

# Đặc điểm mô bệnh học của ung thư biểu mô tế bào gan ở bệnh nhân nhiễm vi rút viêm gan B

## *Histopathological features of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis B virus infection*

Hồ Tấn Phát\*, Nguyễn Tiến Thịnh\*\*,  
Phạm Hùng Vân\*\*\*,\*\*\*\*, Nguyễn Đức Duy\*,  
Hoàng Văn Thịnh\*, Nguyễn Bùi Ngọc Diệp\*,  
Nguyễn Đình Song Huy\*, Hồ Sĩ Minh\*,  
Dương Huỳnh Thiện\*, Trần Khánh Duy\*\*\*\*,\*\*\*\*\*

\*Bệnh viện Chợ Rẫy,  
\*\*Bệnh viện Trung ương Quân đội 108,  
\*\*\*Trường Đại học Y Khoa Phan Châu Trinh,  
\*\*\*\*Nam Khoa Biotek,  
\*\*\*\*\*Trường Đại học Bách khoa TP. HCM

### Tóm tắt

**Mục tiêu:** Mô tả một số đặc điểm mô bệnh học của ung thư biểu mô tế bào gan và tìm hiểu mối liên quan với kiểu gen vi rút viêm gan B. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu cắt ngang trên 107 bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan nhiễm vi rút viêm gan B (mang kiểu gen B và C) được chẩn đoán bằng mô bệnh học sau phẫu thuật cắt khối u gan tại Bệnh viện Chợ Rẫy. **Kết quả:** Cấu trúc mô bệnh học dạng bè chiếm 57%. Độ biệt hóa trung bình và kém chiếm tỷ lệ lần lượt 78,5% và 21,5%. Có mối liên quan giữa độ biệt hóa với phân độ Edmondson-Steiner và cấu trúc mô học ( $p < 0,001$ ). **Kết luận:** Cấu trúc mô bệnh học của ung thư biểu mô tế bào gan ở bệnh nhân nhiễm vi rút viêm gan B chủ yếu là dạng bè. Độ biệt hóa có mối liên quan với phân độ Edmondson-Steiner và cấu trúc mô học.

**Từ khóa:** Mô bệnh học, ung thư biểu mô tế bào gan, vi rút viêm gan B.

### Summary

**Objective:** To describe some of the pathological characteristics of hepatocellular carcinoma and to find out about the relationship with hepatitis B virus genotype. **Subject and method:** A cross-sectional study of 107 HCC hepatitis-B-virus-infected patients (genotype B and C) were pathologically confirmed primary HCC following surgery at Cho Ray Hospital. **Result:** Histopathological structure raft accounted for 57%. The average and poor differentiation accounted for 78.5% and 21.5%, respectively. There was a relationship between the degree of differentiation with the Edmondson-Steiner grade and histological structure ( $p < 0.001$ ). **Conclusion:** The histopathological structure of hepatocellular carcinoma in patients infected with hepatitis B virus is mainly raft. The degree of differentiation is related to the Edmondson-Steiner grade and histological structure.

**Keywords:** Pathological, hepatocellular carcinoma, hepatitis B virus.

### 1. Đặt vấn đề

Ung thư gan là bệnh ác tính phổ biến thứ sáu, đứng hàng thứ ba trong các bệnh ung thư gây tử vong với hơn 600.000 trường hợp hàng năm trên

thế giới. Ung thư biểu mô tế bào gan (HCC) chiếm khoảng 70 - 85% các trường hợp ung thư gan nguyên phát [6]. Hiện nay, kết quả mô bệnh học vẫn là tiêu chuẩn vàng không những giúp xác định chẩn

Ngày nhận bài: 22/10/2021, ngày chấp nhận đăng: 16/12/2021

Người phản hồi: Hồ Tấn Phát, Email: bsphatbvcr@gmail.com - Bệnh viện Chợ Rẫy

đoán, phân biệt với các tổn thương u khác ở gan mà còn giúp xác định giai đoạn bệnh, định hướng điều trị và tiên lượng của ung thư gan [6]. Tuy nhiên, chưa có nhiều nghiên cứu về mối liên quan giữa kiểu gen vi rút viêm gan B (HBV) và mô bệnh học của HCC. Do đó, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm mục tiêu: *Khảo sát một số đặc điểm mô bệnh học và mối liên quan với kiểu gen HBV.*

## 2. Đối tượng và phương pháp

### 2.1. Đối tượng

Bệnh nhân nhiễm HBV có khối u gan đến khám và điều trị phẫu thuật tại khoa U gan, Bệnh viện Chợ Rẫy từ tháng 10/2018 đến tháng 4/2019.

#### *Tiêu chuẩn lựa chọn*

Những bệnh nhân HCC được xác định bằng mô bệnh học sau phẫu thuật tại Khoa Giải phẫu bệnh, Bệnh viện Chợ Rẫy.

#### *Tiêu chuẩn loại trừ*

Những bệnh nhân ung thư gan thứ phát do di căn, ung thư đường mật hoặc những bệnh nhân từ chối tham gia nghiên cứu.

### 2.2. Phương pháp

#### *Thiết kế nghiên cứu*

Nghiên cứu mô tả cắt ngang.

#### *Cỡ mẫu và phương pháp chọn mẫu*

Chọn 107 bệnh nhân vào nghiên cứu theo phương pháp chọn mẫu thuận tiện.

#### *Cách tiến hành*

Lựa chọn các bệnh nhân đến khám và phẫu thuật u gan tại Khoa U gan-Bệnh viện Chợ Rẫy trong khoảng thời gian trên có HBsAg dương tính và anti HCV âm tính trong huyết thanh. Kết quả mô bệnh học là HCC (các trường hợp u biệt hóa kém sẽ được xác nhận lại bằng hóa mô miễn dịch Glypican 3 và alpha fetoprotein). Mẫu bệnh phẩm được gửi xuống Khoa Giải phẫu bệnh, phần gan mang u được lấy ít nhất 3 khối và nhuộm Hematoxylin và Eosin để chẩn đoán mô bệnh học. Dữ liệu về kích thước u (đơn vị cm, tính bằng kích thước đo theo đường kính lớn

nhất của khối u) và số lượng u thu thập từ biên bản phẫu thuật và phiếu trả lời kết quả Giải phẫu bệnh. Quy trình kỹ thuật đọc kết quả mô bệnh học gồm các bước (1) Cố định bệnh phẩm bằng dung dịch formol đậm trung tính 10%. (2) Cắt lọc bệnh phẩm gồm mô tả đại thể và cắt ít nhất 3 khối trên lam u, 1 khối ở rìa diện cắt và 1 khối ở phần mô gan không u (diện tích phần mô trong mỗi khối ít nhất là 1 × 1cm). Quy trình xử lý mô được thực hiện bằng máy xử lý mô tự động Tissue-Tek VIP 6 AI của hãng Sakura.

#### *Các biến số nghiên cứu*

Đặc điểm chung về tuổi, giới; Số lượng và kích thước u; Xác định độ mô học HCC dựa theo tiêu chuẩn của hệ thống phân độ Edmondson-Steiner (E-S). Xác định kiểu biệt hoá của HCC theo tiêu chuẩn của WHO (2010): Biệt hóa tốt khi bào tương từ nhiều đến trung bình và bắt màu eosin đến bazo, nhân dị dạng ở mức tối thiểu; Biệt hóa trung bình nếu bào tương từ nhiều đến trung bình và thường bắt màu eosin, nhân dị dạng mức độ trung bình; Riêng với biệt hóa kém sẽ có hình ảnh bào tương ít, tỷ lệ nhân/ bào tương cao, có hiện tượng dị dạng nhân rõ rệt và có thể có đại bào nhân quái [2].

Đánh giá biểu hiện các dấu ấn glypican-3 và alpha fetoprotein (nếu cần thiết nhằm chẩn đoán xác định); Tìm hiểu mối liên quan giữa số lượng, kích thước khối u với độ biệt hoá; mối liên quan giữa phân độ E-S với độ biệt hoá; giữa kiểu gen với độ biệt hoá u, phân độ E-S và số lượng u.

#### *Phương pháp phân tích số liệu*

Số liệu thô được quản lý và mã hóa bằng phần mềm Microsoft Excel. Số liệu mã hóa được xử lý tiếp bằng phần mềm thống kê SPSS 20.0. Mô tả số liệu bằng tần số, tỷ lệ phần trăm hoặc trung bình, độ lệch chuẩn. Các kiểm định thống kê Khi bình phương, hiệu chỉnh Fisher, so sánh hai trung bình được sử dụng để đánh giá mối liên quan với ngưỡng ý nghĩa thống kê 0,05.

### 2.3. Đạo đức nghiên cứu

Các thông tin của bệnh nhân chỉ được sử dụng vào mục đích nghiên cứu và được mã hóa, bảo mật hoàn toàn. Nghiên cứu được sự chấp thuận của Hội đồng Đạo đức trong nghiên cứu Y sinh học của

Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 và Bệnh viện Chợ Rẫy cho phép thực hiện theo Quyết định số 3746/HĐĐĐ ngày 13/09/2018.

### 3. Kết quả

#### 3.1. Đặc điểm dịch tễ học

**Bảng 1. Phân bố đặc điểm giới tính và tuổi của đối tượng nghiên cứu**

Giới tính	Số lượng	Tỷ lệ %
Nam	94	87,9
Nữ	13	12,1
Tổng	107	100,0
Tuổi (Trung bình $\pm$ Độ lệch chuẩn), (Nhỏ nhất - lớn nhất)		51,4 $\pm$ 11,4 (24 - 80)

*Nhận xét:* Nghiên cứu gồm 107 bệnh nhân, nam giới chiếm tỷ lệ 87,9% và nữ giới chiếm tỷ lệ 12,1%. Tuổi trung bình là 51,4  $\pm$  11,4 tuổi, tuổi thấp nhất là 24 tuổi và tuổi cao nhất là 80 tuổi.

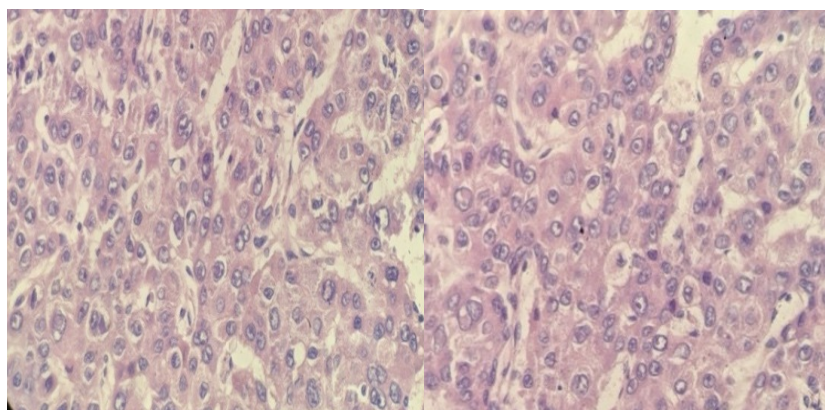
#### 3.2. Đặc điểm mô bệnh học và kiểu gen của đối tượng nghiên cứu

*Đặc điểm mô bệnh học của đối tượng nghiên cứu*

**Bảng 2. Phân bố đặc điểm mô bệnh học của đối tượng nghiên cứu**

	Đặc điểm	Số lượng	Tỷ lệ %
Số lượng u	1 u	44	41,1
	$\geq 2$ u	63	58,9
Cấu trúc mô	Dạng bè	61	57,0
	Dạng đặc	3	2,8
	Dạng bè và đặc	20	18,7
	Dạng bè và giả tuyến	20	18,7
	Dạng hỗn hợp	3	2,8
Phân độ Edmondson–Steiner	Độ I	0	0,0
	Độ II	20	18,7
	Độ III	63	58,9
	Độ IV	24	22,4
Độ biệt hóa	Kém	23	21,5
	Trung bình	84	78,5
Tổng		107	100,0
Kích thước u (Trung bình $\pm$ Độ lệch chuẩn), (Nhỏ nhất - lớn nhất) cm		6,38 $\pm$ 3,00 (1,0 - 15,0)	

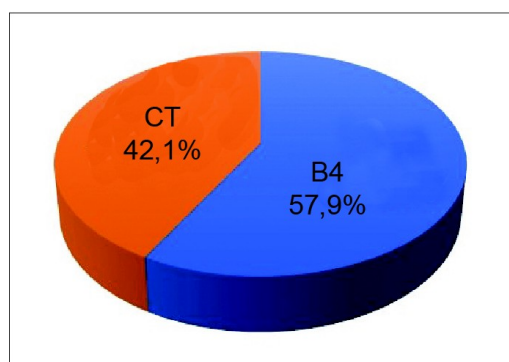
*Nhận xét:* Nghiên cứu cho thấy có 44 bệnh nhân (41,1%) có u đơn độc và 63 bệnh nhân (58,9%) có u đa ổ. Về kích thước u, kích thước u trung bình là 6,38cm, kích thước u lớn nhất là 15cm và nhỏ nhất là 1cm. Về cấu trúc mô bệnh học, chủ yếu là cấu trúc dạng bè xuất hiện ở 57% trường hợp, dạng bè và đặc chiếm tỷ lệ 18,7% tương đương với dạng bè và giả tuyến. Dạng đặc và dạng hỗn hợp (bao gồm cả ba dạng bè, đặc, giả tuyến) chiếm tỷ lệ thấp nhất và bằng nhau 2,8%. Phân độ Edmondson-Steiner chiếm tỷ lệ cao nhất ở độ III với 58,9%, tiếp đến là độ IV với 22,4% và độ II với 18,7%, không có trường hợp nào độ I. Độ biệt hóa trung bình chiếm cao nhất với 78,5% và độ biệt hóa kém chiếm tỷ lệ 21,5%.



**Hình 1.** Các tế bào u sắp xếp thành dạng bè (trái) và giả tuyến (phải)

Nguồn: Bệnh nhân N.T.H. (ID: 2180111278, HE x400)

**3.2.2. Đặc điểm kiểu gen của đối tượng nghiên cứu**



**Biểu đồ 1.** Phân bố kiểu gen HBV của mô bệnh học HCC

Nhận xét: Số bệnh nhân HCC nhiễm HBV kiểu gen B4 là 62 trường hợp (57,9%).

**3.3. Các yếu tố liên quan đến đặc điểm của mô bệnh học**

**Bảng 3.** Mối liên quan giữa đặc điểm, cấu trúc, kích thước u với độ biệt hóa u

Đặc điểm		Độ biệt hoá		Tổng n (%)	p
		Trung bình, n (%)	Kém, n (%)		
Số lượng u	1 u	35 (79,5)	9 (20,5)	44 (41,1)	1,00
	≥ 2 u	49 (77,8)	14 (22,2)	63 (58,9)	
Phân độ E-S	I - III	76 (91,6)	7 (8,4)	83 (77,0)	<0,001
	IV	8 (33,3)	16 (66,7)	24 (22,4)	
Cấu trúc mô bệnh học	Dạng bè hoặc đặc	55 (85,9)	9 (14,1)	64 (59,8)	<0,001
	Dạng bè và đặc	9 (45,0)	11 (55,0)	20 (18,7)	
	Dạng bè và/hoặc đặc và/ hoặc giả tuyến	20 (87,0)	3 (13,0)	23 (21,5)	
Kiểu gen	B4	48 (77,4)	14 (22,6)	62 (57,9)	0,815
	C1	36 (80,0)	9 (20,0)	45 (42,1)	
Kích thước trung bình u (Trung bình ± Độ lệch chuẩn)		6,34 ± 2,90	6,54 ± 3,43	6,38 ± 3,00	0,77
<b>Tổng</b>		<b>84 (78,5)</b>	<b>23 (21,5)</b>	<b>107 (100,0)</b>	

*Nhận xét:* Có mối liên quan giữa độ biệt hóa với phân độ E-S và cấu trúc mô bệnh học với  $p < 0,001$ . Trong khi đó, nghiên cứu cũng chỉ ra không có mối liên quan giữa độ biệt hóa với số lượng u, kích thước trung bình u và kiểu gen với  $p > 0,05$ .

#### 4. Bàn luận

##### 4.1. Đặc điểm dịch tễ học

Nghiên cứu cho thấy HCC hầu hết là bệnh nhân nam (87,9%), tương đồng với kết quả của Yan (71,5%) [4], Lauwers (70%) [9] và Lê Minh Huy (77,3%) [1]. Đặc biệt nghiên cứu của Cao và cộng sự chỉ chọn những bệnh nhân có 1 khối u gan nhưng tỷ lệ nam cũng vượt trội (88,7%) [5]. Điều này cũng hoàn toàn phù hợp với thống kê ở tất cả các vùng địa lý khác nhau trên thế giới là HCC gặp chủ yếu ở nam [7]. Lý giải điều này khả năng là thói quen sinh hoạt của bệnh nhân nam thường sử dụng chất cồn (rượu, bia) hay hút thuốc lá nhiều hơn nữ, sự tác động của các nội tiết tố estrogen, androgen và ngay cả ở những người nhiễm HBV mạn tính thì nguy cơ ung thư gan ở nam cũng cao hơn nữ [8].

Thông thường các vùng dịch tễ HCC cao sẽ có tỷ lệ nam/nữ cao hơn các vùng khác. Tỷ lệ nam/nữ trong nghiên cứu (7,2/1) có thể xem là tương đồng với kết quả của Cao và cộng sự (7,9/1) [5] nhưng cao hơn tỷ lệ chung của khu vực Châu Á - Thái Bình Dương (3/1 hay 4/1) [7], Vauthey (2,2/1) [10], Lauwers (2,3/1) [9] do chỉ chọn những bệnh nhân nhiễm HBV; trong khi đó, các nghiên cứu của Yan và Lê Minh Huy có thêm nguyên nhân khác liên quan HCC ngoài HBV như nhiễm vi rút viêm gan C (HCV), đồng nhiễm HBV và HCV hoặc không liên quan với các vi rút viêm gan [1], [4].

Độ tuổi trung bình trong nghiên cứu 51,4 tuổi khá tương đồng với nghiên cứu của Yan và Cao (cùng 52 tuổi) [4], [5]; thấp hơn nghiên cứu của Lê Minh Huy (54,8 tuổi) [1], Vauthey (59 tuổi) [10] và Lauwers (62 tuổi) [9]. Sự khác nhau về độ tuổi trung bình này có thể là sự khác nhau của các bệnh nhân được lựa chọn trong các mẫu nghiên cứu. Ngoài ra, nguyên nhân khác nhau gây HCC cũng sẽ có những tác động không giống nhau đến quá trình hình thành

và phát triển HCC nên độ tuổi bệnh nhân sẽ thay đổi theo đặc điểm của từng quần thể nghiên cứu.

##### 4.2. Các đặc điểm mô bệnh học

###### Số lượng và kích thước u

Kết quả nghiên cứu cho thấy đa số bệnh nhân có từ hai u trở lên (58,9%), cao hơn so với kết quả nghiên cứu của Lê Minh Huy (11,2%) [1], Lauwers (37%) [9] và Vauthey (33%) [10]. Kích thước trung bình của u trong nghiên cứu là 6,38cm đều lớn hơn so với các báo cáo của Lê Minh Huy (4,96cm) [1], Lauwers (5,0cm) [9] và Vauthey (5,0cm) [10]. Điều này có thể do trong nghiên cứu, đa số các bệnh nhân đều không có triệu chứng, phát hiện HCC tình cờ khi đi kiểm tra sức khỏe nên bệnh thường đã ở giai đoạn tiến triển, kích thước u đã lớn và có thể nhiều u.

###### Cấu trúc mô bệnh học

Nghiên cứu cho thấy cấu trúc u dạng bè chiếm đa số (57%) tương tự như những thống kê của Lê Minh Huy (47,3%) [1], Rastogi (70%) [6] và Lauwers (48,5%) [9]. Tỷ lệ u dạng đặc (2,8%) chiếm tỷ lệ thấp so với các nghiên cứu của Lê Minh Huy (30,4%) [1], Rastogi (36%) [6] và Lauwers (36%) [9] và tương đương với tỷ lệ u có cấu trúc hỗn hợp.

###### Phân độ Edmondson-Steiner

Edmondson-Steiner đã đưa ra phân loại HCC gồm bốn phân độ dựa theo sự dị dạng của nhân và tế bào vào năm 1954 được sử dụng rộng rãi cho đến nay [9]. Nghiên cứu cho thấy tỷ lệ E-S của hai phân độ III-IV (80,4%) chiếm ưu thế hoàn toàn so với độ I-II (19,6%), Kết quả này hoàn toàn tương đồng với nghiên cứu của Cao và cộng sự kéo dài 9 năm (2003-2012), ở đối tượng nghiên cứu và phương pháp thu thập mẫu bệnh phẩm y như chúng tôi trên 426 bệnh nhân, tỷ lệ E-S độ III-IV chiếm đa số (80,5%) [5]. Ngược lại, nghiên cứu của Lauwers cho kết quả u có E-S độ III-IV chiếm tỷ lệ thấp hơn so với độ I-II (lần lượt 42,4% và 57,6%) [9]. Điều này cũng có thể hiểu là đa số các bệnh nhân trong nghiên cứu khi phát hiện HCC thì bệnh đã vào giai đoạn tiến triển.

###### Độ biệt hóa u

Nghiên cứu cho thấy u biệt hóa kém chiếm tỷ lệ thấp (21,5%) so với biệt hoá trung bình (78,5%)

tương tự như các nghiên cứu của Lauwers và cộng sự (lần lượt 42%, 45%) [9], Yan cùng cộng sự (17% và 59% theo thứ tự) [4] và Lê Minh Huy (20% và 67%) [1]. Ngoài ra, chúng tôi không ghi nhận trường hợp nào HCC có độ biệt hoá tốt trong nghiên cứu cũng đã cho thấy tiên lượng khá dè dặt của bệnh nhân.

#### 4.3. Mối liên quan giữa mô bệnh học với các đặc điểm của u và cấu trúc mô học

Kết quả nghiên cứu ghi nhận độ biệt hóa trung bình của nhóm phân độ Edmondson-Steiner từ I-III chiếm 91,6%, nhóm độ IV là 33,3% và có mối liên quan giữa độ biệt hóa với phân độ E-S ( $p < 0,001$ ). Bên cạnh đó chúng tôi cũng ghi nhận có mối liên quan giữa độ biệt hóa và cấu trúc mô bệnh học với  $p < 0,001$ . Sự khác biệt này có thể giải thích là do sự khác biệt trong nguyên nhân gây bệnh ở từng nhóm dân số khác nhau. Chúng tôi thấy rằng có sự cần thiết tiếp tục nghiên cứu các đặc điểm mô bệnh học này trên bệnh nhân HCC liên quan các nguyên nhân khác.

Trong khi đó, nghiên cứu cũng chỉ ra không có mối liên quan giữa độ biệt hóa với số lượng u, kích thước trung bình u và kiểu gen HBV ( $p > 0,05$ ). Nghiên cứu của Liu H và cộng sự cho thấy u kích thước to có liên quan đến độ biệt hóa kém của u nhưng trong nghiên cứu của chúng tôi không ghi nhận mối liên quan này [11]. Sự khác biệt có thể là do kiểu gen HBV không giống nhau ở các vùng địa lý khác nhau. Nghiên cứu của chúng tôi ở Việt Nam với kiểu gen chiếm ưu thế là B4 và C1. Trong khi đó ở Trung Quốc, kiểu gen chiếm ưu thế là B2 và C2 [3]. Tuy nhiên, cỡ mẫu chúng tôi còn thấp nên có thể chưa thấy rõ sự khác biệt. Do đó chúng tôi cho rằng cần phải thực hiện thêm các nghiên cứu tương tự với cỡ mẫu lớn hơn trong tương lai để có cái nhìn tổng quát hơn về vấn đề này.

#### 5. Kết luận

Cấu trúc mô bệnh học của ung thư biểu mô tế bào gan ở bệnh nhân nhiễm vi rút viêm gan B chủ yếu là dạng bè. Độ biệt hóa có mối liên quan với phân độ Edmondson-Steiner và cấu trúc mô học. Kết quả chưa thấy mối liên quan với kiểu gen HBV trong phạm vi nghiên cứu.

#### Tài liệu tham khảo

1. Lê Minh Huy (2012) *Nghiên cứu giải phẫu bệnh và hóa mô miễn dịch các yếu tố tiên lượng của carcinôm tế bào gan*. Luận án Tiến sĩ Y học Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh.
2. Bosman FT (2010) *WHO classification of tumours of the digestive system*. International Agency for Research on Cancer, Lyon.
3. Li X, Wang L, Zhong Y, Wong VW, Xu Z, Liu Y, Li Q, Xin S, Zhao J, Xu D (2010) *Hepatitis B virus (HBV) subgenotypes C2 and B2 differ in lamivudine- and adefovir-resistance-associated mutational patterns in HBV-infected Chinese patients*. J Clin Microbiol 48(12): 4363-4369.
4. Yan B, Wei JJ, Qian YM, Zhao XL, Zhang WW, Xu AM, Zhang SH (2011) *Expression and clinicopathologic significance of glypican 3 in hepatocellular carcinoma*. Ann Diagn Pathol 15(3): 162-169.
5. Cao Y, Jiang Z, Wang S, Zhang H, Jiang Y, Lv L (2018) *Prediction of long-term survival rates in patients undergoing curative resection for solitary hepatocellular carcinoma*. Oncol Lett 15(2): 2574-2582.
6. Rastogi A (2018) *Changing role of histopathology in the diagnosis and management of hepatocellular carcinoma*. World J Gastroenterol 24(35): 4000-4013.
7. Kew MC (2014) *Hepatocellular carcinoma: epidemiology and risk factors*. J Hepatocell Carcinoma 1: 115-125.
8. Ashtari S, Pourhoseingholi MA, Sharifian A, Zali MR (2015) *Hepatocellular carcinoma in Asia: Prevention strategy and planning*. World J Hepatol 7(12): 1708-1717.
9. Lauwers GY, Terris B, Balis UJ, Batts KP, Regimbeau JM, Chang Y, Graeme-Cook F, Yamabe H, Ikai I, Cleary KR, Fujita S, Flejou JF, Zukerberg LR, Nagorney DM, Belghiti J, Yamaoka Y, Vauthey JN (2002) *Prognostic histologic indicators of curatively resected hepatocellular carcinomas: A multi-institutional analysis of 425 patients with definition of a histologic prognostic index*. Am J Surg Pathol 26(1): 25-34.
10. Vauthey JN, Lauwers GY, Esnaola NF, Do KA, Belghiti J, Mirza N, Curley SA, Ellis LM, Regimbeau JM, Rashid A, Cleary KR, Nagorney DM (2002) *Simplified staging for hepatocellular carcinoma*. J Clin Oncol 20(6): 1527-1536.

11. Liu H, Yang Y, Chen C, Wang L, Huang Q, Zeng J, Lin K, Zeng Y, Guo P, Zhou W, Liu J (2020) *Reclassification of tumor size for solitary HBV-related hepatocellular carcinoma by minimum p value method: A large retrospective study*. World Journal of Surgical Oncology 18(1): 185.