

# Giá trị của hóa mô miễn dịch trong chẩn đoán ung thư biểu mô tế bào gan

## Evaluation of the expression of immunohistochemistry in hepatocellular carcinoma

Đỗ Thị Yến\*,  
Trịnh Tuấn Dũng\*\*,  
Ngô Thị Minh Hạnh\*\*\*

\*Trường Đại học Y Hà Nội,  
\*\*Bệnh viện Đa khoa Tâm Anh,  
\*\*\*Bệnh viện Trung ương Quân đội 108,

### Tóm tắt

*Mục tiêu:* Khảo sát sự bộc lộ của HepPar-1, Arginase-1, Glypican-3, CK7, CK19 ở bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan. *Đối tượng và phương pháp:* Nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 82 trường hợp ung thư gan nguyên phát tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 trong thời gian từ tháng 01/2018 đến tháng 04/2020. *Kết quả:* Độ nhạy của HepPar-1, Arginase-1 và Glypican-3 lần lượt là 67,4%, 83,7% và 60,5%. Độ đặc hiệu của HepPar-1, Arginase-1 và Glypican-3 lần lượt là 92,3%, 97,4% và 100%. Đánh giá đồng thời Arginase-1 và HepPar-1 hoặc Glypican-3 làm tăng độ nhạy (tương ứng là 87,9% và 93,9%) so với đánh giá đơn độc từng dấu ấn. *Kết luận:* Độ nhạy của Arginase-1 cao hơn so với HepPar-1 và Glypican-3. Glypican-3 có độ đặc hiệu lên đến 100%. Ba dấu ấn này nên được sử dụng trong chẩn đoán phân biệt ung thư biểu mô tế bào gan với ung thư đường mật trong gan.

*Từ khóa:* HepPar-1, arginase-1, Glypican-3, cytokeratin 7, cytokeratin 19.

### Summary

*Objective:* To study the expression of HepPar-1, Arginase-1, Glypican-3, CK7, CK19 in primary liver carcinoma. *Subject and method:* A cross-sectional study based on 82 cases of primary liver cancer at 108 Military Central Hospital from 01/2018 to 04/2020. *Result:* The sensitivities of HepPar-1, Arginase-1 and Glypican-3 were 67.4%, 83.7% and 60.5%, respectively. The specificity of HepPar-1, Arginase-1 and Glypican-3 were 92.3%, 97.4% and 100%, respectively. The combination of Arginase-1 and HepPar-1 or Glypican-3 yielded a high sensitivity of 87.9% and 93.9%, respectively. *Conclusion:* Arginase is a more sensitive marker than HepPar-1 and Glypican-3. The specificity of Glypican-3 was 100%. These 3 markers are recommended in the distinction of hepatocellular carcinoma from intrahepatic cholangiocarcinoma.

*Keywords:* HepPar-1, Arginase-1, Glypican-3, cytokeratin 7, cytokeratin 19.

### 1. Đặt vấn đề

*Ngày nhận bài:* 5/5/2021, *ngày chấp nhận đăng:* 20/5/2021

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

Theo thống kê của GLOBOCAN tại Việt Nam, ung thư biểu mô nguyên phát tại gan (UTNPG) đứng hàng đầu về cả số ca mắc mới và tử vong trong năm 2020 [3]. Trong đó, ung thư biểu mô tế bào gan (UTTBG) chiếm 75% - 85%, tiếp đến là ung thư đường mật trong gan (UTĐMTG) và ung thư biểu mô hỗn hợp tế bào gan-đường mật (UTTBG-ĐM). Tỷ lệ UTTBG kém biệt hóa khoảng 10,7 - 17,7% trong số các bệnh nhân UTTBG [4, 8]. Phương án điều trị đối với UTTBG và UTĐMTG có khác biệt, đặc biệt liên quan đến các lựa chọn ghép gan, nút mạch, hóa trị liệu toàn thân và tiên lượng. Các trường hợp khó cần kết hợp mô bệnh học và hóa mô miễn dịch để chẩn đoán.

Hepatocyte Paraffin 1 (HepPar-1), Arginase-1, Glypican-3 là các dấu ấn của tế bào gan thường được sử dụng trong chẩn đoán phân biệt UTTBG với UTĐMTG và các khối u khác. Cytokeratin 7 (CK7) và cytokeratin 19 (CK19) bộc lộ ở tế bào biểu mô đường mật và hầu như không gặp ở tế bào gan lành.

Các dấu ấn này có tính ứng dụng cao trong chẩn đoán và tiên lượng, do đó chúng tôi thực hiện nghiên cứu đặc điểm bộc lộ một số dấu ấn hóa mô miễn dịch trong ung thư biểu mô nguyên phát tại gan với mục tiêu: *Đánh giá giá trị của các dấu ấn HepPar-1, Arginase-1, Glypican-3, CK7, CK19 trong chẩn đoán phân biệt UTTBG kém biệt hóa và UTĐMTG, UTTBG-ĐM.*

## 2. Đối tượng và phương pháp

### 2.1. Đối tượng

Nghiên cứu được thực hiện trên 82 trường hợp UTNPG được chẩn đoán tại Khoa Giải phẫu bệnh lý - Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 từ tháng 01/2018 đến tháng 04/2020.

### *Tiêu chuẩn lựa chọn đối tượng nghiên cứu*

Các bệnh nhân UTNPG có kết quả giải phẫu bệnh là UTTBG kém biệt hóa, UTĐMTG, UTTBG-ĐM. Người bệnh có thông tin hành chính đầy đủ, tiêu bản lưu trữ đảm bảo chất lượng để chẩn đoán, còn khối nén nguyên vẹn để cắt nhuộm hóa mô miễn dịch.

### *Tiêu chuẩn loại trừ*

Các trường hợp UTTBG biệt hóa cao, trung bình. Các trường hợp ung thư gan thứ phát, tái phát hoặc không loại trừ được ung thư di căn từ vị trí khác đến gan.

## 2.2. Phương pháp

### *Thiết kế nghiên cứu*

Nghiên cứu được thực hiện theo phương pháp mô tả cắt ngang.

### *Phương pháp chọn mẫu*

Chọn mẫu thuận tiện, toàn bộ và có chủ đích.

### *Thống kê, xử lý số liệu*

Số liệu được thống kê và phân tích bằng phần mềm SPSS 20.0.

### *Đánh giá tỷ lệ bộc lộ hóa mô miễn dịch*

Sự bộc lộ HepPar-1, Arginase-1, Glypican-3: Âm tính: < 5% tế bào u, dương tính 1+: 5 - 25% tế bào u, dương tính 2+: 26 - 50% tế bào u, dương tính 3+: 51 - 75% tế bào u, dương tính 4+: > 75% tế bào u. Sự bộc lộ CK7, CK19 được phân loại như sau: Âm tính: < 5% tế bào u, dương tính 1+: 5 - 24% tế bào u, dương tính 2+: 25 - 74% tế bào u, dương tính 3+: ≥ 75% tế bào u.

## 3. Kết quả

Tuổi trung bình của bệnh nhân trong nghiên cứu là  $59,22 \pm 11,704$  năm, bệnh nhân trên 50 tuổi, chiếm 76,8%. Phần lớn bệnh nhân là giới nam, chiếm 74,4%.

Trong 82 trường hợp nghiên cứu có 25 (29,6%) trường hợp bệnh phẩm mổ và 57 (70,4%) trường hợp là bệnh phẩm sinh thiết. Trong các trường hợp nghiên cứu có 33 UTTBG kém biệt hóa, 39 UTĐMTG và 10 UTTBG-ĐM.

**Bảng 1. Đặc điểm mô đệm xơ trong các loại mô bệnh học (n = 82)**

Mô đệm xơ	Không	Có	Ưu thế	p
<b>Chẩn đoán</b>				
UTTBG (n = 33)	29 (87,9)	4 (12,1)	0	0,0001
UTĐMTG (n = 39)	0	28 (71,8)	11 (28,2)	
UTTBG-ĐM (n = 10)	4 (40,0)	5 (50,0)	1 (10,0)	
<b>Tổng (n = 82)</b>	<b>33 (40,2)</b>	<b>37 (45,1)</b>	<b>12 (14,6)</b>	

Không có trường hợp UTTBG nào có mô đệm xơ chiếm ưu thế. Sự khác biệt đặc điểm mô đệm xơ giữa các loại mô bệnh học là có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ).

Trong UTTBG kém biệt hóa cấu trúc chiếm ưu thế là dạng đặc, chiếm 51,5%. Phần lớn các trường hợp UTĐMTG có cấu trúc ống tuyến (56,4%). Tất cả các trường hợp UTTBG-ĐM được chẩn đoán khi có cả vùng UTTBG và vùng UTĐMTG.

**Bảng 2. Tỷ lệ bộc lộ hóa mô miễn dịch trong từng loại mô bệnh học (n = 82)**

Phân thể	UTTBG (n = 33)	UTĐMTG (n = 39)	UTTBG-ĐM (n = 10)
<b>Dấu ấn</b>			
HepPar-1	72,7	7,7	50
Arginase-1	87,9	2,6	70
Glypican-3	69,7	0	30
CK7	24,2	97,4	100
CK19	33,3	94,9	70

**Bảng 3. Giá trị chẩn đoán của hóa mô miễn dịch**

Dấu ấn	Độ nhạy	Độ đặc hiệu	Giá trị dự đoán dương tính	Giá trị dự đoán âm tính
HepPar-1	67,4	92,3	90,6	72,0
Arginase-1	83,7	97,4	97,3	84,4
Glypican-3	60,5	100,0	100,0	69,6
Nhóm I	87,9	97,4	96,7	83,7
Nhóm II	84,8	100,0	100,0	80,0
Nhóm III	93,9	100,0	100,0	90,5
Nhóm IV	93,9	100,0	100,0	90,0

CK7	98	75,8	85,7	84,6
CK19	89,8	66,7	80,0	92,6
Nhóm V	100,0	81,8	87,8	100,0

Nhóm I: HepPar-1 và Arginase-1. Nhóm II: HepPar-1 và Glypican-3. Nhóm III: Arginase-1 và Glypican-3. Nhóm IV: HepPar-1, Arginase-1 và Glypican-3. Nhóm V: CK7 và CK19.

#### 4. Bàn luận

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy phần lớn UTTBG không có mô đệm xơ (87,9%), ngược lại tất cả UTĐMTG đều có mô đệm xơ hóa, trong đó có 28,2% có mô đệm xơ hóa nổi bật. Sự khác biệt mô đệm giữa các thể mô bệnh học là có ý nghĩa thống kê ( $p=0,0001$ ). UTTBG điển hình cho thấy khoảng không mạch xen giữa các bè tế bào u. Trong một số trường hợp có thể thấy tăng sinh các dải xơ dọc theo khoảng không mạch. Đặc biệt biến thể xơ cứng cho thấy trên 50% mô u là mô đệm xơ nổi bật. Tuy nhiên, không có định nghĩa hoặc tiêu chuẩn cụ thể cho mô đệm xơ hóa chiếm ưu thế, một số nghiên cứu thường sử dụng mốc từ trên 25% mô đệm xơ hóa. UTTBG thể xơ hóa có đặc điểm lâm sàng và mô bệnh học, tiên lượng khác biệt. UTĐMTG thường được mô tả có mô đệm xơ hóa chiếm ưu thế, tuy nhiên đặc điểm mô đệm xơ có khác biệt trong các biến thể của UTĐMTG. Với phân loại ngoại vi và trung tâm (so với vùng rốn gan) thường thấy mô đệm xơ hóa ưu thế ở loại trung tâm, loại ngoại vi thường có mô đệm ít và chủ yếu tập trung ở giữa u. Mô đệm xơ hóa có ý nghĩa trong chẩn đoán phân biệt UTTBG và UTĐMTG. Tuy nhiên, khi cần kết hợp các đặc điểm mô bệnh học khác như cấu trúc, hình thái tế bào để tránh nhầm lẫn với trường hợp UTTBG có tăng sinh mô đệm. Một số UTĐMTG với cấu trúc đặc có thể

khó quan sát thấy mô đệm xơ hóa trên sinh thiết kim lõi.

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tỷ lệ HepPar-1 dương tính trong 33 UTTBG là 72,7%, Arginase-1 là 87,9%, Glypican-3 là 66,7%. Trên 10 UTTBG-ĐM thấy tỷ lệ dương tính của HepPar-1 là 50%, Arginase-1 là 70% và Glypican-3 là 30%.

Các nghiên cứu tại Việt Nam và trên thế giới cho thấy tỷ lệ bộc lộ khác nhau. Đối với UTTBG, Arginase-1 cho thấy tỷ lệ dương tính dao động từ 81 - 96%, cao hơn so với HepPar-1 (70 - 94%) và Glypican-3 (54 - 78%) [6, 9, 10].

Nghiên cứu của Lê Ngọc Diệu Thảo (2019) trên 132 UTTBG cho thấy tỷ lệ dương tính của Glypican-3 là 69,7% [1]. Một nghiên cứu của Kohei Fujikura (2016) cho thấy trong 21 UTTBG kém biệt hóa tỷ lệ dương tính của HepPar-1 là 81% và Arginase-1 là 100%, trên 21 UTTBG-ĐM cho thấy vùng UTTBG tỷ lệ dương tính của HepPar-1 và Arginase-1 tương ứng là 67% và 76%, ở vùng UTĐMTG tỷ lệ dương tính của HepPar-1 là 29% và Arginase-1 là 52, với 34 UTĐMTG cho thấy tỷ lệ dương tính của HepPar-1 và Arginase-1 lần lượt là 6% và 9% [5].

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy ở UTĐMTG, tỷ lệ dương tính của CK7 là 97,4% và CK19 là 94,9%. Trong UTTBG-ĐM, dấu ấn CK7 dương tính 100% trường hợp và dấu ấn CK19 dương tính trong 70% trường hợp. Đối với UTTBG, CK7 dương tính trong 24,2% và CK19 dương tính trong 33,3%.

Theo nghiên cứu của Tiên Thanh Liêm (2019) trên 100 UTTBG cho thấy có 25% trường hợp bộc lộ CK19 [2]. Nghiên cứu

của của Han Suk Ryu (2012) trên 127 UTĐMTG cho thấy tỷ lệ dương tính của CK7 là 83,4%, và tỷ lệ dương tính của CK19 là 89% [7].

## 5. Kết luận

Độ nhạy của Arginase-1 (87,3%) và độ đặc hiệu của Glypican-3 (100%) là cao nhất trong chẩn đoán ung thư biểu mô tế bào gan. Trong UTTBG, CK7 và CK19 dương tính tương ứng là 24,2% và 33,3%. Kết hợp các dấu ấn cho độ nhạy và độ đặc hiệu cao hơn sử dụng đơn độc từng dấu ấn. Các dấu ấn trên nên được sử dụng trong chẩn đoán phân biệt UTTBG với UTĐMTG trong các trường hợp khó xác định trên mô bệnh học.

## Tài liệu tham khảo

1. Lê Ngọc Diệu Thảo, Hoàng Văn Thịnh, Nguyễn Đình Song Huy, Lê Minh Huy (2019) *Mối liên quan giữa biểu hiện của Glypican-3 và nồng độ AFP huyết thanh ở carcinôm tế bào gan*. Tạp chí Y học Thành Phố Hồ Chí Minh 23(5), tr. 174-179.
2. Tiên Thanh Liêm, Bùi Huỳnh Quang Minh, Lê Minh Huy, Hứa Thị Ngọc Hà (2019) *Mối liên quan giữa thời gian sống còn và biểu hiện, đồng biểu hiện của các dấu ấn tế bào gốc ung thư với đặc điểm giải phẫu bệnh của ung thư tế bào gan*. Tạp chí Y học Thành Phố Hồ Chí Minh 23(5), tr. 185-195.
3. 704-viet-nam-fact-sheets.pdf. Accessed January 18, 2021. <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/704-viet-nam-fact-sheets.pdf>.
4. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A (2018) *Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36*
5. Fujikura K, Yamasaki T, Otani K, et al (2016) *BSEP and MDR3: Useful immunohistochemical markers to discriminate hepatocellular carcinomas from intrahepatic cholangiocarcinomas and hepatoïd carcinomas*. Am J Surg Pathol 40(5): 689-696. doi: 10.1097/PAS.0000000000000585
6. Fujiwara M, Kwok S, Yano H, Pai RK (2012) *Arginase-1 is a more sensitive marker of hepatic differentiation than HepPar-1 and glypican-3 in fine-needle aspiration biopsies*. Cancer Cytopathol 120(4): 230-237. doi: 10.1002/cncy.21190.
7. Koh KC, Lee H, Choi MS et al (2005) *Clinicopathologic features and prognosis of combined hepatocellular cholangiocarcinoma*. Am J Surg 189(1): 120-125. doi: 10.1016/j.amjsurg.2004.03.018.
8. Ryu HS, Lee K, Shin E et al (2012) *Comparative analysis of immunohistochemical markers for differential diagnosis of hepatocellular carcinoma and cholangiocarcinoma*. Tumori J 98(4): 478-484. doi: 10.1177/0300891612098004135.
9. Timek DT, Shi J, Liu H, Lin F (2012) *Arginase-1, HepPar-1, and Glypican-3 are the most effective panel of markers in distinguishing hepatocellular carcinoma from metastatic tumor on fine-needle aspiration specimens*. Am J Clin Pathol 138(2): 203-210. doi: 10.1309/AJCPK1ZC9WNHCCMU.
10. Yan BC, Gong C, Song J, et al (2010) *Arginase-1: A new immunohistochemical marker of hepatocytes and hepatocellular neoplasms*. Am J Surg Pathol 34(8): 1147-1154. doi: 10.1097/PAS.0b013e3181e5dffa.

