УДК 616.36-006

МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КОМБИНИРОВАННОЙ ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОЙ ХОЛАНГИОЦЕЛЛЮЛЯРНОЙ КАРЦИНОМЫ

[1]Туманова У.Н., [1,2]Щеголев А.И.

[1]ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва;
[2]ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, e-mail: patan777@gmail.com

Комбинированная гепатоцеллюлярная холангиоцеллюлярная карцинома (КГХК) относится к редким формам злокачественных новообразований печени. Проведен анализ данных литературы, посвященных морфологическому изучению КГХК. Подчеркнуто, что точная диагностика КГХК возможна лишь при микроскопическом исследовании гистологических препаратов биопсийного или операционного материала, окрашенных гематоксилином и эозином. Основным структурным признаком КГХК является сочетание элементов гепатоцеллюлярной карциномы и внутрипеченочной холангиокарциномы. К микроскопическим характеристикам гепатоцеллюлярной дифференцировки относятся трабекулярное или псевдожелезистое строение опухоли с наличием в опухолевых клетках телец Маллори и признаков секреции желчи. О холангиоцеллюлярной природе ткани свидетельствуют железистые структуры, десмопластическая строма и признаки продукции муцина. В качестве дополнительного метода рекомендуется проведение иммуногистохимического исследования с гепатоцитарными и билиарными маркерами, а также маркерами стволовых клеток. Гепатоцеллюлярный компонент характеризуется положительной иммуногистохимической реакцией с антителами HepPar1, pCEA, CD10 и глипикана 3. В участках холангиоцеллюлярного компонента отмечается реакция с антителами CK7, CK19 и окрашивание муцина. Залогом успешной диагностики и, соответственно, лечения КГХК является использование данных предоперационных лучевых исследований, позволяющих проводить прицельное взятие биоптата и целенаправленное морфологическое исследование операционного материала.

Ключевые слова: печень, комбинированная гепатоцеллюлярная холангиоцеллюлярная карцинома, иммуногистохимия

MORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS COMBINED HEPATOCELLULAR-CHOLANGIOCARCINOMA

[1]Tumanova U.N., [1,2]Schegolev A.I.

[1]National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after academician V.I. Kulakov, Ministry of Health of Russia, Moscow;
[2]N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, e-mail: patan777@gmail.com

Combined hepatocellular-cholangiocarcinoma (cHCC-CC) refers to rare forms of malignant liver tumors. The analysis of literature data on the morphological study of cHCC-CC is carried out. We emphasized that accurate diagnosis of cHCC-CC is possible only with microscopic examination of histological preparations of biopsy or surgical material stained with hematoxylin and eosin. The main structural feature of cHCC-CC is a combination of elements of hepatocellular carcinoma and intrahepatic cholangiocarcinoma. The microscopic characteristics of hepatocellular differentiation include the trabecular or pseudo-glandular structure of the tumor with the presence of Mallory bodies in the tumor cells and signs of bile secretion. Glandular structures, desmoplastic stroma and signs of mucin production are evidence of the cholangiocellular nature of the tissue. An immunohistochemical study with hepatocyte and biliary markers, as well as stem cell markers, is recommended as an additional method. The hepatocellular component is characterized by a positive immunohistochemical reaction with antibodies HepPar1, pCEA, CD10 and glypican 3. The reaction with CK7, CK19 antibodies and mucin staining are noted in the areas of the cholangiocellular component. The use of data from preoperative radiological studies, which allow for targeted biopsy and targeted morphological examination of the surgical material, is the key to successful diagnosis and, accordingly, treatment of cHCC-CC.

Keywords: liver, combined hepatocellular-cholangiocarcinoma, immunohistochemistry

Злокачественные опухоли печени относятся к наиболее грозным онкологическим заболеваниям. Распространенность их в Российской Федерации в 2019 г. по сравнению с 2012 г. возросла на 34,8 % и составила 6,2 на 100 000 населения. При этом показатели летальности больных в течение года с момента установления диагноза практически не изменились, составив 66,5 % в 2019 г. [1]. Наиболее частой (в 70–90 % наблюдений) гистологической формой является гепатоцеллюлярная карцинома, холангиокарцинома составляет около 8 % [2]. Одной из малоизученных форм карцином печени является комбинированная гепатоцеллюлярная холангиоцеллюлярная карцинома (КГХК), составляющая порядка 1–4 % от общего их количества [3].

Цель: анализ данных литературы о морфологических особенностях КГХК и роли иммуногистохимических методов для ее диагностики.

Считается, что первое описание КГХК принадлежит H.G. Wells, который в 1903 г. отметил в структуре некоторых опухолей печени наличие микроскопических признаков гепатоцеллюлярной и холангоцеллюлярной дифференцировки и сделал заключение об общем эмбриональном источнике гепатоцитов и холангиоцитов [4]. Однако только в 1949 г. R.A. Allen и J.R. Lisa [5] не только предложили считать отдельной формой опухоли, имеющие в своей структуре признаки гепатоцеллюлярной карциномы и внутрипеченочной холангиокарциномы, но и описали три ее разновидности:

– тип A, состоящий из дискретных участков гепатоцеллюлярной карциномы и холангиокарциномы;

– тип B, содержащий смежные участки, имеющие строение гепатоцеллюлярной карциномы и холангиокарциномы;

– тип C, характеризующийся опухолевым узлом, имеющим строение гепатоцеллюлярной карциномы и холангиокарциномы.

В 1985 г. Z.D. Goodman с соавт. [6] предложили свою классификацию, также включающую три типа опухоли:

– тип I, или коллизионная опухоль, состоящая из отдельных и/или смежных участков, имеющих строение гепатоцеллюлярной карциномы и холангиокарциномы;

– тип II, или переходный тип с наличием участков, имеющих смешанное строение гепатоцеллюлярной карциномы и холангиокарциномы;

– тип III, или муцин-продуцирующая фиброламеллярная карцинома.

Важным моментом изучения опухолей печени следует считать предложение в 1954 г. H.A. Edmondson и P.E. Steiner [7] обозначать такие опухоли термином гепатобилиарный рак и относить в группу гепатоцеллюлярных карцином.

Согласно международной гистологической классификации опухолей печени [8] выделяют два основных типа КГХК: классический тип и с признаками стволовых клеток. Последний тип подразделяется на 3 подтипа: типичный, промежуточный и холангиолоцеллюлярный подтип.

В настоящее время в отношении КГХК рекомендуется пользоваться терминологией, предложенной International Consensus Group в составе патологов, специалистов по лучевой диагностике и хирургов и опубликованной в 2018 г. [9]. Основным заключением данного международного консенсуса явилось утверждение, что первичные карциномы печени помимо гепатоцеллюлярной карциномы и внутрипеченочной холангиокарциномы включают в себя также КГХК. Последняя форма характеризуется наличием смежно лежащих и/или смешанных структурных элементов с гепатоцеллюлярной и холангиоцеллюлярной дифференцировкой различной степени выраженности. В этой связи выявление структур холангиокарциномы при наличии гепатоцеллюлярной карциномы следует расценивать как КГХК. Первичную карциному печени, состоящую из так называемых промежуточных созревающих клеток, имеющих иммунофенотипические признаки гепатоцитов и холангиоцитов, также следует рассматривать как вариант КГХК. Кроме того, по мнению International Consensus Group [9], следует отказаться от следующих терминов: смешанная гепатобилиарная карцинома, бифенотипическая (гепатобилиарная) первичная карцинома печени, комбинированная карцинома клеток печени и желчных протоков, гепатоцеллюлярная карцинома с двойным фенотипом, гепатоцеллюлярная карцинома со стволовыми/прогениторными клетками.

Закономерно, что основным методом диагностики КГХК, равно как и холангиокарциномы, является морфологическое исследование биопсийного или операционного материала, эффективность которого зависит от размеров исследуемого образца ткани [10]. В основе диагностики лежит микроскопическое изучение гистологических препаратов, окрашенных гематоксилином и эозином.

Структура опухоли должна быть представлена явными элементами гепатоцеллюлярной карциномы и холангиокарциномы. Соответственно, основными микроскопическими характеристиками гепатоцеллюлярной дифференцировки считаются трабекулярное или псевдожелезистое строение опухоли с наличием в клетках телец Маллори и признаков секреции желчи (табл. 1). Тельца (гиалин) Маллори всегда локализуются в цитоплазме клеток и являются ШИК-отрицательными. Иногда в этих тельцах отмечается бледно окрашенная центральная часть и более окрашенная периферия. О холангиоцеллюлярной природе ткани свидетельствует наличие железистых структур, десмопластической стромы и признаков продукции муцина (слизистой секреции) [11]. При этом опухолевые клетки могут быть крупных или мелких размеров, кубической или цилиндрической формы. Цитоплазма опухолевых клеток бледная или эозинофильная, иногда зер-

нистого вида. Важным морфологическим признаком считается наличие выраженной фиброзной стромы, в том числе с явлениями гиалиноза и/или обызвествления. В ряде случаев отмечается выраженный полиморфизм опухолевых клеток. Важно, что каждый (гепатоцеллюлярный и холангиоцеллюлярный) компонент опухоли может иметь различную степень гистологической дифференцировки [12].

Вместе с тем термином КГХК не следует обозначать опухоли, форма роста которых недостаточно определенно дифференцирована для отнесения их к вышеуказанным компонентам. В подобных случаях опухоль необходимо классифицировать по компонентам с четко выраженной дифференциацией или относить к недифференцированным карциномам.

При классическом типе КГХК гепатоцеллюлярный компонент в большинстве наблюдений представлен утолщенными трабекулами, состоящими из клеток с обильной зернистой эозинофильной цитоплазмой и скудной стромы. Холангиоцеллюлярный компонент представлен атипичными железистыми структурами, образованными низкими кубовидными или призматическими клетками, с выраженной фиброзной стромой. Вместе с тем гепатоцеллюлярный и холангиоцеллюлярный компоненты могут иметь строение как высокодифференцированной, так низкодифференцированной карциномы.

Типичный подтип КХКГ с признаками стволовых клеток представлен мелкими опухолевыми клетками с гиперхромными ядрами и высоким ядерно-цитоплазматическим отношением, окружающими небольшие участки относительно дифференцированных гепатоцитов. Промежуточный подтип состоит из опухолевых клеток, имеющих признаки гепатоцеллюлярной и холангиоцеллюлярной дифференцировки. По данным H. Kim et al [13] опухолевые клетки, характеризующиеся овальной формой и маленькими размерами с гиперхромными ядрами и скудной цитоплазмой, формируют трабекулы, солидные участки и цепочки, окруженные десмопластической стромой. Помимо этого отмечаются также железистоподобные структуры. Именно данный вариант ранее обозначался как промежуточная (гепатоцеллюлярная-холангиоцеллюлярная) карцинома.

Холангиоцеллюлярный подтип представлен мелкими опухолевыми клетками с гиперхромными овальными ядрами и высоким ядерно-цитоплазматическим отношением, формирующими трубчатые и анастомозирующие узорные структуры в плотной волокнистой строме. Примечательно, что в участках промежуточного и холангиоцеллюлярного подтипов отсутствуют признаки клеточного атипизма и продукции муцина [8].

Говоря о морфологическом изучении КГХК с признаками стволовых клеток, следует отметить необходимость оценки доли (площади) стволовых клеток. Так, по данным [14], КГХК, в которых площадь стволовых клеток составляла менее 5% опухолевой ткани, характеризовались лучшим прогнозом по сравнению с карциномами, содержащими более 5% стволовых клеток. Кроме того, M. Sasaki с соавт. [15] установили, что КГХК промежуточного подтипа чаще выявлялись у больных женского пола, имели более крупные размеры, а также бóльшую долю гепатоцеллюлярного компонента и меньшую площадь фиброза. КГХК холангиоцеллюлярного подтипа характеризовалась меньшими размерами опухоли и объема гепатоцеллюлярного компонента. При данном подтипе отмечаются и более выраженные признаки воспалительной инфильтрации по сравнению с типичным подтипом [15].

Иммуногистохимическое исследование, несомненно, может быть использовано для диагностики и дифференциальной диагностики, но в качестве дополнительного исследования для уточнения фенотипа гепатоцитов или желчных протоков.

Таблица 1

Микроскопические характеристики КГХК

Гепатоцеллюлярный компонент	Холангиоцеллюлярный компонент
Трабекулярное строение	Железистые структуры
Эозинофилия цитоплазмы опухолевых клеток	Опухолевые клетки кубической формы
Выраженное ядрышко	Округлое ядрышко
Секреция желчи	Секреция муцина
Гиалиновые тельца (Маллори)	Десмопластическая строма

Гепатоцеллюлярный компонент характеризуется положительной иммуногистохимической реакцией с антителами HepPar1, pCEA, CD10 и глипикана 3 [16]. В участках холангиоцеллюлярного компонента отмечается реакция с антителами CK7, CK19 и окрашивание муцина/муцикармина. Наиболее эффективным маркером холангиоцеллюлярной дифференцировки считается выявление муцина [17], поскольку билиарные маркеры CK7 и CK19 могут выявляться и в ткани гепатоцеллюлярной карциномы [16]. По мнению D. Dusenbery [18], для дифференциальной диагностики элементов гепатоцеллюлярной карциномы и холангиокарциномы могут использоваться CAM 5.2 и AE1: участки гепатоцеллюлярной карциномы экспрессируют CAM5. 2, а холангиокарциномы – AE1. Выявление альбумина в образцах опухолевой ткани при помощи полимеразной цепной реакции считается дополнительным критерием гепатоцеллюлярного компонента, а не холангиокарциномы [19].

КГХК с признаками стволовых клеток закономерно экспрессирует маркеры стволовых клеток, в частности c-kit, NCAM и EpCAM. По данным R. Kim с соавт. [20] положительная экспрессия вышеобозначенных маркеров стволовых клеток отмечалась в ткани КГХК и гепатоцеллюлярной карциномы. Овальные прогениторные клетки (или мелкие клетки), описанные в 2003 г. N.D. Theise с соавт. [21], характеризуются очаговой положительной окраской альфа-фетопротеином и альфа-антитрипсином и отрицательной реакцией с Hep-Par1, c-Kit, CHR-A и виментином.

Выявление CD44 в ткани КГХК, считающегося маркером стволовых раковых клеток, ассоциируется с плохим прогнозом и ранним развитием рецидивов [20]. Другим маркером печеночных прогениторных клеток у взрослого человека является DLK1, выявление высокой экспрессии которого в опухолевой ткани ассоциируется с более низкими показателями выживаемости больных [14]. Соответственно, пациенты с КГХК с признаками стволовых клеток имеют худший прогноз по сравнению с больными, страдающими типичным (классическим) типом КГХК.

При выявлении промежуточного подтипа КГХК отмечается, как правило, одновременная экспрессия гепатоцитарных и билиарных маркеров. При этом в опухолевых клетках чаще определялся холангиоцеллюлярный фенотип (CK7 и CK19) по сравнению с холангиоцеллюлярным (Hep-Par1) [3]. По данным J. Akiba с соавт. [22], опухолевые клетки промежуточного подтипа лучше всего определялись при помощи Аргиназы-1 и CK8. Для опухолевых клеток холангиоцеллюлярного подтипа КГХК характерна положительным экспрессия CK19 и маркеров стволовых клеток (c-Kit, NCAM1/CD56 и EpCAM) [11].

Вместе с тем следует учитывать выраженную вариабельность иммуногистохимических реакций в различных участках опухолевой ткани, обусловленную как степенью гистологической дифференцировки опухоли, так и индивидуальными особенностями опухолевых клеток (табл. 2) [23]. Более того, в элементах гепатоцеллюлярной карциномы может наблюдаться положительная экспрессия билиарных маркеров, в частности CK7 и CK19. В то же время CK19-положительные структуры гепатоцеллюлярной карциномы могут иметь нетипичные для таких карцином признаки: фиброзную строму, выраженный инфильтративный рост и внутриорганные метастазы [24]. В подобных случаях рекомендуется приготовление дополнительных гистологических препаратов, в том числе из соседних и отдаленных участков операционного материала.

Таблица 2

Иммуногистохимические характеристики КГХК

Маркер	Гепатоцеллюлярный компонент	Холангиоцеллюлярный компонент
Hep-Par-1	75–85%	редко позитивный
Аргиназа 1	85–95%	редко позитивный
Глипикан 3	50–80%	5%
pCEA	50–80% (каналикулярная локализация)	негативный
CD10	50–75% (каналикулярная локализация)	негативный
α-фетопротеин	30%	негативный
CK7	20–30%	более 90%
CK19	10–15%	более 75%
EpCAM	10–20%	более 90%

В целом эффективность предоперационной диагностики зависит от точности взятия биоптата, что накладывает особую ответственность на специалистов по лучевой диагностике по определению наиболее информативных участков. К сожалению, лучевая картина КГХК представляет собой гетерогенную структуру гепатоцеллюлярного и холангиоцеллюлярного компонентов. Считается, что лучевая картина определяется преобладающим компонентом, а также его подтипом.

Современный алгоритм и критерии диагностики гепатоцеллюлярной карциномы при КТ и МРТ изложены в системе (классификации) LI-RADS (Liver Imaging Reporting and Data System) [25]. Данная система представляет собой комплекс наиболее доказательных лучевых признаков дифференциальной диагностики очаговых (доброкачественных и злокачественных) образований печени, развившихся на фоне цирроза. Наиболее важными КТ признаками гепатоцеллюлярной карциномы считаются повышение контрастности образования в артериальную фазу исследования и уменьшение контрастности по сравнению с окружающей паренхимой печени в венозную фазу исследования [26]. Основными КТ признаками внутрипеченочной холангиокарциномы являются повышение контрастности в виде кольца по периферии опухоли и в участках фиброзной стромы, расширение желчных протоков и ретракция капсулы [27, 28]. Соответственно, одновременное выявление признаков гепатоцеллюлярной карциномы и холангиокарциномы свидетельствует в пользу КГХК.

Эффективным способом дифференциальной КТ диагностики новообразований печени является, на наш взгляд, количественная оценка соотношений притоков крови к опухолевому узлу по системе воротной вены и печеночной артерии [29, 30], а также степени внутриопухолевой васкуляризации [31, 32].

В то же время получение данных о внутрипеченочной локализации участков с различной лучевой картиной следует использовать, прежде всего, для прицельного биопсийного исследования, а также для последующего целенаправленного морфологического исследования операционного материала.

Таким образом, на основании проведенного анализа данных литературы можно заключить, что точная диагностика КГХК возможна лишь при помощи морфологического исследования биопсийно-операционного материала. Основным структурным признаком КГХК является сочетание элементов гепатоцеллюлярной карциномы и внутрипеченочной холангиокарциномы. В качестве дополнительного метода рекомендуется проведение иммуногистохимического исследования с гепатоцитарными и билиарными маркерами, а также маркерами стволовых клеток. Залогом успешной диагностики и, соответственно, лечения КГХК является использование данных предоперационных лучевых исследований, позволяющих проводить прицельное взятие биоптата и целенаправленное морфологическое исследование операционного материала.

Список литературы

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020. 239 с.

2. Щеголев А.И., Мишнёв О.Д. Онкоморфология печени. М.: Издательство РГМУ, 2006. 252 с.

3. Akiba J., Nakashima O., Hattori S. et al. Clinicopathologic analysis of combined hepatocellular-cholangiocarcinoma according to the latest WHO classification. Am J Surg Pathol. 2013. Vol. 37. P. 496–505. DOI: 10.1097/PAS.0b013e31827332b0.

4. Wells H.G. Primary carcinoma of the liver. Am. J. Med. Scien. 1903. Vol. 126. P. 403–417.

5. Allen R.A., Lisa J.R. Combined liver cell and bile duct carcinoma. Am. J. Pathol. 1949. Vol. 25. P. 647–655.

6. Goodman Z.D., Ishak K.G., Langloss J.M. et al. Combined hepatocellular-cholangiocarcinoma. A histologic and immunohistochemical study. Cancer. 1985. Vol. 55. P. 124–135.

7. Edmondson H.A., Steiner P.E. Primary carcinoma of the liver: a study of 100 cases among 48,900 necropsies. Cancer. 1954. Vol. 7. P. 462–503.

8. Theise N.D., Nakashima O., Park Y.N., Nakanuma Y. Combined hepatocellular-cholangiocarcinoma In: Bosman F.T., Carneiro F., Hruban R., Theise N.D., eds. WHO Classification of Tumours of the Digestive System Volume 3 4th ed. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2010. P. 225–227.

9. Brunt E., Aishima S., Clavien P.A. et al. cHCC-CCA: consensus terminology for primary liver carcinomas with both hepatocytic and cholangiocytic differentation. Hepatology. 2018. Vol. 68. P. 113–126. DOI: 10.1002/hep.29789.

10. O'Connor K., Walsh J.C., Schaeffer D.F. Combined he patocellularcholangiocarcinoma (cHCC-CC): a distinct entity. Ann Hepatol. 2014. Vol. 13. P. 317–322.

11. Gera S., Ettel M., Acosta-Gonzalez G., Xu R. Clinical features, histology, and histogenesis of combined hepatocellular-cholangiocarcinoma. World. J. Hepatol. 2017. Vol. 9. P. 300–309. DOI: 10.4254/wjh.v9.i6.300.

12. Stavraka C., Rush H., Ross P. Combined hepatocellular cholangiocarcinoma (cHCC-CC): an update of genetics, molecular biology, and therapeutic interventions. J. Hepatocell Carcinoma. 2019. Vol. 6. P. 11–21. DOI: 10.2147/JHC.S159805.

13. Kim H., Park C., Han K.H. Primary liver carcinoma of intermediate (hepatocyte-cholangiocyte) phenotype. J. Hepatol. 2004. Vol. 40. P. 298–304. DOI: 10.1016/j.jhep.2003.10.023.

14. Ikeda H., Harada K., Sato Y. Clinicopathologic significance of combined hepatocellular-cholangiocarcinoma with stem cell subtype components with reference to the expression of putative stem cell markers. Am. J. Clin. Pathol. 2013. Vol. 140. P. 329–340. DOI: 10.1309/AJCP66A.

15. Sasaki M., Sato H., Kakuda Y. Clinicopathological significance of «subtypes with stem-cell feature» in combined

hepatocellular-cholangiocarcinoma. Liver Int. 2015. Vol. 35. P. 1024–1035. DOI: 10.1111/liv.12563.

16. Щеголев А.И., Мишнев О.Д. Роль иммуногистохимического исследования для диагностики гепатоцеллюлярной карциномы // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2017. № 2–1. С. 37–41.

17. Ng I.O., Shek T.W., Nicholls J., Ma L.T. Combined hepatocellularcholangiocarcinoma: a clinicopathological study. J. Gastroenterol Hepatol. 1998. Vol. 13. P. 34–40. DOI: 10.1111/j.1440-1746.1998.tb00542.x.

18. Dusenbery D. Combined hepatocellular-cholangiocarcinoma. Cytologic findings in four cases. Acta Cytol. 1997. Vol. 41. P. 903–909. DOI: 10.1159/000332726.

19. Wee A., Nilsson B. Combined hepatocellular-cholangiocarcinoma. Diagnostic challenge in hepatic fine needle aspiration biopsy. Acta Cytol. 1999. Vol. 43. P. 131–138. DOI: 10.1159/000330966.

20. Kim R., Kim S.B., Cho E.H. CD44 expression in patients with combined hepatocellular cholangiocarcinoma. Ann Surg Treat Res. 2015. Vol. 89. P. 9–16. DOI: 10.4174/astr.2015.89.1.9.

21. Theise N.D., Yao J.L., Harada K. Hepatic «stem cell» malignancies in adults: four cases. Histopathology. 2003. Vol. 43. P. 263–271. DOI: 10.1046/j.1365-2559.2003.01707.x.

22. Akiba J., Nakashima O., Hattori S. The expression of arginase-1, keratin (K) 8 and K18 in combined hepatocellular-cholangiocarcinoma, subtypes with stem-cell features, intermediatecell type. J Clin Pathol. 2016. Vol. 69. P. 846–851. DOI: 10.1136/jclinpath-2015-203491.

23. Sciarra A., Park Y.N., Sempouxa C. Updates in the diagnosis of combined hepatocellular-cholangiocarcinoma. Human Pathol. 2020. Vol. 96. P. 48–55. DOI: 10.1016/j.humpath.2019.11.001.

24. Kim H., Choi G.H., Na D.C. Human hepatocellular carcinomas with «Stemness»-related marker expression: keratin 19 expression and a poor prognosis. Hepatology. 2011. Vol. 54. P. 1707–1717. DOI: 10.1002/hep.24559.

25. Туманова У.Н., Кармазановский Г.Г., Щеголев А.И. Система LI-RADS при компьютернотомографической диагностике гепатоцеллюлярного рака // Медицинская визуализация. 2014. № 6. С. 44–50.

26. Ayuso C., Rimola J., Vilana R. Diagnosis and staging of hepatocellular carcinoma (HCC): current guidelines. Eur J Radiol. 2018. Vol. 101. P. 72–81. DOI: 10.1016/j.ejrad.2018.01.025.

27. Акинфиев Д.М., Бахмутова Е.Е., Беляков Г.А. и др. Лучевая диагностика и малоинвазивное лечение механической желтухи / Под ред. Л.С. Кокова. М.: Радиология-пресс, 2010. 259 с.

28. Maximin S., Ganeshan D.M., Shanbhogue A.K. Current update on combined hepatocellular-cholangiocarcinoma. Eur. J. Radiol. Open. 2014. Vol. 1. P. 40–48. DOI: 10.1016/j.ejro.2014.07.001.

29. Туманова У.Н., Дубова Е.А., Кармазановский Г.Г., Щеголев А.И. Компьютерная томография в оценке кровоснабжения гепатоцеллюлярного рака // Анналы хирургической гепатологии. 2013. № 4. С. 53–60.

30. Туманова У.Н., Кармазановский Г.Г., Дубова Е.А., Щёголев А.И. Сравнительный анализ степени васкуляризации гепатоцеллюлярного рака и очаговой узловой гиперплазии печени по данным компьютерно-томографического и морфологического исследований // Вестник Российской академии медицинских наук. 2013. № 12. С. 9–15.

31. Туманова У.Н., Кармазановский Г.Г., Щеголев А.И. Денситометрические характеристики гепатоцеллюлярного рака при спиральной компьютерной томографии // Медицинская визуализация. 2012. № 6. С. 42–49.

32. Туманова У.Н., Кармазановский Г.Г., Щеголев А.И. Компьютерно-томографические характеристики степени васкуляризации гепатоцеллюлярного рака // Медицинская визуализация. 2013. № 1. С. 52–58.