

복합간세포-담관암종 : 병리와 분류

최 준 혁

영남대학교 의과대학 병리학교실

Combined Hepatocellular-Cholangiocarcinoma : Recent Progress in Pathology and Classification

Joon-Hyuk Choi

*Department of Pathology, College of Medicine, Yeungnam University,
Daegu, Republic of Korea*

— Abstract —

Primary liver carcinomas have been classified into hepatocellular carcinoma, cholangiocarcinoma, and combined hepatocellular-cholangiocarcinoma (CHC). CHC is a tumor containing unequivocal, intimately mixed elements of both hepatocellular carcinoma and cholangiocarcinoma. It forms a small but significant proportion of primary liver carcinomas. The origin and pathogenesis of CHC have not been well established. According to the 2010 WHO classification, CHCs are categorized into 2 groups: the classical type and a subtype with stem cell features. This review describes recent progress in pathology and classification of CHC.

Key Words : Liver, Combined hepatocellular-cholangiocarcinoma, Immunohistochemistry, Stem cell, Classification

서 론

원발성 간암종에는 간세포암종, 담관암종, 복합간세포-담관암종 등이 있다. 복합간세포-담관암종의 기원과 발병기전은 명확히 알려져

있지 않다. 또한 이 종양의 분류에 있어서도 보고자마다 다르므로 논란이 있다. 최근에는 간줄기세포(liver stem cell/ progenitor cell)에 대한 분자생물학 및 면역조직화학의 발전에 의해 복합간세포-담관암종의 병리기전과 분류에

관한 새로운 사실이 알려지고 있다. 이 종설에서는 복합간세포-담관암종의 병리학적 특징과 2010년 발표된 복합간세포-담관암종의 WHO 분류를 기술하고자 한다.

1. 정의

복합간세포-담관암종은 한 개의 종괴 내에 간세포암종 성분과 담관암종 성분이 있는 종양을 말한다.¹ 간세포암종과 담관암종이 동일 간 내에 서로 분리된 두 개의 종괴인 경우는 복합간세포-담관암종이라 하지 않고 충돌암(collision cancer) 혹은 중복암(double cancer)이라 한다.

2. 역학

복합간세포-담관암종은 전체 원발성 간암종의 1~5%를 차지한다. 이 종양의 발생 지역, 연령, 성별, 간염바이러스 감염, α-fetoprotein 혈청 수치 등은 담관암종보다는 간세포암종에 더 가깝다.¹ 위험인자로는 B형 간염, C형 간염, 간경변 등이 알려져 있다.^{2,3}

3. 간줄기세포와 발병기전 (pathogenesis)

3.1. 간줄기세포

간암을 유발시킨 쥐 실험에서 발암 초기에 정상 간세포보다 크기가 작고, 핵/세포질비가 증가한 타원모양의 세포가 관찰된다. 이를 타원세포(oval cell)라 부른다.⁴ 타원세포가 악성 전환(malignant transformation)되어 간세포암종, 담관암종 혹은 미분화암종이 발생한다.^{5,6} 타원세포는 다능성(multipotential) 분화를 할 수 있는 간줄기세포에 해당한다고 알려져 있다.

Theise 등^{7,8}과 Allison 등⁹은 사람에게도 골수에서 기원한 간줄기세포가 있음을 확인하였다. 간줄기세포의 핵은 원형 또는 타원모양이고 세포질은 적다.¹⁰ 간줄기세포는 헤링관(canal of Hering) 근처에 있으며, 간손상이나 간질환이 발생하면 간세포와 담관세포로 분화하고 증식한다.^{11,12}

간줄기세포의 면역조직화학 표지자는 KIT, CD56, CD133, cytokeratin 19, EpCAM 등이

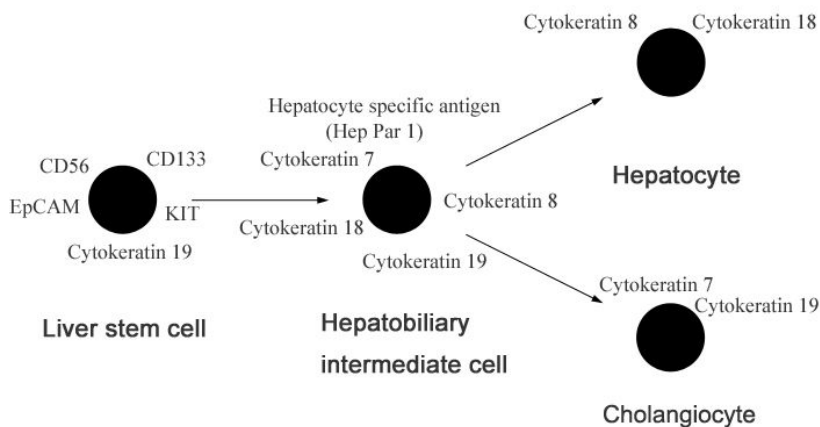


Fig. 1. Liver stem cells can differentiate toward hepatocytes and cholangiocytes. The immunophenotypes are seen at different stages of liver stem cells.

있다 (Fig. 1).¹³ 간줄기세포는 분화하여 중간간담관세포 (intermediate hepatobiliary cell)가 된다. 중간간담관세포는 간세포 표지자인 Hep Par 1, cytokeratin 8, cytokeratin 18과 담관세포 표지자인 cytokeratin 7, cytokeratin 19를 동시에 발현한다. 중간간담관세포는 간세포와 담관세포로 분화한다.

3.2. 발병기전

복합간세포-담관암종의 발병기전은 정확히 규명되어 있지는 않지만 크게 3 가지의 가설이 있다. 첫째 가설은 간세포암종과 담관암종이 독립적으로 발생한다. 둘째 가설은 간세포암종 또는 담관암종이 발생한 후 다른 암종으로 전환한다. 셋째 가설은 간세포와 담관세포로 이중 분화할 수 있는 간줄기세포에서 발생한다.¹⁴

1976년 Shimosato 등¹⁵의 보고에 의하면 누드마우스에 간세포암종을 이식한 경우 간세포암종이 샘암종으로 전환되었다. 1986년 Yano 등¹⁶은 절제된 간세포암종에서 분리 배양된 human HCC cell line (KYN-1)에서 점액을 분비하는 샘암종이 발생되었다고 보고하였다. 1996년 Yano 등¹⁷은 복합간세포-담관암종으로부터 분리된 cancer cell line (KMCH-2)이 간세포암종 뿐만 아니라 담관암종의 분화를 보일 수 있다고 하였다. 2000년 Fuji 등¹⁸은 복합간세포-담관암종 중 일부는 두 가지 다른 종양클론을 가

진 세포에서 발생하며, 대부분은 동일한 하나의 클론에서 발생한다고 하였다. 2002년 Tickoo 등¹⁹은 23예의 복합간세포-담관암종 중 18예에서 담관암종을 닮은 부위는 제자리부합법 (in situ hybridization) 검사에서 간세포 분화의 표지자인 albumin mRNA를 발현한다고 보고하면서, 담관암종을 닮은 부위가 생물학적으로 간세포 분화를 보인다는 것을 추정하였다. 최근에는 복합간세포-담관암종의 대부분은 간줄기세포에서 발생한다고 알려지고 있다.^{10,20-23}

4. 육안 특징

육안적 소견은 간세포암종과 비슷하다. 종양의 대부분은 피막이 없고 회백색이며 고형성이다 (Fig. 2). 간세포암종 성분이 많은 종양은 출혈과 괴사가 흔하며 경계가 분명하고 담관암종 성분이 많은 종양은 섬유조직형성 (desmoplasia)이 많기 때문에 회백색이고 단단하며 침윤성 성장을 한다.

5. 병리조직학적 분류

1903년 Wells²⁴이 복합간세포-담관암종을 처음으로 기술하였다. 1949년 Allen과 Lisa²⁵는 복합간세포암종과 담관암종 (combined liver cell and bile duct carcinoma)이라는 용어를 기술하였다. 이후 복합간세포-담관암종은 보고자에 따라 여러 유형으로 분류되고 있다.

Table 1. Classification of combined hepatocellular-cholangiocarcinoma

Goodman et al ²⁶	Taguchi et al ²⁷	2010 WHO classification ¹
Type I (collision tumor)	Separate type	Classical type
Type II (transitional tumor)	Transitional type	Subtype with stem cell features
Type III (fibrolamellar tumor)	Intermediate type	Typical subtype Intermediate cell subtype Cholangiolocellular type

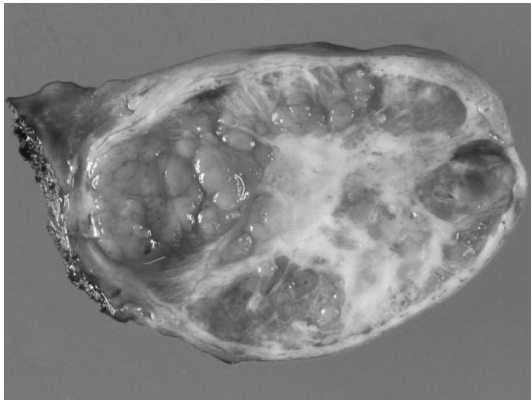


Fig. 2A. Gross of combined hepatocellular-cholangiocarcinoma. The tumor is well circumscribed, gray to white, and fibrous in the center.

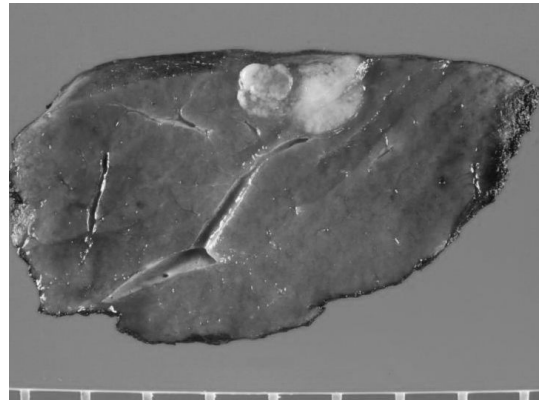


Fig. 2B. Gross of combined hepatocellular-cholangiocarcinoma. The tumor is white to gray and infiltrative.

1985년 Goodman 등²⁶은 복합간세포-담관암종을 3가지 형으로 분류하였다 (Table 1). 제 1형 (충돌종양, collision tumor)은 한 개의 종괴 내에 간세포암종 성분과 담관암종 성분이 분리되어 있고 이행하는 부분이 없다. 제 2형 (이행종양, transitional tumor)은 간세포암종 성분과 담관암종 성분이 인접하면서 이행하는 형이다. 제 3형 (섬유층판종양, fibrolamellar tumor)은

간세포암종의 섬유층판변이 (fibrolamellar variant)를 닮고, 점액 분비와 거짓샘 구조를 보인다. 이 분류에 따르면 24예 중 제 1형 17% (4예), 제 2형 50% (12예), 제 3형이 33% (8예)를 각각 차지하였다.

Taguchi 등²⁷은 복합간세포-담관암종을 3가지 형으로 분류하였다. 제 1형은 동일한 종괴 내에 간세포암종 성분과 담관암종 성분이 보이

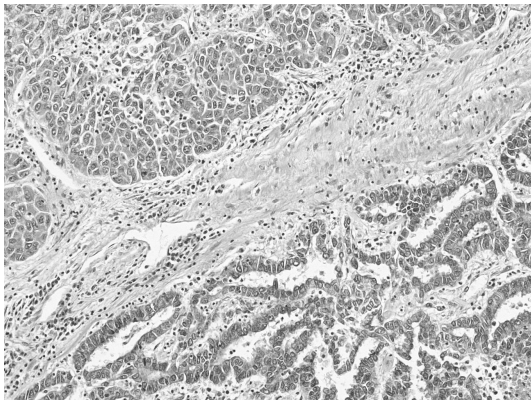


Fig. 3A. Combined hepatocellular-cholangiocarcinoma, separate type. The trabecular area of hepatocellular carcinoma (top left) and tubular area of cholangiocarcinoma (bottom right) are present (hematoxylin-eosin stain, x100).

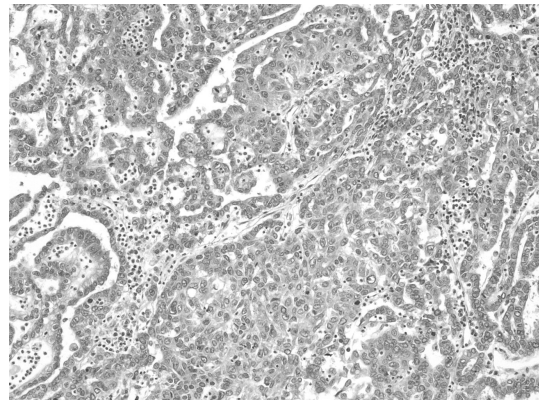


Fig. 3B. Combined hepatocellular-cholangiocarcinoma, transitional type. The transition from hepatocellular carcinoma to cholangiocarcinoma is present (hematoxylin-eosin stain, x100).

는 분리형 (separate type) (Fig. 3A), 제 2형은 간세포암종과 담관암종이 연속하여 이행을 보이는 이행형 (transitional type) (Fig. 3B), 제 3형은 간세포암종과 담관암종의 구분이 분명하지 않고 중간 형태를 보이는 중간형 (intermediate type)으로 각각 분류하였다. 분리형의 발병기전은 간세포암종과 담관암종이 독립적으로 발생한다는 가설에 의해 설명되며, 이행형은 간세포암종 또는 담관암종이 발생한 후 다른 암종으로 전환되어 발생한다는 가설, 중간형은 간줄기세포에서 발생한다는 가설에 의해 각각 설명된다.

1998년 Robrecht 등²⁸은 중간표현형 원발성 간종양(primary liver tumor of intermediate phenotype)을 처음으로 보고하면서, 종양세포는 간세포 표지자인 cytokeratin 8, cytokeratin 18과 담관세포 표지자인 cytokeratin 7, cyto-

keratin 19에 모두 양성 발현을 보여 간줄기세포로부터 이 종양이 기원하였음을 시사하였다. 2003년 Thiese 등²⁹은 성인에 발생한 간줄기세포암 (hepatic stem cell malignancies in adult)을 보고하면서 이 종양은 간줄기세포가 악성전환되어 발생하였다고 하였다. 2004년 Kim 등²¹은 간세포암종과 담관암종의 특성이 있는 세포들로 이루어진 종양을 중간표현형 원발성간암(primary liver carcinoma of intermediate phenotype)으로 불렀다. 이들 종양 가운데 70% 이상은 간줄기세포의 표지자인 KIT에 양성 발현을 나타내어 간줄기세포에서 종양이 기원한다는 사실을 뒷받침 한다. 이러한 종양들은 2010년 발표된 WHO 분류에 따르면 줄기세포의 특징을 가지는 복합간세포-담관암종에 속한다.¹

2010년 발표된 WHO 분류에 따르면 복합간

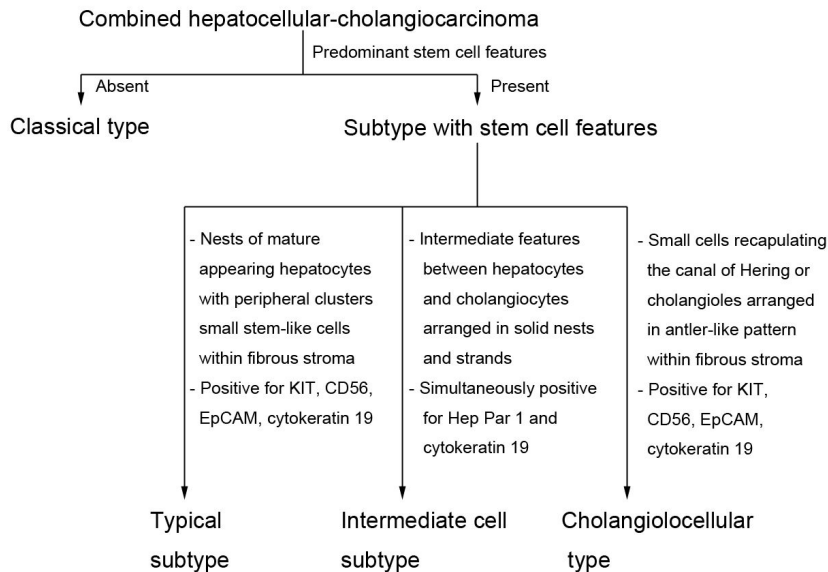


Fig. 4. 2010 WHO classification of combined hepatocellular-cholangiocarcinoma. The subtypes with stem cell features are classified according to morphology and immunophenotypes.

세포-담관암종은 혼합 혹은 기원이 불분명한 (mixed or uncertain origin) 악성종양의 범주 (category)에 속한다.¹ 복합간세포-담관암종은 크게 2 가지 유형, 즉 고전형 (classical type)과 줄기세포 특징을 가지는 아형 (subtype with stem cell features)으로 분류한다. 줄기세포 특징을 가지는 아형은 전형적 아형 (typical subtype), 중간세포 아형 (intermediate cell subtype), 담세관 형 (cholangiolocellular type)으로 분류한다 (Fig 4).¹ 2010년 복합간세포-담관암종의 WHO 분류는 다음과 같다.

5.1. 복합간세포-담관암종, 고전형 (combined hepatocellular-cholangiocarcinoma, classical type)

이 종양은 전형적인 간세포암종 부위와 담관암종 부위가 하나의 종괴 내에 있다. 간세포암종 부위의 종양세포는 핵이 세포의 중앙에 위치하고 핵소체는 크고 세포질이 풍부하고 호산성이다. 이들 종양세포는 육주형 배열을 보

여 전형적인 간세포암종의 형태를 갖고 있다. 종양세포는 분화도에 따라 고분화, 중분화, 저분화를 보인다. 면역조직화학염색에서 종양세포는 Hep Par 1, α-fetoprotein, CD10, CEA, glypican-3 등에 양성이다.³⁰ Hep Par 1은 종양세포의 세포질에 양성이고 CEA는 종양세포의 담세포관 (bile canaliculi)에 양성이다. 종양세포에서 담즙을 분비하기도 한다 (Table 2).

담관암종 부위의 종양세포는 입방세포 또는 원주세포로 샘 혹은 관 구조를 보이는 샘암종이다. 샘내강에 점액 분비를 볼 수 있다. 종양세포는 분화도에 따라 고분화, 중분화, 저분화를 보인다. 섬유기질 (fibrous stroma)이 풍부하다. 중성 상피성 점액은 디아스타제 (diastase)를 처리한 periodic acid-Schiff 염색을 하여 확인할 수 있다. 면역조직화학염색에서 종양세포는 cytokeratin 7, cytokeratin 19, MOC-31, claudin-4 등에 양성이다.^{1,31}

간세포암종 부위와 담관암종 부위의 경계면

Table 2. Comparison of hepatocellular carcinoma and cholangiocarcinoma component

	Hepatocellular carcinoma component	Cholangiocarcinoma component
Morphology		
Pattern	Trabecular	Glandular, papillary
Fibrosis	Usually not prominent	Often prominent
Mucin	Absent	Present
Bile	Often present	Absent
Immunohistochemistry		
Hep Par 1	Highly specific and sensitive	Negative
Polyclonal CEA	Canalicular pattern	Cytoplasmic pattern
α-fetoprotein	Specific, but low sensitive	Negative
MOC-31	Negative	Membrane positive
Cytokeratins	Cytokeratin 8, 18	Cytokeratin 7, 19
Albumin in situ hybridization	Specific	Negative

에 있는 종양세포는 간세포와 담관세포의 중간형을 보이는 경우가 있다. 면역조직화학염색을 하면 이 부위에 있는 중간형의 종양세포는 혼합표현형 (mixed phenotypes)을 보인다.¹

5.2. 줄기세포 특징을 가진 아형 (subtypes with stem cell features)

복합간세포-담관암종 가운데 형태학적으로 또는 면역조직화학염색에서 간줄기세포의 특징을 보이는 세포가 있다. 이러한 세포가 종양의 많은 부분을 차지할 때 줄기세포 특징을 가진 복합간세포-담관암종 (combined hepatocellular-cholangiocarcinoma with stem cell features) 이라 하며 3 가지 아형으로 분류한다.¹ 이들 아형의 생물학적 특성은 현재까지 명확히 밝혀져 있지는 않다.

5.2.1. 줄기세포 특징을 가진 복합간세포-담관암종, 전형적 아형 (combined hepatocellular-

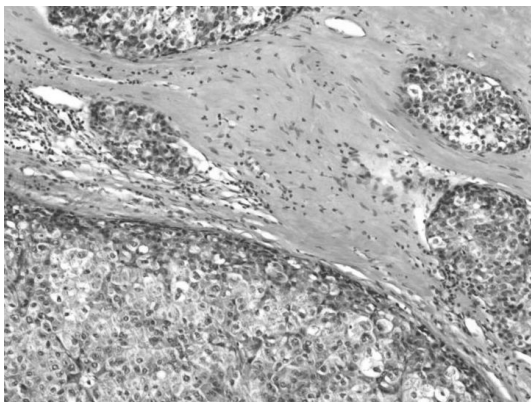


Fig. 5A. Combined hepatocellular-cholangiocarcinoma with stem cell features, typical subtype. The stem-like cells at the periphery of the hepatocyte-like tumor cells nests are present. These cells are small, dark-stained and face the fibrous stroma (hematoxylin-eosin stain, x200).

cholangiocarcinoma with stem cell features, typical subtype)

이 종양은 간세포를 닮은 종양세포 소 (nests)의 가장자리에 핵/세포질 비의 증가와 과염색성 핵을 가진 작은 세포가 무리지어 있다 (Fig. 5). 이들 세포는 cytokeratin 19, CD56, CD133, KIT, EpCAM 등에 양성이다. 형태학적 특징과 면역조직화학염색이 간줄기세포의 특징을 잘 보인다. 이들 세포들은 섬유기질에 의해 분리되어 굳은 모양 (scirrhous appearance) 을 보인다.¹

5.2.2. 줄기세포 특징을 가진 복합간세포-담관암종, 중간세포 아형 (combined hepatocellular-cholangiocarcinoma with stem cell features, intermediate cell subtype)

이 종양의 종양세포는 간세포와 담관세포의 중간 특성을 보인다. 종양세포는 작고 타원형이다. 종양세포의 핵은 과염색성이고 세포질은 적다. 종양세포는 육주 (trabeculae), 고형소 (solid nests) 혹은 가닥 (strands)으로 배열

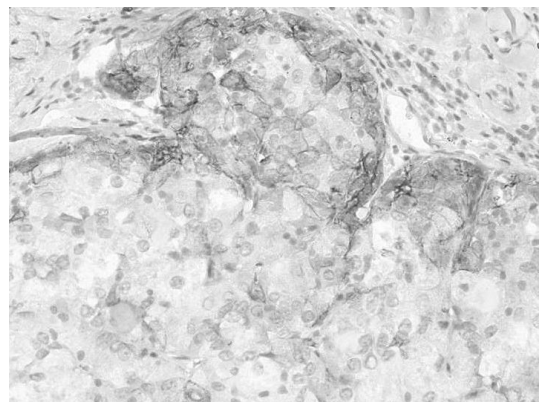


Fig. 5B. Combined hepatocellular-cholangiocarcinoma with stem cell features, typical subtype. The small stem-like cells are positive for cytokeratin 19 (Immunohistochemical stain, x400).

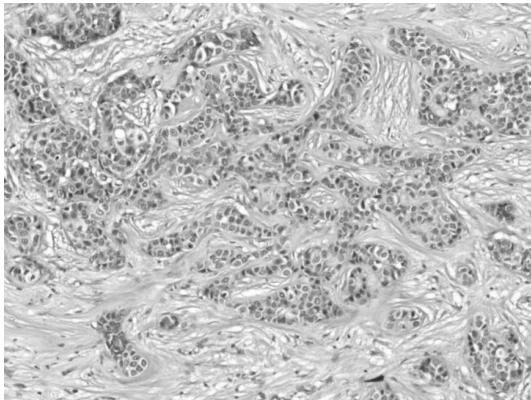


Fig. 6A. Combined hepatocellular-cholangiocarcinoma with stem cell features, intermediate cell subtype. The tumor cells are small, round or oval-shaped and arranged in solid nests or strands within the fibrous stroma (hematoxylin-eosin stain, x200).

되고, 섬유기질을 형성한다 (Fig. 6). 불분명한 샘 같은 구조가 존재하지만 분명한 샘 형성은 없고 점액분비는 없다. 세포의 비정형은 심하지 않다, 면역조직화학염색에서 종양세포는 간세포 표지자인 Hep Par 1, α -fetoprotein과 담관세포 표지자인 cytokeratin 19, CEA에 모두

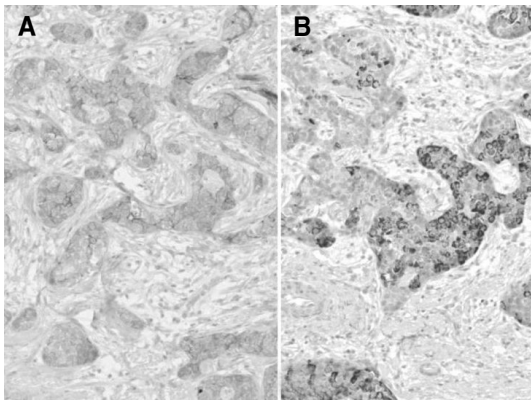


Fig. 6B. Combined hepatocellular-cholangiocarcinoma with stem cell features, intermediate cell subtype. The tumor cells show simultaneous positivity for Hep Par 1 (A) and cytokeratin 19 (B) (immunohistochemical stain, x200).

양성이다.¹ 또한, 종양세포는 간줄기세포 표지자인 KIT에 양성이 혼하다.

5.2.3. 줄기세포 특징을 가진 복합간세포-담관암종, 담세관 형 (combined hepatocellular-cholangiocarcinoma with stem cell features, cholangiolocellular type)

이 종양의 종양세포는 과염색성을 띠는 타원 혹은 둥근 핵과 호산성 세포질을 가진다. 핵/세포질 비가 높다. 종양세포는 섬유기질에 세관 (tubular), 코드모양 (cord-like), 사슴뿔 모양 (antler-like)의 배열이 특징이다. 종양세포는 헤링관 혹은 담세관을 닮았다 (Fig. 7). 점액 분비는 없다. 면역조직화학염색에서 종양세포는 간줄기세포 표지자인 cytokeratin 19, KIT, CD 56, EpCAM 등에 양성이다. 종양세포의 비정형은 약하고 점액은 분비되지 않는다. 간세포암종 혹은 담관암종을 닮은 부위가 종양의 주변부에 흔히 관찰된다. 종양세포는 인접한 간세포코드와 치환형으로 연결된다.

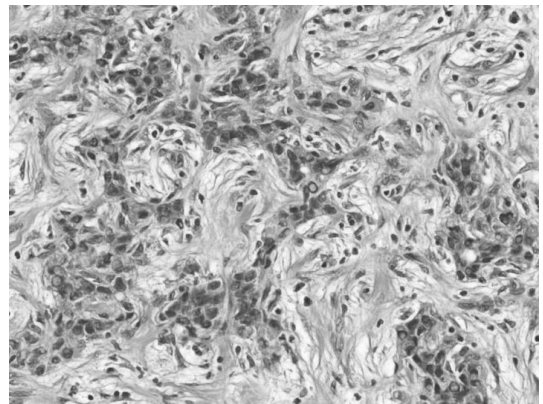


Fig. 7A. Combined hepatocellular-cholangiocarcinoma with stem cell features, cholangiolocellular type. The tumor cells are ovoid to round nuclei with antler-like pattern within the fibrous stroma (hematoxylin-eosin stain, x200).

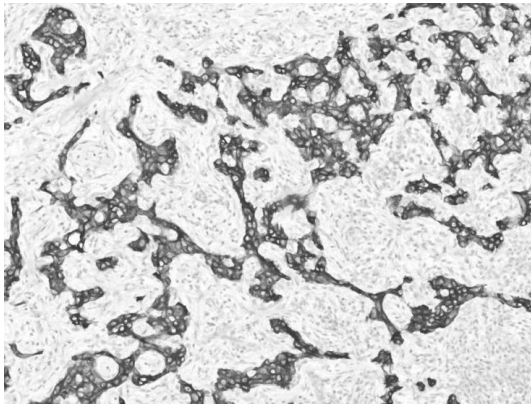


Fig. 7B. Combined hepatocellular-cholangiocarcinoma with stem cell features, cholangiolocellular type. The tumor cells are positive for cytokeratin 19 (immunohistochemical stain, x100).

2000년 WHO 분류에서 담관암종의 특수형인 담세관암종(cholangiolocellular carcinoma)으로 분류되었던 종양은 2010년 WHO 분류에서는 줄기세포 특징을 가진 혼합간세포-담관암종, 담세관 형으로 분류된다.^{1,32} 이 아형의 종양세포는 헤링관을 닮아 간세포암종과 담관암종의 분화능을 가진 간줄기세포에서 기원한 종양으로 생각한다.^{33,34}

6. 병리 진단 시 고려해야 할 점

병리 진단 시 고려해야 할 점은 첫째, 수술 전 침 생검 시 채취 부위에 따라 간세포암종 부위와 담관암종 부위가 다 나오지 않을 수 있어 정확한 진단이 어렵다. 침 생검에서 원발성 간암의 소견을 보일 때 복합간세포-담관암종의 가능성을 감별진단에 고려해야 하며 간줄기세포에 대한 면역조직화학 염색이 진단에 도움이 된다. 둘째, cytokeratin 7은 담관암종뿐만 아니라 간세포암종에서도 양성 반응이 있을 수 있기 때문에 주의해야 한다. 셋째, 분화가 좋지 않은 간세포암종은 간세포암종의 표지자에 음성일

수 있다.² 넷째, 간세포암종이 거짓샘을 형성할 수 있어 복합간세포-담관암종으로 오인해서는 안 된다. 이 경우 거짓샘은 간세포를 닮은 종양세포로 이루어져 있고 담즙을 분비하는 점이 담관암종과의 감별점이다.³⁵ 복합간세포-담관암종이 다른 장기에 전이하면 전이된 종양은 복합간세포-담관암종과 유사한 소견을 보이거나 간세포암종 혹은 담관암종 소견만 보일 수 있다.³⁵

우리나라에서는 간세포암종과 담관암종의 발생률이 높기 때문에 이전에 진단된 이들 종양을 형태학적으로 면역조직화학염색을 하여 자세히 관찰을 하면 복합간세포-담관암종이 발견될 빈도가 높을 것으로 추정한다.³⁶

7. 예후

복합간세포-담관암종은 간세포암종 또는 담관암종보다 예후가 나쁘다. 5년 생존율은 복합간세포-담관암종이 23.1%, 간세포암종이 66.2%, 담관암종이 32.3%였다.³ 복합간세포-담관암종이 간세포암종 또는 담관암종보다 간문맥 침범을 잘한다. 림프절 전이는 복합간세포-담관암종이 간세포암종보다 높지만, 담관암종보다는 낮다.^{32,37} 간줄기세포 표지자를 발현하고 간담세관의 부위가 많은 종양은 침습적이고 림프절 전이를 잘하여 예후가 좋지 않다.^{10,38} 줄기세포 특징을 가진 복합간세포-담관암종의 예후는 아직까지 알려지지 않았다. 이 종양의 생물학적 행동을 밝히려면 축적된 증거를 대상으로 오랫동안 추적 조사가 필요하다.

결론

복합간세포-담관암종의 기원과 발병기전에

간줄기세포가 중요한 역할을 한다. 현재까지 연구에도 불구하고 복합간세포-담관암종의 생물학적 특성은 정확히 규명되어 있지 않다. 앞으로 분자생물학 및 면역조직화학적 연구를 통해 복합간세포-담관암종의 병리기전, 분류 및 표적 치료에 새로운 정보가 축적될 것으로 생각한다.

참 고 문 헌

1. Theise ND, Nakashima O, Park YN, Nakanuma Y. Combined hepatocellular-cholangiocarcinoma. In: Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND. WHO classification of tumors of the digestive system. IARC: Lyon; 2010. p. 225-7.
2. Ferrell LD. Benign and malignant tumors of the liver. In: Odze RD, Goldblum JR. Surgical pathology of the GI tract, liver, biliary tract, and pancreas. 2nd ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2009. p.1307-8.
3. 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.
4. Sell S. Is there a liver stem cell? *Cancer Res* 1990;50:3811-5.
5. Sell S, Dunsford HA. Evidence for the stem cell origin of hepatocellular carcinoma and cholangiocarcinoma. *Am J Pathol* 1989;134: 1347-63.
6. Fausto N. Mouse liver tumorigenesis: models, mechanisms, and relevance to human disease. *Semin Liver Dis* 1999;19:243-52.
7. Theise ND, Nimmakayalu M, Gardner R, Illei PB, Morgan G, Teperman L, et al. Liver from bone marrow in humans. *Hepatology* 2000;32: 11-6.
8. 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;30:1425-33.
9. Alison MR, Poulsom R, Jeffery R, Dhillon AP, Quaglia A, Jacob J, et al. Hepatocytes from non-hepatic adult stem cells. *Nature* 2000;406: 257.
10. Libbrecht L. Hepatic progenitor cells in human liver tumor development. *World J Gastroenterol* 2006;12:6261-5.
11. Shiota K, Taguchi J, Nakashima O, Nakashima M, Kojiro M. Clinicopathologic study on cholangiolocellular carcinoma. *Oncol Rep* 2001; 8:263-8.
12. Kojiro M. Histopathology of liver cancers. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005;19:39-62.
13. Roskams TA, Theise ND, Balabaud C, Bhagat G, Bhathal PS, Bioulac-Sage P, et al. Nomenclature of the finer branches of the biliary tree: canals, ductules, and ductular reactions in human livers. *Hepatology* 2004;39:1739-45.
14. Kojiro M. Pathology of hepatocellular carcinoma. Blackwell Publishing Ltd: Oxford; 2006.
15. Shimosato Y, Kameya T, Nagai K, Hirohashi S, Koide T, Hayashi H, et al. Transplantation of human tumors in nude mice. *J Natl Cancer Inst* 1976;56:1251-60.
16. Yano H, Kojiro M, Nakashima T. A new human hepatocellular carcinoma cell line (KYN-1) with a transformation to adenocarcinoma. *In Vitro Cell Dev Biol* 1986;22:637-46.
17. Yano H, Iemura A, Haramaki M, Momosaki S, Ogasawara S, Higaki K, et al. A human combined hepatocellular and cholangiocarcinoma cell line (KMCH-2) that shows the features of hepatocellular carcinoma or cholangiocarcinoma under different growth conditions. *J Hepatol* 1996;24:413-22.

18. Fujii H, Zhu XG, Matsumoto T, Inagaki M, Tokusashi Y, Miyokawa N, et al. Genetic classification of combined hepatocellular-cholangiocarcinoma. *Hum Pathol* 2000;31:1011-7.
19. 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.
20. Yeh MM. Pathology of combined hepatocellular-cholangiocarcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 2010;25:1485-92.
21. Kim H, Park C, Han KH, Choi J, Kim YB, Kim JK, et al. Primary liver carcinoma of intermediate (hepatocyte-cholangiocyte) phenotype. *J Hepatol* 2004;40:298-304.
22. Zhang F, Chen XP, Zhang W, Dong HH, Xiang S, Zhang WG, et al. Combined hepatocellular cholangiocarcinoma originating from hepatic progenitor cells: immunohistochemical and double-fluorescence immunostaining evidence. *Histopathology* 2008;52:224-32.
23. Theise ND, Yao JL, Harada K, Hytiroglou P, Portmann B, Thung SN, et al. Hepatic 'stem cell' malignancies in adults: four cases. *Histopathology* 2003;43:263-71.
24. Wells HG. Primary carcinoma of the liver. *Am J Med Sci* 1903;126:403-17.
25. Allen RA, Lisa JR. Combined liver cell and bile duct carcinoma. *Am J Pathol* 1949;25:647-55.
26. Goodman ZD, Ishak KG, Langloss JM, Sesterhenn IA, Rabin L. Combined hepatocellular-cholangiocarcinoma. a histologic and immunohistochemical study. *Cancer* 1985;55:124-35.
27. 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.
28. Robrechts C, De Vos R, Van den Heuvel M, Van Cutsem E, Van Damme B, Desmet V, et al. Primary liver tumour of intermediate (hepatocyte-bile duct cell) phenotype: a progenitor cell tumour? *Liver* 1998;18:288-93.
29. Theise ND, Yao JL, Harada K, Hytiroglou P, Portmann B, Thung SN, et al. Hepatic 'stem cell' malignancies in adults: four cases. *Histopathology* 2003;43:263-71.
30. Yamauchi N, Watanabe A, Hishinuma M, Ohashi K, Midorikawa Y, Morishita Y, et al. The glypican 3 oncofetal protein is a promising diagnostic marker for hepatocellular carcinoma. *Mod Pathol* 2005;18:1591-8.
31. Lódi C, Szabó E, Holczbauer A, Batmunkh E, Sziójártó A, Kupcsulik P, et al. Claudin-4 differentiates biliary tract cancers from hepatocellular carcinomas. *Mod Pathol* 2006;19:460-9.
32. Wittekind C, Fischer HP, Ponchon T. Combined hepatocellular-cholangiocarcinoma. In: Hamilton SR, Aaltonen LA. WHO classification of tumors. Pathology and genetics Tumors of the digestive system. IARC: Lyon; 2000. p. 181.
33. 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;47:1544-56.
34. Steiner PE, Higginson J. Cholangiolocellular carcinoma of the liver. *Cancer* 1959;12:753-9.
35. Washington K, Harris: Masses of the liver. In: Mills SE, Carter D, Greenson JK, Reuter VE, Stoler MH. Sternberg's diagnostic surgical pathology. 5th ed. Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia; 2010. p. 1569-70.
36. Kim YI, Lee GK, Kim WH, Yu ES, Choe GY. Combined hepatocellular-cholangiocarcinoma: analysis of 8 cases with special reference to

- their growth patterns. Korean J Pathol 1992; 26:229-41. Korean.
37. Lee JH, Chung GE, Yu SJ, Hwang SY, Kim JS, Kim HY, et al. Long-term prognosis of combined hepatocellular and cholangiocarcinoma after curative resection comparison with hepatocellular carcinoma and cholangiocarcinoma. J Clin Gastroenterol 2011;45:69-75.
38. 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.