

UNG THƯ BIỂU MÔ TUYẾN DẠNG GAN NGUYÊN PHÁT TẠI PHỔI

Nguyễn Thị Khuyên^{1*}, Lê Thị Hải Yến², Hoàng Ngọc Mai³,
Trần Ngọc Minh³, Nguyễn Văn Hưng³, Đoàn Minh Khuy⁴, Nguyễn Văn Tài⁵

DOI: 10.38103/jcmhch.76.11

TÓM TẮT

Ung thư biểu mô tuyến dạng gan của phổi (Hepatoid adenocarcinoma of lung - HAL) rất hiếm gặp, được định nghĩa là một khối u nguyên phát tại phổi sản xuất alpha - fetoprotein (AFP) - một loại protein được sản xuất chủ yếu ở gan và không có trong phổi. Hình ảnh mô bệnh học của HAL cũng gợi ý đến ung thư biểu mô tế bào gan (Hepatocellular carcinoma - HCC) khi di căn đến phổi. Ở đây, chúng tôi báo cáo một trường hợp bệnh nhân nam, 56 tuổi, có khối u ở phổi với chẩn đoán mô bệnh học và hóa mô miễn dịch là ung thư biểu mô tuyến dạng gan nguyên phát tại phổi. Bệnh nhân không tìm thấy tổn thương tại các cơ quan khác. Trường hợp này cho thấy chẩn đoán HAL là một thách thức, đòi hỏi chẩn đoán phân biệt HAL với HCC di căn tới phổi.

Từ khóa: Ung thư biểu mô tuyến dạng gan, phổi.

ABSTRACT

PRIMARY PULMONARY HEPATOID ADENOCARCINOMA

Nguyen Thi Khuyen^{1*}, La Thi Hai Yen², Hoang Ngoc Mai³,
Tran Ngoc Minh³, Nguyen Van Hung³, Doan Minh Khuy⁴, Nguyen Van Tai⁵

Primary hepatoid adenocarcinoma of the lung (HAL) is a rare type of adenocarcinoma, which can be defined as a primary alpha - fetoprotein - producing lung tumor. Histology of HAL resembles typical hepatocellular carcinoma (HCC) when it is metastatic to the lung. Herein, we report a case of a 56 - year - old male who was a lung mass with pathologically diagnosed as primary pulmonary hepatoid adenocarcinoma. No other lesions were found. This case shows the diagnosis of HAL is a challenge, requiring differentiation of metastasis HCC.

Key words: Hepatoid adenocarcinoma, lung.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư biểu mô tuyến dạng gan (Hepatoid adenocarcinoma - HAC) là một loại u hiếm gặp, sản xuất alpha - fetoprotein (AFP), được Ishikura báo cáo lần đầu vào năm 1985 [1]. Mô u gợi hình

ảnh của ung thư biểu mô tế bào gan (Hepatocellular Carcinoma - HCC), nên việc phân biệt HAC và HCC di căn là cần thiết và cần sử dụng tới hóa mô miễn dịch. Loại u này có thể gặp ở nhiều cơ quan khác

¹Trung tâm Giải phẫu bệnh - Sinh học phân tử, Bệnh viện K

²Trường Đại Học Y Hà Nội

³Khoa giải phẫu bệnh, Bệnh viện Đại Học Y Hà Nội

⁴Trung tâm Giải phẫu bệnh - Tế bào học, Bệnh viện Bạch Mai

⁵Khoa Nội 1 - Bệnh viện K

- Ngày nhận bài: 26/11/2021; Ngày phản biện: 22/12/2021;

- Ngày đăng bài: 01/02/2022

- Tác giả liên hệ: Nguyễn Thị Khuyên

- Email: khuyennghuyenhmu080692@gmail.com

- SĐT: 0947.987.683

Bệnh viện Trung ương Huế

nhau như dạ dày (63%), buồng trứng (10%) [2], phổi (5%), túi mật (4%), tụy (4%), tử cung (4%) [3]. Phổi là một trong những vị trí hiếm gặp nhất với 65 trường hợp được báo cáo trong y văn cho tới nay [4]. Ở đây, chúng tôi báo cáo một trường hợp bệnh nhân nam, 56 tuổi, phát hiện khối u ở phổi trái với kết quả mô bệnh học và hóa mô miễn dịch sau mổ là ung thư biểu mô tuyến dạng gan nguyên phát tại phổi.

II. BÁO CÁO CA BỆNH

Bệnh nhân nam, 56 tuổi, tiền sử hút thuốc lá 30 bao/năm, vào viện tháng 4 năm 2018 vì ho khan, ho tăng về đêm, bệnh diễn biến khoảng 5 tháng nay. Khám lâm sàng ngoài các triệu chứng trên không phát hiện gì đặc biệt.



Kết quả các xét nghiệm cận lâm sàng, giá trị (giới hạn bình thường):

Sinh hóa sinh máu: AST 18.9 (< 37) U/L, ALT 20.2 (< 40) U/L, bilirubin toàn phần 16.7 (< 19) $\mu\text{mol/L}$, bilirubin trực tiếp 1.4 (< 4.3) $\mu\text{mol/L}$, AFP 222.7 (< 20) ng/mL, AFP - L3 88.2%, PIVKAI 35mAU/mL.

Xét nghiệm miễn dịch: HbsAg, HCV Ab, HIV Ag/Ab âm tính.

Chụp cắt lớp vi tính lồng ngực: Đỉnh phổi trái khối tăng tỷ trọng kích thước 18 x 13mm, bờ tua gai, co kéo xung quanh, tổn thương nằm sát màng phổi thành. Không thấy khối choán chỗ hay hạch to trong trung thất (**Hình 1A**).



Hình 1: (A - Chụp cắt lớp vi tính ngực) Đỉnh phổi trái có khối tăng tỷ trọng kích thước 18 x 13mm, bờ tua gai, co kéo xung quanh và nằm sát màng phổi thành. (B - Đại thể) Phía ngoại vi sát màng phổi trái có khối u kích thước 2 x 1.5 x 1.3cm, ranh giới không rõ, diện cắt qua màu trắng xám, chắc, u đầy lõi nhưng chưa phá vỡ lá tạng màng phổi.

Các xét nghiệm khác trong giới hạn bình thường. Bệnh nhân được chẩn đoán lâm sàng trước mổ là U phổi trái, cT1bN0Mx, chưa loại trừ di căn từ gan và được tiến hành phẫu thuật.

III. KẾT QUẢ MÔ BỆNH HỌC

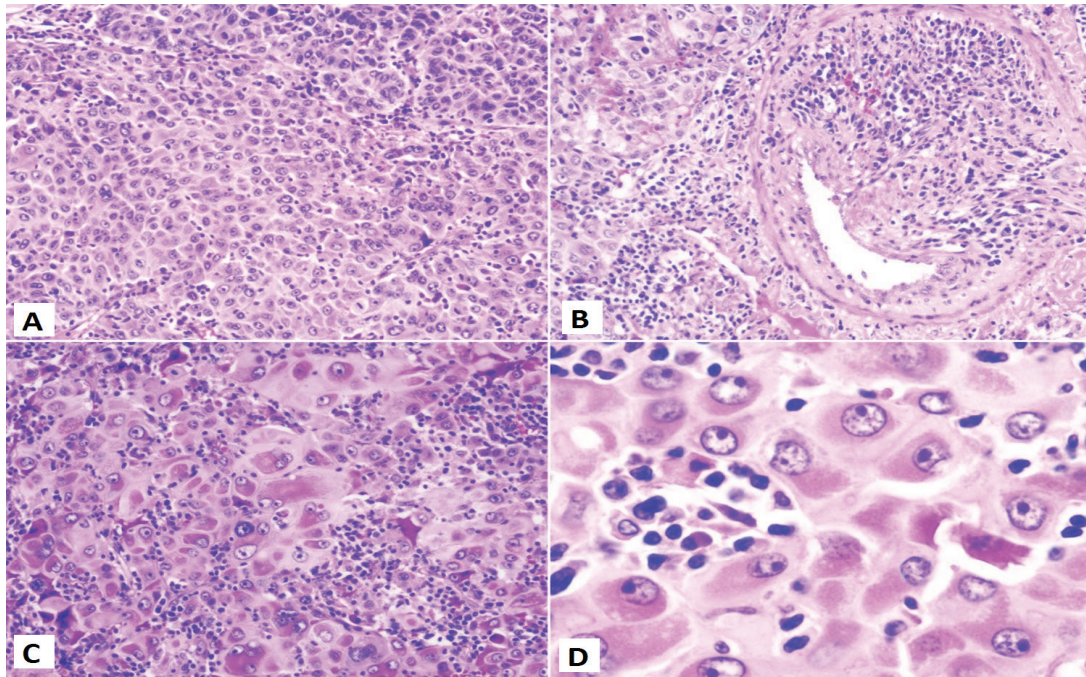
Đại thể: Phía ngoại vi sát màng phổi trái có khối u kích thước 2 x 1.5 x 1.3cm, ranh giới không rõ, diện cắt qua màu trắng xám, chắc, u đầy lõi nhưng chưa phá vỡ lá tạng màng phổi (**Hình 1B**).

Vi thể: Mô u gồm các tế bào u hình đa diện, nhân lớn, chất nhiễm sắc thô, hạt nhân rõ, bào

trương rộng, ưa toan, sắp xếp chủ yếu tạo cấu trúc đặc, nhiều nhân chia, mô u xâm nhập mạch máu. Mô đệm u xâm nhập rải rác tế bào viêm mạn tính (**Hình 2**).

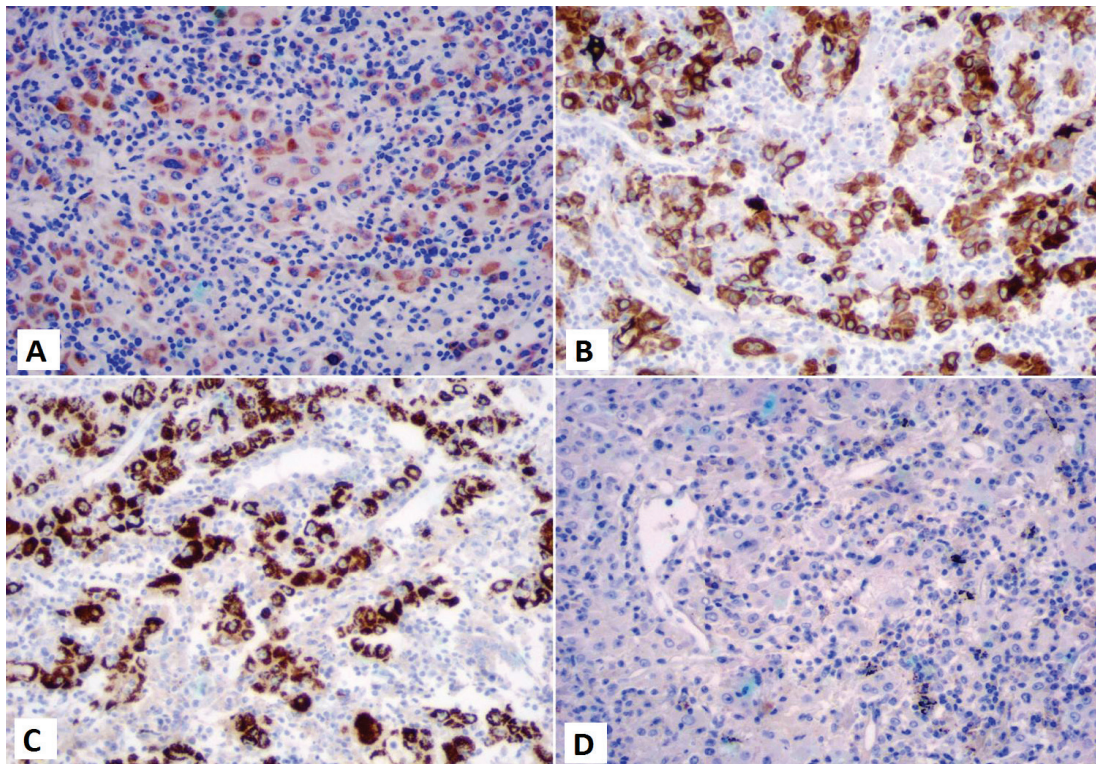
Hóa mô miễn dịch: các tế bào u dương tính với các dấu ấn CK7, TTF-1, HepPar-1; âm tính với Glypican-3, CK19 (**Hình 3**).

Kết luận chẩn đoán mô bệnh học: Hình ảnh mô bệnh học và hóa mô miễn dịch phù hợp với ung thư biểu mô tuyến dạng gan nguyên phát tại phổi. Bệnh nhân sau mổ 4 tuần được xét nghiệm lại nồng độ AFP huyết thanh là 33 ng/mL.



Hình 2: Mô bệnh học (Hematoxylin - Eosin, A, Bx100, Cx200, Dx400).

Mô u sắp xếp chủ yếu tạo cấu trúc đặc, nhiều nhân chia (A), gồm các tế bào u hình đa diện, nhân lớn, chất nhiễm sắc thô, hạt nhân rõ, bào tương rộng, ưa toan, chứa giọt cầu hyaline, mô đệm u xâm nhập rải rác lympho - tương bào (C, D). Mô u xâm nhập mạch máu (B).



Hình 3: Hóa mô miễn dịch (x100). Mô u dương tính với CK7 (A), TTF-1 (B), Hepar-1 (C); âm tính với Glypican-3 (D).

IV. BÀN LUẬN

HAL là một khối u ác tính được Ishikura và cộng sự mô tả lần đầu vào năm 1990 [5] với 5 trong 7 trường hợp ung thư biểu mô (UTBM) tuyến của phổi sản xuất AFP được chẩn đoán với hai đặc điểm: 1) UTBM tuyến tụy nhú hoặc tuyến nang điển hình, và 2) Có thành phần UTBM giống HCC và sản xuất AFP. Tuy nhiên, các báo cáo sau đó đã mô tả HAL là một phần của UTBM thần kinh nội tiết hoặc tế bào nhân thay vì UTBM tuyến [6, 7]. Mặt khác, có những bệnh nhân không tăng nồng độ AFP huyết thanh nhưng cả hình ảnh mô bệnh học và hóa mô miễn dịch đều phù hợp để chẩn đoán HAL [8 - 11]. Chính vì vậy, vào năm 2014, Haninger và cộng sự [12] đã thay đổi tiêu chuẩn chẩn đoán HAL, gồm: 1) Khối u có thể là HAC đơn thuần hoặc có thành phần UTBM tuyến tụy nhú hoặc tuyến nang, tế bào nhân hoặc UTBM thần kinh nội tiết; và 2) Sự bộc lộ AFP là không bắt buộc để chẩn đoán nếu các dấu ấn biệt hóa tế bào gan khác được bộc lộ với mô u.

Cho đến tháng 1 năm 2021, đã có 65 trường hợp HAL được báo cáo [4]. Về mặt lâm sàng, độ tuổi trung bình tại lúc được chẩn đoán của bệnh là $64,11 \pm 11,7$, nam giới chiếm ưu thế và nghiện hút thuốc lá nặng. Kích thước trung bình của khối u là 6,8cm (dao động từ 1 - 20cm). Trong hầu hết các trường hợp, khối u khi được chẩn đoán đều lớn hơn 3cm và thường nằm ở thùy trên bên phải (44%), điều đó cho thấy bệnh nhân thường được phát hiện bệnh ở giai đoạn muộn. Đa số các bệnh nhân ở giai đoạn muộn, tiên lượng xấu có thể gặp di căn xương sườn, cột sống, tuyến thượng thận, não, gan. Nồng độ AFP huyết thanh trước điều trị tăng rõ rệt ở 22/26 bệnh nhân được làm xét nghiệm AFP. Mặc dù, sự bộc lộ AFP với mô u không còn là một trong số những tiêu chuẩn chẩn đoán theo Haninger, nhưng nồng độ AFP huyết thanh cao có thể gợi ý đến HAL ở những bệnh nhân nam giới, lớn tuổi, hút thuốc, có khối ở phổi [13].

Vì các đặc điểm mô bệnh học của HAL và HCC rất giống nhau với các tế bào u hình đa diện, bào tương rộng, ưa toan, hạt nhân rõ; và phổi là một trong những vị trí di căn hay gặp nhất của HCC,

nên sự bộc lộ hóa mô miễn dịch và chụp cắt lớp vi tính lồng ngực và ổ bụng rất có ý nghĩa trong việc phân biệt HAL và HCC di căn phổi. Về mặt chẩn đoán hình ảnh, không có đặc điểm đặc trưng của HAL trên Xquang và cắt lớp vi tính lồng ngực [8]. Tuy nhiên, cắt lớp vi tính có thể được sử dụng để phát hiện vị trí của khối u, nhưng nếu có nhiều khối u ở nhiều vị trí khác nhau sẽ khó xác định được vị trí của khối u nguyên phát. Về mặt hóa mô miễn dịch, năm 2014, Haninger và cộng sự [12] đã sử dụng một bảng danh sách các dấu ấn để phân biệt 5 trường hợp HAL và HCC. Trong đó, giống như HCC, HAL cũng bộc lộ CK8, CK18, AFP và HepPar-1, dương tính bào tương với TTF-1 và không bộc lộ với CK14. Trái lại, không như HCC, HAL dương tính với CK5/6, CK7, CK19, CK20 và Napsin A. Các tế bào u trong HCC ngoài dương tính với các dấu ấn như HepPar-1, Glypican-3, Arginase-1, bộ ba dấu ấn này thường dùng trong lâm sàng để chẩn đoán phân biệt HCC với ung thư biểu mô di căn khác [14]. Ngoài ra, mô u cũng bộc lộ với TTF-1 do phản ứng chéo với một loại protein có trọng lượng phân tử 160.000Da trong bào tương [15], còn HepPar-1 dương tính trong HAL cho thấy có sự biệt hóa tế bào gan trong HAL [16,17]. Tuy nhiên, trong nhiều trường hợp HAC (đặc biệt là tại phổi và dạ dày) cho thấy HepPar-1 âm tính, điều này thể liên quan đến mức độ biệt hóa tế bào gan, đặc biệt trong các trường hợp di căn hoặc tái phát, tỷ lệ khối u âm tính với HepPar-1 khoảng 88-100% [18,19]. Nồng độ AFP huyết thanh tăng cao được nhấn mạnh là đặc điểm đặc trưng nhất cho HAC bên cạnh hình thái học [1]. Trong các trường hợp được báo cáo cho thấy nồng độ AFP huyết thanh có thể bình thường, tăng nhẹ cho đến tăng rất cao và không phải lúc nào nồng độ AFP huyết thanh cũng tăng cao trong các trường hợp HAC nói chung và HAL nói riêng. Ở trường hợp của chúng tôi, bệnh nhân nam, 56 tuổi, tiền sử hút thuốc lá 30 bao/năm, khối u ở phổi trái, nồng độ AFP huyết thanh tăng cao, có hình ảnh mô bệnh học và hóa mô miễn dịch phù hợp với HAL và cũng tương tự các trường hợp đã được báo cáo trước đó.

HAL là một loại u rất đa hình, vì vậy, hiện nay vẫn chưa có phác đồ điều trị cụ thể. Phác đồ phổ biến nhất cho các bệnh nhân HAL là: phẫu thuật cắt bỏ, hóa trị và xạ trị. Trong số tất cả các trường hợp HAL đã công bố, bệnh nhân chẩn đoán ở giai đoạn sớm có liên quan tốt đến thời gian sống không bệnh sau điều trị phẫu thuật. Đối với những bệnh nhân ở giai đoạn muộn, bệnh nhân vẫn có thể được điều trị hỗ trợ với hóa trị (phối hợp sorafenib và thuốc nhóm platinum - based) và xạ trị để kiểm soát khối u lâu dài [20,21].

V. KẾT LUẬN

Tóm lại, HAL là một khối u hiếm gặp sản xuất AFP và có hình thái giống HCC di căn. Việc phân biệt với HCC di căn cần kết hợp giữa đặc điểm mô bệnh học, hóa mô miễn dịch và chẩn đoán hình ảnh. Hơn nữa, nồng độ AFP huyết thanh tăng cao không phải là điều kiện tiên quyết để chẩn đoán HAL trên lâm sàng, nhưng có thể gợi ý HAL ở những bệnh nhân có khối u tại phổi. Việc điều trị HAL còn nhiều khó khăn, nhưng phối hợp giữa phẫu thuật, hóa trị và xạ trị có thể cải thiện thời gian sống thêm cho bệnh nhân.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Ishikura H, Fukasawa Y, Ogasawara K, Natori T, Tsukada Y, Aizawa M. An AFP - producing gastric carcinoma with features of hepatic differentiation. A case report. Cancer. 1985;56(4):840-848.
2. Ishikura H, Scully RE. Hepatoid carcinoma of the ovary. A newly described tumor. Cancer. 1987;60(11):2775-2784.
3. Metzgeroth G, Ströbel P, Baumbusch T, Reiter A, Hastka J. Hepatoid adenocarcinoma - review of the literature illustrated by a rare case originating in the peritoneal cavity. Onkologie. 2010;33(5):263-269.
4. Lei L, Yang L, Xu Y-Y, et al. Hepatoid adenocarcinoma of the lung: An analysis of the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) database. Open Med (Wars). 2021;16(1):169-174.
5. Ishikura H, Kanda M, Ito M, Nosaka K, Mizuno K. Hepatoid adenocarcinoma: a distinctive histological subtype of alpha - fetoprotein-producing lung carcinoma. Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol. 1990;417(1):73-80.
6. Kishimoto T, Yano T, Hiroshima K, Inayama Y, Kawachi K, Nakatani Y. A case of * - fetoprotein - producing pulmonary carcinoma with restricted expression of hepatocyte nuclear factor-4* in hepatoid foci: a case report with studies of previous cases. Hum Pathol. 2008;39(7):1115-1120.
7. Hiroshima K, Iyoda A, Toyozaki T, et al. Alpha - fetoprotein - producing lung carcinoma: report of three cases. Pathol Int. 2002;52(1):46-53.
8. Wu Z, Upadhyaya M, Zhu H, Qiao Z, Chen K, Miao F. Hepatoid adenocarcinoma: computed tomographic imaging findings with histopathologic correlation in 6 cases. J Comput Assist Tomogr. 2007;31(6):846-852.
9. Fornasa F. Soft - Tissue Localization of Hepatoid Adenocarcinoma: First Case Report. Case Rep Oncol. 2010;3(2):212-217.
10. Khozin S, Roth MJ, Rajan A, et al. Hepatoid carcinoma of the lung with anaplastic lymphoma kinase gene rearrangement. J Thorac Oncol. 2012;7(11):e29-31.
11. Grossman K, Beasley MB, Braman SS. Hepatoid adenocarcinoma of the lung: Review of a rare form of lung cancer. Respir Med. 2016;119:175-179.
12. Haninger DM, Kloecker GH, Bousamra Ii M, Nowacki MR, Slone SP. Hepatoid adenocarcinoma of the lung: report of five cases and review of the literature. Mod Pathol. 2014;27(4):535-542.
13. Yang K, Jiang H, Li Q. Primary pulmonary hepatoid adenocarcinoma. Medicine (Baltimore). 2019;98(14).
14. Timek DT, Shi J, Liu H, Lin F. 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*. 2012;138(2):203-210.
15. Gu K, Shah V, Ma C, Zhang L, Yang M. Cytoplasmic immunoreactivity of thyroid transcription factor-1 (clone 8G7G3/1) in hepatocytes: true positivity or cross-reaction? *Am J Clin Pathol*. 2007;128(3):382-388.
16. Wang L, Vuolo M, Suhrland MJ, Schlesinger K. HepPar1, MOC-31, pCEA, mCEA and CD10 for Distinguishing Hepatocellular Carcinoma vs. Metastatic Adenocarcinoma in Liver Fine Needle Aspirates. *ACY*. 2006;50(3):257-262.
17. Wee A. Diagnostic utility of immunohistochemistry in hepatocellular carcinoma, its variants and their mimics. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2006;14(3):266-272.
18. Gao YB, Zhang DF, Jin XL, Xiao JC. Preliminary study on the clinical and pathological relevance of gastric hepatoid adenocarcinoma. *J Dig Dis*. 2007;8(1):23-28.
19. Terracciano LM, Glatz K, Mhawech P, et al. Hepatoid adenocarcinoma with liver metastasis mimicking hepatocellular carcinoma: an immunohistochemical and molecular study of eight cases. *Am J Surg Pathol*. 2003;27(10):1302-1312.
20. Wang S, Li M, Chen H, Li J, Zeng Q. FDG PET/CT in Hepatoid Adenocarcinoma of the Lung. *Clin Nucl Med*. 2016;41(7):e340-341.
21. Shaib W, Sharma R, Mosunjac M, Farris AB, El Rayes B. Hepatoid adenocarcinoma of the lung: a case report and review of the literature. *J Gastrointest Cancer*. 2014;45 Suppl 1:99-102.