

# Colangiocarcinoma y hepatocolangiocarcinoma combinado en pacientes con cirrosis

MARCELO SALINAS<sup>1</sup>, DANIELA SIMIAN<sup>1,a</sup>, LAURA CARREÑO<sup>2</sup>, MÁXIMO CATTANEO<sup>1</sup>, ÁLVARO URZÚA<sup>1</sup>, ALEX SAURÉ<sup>3</sup>, HANNS LEMBACH<sup>3</sup>, JAIME CASTILLO<sup>3</sup>, JUAN C. DÍAZ<sup>3</sup>, JAIME PONIACHIK<sup>1</sup>

## Cholangiocarcinoma and combined hepatocellular-cholangiocarcinoma in cirrhotic patients

**Background:** Cholangiocarcinoma (CCA) is a primary hepatic tumor, frequently found in patients with liver cirrhosis and biliary tract diseases. Its varieties include isolated CCA or “combined hepatocellular-cholangiocarcinoma” (cHCC-CCA). The latter is uncommon, with poorly defined diagnostic criteria and natural history. **Aim:** To characterize patients with cirrhosis with a pathological diagnosis of CCA and cHCC-CCA. **Material and Methods:** Forty-nine liver biopsies with a pathological diagnosis of CCA were reviewed. The clinical records of patients were reviewed to fetch demographic variables, etiology of cirrhosis and clinical presentation. **Results:** Eight of the 49 patients had cirrhosis (16% of CCA biopsies reviewed). Their median age was 64 (27-71) years and five were females. Four patients had CCA, three patients cHCC-CCA and one had a bifocal tumor. Patients in the CCA group were more commonly symptomatic. Alpha-fetoprotein and CA 19-9 levels were elevated in one of eight and four of six patients, respectively. Within 12 months from diagnosis, five of eight patients died. **Conclusions:** In most of these cases, the diagnosis of cHCC-CCA and CCA was made in the liver explant study without previous imaging diagnosis. This reinforces the usefulness of the histological study, in specific cases, prior to liver transplantation and emphasizes the importance of systematic explant exploration in these cases.

(Rev Med Chile 2022; 150: 1431-1437)

**Key words:** Carcinoma, Hepatocellular; Fibrosis; Cholangiocarcinoma.

El cáncer hepático primario es la cuarta causa de muerte relacionada con neoplasias a nivel mundial, con una incidencia creciente en la mayoría de los países occidentales<sup>1</sup>. En Chile, la tasa de mortalidad observada en el año 2016, fue de 7,1 por cada 100 mil habitantes<sup>2</sup>.

El colangiocarcinoma (CCA) es la segunda neoplasia maligna hepática primaria más frecuente después del carcinoma hepatocelular (HCC); representa, aproximadamente, el 15% de todos los

tumores hepáticos primarios y 3% de los cánceres gastrointestinales<sup>3</sup>.

El CCA es un cáncer poco común, pero su incidencia (0,3-6 por 100.000 habitantes por año) y mortalidad (1-6 por 100.000 habitantes por año) están en aumento<sup>3</sup>. El CCA se divide en tres subtipos, según su sitio anatómico de origen: CCA intrahepática (iCCA), perihiliar (pCCA) y distal (dCCA).

El tumor mixto llamado hepato-colangiocar-

<sup>1</sup>Sección de Gastroenterología, Departamento de Medicina, Hospital Clínico de la Universidad de Chile. Santiago, Chile.

<sup>2</sup>Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Clínico de la Universidad de Chile. Santiago, Chile.

<sup>3</sup>Departamento de Cirugía, Hospital Clínico de la Universidad de Chile. Santiago, Chile.

<sup>a</sup>Enfermera.

Este trabajo no recibió financiamiento.

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Recibido el 14 de abril de 2022, aceptado el 17 de agosto de 2022.

Correspondencia a: Jaime Poniachik.

Sección de Gastroenterología, Departamento de Medicina Interna, Hospital Clínico. Universidad de Chile. Santiago, Chile. jponiachik@hucuch.cl

cinoma (cHCC-CCA) es un tipo de neoplasia hepática maligna primaria poco frecuente, que comparte características tanto de iCCA como de HCC, ya que puede derivarse de las células progenitoras hepáticas con potencial diferenciación tanto hepatocelular como colangiocelular. Representa alrededor de 1-2% de todos los cánceres de hígado<sup>1,4</sup>. La prevalencia de cHCC-CCA ha variado, oscilando entre el 0,4 y 14,2% de las neoplasias primarias malignas, con una incidencia y una mortalidad crecientes en los últimos años<sup>4</sup>.

El diagnóstico histológico (según la clasificación WHO 2019 de cHCC-CCA), lo define como un carcinoma primario de hígado en un mismo tumor, con una inequívoca presencia histológica de diferenciación tanto hepatocítica como colangiocítica en la tinción con hematoxilina-eosina<sup>1</sup>. También se considera cHCC-CCA el llamado carcinoma de células intermedias, que presenta una diferenciación bifenotípica en el mismo tumor dado por: a) células tumorales con morfología intermedia entre hepatocito y colangiocito; y b) células tumorales monótonas con escaso citoplasma, dispuestas en hebras en un abundante estroma fibroso<sup>1</sup>. Es importante destacar que el diagnóstico se realiza independientemente del porcentaje de cada componente. Dada la heterogeneidad sustancial intratumoral de cHCC-CCA, se recomienda un muestreo tumoral extenso, de todas las diferentes áreas macroscópicas y al menos 1 bloque/cm de muestra en el análisis macroscópico para cubrir mejor las diversas áreas tumorales de todo el nódulo<sup>1</sup>. Además, existe la probabilidad que un paciente presente dos cánceres (HCC y CCA) en diferente ubicación (tumores bifocales (TBF)).

Varios factores de riesgo se han relacionado con el CCA, algunos de ellos son colangitis esclerosante primaria (CEP), cirrosis hepática, hepatitis crónica por VHB y VHC, quiste de colédoco, coledocitis, coledocolitiasis, enfermedad inflamatoria intestinal, pancreatitis crónica, parásitos hepáticos (*Opisthorchis viverrini*, *Clonorchis sinensis*), diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial, enfermedad por hígado graso no alcohólico (EHGNA), obesidad, consumo de alcohol, tabaquismo, entre otros. Factores de riesgo para cHCC-CCA podrían ser los mismos de HCC y CCA, pero faltan estudios para corroborarlo<sup>1,4</sup>.

El objetivo de este trabajo es caracterizar a

pacientes cirróticos con diagnóstico histológico de CCA y cHCC-CCA.

## Métodos

Estudio observacional, retrospectivo, de revisión de fichas clínicas. Se revisaron 49 biopsias hepáticas con histología de CCA, realizadas en el Hospital Clínico de la Universidad de Chile entre febrero de 2016 y agosto de 2019. Se incluyeron pacientes con diagnóstico de cirrosis por clínica, histología o ambos. Se revisaron las fichas clínicas de los pacientes para incluir variables demográficas (edad y sexo), información clínica y de laboratorio (comorbilidades, etiología de la cirrosis, síntomas clínicos, niveles de bilirrubina, fosfatasa alcalina (FA) y gamma-glutamil transferasa (GGT) en sangre, complicaciones de la cirrosis) y variables relacionadas a la neoplasia (marcadores tumorales, tipo de biopsia, diagnóstico imagenológico, sobrevida).

El análisis de resultados se realizó usando estadística descriptiva. Las variables categóricas se describieron mediante frecuencia y porcentaje. Las variables continuas con mediana y rango mínimo/máximo, ya que no distribuyeron normal. Se utilizó el programa estadístico STATA 13.0 (StataCorp, Texas, USA).

El proyecto fue aprobado por el comité de ética local y autorizado por la Dirección Médica del Hospital Clínico Universidad de Chile. Se resguardó la confidencialidad y seguridad de la información al momento de revisión de los datos, y el análisis estadístico se realizó con los datos anónimos.

## Resultados

Se identificaron 8 pacientes con cirrosis (16% de las biopsias de CCA revisadas), 5 mujeres y 3 hombres, mediana de edad 64 años (rango 27-71 años). Según el tipo de tumor, se encontró CCA en 4 pacientes, cHCC-CCA en 3 pacientes y 1 paciente con dos tumores primarios simultáneos en distintos segmentos (segmento I HCC y segmento VI con iCCA) catalogado como tumor bifocal (TB). En la Tabla 1 se describen las características de los pacientes por tipo de tumor. La etiología de la cirrosis fue por EHGNA en 6/8 pacientes (75%)

y por CEP en 2/8 (25%), estos últimos pertenecientes al grupo CCA.

Antes de obtener el diagnóstico histológico, todos los pacientes del grupo cHCC-CCA y tumor bifocal tenían previamente el diagnóstico imagenológico solo de HCC. No así en los pacientes del grupo CCA.

Respecto a las complicaciones de la cirrosis, 6 pacientes presentaron várices esofágicas (VE). En la Tabla 2 se describen las complicaciones de los pacientes por grupo.

Los pacientes más sintomáticos fueron del grupo CCA, principalmente relacionados con dCCA y pCCA. En los exámenes de laboratorio destacaba bilirrubinemia elevada en los pacientes con dCCA y pCCA del grupo CCA, y elevación de FA y GGT en todos los pacientes, de mayor grado en el grupo de CCA. La alfa-fetoproteína (AFP) y antígeno carbohidrato 19-9 (CA 19-9) resultó elevado sobre el valor normal en 1/8 y 4/6 pacientes, respectivamente, pero con CA19-9 > 100 en solo 2 pacientes (1 del grupo CCA y 1 del grupo cHCC-CCA).

En 5/8 pacientes se obtuvo el diagnóstico histológico posterior al trasplante hepático ortotópico (THO). El resultado histológico del explante fue: 3 pacientes con cHCC-CCA, un paciente con CCA y un paciente con tumor bifocal. El trasplante en el paciente con CCA fue indicado por presentar múltiples hospitalizaciones de colangitis agudas infecciosas con abscesos hepáticos tratados, y sin tener el diagnóstico de CCA por imágenes. Los otros 4 pacientes trasplantados tenían el diagnóstico imagenológico de HCC.

En las biopsias obtenidas por punción percutánea o de pieza quirúrgica, solo en 2 pacientes se observó concordancia entre el hallazgo imagenológico y el diagnóstico histológico, ambos del grupo CCA.

El análisis de las biopsias del explante posterior al trasplante hepático del grupo cHCC-CCA mostraron hallazgos anatomopatológicos de mal pronóstico en 3 casos: un paciente con tumores multifocales, compromiso ganglionar, invasión vascular, invasión de la vena porta y niveles elevados de CA19-9 (pre-THO de 319); en el segundo paciente solo se observó invasión vascular en la histología y en el tercer paciente, tumores multifocales con invasión vascular.

En el análisis de sobrevida a 12 meses desde el diagnóstico de neoplasia, 5/8 pacientes fallecieron.

## Discusión

El cHCC-CCA y CCA son tumores infrecuentes asociados a pacientes con diagnóstico de cirrosis<sup>3,4</sup>. Es escasa la literatura del cHCC-CCA y las características y tratamiento de este tipo de tumor continúan en estudio. En nuestro centro hospitalario se desconoce la cantidad de pacientes cirróticos que presentan cHCC-CCA y CCA, por lo que se realizó una revisión de casos para caracterizar a nuestros pacientes. En un rango de 5 años (2016-2019) encontramos 8 casos, pero uno de los pacientes tenía dos tumores primarios simultáneos en distintos segmentos hepáticos, correspondiendo a TBF o conocido también como "tipo doble" (nombrado en 1949 por Allen y Elisa) que no corresponden a la clasificación WHO 2019 de cHCC-CCA<sup>1,5</sup>.

Entre las causas más frecuentes de cirrosis, la mayoría de los pacientes se relacionan con EHGNA. Ha sido difícil obtener estimaciones epidemiológicas precisas de EHGNA, pero es probable que sea un factor importante en el aumento de la incidencia de cirrosis, en concordancia con tendencias al alza de obesidad y síndrome metabólico<sup>6</sup>. La CEP también es causa de cirrosis y factor de riesgo para CCA (principalmente extrahepáticos)<sup>3</sup>.

Los CCA suelen ser asintomáticos en etapas iniciales. El síntoma más frecuente de pCCA y dCCA es la ictericia por obstrucción del tracto biliar. En iCCA, la ictericia es menos frecuente y se asocia principalmente con enfermedad avanzada. Otros síntomas de enfermedad avanzada incluyen astenia, dolor abdominal, malestar, náuseas, anorexia y pérdida de peso. El iCCA es un hallazgo incidental en alrededor de 20%-25% de los casos en tamizajes de HCC<sup>3</sup>. En esta serie de pacientes, los más sintomáticos pertenecían al grupo CCA con diagnóstico de CEP, lo cual era esperable por tener compromiso de dCCA y pCCA. Menos sintomáticos fueron los hallazgos incidentales de iCCA, concordante con lo reportado en la literatura<sup>3</sup>.

De los 8 pacientes, 6 tenían cirrosis descompensada. El alza considerable de bilirrubina observada en 2 pacientes del grupo CCA con diagnóstico de CEP, podría explicarse por compromiso de dCCA y pCCA, sobrestimando valores de bilirrubina y Child-Pugh.

El CA 19-9 es un marcador tumoral que se utiliza en el diagnóstico de CCA. Valores de CA

Tabla 1. Características demográficas y clínicas de los pacientes cirróticos con colangiocarcinoma y hepato-colangiocarcinoma combinado

ID	Etiología cirrosis (Child-Pugh)	Síntomas clínicos	Bilirrubinemia	FA/GGT	Marcadores tumorales pre THO (AFP/CA 19-9)	Tamaño tumoral (cm)*	Tipo biopsia	Diagnóstico imagenológico	Sobrevida (Tiempo en meses)	Causa de muerte
<b>Colangiocarcinoma</b>										
1 (M)	CEP (B)	C-I-P	34,2	703/157	3,0/64,7	4	Explante	Abscesos hepáticos (RM)	Fallecido (2)	Shock séptico y hemorrágico post operado
2 (H)	CEP (C)	C-I-B-D-P	13,76	427/514	4,0/116	1,3	Cirugía	Masa colédoco distal (Endosonografía)	Vivo (17)	-
3 (M)	NASH (B)	C-B	0,9	720/774	1,7/9,2	14	Percutánea	CCA intrahepático (RM)	Fallecido (3)	Complicaciones cáncer avanzado
4 (H)	NASH (A)	D	2	207/550	12,9/1,4	14	Cirugía	CCA intrahepático (TAC)	Fallecido (0,5)	Shock séptico y TEP post operado
<b>Hepato-colangiocarcinoma combinado</b>										
5 (M)	NASH (B)	D	0,62	230/173	1,7/319	4	Explante	HCC tratado TACE (RM)	Fallecido (12)	Complicaciones cáncer avanzado
6 (M)	NASH (B)	No	2,83	117/126	4,3/No	2	Explante	HCC tratado TACE (RM)	Vivo (12)	-
7 (H)	NASH (B)	No	1,46	197/150	3,4/No	2,2 y 2,5 (dos tumores)	Explante	HCC sin TACE (RM)	Fallecido (12)	Complicaciones cáncer avanzado
<b>Tumor bifocal o doble tumor</b>										
8 (M)	NASH (A)	No	0,9	330/158	2,1/53,4	4 mm (HCC) y 3,5 (CCA)	Explante	HCC tratado TACE (RM)	Vivo (20)	-

H: Hombre; M: Mujer; NASH: Esteatohepatitis no alcohólica; CEP: Colangitis esclerosante primaria. Síntomas clínicos: C: compromiso estado general; B: baja de peso; I: ictericia; D: dolor abdominal; P: prurito. FA: Fosfatasa alcalinas; GGT: Gamma glutamil transpeptidasa. THO: Trasplante; AFP: Alfafetoproteína (VN < 7,51 ng/ml); CA 19-9: Antígeno carbohidrato 19-9 (VN < 37 U/ml). \*En pacientes trasplantados, tamaño de la lesión en el explante.

**Tabla 2. Complicaciones daño hepático crónico en la serie de pacientes según tipo de tumor**

ID (género)	Etiología cirrosis	Child-Pugh	Várices esofágicas	Ascitis	Encefalopatía (WH)
<b>Colangiocarcinoma</b>					
1 (M)	CEP	B	Ausentes	Ausente	Ausente
2 (H)	CEP	C	Pequeñas	Leve	Ausente
3 (M)	NASH	B	Grandes	Severa	Grado I
4 (H)	NASH	A	Ausentes	Ausente	Ausente
<b>Hepatocarcinoma-Colangiocarcinoma combinado</b>					
5 (M)	NASH	B	Grandes	Leve	Ausente
6 (M)	NASH	B	Grandes	Ausente	Ausente
7 (H)	NASH	B	Pequeñas	Ausente	Grado II
<b>Tumor bifocal o doble tumor</b>					
8 (M)	NASH	A	Pequeñas	Ausente	Ausente

H: Hombre; M: Mujer. NASH: Esteatohepatitis no alcohólica; CEP: Colangitis esclerosante primaria. Encefalopatía hepática según West Haven (WH).

19-9 > 100 U/ml en contexto de estenosis biliar sin colangitis bacteriana sugiere pCCA. También se utiliza para distinguir iCCA de HCC con una precisión moderada (63% - 67%)<sup>7</sup>. En los cHCC-CCA es raro encontrar elevación simultánea de AFP y CA19-9<sup>1</sup>. Nuestros resultados fueron similares, observándose que ninguno de los pacientes del grupo cHCC-CCA tuvo elevación simultánea de marcadores tumorales. Elevación de AFP se encontró en solo 1/8 pacientes perteneciente al grupo CCA, pero en rango no diagnóstico. El CA19-9 estaba elevado en 4/6 pacientes sobre el valor normal, con solo 2 pacientes con CA19-9 > 100 U/ml como para recién considerar sospecha diagnóstica de CCA.

La mayoría de los cHCC-CCA son tumores que comparten características de iCCA, observándose una masa con realce arterial de borde periférico, con lavado periférico y realce central, en "aparición de diana". Gigante et al. demostraron que un patrón mixto (combinación de una lesión con realce arterial progresivo con lavado y con un patrón atípico que incluye áreas de realce arterial sin lavado o hipovasculares) tenían una sensibilidad de 48% y especificidad de 81% para la diagnóstico de cHCC-CCA. Se podría mejorar si se combina los hallazgos imagenológicos con las biopsias, logrando una sensibilidad de 60% y especificidad de 82% para el diagnóstico definitivo de cHCC-CCA. En la actualidad, todavía un número significativo de cHCC-CCA se diagnostica

erróneamente solo como HCC<sup>1</sup>. Para los iCCA, se ha visto que el patrón de realce depende en cierto grado del tamaño del tumor. Los tumores menores de 1 cm de diámetro pueden demostrar realce homogéneo, simulando un HCC. La demostración de lavado en la fase venosa y tardía presente en los carcinomas hepatocelulares ayudaría a diferenciarlo del iCCA<sup>8</sup>. En el caso de nuestros pacientes, todos los del grupo cHCC-CCA y TBF, antes de confirmar su diagnóstico histológico, se encontraban en seguimiento y tratamiento por diagnóstico imagenológico de HCC, sin sospecha de CCA. En el grupo de CCA se observa que solo 2/4 pacientes tenían concordancia con iCCA. Los otros dos pacientes del grupo CCA, en uno se observa solo una masa distal sin características de CCA y en el otro paciente sin hallazgo de tumores sólidos (solo imágenes de abscesos hepáticos). La biopsia hepática y los hallazgos imagenológicos fueron concordantes solo en 2 de 8 pacientes del grupo CCA por tomografía axial computada (TAC) o resonancia magnética (RM). Se reevaluaron retrospectivamente las imágenes de los 6 pacientes no concordantes, las cuales no fueron concluyentes de colangiocarcinoma.

La biopsia *core* es el método preferido para la toma de muestras de tejido hepático. En los tumores cHCC-CCA existen limitaciones por su diversa apariencia y heterogeneidad para la toma de muestra, lo que hace que el material biopsiado pueda contener solo uno de los dos componentes,

diagnosticando erróneamente un HCC o CCA. El diagnóstico final de esta entidad se suele realizar en muestras quirúrgicas o explantes de hígado, ya que el rendimiento diagnóstico preoperatorio para biopsias *core* de cHCC-CCA es bajo<sup>9</sup>. En nuestro caso, el diagnóstico definitivo en la mayoría de los pacientes se realizó por el hallazgo histológico en biopsia de explantes (5/8), lo que sustenta la importancia de estudio histológico acucioso de todos los explantes.

El CCA y cHCC-CCA tienen peor pronóstico que HCC, pero se describe que el iCCA y cHCC-CCA podrían tener pronósticos similares<sup>1</sup>.

En nuestro estudio, a los 12 meses desde el diagnóstico histológico fallecieron 5/8 pacientes, con menor supervivencia en los pacientes del grupo de CCA. La mayor supervivencia en el paciente ID2 del grupo CCA podría deberse a la pesquisa en estadio más inicial de la enfermedad.

Los principales factores de mal pronóstico descritos en la literatura para cHCC-CCA son tumores de gran tamaño (> 5 cm), presencia de nódulos satélites, compromiso ganglionar, multifocalidad, invasión vascular, invasión de la vena porta, estadio tumoral alto, niveles elevados de CA19-9, disminución en la formación capsular del tumor y márgenes quirúrgicos libres < 2 cm en los casos de resección quirúrgica<sup>1</sup>. Nuestros 3 pacientes del grupo cHCC-CCA tenían invasión microvascular al momento de la histología. La supervivencia de al menos 12 meses en este grupo de pacientes podría deberse a la pesquisa en estadios más iniciales de la enfermedad y a la presencia de escasos factores de mal pronóstico. La paciente ID5 presentaba, además, un estadio tumoral moderadamente diferenciado con niveles elevados de CA19-9 y la paciente ID7, lesión multifocal.

El manejo terapéutico de cHCC-CCA aún no está estandarizado y se han propuesto varias opciones terapéuticas. La resección con disección de ganglios linfáticos es la única opción curativa para los pacientes con cHCC-CCA, sin embargo, la recurrencia es hasta 80% a los 5 años de seguimiento, con tasas de supervivencia de menos de 30% a los 5 años. Estudios retrospectivos de THO, donde el diagnóstico histológico incidental fue durante el examen patológico del explante, observaron que hay alta recurrencia luego del THO, como ocurrió en nuestros casos. La cHCC-CCA se considera una contraindicación para el trasplante de hígado, dada la alta recurrencia<sup>1</sup>. En nuestra serie

de casos, en el grupo de cHCC-CCA, la recidiva post THO de los pacientes ID5 e ID7 fue a los 10 meses de seguimiento. La paciente ID6, en cambio, no presenta recidiva a la fecha. Ninguno de los 3 pacientes inició tratamiento específico, solo se mantuvieron en observación hasta la recidiva del tumor, indicándose quimioterapia paliativa.

El cHCC-CCA y el CCA son neoplasias hepáticas primarias que se asocian a pacientes con cirrosis, con diversas manifestaciones clínicas y alta mortalidad. Es importante destacar que en un paciente con cirrosis hepática, imágenes por TAC o RM muy sugerentes de HCC (Li-RADS 4-5), la probabilidad de que además tenga la presencia de un CCA es muy baja. Sin embargo, cuando las imágenes muestran dudas diagnósticas (Li-M) hasta 2/3 podría ser un CCA o combinación de cHCC-CCA. En estos casos se podría precisar el diagnóstico con biopsia hepática, según las circunstancias clínicas del paciente. Esto refuerza la importancia de la exploración multidisciplinaria en estos casos.

## Referencias

1. Beaufrère A, Calderaro J, Paradis V. Combined hepatocellular-cholangiocarcinoma: An update. *J Hepatol*. 2021; 74 (5): 1212-24. doi: 10.1016/j.jhep.2021.01.035. Epub 2021.
2. Ministerio de Salud. Estadísticas de salud. Mortalidad ajustada a tumores seleccionados. Tumores Hepáticos y vías biliares 2000-2016. [Disponible en: [https://repositoriodeis.minsal.cl/Publicaciones/2018/9/Mortalidad/Mortalidad\\_ajustada\\_tumores\\_seleccionados\\_regionsexo\\_Chile\\_2000\\_2016.xlsx](https://repositoriodeis.minsal.cl/Publicaciones/2018/9/Mortalidad/Mortalidad_ajustada_tumores_seleccionados_regionsexo_Chile_2000_2016.xlsx)] [Consultado el 01/03/2022].
3. Banales JM, Marin JGG, 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.
4. Schizas D, Mastoraki A, Routsi E, Papapanou M, Tsapralis D, Vassiliu P, et al. Combined hepatocellular-cholangiocarcinoma: An update on epidemiology, classification, diagnosis and management. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2020; 19 (6): 515-23.
5. Gómez-Mateo MC, Bucio-Jaime R, Cabezas-Macián M, Sabater-Ortí L, Ferrández-Izquierdo A. Hepatocolangiocarcinoma combinado. Claves para su diagnóstico anatomopatológico. *Rev Esp Patol*. 2013; 46 (2): 73-8.

6. Moon AM, Singal AG, Tapper EB. Contemporary Epidemiology of Chronic Liver Disease and Cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020; 18 (12): 2650-66.
7. Lee T, Teng TZJ, Shelat VG. Carbohydrate antigen 19-9 - tumor marker: Past, present, and future. *World J Gastrointest Surg.* 2020; 12 (12): 468-90.
8. Sánchez L, Labra A, Schiappacasse G. Colangiocarcinoma. Evaluación por Tomografía Computada y Resonancia Magnética. *Rev Argent Radiol.* 2019; 83: 151-9.
9. Connell LC, Harding JJ, Shia J, Abou-Alfa GK. Combined intrahepatic cholangiocarcinoma and hepatocellular carcinoma. *Chin Clin Oncol.* 2016; 5 (5): 66.