

ĐẶC ĐIỂM MÔ BỆNH HỌC UNG THƯ BIỂU MÔ ĐƯỜNG MẬT TRONG GAN THEO PHÂN LOẠI CỦA TỔ CHỨC Y TẾ THẾ GIỚI NĂM 2019 TẠI BỆNH VIỆN K

Nguyễn Thị Khuyên^{1,2}, Nguyễn Cảnh Hiệp³ và Tạ Văn Tờ^{1,2,✉}

¹Trường Đại Học Y Hà Nội

²Bệnh Viện K

³Viện Ung thư Dana-Farber

Nghiên cứu nhằm mô tả đặc điểm mô bệnh học và đối chiếu các típ mô bệnh học với một số đặc điểm lâm sàng-giải phẫu bệnh của ung thư biểu mô đường mật (UTBMĐM) trong gan theo phân loại của WHO năm 2019. Chúng tôi tiến hành nghiên cứu trên 66 bệnh nhân ung thư biểu mô đường mật trong gan được chẩn đoán và điều trị tại Bệnh viện K từ tháng 01/2023 đến tháng 02/2025. Tuổi trung bình của bệnh nhân là $59,95 \pm 10,76$ tuổi, tỷ lệ nam/nữ là 1,87/1. Nồng độ CA19-9 huyết thanh trước mổ trung bình là $202,02 \pm 449,78$ (U/mL). Kích thước u trung bình là $5,46 \pm 2,07$ cm. Típ ống nhỏ thông thường chiếm tỷ lệ cao nhất (68,2%), típ ống lớn chiếm 19,7%, dưới típ vi ống mật chiếm 4,5% và dưới típ tuyến-vảy chiếm 7,6%. U biệt hóa vừa chiếm tỷ lệ 78,8%. Tỷ lệ xâm nhập mạch là 51,5%, xâm nhập thần kinh là 43,9%, di căn hạch là 30,3%. Mức độ xâm lấn của khối u đa số ở giai đoạn pT1-2, chiếm 84,8%. Ung thư biểu mô đường mật trong gan típ ống lớn có nồng độ CA19-9 huyết thanh trước mổ, tình trạng xâm nhập mạch, thần kinh, di căn hạch và mức độ xâm lấn của khối u cao hơn nhiều lần so với típ ống nhỏ ($p < 0,05$). Không tìm thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa tỷ lệ các típ mô bệnh học với tình trạng nhiễm virus viêm gan B, nồng độ AFP huyết thanh trước mổ, kích thước khối u, độ mô học và nhân vệ tinh trong gan.

Từ khoá: Ung thư biểu mô đường mật trong gan, ống lớn, ống nhỏ.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư biểu mô đường mật (UTBMĐM) trong gan chiếm khoảng 10 - 15% ung thư gan nguyên phát và chỉ đứng sau ung thư biểu mô tế bào gan, có xu hướng gia tăng ở nhiều khu vực địa lý. Tỷ lệ mắc ung thư biểu mô đường mật trong gan cao nhất ở khu vực Đông Nam Á, trong đó có Việt Nam.^{1,2} Các u đường mật thường tiến triển âm thầm với triệu chứng lâm sàng nghèo nàn, nhưng có tính chất xâm lấn mạnh và hay tái phát sau khi phẫu thuật.

Theo phân loại các u đường tiêu hóa của WHO năm 2019, ung thư biểu mô đường mật

trong gan được phân chia thành hai típ mô bệnh học chính:

(i) ung thư biểu mô đường mật trong gan típ ống lớn và

(ii) ung thư biểu mô đường mật trong gan típ ống nhỏ.³

Ung thư biểu mô đường mật trong gan típ ống lớn giống với ung thư biểu mô đường mật ngoài gan, chúng tương đồng về nguyên nhân gây bệnh, cơ chế bệnh sinh, đặc điểm mô bệnh học và bệnh học phân tử. Tuy nhiên, ung thư biểu mô đường mật trong gan típ ống nhỏ có nguyên nhân gây bệnh, các biến đổi phân tử, kiểu hình phát triển và biểu hiện lâm sàng riêng biệt và thường có tiên lượng tốt hơn ung thư biểu mô đường mật trong gan típ ống lớn. Vì vậy, phân biệt các típ của ung thư biểu

Tác giả liên hệ: Tạ Văn Tờ

Trường Đại học Y Hà Nội

Email: tavanto.bvk@gmail.com

Ngày nhận: 13/05/2025

Ngày được chấp nhận: 20/07/2025

mô đường mật trong gan là rất cần thiết trong thực hành lâm sàng, chẩn đoán, điều trị và tiên lượng bệnh.^{4,5}

Tại Việt Nam đã có nhiều nghiên cứu về ung thư biểu mô đường mật trong gan, chủ yếu tập trung vào các khía cạnh dịch tễ học, lâm sàng, nhưng chưa có nhiều nghiên cứu về mô bệnh học sử dụng phân loại mới cập nhật này. Do đó, chúng tôi thực hiện nghiên cứu này với mục tiêu: Mô tả đặc điểm mô bệnh học và đối chiếu các típmô bệnh học với một số đặc điểm lâm sàng-giải phẫu bệnh của ung thư biểu mô đường mật trong gan theo phân loại của WHO năm 2019.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

1. Đối tượng

Nghiên cứu được tiến hành trên các bệnh nhân được phẫu thuật cắt gan theo giải phẫu và được chẩn đoán xác định là ung thư biểu mô đường mật trong gan tại Bệnh viện K từ tháng 01/2023 đến hết tháng 02/2025.

Tiêu chuẩn lựa chọn

- Bệnh nhân có chẩn đoán mô bệnh học xác định sau phẫu thuật là ung thư biểu mô đường mật trong gan.

- Tiêu bản và khối nén lưu trữ đảm bảo chất lượng để chẩn đoán.

- Có hồ sơ bệnh án cung cấp đầy đủ thông tin cần thiết cho nghiên cứu.

Tiêu chuẩn loại trừ

- Những trường hợp ung thư biểu mô tế bào gan, ung thư biểu mô hỗn hợp tế bào gan và đường mật hoặc u thần kinh nội tiết.

- Những trường hợp u tái phát sau phẫu thuật.

- Những trường hợp ung thư biểu mô tuyến di căn từ nơi khác đến gan.

2. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả cắt ngang.

Thời gian và địa điểm nghiên cứu

Thời gian nghiên cứu từ tháng 01/2024 đến tháng 03/2025, trong đó thời gian lấy số liệu từ tháng 01/2023 đến tháng 02/2025, tại Trung tâm Giải phẫu bệnh-Sinh học phân tử, Bệnh viện K.

Cỡ mẫu và cách chọn mẫu nghiên cứu

Cỡ mẫu nghiên cứu được chọn theo phương pháp lấy mẫu toàn bộ, chọn mẫu có chủ đích.

- Hồi cứu: Các bệnh nhân từ tháng 01/2023 đến hết tháng 12/2023.

- Tiến cứu: Các bệnh nhân từ tháng 01/2024 đến hết tháng 02/2025.

Số mẫu thu thập được của nghiên cứu: 66 bệnh nhân.

Các biến số và chỉ số trong nghiên cứu

Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu:

- Tuổi bệnh nhân (năm).

- Giới tính: nam, nữ.

- Nồng độ AFP huyết thanh trước mổ (đơn vị ng/mL): giới hạn bình thường là 0-20 ng/mL.

- Nồng độ CA19-9 huyết thanh trước mổ (đơn vị U/mL): giá trị bình thường là 0 - 39 U/mL.

- Tình trạng nhiễm virus viêm gan B: được xác định bằng xét nghiệm HbsAg miễn dịch tự động, dương tính khi > 1 COI.

- Vị trí của khối u: phải, trái.

Đặc điểm giải phẫu bệnh của ung thư biểu mô đường mật trong gan

- Kích thước khối u (cm): Đo kích thước khối u, lấy đường kính lớn nhất.

- Số lượng u: được xác định là một u đơn độc hoặc tổn thương đa ổ. Tổn thương đa ổ được tính bao gồm u có nhân vệ tinh (nhân vệ tinh là các khối nằm trong cùng thùy gan và cách u chính ≤ 2 cm), và di căn trong gan (các khối nằm ở thùy gan khác và/ hoặc > 2cm từ u chính).

- Típ đại thể khối u: thể khối (Mass forming), phát triển nội ống (Intraductal Growth), thâm

nhễm quanh đường mật (Periductal Infiltrating), thể kết hợp.³

- Phân loại mô bệnh học theo phân loại của WHO năm 2019:³

Ung thư biểu mô đường mật trong gan tít ống nhỏ:

+ Ung thư biểu mô đường mật trong gan tít ống nhỏ thông thường.

+ Ung thư biểu mô đường mật trong gan dưới tít vi ống mật (Cholangiolocarcinoma).

+ Ung thư biểu mô đường mật trong gan tít ống nhỏ với hình thái dị dạng tấm mật.

Ung thư biểu mô đường mật trong gan tít ống lớn

Một số dưới tít hiếm gặp của ung thư biểu mô đường mật trong gan tít ống lớn:

+ Ung thư biểu mô tuyến-vảy.

+ Ung thư biểu mô vảy.

+ Ung thư biểu mô nhầy.

+ Ung thư biểu mô tế bào nhẵn.

+ Ung thư biểu mô tế bào sáng.

+ Ung thư biểu mô dạng biểu bì nhầy.

+ Ung thư biểu mô dạng sarcom.

+ Ung thư biểu mô dạng lympho-biểu mô.

- Độ mô học: Phân độ mô học dựa trên hình thái cấu trúc ống tuyến trong khối u theo phân loại của WHO năm 2019 và AJCC ấn bản thứ 8.^{3,6}

+ Biệt hoá cao: > 95% tạo thành cấu trúc tuyến.

+ Biệt hoá vừa: 50 - 95% tạo thành cấu trúc tuyến.

+ Kém biệt hoá: < 50% tạo thành cấu trúc tuyến.

- Tình trạng xâm nhập mạch, xâm nhập thần kinh: có/không.

+ Xâm nhập mạch được xác định khi có sự xuất hiện của tế bào u trong khoang được

lợp bởi các tế bào nội mô, các tế bào u dính vào thành mạch hoặc lớp chun của các mạch máu lớn.

+ Xâm nhập thần kinh được xác định khi tế bào u xâm nhập vào trong cấu trúc dây thần kinh hoặc xâm nhập vỏ dây thần kinh.

- Tình trạng di căn hạch:

+ N0 gồm những bệnh nhân được phẫu thuật viên đánh giá trong mổ là không có hạch vùng hoặc có hạch vùng nhưng không có di căn trên vi thể.

+ N1 gồm những bệnh nhân có di căn hạch vùng.

- Giai đoạn pTNM sau phẫu thuật theo phân loại của AJCC lần thứ 8 thông qua hồ sơ bệnh án.⁶

Đối chiếu các tít mô bệnh học với một số đặc điểm lâm sàng-giải phẫu bệnh

Đối chiếu hai tít mô bệnh học ống lớn và ống nhỏ với các yếu tố: Nồng độ AFP, CA19-9 huyết thanh trước mổ, tình trạng nhiễm virus viêm gan B, kích thước khối u, tít đại thể của khối u, nhân vệt tinh trong gan, độ mô học, tình trạng xâm nhập mạch, thần kinh, di căn hạch và giai đoạn pT sau phẫu thuật.

Các bước tiến hành nghiên cứu

Quy trình nghiên cứu

- *Hồi cứu:*

+ Thu thập thông tin hồ sơ về mã số bệnh nhân, tuổi, giới, nồng độ AFP và CA19-9 huyết thanh trước mổ, tình trạng nhiễm virus viêm gan B, vị trí khối u, kích thước khối u, tít đại thể, số lượng u từ hồ sơ bệnh án.

+ Thu thập tiêu bản, cắt nhuộm lại tiêu bản nếu tiêu bản cũ bị hư hỏng hoặc không còn trong kho lưu trữ.

- *Tiến cứu:*

+ Lấy thông tin hồ sơ về mã số bệnh nhân, tuổi, giới, nồng độ AFP và CA19-9 huyết thanh

trước mổ, tình trạng nhiễm virus viêm gan B, vị trí khối u.

+ Đo kích thước khối u, phân tít đại thể, số lượng u.

+ Phẫu tích khối u: lấy 1 - 2 mảnh gồm cả mô u và mô lành, lấy mẫu u đảm bảo đại diện các vùng khác nhau về đại thể. Tìm tất cả các hạch có thể.

Bệnh phẩm được chuyển đúc, cắt mảnh và nhuộm theo phương pháp HE thường quy theo quy trình chuẩn của Trung tâm Giải phẫu bệnh-Sinh học phân tử, Bệnh viện K.

Nghiên cứu đặc điểm mô bệnh học

- Các trường hợp hồi cứu được đánh giá lại các tiêu bản nhuộm HE. Các tiêu bản xấu không đủ tiêu chuẩn được cắt nhuộm lại.

- Đọc và đánh giá tất cả các tiêu bản của bệnh nhân hồi cứu và tiến cứu để xác định các đặc điểm mô bệnh học theo phân loại của WHO năm 2019 dưới kính hiển vi quang học độ phóng đại x40, x100, x400 dưới sự giúp đỡ của nhà giải phẫu bệnh có kinh nghiệm và được kiểm tra lại bởi thầy hướng dẫn.

- 20 trường hợp khó được nhuộm hoá mô miễn dịch trên máy Omis (Dako) với 04 dấu ấn CK7 (Clone OV-TL 12/30), CK19 (Clone RCK108), EMA (Clone E29), CD56 (Clone 123C3) để chẩn đoán định tít mô bệnh học. Chẩn đoán xác định dựa vào vị trí khối u, tít đại thể, biệt hoá của tế bào u và tế bào u có chèn nhầy hay không.

- Các trường hợp nghi ngờ di căn đến gan, chẩn đoán phân biệt bằng cách kết hợp thông tin lâm sàng, cận lâm sàng và nhuộm hoá mô miễn dịch với các dấu ấn khác để loại trừ nguyên phát: CK20 (Clone KS 20.8), CDX2 (Clone DAK-CDX2).

Xử lý số liệu

- Thông tin và các biến số nghiên cứu của

đối tượng nghiên cứu được ghi vào phiếu nghiên cứu có sẵn. Lưu trữ dữ liệu bằng Excel.

- Xử lý số liệu bằng phần mềm SPSS 27.1.

- Số liệu được mô tả bằng các tần suất, tỷ lệ phần trăm, giá trị trung bình, giá trị trung vị, khoảng tứ phân vị (IQR) với những biến định lượng không tuân theo phân bố chuẩn. Sử dụng kiểm định χ^2 hoặc Fisher Exact-Test để so sánh sự khác biệt giữa hai hay nhiều tỷ lệ. Sử dụng kiểm định phi tham số, Mann-Whitney U, Wilcoxon test với biến liên tục không theo phân phối chuẩn. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu được sự chấp thuận của Hội đồng đạo đức Trường Đại Học Y Hà Nội, số 1071/GCN-HMUIRB ngày 19 tháng 01 năm 2024.

III. KẾT QUẢ

Mẫu nghiên cứu của chúng tôi gồm 66 trường hợp ung thư biểu mô đường mật trong gan được chẩn đoán và điều trị tại Bệnh viện K từ tháng 01/2023 đến hết tháng 02/2025. Bệnh nhân được chẩn đoán ở độ tuổi trung bình là $59,95 \pm 10,76$ tuổi, tuổi thấp nhất là 33, tuổi cao nhất là 83. Bệnh nhân nam giới chiếm ưu thế với 43 trường hợp, tỷ lệ nam/nữ là 1,87/1. Nồng độ AFP huyết thanh trước mổ trung bình là $14,18 \pm 70,52$ (1 - 573,7) ng/mL. Nồng độ CA19-9 huyết thanh trước mổ trung bình là $202,02 \pm 449,78$ (0,6 - 2002) (U/mL). Tỷ lệ nhiễm virus viêm gan B là 30,3%. Vị trí u hay gặp hơn ở bên phải (54,5%). Về mặt đại thể, kích thước u trung bình là $5,46 \pm 2,07$ cm, phần lớn trường hợp khối u đơn độc (63,6%), u phát triển tạo thể khối chiếm đa số các trường hợp (90,9%).

Đặc điểm mô bệnh học của ung thư biểu mô đường mật trong gan

Bảng 1. Đặc điểm mô bệnh học của ung thư biểu mô đường mật trong gan

Đặc điểm mô bệnh học		n (%)
Típ mô bệnh học	Ống nhỏ thông thường	45 (68,2)
	Ống lớn	13 (19,7)
	Vi ống mật	3 (4,5)
	Tuyến-vảy	5 (7,6)
Độ mô học	Biệt hoá cao	0 (0)
	Biệt hoá vừa	52 (78,8)
	Kém biệt hoá	14 (21,2)
Xâm nhập mạch	Có	34 (51,5)
	Không	32 (48,5)
Xâm nhập thần kinh	Có	29 (43,9)
	Không	37 (56,1)
Giai đoạn pT	T1a	21 (31,8)
	T1b	5 (7,6)
	T2	30 (45,4)
	T3	4 (6,1)
	T4	6 (9,1)
Giai đoạn pN	N0	46 (69,7)
	N1	20 (30,3)
Giai đoạn pTNM	IA	21 (31,8)
	IB	5 (7,6)
	II	15 (22,7)
	IIIA	3 (4,5)
	IIIB	22 (33,3)
	IV	0 (0)

Ung thư biểu mô đường mật trong gan típ ống nhỏ thông thường chiếm tỷ lệ cao nhất (68,2%), típ ống lớn chiếm 19,7%, dưới típ vi ống mật chiếm 4,5% và dưới típ tuyến-vảy chiếm 7,6%. U biệt hóa vừa chiếm tỷ lệ 78,8%. Tỷ lệ xâm nhập mạch, thần kinh lần lượt là 51,5% và

43,9%. Tỷ lệ di căn hạch chiếm 30,3%. Mức độ xâm lấn của khối u đa số ở giai đoạn pT1-2, chiếm tỷ lệ 84,8%. Giai đoạn pTNM sau phẫu thuật ở giai đoạn I chiếm tỷ lệ cao nhất 39,4%.

Đối chiếu các típ mô bệnh học với một số đặc điểm lâm sàng-giải phẫu bệnh

Bảng 2. Đối chiếu típmô bệnh học với một số đặc điểm lâm sàng-giải phẫu bệnh

Đặc điểm lâm sàng - giải phẫu bệnh		Típmô bệnh học (n,%)		p
		Ống nhỏ	Ống lớn	
HBsAg	Âm tính	31 (64,6)	15 (83,3)	0,140*
	Dương tính	17 (34,4)	3 (16,7)	
AFP huyết thanh (ng/mL)		3,13 (IQR: 2,0 - 5,2)	3,54 (IQR: 2,3 - 4,8)	0,846**
CA19-9 huyết thanh (U/mL)		20,1 (IQR: 9,3 - 61,5)	135 (IQR: 60,9 - 470,5)	0,001**
Kích thước u (cm)		5,12 ± 1,82	6,36 ± 2,50	0,062**
Độ mô học	Biệt hoá cao	0 (0)	0 (0)	0,057***
	Biệt hoá vừa	35 (72,9)	17 (94,4)	
	Kém biệt hoá	13 (27,1)	1 (5,6)	
Típmô đại thể	Thể khối	48 (100)	12 (66,7)	< 0,001***
	Phát triển nội ống	0 (0)	2 (11,1)	
	Thể kết hợp	0 (0)	4 (22,2)	
Giai đoạn pT	pT1-2	37 (77,1)	4 (22,2)	< 0,001****
	pT3-4	11 (22,9)	14 (77,8)	
Xâm nhập mạch	Có	21 (43,8)	13 (72,2)	0,039*
	Không	27 (56,2)	5 (27,8)	
Xâm nhập thần kinh	Có	16 (33,3)	13 (72,2)	0,005*
	Không	32 (66,7)	5 (27,8)	
Nhân vệ tinh trong gan	Có	17 (35,4)	7 (38,9)	0,794*
	Không	31 (64,6)	11 (61,1)	
Di căn hạch	N0	39 (81,3)	7 (38,9)	< 0,001*
	N1	9 (18,8)	11 (61,1)	

*Chi-Square test, **Mann-Whitney U test, ***Phi Cramer's V test, ****Fisher's Exact test

U ng thư biểu mô đường mật trong gan típmô ống lớn có nồng độ CA19-9 huyết thanh trung bình trước mổ, tình trạng xâm nhập mạch, thần kinh và di căn hạch cao hơn típmô ống nhỏ ($p < 0,05$). Về mặt đại thể, thể phát triển nội ống và thể kết hợp hay gặp ở típmô ống lớn. Típmô ống nhỏ hầu hết được phát hiện ở giai đoạn pT1-2 trong

khi típmô ống lớn thường ở giai đoạn pT3-4 ($p < 0,001$). Không tìm thấy mối liên quan giữa tỷ lệ típmô bệnh học với các yếu tố tình trạng nhiễm virus viêm gan B, nồng độ AFP huyết thanh trung bình trước mổ, kích thước u, độ mô học và nhân vệ tinh trong gan ($p > 0,05$).

IV. BÀN LUẬN

Về mặt đại thể, típ ống nhỏ chiếm ưu thế là thể khối, trong khi típ ống lớn còn có thêm kiểu phát triển nội ống và thể kết hợp. Điều này cũng phù hợp với y văn.³ Kích thước khối u trung bình của nhóm nghiên cứu là $5,46 \pm 2,07\text{cm}$, trong đó có 54,5% trường hợp $u \leq 5\text{cm}$ và 45,5% trường hợp $u > 5\text{cm}$. Kết quả này cũng tương đồng với các nghiên cứu khác. Nghiên cứu của tác giả Ma (2020) và cộng sự nghiên cứu 130 bệnh nhân có kích thước u trung bình là $5,4 \pm 3,0\text{cm}$.⁷ Tác giả Nguyễn Thị Duyên và cộng sự (2022) nghiên cứu ở 34 bệnh nhân được phẫu thuật tại Bệnh viện Bạch Mai thấy kích thước u trung bình là $5,63 \pm 2,47\text{cm}$.⁸ Nhiều nghiên cứu đồng thuận rằng kích thước khối u lớn ảnh hưởng đến thời gian sống thêm không bệnh và nguy cơ tái phát sau phẫu thuật của khối u, tăng khả năng xâm nhập mạch bạch huyết và di căn hạch.^{9,10}

Về mô bệnh học, ung thư biểu mô đường mật trong gan típ ống nhỏ thông thường chiếm 68,2%, trong khi típ ống lớn chiếm 19,7%. Kết quả này phù hợp với nghiên cứu của các tác giả khác. Năm 2018, Sigel và cộng sự nghiên cứu 184 bệnh nhân ung thư biểu mô đường mật trong gan cho thấy típ ống nhỏ chiếm 84%, típ ống lớn ít phổ biến hơn với 8%.¹¹ Năm 2019, Nguyễn Cảnh Hiệp và cộng sự nghiên cứu ở 60 bệnh nhân ung thư biểu mô đường mật trong gan cho thấy típ ống nhỏ chiếm tỷ lệ 78,3%, típ ống lớn chiếm 21,6%.¹² Nghiên cứu của Ma và cộng sự (2020) có phần lớn là típ ống nhỏ với 86 trường hợp, 12 trường hợp có kiểu hình típ ống lớn.⁷ Tuy nhiên, Liao và cộng sự (2014) nghiên cứu 189 bệnh nhân ung thư biểu mô đường mật trong gan cho kết quả típ ống nhỏ chiếm tỷ lệ 41% và típ ống lớn chiếm 59%.¹³ Sự khác nhau về yếu tố nguy cơ, bệnh sinh giữa hai típ tạo ra sự khác biệt về tỷ lệ giữa các nghiên cứu, giữa các vùng dịch tễ. Sự khác

biệt này nhấn mạnh tính không đồng nhất của ung thư biểu mô đường mật trong gan. Ung thư biểu mô đường mật trong gan típ ống lớn thường phát triển dạng thâm nhiễm quanh ống mật, dạng nội ống hoặc dạng kết hợp. Về vi thể, mô bệnh học của ung thư biểu mô đường mật trong gan típ ống lớn tương tự đặc điểm vi thể của ung thư biểu mô đường mật vùng rốn gan và ung thư biểu mô đường mật ngoài gan đoạn xa. Mô u gồm cấu trúc ống hoặc tuyến có kích thước lớn hoặc trung bình, đôi khi tạo cấu trúc nhú, được lợp bởi các tế bào biểu mô hình trụ cao, bào tương rộng, sáng màu hoặc ưa toan, thường chế nhầy mạnh, phát triển xâm lấn mô liên kết khoảng cửa, các ống mật, và nhu mô gan kế cận. Xâm nhập quanh thần kinh, mạch bạch huyết và di căn hạch thường gặp. Về kiểu hình miễn dịch, tế bào u dương tính với CK7, CK19 và EMA (ở bào tương tế bào). UTBM đường mật trong gan típ ống nhỏ phát triển tạo khối trong nhu mô gan vùng ngoại vi. Mô u phá huỷ nhu mô gan, xâm lấn đường mật và phát triển kiểu mở rộng, đè đẩy (pushing growth) nhu mô gan lành quanh. Tế bào u hình vuông hoặc trụ thấp, bào tương hẹp chế nhầy ít hoặc không chế nhầy, dương tính với CK7, CK19, EMA thường dương tính lan toả ở bào tương tế bào, nhưng CD56 thường âm tính hoặc dương tính ổ.^{3,11} Bên cạnh đó, nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận 03 trường hợp ung thư biểu mô đường mật vi ống mật. Đây là một dưới típ của ung thư biểu mô đường mật trong gan típ ống nhỏ, xuất phát từ kênh Hering và/hoặc biệt hoá theo hướng vi ống mật (bile ductules). Khối u này được cho là có thể bắt nguồn từ tế bào gốc ở gan. Về mặt đại thể, u phát triển tạo khối, bờ thường không đều, hình răng cưa. Mô u xâm lấn thay thế dần các bè tế bào gan lành. Về vi thể, mô u gồm các tuyến giống ống mật phản ứng, chia nhánh

dạng sừng hươu (> 80%) được lọc bởi các tế bào biểu mô vuông đơn, nhân tròn hoặc bầu dục, chất nhuộm sắc mịn, bào tương hẹp trên nền mô đệm giàu xơ hyalin. Vùng ngoại vi của mô u có thể có kiểu phát triển tạo cấu trúc bè, đám đặc với tế bào u hình đa diện bào tương rộng giống HCC (HCC-like/hepatoid pattern). Tuy nhiên, về mặt hóa mô miễn dịch, tế bào u dương tính với CK7, CK19, CD56, EMA (màng tế bào); nhưng âm tính với các dấu ấn biệt hoá tế bào gan (HepPar1, Arginase-1, AFP, CD10 và CEA đa dòng).³ Về mặt lâm sàng, bệnh nhân thường phát triển trên nền bệnh lý gan mạn tính và thường có tăng nồng độ AFP huyết thanh, trung bình 68,4 ng/mL (1,9 - 1,463 ng/mL).^{3,14} Điều này giải thích vì sao trong nghiên cứu của chúng tôi cả 03 trường hợp UTBM dưới tip vi ống mật đều có tăng nồng độ AFP huyết thanh trước mổ. Trong nghiên cứu này, chúng tôi ghi nhận 05 trường hợp UTBM tuyến-vây, chiếm 7,6%. Đây là một dưới tip hiếm gặp của ung thư biểu mô đường mật trong gan tip ống lớn, dễ chẩn đoán nhầm với các khối u di căn trước phẫu thuật. Khối u được đặc trưng bởi sự kết hợp của ung thư biểu mô tuyến và ung thư biểu mô vảy, có đặc điểm lâm sàng tiến triển và tiên lượng xấu hơn ung thư biểu mô đường mật trong gan nói chung.^{3,15}

Phân độ mô học của ung thư biểu mô đường mật trong gan dựa vào sự hình thành cấu trúc ống tuyến của khối u. Những dưới tip hiếm gặp khác có tiêu chuẩn phân độ riêng theo từng tip mô bệnh học. Nghiên cứu của chúng tôi thấy khối u biệt hóa vừa chiếm 78,8% và kém biệt hóa chiếm 21,2%. Kết quả này tương đồng với các nghiên cứu khác. Tác giả Nguyễn Thị Duyên (2022) cho thấy khối u có biệt hoá vừa chiếm 61,8% và kém biệt hoá chiếm 38,2%.⁸ Altman và cộng sự (2018) nghiên cứu 1263 bệnh nhân từ năm 2000 đến 2014 cho thấy khối u biệt hóa cao chiếm 11%, biệt hóa vừa chiếm 41% và kém biệt hóa chiếm 24%.¹⁶

Mức độ xâm lấn của ung thư biểu mô đường mật trong gan do nhiều yếu tố quyết định, bao gồm kích thước khối u, số lượng u, tình trạng xâm nhập mạch và xâm lấn cơ quan lân cận. Trong 66 trường hợp nghiên cứu, u đơn độc và không xâm nhập mạch chiếm tỷ lệ 61,9%, tỷ lệ xâm nhập phúc mạc tạng là 6,1% và xâm nhập trực tiếp cơ quan lân cận là 9,1%. Nghiên cứu của chúng tôi có kết quả tương đồng với nghiên cứu của một số tác giả. Nghiên cứu của Spolvetaro (2014) cho thấy u đơn độc không có xâm nhập mạch chiếm tỷ lệ cao nhất là 47,9%, u xâm nhập cơ quan lân cận và phúc mạc là 7,8%.¹⁷ Nghiên cứu của Altman (2018) cho thấy u đơn độc, không xâm nhập mạch chiếm tỷ lệ cao nhất là 41%.¹⁶ Tình trạng xâm nhập mạch, thần kinh và di căn hạch là những yếu tố tiên lượng độc lập trong ung thư biểu mô đường mật trong gan. Trong nghiên cứu này, tỷ lệ xâm nhập mạch là 51,5%, xâm nhập thần kinh là 43,9% và di căn hạch là 30,3%. Nghiên cứu của Spolverato (2014) thấy tỷ lệ u xâm nhập mạch là 31,3%, xâm nhập thần kinh là 22,9%, di căn hạch là 39%.¹⁷ Tác giả Ma (2020) ghi nhận u xâm nhập mạch chiếm 10%, xâm nhập thần kinh chiếm 37,4%, di căn hạch là 20,3%.⁷ Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng khá tương đồng với một số tác giả.

So sánh sự khác biệt giữa hai tip ống lớn và ống nhỏ nhận thấy nồng độ CA19-9 huyết thanh trung bình của tip ống lớn là $453,59 \pm 710,76$ U/mL, cao hơn tip ống nhỏ là $101,39 \pm 231,57$ U/mL. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p = 0,001$. Kết quả này phù hợp với nhiều nghiên cứu đã công bố trước đó. Tác giả Ma (2020) ghi nhận tỷ lệ CA19-9 ≥ 39 U/mL trong huyết thanh trước mổ của tip ống lớn cao hơn so với tip ống nhỏ (77,8% và 44,1%) với $p = 0,002$.⁷ Tác giả Nguyễn Thị Duyên (2022) ghi nhận nồng độ CA19-9 trung bình của tip ống lớn cao hơn 11,6 lần tip ống nhỏ.⁸ Về mặt đại thể, tip ống lớn có

Kích thước khối u trung bình là $6,36 \pm 2,50\text{cm}$, tỉ lệ ống nhỏ là $5,12 \pm 1,82\text{cm}$, sự khác biệt về kích thước khối u trung bình giữa hai tỉ lệ mô bệnh học không có ý nghĩa thống kê ($p = 0,062$). Độ biệt hoá của hai tỉ lệ đều chiếm ưu thế là biệt hóa vừa, nhưng tỷ lệ khối u kém biệt hóa của tỉ lệ ống nhỏ cao hơn của tỉ lệ ống lớn (27,2% với 5,6%). Sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê với $p = 0,057$. Tác giả Sigel (2018) cũng cho thấy tỷ lệ khối u kém biệt hóa của tỉ lệ ống nhỏ cao hơn tỷ lệ u độ cao của tỉ lệ ống lớn (27,7% với 14%, $p = 0,002$).¹¹ Ung thư biểu mô đường mật trong gan tỉ lệ ống lớn trong nghiên cứu của chúng tôi đa số là pT3-4 (77,8%), trong khi tỉ lệ ống nhỏ đa số ở giai đoạn pT1-2 (77,1%). Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.

Ung thư biểu mô đường mật trong gan tỉ lệ ống lớn có tỷ lệ xâm nhập mạch, xâm nhập thần kinh và di căn hạch cao hơn tỉ lệ ống nhỏ với tỷ lệ lần lượt là 72,2%; 72,2% và 61,1%, có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Nghiên cứu của tác giả Sigel (2018) cho thấy tỷ lệ di căn hạch, xâm nhập mạch ở nhóm tỉ lệ ống lớn cao hơn tỉ lệ ống nhỏ.¹¹ Điều này phù hợp với các nghiên cứu trên nhiều quốc gia trước đây khi nhận thấy ung thư biểu mô đường mật trong gan tỉ lệ ống lớn thường có giai đoạn pT cao hơn, thường xâm nhập mạch, thần kinh và di căn hạch hơn tỉ lệ ống nhỏ.³

V. KẾT LUẬN

Ung thư biểu mô đường mật trong gan phần lớn là khối u đơn độc với thể khối là tỉ lệ đại thể chiếm ưu thế. Ung thư biểu mô đường mật trong gan tỉ lệ ống nhỏ thông thường hay gặp nhất. Đa số khối u biệt hóa vừa, xâm lấn ở giai đoạn pT1-2. Ung thư biểu mô đường mật trong gan tỉ lệ ống lớn có nồng độ CA19-9 huyết thanh trước mổ, tình trạng xâm nhập mạch, thần kinh, di căn hạch và mức độ xâm lấn của khối u cao hơn nhiều lần so với tỉ lệ ống nhỏ.

LỜI CẢM ƠN

Nguyễn Thị Khuyên được tài trợ bởi Chương trình học bổng đào tạo thạc sĩ, tiến sĩ trong nước của Quỹ Đổi mới sáng tạo Vingroup (VINIF), mã số VINIF.2024.TS.052 và cam kết không xung đột lợi ích từ kết quả nghiên cứu.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2024; 74(3): 229-263. doi:10.3322/caac.21834.
2. European Association for the Study of the Liver. EASL-ILCA Clinical Practice Guidelines on the management of intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Hepatol.* 2023; 79(1): 181-208. doi:10.1016/j.jhep.2023.03.010.
3. Paradis V, Fukayama M, Nakanuma Y. Tumors of the liver and intrahepatic bile ducts. In: *Digestive System Tumours*. Accessed March 18, 2025. <https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Who-Classification-Of-Tumours/Digestive-System-Tumours-2019>.
4. Ilyas SI, Khan SA, Hallemeier CL, Kelley RK, Gores GJ. Cholangiocarcinoma - evolving concepts and therapeutic strategies. *Nat Rev Clin Oncol.* 2018; 15(2): 95-111. doi:10.1038/nrclinonc.2017.157.
5. Banales JM, Marin JJG, Lamarca A, et al. Cholangiocarcinoma 2020: the next horizon in mechanisms and management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2020; 17(9): 557-588. doi:10.1038/s41575-020-0310-z.
6. Amin MB, Edge SB, Greene FL, Byrd DR, Brookland RK. *AJCC Cancer Staging Manual*. Vol 8th. Springer; 2017.
7. Ma B, Meng H, Tian Y, et al. Distinct clinical and prognostic implication of IDH1/2 mutation

and other most frequent mutations in large duct and small duct subtypes of intrahepatic cholangiocarcinoma. *BMC Cancer*. 2020; 20:318. doi:10.1186/s12885-020-06804-6.

8. Duyên NT, Hương NT. Đặc điểm giải phẫu bệnh của ung thư biểu mô đường mật trong gan theo phân loại WHO 2019 tại Bệnh viện Bạch Mai giai đoạn 2019-2022. *Tạp chí Y học Việt Nam*. 2022; 521(2): 45-49. doi:10.51298/vmj.v521i2.4038.

9. Spolverato G, Ejaz A, Kim Y, et al. Tumor Size Predicts Vascular Invasion and Histologic Grade Among Patients Undergoing Resection of Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *J Gastrointest Surg*. 2014; 18(7): 1284-1291. doi:10.1007/s11605-014-2533-1.

10. Kawashima J, Akabane M, Khalil M, et al. Impact of Tumor Size on the Survival Benefit of Anatomic Versus Non-Anatomic Resection for Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *Ann Surg Oncol*. Published online April 15, 2025. doi:10.1245/s10434-025-17270-4.

11. Sigel CS, Drill E, Zhou Y, et al. Intrahepatic Cholangiocarcinomas Have Histologically and Immunophenotypically Distinct Small and Large Duct Patterns. *Am J Surg Pathol*. 2018; 42(10): 1334-1345. doi:10.1097/PAS.0000000000001118.

12. Canh HN, Takahashi K, Kosaka K, Sato Y, Harada K. Classification of intrahepatic cholangiocarcinoma microenvironment based

on immune cell and tumor stromal features. *J Hepatol*. 2019; 70(1): e372-e373. doi:10.1016/S0618-8278(19)30728-5.

13. Liao JY, Tsai JH, Yuan RH, Chang CN, Lee HJ, Jeng YM. Morphological subclassification of intrahepatic cholangiocarcinoma: etiological, clinicopathological, and molecular features. *Mod Pathol*. 2014; 27(8): 1163-1173. doi:10.1038/modpathol.2013.241.

14. Brunt E, Aishima S, Clavien PA, et al. cHCC-CCA: Consensus terminology for primary liver carcinomas with both hepatocytic and cholangiocytic differentiation. *Hepatology*. 2018; 68(1): 113-126. doi:10.1002/hep.29789.

15. Torbenson M, Roger Moreira RM, Lizhi Zhang LZ. *Surgical Pathology of the Liver*. LWW; 2018.

16. Altman AM, Kizy S, Marmor S, Huang JL, Denbo JW, Jensen EH. Current survival and treatment trends for surgically resected intrahepatic cholangiocarcinoma in the United States. *J Gastrointest Oncol*. 2018; 9(5): 942-952. doi:10.21037/jgo.2017.11.06.

17. Spolverato G, Kim Y, Alexandrescu S, et al. Is Hepatic Resection for Large or Multifocal Intrahepatic Cholangiocarcinoma Justified? Results from a Multi-Institutional Collaboration. *Ann Surg Oncol*. 2015; 22(7): 2218-2225. doi:10.1245/s10434-014-4223-3.

Summary

HISTOPATHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF INTRAHEPATIC CHOLANGIOCARCINOMA ACCORDING TO THE 2019 WHO CLASSIFICATION AT K HOSPITAL

This study describes the histopathological characteristics and evaluates the correlation between histological subtypes and clinical-pathological features of intrahepatic cholangiocarcinoma according to the 2019 WHO classification. We conducted a cross-sectional descriptive study on 66 patients diagnosed with and treated for ICC at K Hospital from January 2023 to February 2025. The mean age of the patients was 59.95 ± 10.76 years old, with a male-to-female ratio of 1.87:1. The mean preoperative CA19-9 level was 202.02 ± 449.78 U/mL. The mean tumor size was 5.46 ± 2.07 cm. The small duct type was the most frequent (68.2%), followed by the large duct type (19.7%), the cholangiocarcinoma subtype (4.5%), and the adenosquamous subtype (7.6%). Moderately differentiated tumors accounted for 78.8%. Vascular invasion, perineural invasion, and lymph node metastasis were observed in 51.5%, 43.9%, and 30.3% of cases, respectively. Most tumors were classified as pT1-2 stage (84.8%). The large duct type ICC had significantly higher preoperative serum CA19-9 levels, vascular invasion, perineural invasion, lymph node metastasis, and tumor invasiveness than the small duct type ($p < 0.05$). No significant difference was found among histological subtypes concerning HBV infection, preoperative serum AFP levels, tumor size, histological grade, or satellite nodules in the liver.

Keywords: Intrahepatic cholangiocarcinoma, large duct, small duct.