

# AKTUÁLNY PREHLAD DIAGNOSTIKY INTRAHEPATÁLNEHO CHOLANGIOKARCINÓMU

## Current review of the diagnosis of intrahepatic cholangiocarcinoma

Adriana GREGUŠOVÁ<sup>1</sup>, Alexander MAYER<sup>2</sup>, Michal GERGEL<sup>3</sup>, Peter MIKULA<sup>2</sup>, Miroslav ŽIGRAI<sup>1</sup>

<sup>1</sup>I. interná klinika SZU, NsP akad. L. Déreza, Univerzitná nemocnica Bratislava, prednosta doc. MUDr. M. Žigrai, PhD.

<sup>2</sup>I. rádiologická klinika LF UK a SZU, Univerzitná nemocnica Bratislava, prednosta MUDr. V. Javorka, PhD.

<sup>3</sup>Chirurgická klinika SZU, NsP akad. L. Déreza, Univerzitná nemocnica Bratislava, prednosta MUDr. I. Brychta, PhD.

### Abstrakt

Úvod do problematiky. Intrahepatálny cholangiokarcinóm (iCCC) je epiteliálna malignita pečene vychádzajúca z buniek medzi intercelulárnymi kanálkami a žľčovými kanálkami druhého rádu (t.j. interlobulárnymi a lobulárnymi žľčovodmi). Je spojený s alarmujúcou mierou úmrtnosti v dôsledku jeho tichého prejavu. Incidencia celosvetovo stúpa, čo zdôrazňuje potrebu zlepšiť jeho súčasné diagnostické možnosti. Intrahepatálny cholangiokarcinóm vykazuje veľkú inter- a intra-tumorálnu heterogenitu na morfologickej aj molekulárnej úrovni. Pozorovaná heterogenita môže byť výsledkom celkovej súhry viacerých rizikových faktorov, odlišných molekulárnych zmien a viacerých potenciálnych buniek pôvodu. V poslednom desaťročí sa uskutočnil značný výskum v oblasti genetiky týchto nádorov. Zistila sa prítomnosť špecifických génových mutácií IDH 1,2, FGFR2 pre iCCC typ malého kanálka a prítomnosť špecifických mutácií KRAS, TP53 pre iCCC typ veľkého kanálka.

**Metóda.** V tomto prehľade poukazujeme na prítomnú heterogenitu bunkového pôvodu intrahepatálneho cholangiokarcinómu a súhrn nových špecifických možností diagnostiky na molekulárnej úrovni.

**Výsledky a záver.** Širšie spektrum genetických poznatkov na molekulárnej úrovni umožňuje presnejšiu diagnostiku iCCC s možnosťou poskytnutia cielenej liečby (tab. 5, lit. 12). Text v PDF [www.lekarsky.herba.sk](http://www.lekarsky.herba.sk).

**KLÚČOVÉ SLOVÁ:** intrahepatálny cholangiokarcinóm, bunková heterogenita, génové mutácie, IDH 1,2, FGFR2, KRAS, TP53.

Lek Obz 2024, 73 (2): 47-53

### Abstract

**Introduction.** Intrahepatic cholangiocarcinoma (iCCC) is an epithelial malignancy of the liver arising from cells between intercellular ducts and second-order bile ducts (ie, interlobular and lobular bile ducts). It is associated with an alarming mortality rate due to its silent manifestation. The incidence is increasing worldwide, which emphasizes the need to improve its current diagnostic capabilities. Intrahepatic cholangiocarcinoma shows great inter- and intra-tumorous heterogeneity at the morphological and molecular level. The observed heterogeneity may be the result of the overall interplay of multiple risk factors, distinct molecular changes, and multiple potential cells of origin. In the past decade, considerable research has been conducted into the genetics of these tumors. The presence of specific IDH 1,2, FGFR2 gene mutations for the small duct type iCCC and the presence of specific KRAS, TP53 mutations for the large duct type iCCC were detected.

**Methodology.** In this review, we point out the present heterogeneity of the cellular origin of intrahepatic cholangiocarcinoma and a summary of new specific diagnostic options at the molecular level.

**Results and conclusion.** A wider spectrum of genetic knowledge at the molecular level enables a more accurate diagnosis of iCCC with the possibility of providing targeted treatment (Tab. 5, Ref. 12). Text in PDF [www.lekarsky.herba.sk](http://www.lekarsky.herba.sk). **KEY WORDS:** intrahepatic cholangiocarcinoma, cellular heterogeneity, gene mutations, IDH 1,2, FGFR2, KRAS, TP53.

Lek Obz 2024, 73 (2): 47-53

### Úvod

Intrahepatálny cholangiokarcinóm (iCCC) je celosvetovo druhou najčastejšie sa vyskytujúcou primárnou malignitou pečene po hepatocelulárnom karcinóme (HCC). Predstavuje priemerne 10-15% všetkých hepatobiliárných nádorov. Nemá špecifické príznaky, preto je častokrát diagnostikovaný až v pokročilom štádiu. Vzhľadom k tomu je spojený s neskorou diagnostikou a veľmi nepriaznivou prognózou. Päť-ročné prežívanie sa udáva 7-20% (1). Epidemiologická situácia poukazuje na celosvetový dramatický nárast výskytu a mortality

iCCC (2). Táto skutočnosť viedla k potrebe včasnej individuálnej diagnostiky nakoľko etiológia, rizikové faktory, patobiológia, molekulárna biológia a klinický manažment iCCC sú odlišné v porovnaní s perihilárnym cholangiokarcinómom (pCCC) a distálnym cholangiokarcinómom (dCCC) (3).

### Etiopatogenéza

Patofyziologickým mechanizmom vzniku choangiokarcinómu (CCC) je chronický zápal žľčovych ciest. Zápalové prostredie, toxické zložky žlče spolu s riziko-

vými faktormi a primárne príčiny pečenej choroby podporujú karcinogézu. Zápalové prostredie narúša a mení expresiu rastových faktorov, prozápalových cytokínov a ich receptorov. Cytokíny produkované cholangiocytmí a aktivovanými makrofágmi môžu modulovať génovú expresiu a viesť k aktivácii metabolizmu karcinogézy. Interleukín (IL)-6 indukuje expresiu syntézy oxidu dusnatého (NO) v cholangiocytoch, ktorý môže priamo poškodiť bunkovú DNA. Dysregulácia DNA a apoptóza buniek zohrávajú úlohu v procese karcinogézy. Ukázalo sa tiež, že žľočné kyseliny aktivujú indukovanú cyklooxygenázu 2 a antiapoptotickú molekulu proteín 1 v cholangiocytoch čím podporujú karcinogézu (4).

### Klinicko patologické znaky

Histologické a epidemiologické znaky sa medzi jednotlivými podtypmi CCC líšia. Vykazujú veľkú intra a inter tumoróznou heterogenitu, spôsobenú rozdielnosťou rizikových faktorov, molekulárných zmien a rozdielných buniek pôvodu (obr. 1). V závislosti od onkologického inzuldu, prítomnosti samotnej primárnej choroby pečene, boli identifikované bunky hepatocytov ako aj bunky cholangiocytov ako potenciálne zdroje možného rozvoja iCCC (5).

Makroskopicky sa iCCC kategorizuje do štyroch podtypov: masu formujúci (MF, iCCC), periduktálne infiltrujúci (PI, iCCC infiltrujúci pozdĺž žľočvodu), masu formujúci a pečeň infiltrujúci (MF+PI, t. j. iCCC infiltrujúce pozdĺž žľočvodu so súčasnou inváziou do susedný pečenev parenchým spôsobujúci masu) a intraduktálny

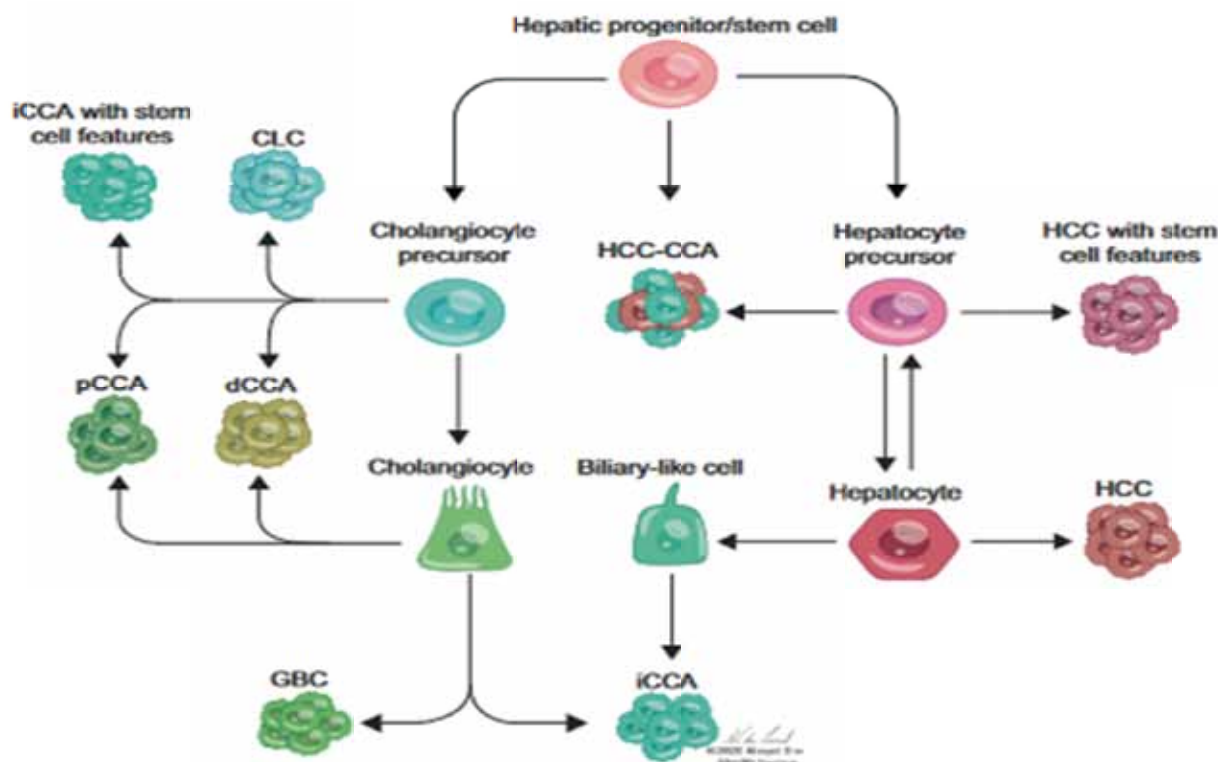
papilárny tumor. Podľa piatej WHO histologickej klasifikácie iCCC obsahuje dva odlišné podtypy: typ veľkého kanálka a typ malého kanálka, pričom oba vykazujú úplne odlišné klinicko-patologické znaky a profily mutácií (obr. 2).

Klinicky sa iCCC typu veľkého kanálka (large duct type iCCC) vyskytuje pri chronickej cholangitíde spôsobenej najmä primárnou sklerotizujúcou cholangitídou (PSC), hepatolitiázou, parazitárnou infekciou atď., zatiaľ čo iCCC typu malého kanálka (small duct type iCCC) sa často spája s nebiliárnymi chronickými ochoreniami pečene, akým sú vírusove hepatitídy či metabolický syndróm. Agresívnejšie patologické znaky, ako aj lymfatická a/alebo perivazálna, či perineurálna invázia sú spojené s iCCC typ veľkého kanálka (large duct type iCCC) (3, 6).

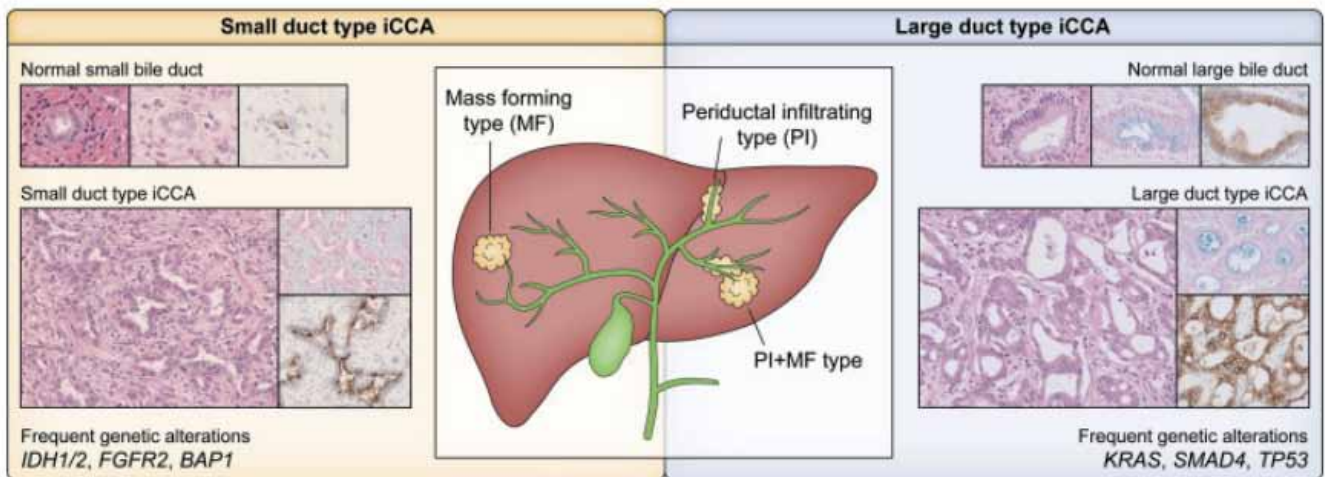
### Diagnostika

Pomocou neinvazívnych vyšetrovacích metód zatiaľ neexistujú definitívne stanovené diagnostické kritériá pre diagnostiku iCCC, ako je tomu naopak pri HCC. Diagnóza sa zvyčajne predpokladá kombináciou nešpecifických laboratórných parametrov a zobrazovacích vyšetrení. Laboratórne zaznamenávame zvýšené hodnoty cholestatických enzýmov (GMT, ALP) a zvýšený celkový bilirubín. Špecifický onkomarker na diagnostiku cholangiokarcinómu sa stále hľadá. Najpoužívanejším je CA 19-9, avšak jeho sérová koncentrácia môže byť zvýšená aj pri iných gastrointestinálnych, gynekologických malignitách, či benígnych stenózach v teréne cholangitídy. Uvádza sa, že asi 8% pacientov je Lewis antigen

**Obrázok 1. Bunkový pôvod cholangiokarcinómu** (upravené podľa Moeini et al., 2021).  
**Figure 1. Cell of origin in biliary tract cancer** (by Moeini et al., 2021).



Obrázok 2. Makroskopická a mikroskopická klasifikácia iCCC s molekulárnymi alteráciami (podľa Nakanuma, 2019).  
 Figure 2. Macroscopic and microscopic classification of iCCC with molecular alterations. (by Nakanuma, 2019).



negatívnych a nevylučujú CA 19-9 bez ohľadu na prítomnosť malignity (7). Samotný nádorový marker nestačí na stanovenie, alebo vylúčenie diagnózy iCCC. Používa sa skôr na posúdenie efektivity liečby (10).

### Rádiologické znaky

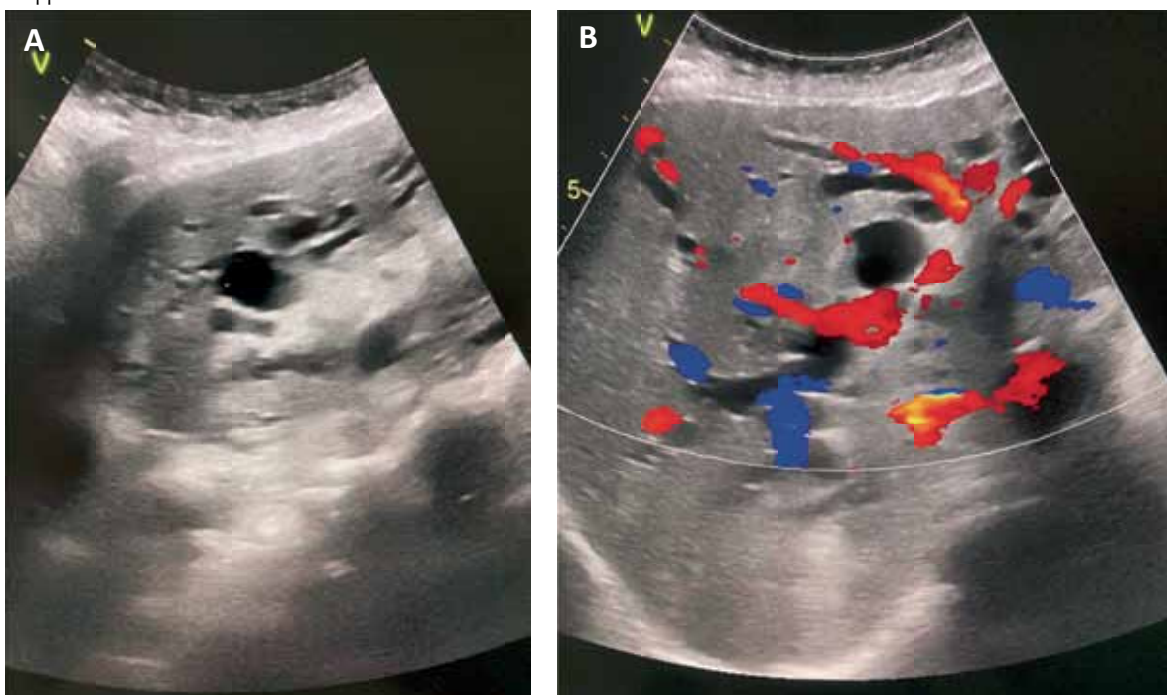
#### Ultrasonografia

Ultrasonografia je najdostupnejšou zobrazovacou metódou, ktorá dokáže rýchlo a bezpečne zistiť prítomnosť hypo/hyperechogénnej solidnej ložiskovej infiltrácie v pečeni, s dilatáciou intrahepatálnych žľočových ciest v jej periférnej časti (obr. 3 A,B). Vzhľad sa líši podľa vzoru rastu tumoru.

**Masu formujúci typ:** prítomná je homogénna hyperechogénna infiltrácia tumoru s periférnym hypoechogénnym halo komprimovaného pečenevého parenchýmu. Má tendenciu byť dobre ohraničený, ale nepravidelných okrajov a je často spojený s retrakciou pečenevej kapsuly, ktorá, ak je prítomná, pomáha odlíšiť cholangiocarcinóm od iných nádorov pečene.

**Periduktálne infiltrujući:** nádory sú typicky spojené so zmeneným lumenom žľčovodu (zúženým alebo rozšíreným) bez prítomnosti dobre definovanej tumoróznej infiltrácie v pečenevom parenchýme. **Intraduktálny:** nádor je charakterizovaný zmenami lumenu intrahepatálnych žľočových ciest, s alebo bez viditeľnej tumorózn-

Obrázok 3. Ultrasonografia s nálezom hyperechogénnej intrahepatálnej infiltrácie s dilatáciou intrahepatálnych žľočových ciest. A - natívna ultrasonografia, B - farebný Doppler usg záznam (vlastný archív).  
 Figure 3. Ultrasound with hyperechogenic intrahepatic infiltration and dilatation of intrahepatic bile duct system. A - native ultrasound, B - color Doppler ultrasound.



nej infiltrácie, ktorá je zvyčajne hyperechogénna v porovnaní s okolitou pečeňou.

### **Ultrasonografia s použitím kontrastnej látky (CEUS)**

Ultrazvuk s kontrastom môže pomôcť pri diagnostike cholangiokarcinómu.

V arteriálnej fáze vizualizujeme periférne nepravidelné lemovité zvýraznenie a heterogénny centrálny hypoenhancement. V portálnej venózne fáze (oneskorená fáza) je prítomná znížená echogenita v porovnaní s pečeňou („wash out“) (12).

### **Počítačová tomografia (CT)**

Počítačová tomografia je štandardnou zobrazovacou metódou, pri ktorej nachádzame prítomnosť niektorých charakteristických znakov spojených s iCCC.

Masu formujúci: sú typicky homogénne nízke v útlme na nekontrastných skenoch a vykazujú heterogénne menšie periférne sýtenie s postupným dostredivým zosilnením. Rýchlosť a rozsah zosilnenia závisí od stupňa centrálnej fibrózy. Opäť môže byť evidentná kapsulárna retrakcia. Kalcifikáciu možno pozorovať v 20 % prípadov. Žlčové cesty distálne od infiltrácie tumorom sú typicky rozšírené. Hoci sa pozoruje zúženie portálnych žíl alebo menej často pečeneých žíl, na rozdiel od hepatocelulárneho karcinómu, cholangiokarcinóm len zriedkavo tvorí nádorový trombus. Lobárna, alebo segmentálna atrofia pečene je zvyčajne spojená s vasculárnou inváziou (obr. 4).

Periduktálne infiltrujúci: intrahepatálne nádory sa objavujú ako oblasti zhrubnutia steny žlčového kanálíka alebo periduktálneho parenchýmu so zmeneným kalibrom postihnutého kanálíka (zvyčajne zúženým). Majú tendenciu byť dlhšie ako benígne striktúry (t.j. približne 20 mm dlhé) a vykazujú zvýšenie kontrastu. Zvyčajne existuje určitá proximálna (t.j. periférna) dilatácia žlčového stromu.

Intraduktálne infiltrujúci: tieto sú charakterizované zmenami lumenu intrahepatálnych žlčovodov, zvyčajne ektáziou s, alebo bez viditeľnej infiltrácie. Ak je pozorovaná infiltrácia tumorom na predkontrastnom zobrazení dochádza k jej zoslabovaniu a vykazuje zlepšenie.

### **Magnetická rezonancia (MR)**

Magnetická rezonancia dokáže identifikovať rozsah tumoru, či cievnú inváziu s presnosťou 96% (8)

MR je teda zobrazovacou metódou voľby, pretože dokáže najlepšie vizualizovať všetky tri: tkanivo nádoru, žlčové cesty a krvné cievy, ktoré sú všetky nevyhnutné na určenie resekability. Vzhľadom na MR sú podobné tým, ktoré sú opísané vyššie pri CT, okrem toho, že MR je citlivejšia na zvýšenie kontrastu a vizualizáciu žlčovodov (MRCP) (12).

### **Priama cholangiografia**

Priama cholangiografia je všeobecný pojem pre akékoľvek zobrazenie intrahepatálnych žlčových ciest s kontrastom a zahŕňa: perkutánnu transhepatálnu cholan-

giografiu (PTC), endoskopická retrográdna cholangiopankreatografiu (ERCP), CT cholangiografiu s podaním špecifickej kontrastnej látky ktorá sa vylučuje žlčou (CT IVC), MR cholangiopankreatografiu (MRCP). Všetky tieto modalities umožňujú nielen hodnotenie žlčového stromu, ale sú neoceniteľné pri plánovaní liečby a posudzovaní resekability (12).

### **CT/pozitronovej emisnej tomografie (PET/CT)**

Nazistenie metastáz v lymfatických uzlinách. Vzhľadom na silnú schopnosť PET CT pri identifikácii metastáz do lymfatických uzlín, pacienti so zjavne resekovateľným iCCC by sa mali rutinne podrobiť FDG-PET/CT skenovaniu, nakoľko sa zistilo že až 17 % pacientov s iCCC malo nepredpokladané metastázy (3).

Vo všeobecnosti rádiologické kritériá môžu len naznačovať diagnózu iCCC (3).

### **Histologické vyšetrenie**

Biopsia nádorového tkaniva na histologické vyšetrenie stále predstavuje referenčný zlatý štandard diagnostiky iCCC. O potrebe biopsie sa však stále diskutuje u pacientov s potenciálne kompletne resekovateľným tumorom. Pri chirurgicky kompletne resekovateľnom iCCC podľa zobrazovacích vyšetrení definitívna histologická diagnóza pred liečbou nie je nutná a je možné sa jej vyhnúť, keďže definitívne histopatologické potvrdenie možno získať z chirurgickej vzorky a to ak sa plánuje kuratívna chirurgická liečba s RO resekciou (zachovanými okrajmi zdravého tkaniva) a zachovaním dostatočnej časti funkčného pečeneého tkaniva (20 až 30 % zachovaného objemu zdravého pečeneého tkaniva, alebo 40 % pri chronickej chorobe pečene) (3, 8).

Na druhej strane pred akoukoľvek nechirurgickou liečbou, vrátane systémovej alebo lokoregionálnej liečby (radiofrekvenčná ablácia - RFA, transarteriova chemoembolizácia - TACE, transarteriova embolizácia - TAE), je potrebné biopsiu vykonať, aby sa potvrdila diagnóza v podmienkach neresekovateľného ochorenia. U pacientov s iCCC sa odporúča cytologický odber vzorky v závislosti od lokalizácie tumoru cholangioskopicky, alebo pomocou ERCP. Možné je získať vzorku aj zo zväčšených lymfatických uzlín tenkoihlovou aspiráciou (FNA), alebo tenkoihlovou biopsiou (FNB) pomocou endosonografie (EUS). Indikáciu perkutánnej biopsie tumoru je potrebné dôsledne prehodnotiť a to najmä u potenciálnych kandidátov na transplantáciu pečene, nakoľko by mohla pacienta kontraindikovať (9).

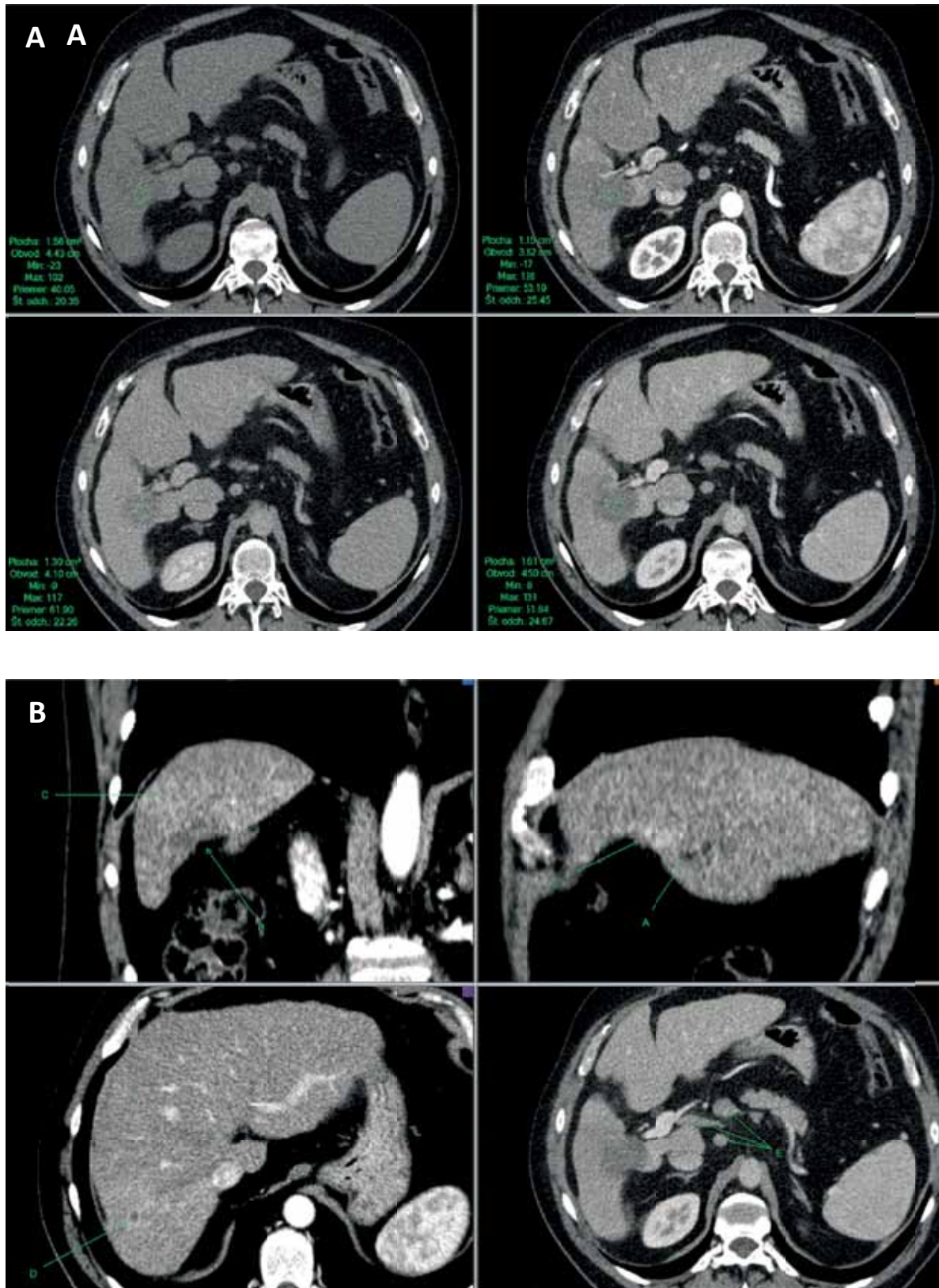
Biopsia podozrivej lézie má tri hlavné úlohy: potvrdenie diagnózy iCCC, rozlíšenie podtypu iCCC a molekulárny výskum. V prvom prípade, iCCC treba odlíšiť od iných primárnych nádorov pečene, ako je HCC, kombinovaný HCC-CCC a pečeneých metastatických lézií (3). V prípade zistenia metastáz adenokarcinómu treba vylúčiť skrytý primárny nádor. Hodnotenie resekability, alebo intra či extrahepatálneho metastatického šírenia, alebo cievej invázie sa najlepšie posúdi podľa CT,

**Obrázok 4. CT obraz cholangiocelulárneho karcinómu.**

A – ložisko s postupným nevyrazným nasycovaním (v smere hodín natív, arteriálna fáza bolus tracking + 14 s=asi 30 sekúnd, venózná fáza 60 sekúnd, oneskorená fáza 3 minúty), postupne stúpa densita (40 HU, 53 HU, 52 HU, 62 HU), wash-in nie je viditeľný. Volumetria vo venóznjej fáze asi 870 ml ľavý lalok (S4, S2, S3).

B – ostatné známky cholangiokarcinómu (koronálne MRP arteriálna fáza, sagitálne MPR arteriálna fáza, transverzálna venózná fáza, transverzálna arteriálna fáza): A: rozšírené žlčovody periférne od tumoru; B: retrakcia; C: perifúzne zmeny v okolí – charakteru THAD – transient hepatic attenuation difference – kompenzačná zvýšená arteriálna vaskularizácia pri znížení prietoku v porte (útlak, trombóza na periférii...); D: ložisko s prstenčovitou opacifikáciou charakteru metastázy; E: podozrivé guľové uzliny v okolí v. portae a tr. coeliacus, (archív I. rádiologickej kliniky LF UK, SZU a UN Bratislava).

**Figure 4. CT scan of cholangiocarcinoma.**



alebo MR (10). Bioptické tkanivo sa odosiela na morfológické, imunohistochemické a genetické vyšetrenie.

### Genetické vyšetrenie

V poslednom desaťročí sa vynaložilo značné úsilie objasniť molekulárnu patogenézu nádorov žľčových ciest. Génovou analýzou DNA a/alebo RNA vzorky tumoru je možná jeho presnejšia identifikácia. Integrácia týchto zistení do klinického obrazu a stagingového systému je kľúčová pre vývoj nových liekov, ako aj zlepšenie súčasnej diagnostiky špecifických podtypov CCC založených doposiaľ len na samotnej histológii tumoru. Molekulárne dôkazy naznačujú, že nádory žľčových ciest vznikajúce z odlišných anatomických miest predstavujú rôzne molekulárne entity. Nové možnosti diagnostiky pomocou sekvenčnej analýzy génov zistili prítomnosť viacerých významných molekulárnych zmien. Molekulárne zmeny nádorového proteínu 53 (TP 53) a proteínu K-Ras (KRAS), SMAD4 sa často vyskytujú pri iCCC typu veľkého kanálika (large duct type iCCC), naopak mutácie izocitrátdehydrogenázy (IDH) -1a -2a, karcinóm prsníka asociovaného proteínu 1 (BAP1) a fibroblastového rastového faktora 2 (FGFR2) sú významne vyššie pri iCCC typu malého kanálika (small duct type iCCC). Fúzia proteín kinázy A, B (PRKACA, PRKACB), mutácie ELF3, ERBB2 (tiež nazývané HER2) a ARID1B nachádzame takmer výlučne v podskupinách extrahepatálnych cholangiocarcinómov (eCCC) (3) (obr 5).

Získanie vzorky tkaniva zostáva naďalej výzvou, nakoľko kvalitná vzorka nie je vždy dostupná. Odber vzoriek nádorového tkaniva sa vykonáva invazívnym spôsobom, čo predstavuje značné riziko (rozsev tumoru, krvácanie) a napriek tomu môže viesť k nedostatočnej vzorke. Biopsiu zriedka pre neprístupnosť miesta nie je možné vykonať. Výskyt komplikácií je nižší ako nesprávne určenie diagnózy, pretože samotné zobrazovacie metódy môže viesť k falošne pozitívnym výsledkom (3). Možným riešením je aj tzv. „tekutá biopsia“ zo vzoriek slín, krvi, či moču, ktorá môže poskytnúť relevantné informácie. Vzorky sa získavajú minimálne invazívnym

spôsobom, analyzujú sa pomocou sekvencie génov s cieľom detekcie nádorových markerov, ktoré poskytujú vysokú úroveň citlivosti. Senzitivita je však v počiatkových štádiách ochorenia stále pomerne nízka. Výsledky sekvenčnej analýzy génov potvrdzujú heterogenitu nádorov žľčových ciest ako aj skutočnosť, že molekulárne zmeny sa medzi jednotlivými podtypmi líšia (11). Zostáva však zatiaľ nejasné, či zdieľané molekulárne znaky eCCC môžu tiež odrážať spoločný bunkový pôvod. Na potvrdenie týchto skutočností sú potrebné ďalšie štúdie.

### Záver

V súčasnosti zatiaľ neexistujú akceptovateľné kritériá pre definitívnu neinvazívnu diagnostiku iCCC založenú na zobrazovacích vyšetreniach. Na definitívne potvrdenie diagnózy je potrebná biopsia. Nové možnosti diagnostiky na molekulárnej úrovni predstavujú novú éru individuálneho diagnostického postupu ako aj potenciálnych možností cielenej liečby.\*

**\*Vyhlasenie o ľudských právach:** Autori vyhlasujú, že všetky použité postupy boli v súlade s etickými normami príslušnej etickej komisie pre klinickú prácu s ľuďmi a práca bola realizovaná v súlade s Helsinskou deklaráciou.

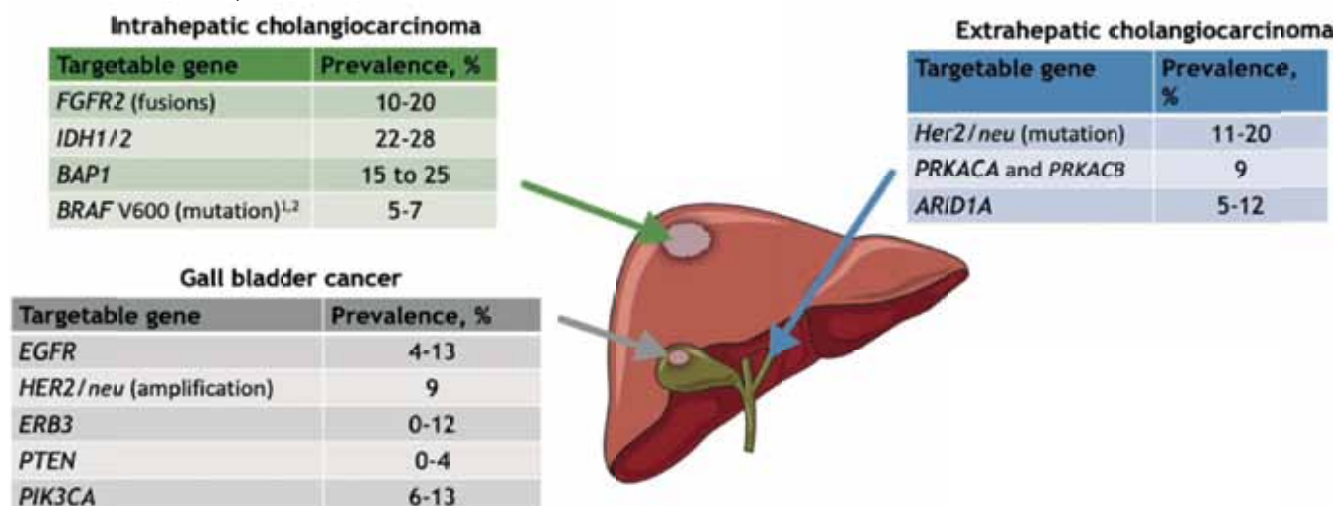
**Konflikt záujmov:** Autori vyhlasujú, že nemajú žiaden konflikt záujmov.

### Literatúra

- BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, SIEGEL RL, TORRE LA, JEMAL A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA: A Cancer Journal for Clinicians 2018, 68: 394-424. Doi.org/10.3322/caac.21492.
- BANALES JM, MARIN JJG, LAMARCA A, et al. Cholangiocarcinoma 2020: the next horizon in mechanisms and management. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2020, 17: 557-588.
- EASL-ILCA Clinical Practice Guidelines on the management of intrahepatic cholangiocarcinoma. European Association for the Study of the Liver Publ: April 19, 2023. Doi.org/10.1016/j.jhep.2023.03.010.

Obrazok 5. Molekulárne spektrum nádorov žľčových ciest podľa jeho lokalizácie (podľa Jain et al, 2016).

Figure 5. Molecular spectrum of biliary tract cancer, based on the location of the tumor (by Jain et al., 2016).



- 
4. SIA D, HOSHIDA Y, VILLANUEVA A, ROAYAIE S, FERRER J, TABAK B. Integrative molecular analysis of intrahepatic cholangiocarcinoma reveals 2 classes that have different outcomes. *Gastroenterology* 2013, 144: 829–840.
  5. MOEINI A, HABER PK, SIA D. Cell of origin in biliary tract cancers and clinical implications, *JHEP Reports. Innovation in Hepatology* 2021, 3 (2): 100226.
  6. Nakanuma. Intrahepatic cholangiocarcinoma, WHO classification of tumors of the digestive system. 5 ed. IARC: Lyon 2019.
  7. GUNDÍN-MENÉNDEZ S, SANTOS VM, PARRA-ROBERT M, et al. Serum CA 19.9 Levels in Patients With Benign and Malignant Disease: Correlation With the Serum Protein Electrophoretic Pattern. *Anticancer Res* 2019, 39 (2): 1079-1083.
  8. GUEDJ N. Pathology of Cholangiocarcinomas, *Curr Oncol* 2023, 30 (1): 370–380. Doi 10.3390/curroncol30010030
  9. VOGEL A, BRIDGEWATER J, EDELINE J, et al. On behalf of the ESMO Guidelines Committee, Biliary tract cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2023, 34 (2): 127-140.
  10. WEBER SM, RIBERO D, O'REILLY EM, KOKUDO N, MIYAZAKI M, PAWLIK TM. Intrahepatic cholangiocarcinoma: expert consensus statement. *HPB (Oxford)* 2015, 17 (8): 669-680. Doi: 10.1111/hpb.12441.
  11. ROMPIANESI G, DI MARTINO M, GORDON-WEEKS A, MONTALTI R, TROISI R. Liquid biopsy in cholangiocarcinoma: Current status and future perspectives. *World J Gastrointest Oncol* 2021, 15, 13 (5): 332–350.
  12. GAILLARD F, SHARMA R, KNIPE H, et al. Cholangiocarcinoma. Reference article, *Radiopaedia.org* (Accessed on 17 Nov 2023). Doi.org/10.53347/rID-1114.

Do redakcie došlo 11.12.2023.

**Adresa pre korešpondenciu:**

**MUDr. Adriana Gregušová, PhD.**

I. interná klinika SZU a UNB  
Nemocnica akad. L. Déreza  
Limbová 5  
83305 Bratislava  
E-mail: [ada.cibulova@gmail.com](mailto:ada.cibulova@gmail.com)