intraductal papillary neoplasms of the bile duct and pancreatic duct. *World J Gastroenterol*. 2024;30(10):1461–5. DOI: 10.3748/wjg.v30.i10.1461.
55. Martí Fernández R, Garcés Albir M, Ballester MP, Dorcaratto D, Villagrana R, Muñoz-Forner E et al. Surgical treatment of an intraductal papillary mucinous neoplasm of the biliary tract diagnosed by SpyGlass®. *Rev Esp Enferm Dig*. 2021;113(1):45–7. DOI: 10.17235/reed.2020.7122/2020.
56. Chen WJ, Wolff E, Varma CR, Shoela R. Biliary intraepithelial neoplasia with gallbladder adenoma and cirrhosis: a case report. *Cureus*. 2022;14(8):e27780. DOI: 10.7759/cureus.27780.
57. Mocchegiani F, Vincenzi P, Conte G, Nicolini D, Rossi R, Cacciaguerra AB et al. Intraductal papillary neoplasm of the bile duct: the new frontier of biliary pathology. *World J Gastroenterol*. 2023;29(38):5361–73. DOI: 10.3748/wjg.v29.i38.5361.
58. Cillo U, Fondevila C, Donadon M, Gringeri E, Mocchegiani F, Schlitt HJ et al. Surgery for cholangiocarcinoma. *Liver Int*. 2019;39 Suppl 1:(Suppl Suppl 1):143–55. DOI: 10.1111/liv.14089.
59. Bolondi G, Mocchegiani F, Montalti R, Nicolini D, Vivarelli M, De Pietri L. Predictive factors of short term outcome after liver transplantation: a review. *World J Gastroenterol*. 2016;22(26):5936–49. DOI: 10.3748/wjg.v22.i26.5936.
60. Zarei M, Shasaefar A, Kazemi K, Dehghani M, Malekhosseini SA, Geramizadeh B. Biliary Intraepithelial neoplasia in non-biliary cirrhosis-report from 100 explanted livers: a single center experience. *Clin Pathol*. 2019;12:2632010X19876934. DOI: 10.1177/2632010X19876934.

Информация об авторах

Дмитрий Эдуардович Сураев – врач-патологоанатом централизованного патологоанатомического отделения по профилю «онкология» МГОБ № 62.

Оксана Владимировна Паклина – доктор медицинских наук, главный научный сотрудник лаборатории электронной микроскопии патологоанатомического отдела НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского, научный консультант лаборатории инновационной патоморфологии МКНЦ им. А.С. Логинова.

Дмитрий Валерьевич Калинин – кандидат медицинских наук, заведующий патологоанатомическим отделением НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского.

Дмитрий Юрьевич Каннер – кандидат медицинских наук, главный врач МГОБ № 62.

Author information

Dmitrii E. Suraev – Pathologist, Centralized Pathology Department specializing in Oncology, Moscow City Oncology Hospital No. 62. <https://orcid.org/0009-0007-9435-7527>

Oxana V. Paklina – Dr. Sci. (Med.), Chief Researcher, Laboratory of Electron Microscopy, Pathology Department, A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery; Scientific Consultant, Laboratory of Innovative Pathomorphology, Loginov Moscow Clinical Scientific Center. <https://orcid.org/0000-0001-6373-1888>

Dmitry V. Kalinin – Cand. Sci. (Med.), Head of the Pathology Department, A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery. <https://orcid.org/0000-0001-6247-9481>

Dmitrii Yu. Kanner – Cand. Sci. (Med.), Medical Director, Moscow City Oncology Hospital No. 62. <https://orcid.org/0000-0002-0649-6452>