

## Внутрипеченочная холангиокарцинома

М.А. Багрецова<sup>1</sup>, О.В. Паклина<sup>1,2</sup>, Н.С. Карнаухов<sup>1</sup>, И.С. Абрамов<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> ГБУЗ Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия

<sup>2</sup> ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского Минздрава России, Москва, Россия

<sup>3</sup> Центр «Генетическое репрограммирование и генная терапия» ГБУЗ Московского клинического научно-практического центра имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия

**Резюме.** Внутрипеченочная холангиокарцинома является второй по распространенности первичной карциномой печени после гепатоцеллюлярного рака. В последнее время отмечается тенденция к увеличению частоты данной патологии. На основе клинико-морфологических особенностей, мутационного профиля и прогноза внутрипеченочные холангиокарциномы делят на два подтипа: новообразования из мелких протоков и новообразования из крупных протоков. Течение заболевания и прогноз у двух подтипов резко отличаются друг от друга. Для мелкопротоковой внутрипеченочной холангиокарциномы свойственны мутации *IDH1/2* и *FGFR2-fusion*, в то время как для внутрипеченочной холангиокарциномы из крупных протоков более характерны мутации *KRAS* и *TP53*. Целью обзора является анализ современных данных о гистопатологической классификации внутрипеченочной холангиокарциномы, её молекулярных особенностях, характеристиках опухолевого микроокружения и достижениях в области геномных исследований.

**Ключевые слова:** внутрипеченочная холангиокарцинома, молекулярно-генетические исследования

**Для корреспонденции:** Мария Андреевна Багрецова. E-mail: bagretsova.pathology@gmail.com

**Для цитирования:** Багрецова М.А., Паклина О.В., Карнаухов Н.С., Абрамов И.С. Внутрипеченочная холангиокарцинома. Клин. эксп. морфология. 2026;15(1):13–22. DOI: 10.31088/CEM2026.15.1.13-22.

**Финансирование.** Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (Федеральная научно-техническая программа развития генетических технологий на 2019–2030 годы, соглашение № 075-15-2025-523).

Статья поступила 30.10.2025. Получена после рецензирования 25.11.2025. Принята в печать 10.12.2025.

## Intrahepatic cholangiocarcinoma

М.А. Bagretsova<sup>1</sup>, О.В. Paklina<sup>1,2</sup>, N.S. Karnaukhov<sup>1</sup>, I.S. Abramov<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> The Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia

<sup>2</sup> A. V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, Moscow, Russia

<sup>3</sup> Genetic Reprogramming and Gene Therapy Center, The Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia

**Abstract.** Intrahepatic cholangiocarcinoma is the most common primary liver cancer after hepatocellular carcinoma. The incidence of intrahepatic cholangiocarcinoma has been increasing lately. Based on clinical and morphological features, mutational profile, and prognosis, intrahepatic cholangiocarcinomas are divided into two subtypes (small duct type and large duct type), whose course and prognosis differ significantly. The former is characterized by *IDH1/2* mutations and *FGFR2* fusions, while the latter is marked by *KRAS* and *TP53* mutations. This review aimed to analyze current data on the histopathological classification of intrahepatic cholangiocarcinoma and its molecular features, characteristics of tumor microenvironment, and study advances in genomic research.

**Keywords:** intrahepatic cholangiocarcinoma, molecular genetic studies

**Corresponding author:** Maria A. Bagretsova. E-mail: bagretsova.pathology@gmail.com

**For citation:** Bagretsova M.A., Paklina O.V., Karnaukhov N.S., Abramov I.S. Intrahepatic cholangiocarcinoma. Clin. exp. morphology. 2026;15(1)13–22 (In Russ.). DOI: 10.31088/CEM2026.15.1.13-22.

**Funding.** The work was supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (the Federal Scientific and Technical Programme for the Development of Genetic Technologies for 2019–2030, agreement No. 075-15-2025-523).

Received 30.10.2025. Received in revised form 25.11.2025. Accepted 10.12.2025.

**Введение**

Холангиокарцинома (ХК) – это злокачественная агрессивная опухоль печени с билиарной дифференцировкой. В зависимости от локализации ХК делятся на внепеченочные (вХК) и внутripеченочные (впХК), границей разделения являются желчные протоки второго порядка. Внепеченочные ХК дополнительно делят на воротные и дистальные [1]. Воротная вХК (опухоль Клацкина) возникает на месте соединения правого и левого печеночных протоков, где пузырный проток служит ее дистальной границей, дистальная поражает общий желчный проток [2].

Целями обзора являются освещение последних достижений в области биологии внутripеченочных холангиокарцином как отдельных нозологий со своими биологическими особенностями, а также выявление наиболее значимого научного направления для разработки таргетных препаратов.

**Эпидемиология и факторы риска**

Холангиокарцинома составляет около 2% всех злокачественных новообразований, но на ее долю приходится примерно 10–15% всех злокачественных опухолей гепатобилиарной системы. Она является второй по распространенности первичной опухолью печени после гепатоцеллюлярного рака [3]. Среди ХК резко преобладают внепеченочные формы, на воротные ХК приходится около 90% случаев, а на внутripеченочные только 10% [4]. Тем не менее в последние годы отмечается стойкая тенденция к увеличению частоты внутripеченочных форм [5].

Распространенность злокачественных новообразований печени и внутripеченочных желчных про-

токов в Российской Федерации в 2024 году составила 7,3 случая на 100 000 населения. При этом более половины случаев (55,1%) диагностируется на запущенной стадии заболевания (IV), в то время как лишь 7,1% выявляется на ранней стадии (I). Показатель летальности в течение первого года с момента установления диагноза достигает 59,8% [6]. Точная статистика распространенности холангиокарциномы в России отсутствует.

Основные факторы риска для возникновения впХК – инфекции, вызванные печеночными сосальщиками (виды *Clonorchis* и *Opisthorchis*), гепатолитиаз и первичный склерозирующий холангит, хронические гепатиты В и С. Другие факторы риска включают врожденные аномалии желчного дерева (например, врожденный фиброз печени, болезнь Кароли) и воздействие химических веществ, таких как торотраст, асбест, никотин [7].

**Классификация**

Согласно последней редакции классификации опухолей пищеварительного тракта [7], на основании клинико-молекулярных особенностей выделено два подтипа впХК: опухоли из малых протоков и крупных протоков. Определяют четыре макроскопических типа роста внутripеченочной холангиокарциномы: узловой, перидуктально-инфильтративный, внутripротоковый и смешанный. Определение типа роста имеет важное прогностическое значение при планировании лечебной тактики и оценке исхода заболевания [8–10] (табл. 1).

По наличию сформированных железистых структур образования разделяют на высокодифференцированные опухоли (>95% железистых структур), умеренно

Таблица 1 | Table 1

**Сравнительная характеристика крупнопотоковой и мелкопотоковой впХК | Comparative characteristics of large duct type intrahepatic cholangiocarcinoma and small duct type intrahepatic cholangiocarcinoma**

Классификация   Classification	Мелкопотоковый тип   Small duct type	Крупнопотоковый тип   Large duct type
Макроскопический тип роста   Macroscopic growth pattern	Узловой   Mass-forming	Смешанный   Mixed Перидуктально-инфильтративный   Periductal infiltrating
Клетки-предшественники   Cell of origin	Желчные проточки (холангиолы)   Bile ductiles (cholangioles) Каналы Геринга   Canals of Hering	Столбчатые холангиоциты, перибиллярные железы   Columnar cholangiocytes, peribiliary glands
Этиология   Etiology	Хронический гепатит   Chronic hepatitis Вирус гепатита В/С   HBV/HCV Алкоголизм/нарушение метаболизма   Alcohol use disorder / metabolic disorder	Гепатолитиаз   Hepatolithiasis Паразиты   Liver fluke Первичный склерозирующий холангит   Primary sclerosing cholangitis
Иммуногистохимические маркеры и окрашивание на муцины   Immunohistochemistry and mucin stain	CD56, N-cadherin, CRP Муцины –   Mucin –	S100 Муцины +   Mucin +
Частые мутации   Frequent mutations	<i>BAP1</i> <i>IDH1/IDH2</i> <i>FGFR2</i> -fusion	<i>KRAS</i> <i>SMAD4</i> <i>TP53</i>
Прогноз   Prognosis	Благоприятный   Favorable	Неблагоприятный   Poor

дифференцированные (от 50% до 95%) или низкодифференцированные (<50%).

Мелкопротоковый тип впХК гистологически представлен мелкими тубулами, анастомозирующими ацинусами и тяжами из опухолевых клеток кубической формы со скудной цитоплазмой [8, 11]. Для данного типа впХК нехарактерна секреция муцина опухолевыми клетками, но она может присутствовать в единичных опухолевых железах. Макроскопически образования, как правило, имеют вид узлов и чаще располагаются в периферических отделах печени.

Согласно современной классификации, мелкопротоковый тип впХК включает два отдельных подтипа: холангиокарциному и впХК с признаками мальформации протоковой пластинки [7].

Крупнопротоковый тип впХК представлен крупными, неравномерно распределенными железистыми структурами неправильной формы в фиброзной строме. Опухолевые железы сформированы цилиндрическими муцинсекретирующими клетками. Эти клетки часто образуют папиллярные (сосочковые) структуры в просвете желез.

Для данного типа впХК типичен перидуктальный инфильтративный характер роста с преимущественной локализацией в центральных отделах печени. По своим биологическим свойствам впХК крупнопротокового типа имеют значительное сходство с внепеченочными холангиокарциномами [12].

Мелкопротоковая впХК и холангиокарцинома возникают из кубических холангиоцитов поверхностного эпителия на уровне мелких внутрипеченочных желчных протоков и междольковых желчных протоков, а также из каналов Геринга, представляющих собой гистологические структуры, связывающие печеночные канальцы и билиарный тракт [13, 14]. К предраковым изменениям при мелкопротоковом типе впХК относятся состояния, ассоциированные с хроническими заболеваниями печени, включая вирусные гепатиты В и С, алкогольную болезнь печени и неалкогольный стеатогепатит [12, 15].

Крупнопротоковая впХК развивается из муцинозного столбчатого желчного эпителия внутрипеченочных протоков или из эпителия перибиллиарных желез [8, 16]. К предраковым состояниям, связанным с крупнопротоковым подтипом впХК, относятся билиарная интраэпителиальная неоплазия и интрадуктальная папиллярная неоплазия желчных путей. Внутрипеченочные опухолевые поражения – гетерогенная группа согласно большинству биологических параметров, поэтому их гистогенез до сих пор остается спорным и требует дальнейшего исследования.

#### *Основные подтипы внутрипеченочной холангиокарциномы из мелких протоков*

Холангиокарцинома представлена небольшими кубическими клетками, формирующими тяжи и тубулярные структуры, напоминающие олени рога. Цитологическая атипия несвойственна данному под-

типу ХК и практически минимальна. Характерным признаком является равномерное распределение опухолевых структур в промежуточной строме.

Согласно современным представлениям, холангиокарциномы предположительно происходят из клеток-предшественников гепатобилиарного тракта, локализованных в каналах Геринга, холангиолах или эпителии периферических ветвей внутрипеченочных желчных протоков [17, 18]. В соответствии с данными литературы, прогноз после радикальной резекции холангиокарциномы является более благоприятным по сравнению с прогнозом при впХК [19]. Это подтверждают результаты ретроспективного исследования, включившего 14 пациентов с холангиокарциномой, где была продемонстрирована высокая 5-летняя общая выживаемость, составившая 72,2% [17].

#### *Холангиокарцинома с чертами мальформации протоковой пластинки*

Мальформация протоковой пластинки – порок развития эмбриональных желчных протоков. Микроскопически опухолевые клетки имеют кубическую форму и образуют извитые, удлиненные, сливающиеся железистые структуры, имитируя вид протоковой пластинки в эмбриогенезе. Секреция муцина опухолевыми клетками нехарактерна. Генетические изменения впХК с чертами мальформации протоковой пластинки включают точечные мутации в *FGFR2*, *PTPRT*, *ARID1A* и *CDKN2A* и транслокации *FGFR2* [20, 21]. В ретроспективной когорте из пяти пациентов с впХК с чертами мальформации протоковой пластинки зафиксирована 100% 10-летняя безрецидивная выживаемость [20].

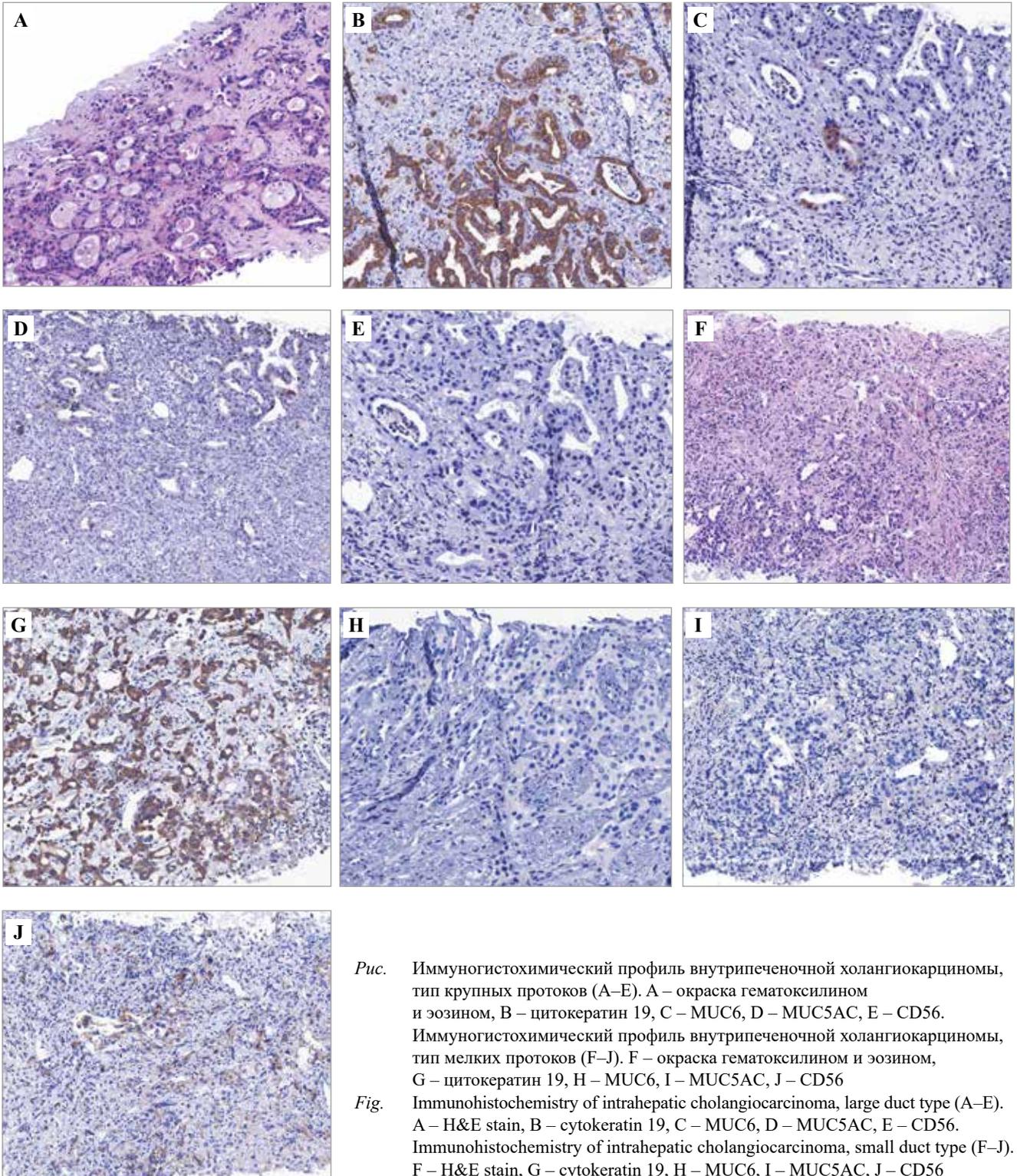
Помимо основных двух типов впХК в 5-м издании классификации опухолей пищеварительной системы Всемирной организации здравоохранения [7] выделены такие редкие подтипы как аденосквамозная карцинома/плоскоклеточный рак (2–3% всех впХК, описано 100 случаев) [22, 23], муцинозная карцинома/перстневидноклеточный рак (10% всех впХК, выявлены характерные мутации *ONECUT3*, *G12D* мутация в *KRAS*) [24], светлоклеточная карцинома (менее 1%, описано пять случаев) [25], мукоэпидермоидная карцинома (описано 20 случаев, выявлены мутации *CDKN2B*, амплификация *MDM2*, слияние *CRTC1-MAML2*) [26], лимфоэпителиомоподобная карцинома (описано шесть случаев) [27–32] и саркоматозная внутрипеченочная холангиокарцинома (менее 1%, описано 76 случаев) [33].

Гистологическое строение данных вариантов впХК отражено в их названии и соответствует аналогичным гистотипам карцином других локализаций с разницей по частоте встречаемости и молекулярным изменениям. Несмотря на редкость, их необходимо правильно диагностировать и классифицировать, поскольку каждый вариант опухоли обладает уникальными особенностями патогенеза, потенциала к прогрессии и ответа на терапию.

*Иммуногистохимическое исследование*

Основными маркерами для верификации билиарной дифференцировки вПХК являются в первую очередь цитokerатины СК19, СК7 и гликопротеин СА19-9. Также для вПХК свойственна экспрессия МОС-31, возможна экспрессия CDX-2, виллина. Крупнопотоковый тип вПХК демонстрирует высокий уровень экспрес-

сии MUC5AC, MUC6 и S100P. Мелкопотоковый тип вПХК характеризуется экспрессией CD56 и N-cadherin, что отражает его гистогенез, поскольку эти маркеры в норме присутствуют в холангиолах (рис.). Основные различия иммуногистохимического профиля мелкопотоковой и крупнопотоковой вПХК представлены в таблице 2.



*Рис.* Иммуногистохимический профиль внутрипеченочной холангиокарциномы, тип крупных протоков (А–Е). А – окраска гематоксилином и эозином, В – цитокератин 19, С – MUC6, D – MUC5AC, E – CD56.  
 Иммуногистохимический профиль внутрипеченочной холангиокарциномы, тип мелких протоков (F–J). F – окраска гематоксилином и эозином, G – цитокератин 19, H – MUC6, I – MUC5AC, J – CD56

*Fig.* Immunohistochemistry of intrahepatic cholangiocarcinoma, large duct type (A–E). A – H&E stain, B – cytokeratin 19, C – MUC6, D – MUC5AC, E – CD56.  
 Immunohistochemistry of intrahepatic cholangiocarcinoma, small duct type (F–J). F – H&E stain, G – cytokeratin 19, H – MUC6, I – MUC5AC, J – CD56

Таблица 2 | Table 2

Иммуногистохимические характеристики внутрипеченочной и внепеченочной холангиокарциномы |  
Immunohistochemical characteristics of intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma

ИГХ-маркеры   IHC markers	Мелкопротоковый тип   Small duct type	Крупнопротоковый тип   Large duct type	вХК   Extrahepatic cholangiocarcinoma
СК 7	+	+	+
СК 19	+	+	+
СК 20	-/+ очагово   focal	-/+ очагово   focal	-/+ очагово   focal
CD56	+	-	-
СЕА	+	+	+
CDX-2	+/-	+/-	+/-
Виллин   Villin	+	+	+
MUC5AC	-	+	+
MUC6	-	+	+
S100P	-	+	+
N-кадгерин   N-cadherin	+	-	-

## Молекулярно-генетические исследования

Генетические особенности ХК представлены весьма разнообразным набором мутаций [34, 35]. Приблизительно 8–12% случаев впХК имеет известные герминальные изменения, а наиболее часто встречающимися генами с мутациями зародышевой линии являются *BRCA1* и *BRCA2*, которые относятся к механизму репарации ДНК и связаны с наследственными раковыми синдромами. Другие варианты мутаций зародышевой линии, связанные с впХК, включают *APC*, антагонист сигнального пути Wnt, *BAP1*, и гены, ассоциированные с механизмом микросателлитной нестабильности, а именно *MLH1* и *MSH2*. Однако данных о связи наследственных синдромов и развития ХК на данный момент нет.

## Соматические мутации

К распространенным соматическим альтерациям при впХК относятся мутации в генах *IDH1/2*, *KRAS*, *TP53*, *ARID1A*, *CDKN2A*, *PTEN*, *FGFR2* и *HER2*. Как правило, мутации *KRAS*, *TP53* и *CDKN2A* возникают при впХК крупнопротокового типа, тогда как мутации *IDH1/2*, а также слияния и перестройки генов *FGFR2* характерны исключительно для впХК мелкопротокового типа [36].

Мутируют и другие гены, такие как *BRAF*, *BAP1*, *PIK3CA*, *GNAS*, *ARID1A*, *SMAD4*, *PTEN*, *MDM2*, *EGFR*, *ERBB2/HER2* и т.д., но с гораздо более низкой частотой в большинстве когорт. Некоторые из них, хотя обычно и редко встречающиеся, легко тестируются и могут служить предполагаемой терапевтической мишенью (табл. 3) [37].

Таблица 3 | Table 3

Основные герминальные и соматические мутации при внутрипеченочных холангиокарциномах | Major germline and somatic mutations in intrahepatic cholangiocarcinomas

Тип мутации   Mutation type	Ген / локус   Gene / locus	Частота встречаемости (%)   Frequency of occurrence (%)
Герминальные мутации   Germline mutation	<i>BRCA1</i>	1–3
	<i>BRCA2</i>	1–3
	<i>MLH1</i>	2
	<i>MSH2</i>	2
	<i>MUTYH</i>	1
	<i>BAP1</i>	1
	<i>PMS2</i> <i>APC</i>	1
Соматические мутации   Somatic mutations	<i>TP53</i>	2,5–39,3
	<i>ARID1A</i>	7–36
	<i>IDH1</i>	5–36
	<i>IDH2</i>	3,7–36
	<i>KRAS</i>	2–30,3
	<i>BAP1</i>	6–16
	<i>PBRM1</i>	9–14,3
	<i>FGFR2</i>	6–14
	<i>CCND1</i>	10–13
	<i>EGFR</i>	1–16
	<i>NRAS</i>	3–9,3
	<i>BRAF</i>	3–5
	<i>SMAD4</i>	0–9
	<i>PTEN</i>	0,6–11
	<i>PIK3CA</i>	3–7
<i>PIK3C2A</i>	0–7,1	
<i>ERBB2</i>	2–12	
<i>MDM2</i>	0–13	

В результате интегративного молекулярного анализа внутрипеченочной холангиокарциномы, проведенного D. Sia et al. [37], были идентифицированы два принципиально разных подкласса: воспалительный и пролиферативный.

Воспалительный подкласс характеризуется активацией провоспалительных сигнальных путей, гиперэкспрессией цитокинов (IL-10, IL-17, IL-6) и активацией фактора STAT3. Проллиферативный подкласс ассоциирован с активацией онкогенных сигнальных путей (RAS, MAPK, MET), наличием мутаций в генах *KRAS* и *BRAF*, а также экспрессией генов, связанных с неблагоприятным прогнозом при гепатоцеллюлярной карциноме, что обуславливает его более агрессивное клиническое поведение [38]. Дальнейшее молекулярное профилирование вПХК выявило значительную гетерогенность пролиферативного типа, что послужило основанием для его стратификации и разделения вПХК на четыре основных молекулярных подтипа на основе паттернов экспрессии генов: S1/воспалительный (*KRAS*, *TP53*, *SMAD4*), S2/мезенхимальный (опухоль с признаками эпителиально-мезенхимального перехода), S3/метаболический (*IDH1/2*), S4/дифференцированный (*FGFR-fusion*). Каждый подтип характеризуется уникальным профилем генетических мутаций и ассоциирован с различными показателями общей выживаемости [39].

#### Опухолевое микроокружение

Микроокружение вПХК состоит из ассоциированных с опухолью фибробластов, эндотелиальных и лимфоидных клеток, опухольассоциированных макрофагов, опухольассоциированных нейтрофилов, регуляторных Т-лимфоцитов и естественных клеток-киллеров [40].

Особого внимания также заслуживают внеклеточные компоненты микроокружения опухоли, к которым относятся внеклеточный матрикс, внеклеточные везикулы и хемокины. Внеклеточный матрикс секретируется звездчатыми клетками печени или миофибробластами. Количество и состав молекул внеклеточного матрикса в опухоли значительно отличаются по сравнению с составом молекул внеклеточного матрикса нормальной ткани.

Согласно современным представлениям, ключевую роль в формировании опухолевого внеклеточного матрикса играют опухольассоциированные фибробласты (CAFs), которые активно синтезируют и ремоделируют его основные белки, такие как коллагены, фибронектин и ламинины, тем самым организуя и перестраивая опухолевое микроокружение [41].

Наряду с этим характерным для внеклеточного матрикса новообразований желчных протоков является высокий уровень отложения волокон коллагена, за счет чего опухоль становится очень плотной. Неопластические клетки способны ремоделировать и выравнивать коллагеновые волокна, чем уменьшают затраты энергии для миграции и интравазации [42, 43].

Внеклеточный матрикс влияет на терапевтическую резистентность опухоли, захватывая лекарственные препараты и препятствуя инфильтрации Т-клеток [26].

В последнее время активно исследуются внеклеточные везикулы в качестве терапевтических мишеней, наноносителей или биомаркеров. Внеклеточные везикулы выделяются различными клетками – как опухолевыми, так и клетками микроокружения. Нагруженные определенной белковой информацией, они активно участвуют в регуляции онкогенеза и прогрессировании опухоли [44]. Опухолевые клетки секретируют больше внеклеточных везикул, чем здоровые клетки, а их концентрация в желчи значительно выше у пациентов с вПХК [45].

В одном из исследований выявлено, что микроРНК, выделенная из желчных внеклеточных везикул, может служить диагностическим маркером ХК с чувствительностью 67% и специфичностью 96% [46]. В исследовании L. Li et al. продемонстрировано, что гиперэкспрессия микроРНК-195 в звездчатых клетках печени и фибробластах ингибирует рост, миграцию и метастазирование опухоли. В эксперименте на крысах посредством внеклеточных везикул микроРНК-195 была успешно доставлена в клетки вПХК, что привело к уменьшению размера опухоли и увеличению выживаемости [47].

#### Сигнальные пути

Основными пусковыми факторами холангиокарциногенеза предстают хроническое воспаление и холестаз. Хроническое воспаление влечет повышенное воздействие на холангиоциты интерлейкина-6 (IL-6), фактора некроза опухоли- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), циклооксигеназы-2, что приводит к прогрессирующим мутациям в генах-супрессорах, протоонкогенах и репарации ошибочно спаренных нуклеотидов. При холестазе увеличение концентрации желчных кислот вызывает снижение уровня pH, усиление процесса апоптоза и активацию путей ERK 1/2, Akt и NF- $\kappa$ B, которые способствуют пролиферации, миграции и выживанию клеток [48].

Наиболее важными и изученными сигнальными путями для развития и прогрессирования ХК являются Ras-MAPK, ERK, PI3K/Akt, IL-6/STAT3, Wnt/ $\beta$ , TGF- $\beta$  [49].

Сигнальные пути, участвующие в развитии и прогрессировании холангиокарциномы, можно разделить на следующие группы.

I. Пути, связанные с микроокружением и воспалением (IL-6/STAT3 путь, TGF- $\beta$ /SMAD путь).

II. Пути, связанные с пролиферацией, выживанием и смертью клеток (транслокации *FGFR2*, мутации *BRAF*, *KRAS* и *TP53*, пути *EGFR*, рецепторов гистамина и секретина, PI3K/Akt, апоптоза и некроптоза).

III. Пути, связанные с развитием опухоли, включая Notch, Hedgehog и WNT/ $\beta$ -катенин.

IV. Метаболические и эпигенетические пути, связанные с мутацией *IDH1/2*.

V. Эпигенетические и/или DDR-пути, связанные с мутациями *BAP1*, *PBRM1* и *ARID1A* [50].

### Клиника и диагностика

Внутрипеченочная холангиокарцинома, как правило, сопровождается неспецифическими симптомами, такими как боль в животе, потеря веса и утомляемость. При обструкции желчевыводящих путей могут наблюдаться желтуха и холангит. Поздняя верификация диагноза наблюдается практически в 70% случаев, и на момент постановки диагноза опухоль может достигать значительных размеров. Трансабдоминальное ультразвуковое исследование часто является первым методом визуализации, позволяющим обнаружить образование в печени с расширением желчевыводящих путей или без него. На компьютерной томографии типичная внутрипеченочная холангиокарцинома проявляется как гиподенсное образование с неровными краями на сканах без контраста. В артериальной фазе контрастирования наблюдается увеличение периферического кровотока, а в портальной (венозной) и отсроченной фазах происходит выраженное накопление контраста.

Магнитно-резонансная холангиопанкреатография (МРХПГ) и позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) демонстрируют высокую точность в диагностике и оценке распространенности опухоли. МРХПГ имеет диагностическую точность до 93% и рекомендуется для визуализации распространения опухоли в протоковую систему и сосудистые структуры [51, 52]. Предоперационное ПЭТ-сканирование может помочь исключить скрытое метастазирование. Несмотря на использование этих методов визуализации, у трети пациентов с операбельной стадией опухоли по результатам изображений при диагностической лапароскопии выявляются скрытые метастазы или местно распространенное образование.

Окончательная верификация диагноза «холангиокарцинома» требует гистологического подтверждения, получаемого при биопсии. Тем не менее диагноз устанавливается комплексно на основании данных визуализации, гистологии и исследования онкомаркеров.

### Лечение

Современные подходы к лечению холангиокарциномы включают системную терапию (гемцитабин в комбинации с цисплатином) и лучевую терапию, однако их эффективность остается ограниченной в связи с выраженной гетерогенностью опухоли. Наиболее перспективным методом, позволяющим достичь длительной выживаемости (до 4 лет и более), остается радикальное хирургическое вмешательство, выполнимое преимущественно на ранних стадиях.

Как показало крупное исследование G. Spolverato et al. с участием 584 пациентов, даже после радикальной резекции вероятность излечения влХК составляет лишь около 10% [53]. Общая 5-летняя выживаемость после резекции, по данным литературы,

остается низкой и варьирует в пределах 5–20% [54, 55]. Полная резекция влХК включает (расширенную) гемигепатэктомию у большинства пациентов (75%). Показания к ортотопической трансплантации печени (ОТП) при влХК все еще остаются спорными [56]. Исследования показывают, что ОТП может принести пользу строго отобранному пациентам, особенно тем, у кого размер влХК менее 2 см [57]. К сожалению, часто опухоль диагностируется в неоперабельной стадии. Химиотерапия остается ключевым методом лечения влХК для неоперабельных пациентов.

Современные методы лучевой терапии, в частности аблационные режимы облучения, позволяют достичь значительного улучшения локального контроля заболевания. Протонная терапия и интенсивно-модулированная лучевая терапия обеспечивают точное воздействие на опухолевый очаг, минимизируя влияние на здоровые ткани. Перспективным направлением также является применение комбинированных режимов, включающих неоадьювантную химиолучевую терапию с последующей трансплантацией печени, что демонстрирует высокую эффективность у строго отобранных групп пациентов.

Иммунотерапия открыла новые перспективы в лечении распространенной внутрипеченочной холангиокарциномы, особенно с появлением ингибиторов иммунных контрольных точек. Применение этих препаратов позволило достичь улучшения показателей общей выживаемости, что ознаменовало отход от традиционной зависимости только от химиотерапии в качестве лечения первой линии [16].

Продолжаются исследования по оптимизации комбинации иммунотерапии с существующими методами с целью дальнейшего улучшения результатов лечения.

Таргетная терапия, направленная на конкретные генетические изменения, приобретает все большее значение в связи с более высокими показателями объективного ответа и повышенной выживаемостью у пациентов. Такие препараты как ингибиторы IDH1 (ивосидениб) и ингибиторы FGFR2 (пемигатиниб, футибатиниб) показали многообещающие результаты в клинических исследованиях, став эффективной альтернативой традиционной химиотерапии [57, 58]. В настоящее время пемигатиниб и футибатиниб изучаются в исследованиях III фазы в сравнении со стандартным режимом GEMCIS (комбинация препаратов гемцитабин и цисплатин); предварительные данные свидетельствуют об увеличении общей выживаемости у пациентов, получивших ранее лечение [57, 58].

### Заключение

Внутрипеченочная холангиокарцинома представляет собой клинически и молекулярно гетерогенное заболевание с варибельным биологическим потенциалом и прогнозом. Эффективное ведение пациентов требует стратегий, основанных на точном определении морфологического и молекулярного подтипа опухоли.

Углубленное понимание опухолевого микроокружения и внедрение комплексного геномного профилирования являются критически важными для совершенствования диагностики и стратификации пациентов. Это открывает путь к персонализированному лечению, включая таргетную терапию, направленную на специфические генетические изменения.

Тем не менее широкому внедрению этих методов препятствуют объективные сложности: ограниченная доступность и малый объем биопсийного материала, а также значительная внутриопухолевая гетерогенность, требующая анализа множества маркеров. Преодоление этих барьеров и интеграция комплексных молекулярных профилей в клиническую практику не только позволяют оптимизировать выбор терапии, но и заложат основу для мониторинга ответа на лечение и выявления механизмов резистентности. Таким образом, углубленное молекулярное профилирование внутрипеченочных холангиокарцином является необходимым условием для реализации принципов прецизионной онкологии и улучшения отдаленных результатов.

## Литература/References

1. *Krasinskas AM*. Cholangiocarcinoma. *Surg Pathol Clin*. 2018;11(2):403–29. DOI: 10.1016/j.path.2018.02.005.
2. *Chung T, Park YN*. Up-to-date pathologic classification and molecular characteristics of intrahepatic cholangiocarcinoma. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:857140. DOI: 10.3389/fmed.2022.857140.
3. *Lee AJ, Chun YS*. Intrahepatic cholangiocarcinoma: the AJCC/UICC 8th edition updates. *Chin Clin Oncol*. 2018;7(5):52. DOI: 10.21037/cco.2018.07.03.
4. *Padmanaban V, Ruff SM, Pawlik TM*. Multi-disciplinary care of hilar cholangiocarcinoma: review of guidelines and recent advancements. *Cancers (Basel)*. 2023;16(1):30. DOI: 10.3390/cancers16010030.
5. *Massarweh NN, El-Serag HB*. Epidemiology of hepatocellular carcinoma and intrahepatic cholangiocarcinoma. *Cancer Control*. 2017;24(3):1073274817729245. DOI: 10.1177/1073274817729245.
6. А.Д. Каприн, В.В. Старинский, А.О. Шахзадова (ред.). Состояние онкологической помощи населению России в 2024 году. Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии Минздрава России, 2025. 275 с. AD Kaprin, VV Starinskiy, AO Shakhzadova (eds.). The state of cancer care for the population of Russia in 2024. P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2025. 275 p. (In Russ.).
7. *Nakanuma Y, Klimstra DS, Komuta M, Zen Y*. Intrahepatic cholangiocarcinoma. In: *The WHO Classification of Tumours Editorial Board (eds.)*. WHO classification of tumours. Digestive system tumours. V.1. 5th ed. Lyon: IARC, 2019. 635 p.
8. *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. DOI: 10.1002/jhpb.154.
9. *Liau JY, Tsai JH, Yuan RH, Chang CN, Lee HJ, Jeng YM*. Morphological subclassification of intrahepatic cholangiocarcinoma: etiological, clinicopathological, and molecular features. *Mod Pathol*. 2014;27(8):1163–73. DOI: 10.1038/modpathol.2013.241.
10. *Akita M, Fujikura K, Ajiki T, Fukumoto T, Otani K, Azuma T et al*. Dichotomy in intrahepatic cholangiocarcinomas based on histologic similarities to hilar cholangiocarcinomas. *Mod Pathol*. 2017;30(7):986–97. DOI: 10.1038/modpathol.2017.22.
11. *Nakanuma Y, Kakuda Y*. Pathologic classification of cholangiocarcinoma: new concepts. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2015;29(2):277–93. DOI: 10.1016/j.bpg.2015.02.006.
12. *Hayashi A, Misumi K, Shibahara J, Arita J, Sakamoto Y, Hasegawa K et al*. Distinct clinicopathologic and genetic features of 2 histologic subtypes of intrahepatic cholangiocarcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2016;40(8):1021–30. DOI: 10.1097/PAS.0000000000000670.
13. *Komuta M, Govaere O, Vandecaveye V, Akiba J, van Steenberg W, Verslype C et al*. Histological diversity in cholangiocellular carcinoma reflects the different cholangiocyte phenotypes. *Hepatology*. 2012;55(6):1876–88. DOI: 10.1002/hep.25595.
14. *Theise ND, Saxena R, Portmann BC, Thung SN, Yee H, Chiriboga L et al*. The canals of Hering and hepatic stem cells in humans. *Hepatology*. 1999;30(6):1425–33. DOI: 10.1002/hep.510300614.
15. *Chung T, Rhee H, Nahm JH, Jeon Y, Yoo JE, Kim YJ et al*. Clinicopathological characteristics of intrahepatic cholangiocarcinoma according to gross morphologic type: cholangiolocellular differentiation traits and inflammation- and proliferation-phenotypes. *HPB (Oxford)*. 2020;22(6):864–73. DOI: 10.1016/j.hpb.2019.10.009.
16. *Banales JM, Marin JJG, Lamarca A, Rodrigues PM, Khan SA, Roberts LR et al*. Cholangiocarcinoma 2020: the next horizon in mechanisms and management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020;17(9):557–88. DOI: 10.1038/s41575-020-0310-z.
17. *Sugita H, Nakanuma S, Gabata R, Tokoro T, Takei R, Okazaki M et al*. Clinicopathological features of cholangiolocarcinoma and impact of tumor heterogeneity on prognosis: a single institution retrospective study. *Oncol Lett*. 2024;27(5):213. DOI: 10.3892/ol.2024.14346.
18. *Komuta M, Spee B, Vander Borgh S, De Vos R, Verslype C, Aerts R et al*. Clinicopathological study on cholangiolocellular carcinoma suggesting hepatic progenitor cell origin. *Hepatology*. 2008;47(5):1544–56. DOI: 10.1002/hep.22238.
19. *Ariizumi S, Kotera Y, Katagiri S, Nakano M, Nakanuma Y, Saito A et al*. Long-term survival of patients with cholangiolocellular carcinoma after curative hepatectomy. *Ann Surg Oncol*. 2014;21(Suppl. 3):451–8. DOI: 10.1245/s10434-014-3582-0.
20. *Chung T, Rhee H, Shim HS, Yoo JE, Choi GH, Kim H et al*. Genetic, clinicopathological, and radiological features of intrahepatic cholangiocarcinoma with ductal plate malformation pattern. *Gut Liver*. 2022;16(4):613–24. DOI: 10.5009/gnl210174.
21. *Sasaki M, Sato Y, Nakanuma Y*. Cholangiolocellular carcinoma with “ductal plate malformation” pattern may be characterized by ARID1A genetic alterations. *Am J Surg Pathol*. 2019;43(3):352–60. DOI: 10.1097/PAS.0000000000001201.

22. Harino T, Tomimaru Y, Noguchi K, Nagase H, Ogino T, Hirota M et al. A rare case of adenosquamous carcinoma in the liver with hepatolithiasis. *Gan To Kagaku Ryoho*. 2019;46(4):772–4. PMID: 31164531.
23. Nakajima T, Kondo Y. A clinicopathologic study of intrahepatic cholangiocarcinoma containing a component of squamous cell carcinoma. *Cancer*. 1990;65(6):1401–4. DOI: 10.1002/1097-0142(19900315)65:6<1401::aid-cnrcr2820650626>3.0.co;2-k.
24. Hyngstrom JR, Hu CY, Xing Y, You YN, Feig BW, Skibber JM et al. Clinicopathology and outcomes for mucinous and signet ring colorectal adenocarcinoma: analysis from the National Cancer Data Base. *Ann Surg Oncol*. 2012;19(9):2814–21. DOI: 10.1245/s10434-012-2321-7.
25. Yamamoto T, Abe T, Oshita A, Yonehara S, Katamura Y, Matsumoto N et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma with clear cell type following laparoscopic curative surgery. *Surg Case Rep*. 2020;6(1):264. DOI: 10.1186/s40792-020-01041-2.
26. Kato K, Hara Y, Nishida A, Suzuki S, Sato H, Chin M et al. Primary mucoepidermoid carcinoma of the intrahepatic bile duct: a case report. *Clin Case Rep*. 2022;10(2):e05359. DOI: 10.1002/ccr3.5359.
27. Lee W. Intrahepatic lymphoepithelioma-like cholangiocarcinoma not associated with Epstein–Barr virus: a case report. *Case Rep Oncol*. 2011;4(1):68–73. DOI: 10.1159/000324485.
28. Hur YH, Kim HH, Koh YS, Seoung JS, Cho CK. Lymphoepithelioma-like cholangiocarcinoma not associated with Epstein–Barr virus. *ANZ J Surg*. 2011;81(9):652–3. DOI: 10.1111/j.1445-2197.2011.05840.x.
29. Adachi S, Morimoto O, Kobayashi T. Lymphoepithelioma-like cholangiocarcinoma not associated with EBV. *Pathol Int*. 2008;58(1):69–74. DOI: 10.1111/j.1440-1827.2007.02192.x.
30. Szekely E. Lymphoepithelioma-like cholangiocarcinoma (LELC) not associated with Epstein–Barr virus. *Am J Surg Pathol*. 2001;25(11):1464–6. DOI: 10.1097/00000478-200111000-00023.
31. Chen TC, Ng KF, Kuo T. Intrahepatic cholangiocarcinoma with lymphoepithelioma-like component. *Mod Pathol*. 2001;14(5):527–32. DOI: 10.1038/modpathol.3880342.
32. Kim YB, Park YN, Han JY, Hong KC, Hwang TS. Biliary lymphoepithelioma-like carcinoma not associated with Epstein–Barr virus. *Arch Pathol Lab Med*. 1999;123(5):441–3. DOI: 10.5858/1999-123-0441-BLLCNA.
33. Xi LF, Jin Y, Li JT. Intrahepatic sarcomatoid cholangiocarcinoma: a case report of the youngest patient on record and a review of the condition's characteristics. *Front Surg*. 2022;9:963952. DOI: 10.3389/fsurg.2022.963952.
34. Montal R, Sia D, Montironi C, Leow WQ, Esteban-Fabrá R, Pinyol R et al. Molecular classification and therapeutic targets in extrahepatic cholangiocarcinoma. *J Hepatol*. 2020;73(2):315–27. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.03.008.
35. Jusakul A, Cutcutache I, Yong CH, Lim JQ, Huang MN, Padmanabhan N et al. Whole-genome and epigenomic landscapes of etiologically distinct subtypes of cholangiocarcinoma. *Cancer Discov*. 2017;7(10):1116–35. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-17-0368.
36. Komuta M. Intrahepatic cholangiocarcinoma: tumour heterogeneity and its clinical relevance. *Clin Mol Hepatol*. 2022;28(3):396–407. DOI: 10.3350/cmh.2021.0287.
37. Goepfert B, Frauenschuh L, Renner M, Roessler S, Stenzinger A, Klauschen F et al. BRAF V600E-specific immunohistochemistry reveals low mutation rates in biliary tract cancer and restriction to intrahepatic cholangiocarcinoma. *Mod Pathol*. 2014;27(7):1028–34. DOI: 10.1038/modpathol.2013.206.
38. Sia D, Hoshida Y, Villanueva A, Roayaie S, Ferrer J, Tabak B et al. Integrative molecular analysis of intrahepatic cholangiocarcinoma reveals 2 classes that have different outcomes. *Gastroenterology*. 2013;144(4):829–40. DOI: 10.1053/j.gastro.2013.01.001.
39. Dong L, Lu D, Chen R, Lin Y, Zhu H, Zhang Z et al. Proteogenomic characterization identifies clinically relevant subgroups of intrahepatic cholangiocarcinoma. *Cancer Cell*. 2022;40(1):70–87. DOI: 10.1016/j.ccell.2021.12.006.
40. Fabris L, Sato K, Alpini G, Strazzabosco M. The tumor microenvironment in cholangiocarcinoma progression. *Hepatology*. 2021;73 Suppl. 1(Suppl. 1):75–85. DOI: 10.1002/hep.31410.
41. Sahai E, Astsaturov I, Cukierman E, DeNardo DG, Egeblad M, Evans RM. Et al. A framework for advancing our understanding of cancer-associated fibroblasts. *Nat Rev Cancer*. 2020;20(3):174–186. DOI: 10.1038/s41568-019-0238-1.
42. Han W, Chen S, Yuan W, Fan Q, Tian J, Wang X et al. Oriented collagen fibers direct tumor cell intravasation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2016;113(40):11208–13. DOI: 10.1073/pnas.1610347113.
43. Minini M, Fouassier L. Cancer-associated fibroblasts and extracellular matrix: therapeutic strategies for modulating the cholangiocarcinoma microenvironment. *Curr Oncol*. 2023;30(4):4185–96. DOI: 10.3390/curroncol30040319.
44. Zhao K, Li X, Shi Y, Lu Y, Qiu P, Deng Z et al. Exosomes in the tumor microenvironment of cholangiocarcinoma: current status and future perspectives. *J Transl Med*. 2022;20(1):117. DOI: 10.1186/s12967-022-03294-x.
45. Wang Z, An J, Zhu D, Chen H, Lin A, Kang J et al. Periostin: an emerging activator of multiple signaling pathways. *J Cell Commun Signal*. 2022;16(4):515–30. DOI: 10.1007/s12079-022-00674-2.
46. Inomata Y, Oh JW, Taniguchi K, Sugito N, Kawaguchi N, Hirokawa F et al. Downregulation of miR-122-5p activates glycolysis via PKM2 in Kupffer cells of rat and mouse models of non-alcoholic steatohepatitis. *Int J Mol Sci*. 2022;23(9):5230. DOI: 10.3390/ijms23095230.
47. Li L, Piontek K, Ishida M, Fausther M, Dranoff JA, Fu R et al. Extracellular vesicles carry microRNA-195 to intrahepatic cholangiocarcinoma and improve survival in a rat model. *Hepatology*. 2017;65(2):501–4. DOI: 10.1002/hep.28735.
48. Labib PL, Goodchild G, Pereira SP. Molecular pathogenesis of cholangiocarcinoma. *BMC Cancer*. 2019;19(1):185. DOI: 10.1186/s12885-019-5391-0.
49. Coronel-Castillo CE, Valencia-Rodríguez A, Qi X, Méndez-Sánchez N. Narrative review of the molecular pathways of cholangiocarcinoma: current and future applications in management. *Dig Med Res*. 2020;3:62. DOI: 10.21037/dmr-20-117.
50. Fouassier L, Marziani M, Afonso MB, Dooley S, Gaston K, Giannelli G, et al. Signaling networks in cholangiocarcinoma: molecular pathogenesis, targeted therapies and drug resistance. *Liver Int*. 2019;3(Suppl. 1):43–62. DOI: 10.1111/liv.14102.

51. Bridgewater J, Galle PR, Khan SA, Llovet JM, Park JW, Patel T et al. Guidelines for the diagnosis and management of intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Hepatol.* 2014;60(6):1268–89. DOI: 10.1016/j.jhep.2014.01.021.
52. Suthar M, Purohit S, Bhargav V, Goyal P. Role of MRCP in differentiation of benign and malignant causes of biliary obstruction. *J Clin Diagn Res.* 2015;9(11):TC08–12. DOI: 10.7860/JCDR/2015/14174.6771.
53. Spolverato G, Vitale A, Cucchetti A, Popescu I, Marques HP, Aldrighetti L et al. Can hepatic resection provide a long-term cure for patients with intrahepatic cholangiocarcinoma? *Cancer.* 2015;121(22):3998–4006. DOI: 10.1002/cncr.29619.
54. Brindley PJ, Bachini M, Ilyas SI, Khan SA, Loukas A, Sirica AE et al. Cholangiocarcinoma. *Nat Rev Dis Primers.* 2021;7(1):65. DOI: 10.1038/s41572-021-00300-2.
55. 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. DOI: 10.1016/j.jhep.2023.03.010.
56. Ilyas SI, Gores GJ. Pathogenesis, diagnosis, and management of cholangiocarcinoma. *Gastroenterology.* 2013;145(6):1215–29. DOI: 10.1053/j.gastro.2013.10.013.
57. Pan Sy, Ye YH, Zhou ZJ, Fan J, Zhou J, Zhou SL. Mutation-based therapies for intrahepatic cholangiocarcinoma: new options on the horizon. *Hepatoma Res.* 2024;10:3. DOI: 10.20517/2394-5079.2023.44.
58. Yang F, Qiu Y, Yi B. Targeted mutation-based therapy for intrahepatic cholangiocarcinoma. *Hepatoma Res.* 2023;9:48. DOI: 10.20517/2394-5079.2023.68.

### Информация об авторах

Мария Андреевна Багретова – врач-патологоанатом МКНЦ имени А.С. Логинова.

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

Николай Сергеевич Карнауков – доктор медицинских наук, заведующий патологоанатомическим отделением МКНЦ имени А.С. Логинова.

Иван Сергеевич Абрамов – младший научный сотрудник МКНЦ имени А.С. Логинова, врач-биолог центра «Генетическое репрограммирование и геновая терапия» МКНЦ имени А.С. Логинова.

### Author information

Maria A. Bagretsova – Pathologist, The Loginov Moscow Clinical Scientific Center.  
<https://orcid.org/0009-0005-2884-9713>

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

Nikolay S. Karnaukhov – Dr. Sci. (Med.), Head of the Pathology Department, The Loginov Moscow Clinical Scientific Center.  
<https://orcid.org/0000-0003-0889-2720>

Ivan S. Abramov – Junior Researcher, The Loginov Moscow Clinical Scientific Center; Biologist, Genetic Reprogramming and Gene Therapy Center, The Loginov Moscow Clinical Scientific Center.  
<https://orcid.org/0000-0002-6954-1564>