

Cập nhật các biến thể mô bệnh học của ung thư biểu mô tế bào gan

An update on the histological subtypes of hepatocellular carcinoma

Ngô Thị Minh Hạnh, Đào Thị Huyền

Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

Tóm tắt

Ung thư biểu mô tế bào gan là một trong 6 loại ung thư thường gặp nhất trên thế giới và khu vực Đông Nam Á. Ung thư biểu mô tế bào gan thường có liên quan đến các bệnh gan mạn tính như viêm gan virus B và virus C, viêm gan mỡ hoá do rượu và không do rượu (vẫn đang tiếp tục tăng do tăng tỷ lệ béo phì và đái tháo đường). Mặc dù đã có nhiều tiến bộ nhưng tỷ lệ tái phát, di căn xa và kháng hoá trị vẫn là rào cản trong điều trị ung thư biểu mô tế bào gan. Những tiến bộ mới trong nghiên cứu gen và liệu pháp nhắm trúng đích phân tử là một hy vọng cho kiểm soát bệnh tốt hơn. Bảng phân loại mô bệnh học ung thư biểu mô tế bào gan của Tổ chức Y tế Thế giới được áp dụng rộng rãi và thực hành trên toàn cầu. Việc bổ sung, sửa đổi trong phân loại lần thứ 5 đã thiết lập các biến thể ung thư biểu mô tế bào gan và có liên quan đến đặc điểm phân tử. Việc hiểu biết thêm về các biến thể như ung thư biểu mô tế bào gan thể bè lớn, ung thư biểu mô tế bào gan mỡ hoá, ung thư biểu mô tế bào gan giàu lympho bào, ung thư biểu mô tế bào gan thể xơ cứng, ung thư biểu mô tế bào gan thể xơ lá... cùng với đặc điểm sinh học phân tử của ung thư gan nguyên phát có ý nghĩa tiên lượng và góp phần hướng dẫn quản lý bệnh tốt hơn.

Từ khoá: Ung thư gan, biến thể, mô bệnh học.

Summary

Hepatocellular carcinoma (HCC) is the sixth most common cancer in the world and South-East Asia nations. HCC related to the pathogenesis of hepatitis B, hepatitis C, both alcoholic and non-alcoholic steatohepatitis (continuing to increase due to the rise of obesity and diabetes rate). Although, there are lot of progresses, however, tumor recurrence, distant metastasis and chemotherapy resistance remain mainly barrier in treatment of HCC. The advances in gene mutation research, molecular targeted therapy is developing as a new hope for better disease control. Histologic classification of tumors according to World Health Organization has been widely applied and practiced worldwide. The fifth modified and supplemented classification for primary tumors in liver was given histological subtypes of HCC that related to molecular characteristics. Further understanding on subtypes of HCC such as macrotrabecular massive HCC, fibrolamellar HCC, lympho rich HCC... accompanying

Ngày nhận bài: 6/5/2021, *ngày chấp nhận đăng:* 22/5/2021

Người phản hồi: Ngô Thị Minh Hạnh, Email: ngominhhanh108@gmail.com - Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

with molecular changes of the primary liver tumor will bring value for prognosis and contribute to better HCC management.

Keywords: Hepatocellular carcinoma, subtype, histology.

1. Đặt vấn đề

Ung thư biểu mô tế bào gan (UTBMTBG) là một trong 6 loại ung thư phổ biến nhất trên thế giới và các nước khu vực Đông Nam Á [1], [2]. Trong các khối u nguyên phát tại gan, UTBMTBG chiếm 75 - 85% các trường hợp, còn lại là ung thư đường mật và các khối u hiếm gặp [2]. Về vi thể của UTBMTBG, mất cấu trúc gan bình thường, tăng sinh các tế bào gan với đặc điểm ác tính biệt hoá mức độ từ nhẹ đến nặng, sắp xếp thành bè dày hơn bình thường, động mạch hoá xoang mạch và có tính chất xâm nhập. Đánh giá mô học của UTBMTBG đóng vai trò trong đánh giá giai đoạn u, và phân biệt UTBMTBG và tổn thương tiền u hoặc các nốt của gan. Các tác giả người Nhật Bản đã đưa ra thuật ngữ UTBMTBG sớm đầu tiên và sau này có sự đồng thuận quốc tế về các đặc điểm sinh học tự nhiên của tổn thương này khác biệt với nốt loạn sản độ cao [2]. Quá trình tìm hiểu các giai đoạn bệnh sinh UTBMTBG quan sát hình ảnh mô bệnh học, một nhóm tác giả người Ý đã đưa ra phân loại mới “UTBMTBG sớm” và “UTBMTBG tiến triển”

dựa trên sự biệt hoá và kích thước khối u được công bố vào năm 2010 [4]. Lần gần đây nhất vào năm 2019, Tổ chức Y tế Thế giới đã cập nhật, sửa đổi, bổ sung thêm phân loại những tổn thương này [2].

UTBMTBG có 4 kiểu hình chính: dạng bè, dạng đặc, giả tuyến và thể bè. Khoảng 50% UTBMTBG có hỗn hợp nhiều thành phần, thường dạng bè thêm một hoặc hai thành phần khác. Các biến thể của UTBMTBG biểu hiện thay đổi đặc điểm tế bào gồm có tăng sinh đường mật, lắng đọng lipofuscin, tích lũy glycogen dẫn đến thay đổi tế bào sáng và thay đổi mô mỡ. Bài viết này tập trung vào một số biến thể đặc biệt trong UTBMTBG như biến thể bè lớn, biến thể viêm gan mỡ hoá, biến thể giàu lympho bào, biến thể xơ lá và biến thể xơ cứng.

2. Ung thư biểu mô tế bào gan sớm và ung thư biểu mô tế bào gan nhỏ tiến triển

UTBMTBG nhỏ được định nghĩa khi khối u có kích thước < 2cm và được phân chia thêm thành UTBMTBG sớm và UTBMTBG nhỏ tiến triển:

Bảng 1. Đặc điểm ung thư biểu mô tế bào gan sớm và ung thư biểu mô tế bào gan nhỏ tiến triển

Đặc điểm	UTBMTBG sớm	UTBMTBG nhỏ tiến triển
Bờ khối u	Không rõ	Ranh giới rõ
Đặc điểm phát triển	Thay thế cấu trúc	Có tính chất mở rộng/xâm nhập
Vỏ u	Không thấy	Thường có vỏ (> 50%)
Sự biệt hoá	Biệt hoá cao	Biệt hoá từ vừa đến cao.
Biến đổi mỡ	Thường thấy (lên đến 40%)	Hiếm

Khoảng cửa trong u	Hiếm	Không có
Đông mạch hoá xoang	Mật độ thấp/rải rác	Mật độ cao/lan toả
Xâm nhập mô đệm	Ổ/không rõ	Rõ ràng
Hình thái học	Tương tự gan không u (ở độ phóng đại thấp) nhưng mật độ tế bào tăng hoặc thấy các tế bào không điển hình. Mật độ tế bào thấp và cấu trúc không điển hình (độ phóng đại cao), cần trọng phân biệt với nốt loạn sản độ cao.	Tăng tế bào và cấu trúc không điển hình so với ung thư biểu mô tế bào gan sớm. Thành phần nốt trong nốt khi xuất hiện trong ung thư biểu mô gan sớm hoặc nốt loạn sản độ cao.

Về mặt đại thể, UTBMTBG sớm có thành phần nốt không rõ ràng. Đặc điểm vi thể gồm hình ảnh UTBMTBG biệt hoá cao và thường biểu hiện xâm nhập mô đệm kín đáo, không có xâm nhập mạch. Ngược lại, UTBMTBG nhỏ tiến triển có ranh giới rõ trên đại thể, thường có vỏ và trên hình ảnh vi thể khối u lan rộng/xâm nhập, đặc điểm mô học tương tự UTBMTBG lớn. Có sự khác biệt nguồn mạch máu của 2 loại này.

UTBMTBG sớm có một số khoảng cửa với tĩnh mạch trung tâm tiểu thụ và một số động mạch không bắt cặp (không phải bộ 3 của khoảng cửa), khác với UTBMTBG nhỏ tiến triển không có khoảng cửa và có nhiều động mạch không bắt cặp.

Phân biệt giữa loạn sản độ cao với UTBMTBG sớm là rất khó khăn, đặc biệt trên các mảnh sinh thiết nhưng có một số đặc điểm phân biệt hữu ích như sau.

Bảng 2. Đặc điểm mô học loạn sản độ thấp, độ cao và ung thư tế bào gan sớm

Đặc điểm mô học/công cụ chẩn đoán		Loạn sản độ thấp	Loạn sản độ cao	UTBMTBG sớm
Tế bào	Tế bào nhỏ	-	+	+
	Tế bào lớn	±	±	-
	Xuất hiện ổ đơn dòng	±	+	+
Tế bào nhỏ	Tăng mật độ tế bào xung quanh nhu mô gan	< 1,3 lần	1,3 - 2 lần	> 2 lần
Biến đổi cấu trúc	Biến đổi giả tuyến/tuyến nang	-	±	+
	Khoảng cửa	Có	Có	Thường không có
	Mạng lưới reticulín	Nguyên vẹn	Nguyên vẹn	Thường ở dạng ổ
	Động mạch không bắt	±	±	+

	cặp (không có bộ ba khoảng cửa) và mạch hoá xoang (CD34)			
Công cụ hỗ trợ thêm	Xâm nhập mô đệm và mất phản ứng ống mật (CK7/CK19)	-	-	±
	Biểu hiện quá mức (≥ 2 trong số HSP70, Glypican 3, Glutamin synthetase)	-	-	hầu như +
	Phát triển nốt trong nốt	-	-	±

3. Độ mô học của ung thư biểu mô tế bào gan

Độ ác tính của UTBMTBG xác định mức độ biệt hoá dựa trên hình thái mô học của các tế bào gan trưởng thành lành tính: Biệt hoá cao, biệt hoá vừa và kém biệt hoá. Khác với phân loại mức độ biệt hoá tế bào u trong lần xuất bản của Tổ chức Y tế Thế giới năm 2010, chia làm 4 mức độ: Biệt hoá cao, biệt hoá vừa, kém biệt hoá và không biệt hoá [3]. Năm 2019, phân loại này chỉ

còn 3 mức độ. UTBMTBG không biệt hoá được xác định không có bằng chứng biệt hoá tế bào gan hoặc đường mật và không phân chia trong mức độ mô học UTBMTBG [2]. Một số UTBMTBG có nhiều mức độ mô học và trong trường hợp mức độ mô học kém nhất (tỷ lệ thấp nhất) và độ mô học nhiều hơn đều được ghi nhận trong báo cáo. Mức độ biệt hoá kém cho biết tiên lượng bệnh. Độ mô học trên sinh thiết kim có mối tương quan với độ mô học trên mảnh bệnh phẩm phẫu thuật.

Bảng 3. Đánh giá mức độ biệt hoá ung thư biểu mô tế bào gan

Độ mô học	Đánh giá chung	Tiêu chuẩn
Độ 1: Biệt hoá cao	Các tế bào u tương tự như tế bào gan trưởng thành với biến đổi rất ít tế bào không điển hình mức độ nhẹ. U tuyến tế bào gan hoặc nốt loạn sản cần phải phân biệt.	Bào tương: Bào tương rộng và ưa toan vừa và ưa kiềm. Nhân: Ít nhân không điển hình mức độ nhẹ.
Độ 2: Biệt hoá mức độ vừa	Hình ảnh ác tính rõ trên HE và biệt hoá tế bào gan.	Bào tương: Bào tương rộng và ưa toan mức độ vừa, ưa kiềm.
Độ 3: Biệt hoá kém	Hình ảnh ác tính rõ trên HE nhưng phù hợp với ung thư biểu mô kém biệt hoá.	Nhân: Nhân đa hình thái rõ, có thể có tế bào khổng lồ giảm biệt hoá.

Chú ý: Độ 1, chẩn đoán dựa vào chỉ mất sợi lưới reticulin, dương tính với Glypican 3, hình thái cấu trúc và tế bào cần phân biệt với u tuyến tế bào gan trong gan không xơ và nốt thoái hoá lớn hoặc nốt loạn sản trong gan xơ. Độ 3, nhuộm hoá mô miễn dịch thường được sử dụng để khẳng định biệt hoá tế bào gan. Hình ảnh giảm biệt hoá hoặc sarcom được phân loại độ 3.

4. Các biến thể của ung thư biểu mô tế bào gan

Khoảng 35% UTBMTBG có thể được phân loại thêm thành các biến thể và có liên quan đặc điểm lâm sàng - giải phẫu bệnh/sinh học phân tử. Tất cả biến thể UTBMTBG đều có thể gặp trong cả gan xơ và gan không xơ; riêng ung thư thể xơ lá chỉ có thể xảy ra trong gan không xơ.

Ung thư biểu mô tế bào gan thể xơ lá: Là biến thể khá hiếm gặp, < 1% tất cả khối u. Biến thể này gặp ở người trẻ không có xơ gan, không có yếu tố nguy cơ và có tiên lượng tốt hơn UTBMTBG thông thường. Về đại thể, khối u có nhiều vách xơ và có thể có sẹo trung tâm với canxi, do đó, có đặc điểm tương tự như tăng sản nốt khu trú. Về mặt vi thể, khối u phát triển thành mảng và bè được chia tách nhau bởi sợi collagen thường hyaline hoá và thành phần dạng lá. Tế bào trong bào tương như thể kính mờ, dương tính PAS và phản ứng với anti fibrinogen. Năm 2014, biến thể này được xác định mất đoạn trên gen 19 tạo protein lai DNAJB1-PRKACA [5]. Nghiên cứu của Kasthuber cho thấy tương tác giữa hợp gen này và β -catenin liên quan bệnh sinh của biến thể xơ lá [6].

Ung thư biểu mô tế bào gan biến thể viêm gan mỡ hoá: Biến thể này được Saloma và cộng sự lần đầu tiên đưa ra tiêu chuẩn chẩn đoán gồm viêm gan mỡ hoá do rượu hoặc không do rượu do thâm nhiễm

các tế bào viêm, các tế bào gan dạng bóng, xơ hoá quanh tế bào và có thể Mallory-Denk [7]. Nghiên cứu gần đây, Lee và cộng sự khảo sát vi môi trường của UTBMTBG viêm gan mỡ hoá so với thể thông thường cho thấy các nguyên bào sợi liên quan đến biến đổi ác tính có đặc điểm điều hoà ngược của IL6, yếu tố điều hoà theo con đường JAK/STAT [8].

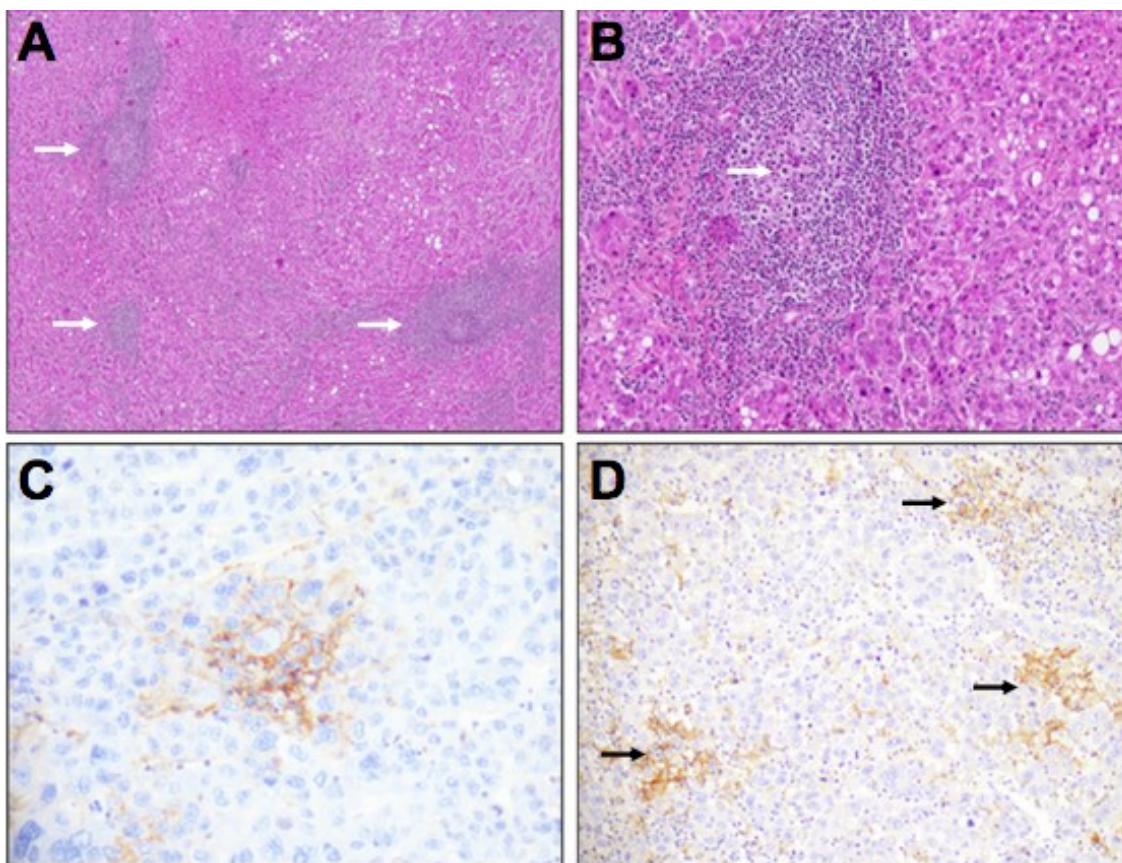
Ung thư biểu mô tế bào gan biến thể xơ cứng: có đặc điểm mô học nghèo tế bào với các tế bào hình bầu dục nhỏ trên nền giàu mô đệm xơ hoá [9]. Biến thể xơ hoá lan toả có thể gặp sau điều trị u bằng các phương pháp khác nhau và hiếm gặp trong khối u không điều trị. Sự thay đổi xơ hóa thường dẫn tới chẩn đoán nhầm trên hình ảnh trước phẫu thuật thành ung thư biểu mô đường mật hoặc di căn ung thư vào gan. Đặc điểm mô học loại u này phát triển xơ dọc theo các xoang mạch máu với các bè teo nhỏ. Hoá mô miễn dịch biểu hiện Hapar-1 và CK7 (65%) dương tính [10] và biểu hiện gen thấy rõ tăng tín hiệu TGF- β [9].

Ung thư biểu mô tế bào gan biến thể tế bào sáng: Biến thể tế bào sáng thường sắp xếp thành dạng bè, đặc trưng bởi bào tương sáng, chứa glycolgen và các hốc mỡ với số lượng khác nhau. Biến thể này thường gặp ở nam, chiếm khoảng 5%, có thể Mallory, xơ, viêm và bóng hoá tế bào gan như viêm gan mỡ. Thâm nhiễm tế bào viêm bao gồm bạch cầu đa nhân trung tính, tương bào và lympho. Xơ hoá thường gặp quanh tế bào u. Những bệnh nhân này thường bị viêm gan mỡ hoá không do rượu nhưng hình thái này cũng gặp ở những bệnh nhân không có viêm gan mỡ hoá trong mô gan lành.

Ung thư biểu mô tế bào gan với mô đệm dạng lympho bào: Hiếm gặp. Trước đây biến thể này được mô tả là UTBMTBG giống lympho - biểu mô, đặc trưng bởi mô

đệm giàu miễn dịch [11]. Khối u thường có ít tế bào u trên nhuộm hematoxylin-Eosin, thâm nhiễm viêm gồm lympho bào, đại thực bào, tế bào khổng lồ, tương bào và bạch cầu đa nhân trung tính. Hoá mô miễn dịch biểu hiện CD3 dương tính với lympho T và CD20 dương tính với lympho B. Các tế bào T dưới nhóm dương tính với CD4 [12]. Đột biến gen CTNNB1, AXIN1, APC, NOTCH1 và NOTCH2 ít gặp trong biến thể UTBMTBG giàu lympho bào hơn thể thông thường. Vì hoạt hoá theo con đường Wnt/beta-catenin liên quan đến tiên lượng kém với điểm ức chế miễn dịch [13] nên biến thể này có thể đáp ứng với liệu pháp miễn dịch.

Ung thư biểu mô tế bào gan thể bè lớn: UTBMTBG thể bè lớn được xác định khi các bè tế bào gan dày hơn 6 hàng tế bào và chiếm > 50% khối u, chiếm khoảng 16% trên các mảnh sinh thiết tế bào gan [14]. Biến thể này liên quan có ý nghĩa với các yếu tố kích thước tế bào u, mức AFP, u vệ tinh và xâm nhập mạch. Ngoài ra, biến thể này có yếu tố tiên lượng độc lập cho tái phát sớm trong vòng 2 năm [2]. Calderaro và cộng sự đã khảo sát các dấu ấn ở mức phân tử với hình thái học UTBMTBG cho thấy dấu ấn phân tử 1 đặc hiệu nội mô (endothelial-specific molecule 1 (ESM1)) và angiotensin 2, VEGFA biểu hiện quá mức trong UTBMTBG thể bè lớn [14], [15].



Hình 1. Đặc điểm hình thái học của vi môi trường miễn dịch của ung thư biểu mô tế bào gan

(A) UTBMTBG thể thông thường thâm nhiễm cấu trúc nang lympho. (B) Độ phóng đại lớn còn rõ các trung tâm mầm, tăng sản các tế bào B. (C) Biểu hiện dương tính màng

của các tế bào u với PD-L1. (D) Biến thể giàu lympho bào có các tế bào viêm biểu hiện dương tính với PD-L1 [15].

5. Kết luận

Những hiểu biết về UTBMTBG đã được làm sáng tỏ trong 2 thập kỷ gần đây. Sự biến đổi gen liên quan đến một số biến thể đã được công bố và tìm hiểu mối liên quan giữa kiểu hình và đặc điểm mô bệnh học và ý nghĩa tiên lượng bệnh tiếp tục được nghiên cứu. Trong lần cập nhật gần đây của Tổ chức Y tế Thế giới về các biến thể của UTBMTBG gồm các biến thể bè lớn, biến thể giàu lympho bào, biến thể xơ lá, biến thể xơ cứng... có liên quan đến biểu hiện gen và ý nghĩa tiên lượng. Biến thể giàu lympho bào đáp ứng với liệu pháp điều trị miễn dịch. Biến thể gan nhiễm mỡ có liên quan đến hoạt hoá IL6/JAK/STAT, biến thể xơ lá liên quan đến hoạt hoá hợp gen DNAB1-PRKACA, biến thể xơ cứng hoạt hoá theo TGF- β .

Tài liệu tham khảo

1. Mahul BA, Stephen BE, Frederick LG et al (2017) *AJCC cancer staging manual 8th edition*. Springer: 870-893.
2. Nagtegaal ID, Odze RD, Klimstra D, Paradis V, Rugge M, Schirmacher P, Washington KM, Carneiro F, Cree IA; WHO Classification of Tumours Editorial Board (2019) *The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system*. *Histopathology* 76(2):182-188. doi: 10.1111/his.13975.
3. Bosman TF, Carneiro F, Hruban RH (2010) *WHO classification of tumours of the digestive system*. 4th ed. Geneva: International agency for Research on Cancer.
4. Roncalli M, Park YN, Di Tommaso L (2010) *Histopathological classification of hepatocellular carcinoma*. *Dig Liver Dis* 42(3): 228-234.
5. Honeyman JN, Simon EP, Robine N et al (2014) *Detection of a recurrent DNAJB1-PRKACA chimeric transcript in fibrolamellar hepatocellular carcinoma*. *Science* 343: 1010-1014.
6. Kasthuber ER, Lalazar G, Houlihan SL et al (2017) *DNAJB1-PRKACA fusion kinase interacts with beta-catenin and the liver regenerative response to drive fibrolamellar hepatocellular carcinoma*. *Proc Natl Acad Sci USA* 114: 3076-3084.
7. Salomao M, Yu WM, Brown Jr RS et al (2010) *Steato-hepatic hepatocellular carcinoma (SH-HCC): A distinctive histological variant of HCC in hepatitis C virus-related cirrhosis with associated NAFLD/NASH*. *Am J Surg Pathol* 34: 1630-1636.
8. Lee JS, Yoo JE, Kim H et al (2012) *Tumor stroma with senescence-associated secretory phenotype in steatohepatic hepatocellular carcinoma*. *PLoS One*, 12 e0171922.
9. Seok JY, Na DC, Woo HG et al (2012) *A fibrous stromal component in hepatocellular carcinoma reveals a cholangiocarcinoma-like gene expression trait and epithelial-mesenchymal transition*. *Hepatology* 55: 1776-1786.
10. Matsuura S, Aishima S, Taguchi K et al (2005) *'Scirrhous' type hepatocellular carcinomas: A special reference to expression of cytokeratin 7 and hepatocyte paraffin 1*. *Histopathology* 47(4): 382-390. doi: 10.1111/j.1365-2559.2005.02230.x.
11. Chan AW, Tong JH, Pan Y et al (2015). *Lymphoepithelioma-like hepatocellular carcinoma: An uncommon variant of hepatocellular carcinoma with favorable outcome*. *Am J Surg Pathol* 39: 304-312.

-
12. Park HS, Jang KY, Kim YK et al (2009) *Hepato-cellular carcinoma with massive lymphoid infiltration: A regressing phenomenon?* Pathol Res Pract 205: 648-652.
 13. Harding JJ, Nandakumar S, Armenia J et al (2019) *Prospective genotyping of hepatocellular carcinoma: Clinical implications of next-generation sequencing for matching patients to targeted and immune therapies.* Clin Cancer Res 25: 2116-2126.
 14. Calderaro J, Meunier L, Nguyen CT et al (2019) *ESM1 as a marker of macrotrabecular-massive hepatocellular carcinoma.* Clin Cancer Res 25: 5859-5865.
 15. Calderaro J, Couchy G, Imbeaud S et al (2017) *Histological subtypes of hepatocellular carcinoma are related to gene mutations and molecular tumour classification.* J Hepatol 67: 727-738.