

UNG THƯ BIỂU MÔ TẾ BÀO GAN – ĐƯỜNG MẬT KẾT HỢP: NHỮNG THAY ĐỔI TRONG HỆ THỐNG PHÂN LOẠI MÔ HỌC CỦA TỔ CHỨC Y TẾ THẾ GIỚI NĂM 2019

Đào Thị Huyền¹, Đinh Hữu Tâm¹, Ngô Thị Minh Hạnh¹

TÓM TẮT

Ung thư biểu mô tế bào gan – đường mật kết hợp (Combined hepatocellular-cholangiocarcinoma /cHCC-CCA) là một khối ung thư biểu mô nguyên phát của gan (primary liver carcinoma/PLC), các tế bào u cho thấy có sự biệt hóa tế bào gan và đường mật trong cùng một khối u. Năm 2019, Tổ chức y tế thế giới (WHO) đã cập nhật hệ thống phân loại mô bệnh học cho cHCC-CCA. So với hệ thống phân loại trước đây, phiên bản mới không còn công nhận các phân nhóm cHCC-CCA với đặc điểm tế bào mầm là một típ của cHCC-CCA. Thay vào đó, một số phân nhóm cHCC-CCA với đặc điểm tế bào mầm này đã được phân loại lại là ung thư biểu mô tế bào gan (hepatocellular carcinomas/HCC) hay ung thư biểu mô đường mật trong gan (intrahepatic cholangiocarcinomas/iCCA). Ngoài ra, thuật ngữ chẩn đoán riêng biệt cho ung thư biểu mô tế bào trung gian và ung thư biểu mô típ vi ống mật (cholangiolocarcinoma/CLC – trước đây là cHCC-CCA với đặc điểm tế bào mầm, típ tế bào đường mật) được khuyến nghị. Phân loại của WHO 2019 nhấn mạnh rằng, chẩn đoán cHCC-CCA chủ yếu dựa trên hình thái học bằng các

phương pháp nhuộm thông thường, có thể nhuộm hóa mô miễn dịch (HMMD) bổ sung để xác định các típ. Tuy nhiên, việc chẩn đoán hình thái học cHCC-CCA vẫn còn là một thách thức đối với các nhà giải phẫu bệnh, đặc biệt trên các mẫu sinh thiết. Do đó, trong bài báo cáo này, chúng tôi giới thiệu hệ thống phân loại mô học của WHO 2019 về cHCC-CCA và minh họa các đặc điểm mô bệnh học, HMMD đặc trưng và quan trọng của nó.

Từ khóa: ung thư biểu mô tế bào gan – đường mật kết hợp, ung thư biểu mô nguyên phát ở gan.

SUMMARY

COMBINED HEPATOCELLULAR - CHOLANGIOCARCINOMA: CHANGES IN THE 2019 WORLD HEALTH ORGANIZATION HISTOLOGICAL CLASSIFICATION SYSTEM

Combined hepatocellular-cholangiocarcinoma is a primary liver carcinoma defined by the unequivocal presence of both hepatocytic and cholangiocytic differentiation within the same tumour. In 2019, the World Health Organization (WHO) updated its histological classification system for cHCC-CCA. Compared to the previous WHO histological classification system, the new version no longer recognizes subtypes of cHCC-CCA with stem cell features. Furthermore, some of these cHCC-CCA subtypes with stem cell features have been recategorized as either

¹Khoa Giải phẫu bệnh, Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

Chịu trách nhiệm chính: Đào Thị Huyền

Email: daothihuyen1802@gmail.com

Ngày nhận bài: 28.09.2022

Ngày phản biện: 08.11.2022

Ngày duyệt bài: 11.11.2022

hepatocellular carcinomas or intrahepatic cholangiocarcinomas. Additionally, distinctive diagnostic terms for intermediate cell carcinomas and cholangiolocarcinomas (previous cHCC-CCA with stem-cell features, cholangiolocellular type) are now recommended. The last 2019 WHO classification highlighted that the diagnosis of cHCC-CCA should be primarily based on morphology using routine stainings with additional immunostaining used to refine the identification of subtypes. The morphological diagnosis of cHCC-CCA is still challenging for pathologists, especially on biopsy specimens. Therefore, in this review, we introduce the 2019 WHO histological classification system for cHCC-CCA and illustrate the important histological and immunohistochemical features.

Keywords: combined hepatocellular-cholangiocarcinoma (cHCC-CCA), primary liver carcinoma (PLC)

I. GIỚI THIỆU

Theo định nghĩa của WHO 2019, cHCC-CCA là một PLC, các tế bào u cho thấy có sự biệt hóa tế bào gan và đường mật trong cùng một khối u [1]. Đây là một khối u hiếm gặp với tỉ lệ chiếm từ 1% đến 4,7% các khối PLC [1], [2], [3], có những nghiên cứu cho thấy tỉ lệ này dao động từ 0,4% đến 14,2% [4]. Phạm vi dao động lớn như vậy có lẽ liên quan đến sự phát triển về định nghĩa cHCC-CCA theo thời gian và do các nghiên cứu khác nhau, không đồng nhất. Tuy nhiên, tỉ lệ thực sự của cHCC-CCA có thể bị đánh giá thấp do có những bệnh nhân không trải qua phẫu thuật cắt bỏ có thể chẩn đoán nhầm với HCC hoặc iCCA [4], [5].

Về mặt lâm sàng và chẩn đoán hình ảnh, cHCC-CCA có thể giống với HCC hoặc iCCA, thường không đặc hiệu. cHCC-CCA

có thể thấy trên nền gan xơ hoặc không xơ [1], [3]. Tỉ lệ viêm gan vi rút mạn tính hoặc xơ gan ở bệnh nhân cHCC-CCA được báo cáo nằm trung gian giữa tỉ lệ cao hơn gặp ở bệnh nhân HCC và tỉ lệ thấp hơn ở bệnh nhân iCCA. Do bệnh hiếm gặp, các yếu tố đặc hiệu liên quan đến sự phát triển của cHCC-CCA vẫn chưa được biết đến [5]. Không có sự khác biệt về tỉ lệ mắc cHCC-CCA giữa nam và nữ [6]. Tuy nhiên, một số nghiên cứu chỉ ra rằng cHCC-CCA chủ yếu được quan sát thấy ở bệnh nhân nam với các triệu chứng lâm sàng như: mệt mỏi, vàng da, giảm cân hoặc khó chịu ở bụng thường liên quan đến giai đoạn bệnh tiến triển [5]. Rất tiếc, chẩn đoán cHCC-CCA trước phẫu thuật phức tạp do không có các đặc điểm điển hình trên chẩn đoán hình ảnh. Nồng độ AFP và CA 19-9 huyết thanh có thể tăng, tuy nhiên sự gia tăng cả hai chất chỉ điểm huyết thanh này chỉ được phát hiện ở một số ít bệnh nhân [5]. Do các khối u này có đặc điểm mô bệnh học đa dạng, sự khác biệt trên mô bệnh học giữa cHCC-CCA và HCC hay iCCA không phải lúc nào cũng dễ dàng nhận ra. Chính sự đa dạng này đã gây ra những thách thức trong chẩn đoán giải phẫu bệnh, đặc biệt là trên mẫu sinh thiết. Ngoài ra, sự nhầm lẫn trong thuật ngữ và việc phân loại cHCC-CCA liên tục được sửa đổi cũng gây nên khó khăn trong chẩn đoán [3]. Các thuật ngữ khác nhau đã được đề xuất cho thực thể này, phổ biến nhất bao gồm: ung thư biểu mô tế bào gan-đường mật hỗn hợp, ung thư biểu mô tế bào gan-đường mật, ung thư biểu mô tế bào gan-đường mật kết hợp [5].

cHCC-CCA được mô tả lần đầu cách đây hơn một thế kỉ. Tuy nhiên, khối u này đã

không được nghiên cứu kỹ lưỡng cho tới gần nửa thập kỉ sau [3]. Năm 1949, Allen và Lisa đã đề xuất rằng các khối u đơn độc có đặc điểm của cả HCC và iCCA nên được xem xét tách biệt với trường hợp HCC và iCCA phát sinh trong cùng một lá gan, có khoảng cách riêng biệt hoặc chỉ xen vào nhau ở vùng giáp biên [5], [3]. Ba thập kỉ sau đó, Goodman và cộng sự đã xuất bản nghiên cứu lớn đầu tiên có sử dụng HMMD về 24 trường hợp cHCC-CCA. Họ chia cHCA-CCA làm 3 loại (loại va chạm, loại chuyển tiếp và loại xơ lá - giống HCC biến thể xơ lá với các cấu trúc giả tuyến, có tiết mucin) [3], [7]. Kể từ WHO 2000, cHCC-CCA được định nghĩa là một khối u chứa hai thành phần HCC và iCCA rõ ràng, kết hợp chặt chẽ với nhau. Sau đó, một số nghiên cứu cho thấy sự tồn tại của cHCC-CCA với các đặc điểm của tế bào mầm (các cụm tế bào nhỏ với bào tương hẹp, tỷ lệ nhân tế bào chất cao, nằm ở ngoại vi của các tế bào khối u khác) và cHCC-CCA với hình thái trung gian giữa HCC và iCCA (biểu hiện đồng thời của cả dấu ấn tế bào gan và đường mật). Năm 2010, WHO đưa ra bản phân loại mô học của cHCC-CCA, bao gồm: tít cổ điển (khối u có các vùng riêng biệt, biệt hóa rõ theo tế bào gan và đường mật) và 3 dưới tít với các đặc điểm tế bào mầm (dưới tít tế bào trung gian, dưới tít điển hình, tít tế bào đường mật - cholangiolocarcinoma/CLC) [8]. Tuy nhiên, một số mâu thuẫn đã nảy sinh, chẳng hạn như: i) đặc điểm của tế bào mầm cũng có thể được quan sát thấy trong HCC hoặc iCCA; ii) 3 dưới tít với các đặc điểm tế bào mầm thường cùng tồn tại; iii) CLC không phải lúc nào cũng kết hợp với HCC [5]. Cuối cùng,

vào năm 2018, một nhóm quốc tế bào gồm các nhà bệnh học, nhà chẩn đoán hình ảnh, bác sĩ lâm sàng có kinh nghiệm về khối u gan, đặc biệt là cHCC-CCA đã đồng thuận đưa ra thuật ngữ cho các khối u này. Họ khuyến nghị chẩn đoán cHCC-CCA dựa trên mô bệnh học thường quy bằng phương pháp nhuộm thường quy (HE và/hoặc nhuộm hóa mô cho chất căn bản protein hoặc chất nhày), có thể nhuộm thêm HMMD. Đặc điểm tế bào mầm có thể có trong cHCC-CCA và nếu có nên ghi nhận trong báo cáo mô tả mà không cần phải được công nhận là một dưới tít cụ thể. Sau các khuyến nghị này, những thay đổi đáng kể đã được thực hiện trong phân loại cHCC-CCA trong phân loại lần thứ năm của WHO [1], [2], [5], [6].

Trong bài báo cáo này, chúng tôi giới thiệu phân loại mô học cHCC-CCA của Tổ chức y tế thế giới năm 2019 và minh họa các đặc điểm mô bệnh học, HMMD đặc trưng và quan trọng của nó. Chúng tôi hi vọng có thể cung cấp thêm thông tin cho các bác sĩ lâm sàng, các nhà giải phẫu bệnh để đưa ra một chẩn đoán chính xác, do đó có thể lựa chọn được phương pháp điều trị tốt nhất cho bệnh nhân.

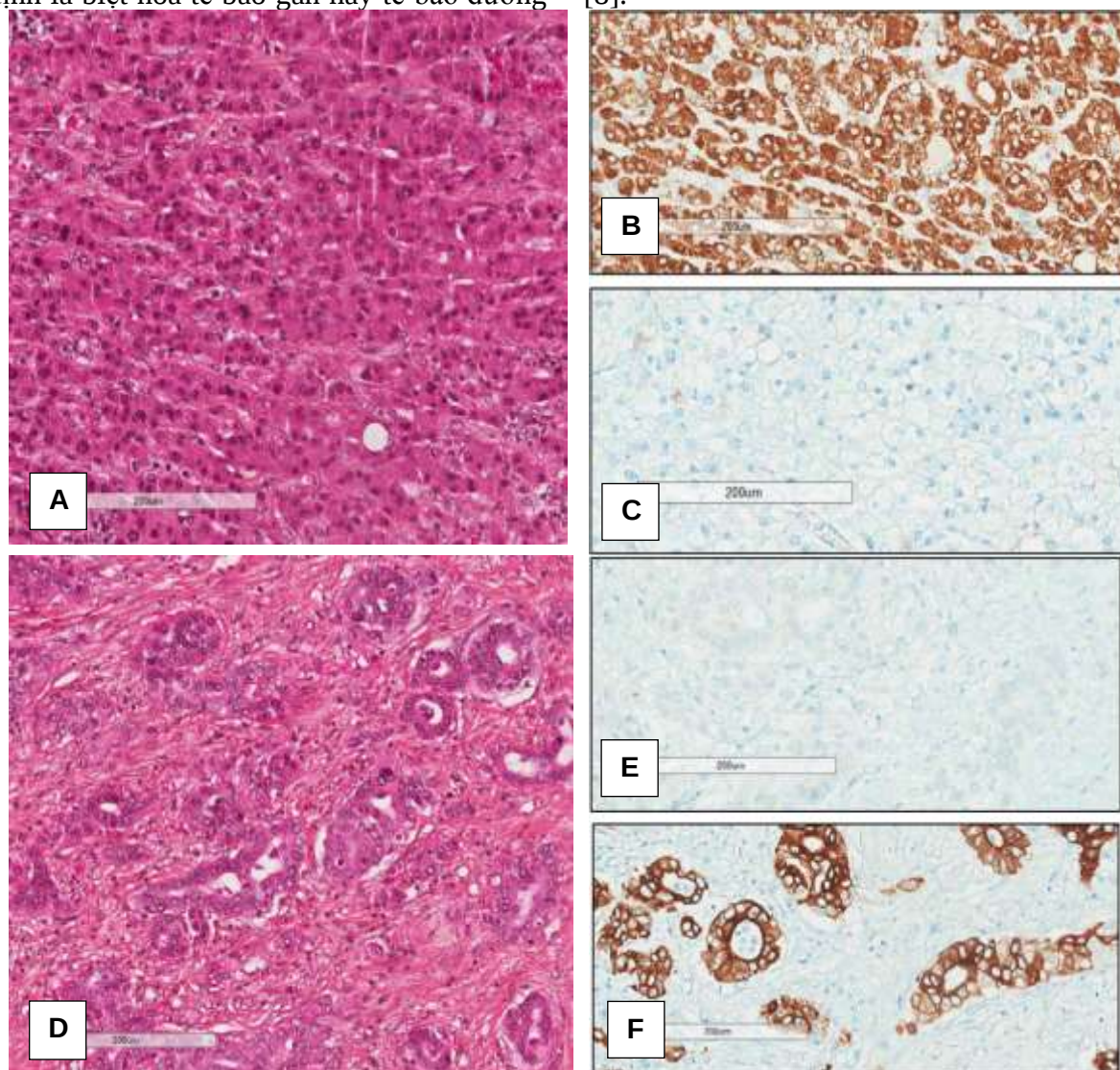
II. HỆ THỐNG PHÂN LOẠI CHCC-CCA THEO WHO 2019

Theo định nghĩa của WHO 2019: “cHCC-CCA là khối ung thư biểu mô nguyên phát ở gan, có sự hiện diện rõ ràng sự biệt hóa tế bào gan và đường mật trong cùng một khối u, các khối u “va chạm” không thuộc thực thể này” [1]. Các khối cHCC-CCA không có đặc điểm đại thể điển hình, chúng phụ thuộc vào thành phần nổi trội trong khối u. Tất cả các vùng không đồng nhất trên đại thể nên

được tiến hành lấy mẫu, kiểm tra dưới kính hiển vi [1].

cHCC-CCA típ cổ điển chứa các vùng của HCC điển hình và iCCA điển hình, chúng có thể xuất hiện tất cả các mẫu cấu trúc và mức độ biệt hóa khác nhau. Hai thành phần có thể xen lẫn vào nhau hoặc nằm trong các vùng riêng biệt của khối u, ranh giới giữa chúng có thể rõ ràng hoặc không xác định. Ở những vùng mà các thành phần dường như hợp nhất, hình thái tế bào có thể khó xác định là biệt hóa tế bào gan hay tế bào đường

mật chỉ bằng cách đánh giá trên HE đơn thuần. Cho tới thời điểm hiện tại, không có tài liệu nào đưa ra con số “cut-off” cho mỗi thành phần, chẩn đoán sẽ được đưa ra với bất kỳ tỉ lệ phần trăm nào của mỗi thành phần nếu chúng có vùng biệt hóa rõ ràng. Sự biệt hóa này dựa trên hình ảnh mô bệnh học, có thể sử dụng nhuộm hóa mô miễn dịch để hỗ trợ. Tuy nhiên, chỉ riêng HMMD không đủ để chẩn đoán cHCC-CCA, luôn cần có sự hỗ trợ của hình ảnh mô bệnh học [1], [3], [6], [8].



Hình 1: Hình ảnh mô bệnh học và HMMD của cHCC-CCA típ cổ điển [5]

A. Vùng biệt hóa tế bào gan cho thấy tế bào u đa diện sắp xếp thành các bè (HE200X); B,C.. Vùng biệt hóa tế bào gan dương tính với HepPar1(B) và âm tính với CK7(C) (HMMD200X); D. Vùng biệt hóa tế bào đường mật cho thấy các tế bào u sắp xếp tạo thành cấu trúc ống tuyến méo mó trên

nền mô đệm giàu xơ (HMMD200X); E, F. Vùng biệt hóa tế bào đường mật âm tính với HepPar1 (E) và dương tính với CK7 (F) (HMMD200X).

Vào năm 2019, WHO đã cập nhật phân loại mô học của cHCC-CCA với những thay đổi đáng kể so với phiên bản trước (Bảng 1).

Bảng 1: So sánh phân loại của WHO đối với các PLC [2]

Phân loại mô tả	Hệ thống phân loại WHO 2010	Hệ thống phân loại WHO 2019
HCC	HCC	HCC
cHCC-CCA cổ điển	HCC-CCA típ cổ điển	cHCC-CCA
cHCC-CCA với đặc điểm tế bào mầm điển hình	cHCC-CCA với đặc điểm tế bào mầm, dưới típ điển hình	Không sử dụng
cHCC-CCA với đặc điểm tế bào mầm trung gian	cHCC-CCA với đặc điểm tế bào mầm, dưới típ tế bào trung gian	Ung thư biểu mô tế bào trung gian (khi toàn bộ khối u là tế bào trung gian; khi hỗn hợp với các thành phần khác: HCC, CCA hoặc CLC xếp vào nhóm cHCC-CCA)
Ung thư biểu mô nổi trội thành phần vi ống mật, với thành phần HCC và ICC	c-HCC-CCA với đặc điểm tế bào mầm, dưới típ tế bào đường mật	cHCC-CCA-CLC (xếp vào nhóm cHCC-CCA khi có thành phần HCC)
Ung thư biểu mô nổi trội thành phần vi ống mật với thành phần ICC	Không phân loại	cCCA-CLC (xếp vào nhóm iCCA khi có thành phần CLC hỗn hợp với iCCA thông thường)
Classic CLC (>80% thành phần khối u là CLC)	CLC (được cho là cHCC-CCA với đặc điểm tế bào mầm, dưới típ tế bào đường mật)	CLC (xếp vào nhóm iCCA khi chỉ có thành phần CLC, khi hỗn hợp với HCC hoặc ung thư biểu mô tế bào trung gian xếp vào nhóm cHCC-CCA)
iCCA	iCCA	iCCA

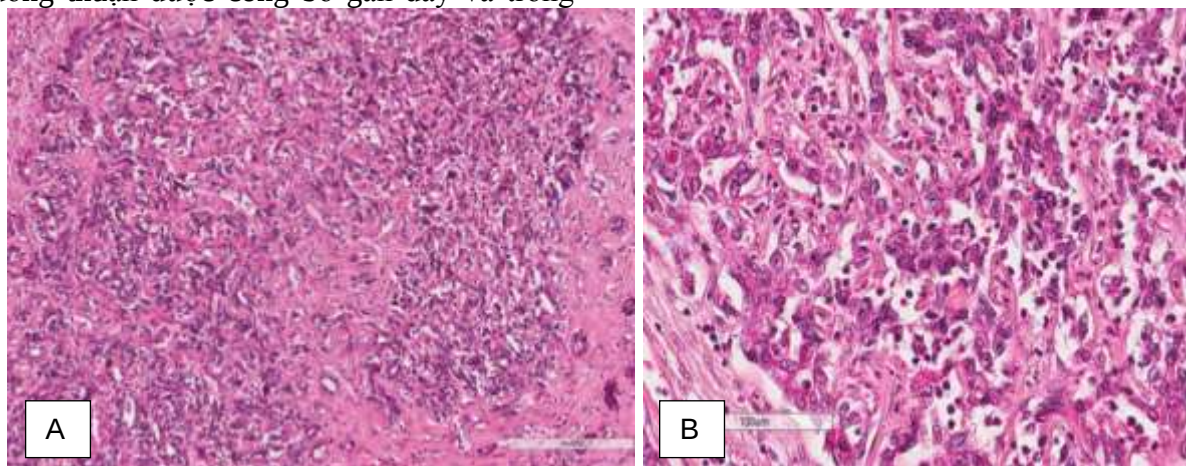
Trong hệ thống phân loại của WHO 2010, PLC bao gồm HCC điển hình, ICC điển hình và cHCC-CCA. cHCC-CCA được chia nhỏ thành cHCC-CCA cổ điển và cHCC-CCA với các đặc điểm tế bào mầm.

Tuy nhiên, thuật ngữ cHCC-CCA với đặc điểm tế bào mầm không còn được sử dụng trong WHO 2019. Các đặc điểm tế bào mầm có thể quan sát dưới kính hiển vi hoặc nhuộm HMMD, chúng có kích thước nhỏ,

bào tương hẹp với tỉ lệ nhân/bào tương cao. Các tế bào này thường được tìm thấy nhiều nhất ở phần ngoại vi của các đám tế bào u, nơi tiếp giáp giữa mô u với mô đệm xơ. Chúng bộc lộ các dấu ấn của dòng mầm (CK19, CD56, EpCAM, CD117...) với các tỉ lệ khác nhau. Các nghiên cứu gần đây đã chỉ ra rằng, kiểu hình tế bào mầm có thể gặp trong nhiều loại PLC và do đó, những đặc điểm này không còn được coi là đặc trưng cụ thể, duy nhất để chẩn đoán dưới típ của cHCC-CCA. Thay vào đó, nếu các đặc điểm của tế bào mầm được quan sát thấy, nên được ghi nhận trong mô tả mô bệnh học là “có đặc điểm tế bào mầm” [1], [5], [6].

Khối PLC chỉ bao gồm thành phần “tế bào trung gian” được gọi là **ung thư biểu mô tế bào trung gian**. Không giống như phân loại trước đây của WHO, ung thư biểu mô tế bào trung gian hiện nay được mô tả như một khối PLC riêng biệt trong báo cáo đồng thuận được công bố gần đây và trong

phân loại mới của WHO 2019. Các khối u hiếm gặp này bao gồm các tế bào nhỏ, đơn dạng, với đặc điểm trung gian giữa tế bào gan và tế bào đường mật. Chúng có nhân tăng sắc, hình oval, bào tương hẹp, sắp xếp tạo thành bè, ổ đặc hoặc các dây, dải trên nền mô đệm giàu xơ. Có thể thấy các cấu trúc gọi cấu trúc ống tuyến, các cấu trúc giống ống tuyến kéo dài, méo mó nhưng không thấy các cấu trúc tuyến biệt hóa rõ. Các tế bào không điển hình không nổi bật, ít khi thấy nhân chia, không có sự sản xuất mucin. Nhuộm HMMD cho thấy các tế bào u dương tính với cả các dấu ấn tế bào gan: HepPar1, AFP, ... và dấu ấn đường mật: CK19, CEA, Các ung thư biểu mô tế bào trung gian đã được báo cáo là có các kiểu xâm lấn điển hình của cả HCC (trong lòng mạch và ống mật) và iCCA (mạch bạch huyết và thần kinh) [1], [2], [6], [8].



Hình 2: Hình ảnh mô bệnh học của ung thư biểu mô tế bào trung gian [5]

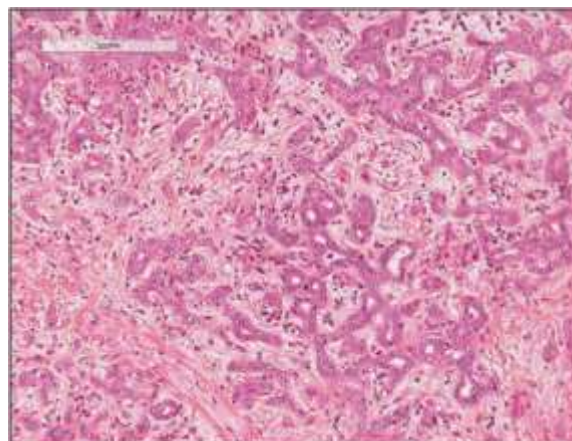
A. Các tế bào u đơn dạng, sắp xếp tạo thành các dây, dải trên nền mô đệm giàu xơ (HE100X); B. Các tế bào u bào tương hẹp, hạt nhân không rõ, cho thấy các đặc điểm

hình thái trung gian giữa tế bào gan và tế bào đường mật.

Ung thư biểu mô típ vi ống mật (**cholangiolocarcinoma/CLC**), được coi là

một dưới típ của cHCC-CCA theo phân loại của WHO 2010, trong phân loại mới của WHO 2019 chúng được coi là một dưới típ mô học thuộc nhóm iCCA típ ống nhỏ. Chúng được cho là xuất phát từ và/hoặc biệt hoá theo hướng vi ống mật (bile ductules/cholangioles) hoặc kênh Hering. U này được cho là có thể bắt nguồn từ tế bào gốc ở gan. Về vi thể, mô u gồm các tuyến giống ống mật phản ứng, chia nhánh dạng sừng hươu (chiếm >80%) được lợp bởi các tế bào hình vuông đơn, nhân tròn hoặc bầu dục, chất nhuộm sắc mịn, bào tương hẹp trên nền mô đệm giàu xơ hyalin. Vùng ngoại vi của mô u có thể có kiểu phát triển tạo cấu trúc bè, đám đặc với tế bào u hình đa diện bào tương rộng giống HCC (HCC-like/hepatoid pattern). Tuy nhiên, CLC nhuộm mucin âm tính. Về mặt HMMD, tế bào u dương tính với CK7, CK19, CD56/NCAM EMA (màng tế bào); nhưng âm tính với các dấu ấn biệt hoá tế bào gan (HepPar1, Arginase-1, AFP, CD10 và CEA đa dòng) [1], [5], [6].

Cho đến nay, người ta chưa xác định được đầy đủ rằng ung thư biểu mô tế bào trung gian và CLC được phân loại tốt nhất trong cHCC-CCA hay phân loại như một thực thể riêng biệt của PLC. Cho dù CLC là một chẩn đoán duy nhất hay chỉ là một thành phần của PLC khác, sự hiện diện và số lượng phần trăm của nó là thông tin hữu ích cần ghi lại trong báo cáo mô bệnh học. Nghiên cứu gần đây của Rhee và cộng sự cho thấy iCCA có thành phần CLC có tiên lượng tốt hơn iCCA không có thành phần này [6].



Hình 3: Hình ảnh mô bệnh học của ung thư biểu mô típ vi ống mật [5]

Mô u với kiểu hình ống nhỏ, dạng dây, chia nhánh, được lợp bởi các tế bào hình vuông đơn, nhân tròn hoặc bầu dục, chất nhuộm sắc mịn, bào tương hẹp (HE100X).

Hóa mô miễn dịch: Việc nhuộm HMMD các dấu ấn biệt hóa tế bào gan hoặc tế bào đường mật có thể giúp ích cho chẩn đoán, tuy nhiên, hình ảnh mô bệnh học vẫn là chìa khóa để khẳng định. Các dấu ấn cho thấy sự biệt hóa tế bào gan: Glypican3, AFP, HepPar1 và Arginase-1. Trong đó, Arginase-1 bộc lộ tốt hơn HepPar1 với những trường hợp HCC kém biệt hóa. CEA đa dòng và CD10 là những dấu ấn đặc hiệu duy nhất bộc lộ vi quản mật, tuy nhiên có độ nhạy thấp. Để khẳng định sự biệt hóa theo hướng tế bào đường mật, một vài dấu ấn sau có thể được sử dụng CK7, CK19. Cần lưu ý là HCC cũng có thể biểu hiện các dấu ấn này, đặc biệt là HCC với các đặc điểm không điển hình như giàu mô đệm xơ, phát triển thâm nhiễm với nhiều nốt di căn. HCC có CK19 dương tính là một thực thể khác biệt so với cHCC-CCA, toàn bộ mô u biệt hóa tế bào gan và không có cấu trúc tuyến. Các nghiên cứu cho thấy CK19 dương tính yếu ở màng tế bào trong

HCC với cường độ biến đổi, trong khi đó chúng bộc lộ đơn dạng ở bào tương tế bào trong cHCC-CCA. Cuối cùng, nếu HMMD không phù hợp với hình ảnh mô bệnh học, nên nhuộm HMMD trên nhiều tiêu bản khác nhau và pha thêm bệnh phẩm nhiều vùng khối u [3], [5].

III. KẾT LUẬN

Năm 2019, Tổ chức y tế thế giới năm đã cập nhật lại hệ thống phân loại **ung thư biểu mô tế bào gan – đường mật kết hợp**, sự hiện diện của các đặc điểm tế bào mầm trong khối u không đủ để chẩn đoán dưới típ mô bệnh học của cHCC-CCA. Ngoài ra, CLC, trước đây được coi là một dưới típ của cHCC-CCA, hiện nay được coi là một dưới típ mô học thuộc nhóm iCCA típ ống nhỏ. cHCC-CCA là một PLC với hình thái mô bệnh học đa dạng, cho đến nay chẩn đoán chủ yếu dựa trên hình ảnh mô bệnh học, có thể nhuộm HMMD để hỗ trợ.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Who Classification of Tumours of the Digestive System:** WHO classification of Tumours Editorial Board, IARC, 2019.
2. **Kim T.-H, Kim H, Joo I et al.** (2020). Combined Hepatocellular Cholangiocarcinoma: Changes in the 2019
3. **World Health Organization Histological Classification System and Potential Impact on Imaging-Based Diagnosis.** Korean J Radiol, 21(10), 1115.
4. **Komuta M and Yeh M.M.** (2020). A Review on the Update of Combined Hepatocellular Cholangiocarcinoma. Semin Liver Dis, 40(02), 124–130.
5. **Stavraka C, Rush H and Ross P.** (2018). Combined hepatocellular cholangiocarcinoma (cHCC-CC): an update of genetics, molecular biology, and therapeutic interventions. JHC, Volume 6, 11–21.
6. **Beaufrère A, Calderaro J and Paradis V.** (2021). Combined hepatocellular-cholangiocarcinoma: An update. Journal of Hepatology, 74(5), 1212–1224.
7. **Brunt E, Aishima S, Clavien P.-A et al.** (2018). cHCC-CCA: Consensus Terminology for Primary Liver Carcinomas With Both Hepatocytic and Cholangiocytic Differentiation. Hepatology, 68(1), 113–126.
8. **Zhang H, Yu X, Xu J et al.** (2019). Combined hepatocellular-cholangiocarcinoma: An analysis of clinicopathological characteristics after surgery. Medicine, 98(38), e17102.
9. **Who Classification of Tumours of the Digestive System:** Bosman F.T, Jafle, Elaine S, Lakhani, Sunil R et al, IARC, 2010, 417.