

병합형 간세포암-담관암종의 임상적 및 방사선-병리학적인 양상

계명대학교 의과대학 내과학교실, 외과학교실¹, 영상의학과교실², 병리학교실³

서혜진 · 이석근 · 정우진 · 장병국 · 박경식 · 조광범 · 황재석 · 안성훈 · 강구정¹ · 권중혁² · 강유나³

Clinical and Radio-Pathologic Features of Combined Hepatocellular and Cholangiocarcinoma

Hye Jin Seo, M.D., Seok Guen Lee, M.D., Woo Jin Chung, M.D., Byoung Kuk Jang, M.D.,
Kyeng Sik Park, M.D., Kwang Bum Cho, M.D., Jae Seok Hwang, M.D., Sung Hun Ahn, M.D.,
Koo Jeong Kang, M.D., Jung Hyeok Kwon, M.D., Yu Na Kang, M.D.

*Department of Internal Medicine, Surgery¹, Diagnostic Radiology², Pathology³
Keimyung University School of Medicine, Daegu, Korea*

Abstract : Among primary hepatic malignancies, hepatocellular carcinoma (HCC) and cholangiocarcinoma (CC) are common, but combined hepatocellular and cholangiocarcinoma (HCC-CC) rare. It is difficult to differentiate each other. The aim of this study to identify clinicopathologic feature of combined HCC-CC. Between January 1999 and July 2007, We reviewed retrospectively clinical and radio-pathologic data of pathologically confirmed 8 patients who initially was diagnosed as combined HCC-CC. Male : Female ratio was 6 : 2 and mean age was 56.2 (43-74) years old. Four patients (50%) were related with liver cirrhosis. According to TNM stage, one patient (12.5%) was stage I. Three (37.5%) and four (50%) patients were stage II and III. respectively. Serum α FP level was elevated in seven patients (87.5%) and CA 19-9 level in five patients (62.5%) were elevated. In five patients (62.5%), serum α FP and CA19-9 level were elevated simultaneously. Five patients were diagnosed as HCC and one patients as CC preoperatively. According to pathologic findings, all mass had HCC and CC components simultaneously in the masses. Four patients (50%) had vascular invasion, and 2 (25%) and 2 patients (25%) had satellite lesions and capsule invasion. Clinical course and long term prognosis of HCC-CC are usually worse than HCC. So accurate diagnosis of HCC-CC is important for appropriate treatment. If serologic patterns and image findings are not consistent with each other, we must suspect the presence of HCC-CC

Key Words : combined hepatocellular carcinoma and cholangiocarcinoma

서론

원발성 간암은 간세포에서 기원한 간세포암과 간내 담도 상피세포에서 기원한 담관암으로 대략적으로 분류할 수 있다. 소수의 경우에서 같은 종양 내에 간세포 및 담관세포가 공존하는 병합형 간세포암-담관암의 형태를 보이게 되는데 원발성 간암 중 약 1.0-4.7 % 정도에서 보고 된 바 있다[1-7]. 간세포암과 담관암은 그 병인 및 유행지역, 임상양상 등에서 차이를 보이는 데 반해 병합형 간세포암-담관암의 특징은 자세히 보고된 바가 없다[2,3,5-9]. 현재 병합형 간세포암-담관암의 임상양상에 대한 보고가 드물고 치료성적에 대해서도 명확하지 않으나 일반적으로 임상경과 및 장기 예후는 간세포암보다 좋지 않고 담도암보다 양호한 것으로 알려져 있어 정확한 진단이 필요할 것으로 보인다[8]. 이에 저자들은 간절제 후 병리학적으로 병합형 간세포암-담관암으로 확인된 8 예의 경우에서 임상적 양상과 영상학적 병리학적 특징을 보고하는 바이다.

대상 및 방법

1. 대상

1999년 1월부터 2007년 7월까지 계명대학교 동산의료원 소화기내과 및 간담췌외과에서 최초로 간세포암 또는 담관암으로 진단받고 간동맥 색전술, 경피적 에탄올 주입술을 받았던 환자군 또는 추적 관찰 하던 환자군에서 간절제 후 병리학적으로 병합형 간세포암-담관암으로 확인된 8명의 환자들을 대상으로 하였다.

2. 방법

병합형 간세포암-담관암으로 진단받은 환자군의 의무기록을 후향적으로 조사하였다. 수술 전 조사로 환자군의 나이, 성별 및 만성 바이러스성 간염 또는 간경화증 병발 유무, 실험실 결과, 종양 표지

자, 혈청 바이러스 표지자 및 영상학적 전산화 단층 촬영 등을 실시하였고 이 모든 검사 후에 1명의 능숙한 외과이에 의해 외과적 절제술을 시행하였다.

외과적 절제술 후 조직학적으로 확진된 환자군에서 종양의 크기, 위치, 경계 침범 유무, 별세포의 유무, 혈관 및 임파선, 피막의 침범 여부를 병리학적으로 분석하였다. 종양의 병기는 진단 시 Modified International Union Against Cancer(UICC) 병기분류를 사용하였다. 외과적 절제술 후 추적관찰은 혈청 alpha-fetoprotein (α FP) 및 carcinoembryonic antigen(CEA), carbo-hydrate antigen 19-9(CA19-9) 등의 종양 표지자와 복부 전산화 단층 촬영 등의 영상학적 방법으로 실시하였고 평균 추적관찰 기간은 16.6개월(4-32개월)이었다.

결과

1. 성별, 연령 및 동반질환 분포

병합형 간세포암-담관암으로 진단 받은 환자군에서 남자는 6명, 여자는 2명 이었고 진단 당시의 평균연령은 55.2세(42-73세) 이었다. 7명의 환자에서 B형 바이러스 간염 표면 항원 양성을 보였고 나머지 1명의 환자에서 C형 간염 양성을 보여 8명의 환자 모두에서 만성 간질환이 있었다. 이 중 4명의 환자들에서는 간경화를 보였고 모두 Child-Pugh class는 A였다. 5명은 내원시 특별한 증상을 보이지 않았고 그 외 체중감소, 호흡곤란, 전신 피로감 등을 호소하였다. 처음 진단시 종양표지자 등의 실험실 결과와 복부 전산화 단층 촬영 등으로 7예에서 간세포암으로 추정하고 이 중 6례에서 외과적 절제술을 시행하였고 1례에서는 간동맥 화학 색전술 후 추적 관찰하다가 종괴 크기가 증가하여 외과적 절제술을 시행하였다. 나머지 1례에서는 좌엽에 국한된 종괴 형성 담관암의 소견을 보여 외과적 절제술을 시행하였다.

2. 종양 표지자

처음 종괴 발견시 5명의 환자들에서 혈청 α -FP 이 400 ng/ml 이상으로 의미있게 증가하였고 2명의 환자는 각각 20.52 ng/ml, 298.8 ng/ml로 증가하는 하였으나 간세포암을 암시하지는 못했다. 2명에서 CEA가 증가된 소견을 보였으며, 5명에서 CA19-9가 30 U/ml 이상으로 증가되어 있었다. 8명 중 5명의 환자에서 혈청 α FP 및 CA19-9가 동시에 증가되어 있었다. 1명의 환자에서는 세 종류의 종양 표지자 모두 정상범위였다(Table 1).

3. 영상학적 소견

8명의 환자 군에서 처음 진단시 복부 전산화 단층 촬영을 실시하여 5예에서 강조 영상에서 초기에 조영증강을 보이며 지연기에 조영감소를 보이는 전형적인 간세포암에 합당한 소견을 보였고 1례에서는 종괴 형성 담관암과 유사한 양상을 보였으며 2례에서는 간세포암과 담 관암이 혼재된 양상을 보여주었다. Modified UICC 병기는 병기 I 1례 (12.5%), 병기 II 3례 (37.5%), 병기 III 4례

(50%) 이었고 병기 IV는 없었다.

4. 환자군의 병리학적 소견

절제된 종양의 크기는 1.6 cm에서 17.5 cm 크기였으며 위치는 3례에서 좌엽에, 4례에서 우엽에 위치하였으며, 1례에서는 양측 엽에 모두 존재하였다. 광학 현미경적 관찰 시 소주 형태(trabecular pattern)가 잘 관찰되는 전형적인 간세포암종이 있는 부분과 함께 선관 형성 및 점액 분비를 보이는 담관암종이 8례 모두에서 동시에 관찰되었다. 변연부 침윤을 1례에서 보였고 3례에서 피막 침윤을, 3례에서 별세포가 관찰되었으며 2례에서 주위 혈관 침범소견을 보였다. 면역조직화학염색은 간세포암종 부위에서 간세포(hepatocyte) 양성을 보였고

담관암종세포는 8례 모두에서 CK-7에 양성을 보였다(Table 2).

5. 추적관찰

8명의 환자군에서 외과적 절제술 후 3명에서 20개월 이내 간부전 및 다른 장기 전이에 의한 합

Table 1. Characteristics of patients

No.	Sex	Age	HBV or HCV	Liver cirrhosis	Size (cm)	location	AFP (ng/ml)	CEA (ng/ml)	CA19-9 (U/ml)
1	M	75	HCV	+	6	S3-4	466.7	2.64	51.09
2	M	51	HBV	+	2.4	S7	873.2	2.95	27.86
3	M	59	HBV	+	3.5	S6-7	20.52	4.35	125.5
4	M	62	HBV	-	5.5	S7-8	448.6	1.46	104.3
5	F	68	HBV	-	17.5	S 5,6,7,8	60500	2.59	14.89
6	M	50	HBV	-	12	S5-6	2.01	1.62	4.3
7	F	43	HBV	-	1.6	S4	298.8	7.31	31.31
8	M	43	HBV	+	6.6	S2,3,4	1463	6.45	132.8M

M, Male; F, Female; HBV, Hepatitis B virus; HCV, Hepatitis C virus; S, Segment; AFP, alpha-fetoprotein; CEA, Carcinoembryonic antigen; CA19-9, Carbohydrate antigen 19-9

Table 2. Pathologic findings and clinical course

No.	Vascular invasion	Satellite lesion	Capsule infiltration	Portal vein or hepatic vein invasion	TNM stage	Clinical course
1	+	-	-	Lt. hepatic vein	III	Died after 15 months
2	+	-	+	-	II	Follow up 34 months, Alive
3	-	+	-	-	II	Died after 6 months
4	-	-	+	-	II	Follow up 16 months, Alive
5	+	+	+	Rt.hepatic and portal vein.	III	Follow up 31 months. Alive
6	-	-	-	-	II	Follow up 16 months, Alive
7	-	-	-	-	I	Follow up 16 months, alive
8	+	+	-	-	II	Died after 4 months

병증으로 사망하였고 5명의 경우 현재 외래에서 14개월에서 32개월 짜 외래에서 추적 관찰 중이며 추적 검사한 복부 전산화 단층 촬영에서 재발의 소견은 보이지 않았다.

고찰

병합형 간세포암-담관암은 원발성 간암의 드문 형태로 동일 간 내에서 간세포암과 담관암이 각각의 뚜렷한 병리학적 특징을 보이는 종양성분이 공존하는 원발성 간암으로써 유동성 간질구조나 담즙생산등 간세포암의 특징적 소견과 선관 형성이나 점액분비와 같은 담관암의 특징이 같이 있는 경우를 일컫는다[3]. 병합형 간세포암-담관암은 1903년 Wells[10]에 의해서 최초로 기술되었고 1949년 Allen과 Lisa[1]등에 의해 포괄적으로 기술된 바 있다. 한 때 이 유형은 간세포암의 위선형 (pseudo-glandular type)으로 인식되었으나, 현재는 원발성 간암의 독립적인 유형으로 인정되고 있다[3,11]. 발생기전에 대해서는 세 가지 가설이 제시되어 왔는데, 첫째 두가지 종양이 각각 원발성으로 발생한다는 가설, 둘째 간세포 또는 담관상피세포에서 악

성 종양이 발생한 후 다른 성분으로 연속적인 분화를 보인다는 가설, 셋째 간세포암종과 담관암종으로의 분화가 모두 가능한 미분화세포에서 악성 종양이 발생한다는 가설이다[12].

병합형 간세포암-담관암종의 임상양상은 담관암종보다는 간세포암과 좀 더 유사한 임상적 특징을 보인다. 즉 50대 남성에서 호발하고, 간의 변연부에 위치하는 경우가 많으며, B형 간염 바이러스와 비교적 높은 연관성을 보이고, 혈중 aFP의 농도가 높으며 담관염의 증상이 덜 심하고 빌리루빈이나 alkaline phosphatase(ALT)수치가 더 낮다[6,13]. 이번 연구에서도 위와 같이 8명중 7명이 B형 간염 바이러스 양성을 보였고 혈중 aFP이 8명중 5명은 400 ng/mL이상으로 높게 나타나는 특징을 보였다. 따라서 병합형 간세포암-담관암의 임상양상은 간세포암과 좀 더 유사한 임상적 특징을 보인다는 것을 본 연구에서도 알 수 있다. 병합형 간세포암-담관암은 간세포암에 비해서 혈관 침습, 주위 간조직으로의 침투, 위성 형성 등을 통해 침습적인 양상을 보여, 예후가 나쁘며 담관암종 보다는 양호하다고 알려져 있다[6,7,8]. 약 43% 정도의 환자에서는 증상을 보이지 않기 때문에 만성 간질환의 추적 관찰 중 진단되는 경우가 흔하다. 이전 보

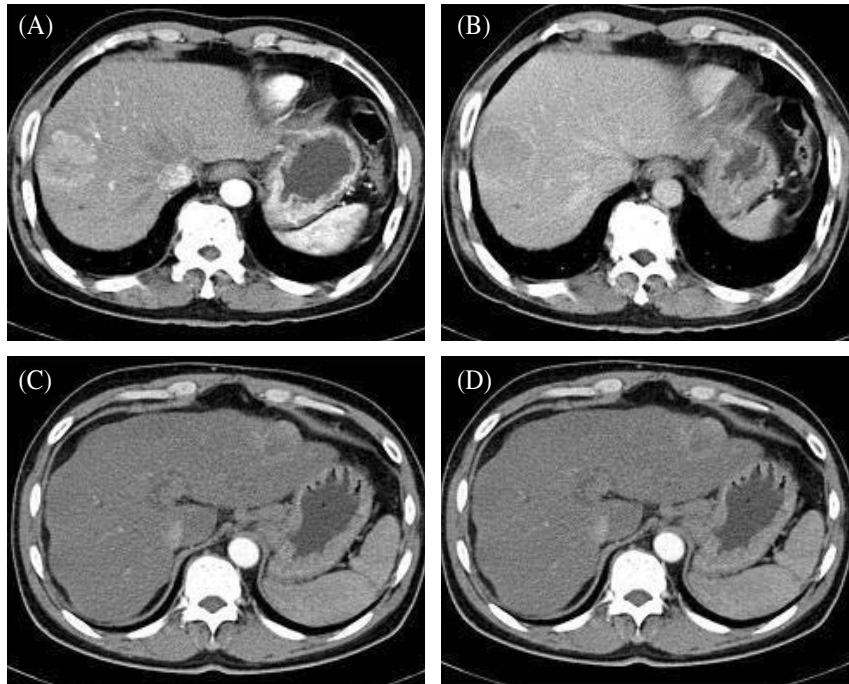


Fig. 1. Radiologic finding (A) Early phase enhanced CT scan shows tumor is located in right lobe with 4.8cm sized diameter. Mass shows high attenuation, (B) Delayed phase enhanced CT scan reveals low attenuated mass lesion margin clear like HCC. Mass is reconized as hepatocellular carcinoma pattern, (C) Early phase enhanced CT scan shows tumor is olcated in left lobe with diameter of 4cm. Mass show relatevely low attenuation of central area with peripheral enhancement. (D) Delayed phase enhanced CT scan shows inner part of mass was gradually enhanced. Mass is reconized as cholangiocarcinoma.

고에 의하면 주요 증상으로 복통, 체중감소, 식욕부진, 쇠약감등을 보일 수 있으나 발열 및 오한 등은 드물다[3,13,14]. 본 연구에서도 증례 수는 적으나 8명중 5명은 내원시 특별한 증상을 보이지 않았고 그 외 3명은 체중감소, 호흡곤란, 전신 피로감을 호소하였다.

병합형 간세포암-담관암의 초음파 소견은 비특이적으로 나타나며, 원형 또는 난원형의 저에코 종괴의 중심부에 고에코를 보이는 부위가 있어 표적 모양으로 나타난다[15]. 전산화단층촬영 소견은 광범위하게 보고된 바는 없으나 이전 보고에 따르면[9,16] 다수의 경우 비강조 컴퓨터 단층 촬영상 균일한 저음영상을 나타낸다고 한다. 조영제 주입 후, 종양은 간세포암 또는 담관암의 조직학적 구성 비율 및 간세포암 구성성분내 혈장(blood space)에 따라 분포되는 섬유화 정도에 따라 다양하게 나

타난다. Fukukura[15] 등은 혈장을 따라 섬유화가 적은 간세포암이 주가 되는 병변은 간세포암의 영상과 비슷하게 나타난다고 하였고 Yano[16] 등은 병합형 간세포암-담관암이 간세포암보다는 간문맥 및 맥관계에 보다 침습적인 양상을 보여 오히려 담관암종과 비슷하다고 주장하였다. 이번 연구에서는 주변 간실질의 경화성 변화나 동맥기에 강하게 조영 증강되고 문맥기 및 지연기에서 씻김되는 조영증강 양상을 나타내는 간세포암의 소견이 8명 중 5명에게 관찰 되었으나 이러한 영상학적 특징은 소수의 경우에 관찰되었던 것으로 항상 일치한다고 볼 수는 없다[15,16].

또한 증례 수가 8명으로 적어 이를 일반화 하는데에는 좀 더 많은 증례가 추가 되어야 할 것으로 생각 된다. 따라서 영상 판독시 간세포암과 담관암의 영상이 혼재되어 나타나는 종괴를 동일한 간에

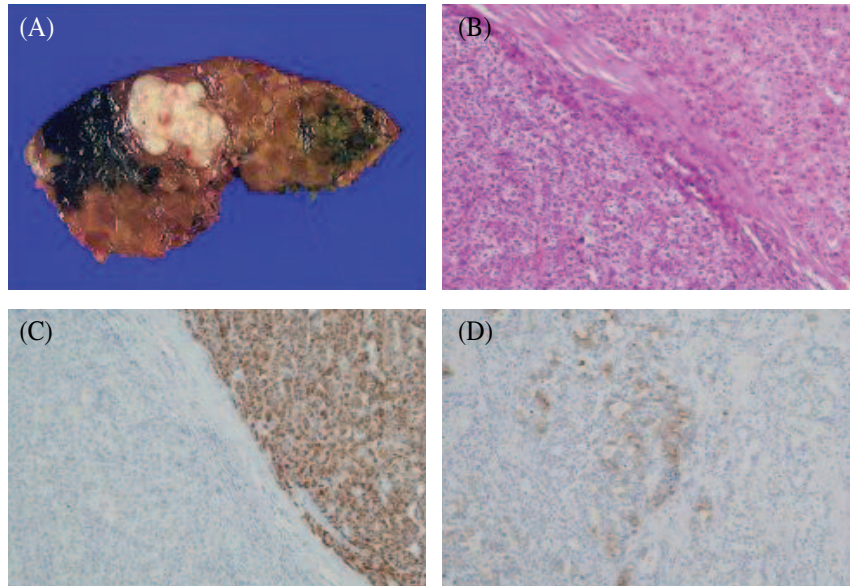


Fig. 2. Pathologic findings (A) Resected liver shows a well defined multinodular pale tan firm and solid mass(2.4 x 2.0cm) with area of necrosis in a background of cirrhotic-changed liver parenchyme. (B) A part of cholangiocarcinoma shows mesotubular gland formation with desmoplastic stroma(left, CC) and that of hepatocellular carcinomas (right, HCC) reveals thick trabecular pattern with clear cell change (H&E stain, X200) (C) Cytoplasmic staining of hepatocyte marker in tumor cells is detected (right, brown color, arrow head) (Immunohistochemical stain, X200) (D) Membranous staining of sytokeratin 7(CK7) in tumor cells focally detected (middle, brown color, arrow head) (Immunohistochemical stain, X200).

서 종괴를 발견할 경우, 병합형 간세포암-담관암의 가능성을 염두에 두어야 한다.

병합형 간세포암-담관암은 WHO분류에 따르면 간세포암과 간내 담관암중 성분을 모두 포함하고 있는 종양으로 정의하고 있는데 Allen과 Lisa의 조직학적 병리 분류에 따라 3개의 아형으로 나누어진다. 첫째, 간내 서로 다른 부위에 각각의 세포로 구성된 암(double carcinoma) 둘째, 간세포암과 간내담관암이 서로 자라면서 혼합된 형태(combined type) 셋째, 간세포암과 간내담관암이 완전히 섞여 있어 두 암종이 같은 부위에서 기원했다고 여겨지는 것(mixed type) 등이 있다. Goodman[3] 등은 이를 간세포암과 담관암 사이 전이 형태가 없는 I형(collision tumors), 간세포암과 담관암 사이의 명백한 전이형태가 있는 II형(transitional tumors), 간세포암의 섬유층판(fibrolamellar)형으로 점액분비샘을 가지고 있는 III형(fibrolamellar tumor)으로 분류하였다. 병합

형 간세포암 담관암의 진단시 조직학적으로 간세포 및 담관상피세포로 분화를 보이는 것이 확인되어야 하며 담즙을 생산하며 뚜렷한 핵소체와 호산성 세포질을 가지는 다각형의 육주형 성장을 보이는 간세포암과 둥근 핵을 가진 입방형 종양세포가 샘 구조를 형성하여 점액생성을 하는 담관암이 확인되어야 한다. Alcian blue 또는 mucicarmine 염색으로 점액생성을 확인하는 것이 담관암의 진단에 가장 중요한 소견이나 수포성 핵을 가지며 호산성의 세포질이 없어 점액 생성이 확인되지 않는 경우에는 전자현미경 검사나 CK(cytokeratin)에 대한 면역조직화학 염색이 확진에 도움이 된다[18]. Haratake 등[19]에 의하면 aFP은 간세포암 영역에 국한되어 나타나고 CEA는 담관암종의 종양세포에서 양성으로 나타날 수 있으나 각각 항상 발견되는 것이 아니어서 간세포암과 담관암종의 감별에 위 항체들의 유용성이 제한적일 경우가 많다고 한다. 이번 연구에서 8명 중 5명은 aFP이 400 ng/ml

이상으로 나타나나 CEA 가 같이 증가하지 않은 상태로 병합형 간세포암-담관암종을 감별하는데에는 그 유용성은 제한적임을 알 수가 있다. 정상 간세포는 CK-8과 CK-18을 발현하는 데 비해 담관상피세포는 CK-7,8,18,19를 발현한다. Maeda 등 [5]에 따르면 간세포암은 CK-7은 10%에서 양성 이었고, CK-19는 모두 음성이었는데 비해 담관암종은 CK-7이 100%, CK-19는 60%에서 양성을 보여 간세포암종과 담관암종의 감별에 유용한 표지자로 이용되었다. 본 연구에서도 면역조직화학적 검사에서 간세포암종에서 CK는 다양하게 발현하는데 비해 담관암종세포에서는 모두 CK-7이 양성으로 나타났으며 이는 간세포암으로 생각 되는 병변이 병리학적 검사에서 CK-7 이 양성일 경우 담관암종세포가 병합되어 있을 가능성을 염두에 두어야함을 알 수가 있다.

병합형 간세포암-담관암종은 다양한 장기와 림프절로 광범위하게 전이되며 외과적 절제술 후 3년 생존율이 32-50%, 5년 생존율이 10-24% 정도로 보고되어 있는데 [5,20] 병리학적으로 조직학적 분화도가 더 진행된 양상을 주로 보이고 있어 절제 이후 등 순수한 간세포암종보다 나쁜 것으로 알려져 있다 [21]. 이번 연구에서 나타난 8예의 사례들처럼 혈청 또는 혈중의 종양 표지자가 단일 암성 병변을 나타내지 못하거나 영상학적 소견과 일치하지 않는 경우 반드시 병합형 간세포암-담관암종을 염두에 두고 외과적 절제술 등의 적극적인 노력이 필요할 것으로 생각된다.

이번 연구의 제한점으로 후향적 분석으로서의 한계점이 있고 총 8예의 경우로 환자군의 수가 부족하며 수술 후 추적관찰 기간이 짧아 환자의 예후를 평가하는 데 한계를 보여 앞으로 더 많은 환자군을 대상으로 한 전향적 연구가 필요할 것으로 생각된다.

요약

병합형 간세포암-담관암은 간에서 발생하는 원발성 간암 중 드문 종양으로 임상적, 영상학적 진단

만으로는 간세포암 및 담관암과 구별하기 힘든 경우가 많으며 예후는 간세포암보다 불량한 것으로 알려져 있다. 따라서 이번 연구를 통해 병합형 간세포암-담관암의 임상적 특징을 분석하고자 하였다. 1999년 1월부터 2007년 7월까지 계명대학교 동산의료원에서 외과적 절제술 후 조직검사로 병합형 간세포암-담관암으로 확인된 8명의 환자들을 대상으로 임상적, 영상학적, 병리학적 양상을 후향적으로 분석하였다. 8명의 환자들 중 5명의 환자들에서 혈청 α FP이 의미있게 증가하였고 5명에서 CA19-9가 증가되어 있었다. 이들 중 5명의 환자에서 혈청 α FP 및 CA19-9가 동시에 증가되어 있어 단일 암성 병변을 예측하기는 어려웠다. 영상학적 특징으로 5명에서 간세포암과 유사한 병변을 나타내었고 1명은 담관암의 병변을, 2명에서는 혼재된 양상을 보였다. 병리학적으로는 크기, 위치는 다양하게 나타났고 간세포암 및 담관암의 특성이 8명 모두에서 동시에 관찰되었다. 변연부 및 피막, 주위 혈관 침범소견도 관찰되었다. 병합형 간세포암-담관암의 경우 간에서 나타나는 다른 원발성 단일암성 병변과 구별이 힘들지만 혈중의 종양 표지자가 단일암성 병변을 나타내지 못하거나 전산화 단층촬영 소견이 종양표지자 등의 혈청학적 결과에 합당하지 않을 경우 병합형 간세포암-담관암을 염두에 두고 병기가 낮고 간기능이 양호한 상태라면 적극적인 외과적 절제술이 필요할 것으로 생각된다.

참고문헌

1. Allen RA, Lisa JR. Combined liver cell and bile duct carcinoma. *Am J pathol* 1949;**25**:647-55.
2. Edmondson H, Peters RL. Neoplasms of the liver. Disease of the liver, In: L.Schiff and E.Schiff, editors. 5th Ed. Philadelphia, PA: Lippincott 1982.
3. Goodman ZD, Ishak KG, Langloss JM, Sesterhenn IA, Rabin L. Combined hepatocellular-cholangiocarcinoma. A histologic and immunohistochemical study. *Cancer* 1985;**55**:124-35.
4. Primary liver cancer in Japan. Clinicopathologic

- features and results of surgical treatment. Liver Cancer Study Group of Japan. *Ann Surg* 1990; **211**:277-87.
5. Maeda T, Adachi E, Kajiyama K, Sugimachi K, Tsuneyoshi M. Combined hepatocellular and cholangiocarcinoma: proposed criteria according to cytokeratin expression and analysis of clinicopathologic features. *Hum Pathol* 1995; **26**:956-64.
 6. Ng IO, Shek TW, Nichols J, Ma LT. Combined hepatocellular-cholangiocarcinoma: a clinicopathological study. *J Gastroenterol Hepatol* 1998; **13**:34-40.
 7. Jarnagin WR, Weber S, Tickoo SK, Koea JB, Obiekwe S, Fong Y, *et al.* Combined hepatocellular and cholangiocarcinoma: demographic, clinical, and prognostic factors. *Cancer* 2002; **94**:2040-6.
 8. Koh KC, Lee H, Choi MS, Lee JH, Paik SW, Yoo BC, *et al.* Clinico-pathologic features and prognosis of combined hepatocellular cholangiocarcinoma *Am J Surg* 2005; **189**:120-5.
 9. Aoki K, Takayasu K, Kawano T, Muramatsu Y, Moriyama N, Wakao F, *et al.* Combined hepatocellular carcinoma and cholangiocarcinoma: clinical features and computed tomographic findings. *Hepatology* 1993; **18**:1090-5.
 10. Wells HG. Primary carcinoma of the liver. *Am J Sci.* 1903; **125**:403-17.
 11. MacSween RNM, Anthony PP, Scheur PJ. Pathology of the liver. 2nd ed. London: Churchill Livingstone. 1987: 621-2.
 12. Kojiro M, Nakashima T. Pathology of hepatocellular carcinoma, In Okuda T, Ishak KG, eds. Neoplasm of the liver. Tokyo: Springer-Verlag. 1987: 88-104.
 13. Lee CC, Wu CY, Chen JT, Chen GH. Comparing combined hepatocellular-cholangiocarcinoma and cholangiocarcinoma: a clinicopathologic study. *Hepatogastroenterology* 2002; **49**:1487-90.
 14. Taguchi J, Nakashima O, Tanaka M, Hisaka T, Takazawa T, Kojiro M. A clinicopathological study on combined hepatocellular and cholangiocarcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 1996; **11**:758-64.
 15. Choi BI, Han JK, Kim YI, Kim HC, Park JH, Kim CW, *et al.* Combined hepatocellular and cholangiocarcinoma of the liver: sonography, CT, angiography, and iodized-oil CT with pathologic correlation. *Abdom Imaging* 1994; **19**:43-6.
 16. Fukukura Y, Taguchi J, Nakashima O, Wada Y, Kojiro M. Combined hepatocellular and cholangiocarcinoma: correlation between CT findings and clinicopathological features. *J Comput Assist Tomogr* 1997; **21**:52-8.
 17. Yano Y, Yamamoto J, Kosuge T, Sakamoto Y, Yamasaki S, Shimada K, *et al.* Combined hepatocellular and cholangiocarcinoma : a clinicopathologic study of 26 resected cases. *Jpn J Clin Oncol* 2003; **33**:283-7.
 18. Johnson DE, Herndier BG, Medeiros LJ, Warnke RA, Rouse RV. The diagnostic utility of the keratin profiles of hepatocellular carcinoma and cholangiocarcinoma. *Am J Surg Pathol* 1988; **12**:187-97.
 19. Haratake J, Hashimoto H. An immunohistochemical analysis of 13 cases with combined hepatocellular and cholangiocellular carcinoma. *Liver* 1995; **15**:9-15.
 20. Tickoo SK, Zee SY, Obiekwe S, Xiao H, Koea J, Robiou C, *et al.* Combined hepatocellular-cholangiocarcinoma: a histopathologic, immunohistochemical, and in situ hybridization study. *Am J Surg Pathol* 2002; **26**:989-97.
 21. Lee WS, Lee KW, Heo JS, Kim SJ, Choi SH, Kim YI, *et al.* Comparison of combined hepatocellular and cholangiocarcinoma with hepatocellular carcinoma and intrahepatic cholangiocarcinoma. *Surg Today* 2006; **36**:892-7.